

# BESLENME VE DİYETETİKTE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Editör: Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU



## YAZARLAR

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU

Dr. Öğr. Üyesi Gökçen DOĞAN

Dr. Öğr. Üyesi Gülşen ÖZDURAN

Dr. Öğr. Üyesi Ezgi SAKAR SCHOİNAS

Arş. Gör. Dr. Gül Eda KILINÇ

Öğr. Gör. Dilara Serarslan YILMAZ

Uzm. Dyt. Cahit ERKUL

Uzm. Dyt. Aylin BÜLBÜL

Uzm. Dyt. Elifnur GÜNDÜZ

Dyt. Aleyna KÖMÜRCÜOĞLU

Dyt. Hatice Kübra İLKUTLU

ISBN: 978-625-5923-17-2

Ankara -2025

# BESLENME VE DİYETETİKTE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

## EDİTÖR

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU  
ORCID ID:0000-0003-3101-7342

## YAZARLAR

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU<sup>1</sup>

Dr. Öğr. Üyesi Gökçen DOĞAN<sup>2</sup>

Dr. Öğr. Üyesi Gülşen ÖZDURAN<sup>3</sup>

Dr. Öğr. Üyesi Ezgi SAKAR SCHOİNAS<sup>4</sup>

Arş. Gör. Dr. Gül Eda KILINÇ<sup>5</sup>

Öğr. Gör. Dilara Serarslan YILMAZ<sup>6</sup>

Uzm. Dyt. Cahit ERKUL<sup>7</sup>

Uzm. Dyt. Aylin BÜLBÜL<sup>8</sup>

Uzm. Dyt. Elifnur GÜNDÜZ<sup>9</sup>

Dyt. Aleyna KÖMÜRCÜOĞLU<sup>10</sup>

Dyt. Hatice Kübra İLKUTLU<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Beslenme Bilimleri A. D. Samsun, Türkiye  
aliye.ozenoglu@omu.edu.tr  
ORCID ID: 0000-0003-3101-7342

<sup>2</sup>Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, Ankara, Türkiye, gokcen.dogan@lokmanhekim.edu.tr  
ORCID ID: 0000-0001-8690-1341

<sup>3</sup>Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü  
Yakın Doğu Üniversitesi, DESAM Araştırma Enstitüsü, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, Mersin 10, Türkiye,  
glsn\_ozdrn@hotmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-9406-3165

<sup>4</sup>İstanbul Galata Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, dyt.ezgisakar@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-8277-6157

<sup>5</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Samsun, Türkiye, guleda.kilinc@omu.edu.tr  
ORCID ID: 0000-0002-9068-3081

<sup>6</sup>Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye, dilara.serarslan@yeditepe.edu.tr  
ORCID ID: 0000-0002-7821-2535

<sup>7</sup>Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs, Mersin 10, Türkiye  
dyt.cahit@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0003-0940-1129

<sup>8</sup>Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye, aylinbulbul98@gmail.com  
ORCID:0000-0002-4754-0149

<sup>9</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Abdülhamit Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beslenme ve Diyet Bölümü, İstanbul, Türkiye,  
dyt.gunduzelifnur@gmail.com  
ORCID ID: 0009-0001-8830-5188

<sup>10</sup>Özel Kurum, Hatay, Türkiye, aleynakmrc16@gmail.com  
ORCID ID: 0009-0007-5591-5223

<sup>11</sup>Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, Ankara, Türkiye, 231710008@lhu.edu.tr  
ORCID ID: 0009-0002-9759-488X

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14882829>



Copyright © 2025 by UBAK publishing house  
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or  
transmitted in any form or by  
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical  
methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of  
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses  
permitted by copyright law. UBAK International Academy of Sciences Association  
Publishing House®  
(The Licence Number of Publicator: 2018/42945)

E mail: [ubakyayinevi@gmail.com](mailto:ubakyayinevi@gmail.com)

[www.ubakyayinevi.org](http://www.ubakyayinevi.org)

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.  
UBAK Publishing House – 2025©

**ISBN: 978-625-5923-17-2**

February / 2025

Ankara / Turkey

## ÖNSÖZ

Beslenme, insan sağlığının temel taşıdır. Tarih boyunca hastalıkların önlenmesi, tedavisi ve yaşam kalitesinin artırılmasında beslenmenin rolü her zaman önemli olmuştur. Ancak günümüz dünyasında beslenme artık yalnızca sağlıklı kalmak için değil, kronik hastalıklarla mücadelede, zihinsel performansı artırmada, hatta uzayda yaşamın sürdürülebilirliği açısından da kritik bir faktör haline gelmiştir.

Bu kitap, beslenme biliminin güncel ve merak uyandıran konularına bilimsel bir bakış sunmak amacıyla hazırlanmıştır. Yağ ve şeker bağımlılığından, otizm spektrum bozukluğunda farklı diyet modellerinin etkilerine; çölyak hastalığında demir eksikliğinden, kardiyovasküler hastalıklarla mücadelede besinlerin rolüne kadar geniş bir perspektif sunmaktadır. Aynı zamanda, uzayda beslenme gibi geleceğin sağlık politikalarını şekillendirebilecek konulara da yer verilmiştir.

Bilim insanları ve sağlık profesyonelleri, her geçen gün beslenmenin biyokimyasal, fizyolojik ve hatta psikolojik etkilerini daha iyi anlamaktadır. Günümüzde artık bir besinin sadece kalori değerinden değil, içerdiği biyoaktif bileşenlerden, bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerinden ve hastalık süreçlerindeki rolünden de bahsedilmektedir. Bu nedenle, beslenme bilimi dinamik bir alan olup sürekli gelişmekte ve yeni bilimsel veriler ışığında güncellenmektedir. Bu eser, beslenme ve diyetetik alanında çalışan akademisyenler, araştırmacılar, öğrenciler ve sağlık profesyonelleri için güncel bilimsel verilerle desteklenmiş kapsamlı bir kaynak niteliğindedir. Her birisi kendi alanında uzman araştırmacılar tarafından kaleme alınan bölümler,

bilimsel doğruluk ve titizlik çerçevesinde ele alınmış, okuyucunun kolayca anlayabileceği bir dille sunulmuştur.

Beslenme bilimi, sadece bireysel sağlığı değil, aynı zamanda toplum sağlığını, sürdürülebilir beslenme politikalarını ve gelecekteki yaşam biçimlerimizi de şekillendiren bir disiplindir. Bu kitabın, alana katkı sağlamasını ve okurlarımıza yeni bir perspektif kazandırmasını umut ediyoruz.

Sevgi ve bilimle,

**Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU**





## **İÇİNDEKİLER**

ÖNSÖZ ..... v

İÇİNDEKİLER ..... viii

### **BÖLÜM 1**

YAĞ VE ŞEKER BAĞIMLILIĞI .....(1-25)

Cahit ERKUL

Aliye ÖZENOĞLU

### **BÖLÜM 2**

PATLICAN (*Solanum Melongena L.*) VE SAĞLIK ÜZERİNE  
ETKİLERİ.....(26-49)

Aleyna KÖMÜRCÜOĞLU

Gülşen ÖZDURAN

### **BÖLÜM 3**

ÇÖLYAK HASTALIĞINDA DEMİR EKSİKLİĞİ  
ANEMİSİ.....(50-64)

Aylin BÜLBÜL

Dilara Serarslan YILMAZ

### **BÖLÜM 4**

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA FARKLI DİYET  
MODELLERİNİN ETKİLERİ .....(65-100)

Hatice Kübra İLKUTLU

Gökçen DOĞAN

## **BÖLÜM 5**

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE  
BESLENME TEDAVİSİ.....(101-140)

Elifnur GÜNDÜZ

## **BÖLÜM 6**

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDA ANTOSİYANİNLERİN  
ROLÜ.....(141-167)

Gül Eda KILINÇ

Aliye ÖZENOĞLU

## **BÖLÜM 7**

UZAY BESİNLERİ VE UZAYDA BESLENMENİN  
ASTRONOTLARIN SAĞLIĞI AÇISINDAN  
DEĞERLENDİRİLMESİ.....(168-183)

Ezgi SAKAR SCHOİNAS

# BÖLÜM 1

## YAĞ VE ŞEKER BAĞIMLILIĞI

Uzm. Dyt. Cahit ERKUL  
Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU

### GİRİŞ

Obezite, İkinci Dünya Savaşı'nın bitmesinden bu yana en büyük sağlık sorunu haline gelmiş, morbiditeyi artırmış ve beklenen yaşamı düşürmüştür (WHO, 2018). Obezite, kardiyovasküler hastalık, diyabet, kanser gibi kronik sağlık sorunlarına neden olan majör bir faktördür (Johnson vd., 2017).

Tıp, beslenme, nörobilim, psikoloji, sosyoloji ve halk sağlığı gibi birçok disiplin, “obezite salgını” ile ilişkili sosyal ve ekonomik yükü tersine çevirmek için uğraşmaktadır. Obezite salgını sadece gelişmiş ülkeleri değil, nüfusun %30'u veya fazlası kilolu veya obez kategorisinde olan az gelişmiş ülkeleri de etkilemektedir (WHO, 2018).

Obezite salgınının hızla artmasından sorumlu tutulan faktörlere ilişkin iki teori ileri sürülmüştür:

- (1) Sedanter yaşam tarzındaki artış,
- (2) Ucuz ve lezzetli yiyeceklere erişim kolaylığı.

Bazı araştırmacılar sedanter yaşam tarzındaki artışın tek başına salgını açıkladığını iddia ederek, avcı-toplayıcı atalarımıza kıyasla modern yaşamda besin tüketimine göre enerji harcamasının azaldığını savunmaktadır (Wiss vd., 2018).

Birçok çalışma fiziksel hareketsizlik, televizyon izleme saatleri ve obezite arasında doğrudan ilişki olduğunu desteklemektedir (Bejarano vd., 2021; Guo vd., 2020; Suminski vd., 2019).

İkinci teori, son yıllarda giderek artan son derece lezzetli yiyeceklerin varlığı ve tüketimidir. Araştırmalar, evde zaman harcayarak hazırlanan normal yeme davranışının, kolay erişilen, ucuz ve pratik “atıştırılmalık” gıdalarla değiştiğini ve bunun “yemek ortamı” ve “obezite” ile bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur (Hall, 2018).

Bundan başka, süpermarket raflarına her yıl çok sayıda yeni ürün eklenmektedir. Gıda ürünlerine eklenen rafine şeker ve/veya yağlar, enerji yoğunluğunu artırırken maliyetleri de azaltmıştır. İşlenmiş gıdaların tüketiminin özellikle çocuklarda artması toplum sağlığı bakımından endişe vericidir (Welsh vd., 2017).

Davranışsal ve yaşam tarzı müdahaleleri, obezite için ana “tedavi” olmaya devam ederken, diyetle ilgili zorluk yaşandığı da bir gerçektir. Çeşitli çalışmalar, yüksek oranda işlenmiş gıdaların bağımlılık yapabildiğini, hedonik mekanizmaların obezitenin patogeneğinde kritik rol oynayabileceğini göstermektedir (Williamson, 2017; Lee ve Dixon, 2017; Camacho ve Ruppel, 2017).

Bu bölümde, yağ ve şeker bağımlılığı ile ilgili mekanizmaların güncel literatür bilgileri ışığında açıklanması amaçlanmıştır.

## **Ödül Yolaklarının Nörobiyolojisi**

Besleme davranışında, hipotalamus, dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC), amigdala, striatum ve orta beyin etkilidir. Bu sistemler birlikte, hem homeostatik gıda tüketimi (yani enerji depoları

ve enerji talepleriyle ilgili sinyaller tarafından yönetilen tüketim) hem de hedonik gıda tüketimi (yani ödül sistemleri tarafından motive edilen tüketim) dahil besleme davranışının tüm yönlerini düzenler. Bu homeostatik ve hedonik sinir devreleri birbirinden bağımsız olarak çalışmazlar, birbirleriyle yakından bağlantılıdır ve her ikisi de metabolik sinyallere yanıt verir ( Berthoud, 2011).

Belirli nörobiyolojik sistemler, dikkat ve motivasyon davranışını önemli çevresel uyarılara yönlendirir. Hayvanlar, aslında yemek yemenin duyusal hazzıyla çelişen yiyecek bulma ve tüketme motivasyonu gösterir. Tatlı yiyecekler veya bunlarla ilişkili çevresel ipuçları gibi birincil pekiştiriciler, tüketimleriyle ilişkili haz öğrenildikçe giderek daha belirgin hale gelebilir. Tekrarlanan maruz kalmayla, bu belirginlik artar ve davranışı yönlendiren bir uyarı olarak öne çıkmaları daha da fazlalaşır (Volkow vd., 2013). Bu durum, metabolik bir ihtiyaç olmayan yiyeceklerin aşırı tüketilmesine yol açabilir. Çeşitli nedenlerle daha "ipucu tepkisel" olan (yani belirli ödül ipuçlarının bu bireyleri çekme olasılığı daha yüksek olan) bireylerin bir alt grubu, ödül elde etmek için daha fazla motive olacaktır (Saunders ve Robinson, 2013).

Dopamin sinyali, ödül ve bağımlılıkla ilgili davranışta çok önemli bir rol oynar. Dopamin sinyali vermeyen transgenik fareler açlıktan ölür; bu durum, gıda kaynaklı davranış kaybıyla bağlantılıdır (Szczycka vd., 2001). Dopamin nöronları yeni bir gıda ödülü verildikten sonra aktive olur (Norgren vd., 2006), ancak aynı ödüle tekrar tekrar maruz kaldıklarında bu aktivasyon azalır. Bu nedenle, dopamin sinyalleri, ödüller ve kullanılabilirliklerini tahmin eden

ipuçları arasında ilişkilerin oluşturulması için çok önemlidir (Stuber vd., 2008; Salamone ve Correa, 2012). Bu mekanizma yoluyla gıda ipuçlarının zaman içinde benzer (alışılmış) bir şekilde lezzetli yiyecek alımını yönlendirebileceği öne sürülmüştür ( Smith ve Robbins, 2013).

Homeostatik gıda tüketiminin birincil düzenleyicileri olan leptin ve ghrelin gibi metabolik sinyaller, gıda için hedonik güdüyü de etkiler ve bu sinyaller ile dopamin aktivitesi arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. Domingos ve arkadaşları (2011), adiposit türevi anoreksijenik bir hormon olan leptinin sükrozun ödül değerini değiştirdiğini göstermiştir. Gıda kısıtlaması sıçanlarda sükrozun ödüllendirici değerini arttırırken, leptin ile tedavi, muhtemelen dopaminerjik aktivitenin modülasyonu yoluyla, sükrozun ödüllendirici değerini azaltmıştır. Bu veriler metabolik sinyallerin ödülle ilgili sinyalleri etkileyebileceğini ve bir hayvanı enerji dengesindeki değişikliklere tepki olarak motive edilmiş davranışı adapte edebileceğini göstermektedir. Ayrıca, konjenital leptin eksikliği olan insan denekler, gıda ipuçlarına yanıt olarak striatal alanların aktivitesinde artış gösterir, ancak leptin tedavisini takiben bu aktivitenin tersine çevrilir (Farooqi vd., 2007). Bu verilerden, striatal dopaminerjik ödül sisteminin, gıda alımının homeostatik kontrolü ile ilişkili bir dizi hormona duyarlı olduğu sonucu çıkarılabilir.

Ödül sistemine dahil olan yollar ve aktivasyonunun altında yatan mekanizmalar hakkındaki mevcut bilgilerimize dayanarak, sadece küçük farklılıkların yeme davranışının bireyler arası farklılığını açıkladığını düşünebiliriz. Bu farklılıklar, bazıları birbirine bağımlı olan genetik, epigenetik, psikolojik, toplumsal ve çevresel

faktörlerden kaynaklanabilir. Bu nedenle bir yeme bağımlılığı, ödül sisteminin etkinleştirilmesi ve işleviyle sonuçlanan tek veya birkaç faktörün oldukça güçlü bir şekilde bozulması olarak görülebilir. Gıda endüstrisinin hem sanayileşmesi hem de küreselleşmesi, bir bireyi böyle bir yeme bağımlılığı geliştirmeye yatkın hale getiren gıda ile ilgili faktörlerin çoğalması yoluyla böyle bir bozulma riskinin artmasına katkıda bulunabilir (Hebebrand vd., 2014).

### **Yeme Bağımlılığı**

Yeme bağımlılığı kavramı, yüksek enerjili gıdaların aşırı ve düzensiz tüketimiyle karakterize edilen belirli gıda ile ilgili davranışları ifade eder. Gıdanın bağımlılık benzeri potansiyelini ölçmek için iki ana kavram kullanılmıştır. İlk olarak, gıdanın kimyasal bileşenine odaklanılmıştır. Bu iddia, gıda alımı ve uyuşturucu madde tüketimi kalıplarındaki benzerliklere dayanmaktadır. Özellikle, yeme bağımlılığı olduğu tespit edilen bireylerin enerji yoğun ve şeker, yağ ve tuz oranı yüksek işlenmiş gıdaları sıklıkla tüketmesi. Biyolojik kanıtlar, bu kadar lezzetli gıdalarda bulunan tuz, şeker ve yağların beyindeki dopamin ödül sistemlerini aktive ederek bağımlılık potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir. Kavramı daha düzgün bir şekilde değerlendirmek ve çalışmalar arasındaki sonuçların karşılaştırılabilir olmasını sağlamak için yeme bağımlılığını değerlendirmek üzere sabit kriterler tanımlanmıştır. Bu kriter, yeme bağımlılığının bir bağımlılığı temsil edebileceği kavramına dayanmaktadır. Bu durum, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın (DSM-5) maddeyle ilişkili ve bağımlılık bozukluğu kriterleri tarafından tanımlanan bağımlılıklara benzerdir.

Bu nedenle, maddeyle ilişkili ve bağımlılık bozukluğu kriterleri gıdaya uygulanmış ve bir araştırma aracı olan Yale yeme bağımlılığı ölçeği (YFAS) geliştirilmiştir (Hauck vd., 2020).

Gearhardt ve arkadaşları, YFAS'ı "klasik bağımlılık alanlarında görülen davranışlara benzer yeme düzenlerini belirlemek için sağlam bir araç" olarak tanımlamışlardır. Anket, son 12 aydaki yeme alışkanlıklarını ele alan 25 madde içermektedir. Örnekler arasında "Kendimi fiziksel olarak hasta hissettiğim noktaya kadar yiyorum" ve "Belirli yiyecekleri azalttığımda veya bıraktığımda ajitasyon, kaygı veya diğer fiziksel semptomlar gibi yoksunluk belirtileri yaşadım" yer almaktadır. DSM-5 kriterlerine göre, yedi maddeden en az üçü son 12 ay içinde karşılanmışsa ve semptomlar, hastada ayrıca önemli sıkıntıya veya sosyal, mesleki veya diğer önemli işlev alanlarında bozulmaya neden oluyorsa "yeme bağımlılığı" tanısı konulabilir (Gearhardt vd., 2009).

Yeme bağımlılığı geliştiren bireylerin, kontrol kaybı, yoksunluk ve 'sorunlu gıdalar' için istek de dahil olmak üzere uyuşturucu bağımlılığına benzer belirtiler gösterdiği düşünülmektedir. Theron Randolph ilk olarak 1956'da "yeme bağımlılığı" terimini mısır, süt, yumurta ve patates gibi çeşitli gıdaların bağımlılık benzeri tüketimini tanımlamak için kullanmıştır. Şeker ve yağ açısından zengin ultra işlenmiş gıdaların bağımlılık yapması muhtemeldir (Westwater vd., 2016).

### **Yağ Bağımlılığı**

Yağ, besine lezzet ve organoleptik özellikler kazandırır. Bebeklikten, yetişkinliğe ve yaşlılığa kadar her yaşta tüketilir.



Evrimsel olarak, yüksek enerji yoğunluğu nedeniyle hayatta kalma avantajı sağlar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, tekli-doymamış yağ asidinin faydaları ve kontrollü miktarlarda doymuş yağ alımı, özellikle beyin ve kalp sağlığı için bilişsel işlevsellik, sinaptik bağlanabilirlik ve membran stabilitesindeki yararlar bağlamında yeniden gözden geçirilmiştir. Bu bağlamda, yağ tadı son yıllarda altıncı tat olarak önerilmiştir. Tat tomurcuk hücrelerinde yağ asitleri ve spesifik reseptörler arasındaki etkileşimler, dil-beyin-bağırsak ekseninin aktivasyonu yoluyla diyet yağ tercihinde yer alan fizyolojik değişiklikleri ortaya çıkarır. Besin maddelerinin oro-duyusal tespiti, gıda ürünlerinin 'beğenisini' ve 'istemmesini' belirlediğinden, bu fenomenin obezite oluşumunda bir anlamı vardır. Nöronal devrelerde temsil edilen yeme davranışının iki bileşeni olduğu, yani duygusal (hedonik) ve metabolik (homeostatik) olduğu ileri sürülmüştür. Obezite, bu iki yeme nedeninin dengesizliği nedeniyle ortaya çıkabilir (Sarkar vd., 2019).

Sınırlı literatür, yağ açısından zengin gıdalara bağımlılığı kendi başına incelese de toplumda ve klinik örneklerde yeme bağımlılığının oluşum oranını ve belirleyicilerini belirleyen yeterli kanıt bulunmaktadır (Purseley vd., 2014; Penzenstadler vd., 2018).

Yeme bağımlılığını değerlendirmek için kullanılan ölçekler genellikle katılımcıların soruları cevaplarken düşünmeleri istenen bir gıda bileşeni olarak yağ içermektedir.

Yale Yeme Bağımlılığı Ölçeği, yeme bağımlılığının değerlendirilmesinde belki de en sık kullanılan araçtır. Bir çalışmada, yeme bağımlılığının toplumdaki ağırlıklı ortalama prevalansı %19,9

bulunmuştur. Obez kadınlarda yeme bağımlılığı prevalansı daha yüksek bulunmuştur (Burrows vd., 2017).

Başka bir çalışmada, obez olan veya yeme bozukluklarından birisine sahip kişilerde yeme bağımlılığı yüksek bulunmuştur. Yüksek yeme bağımlılığı skorları yüksek depresif belirtiler, gıda özlemi ve dürtüsellik ile ilişkili bulunmuştur. Yeme bağımlılığı sadece olumsuz ruh hali durumlarıyla değil, aynı zamanda daha düşük yaşam kalitesiyle de ilgilidir (Zhao vd., 2018).

Ayaz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, yeme bağımlılığı olan bireylerin yeme bağımlılığı olmayanlara göre daha yüksek diyet yağ alımına sahip olduğu görülmüştür (Ayaz vd., 2018). Benzer şekilde, Pursey ve arkadaşları yüksek yeme bağımlılığı skoru olan deneklerin yüksek oranda doymuş yağ tüketimine sahip olduğunu bildirmişlerdir (Pursey vd., 2015).

Yağ açısından zengin gıdalar için bağımlılık mekanizmalarının anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bazı çalışmalar hayvanlar, özellikle kemirgen modelleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Genetik ve beyin görüntüleme gibi diğer araştırma yöntemleri, insan katılımcılarda yağ ve diğer lezzetli yiyeceklere bağımlılığın kökenini araştırmıştır (Volkow vd., 2012; Fortuna vd., 2010). Hayvan modellerinin avantajı, hayvan modellerinde verilen diyetlerin homojen olması nedeniyle yağ bağımlılığı geliştirebilmeleridir (Novelle ve Diéguez, 2018; De Jong vd., 2012).

Bu durum, insan çalışmalarında mümkün değildir. Genellikle enerjinin %45'inin lipitlerden sağlandığı yüksek yağlı diyet,

kemirgenlerde obeziteyi tetiklemek için kullanılır (Marques vd., 2016).

Bununla birlikte, deneysel yüksek yağlı diyetlerin hiçbiri, obeziteyi tetiklemek için etkili olmalarına rağmen, insan diyetinin yağ asidi bileşimine yakın benzerlik göstermez.

Başlangıçta Avena ve arkadaşları, aşırı yeme, yoksunluk semptomları ve afyon bağımlılığında gözlemlenenlere benzer nörokimyasal değişiklikler gösteren şeker bağımlılığı için bir model geliştirmişlerdir (Avena vd., 2007). Daha sonra, mısır yağının güçlendirici bir gıda maddesi olarak kullanıldığı karbonhidratlarla birlikte aşırı yeme yağ modelleri geliştirilmiştir. Ancak, hayvanlar yağ aşırı tüketiminden sonra yiyecekte mahrum bırakıldığında, afyon benzeri yoksunluk belirtileri gözlenmemiştir. Bu gözlem, yağ bağımlılığının şeker bağımlılığından farklı fenomenolojik yönleri sahip olabileceğini düşündürmektedir (Avena vd., 2009).

Alternatif bir açıklama, yağ bağımlılığının kumar bozukluğu gibi davranışsal bağımlılığa daha yakın olabileceği, şeker açısından zengin yiyeceklere bağımlılığın ise madde kullanım bozukluklarına daha yakın olabileceğidir. Hayvan modellerinin geliştirilmesi, nörobiyolojik değişiklikleri daha iyi anlamayı ve aşırı tüketim davranışlarındaki değişiklikleri ilaçlar veya diğer müdahalelerle değerlendirmeyi sağlayarak alanı önemli ölçüde ilerletme potansiyeline sahiptir (Wong vd., 2009).

Hayvan çalışmaları, yağa karşı bağımlılık davranışlarının sıçan modelinde nucleus accumbens'te dopaminden kaynaklandığını ileri sürmüştür. Dela Cruz ve meslektaşları, şeker ve yağlara maruz kalan

sıçanlarda ödül devresi alanlarında c-Fos ekspresyonunu incelemiştir. Yazarlar, mısır yağı solüsyonları, izokalorik glikoz ve fruktoz tüketildikten sonra dopaminerjik mezotelensefalik çekirdeklerde (ventral tegmental alan) ve projeksiyonlarda c-Fos benzeri immünoreaktivite bildirmiş, ancak nucleus accumbens kabuğunda bildirmemişlerdir. Bu durum, yağ dahil olmak üzere belirli besinlere maruz kalmayla dopaminerjik yolun transkripsiyonel aktivasyonunu ifade etmektedir (Dela Cruz vd., 2016; Dela Cruz vd., 2015).

Dela Cruz ve arkadaşları başka bir çalışmada, dopamin antagonistlerinin sıçanlar arasında yağ koşullu tat tercihinin gelişimini azaltıp azaltmadığını araştırmayı amaçlamıştır. Araştırmacılar, sü kroza kıyasla D1 ve D2 reseptör antagonistlerinin yağ koşullu tat tercihinin azaltmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca, sıçanlarda yağ bağımlılığının şekerlerden farklı mekanizmalara sahip olabileceğini ve bunun da yutma sonrası fazı içerdiğini öne sürmüşlerdir (Dela Cruz vd., 2012).

Yukarıda özetlenen çalışmalardan farklı olarak insan davranışının gıda tüketimine dönüştürülmesinin hayvanlardan çok daha karmaşık olduğu ve sosyoekonomik, politik ve çevre ile maliyet, bulunabilirlik ve pazarlama gibi belirleyicilerden etkilendiği gerçeğinin farkında olmak gerekir. Dahası, hayvanlarda (özellikle kemirgenlerde) bağımlılığın modellenmesinin klinik durumdan önemli ölçüde farklı olması mümkündür (Hebebrand vd., 2014).

### **Şeker Bağımlılığı**

Tüm aerobik hücrelerde şekerler, sitrik asit döngüsünde kimyasal enerji üretmek için kullanılan temel substrat olan piruvat üretmek için glikolize tabi tutulur. Bu nedenle mono-, di- ve

polisakkaritler diyetimizin temel bileşenleridir. Hayvanlar, potansiyel besin kaynaklarında mono ve disakkaritlerin varlığını kolayca tespit etmelerine izin veren özel duylara sahiptir ve insanlar bu maddeleri tatlı olarak algırlar. Bu nedenle, tatlı yiyecekleri tüketmek için doğuştan (veya çabuk öğrenilen) bir motivasyon var gibi görünmektedir (Hebebrand vd., 2014).

Şekerin endojen opioid yollarını harekete geçirdiği ve sonuçlarının uyuşturucu tüketiminin ardından ortaya çıkan sonuçlara benzer olduğu öne sürülmüştür. Ancak bu veriler, bu yolların bir madde tarafından aktive edildiği anlamına gelmemektedir. Bazı davranışlar aynı zamanda endojen opioid sistemlerini de harekete geçirebilir. Örneğin, yiyecek kısıtlamasına tabi tutulan ve günde 1 saat boyunca çalışan tekerleğe erişim hakkı verilen fareler, nalokson uygulamasında yoksunluk sendromu gösterirken, yiyecek kısıtlaması uygulanan veya koşu tekerleğine erişim izni verilmeyen çift beslemeli farelerde çok daha zayıf yoksunluk benzeri davranışlar görülmüştür. (Kanarek vd., 2009). Akut anoreksiya nervoza hastalarının hiperaktivitesini açıklamak için kullanılan bu modelle ilgili altta yatan endokrin mekanizmalar, opioid sisteminin çok ötesine geçer ve hipoleptinemi ile indüklenen hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin aktivasyonunu içerir (Hebebrand vd., 2003). Adrenalektomi (Duclos vd., 2009) veya eksojen leptin uygulaması (Exner vd., 2000) gıda kısıtlaması üzerine hiperaktivite gelişimini önler. Bu karmaşık model, çevresel bir etkinin (koşu tekerleği) belirli bir geçici gıda kısıtlama modeli ile kombinasyonunun hem spesifik bir davranış (hiperaktivite) hem de endojen opioid sisteminin afyona benzer bir şekilde dahil

olmasını içeren derin nöroendokrin değişiklikler gerektirdiğini gösterir. Dolayısıyla, belirli koşullar altında bağımlılık yapıcı benzeri tepkiler sadece maddelere değil aynı zamanda davranışlara da atfedilebilir. Alternatif olarak, bir davranış, etkinleştirdiği sistem (ler) nedeniyle bağımlılık yapabilir. Şeker bağımlılığı bağlamında, bir maddeye bağımlılıktan ziyade davranışsal bir bağımlılık ayrıca, ilgili deneylerde yapılan gözlemler için bir açıklama olarak değerlendirilmesini garanti eder.

“Şeker bağımlılığı” kapsamlı bir şekilde incelenmiştir; ancak konu hakkında çelişkili görüşler üretilmeye devam edilmektedir. Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar, şekere aralıklı maruz kalmanın ardından ortaya çıkan şeker bağımlılığının (opiat bağımlılığında gözlemlenenlere benzer) farklı özelliklerini göstermek için kullanılmıştır (Sketriene vd., 2022; Modlinska vd., 2023).

On iki saat boyunca şekere erişimi olan ve 12 saat boyunca besin yoksunluğuna maruz kalan farelerde aşırma ve aşırı yemek yeme gibi davranışlara ilişkin raporlar bulunmaktadır. Ayrıca, diğer bağımlılık yaratan ilaçlara karşı çapraz duyarlılık, yoksunluk belirtileri ve opioid bağımlılığı da gözlenmiştir (Hoebel vd., 2009; Eikelboom ve Hewitt, 2016).

Şeker oranı yüksek diyetlerin tüketiminin, beyin ödül sisteminin bağımlılık yapıcı ilaçlarla karşılaştırılabilir şekillerde uyarılmasına yol açabileceği fikrini destekleyen bir düşünce ekolü mevcut olsa da, bazı araştırmacılar hala insanlarda şeker bağımlılığını tasvir etmek için yeterli kanıt bulunmadığına inanmaktadır (Westwater vd., 2016).

İnsanlarda şeker bağımlılığını tasvir etmedeki zorluklar (kemirgenlerle karşılaştırıldığında), kemirgenlerin şeker gibi tekli diyet bileşenlerine spesifik olarak maruz kalma kolaylığına atfedilmiştir. Ancak insanlarda bu oldukça zor olabilir çünkü şekerler genellikle bir yemeğin veya içeceğin bileşenleri olarak tüketilir.

Araştırmacılar, yüksek oranda işlenmiş ve aşırı lezzetli besinlerin insanlarda bağımlılık yaratma potansiyelini gösterebilmiş olsa da, insanlarda şeker bağımlılığı kavramı tartışılmaya devam etmektedir. Daha önce bahsedilen kısıtlamalara rağmen araştırmacılar, aralarında var olan olası etkileşimleri daha iyi anlamak amacıyla şekerlerin ve şeker metabolizmasının beyin üzerindeki etkilerini incelemeye devam etmektedir (Gearhardt vd., 2011).

Şeker bağımlılığı yapısının gelişimi, gıda, yeme bozuklukları ve/veya vücut kompozisyonundaki değişiklikler etrafında var olan ilişkileri açıklamak için ortaya çıkan yeme bağımlılığı kavramıyla yakından bağlantılı olabilir. Şeker bağımlılığı belirli bir tür gıda bileşenine bağımlılık anlamına gelse de, şeker bağımlılığının tek başına obeziteyle sonuçlanma yeteneği sorgulanmıştır.

Şekerin tek başına kilo almayı ve/veya obeziteyi tetikleyemeyeceğini öne süren raporlar mevcuttur. Bu durum, yüksek şekerli diyete bağımlılık benzeri davranışlar sergileyen farelerde (Avena vd., 2009) veya yeme bağımlılığı olan insanlarda (Markus vd., 2017), kilo alımına dair hiçbir kanıt göstermeyen birkaç çalışmanın sonuçlarıyla da desteklenmektedir. Bununla birlikte, yağ ve şeker kombinasyonunun vücut ağırlığı bileşiminde önemli değişikliklere neden olduğu bilinmektedir (Freeman vd., 2018).

Şeker bağımlılığı yapısının varlığını destekleyen araştırmacılar, şekerin bağımlılık potansiyelinin, onun önemli bir tat veya tat tercihini ortaya çıkarma yeteneğiyle ve hedonik değeriyle bağlantılı olabileceğini bildirmişlerdir (Bachmanov vd., 2011).

Bununla birlikte, karşıt görüşü paylaşanlar, yalnızca hazcı bir değere sahip olan bağımlılık yapıcı maddelerden farklı olarak, şekerin hem hazsal hem de kalorik bir değere sahip olduğuna, bu özelliklerin sinirsel işlemeyi ve beynin şeker açısından yüksek bir diyetle tepkisini etkileyebileceğine dikkat çekmiştir (Westwater vd., 2016).

Şekerin bağımlılık yapma potansiyelinden sorumlu faktörler arasında onun lezzeti, kalori değeri veya ikisinin kombinasyonu yer alırken, tekrarlanan sükröz alımının striatal dopamin salınımını uyarma yeteneği (bağımlılık yapan ilaçlarda gözlemlenene benzer ve alışılmış davranışların gelişiminde kritik olan bir özellik) ortak bir yol olarak öne sürülmüştür.

Bununla birlikte, insanların ultra düzeyde işlenmiş veya aşırı lezzetli gıdalara verdiği tepkinin bireyselliği, şekerin tek başına kilo alımına veya obeziteye neden olmaması ve insanların şekerini diğer gıda bileşenleriyle birlikte tükettiği gerçeği, şeker bağımlılığı kavramını sorgulamak için gündeme getirilen noktalardır (Onaolapo vd., 2020).



## SONUÇ

Gıda ürünlerine, özellikle de yağ ve şeker açısından zengin olanlara bağımlılık son yıllarda dikkat çekmektedir. Yeme bağımlılığı kavramı yeterli incelemeden geçmiştir ve bu durumu güvenilir bir şekilde değerlendirmek için araçlar ve önlemler geliştirilmiştir. Yeme bağımlılığının bir bileşeni olarak yağ ve şeker bağımlılığı henüz kendilerine literatürde sağlam bir yer edinmemiştir. Yağların ve şekerlerin besinsel ve diğer mutfak yararları, onları insan gıdasının temel bileşenleri haline getirmiştir. Bununla birlikte, araştırmalar belirli şekerlerin ve yağların aşırı tüketiminin zararlı sağlık etkilerini ortaya koymaya devam etmektedir. Yeme bağımlılığının makro besin temelli olarak yağ ve şeker bağımlılığına ayrılması, gıda ürünlerinin genellikle birden fazla besin ögesini bir arada içerdiklerinden (yağlar, şekerler ve tuz) klinik olarak zor olabilir. Bu nedenle, daha kapsamlı ve uzun süreli deneysel ve klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

## KAYNAKÇA

- Avena, N. M. (2007). Examining the addictive-like properties of binge eating using an animal model of sugar dependence. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 15(5), 481. <https://doi.org/10.1037/1064-1297.15.5.481>
- Avena, N. M., Rada, P., & Hoebel, B. G. (2009). Sugar and fat bingeing have notable differences in addictive-like behavior. *The Journal of Nutrition*, 139(3), 623-628. <https://doi.org/10.3945/jn.108.097584>
- Ayaz, A., Nergiz-Unal, R., Dedebayraktar, D., Akyol, A., Pekcan, A. G., Besler, H. T., & Buyuktuncer, Z. (2018). How does food addiction influence dietary intake profile?. *PloS One*, 13(4), e0195541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195541>
- Bachmanov, A. A., Bosak, N. P., Floriano, W. B., Inoue, M., Li, X., Lin, C., ... & Beauchamp, G. K. (2011). Genetics of sweet taste preferences. *Flavour and Fragrance Journal*, 26(4), 286-294. <https://doi.org/10.1002/ffj.2074>
- Bejarano, C. M., Carlson, J. A., Conway, T. L., Saelens, B. E., Glanz, K., Couch, S. C., ... & Sallis, J. F. (2021). Physical activity, sedentary time, and diet as mediators of the association between TV time and BMI in youth. *American Journal of Health Promotion*, 35(5), 613-623. <https://doi.org/10.1177/0890117120984943>
- Berthoud, H. R. (2011). Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss?. *Current Opinion in*

*Neurobiology*, 21(6),888-896.

<https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.09.004>

Burrows, T., Skinner, J., McKenna, R., & Rollo, M. (2017). Food addiction, binge eating disorder, and obesity: is there a relationship?. *Behavioral Sciences*, 7(3), 54.

<https://doi.org/10.3390/bs7030054>

Camacho, S., & Ruppel, A. (2017). Is the calorie concept a real solution to the obesity epidemic?. *Global Health Action*, 10(1), 1289650. <https://doi.org/10.1080/16549716.2017.1289650>

Cruz, J. A. D., Coke, T., & Bodnar, R. J. (2016). Simultaneous detection of c-fos activation from mesolimbic and mesocortical dopamine reward sites following naive sugar and fat ingestion in rats. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (114), e53897.

<https://doi.org/10.3791/53897>

Cruz, J. D., Coke, T., Karagiorgis, T., Sampson, C., Icaza-Cukali, D., Kest, K., ... & Bodnar, R. J. (2015). c-Fos induction in mesotelencephalic dopamine pathway projection targets and dorsal striatum following oral intake of sugars and fats in rats. *Brain Research Bulletin*, 111, 9-19.

<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2014.11.002>

Cruz, J. D., Icaza-Cukali, D., Tayabali, H., Sampson, C., Galanopoulos, V., Bamshad, D., ... & Bodnar, R. J. (2012). Roles of dopamine D1 and D2 receptors in the acquisition and expression of fat-conditioned flavor preferences in rats. *Neurobiology of learning and memory*, 97(3), 332-337.

<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2012.01.008>

- De Jong, J. W., Vanderschuren, L. J., & Adan, R. A. (2012). Towards an animal model of food addiction. *Obesity Facts*, 5(2), 180-195. <https://doi.org/10.1159/000338292>
- Domingos, A. I., Vaynshteyn, J., Voss, H. U., Ren, X., Gradinaru, V., Zang, F., ... & Friedman, J. (2011). Leptin regulates the reward value of nutrient. *Nature Neuroscience*, 14(12), 1562-1568. <https://doi.org/10.1038/nn.2977>
- Eikelboom, R., & Hewitt, R. (2016). Intermittent access to a sucrose solution for rats causes long-term increases in consumption. *Physiology & Behavior*, 165, 77-85. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.07.002>
- Farooqi, I. S., Bullmore, E., Keogh, J., Gillard, J., O'Rahilly, S., & Fletcher, P. C. (2007). Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science*, 317(5843), 1355. <https://doi.org/10.1126/science.1144599>
- Fortuna, J. L. (2010). Sweet preference, sugar addiction and the familial history of alcohol dependence: shared neural pathways and genes. *Journal of Psychoactive Drugs*, 42(2), 147-151. <https://doi.org/10.1080/02791072.2010.10400687>
- Freeman, C. R., Zehra, A., Ramirez, V., Wiers, C. E., Volkow, N. D., & Wang, G. J. (2018). Impact of sugar on the body, brain, and behavior. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 23(12), 2255-2266. <https://doi.org/10.2741/4704>
- Gearhardt, A. N., Corbin, W. R., & Brownell, K. D. (2009). Preliminary validation of the Yale food addiction scale. *Appetite*, 52(2), 430-436. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2008.12.003>

- Gearhardt, A. N., Davis, C., Kuschner, R., & D. Brownell, K. (2011). The addiction potential of hyperpalatable foods. *Current Drug Abuse Reviews*, 4(3), 140-145. <https://doi.org/10.2174/1874473711104030140>
- Guo, C., Zhou, Q., Zhang, D., Qin, P., Li, Q., Tian, G., ... & Hu, D. (2020). Association of total sedentary behaviour and television viewing with risk of overweight/obesity, type 2 diabetes and hypertension: A dose–response meta-analysis. *Diabetes, obesity and metabolism*, 22(1), 79-90. <https://doi.org/10.1111/dom.13867>
- Hall, K. D. (2018). Did the food environment cause the obesity epidemic?. *Obesity*, 26(1),11-13. <https://doi.org/10.1002/oby.22073>
- Hauck, C., Cook, B., & Ellrott, T. (2020). Food addiction, eating addiction and eating disorders. *Proceedings of the Nutrition Society*, 79(1),103-112. <https://doi.org/10.1017/S0029665119001162>
- Hebebrand, J., Albayrak, Ö., Adan, R., Antel, J., Dieguez, C., De Jong, J., ... & Dickson, S. L. (2014). “Eating addiction”, rather than “food addiction”, better captures addictive-like eating behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 295-306. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.08.016>
- Hoebel, B. G., Avena, N. M., Bocarsly, M. E., & Rada, P. (2009). Natural addiction: a behavioral and circuit model based on sugar addiction in rats. *Journal of Addiction Medicine*, 3(1), 33-41. <https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e31819aa621>

- Johnson, R. J., Sánchez-Lozada, L. G., Andrews, P., & Lanaspa, M. A. (2017). Perspective: a historical and scientific perspective of sugar and its relation with obesity and diabetes. *Advances in Nutrition*, 8(3), 412-422. <https://doi.org/10.3945/an.116.014654>
- Lee, P. C., & Dixon, J. B. (2017). Food for thought: reward mechanisms and hedonic overeating in obesity. *Current obesity reports*, 6, 353-361. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0280-9>
- Markus, C. R., Rogers, P. J., Brouns, F., & Schepers, R. (2017). Eating dependence and weight gain; no human evidence for a ‘sugar-addiction’ model of overweight. *Appetite*, 114, 64-72. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.03.024>
- Marques, C., Meireles, M., Norberto, S., Leite, J., Freitas, J., Pestana, D., ... & Calhau, C. (2016). High-fat diet-induced obesity Rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley Rat. *Adipocyte*, 5(1), 11-21. <https://doi.org/10.1080/21623945.2015.1061723>
- Modlinska, K., Chrzanowska, A., Gonicikowska, K., & Pisula, W. (2023). Influence of excessive sucrose consumption on exploratory behaviour in rats—Possible implications for the brain reward system. *Behavioural Brain Research*, 436, 114085. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.114085>
- Norgren, R., Hajnal, A., & Mungarndee, S. (2006). Gustatory reward and the nucleus accumbens. *Physiology & Behavior*, 89(4), 531-535. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.05.024>

- Novelle, M. G., & Diéguez, C. (2018). Food addiction and binge eating: lessons learned from animal models. *Nutrients*, *10*(1), 71. <https://doi.org/10.3390/nu10010071>
- Onaolapo, A. Y., Onaolapo, O. J., & Olowe, O. A. (2020). An overview of addiction to sugar. *Dietary Sugar, Salt and Fat in Human Health*, 195-216. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816918-6.00009-3>
- Penzenstadler, L., Soares, C., Karila, L., & Khazaal, Y. (2019). Systematic review of food addiction as measured with the Yale Food Addiction Scale: implications for the food addiction construct. *Current Neuropharmacology*, *17*(6), 526-538. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666181108093520>
- Pursey, K. M., Collins, C. E., Stanwell, P., & Burrows, T. L. (2015). Foods and dietary profiles associated with ‘food addiction’ in young adults. *Addictive Behaviors Reports*, *2*, 41-48. <https://doi.org/10.1016/j.abrep.2015.05.007>
- Pursey, K. M., Stanwell, P., Gearhardt, A. N., Collins, C. E., & Burrows, T. L. (2014). The prevalence of food addiction as assessed by the Yale Food Addiction Scale: a systematic review. *Nutrients*, *6*(10), 4552-4590. <https://doi.org/10.3390/nu6104552>
- Salamone, J. D., & Correa, M. (2012). The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron*, *76*(3), 470-485. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.021>

- Sarkar, S., Kochhar, K. P., & Khan, N. A. (2019). Fat addiction: psychological and physiological trajectory. *Nutrients*, *11*(11), 2785. <https://doi.org/10.3390/nu11112785>
- Saunders, B. T., & Robinson, T. E. (2013). Individual variation in resisting temptation: implications for addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(9), 1955-1975. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.008>
- Sketriene, D., Battista, D., Lalert, L., Kraiwattanapirom, N., Thai, H. N., Leeboonngam, T., ... & Brown, R. M. (2022). Compulsive-like eating of high-fat high-sugar food is associated with 'addiction-like' glutamatergic dysfunction in obesity prone rats. *Addiction Biology*, *27*(5), e13206. <https://doi.org/10.1111/adb.13206>
- Smith, D. G., & Robbins, T. W. (2013). The neurobiological underpinnings of obesity and binge eating: a rationale for adopting the food addiction model. *Biological Psychiatry*, *73*(9), 804-810. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.08.026>
- Stuber, G. D., Klanker, M., de Ridder, B., Bowers, M. S., Joosten, R. N., Feenstra, M. G., & Bonci, A. (2008). Reward-predictive cues enhance excitatory synaptic strength onto midbrain dopamine neurons. *Science*, *321*(5896), 1690-1692. <https://doi.org/10.1126/science.1160873>
- Suminski, R. R., Patterson, F., Perrett, M., Heinrich, K. M., & Carlos Poston, W. S. (2019). The association between television viewing time and percent body fat in adults varies as a function of physical



- activity and sex. *BMC Public Health*, *19*, 1-10.  
<https://doi.org/10.1186/s12889-019-7107-4>
- Szczyпка, M. S., Kwok, K., Brot, M. D., Marck, B. T., Matsumoto, A. M., Donahue, B. A., & Palmiter, R. D. (2001). Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. *Neuron*, *30*(3), 819-828.  
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00319-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00319-1)
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Tomasi, D., & Baler, R. (2012). Food and drug reward: overlapping circuits in human obesity and addiction. *Brain Imaging in Behavioral Neuroscience*, 1-24. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2011\\_169](https://doi.org/10.1007/7854_2011_169)
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Tomasi, D., & Baler, R. D. (2013). Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *Obesity Reviews*, *14*(1), 2-18. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01031.x>
- Welsh, J. A., & Figueroa, J. (2017). Intake of added sugars during the early toddler period. *Nutrition Today*, *52*(2), 60-68.  
<https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000193>
- Westwater, M. L., Fletcher, P. C., & Ziauddeen, H. (2016). Sugar addiction: the state of the science. *European journal of nutrition*, *55*(2), 55-69. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1229-6>
- Williamson, D. A. (2017). Fifty years of behavioral/lifestyle interventions for overweight and obesity: where have we been and where are we going?. *Obesity*, *25*(11), 1867-1875.  
<https://doi.org/10.1002/oby.21914>

- Wiss, D. A., Avena, N., & Rada, P. (2018). Sugar addiction: from evolution to revolution. *Frontiers in Psychiatry, 9*, 545. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00545>
- Wong, K. J., Wojnicki, F. H. W., & Corwin, R. L. W. (2009). Baclofen, raclopride, and naltrexone differentially affect intake of fat/sucrose mixtures under limited access conditions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 92*(3), 528-536. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.02.002>
- World Health Organization (WHO). Obesity and Overweight. Fact Sheet (2018). Available online at: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Zhao, Z., Ma, Y., Han, Y., Liu, Y., Yang, K., Zhen, S., & Wen, D. (2018). Psychosocial correlates of food addiction and its association with quality of life in a non-clinical adolescent sample. *Nutrients, 10*(7),837. <https://doi.org/10.3390/nu10070837>



## BÖLÜM 2

### PATLICAN (*Solanum Melongena L.*) VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Dyt. Aleyna KÖMÜRCÜOĞLU  
Dr. Öğr. Üyesi Gülşen ÖZDURAN

#### GİRİŞ

Patlıcan, dünya çapında yetiştirilmekte olan içerdiği besin öğeleri ve biyoaktif besin bileşenleri sayesinde önemli terapötik etkiler sağlayan bir bitkidir. *Solanaceae* familyasına ait olup bu familyadaki diğer bitkilerle karşılaştırıldığında, patlıcanın besin matriksini ve etkilerini araştıran çok az çalışma olduğu bildirilmektedir. Son dönemde patlıcanın farmasötik açıdan yeni etkileri ve potansiyel kullanım alanlarının olduğu da bulunmaktadır (Yarmohammadi vd., 2021). Bu bölümde patlıcanda bulunan besin öğeleri ve biyoaktif besin bileşenleri anlatılmakta olup, sağlık üzerindeki potansiyel aktiviteleri açıklanmaktadır.

#### Patlıcan (*Solanum melongena L.*) ve Özellikleri

Patlıcan (*Solanum melongena L.*), *Solanaceae* familyasının *Solanum* cinsine ait bir bitkidir (Yarmohammadi vd., 2021). 1400 farklı türü bulunmakta olup bunların bazıları insanlarda zehirlenmelere sebep olabilmektedir (Ubale vd., 2024). Bu bitki nikotinoit alkoller içermesinden dolayı hafif acı olabilmesinin yanı sıra çok sayıda yenilebilen yumuşak tohumlar içermektedir (Gürbüz

vd., 2018). Dünya genelinde tüketilen patlıcanın kökeni Hindistan olmakla birlikte, 16. yüzyılda Portekizli insanlar tarafından Güney Amerika'nın en büyük ülkesi olan Brezilya'da da tanıtımı yapılmıştır (Scorsatto vd., 2017).

Patlıcanın meyvesinin rengi mor, yeşil, beyaz veya siyah olabilmektedir. Şekil açısından da yumurtaya benzemekte ve ince, uzun ya da kısa olarak görülebilmektedir. 120 cm uzunluğuna erişebilen, çiçek renkleri mor veya beyaz olarak değişebilen, otsu gövdeye sahip olan, geniş ve bol yapraklardan oluşan aynı zamanda bir yıl içinde çimlenip geliştikten sonra tohum oluşturup ölen bitkiler arasında yer almaktadır (Naeem ve Ugur, 2019). Patlıcan bitkisi uzun yıllardır en başta Asya'da, Akdeniz çevresindeki Akdeniz iklimine sahip bölgelerde ve Orta Doğu ülkelerinde yetiştirilmektedir (Yarmohammadi vd., 2021). Dünya geneline bakıldığında 1.800.000 hektar alanın üstünde tahmini 50 milyon tonluk kültür patlıcanı üretimi yapılmaktadır. En yoğun şekilde patlıcan üretimi yapan ülkeler arasında; ilk sırada 29,5 ton ile Çin, ikinci sırada 13,5 ton ile Hindistan, üçün sırada 1,2 milyon ton ile Mısır yer alırken Türkiye 0,82 milyon ton ile bu ülkeler arasında daha sonralarda yer almaktadır (Gürbüz vd., 2018).

Patlıcan hem tıbbi hem de ekonomik anlamda önemli olan bitkilerinden biridir (Afroz vd., 2020). Verimi yüksek bir bitki olmasının yanı sıra sıcak, ılıman veya nem oranının yüksek olduğu iklimlerde de yetişebilmektedir (Gürbüz vd., 2018; Naeem ve Ugur, 2019). Patlıcan verimi ve üretimi yüksek, fiyatının düşük olması gibi özelliklere sahip olması nedeniyle başka sebzelere oranla tüketimi

daha yüksek olup, gelir düzeyi düşük nüfuslu bölgelerin beslenmesinde de yer elde etmektedir (Gürbüz vd., 2018).

### **Patlıcanın İçerdiği Enerji ve Besin Ögesi İçerikleri**

Patlıcan besin ögeleri ve biyoaktif besin bileşenleri açısından çok çeşitli olması, yüksek besin değerinin yanında kalorisinin düşük olması sebebiyle de mükemmel bir sebzedir (Chioti vd., 2022). Tablo 1 de patlıcanda bulunan besin ögeleri ve içerikleri gösterilmektedir (Gürbüz vd., 2018). Patlıcan kalsiyum, magnezyum, potasyum gibi anti-hipertansif minerallerden ve bağışıklık sistemi için önemli olan çinko mineralinden zengin bir kaynaktır (Sharma vd., 2021). Bununla birlikte diyet posasından zengin olmasının yanı sıra yağ içeriğinden de fakir bir bitkidir ve sağlık üzerine olumlu potansiyel etkileri bulunmaktadır (Scorsatto vd., 2017).

**Tablo 1. Patlıcanda bulunan besin ögeleri ve içerikleri**

<b>Besin Ögeleri</b>	<b>100 gramda</b>	
<b>Makro Besin Ögeleri</b>	Karbonhidrat	5,88 g
	Yağ	0,18 g
	Protein	0,98 g
	Posa	3 g
<b>Mikro Besin Ögeleri (Vitaminler)</b>	C vitamini	2,2 mg
	A vitamini	1 mcg
	E vitamini (alfa-tokoferol)	0,3 mg
	K vitamini (Filokinon)	3,5 mcg

	Tiamin	0,039 mg
	Riboflavin	0,037 mg
	Niasin	0,649 mg
	B <sub>6</sub> vitamini	0,084 mg
	Folat	22 mcg
<b>Mikro Besin Öğeleri</b> <b>(Mineraller)</b>	Sodyum	2 mg
	Potasyum	229 mg
	Magnezyum	14 mg
	Fosfor	24 mg
	Kalsiyum	9 mg
	Demir	0,23 mg
	Çinko	0,16 mg
<b>Diğer Besin Öğesi</b>	Su	92.3 ml
<b>Enerji</b>		25 kkal

### **Patlıcanın İçerdiği Biyoaktif Besin Bileşenleri ve Asitler**

Son yıllarda fonksiyonel besin olarak ilgi gören patlıcan, kendine özgü biyoaktif besin bileşeni matriksine sahiptir. Bu matriks en genel hattıyla fenolikler, karotenoidler, alkaloidler, flavonoidler, taninler, saponinler ve kumarinlerden meydana gelmektedir (Niño-Medina vd., 2017; Gürbüz vd., 2018; Contreras-Angulo vd., 2022). İçerdiği biyoaktif besin bileşenleri sebebiyle patlıcan, antioksidan kapasitesi yüksek ilk on sebzenin içerisinde yer almaktadır (Niño-Medina vd., 2017). Patlıcandaki bulunan temel fenolikler; flavonoid ailesinden olan delfinidin ve türevleri iken fenolik asitlerden

klorojenik asit ve izomerleri ile polifenolik bileşenlerden olan tanenleri içermektedir (Niño-Medina vd., 2017, Gürbüz vd., 2018).

Patlıcan kabuğundaki mor rengin oluşmasına nasunin antosiyanini neden olurken, beyaz iç kısmı fenolik asitlerden meydana gelmektedir (Niño-Medina vd., 2017, Gürbüz vd., 2018). İç kısmında fenolik asitlerden hidroksibenzoik asit ve hidroksisinamik asit (özellikle ferulik asit ve kafeik asit) bulunmaktadır (Niño-Medina vd., 2017). Ayrıca, fenolik asit esterlerinden klorojenik asit, izomerlerinden olan kriptoklorojenik asit ve neoklorojenik asitte besin matriksinde görülmektedir. Önemli bir fenolik bileşen olan flavonoidler patlıcanın beyaz kısmında ve yapraklarında farklı düzeylerde bulunmakta olup yaprak kısmında daha fazla olduğu gözlenmektedir (Sharma vd., 2021). Yaprak kısmında ayrıca alkaloidler, taninler, terpenler ve kumarinlerde bulunmaktadır (Contreras-Angulo vd., 2022).

Beyaz kısmında bulunan flavonoidler kaempferol, apigenin, kersetin ve isorhammetin iken yapraklarında sadece kaempferol bulunmaktadır. Patlıcan başka sebzelere göre daha az karotenoid içerse de bazı çeşitlerinin iyi düzeyde karotenoid içerdiği görülmektedir. Hindistan'da sıklıkla tüketilmekte olup, zeaksantin ve lutein karotenoidlerini içerme sıralamasında kabaktan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Glikoalkaloidler, *Solanum* cinsi bitkilerde bulunan nitrojen içerikli streoidal glikozitlerdir. Bitkinin zararlı patojenlere karşı korunmasında etkilidir. Patlıcanda bulunan temel iki streroidal: glikoalkloidler a-solomarjin ve a-solasonindir (Gürbüz vd., 2018).



## **Patlıcanın Pişirilmesi Sonucu Oluşan Değişimler**

Akdeniz diyetinin ve geleneksel yemek tariflerinin önemli bir parçası olan patlıcan pişirilerek de tüketilebilmektedir. Fakat pişirme ile koyu mor renkli patlıcan türünün fenolik bileşen düzeylerinin değiştiği belirtilmektedir. Martini ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada çiğ patlıcanda toplam 37 fenolik bileşik ve miktarları saptanmıştır (Martini vd., 2021; Cattivelli vd., 2022). Pişirme yöntemlerine göre fenolik bileşiklerin içerikleri karşılaştırılmıştır. Kızartma yöntemi uygulandığında hidroksisülik asitte %74 artış olduğu bulunurken; kaynatma, ızgara ve fırında pişirme yöntemleri uygulandıktan sonra sırasıyla %27, %51 ve %60 oranlarında azalmaların olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmada ayrıca gastrointestinal sindirimdeki termal sürecin patlıcandaki fenolik bileşiklerin salınımı ve biyoerişilebilirliği üzerindeki etkisi de değerlendirilmiştir. Gastrointestinal sindirim sonrasında fırında pişirme, ızgara ya da kızartma yöntemi uygulanmış koyu mor patlıcandaki fenolik bileşiklerin sırasıyla %45, %33 ve %22'sinin biyoerişilebilirliğe sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak pişirme yöntemlerinin doğru seçilmesinin besinlerdeki fenolik bileşiklerin düzeylerinde ve etkilerinde önemli olduğu ortaya çıkmıştır (Martini vd., 2021).

## **Patlıcanın Sağlık Üzerindeki Potansiyel Etkileri**

### ***Anti-obeze ve Anti-diyabetik Etkileri***

Diabetes mellitus (DM), insülin yokluğu ya da insülin salınımı yetersizliği sonucunda açığa çıkan, protein, yağ ve karbonhidrat

metabolizmasını da olumsuz etkileyen, metabolik bozukluklarla karakterize bir hastalık olarak görülmesinin yanı sıra önemli bir halk sağlığı problemi olarak da tanımlanmaktadır.

DM'li hastaların tıbbi beslenme tedavisinde yer alan meyve ve sebzeler diyet posası ve besin ögeleri açısından iyi birer kaynak, yağ ve kalori açısından fakir kaynak olmaları sebebiyle önemli bir yer edinmektedir (Sarkar vd., 2019; Dilworth vd., 2021; Clemente-Suárez vd., 2022). Patlıcan yüksek diyet posası (çözünür ve çözünmez) ve düşük karbonhidrat içeriği ile DM tedavisinde önemli bir besindir (Gürbüz vd., 2018).

Patlıcanın obezite ve diyabet üzerindeki etkileri incelendiğinde; glukoz duyarlılığının arttırılması, insülin kullanılabilirliğinin yükseltilmesi, insülin direnci ve insüline bağımlılığın azaltılması, kalp dışındaki tüm doku ve organların insüline karşı yanıtın düzenlenmesi, plazmadaki trigliserit seviyelerinin düşürülmesi, kilo kaybı ve artışının düzenlenmesi, bağırsak motilitesinin arttırılması sayılabilmektedir (Öner ve Fırat, 2018).

Patlıcanda bulunan ve sindirim enzimlerinden etkilenmeyen çözünür posa, bağırsağın kolon bölümüne ulaşarak buradaki kolon bakterileri tarafından fermente edilmektedir.

Tüm bu sürecin sonunda kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) olan bütirik asit, asetik asit ve propiyonik asit oluşmaktadır. KZYA'lerden özellikle bütirik asidin miktarındaki artış, glukoz metabolizmasını etkileyerek kas ve adipoz doku hücrelerinin glukozu karşı duyarlılığını arttırmaktadır.

Böylece, tokluk hissini artıran glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) salgılanmasını sağlayarak insülin sekresyonunun düzenlenmesinde etkili olduğu gözlemlenmektedir (Özekinci ve Eminsoy, 2023). Ayrıca içerdiği posa, besinlerin bağırsak lümenindeki geçişini yavaşlatıcı etki göstererek safra asitleri/tuzları, yağ asitleri ve kolesterolü bağlayıp emilimlerini engellemekte, kandaki kolesterol ve yağ asitlerinin seviyelerinin azaltılmasına yardımcı olmakta ve anti-obezite etki göstermektedir.

Ayrıca, yağ asitlerinin beta-oksidasyonunu artırarak lipogenezi azaltıcı potansiyel etki de göstermektedir (Davison ve Temple, 2018; Salamone vd., 2021). Bu etkileri ile insülin duyarlılığını arttırmakta, postprandiyal glukoz seviyelerini düşürmekte, obezite ve diyabet riskini azaltmaktadır (Özekinci ve Eminsoy, 2023). 4 ay süren çift kör, randomize ve plasebo kontrollü klinik bir çalışmada patlıcan unu tüketiminin sağlıklı obez ve metabolik olarak sağlıklı obez kadınlar üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Çalışma grubuna dengeli ve kişiye özel hipoenerjetik diyet + 13 g patlıcan unu verilirken plasebo grubuna dengeli ve kişiye özel hipoenerjetik diyet + 13 g plasebo tüketirilmiştir. Patlıcan unu müdahalesi sonrası çalışma grubundakilerin antioksidan kapasitesinde önemli ve anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır.

Ayrıca, vücut yağında da önemli ve anlamlı bir azalma görülmüştür. Bel çevresi değerleri hem çalışma grubunda hem de plasebo grubunda azalttığı tespit edilmiştir (Scorsatto vd., 2019).

KZYA'ları bağırsak-beyin hattı boyunca tokluk hissini arttıran GLP-1 ve peptid-YY (PYY) hormonlarının salınımını indükleyen güçlü bileşiklerdir. Böylece iştah metabolizmasını etkileyerek besin alımını azaltıcı etki göstermekte ve enerji alımının da önüne geçerek özellikle tip 2 DM için bir risk faktörü olan kilo artışını yani obeziteyi önleyici potansiyel etki göstermektedir (Salamone vd., 2021).

Yapılan bir çalışmada bütiratın, kolon kanseri oluşum riskini azalttığı, bağırsak lümenindeki oksidatif stresin önüne geçtiği, anti-inflamatuar etki gösterdiği, gastrointestinal sistemde bulunan hücreleri etkileyerek GLP-1 salınımını uyardığı ve insüline karşı yanıtın artmasını sağladığı görülmekle birlikte kolondaki bağırsak lümeninin korunması ve güçlendirilmesinde de etki gösterdiği bulunmuştur (Özekinci ve Eminsoy, 2023).

Derivi ve arkadaşlarının *in vitro* ortamda yaptığı bir çalışmada; patlıcan tüketiminin glukoz emilimi ve kan şekeri seviyeleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Hem normal hem de DM'li (alloksan kaynaklı) erkek ve yetişkin Wistar sıçanlarına, 42 gün boyunca kazein, kabuklu patlıcan, kabuksuz patlıcan veya patlıcan kabuğu içeren beslenme tedavisi uygulanmıştır.

Kan şekeri ölçümleri deneyin başlangıcında, 13., 21., 34. ve 42. günlerinde alınmıştır. Kabuklu patlıcanı temel alan beslenmelerde, plazma glukoz seviyelerinde önemli bir azalma görülürken, kabuksuz patlıcanla beslenenlerde benzer etki gözlenmemiştir.

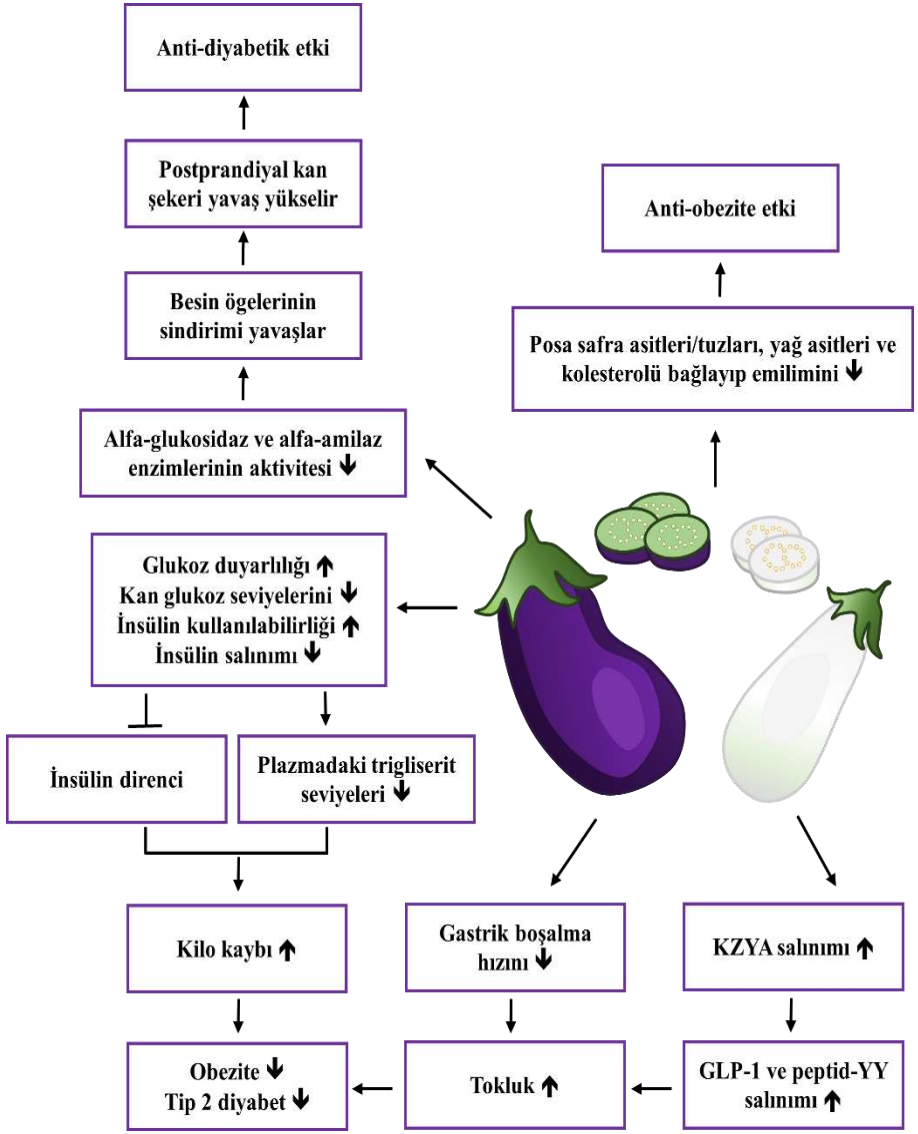
Beslenmesinde kabuklu patlıcan tüketen DM'li hayvanlarda diğer gruplara göre kan şekerinin daha az yükseldiği belirtilmiştir.

Kabuksuz patlıcan ve patlıcan kabuğuna dayalı beslenen hayvanlarda bu etki bulunmamıştır. Kan şekerini düşürme etkisinden sorumlu bileşiğin patlıcanın kabuğunda mevcut olduğu sonucuna varılmıştır.

Ayrıca diyetlerdeki pektinin bu etkiyi arttırmak için tek başına yeterli olmadığı ancak çözünür posanın sürekli uygulanmasının glukoz toleransının geliştirilmesine katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır (Derivi vd., 2002). Pektin viskozite artırıcı etkisinden dolayı besinlerin midede bulunma periyodunu uzatırken, kimusun da ince bağırsağa geçişini yavaşlatmaktadır.

Enzimlerin substratlara ulaşmasını engelleyerek emilimi etkilemekte ve obezite ile diyabet risklerini düşürmektedir (Salçın ve Ercoşkun, 2021). Patlıcanda bulunan biyoaktif besin bileşenleri alfa-glukosidaz ve alfa-amilaz enzimlerinin aktivitesini ve oksidatif stresi baskılayarak artmış kan glikoz seviyelerini normale dönüştürmektedir (Yarmohammadi vd., 2021).

Şekil 1 de patlıcanın potansiyel anti-obezite ve anti-diyabetik etkileri gösterilmektedir (Davison ve Temple, 2018; Öner ve Fırat, 2018; Salamone vd., 2021; Salçın ve Ercoşkun, 2021; Yarmohammadi vd., 2021; Özekinci ve Eminsoy, 2023).



**Şekil 1.** Patlıcanın anti-obezite ve anti-diyabetik etkileri (Davison ve Temple, 2018; Öner ve Fırat, 2018; Salamone vd., 2021; Salçın ve Ercoşkun, 2021; Yarmohammadi vd., 2021; Özekinci ve Eminsoy, 2023) [Yazarlar tarafından çizilmiştir, özgündür.]

### ***Anti-karsinojenik Etkileri***

Kanser, hücrelerin kontrolsüzce bölünmesi sonucunda sayıca artış ve anormal derecede hücre büyümesi ile karakterize edilen çevresel ve genetik etmenlerin etkilediği karmaşık bir hastalıktır. Meyve ve sebzelerin tüketiminin yüksek olması kanser görülme sıklığını azaltmaktadır. Meyve ve sebzelerin potansiyel anti-kanserojenik etki mekanizmalarını içerdikleri biyoaktif besin bileşenleri olan fitokimyasallarla gösterdiği bilinmektedir.

Patlıcanın kabuğunda bulunan ve patlıcana mor rengini vermekte sorumlu olan antosiyaninlerin inflamasyon, kontrolsüz hücre bölünmesi, hücre migrasyonu, hücre metastazı gibi kanser gelişim aşamaları üzerinde potansiyel koruyucu etkilerin olduğu gözlemlenmektedir (López-Lázaro 2018; Sarwar vd., 2018; Farvid vd., 2019; Nenclares ve Harrington, 2020; Ganesan vd., 2022).

Antosiyaninlerin potansiyel etki mekanizmaları incelendiğinde kanser hücrelerin çoğalmasında etkili olan mitojen aktiviteli protein kinazı (MAPK), proteinler arasında fosforilasyon yaparak yapısal değişikliğe neden olan protein kinaz C (PKC)'yi, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K), protein kinaz B (Akt) ve beta katenin yolaklarını etkilediği, nükleer faktör kabba B (NF-kB) ve tümör aktivatör protein-1 (AP-1) aktivasyonunu engellediği, hücre döngüsünü durdurduğu, apoptozu ve otofajiyi indüklediği gözlenmektedir (Özduran ve Yücecan, 2023).

### ***Kardiyoprotektif ve Anti-hipertansif Etkileri***

Dünya çapında birincil ölüm nedeni olarak gösterilmekte olan kardiyovasküler hastalıklar, kalp ve damarlar üzerinde olumsuz etkiler oluşturan hastalıktır. Kardiyovasküler hastalıkların oluşum mekanizması tansiyon yüksekliği, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol yüksekliği, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düşüklüğü, trombosit agregasyonu ve damarlardaki endotel disfonksiyonla ilişkilidir.

Patlıcandaki biyoaktif besin bileşenlerinin yüksek antioksidan kapasiteleri potansiyel kardiyoprotektif etkiler yaratmaktadır (Afacan ve Sönmezdağ, 2020). Patlıcan içerdiği besin matriksiyle lipoprotein lipaz aktivitesini indüklerken, pankreatik lipaz aktivitesini ve oksidatif stresi azaltmaktadır.

Böylece, HDL kolesterol düzeyini yükseltirken, LDL kolesterol düzeyini azaltmakta ve yüksek kan lipidlerini düşürmektedir. Ayrıca, asetilkolin seviyelerini artırırken, anjiyotensin dönüştürücü enzimi azaltmaktadır. Buda vazodilatör etki gösterirken, vazokonstriktör etkiyi azaltmakta ve anti-hipertansif etki sağlamaktadır (Yarmohammadi vd., 2021).

Patlıcan kabuğunda bulunan nasunin ve diğer antosiyaninlerin, antioksidan içerikleri ile lipid peroksidasyonunu önlediği ve reaktif oksijen türevlerinin birikimini azalttığı belirtilmektedir.

LDL oksidasyonu önleyip, hücre migrasyonunu ve köpük hücre oluşumunu azaltarak kardiyovasküler hastalıkların oluşumunu engellemektedir.

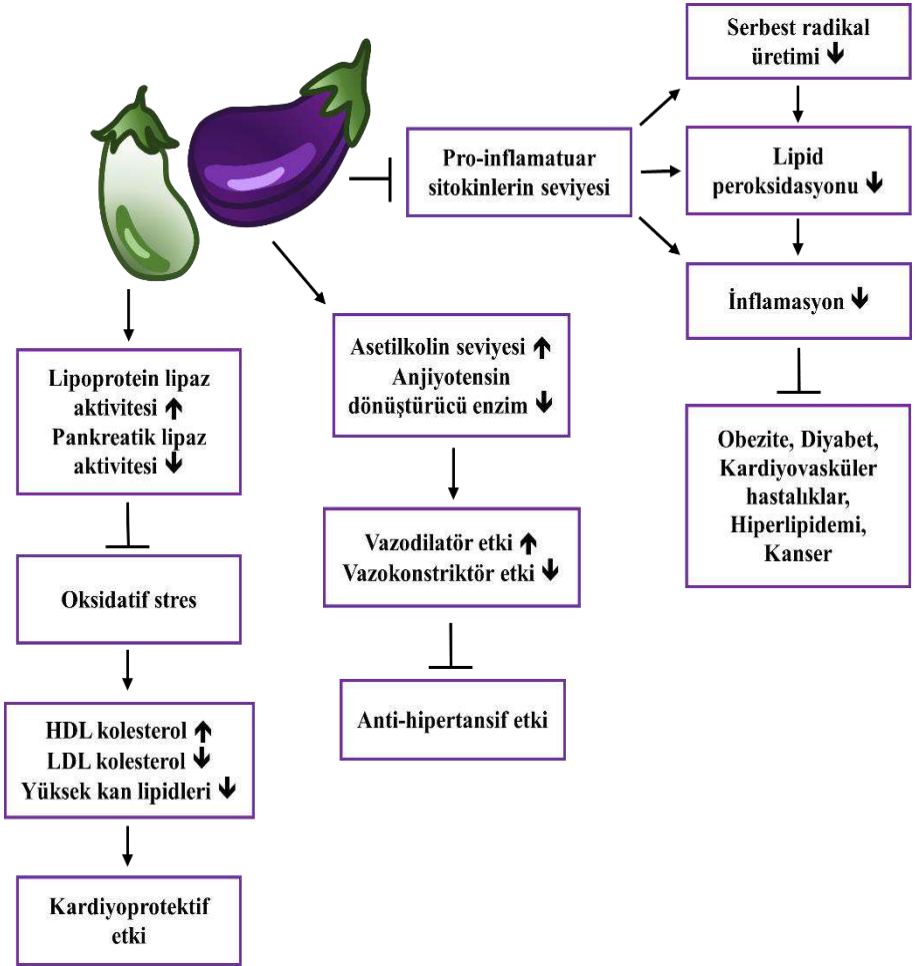


Ayrıca, patlıcanda bulunan luteolinin ateroskleroz gelişimini azalttığı ve ateroskleroz tedavisinde olumlu potansiyel etkilere sahip olduğu belirtilmektedir (Gürbüz vd., 2018). Das ve arkadaşlarının *in vitro* ortamda yapmış olduğu çalışmada çığ ve ızgara patlıcanların kardiyoprotektif etkileri incelenmiştir.

Hayvanlara 30 gün süresince çığ veya ızgara patlıcan tükettirilmiştir. 30 gün sonra patlıcanın, sol ventriküller fonksiyonu arttırdığı, miyokard enfarktüsü boyutunu ve kardiyomiyosit apoptozisini azalttığı tespit edilmiştir.

Patlıcan içerdiği güçlü antioksidan bileşikler sayesinde (A vitamini, C vitamini, E vitamini, nasunin gibi) anti-inflamatuar etki göstermektedir. Pro-inflamatuar sitokinlerin [interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ )] salınımını baskılayarak serbest radikal üretimini ve lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir.

Böylece inflamasyonunu azaltarak kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere kronik hastalıklar üzerinde olumlu potansiyel etkiler gösterdiği gözlenmektedir (Das vd., 2011; Vinayagam ve Xu, 2015). Şekil 2 de patlıcanın potansiyel kardiyoprotektif ve anti-hipertansif etkileri gösterilmektedir (Das vd., 2011; Vinayagam ve Xu, 2015; Gürbüz vd., 2018; Yarmohammadi vd., 2021).



**Şekil 2.** Patlıcanın kardiyoprotektif etkileri (Das vd., 2011; Vinayagam ve Xu, 2015; Gürbüz vd., 2018; Yarmohammadi vd., 2021) [Yazarlar tarafından çizilmiştir, özgündür.]

### ***Antihiperlipidemik Etkileri***

Hiperlipidemi, genellikle kardiyovasküler hastalık için ana risk faktörü olarak bilinen ve dünya çapında ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Kandaki lipid, kolesterol ve trigliseritler

seviyeleri anormal derecede yüksek seviyelerdedir. Patlıcan içerdiği besin bileşenleri (özellikle diyet posası) ile toplam kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol seviyelerini etkilemekte ve lipid profilini olumlu yönde düzeltmektedir (Yarmohammadi vd., 2021). Patlıcanın kabuğunda bulunan antosiyaninler antioksidan kapasiteyi arttırmakta ve LDL oksidasyonunu azaltıcı etki göstererek kalp damar hastalıkları ve hiperlipidemiye karşı koruyucu potansiyel etki sağlamaktadır. Patlıcan kabuğundaki antosiyaninlerin, serum trigliserit ve kolesterol seviyelerini düşürmekle birlikte HDL kolesterolünü yükseltmektedir. Ayrıca, serum trigliserit seviyesini azaltarak da adipoz doku depolanmasını önlemekte ve kilo kazanımının önüne geçmektedir (Naeem ve Ugur, 2019).

Yapılan bir çalışmada patlıcan kabuğu tozunun, obezite ve yüksek kolesterol seviyelerine sahip sıçanlarda lipid profili üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışmada,  $140 \pm 10$  gram ağırlığında 25 erkek albino sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar yüksek yağlı diyetle (%30 hayvansal yağ içeren) beslenmiş ve obez model oluşturulmuştur. Sıçanlar, kontrol grubu ve farklı konsantrasyonlarda patlıcan kabuğu tozu ile tedavi edilen gruplar olmak üzere beş gruba bölünmüştür. Kontrol grubu bazal diyetle beslenirken, diğer gruplara 4 hafta süresince sırasıyla %0, %1, %2 ve %4 konsantrasyonlarında kurutulmuş patlıcan kabuğu tozu verilmiştir. Obez sıçanlardan elde edilen verilere göre; %4 patlıcan kabuğu tozu ile tedavi edilen grupta lipid profili seviyelerinde belirgin iyileşmeler gözlenirken, hiperlipidemi de azalmalar olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda patlıcan kabuğu tozunun obezite ve yüksek kolesterol

seviyeleri üzerinde olumlu etkilerinin olduğu belirlenmiştir (Zaki, 2018).

## **SONUÇ**

Patlıcan içerdiği besin matriksi ve morfolojik özellikleriyle obezite, diabetes mellitus, kanser, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklar üzerinde hastalık riskini azaltıcı, hastalığın ilerlemesini önleyici ve hastalığın tedavisini arttırıcı potansiyel etkiler göstermektedir. Türkiye Beslenme Rehberi'ne göre günlük en az 3-4 porsiyon sebze tüketimi olmalıdır. Günlük 1 porsiyon sebzenin kabuklu patlıcan olarak tüketilmesinin sağlığın geliştirilmesindeki etkisi oldukça büyüktür. Ancak, patlıcanda bulunan besin matriksinin sağlığa yararları ve kronik hastalıkların gelişim riskinin azaltıcı etkisini açıklayan mekanizmaların derinlemesine anlaşılması gerekmektedir. Bu nedenle patlıcanın içerdiği besin matriksinin sağlık üzerindeki metabolik etkilerini açıklayacak kapsamlı, yeni, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKÇA

- Afacan, F. Ö., & Sönmezdağ, A. S. (2020). Antosiyaninlerin Beslenmedeki Önemi ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Karya Journal of Health Science*, 1(1), 19-24.
- Afroz, M., Akter, S., Ahmed, A., Rouf, R., Shilpi, J. A., Tiralongo, E., ... & Uddin, S. J. (2020). Ethnobotany and antimicrobial peptides from plants of the solanaceae family: an update and future prospects. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 565. Doi: 10.3389/fphar.2020.00565
- Cattivelli, A., Conte, A., Martini, S., & Tagliazucchi, D. (2022). Cooking and in vitro digestion modulate the anti-diabetic properties of red-skinned onion and dark purple eggplant phenolic compounds. *Foods*, 11(5), 689. Doi: 10.3390/foods11050689
- Chioti, V., Zeliou, K., Bakogianni, A., Papaioannou, C., Biskinis, A., Petropoulos, C., ... & Papatotiropoulos, V. (2022). Nutritional value of eggplant cultivars and association with sequence variation in genes coding for major phenolics. *Plants*, 11(17), 2267. Doi: 10.3390/plants11172267
- Clemente-Suárez, V. J., Mielgo-Ayuso, J., Martín-Rodríguez, A., Ramos-Campo, D. J., Redondo-Flórez, L., & Tornero-Aguilera, J. F. (2022). The burden of carbohydrates in health and disease. *Nutrients*, 14(18), 3809. Doi: 10.3390/nu14183809
- Contreras-Angulo, L. A., Moreno-Ulloa, A., Carballo-Castañeda, R. A., León-Felix, J., Romero-Quintana, J. G., Aguilar-Medina, M., ... & Heredia, J. B. (2022). Metabolomic analysis of

- phytochemical compounds from agricultural residues of eggplant (*Solanum melongena* L.). *Molecules*, 27(20), 7013. Doi: 10.3390/molecules27207013
- Das, S., Raychaudhuri, U., Falchi, M., Bertelli, A., Braga, P. C., & Das, D. K. (2011). Cardioprotective properties of raw and cooked eggplant (*Solanum melongena* L.). *Food & Function*, 2(7), 395-399. Doi: 10.1039/C1FO10048C
- Davison, K. M., & Temple, N. J. (2018). Cereal fiber, fruit fiber, and type 2 diabetes: Explaining the paradox. *Journal of Diabetes and its Complications*, 32 (2), 240-245. Doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.11.002
- Derivi, S. C. N., Mendez, M. H. M., Francisconi, A. D., Silva, C. S. D., Castro, A. F. D., & Luz, D. P. (2002). Efeito hipoglicêmico de rações à base de berinjela (*Solanum melongena*, L.) em ratos. *Food Science and Technology*, 22, 164-169. Doi: 10.1590/S0101-20612002000200011
- Dilworth, L., Facey, A., & Omoruyi, F. (2021). Diabetes mellitus and its metabolic complications: the role of adipose tissues. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7644. Doi: 10.3390/ijms22147644
- Farvid, M. S., Chen, W. Y., Rosner, B. A., Tamimi, R. M., Willett, W. C., & Eliassen, A. H. (2019). Fruit and vegetable consumption and breast cancer incidence: Repeated measures over 30 years of follow-up. *International Journal of Cancer*, 144(7), 1496-1510. Doi: 10.1002/ijc.31653

- Ganesan, K., Du, B., & Chen, J. (2022). Effects and mechanisms of dietary bioactive compounds on breast cancer prevention. *Pharmacological Research*, 178, 105974. Doi: 10.1016/j.phrs.2021.105974
- Gürbüz, N., Uluişik, S., Frary, A., Frary, A., & Doğanlar, S. (2018). Health benefits and bioactive compounds of eggplant. *Food Chemistry*, 268, 602-610. Doi: 10.1016/j.foodchem.2018.06.093
- López-Lázaro, M. (2018). The stem cell division theory of cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 123, 95-113. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.01.010
- Martini, S., Conte, A., Cattivelli, A., & Tagliacruzchi, D. (2021). Domestic cooking methods affect the stability and bioaccessibility of dark purple eggplant (*Solanum melongena*) phenolic compounds. *Food Chemistry*, 341, 128298. Doi: 10.1016/j.foodchem.2020.128298
- Naeem, M. Y., & Ugur, S. (2019). Nutritional content and health benefits of eggplant. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 7, 31-36. Doi: 10.24925/turjaf.v7isp3.31-36.3146
- Nenclares, P., & Harrington, K. J. (2020). The biology of cancer. *Medicine*, 48(2), 67-72. Doi: 10.1016/j.mpmed.2019.11.001
- Niño-Medina, G. U. I. L. L. E. R. M. O., Urías-Orona, V. A. N. I. A., Muy-Rangel, M. D., & Heredia, J. B. (2017). Structure and content of phenolics in eggplant (*Solanum melongena*)-a review. *South African Journal of Botany*, 111, 161-169. Doi: 10.1016/j.sajb.2017.03.016

- Öner, N., & Fırat, Y. Y. (2018). Diabetes Mellitusun Diyet Tedavisinde Posa Kaynakları, Türleri ve Etkileri. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(1-2), 54-64.
- Özduran, G., & Yücecan, S. (2023). Potential Effects of Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) on Cancer: A Narrative Review. *Akademik Gıda*, 21(4), 375-387. Doi: 10.24323/akademik-gida.1423455
- Özekinci, A., & Eminsoy, İ. O. (2023). Besinlerdeki Bazı Biyoaktif Bileşiklerin Anti-Diyabetik Etkinliği. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(2), 200-211. Doi: 10.46971/ausbid.1285725
- Salamone, D., Rivellese, A. A., & Vetrani, C. (2021). The relationship between gut microbiota, short-chain fatty acids and type 2 diabetes mellitus: The possible role of dietary fibre. *Acta Diabetologica*, 58(9), 1131-1138. Doi: 10.1007/s00592-021-01727-5
- Salçın, N., & Ercoşkun, H. (2021). Diyet lifi ve sağlık açısından önemi. *Akademik Gıda*, 19(2), 234-243. Doi: 10.24323/akademik-gida.977432
- Sarkar, B. K., Akter, R., Das, J., Das, A., Modak, P., Halder, S., ... & Kundu, S. K. (2019). Diabetes mellitus: A comprehensive review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8(6), 2362-2371.
- Sarwar, M. S., Zhang, H. J., & Tsang, S. W. (2018). Perspectives of plant natural products in inhibition of cancer invasion and metastasis by regulating multiple signaling pathways. *Current Medicinal Chemistry*, 25(38), 5057-5087. Doi: 10.2174/0929867324666170918123413



- Scorsatto, M., Pimentel, A. D. C., Silva, A. J. R. D., Sabally, K., Rosa, G., & Oliveira, G. M. M. D. (2017). Assessment of bioactive compounds, physicochemical composition, and in vitro antioxidant activity of eggplant flour. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 30, 235-242. Doi: 10.5935/2359-4802.20170046
- Scorsatto, M., Rosa, G., Raggio Luiz, R., da Rocha Pinheiro Mulder, A., Junger Teodoro, A., & Moraes de Oliveira, G. M. (2019). Effect of Eggplant Flour (*Solanum melongena* L.) associated with hypoenergetic diet on antioxidant status in overweight women-a randomised clinical trial. *International Journal of Food Science & Technology*, 54(6), 2182-2189. Doi: 10.1111/ijfs.14125
- Sharma, M., & Kaushik, P. (2021). Biochemical composition of eggplant fruits: A review. *Applied Sciences*, 11(15), 7078. Doi: 10.3390/app11157078
- Ubale, T. S., Shinde, D. V., Mhaskar, P. K., Choudhary, N. D., Chaudhari, Y. S., & Patil, S. D. (2024). From Farm to Pharmacy- A Comprehensive Study of Eggplant (*Solanum Melongena*). *World Journal of Pharmaceutical Research*, 13(22), 577-598. Doi: 10.20959/wjpr202422-34645
- Vinayagam, R., & Xu, B. (2015). Antidiabetic properties of dietary flavonoids: a cellular mechanism review. *Nutrition & Metabolism*, 12, 1-20. Doi: 10.1186/s12986-015-0057-7
- Yarmohammadi, F., Rahbardar, M. G., & Hosseinzadeh, H. (2021). Effect of eggplant (*Solanum melongena*) on the metabolic

syndrome: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 24(4), 420. Doi: 10.22038/ijbms.2021.50276.11452

Zaki, A. N. (2018). Hypolipidemic Effect of Eggplant Peels (*Solanum melongena*, L) Powder on Obese Rats. *The Scientific Journal of The Faculty of Specific Education University of Menoufia*, 5 (14), 1783-1798.



## BÖLÜM 3

### ÇÖLYAK HASTALIĞINDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Uzman Diyetisyen Aylin BÜLBÜL

Öğretim Görevlisi Dilara SERARSLAN YILMAZ

#### GİRİŞ

Demir, vücudun sağlıklı bir şekilde çalışması için gerekli bir mineraldir. Demir; mitokondriyal fonksiyon, DNA sentezi ve onarımı ve hücrenin hayatta kalması için gerekli birçok enzimatik reaksiyon için gereklidir. Hemoglobinin yapısında bulunan demir oksijenin dokulara taşınmasında rol oynar ve enerji üretimi, bağışıklık sistemi fonksiyonları ile bilişsel süreçler için kritik öneme sahiptir. Ancak, demir eksikliği anemisi dünyada en yaygın görülen anemilerden birisi olup özellikle çölyak hastalığı gibi bağırsak emilim bozukluklarında sıkça karşılaşılmaktadır. Çölyak hastalığı, glutene karşı anormal bir bağışıklık tepkisi nedeniyle ince bağırsağın hasar görmesiyle karakterizedir ve bu durum, demir emilimini olumsuz etkileyebilir. Sonuç olarak, çölyak hastalarında demir eksikliği anemisi yaygın bir sorundur ve genellikle halsizlik, yorgunluk ve nefes darlığı gibi belirtilerle kendini gösterir.

Bu durumun tanınması ve uygun tedavi yöntemlerinin uygulanması, hem yaşam kalitesini artırmak hem de uzun vadeli komplikasyonları önlemek açısından hayati önem taşımaktadır (Camaschella, 2015)

## 1. Demirin Vücuttaki Görevleri

Demir, hemoglobinin yapısına katılarak vücutta oksijen taşınması, enerji üretimi, bağışıklık sisteminin aktivasyonu gibi pek çok orguda görev almaktadır. Hormonların salınımı DNA eşlenmesi gibi birçok temel süreçte rol oynayan önemli bir mineraldir. Ayrıca, hücresel enerji metabolizmasında görev alır ve bağışıklık hücrelerinin işlevselliği için gereklidir. Beyindeki sinir hücrelerinin oksijenlenmesi ve bazı nörotransmitterlerin üretimi için de demire ihtiyaç duyulmaktadır. Eksikliği, yorgunluk, enfeksiyonlara yatkınlık, bilişsel fonksiyonlarda azalma ve anemi gibi sorunlara yol açabilmektedir. Bu nedenle, demir dengesi sağlıklı bir yaşam için kritik öneme sahiptir (Lopez, et al., 2016).

## 2. Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri

Demir eksikliği anemisi küresel çapta en üst sıralarda yer alan ve günlük klinik uygulamalarda karşılaşılan en yaygın sağlık sorunudur. Çalışmalara göre demir eksikliği anemisi 1,2 milyar insanı etkilemektedir (Camaschella, 2015). Nedenleri, aşağıdaki başlıklar altında özetlenmektedir.

- **Diyetle Yetersiz Demir Alımı:** Demirin besinlerle yeterli miktarda vücuda alınmaması, özellikle et ve kırmızı et gibi hayvansal ürünleri yeterince tüketmeyenler için en temel demir eksikliği nedenlerindedir. Vejetaryenler veya veganlar, demir yetersizliği açısından risk altındadır. Tüketilen besin öğelerinin çoğunluğunun bitkisel ürünlerin

oluşturduğu bu gruplarda bitkisel kaynaklardan alınan demir (non-hem demir), hayvansal kaynaklardakinden (hem demir) daha az emilmesi nedeniyle demir eksikliği yaygın olarak görülmektedir.

- **Büyüme ve Gelişme Dönemlerinde Artan İhtiyaç:** Büyüme ve gelişmenin hızlı olduğu bebeklik, çocukluk ve adolesan dönemlerinde vücut daha fazla demire ihtiyaç duymaktadır. Eğer gerekli miktarlarda demir vücuda alınmazda, demir eksikliği anemisi gelişebilmektedir.
- **Gebelik:** Hamilelik sırasında, fetüsün gelişmesi ve annenin kan hacminin artmasıyla birlikte demir ihtiyacı belirgin şekilde yükselmektedir. Yeterli demir alımı sağlanmazsa, gebelikte anemi riski yüksektir.
- **Kronik Kan Kaybı:** Uzun süreli mide-bağırsak kanamaları, hemoroid, ağır adet kanamaları veya sindirim sistemi hastalıkları (örneğin, ülser, Crohn hastalığı) gibi durumlar, vücutta sürekli kan kaybına yol açarak demir eksikliğine neden olabilmektedir.
- **Emilim Sorunları:** Bağırsaklarda demirin yeterli şekilde emilememesi, demir eksikliğine yol açabilir. Örneğin, çölyak hastalığı veya ince bağırsakta emilim bozuklukları gibi durumlar, demirin emilimini engelleyebilir.
- **Yetersiz Beslenme:** Yetersiz ve dengesiz beslenme, vücudun demir ihtiyacını karşılayacak şekilde yeterli miktarda besin ögesi alımının olmaması, özellikle düşük kaliteli diyetlerde

ve işlenmiş gıdalarla beslenen bireylerde daha yaygın görülür (Camaschella, 2017).

### **3. Demir Eksikliği Anemisinin Semptomları**

Demir eksikliği anemisinin semptomları arasında soluk ten görüntüsü, yorgunluk, dispne, şiddetli baş ağrısı, alopesi, atrofik glossit, huzursuz bacak sendromu, kuru ve pürüzlü cilt, kuru ve zayıf saç telleri, kardiyak üfürüm, taşikardi, nörokognitif disfonksiyon, anjina pectoris ve vertigo gibi birçok hastalık bulunmaktadır (Lopez, et al., 2016).

Demir eksikliği malnutrisyon, vegan ve vejetaryen beslenme tarzları nedeniyle alımın düşük olması veya çölyak, gastrektomi, duodonal bypass, bariatrik cerrahi ameliyatları, inflamatuvar bağırsak hastalığı, Helicobacter pylori enfeksiyonu, proton pompa inhibitörleri, kronik böbrek hastalığı gibi durumlara bağlı olarak ince bağırsaklardan demir emiliminin azalmasının bir sonucudur. (Hershko & Camaschella, 2014).

### **4. Vücutta Demir Metabolizması**

Demir besinlerde hem demir ve hem olmayan demir şeklinde bulunmaktadır. Hayvansal kaynaklı besinlerde (kırmızı et, kümes hayvanları, balık vb.) hemoglobin ve miyoglobinde bulunan hem demir içeriği daha yüksektir. Hem olmayan demirde bitkisel kaynaklı gıdalarda daha yüksek oranda bulunmaktadır (Moll & Davis, 2017).

İnsan vücudunda bulunan toplam demir miktarı 3,5 gramdır. Demirin aktif bir atılım mekanizması yoktur, deri eksfoliasyonu ve menstural yolla günlük 1-2 gram demir kaybedilmektedir (Blackwell, 2009; Gunshin et al 2005). Günlük emilen demir miktarı da yaklaşık 1-2 gramdır. Bu şekilde denge sağlanmış olur. Vücuttaki demir miktarı ince bağırsaktaki enterositler tarafından emilimle kontrol edilir (McKie, et al., 2001).

Hem demirin emilim metabolizması tam olarak bilinmemektedir. (Sawicki, et al., 2015) Hem olmayan demir enterosit içerisine divalent metal transporter 1 (DMT1) ile alınır. (Conrad & Umbreit, 2000) Hem olmayan demir besinlerde ferrik (Fe+3) formda bulunur. (Abbaspour, et al., 2014) DMT1' e bağlanabilmesi için ferröz (Fe+2) forma indirgenmesi gereklidir.

Bu işlemde bir redüktaz olan Cytochrome B (DCYTB) proteini görev almaktadır. (Lane, et al., 2015) Enterosit içerisine alınan demir hücre içi metabolizmada kullanılabilir. Kullanılmayan demirin bir kısmı ferritinde depolanır. (Arosio & Levi, 2002) Ferritinde depolanan demir ferröz formundadır. (Frankel, et al., 1987) Enterositte kana geçen demir membrandan ferroportin (Fpn1, Mtp1, Ireg1) aracılığıyla geçer (Drakesmith, et al., 2015). Ferroportinle membranı geçen demir hephaestin (Heph) aracılığıyla ferröz formdan ferrik forma yükseltgenir ve transferrine (Thf) 2 adet demir atomu bağlanır. Kanda transferrinle taşınan demir hücrelerin yüzeyindeki transferrin reseptör 1 aracılığıyla alınır (Kawabata, 2019).



Hepsidin karaciğer tarafından sentezlenen ve ferroportin etkileşimiyle patojen mikroorganizmaların demiri kullanmalarını engelleyen antimikrobiyal bir hormondur (Nemeth & Ganz, 2009). HAMP geni tarafından sentezlenir ve bu gende meydana gelebilecek herhangi bir mutasyonda demir birikimi görülür. Hepsidin ferroportine bağlanarak demirin plazmaya çıkışını engellemektedir (Neves, et al., 2017).

### **5. Çölyak Hastalığında Demir Eksikliği Anemisi**

Tahıl grubunda bulunan proteinler prolaminler ve gluteninler olarak iki başlığa ayrılmaktadır (van den Broeck, et al., 2009). Buğdayda bulunan prolamin gliadindir, arpada, çavdarda, yulafta farklı şekillerde prolamin bulunmaktadır. Yüksek oranda glutamin ve prolin içeren gliadin alkolde çözünmektedir (Wieser, 2007; Dewar, et al., 2006; Vader, et al., 2002). Gliadin  $\alpha$  (alfa),  $\beta$  (beta),  $\gamma$  (gamma) ve  $\omega$  (omega) ve olarak 4 bölüme ayrılmaktadır. Gliadinin çölyak hastaları için toksik olduğu bilinmektedir;  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  daha toksiktir (Colomba & Gregorini, 2012).

Çölyak hastalığı bulunan kişilerde gliadine karşı oluşan immün yanıt, özellikle duodenumda mukoza hasarı ve malabsorbsiyon ile s Gliadin alımı epitel hücrelerde hasara neden olur ve interlökin-15 ekspresyonunda artma görülür (Alaedini & Green, 2005). İnterlökin-15 ekspresyonunun artması çoğunluğu T hücrelerinden oluşan İEL (intraepitelyal) lenfositlerin aktivasyonunu sağlar (Abadie, et al., 2012). İnflamasyon sırasında doku transglutaminaz tarafından deamine olan gliadin antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan

Human Leukocyte Antigens (HLA-DQ2) ile etkileşime girer. Gliadin TLR (toll like receptor) ile CD4+ T hücrelerine sunulur (Robins & Howdle, 2005; Taylor, et al., 2015).

Bunlar sonucunda sitokin salınımı oluşur. TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ve IL-4 gibi sitokinlerin miktarı artar ve doku hasarı, villus atrofi ve kript plazisi meydana gelir (Taylor, et al., 2015).

Çölyak hastalarında oluşan malabsorbsiyon nedeniyle folat, kobalamin ve demir eksikliği çok yaygın olarak görülmektedir (Tikkakoski, et al., 2007). Demir eksikliği, çölyak hastalarına bir tanı belirteci olarak da kullanılabilir. Oral demir takviyesine dirençli kronikleşmiş demir eksikliği anemisinde çölyak hastalığı tanı testleri uygulanmaktadır (Zanella, et al., 2020). Çölyak hastalarında tanı sırasında %69' a varan oranlarda demir eksikliği anemisiyle karşılaşılmaktadır (Kocamaz & Işıkay, 2017).

Emilim kaybının başlıca nedenleri, villus atrofi ve gliadin maruziyetine karşı oluşan inflamatuvar yanıtıdır (Biol, 2012). Artan IL-6 salınımı transferrin reseptörünün mRNA ekspresyonunu inhibe eder, artan IFN- $\gamma$  salınımı ise ferritin transkripsiyonunu inhibe eder. Diğer yandan TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-10 gibi sitokinler de inflamatuvar süreç nedeniyle dolaşıma geçer (Martín-Masot, et al., 2019). Bu sitokinler karaciğere etki eder ve hepsidin üretiminde artma görülür ve diyet demirinin duodenal emilimi engellenir (Martín-Masot, et al., 2019; Hershko & Patz, 2008).

Çölyak hastalarında çok sık karşılaşılan bir diğer durum gizli gastrointestinal kanamalardır. Oluşan kan kaybı da demir eksikliğine neden olabilmektedir (Hershko & Patz, 2008).

Çölyak hastalarında demir eksikliği anemisinin mekanizması karmaşıktır ve bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## SONUÇ

Çölyak hastalığı, gliadinin vücuda alınmasıyla birlikte oluşan immün yanıtın, bağırsak mukozasına hasar vermesi ve buna bağlı olarak malabsorpsiyon oluşmasıyla karakterize bir süreçtir. Oluşan immün yanıtta, interlökin-15 ekspresyonu artmakta ve intraepitelyal lenfositlerin aktivasyonu gerçekleşmektedir.

İnflamasyonun artışıyla birlikte gerçekleşen sitokin salınımı, doku hasarı ve villus atrofisi ile birleşerek, malabsorpsiyona sebep olmaktadır. Özellikle, Artan IL-6, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  salınımı demir emilimini bozan mekanizmalar ile ilişkilendirilmektedir ve bu süreç, karaciğerde hepsidin üretimini arttırarak duodenal demir emilimini engellemektedir. Bu patolojik süreçler, demir eksikliği anemisinin gelişmesine yol açarken, gizli gastrointestinal kanamalar da demir kaybına neden olmaktadır.

Çölyak hastalarında demir eksikliği, sıklıkla tedaviye dirençli olup, bu hastaların tanı sürecinde dikkatli değerlendirilmesi gereken bir belirtidir. Sonuç olarak, çölyak hastalığının tedavi ve yönetimi, hem

immün yanıtların hem de besin emiliminin etkileşimlerinin derinlemesine anlaşılmasını gerektiren kompleks bir süreçtir. Bu bağlamda, çölyak hastalığı ve demir eksikliği arasındaki ilişkiyi daha iyi kavrayabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Abadie, V., Discepolo, V. & Jabri, B., 2012. *Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology* , p. 551–566.
- Abbaspour, N., Hurrell, R. & Kelishadi, R., 2014. Review on iron and its importance for human health. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, Cilt 19, p. 164.
- Alaedini, A. & Green, P. H. R., 2005. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Annals of internal medicine*, Cilt 142, p. 289–298.
- Arosio, P. & Levi, S., 2002. Ferritin, iron homeostasis, and oxidative damage. *Free Radical Biology and Medicine*, Cilt 33, p. 457–463.
- Biröl, Ö., 2012 Çölyak Hastalığı.
- Blackwell., 2009. *Introduction to Human Nutrition*. A John Wiley & Sons, Ltd., Publication.
- Camaschella, C., 2015. Iron-deficiency anemia. *New England journal of medicine*, Cilt 372, p. 1832–1843.
- Camaschella, C., 2017. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood reviews*, Cilt 31, p. 225–233.
- Colomba, M. S. & Gregorini, A., 2012. Are ancient durum wheats less toxic to celiac patients? A study of  $\alpha$ -gliadin from Graziella Ra and Kamut. *The Scientific World Journal*, Cilt 2012.
- Conrad, M. E. & Umbreit, J. N., 2000. Iron absorption and transport—an update. *American journal of hematology*, Cilt 64, p. 287–298.
- Dewar, D. H. ve diğerleri, 2006. The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac

- disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*, Cilt 18, p. 483–491.
- Donovan, A. ve diğerleri, 2005. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell metabolism*, Cilt 1, p. 191–200.
- Drakesmith, H., Nemeth, E. & Ganz, T., 2015. Ironing out ferroportin. *Cell metabolism*, Cilt 22, p. 777–787.
- Farrell, R. J. & Kelly, C. P., 2002. Celiac sprue. *New England Journal of Medicine*, Cilt 346, p. 180–188.
- Frankel, R. B., Papaefthymiou, G. C. & Watt, G. D., 1987. Binding of Fe 2+ by mammalian ferritin. *Hyperfine Interactions*, Cilt 33, p. 233–240.
- Fuqua, B. K., Vulpe, C. D. & Anderson, G. J., 2012. Intestinal iron absorption. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, Cilt 26, p. 115–119.
- Garrick, M. D. ve diğerleri, 2006. DMT1: which metals does it transport?. *Biological research*, Cilt 39, p. 79–85.
- Gulec, S., Anderson, G. J. & Collins, J. F., 2014. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, Cilt 307, p. G397–G409.
- Gunshin, H. ve diğerleri, 2005. Slc11a2 is required for intestinal iron absorption and erythropoiesis but dispensable in placenta and liver. *The Journal of clinical investigation*, Cilt 115, p. 1258–1266.
- Hershko, C. & Camaschella, C., 2014. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, Cilt 123, p. 326–333.
- Hershko, C. & Patz, J., 2008. *Ironing out the mechanism of anemia in celiac disease.*:Haematologica.

- Kawabata, H., 2019. Transferrin and transferrin receptors update. *Free Radical Biology and Medicine*, Cilt 133, p. 46–54.
- KoCAmAz, H. & IşIKay, S., 2017. Are breath-holding spell, febrile seizure and anemia parts of a puzzle? Celiac disease. *Medeniyet Medical Journal*, Cilt 32, p. 264–266.
- Lane, D. J. R. ve diğerleri, 2015. Duodenal cytochrome b (DCYTB) in iron metabolism: an update on function and regulation. *Nutrients*, Cilt 7, p. 2274–2296.
- Lopez, A., Cacoub, P., Macdougall, I. C. & Peyrin-Biroulet, L., 2016. Iron deficiency anaemia. *The Lancet*, Cilt 387, p. 907–916.
- Martín-Masot, R. ve diğerleri, 2019. Multifactorial Etiology of Anemia in Celiac Disease and Effect of Gluten-Free Diet: A Comprehensive Review. *Nutrients*, Cilt 11, p. 2557.
- McKie, A. T. ve diğerleri, 2001. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science*, Cilt 291, p. 1755–1759.
- Moll, R. & Davis, B., 2017. Iron, vitamin B12 and folate. *Medicine*, Cilt 45, p. 198–203.
- Muckenthaler, M. U., Rivella, S., Hentze, M. W. & Galy, B., 2017. A red carpet for iron metabolism. *Cell*, Cilt 168, p. 344–361.
- Nemeth, E. & Ganz, T., 2009. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta haematologica*, Cilt 122, p. 78–86.
- Neves, J. V. ve diğerleri, 2017. Hamp1 but not Hamp2 regulates ferroportin in fish with two functionally distinct hepcidin types. *Scientific reports*, Cilt 7, p. 1–14.
- Peter, H. R., Green, M. D. & Christophe, M. D., 2007. Celiac disease. *N Engl J Med*, Cilt 357, p. 1731–43.
- Ponka, P., Beaumont, C. & Richardson, D. R., 1998. *Function and regulation of transferrin and ferritin*, p. 35–54.

- Robins, G. & Howdle, P. D., 2005. Advances in celiac disease. *Current opinion in gastroenterology*, Cilt 21, p. 152–161.
- Sawicki, K. T., Chang, H.-C. & Ardehali, H., 2015. Role of heme in cardiovascular physiology and disease. *Journal of the American Heart Association*, Cilt 4, p. e001138.
- Taylor, T. B., Schmidt, L. A., Meyer, L. J. & Zone, J. J., 2015. Transglutaminase 3 present in the IgA aggregates in dermatitis herpetiformis skin is enzymatically active and binds soluble fibrinogen.. *The Journal of investigative dermatology*, Cilt 135, p. 623–625.
- Tikkakoski, S., Savilahti, E. & Kolho, K.-L., 2007. Undiagnosed coeliac disease and nutritional deficiencies in adults screened in primary health care. *Scandinavian journal of gastroenterology*, Cilt 42, p. 60–65.
- Vader, W. ve diğerleri, 2002. The gluten response in children with celiac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides. *Gastroenterology*, Cilt 122, p. 1729–1737.
- van den Broeck, H. C. ve diğerleri, 2009. Removing celiac disease-related gluten proteins from bread wheat while retaining technological properties: a study with Chinese Spring deletion lines. *BMC plant biology*, Cilt 9, p. 41.
- Wieser, H., 2007. Chemistry of gluten proteins. *Food microbiology*, Cilt 24, p. 115–119.
- Winter, W. E., Bazydlo, L. A. L. & Harris, N. S., 2014. The molecular biology of human iron metabolism. *Laboratory medicine*, Cilt 45, p. 92–102.
- Yönel, O. & Özdil, S., 2014. Çölyak hastalığı. *Güncel Gastroentoloji*, Cilt 18, p. 93–100.
- Zanella, I., Paiardi, G., Di Lorenzo, D. & Biasiotto, G., 2020. Iron Absorption in Celiac Disease and Nutraceutical Effect of 7-



Hydroxymatairesinol Mini-Review. *Molecules*, Cilt 25, p. 2041.



## **BÖLÜM 4**

### **OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA FARKLI DİYET MODELLERİNİN ETKİLERİ**

Diyetisyen Hatice Kübra İLKUTLU  
Dr. Öğr. Üyesi Gökçen DOĞAN

#### **GİRİŞ**

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), bireylerde iletişim ve sosyal becerilerdeki yetersizliklerin yanı sıra, tekrarlayan ve kısıtlayıcı davranışlarla kendini gösteren bir gelişimsel bozukluktur (Fujiwara vd., 2016). Günümüzde, otizm spektrum bozukluğunun prevalansı artış göstermekte olup, ABD'de bu oran 1/59'a çıkmıştır. Benzer şekilde, Türkiye'de de görülme sıklığı artmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 4 kat daha yaygın olduğu saptanmıştır (Kristian ve Thomas, 2016). Otizmin kesin nedenleri hâlâ net olarak belirlenmemiştir; ancak genetik ve çevresel faktörlerin birleşimiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Otizm spektrum bozukluğunun gelişiminde genetik faktörlerin %35-40 oranında, prenatal, perinatal ve postnatal faktörlerin ise %60-65 oranında etkili olduğu öne sürülmektedir (Wang vd.,2017). Otizm spektrum bozukluğu tanısı, çocuğun davranışsal ve gelişimsel farklılıklarının fark edilmesiyle yapılan bir değerlendirme sonucu, psikiyatrist veya nörolog tarafından konulmaktadır (Grzadzinski vd., 2013). Otizimli bireylerde sıkça görülen gastrointestinal problemler, bağırsak mikrobiyotasıyla ilişkilendirilmiştir. Diyare, kabızlık, reflü, kusma, karın ağrısı, gaz

birikimi ve kötü kokulu dışkıları, otizmde görülebilen gastrointestinal sorunlar arasında yer almaktadır (Ding vd., 2017). Ayrıca, otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde yeme bozuklukları, uyku problemleri, kendine zarar verme, saldırganlık ve öfke gibi davranışsal zorluklar da sıkça görülmektedir (Gürsoy ve Öztürk, 2017). Otizmlilerde, normal çocuklarla karşılaştırıldığında besin seçme davranışları daha yaygın olup, bu çocukların yaklaşık %80'inde besin seçiciliği görülmektedir. Bu bireylerde, belirli şekil, renk ve ısıda besinlere karşı özel ilgi de sıklıkla gözlemlenir (Stough vd., 2015). Tedavi sürecinde, genellikle davranışsal, farmakolojik ve eğitsel yöntemler kullanılsa da beslenme alışkanlıklarında yapılacak değişikliklerin tedavi sonuçlarını iyileştirdiği ve bireylerin yaşam kalitesini artırarak beyin fonksiyonlarını olumlu yönde etkileyebileceği vurgulanmaktadır (Czaplinska ve Jozwik-Pruska, 2016).

### **Otizm Spektrum Bozukluğunun Tanımı**

Otizm spektrum bozukluğu, sosyal etkileşim, iletişim ve tekrarlayan kalıplaşmış davranışlarda belirgin bozulmalarla tanımlanan heterojen bir nörogelişimsel bozukluktur (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013). Otizm, günümüzdeki anlamıyla ilk kez 1943 yılında çocuk psikiyatristi Leo Kanner tarafından "Duygusal Bağın Otistik Bozuklukları" olarak adlandırdığı 11 çocuk vakası üzerinden tanımlanmıştır. Kanner, bu vakalarda ana bozukluğun, çocukların "yaşamın erken dönemlerinden itibaren insanlarla ve çevreleriyle doğal bir şekilde ilişki kuramama" durumu olduğunu belirtmiştir

(Goldson, 2016). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), Amerika Birleşik Devletleri'nde 59 çocuktan birinin otizm tanısı aldığını ve erkek çocuklarında bu tanının kızlara kıyasla dört kat daha fazla görüldüğünü bildirmektedir. Bu nedenle, Otizm spektrum bozukluğu, Amerika'da en hızlı artan gelişimsel bozukluklardan biridir (Redfield vd., 2018).

### **Otizm Spektrum Bozukluğunun Epidemiyolojisi**

Otizm spektrum bozukluğunun yaygınlığı, kullanılan tanı kriterlerine, toplumdaki farkındalık düzeyine ve kültürel faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Chiarotti ve Venerosi, 2020). Avrupa'da yapılan bir araştırmada, yaşları 7 ile 9 arasında değişen 631.619 çocuk incelenmiş ve her 89 çocuktan birinde OSB tespit edilmiştir (ASDEU / Autism Spectrum Disorders in the European Union, 2018). Küresel düzeyde ise otizm spektrum bozukluğunun yaygınlığı 1/100 olarak rapor edilmiştir (Zeidan vd., 2022). 2023 yılına ait bir ABD raporunda, 8 yaşındaki çocuklar arasında OSB'nin yaygınlığının 1/36 olduğu bildirilmiştir (CDC / Centers for Disease Control and Prevention, 2023). Türkiye'de ise otizm spektrum bozukluğunun yaygınlığına dair kesin veriler bulunmamaktadır, ancak 2019 yılına ait Sağlık Bakanlığı verilerine göre 38.661 otizm spektrum bozukluğu olan birey olduğu belirtilmektedir (Kilicaslan vd., 2022). Son yıllarda otizm spektrum bozukluğunun görülme sıklığındaki artışın, toplumda ve klinik ortamlarda otizm farkındalığının artması, tanı kriterlerinin

genişletilmesi ve erken tanı yöntemlerinin daha fazla bilinir hale gelmesiyle ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (Köse vd., 2016).

### **Otizm Spektrum Bozukluğunun Etiyolojisi**

Otizm spektrum bozukluğunun tam etiyolojisi henüz anlaşılamamıştır, ancak bu bozukluğun gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi önemli bir rol oynamaktadır (Ly vd., 2017). Genel olarak, otizm spektrum bozukluğunun oluşumunda %35-40 oranında genetik, %60-65 oranında ise prenatal, perinatal ve postnatal faktörlerin etkili olduğu öne sürülmektedir (Wang vd., 2017). Hallmeyer ve arkadaşları, otizm spektrum bozukluğunun ikizler arasında aktarılma oranını %55 olarak bulmuş ve bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (Hallmeyer vd., 2011). Artan otizm prevalansı, yalnızca genetik faktörlerin değil, çevresel faktörlerin de hastalığın gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir. Çevresel faktörler arasında ise sigara, hava kirliliği, alkol, ağır metaller ve endokrin bozucular ön plana çıkmaktadır (Aponte ve Romanczyk, 2016; Fujiwara vd., 2016). Ayrıca, mitokondriyal bozukluklar, maternal yaş ve gebelik dönemi enfeksiyonları da otizm spektrum bozukluğunun gelişiminde rol oynayan faktörler arasında sayılmaktadır (Fujiwara vd., 2016).

### **Otizm Spektrum Bozukluğunda Tanı Kriterleri**

Otizm spektrum bozukluğu, Otizm, Rett Sendromu, Asperger Sendromu, çocuklukta dezintegratif bozukluk ve yaygın gelişimsel bozukluğu içeren nörogelişimsel bir bozukluktur (Amerikan Psikiyatri Derneği, 2013). Bu bozukluk, çocuktaki davranışsal ve gelişimsel

farklılıkların fark edilmesi sonucu bir psikiyatrist ya da nörolog tarafından konulur. Erken dönemde tanı alan çocuklar genellikle 1-1,5 yaşlarında değerlendirilirken, geç tanı genellikle 7 yaşlarında konulmaktadır. Bu geç tanının sebepleri arasında ailelerin durumu kabul etmemesi, deneyim eksiklikleri veya bilgi eksiklikleri yer alabilmektedir (Grzadzinski vd., 2013). Otizm, 1980 yılında Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından yayımlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Kılavuzu-III (DSM-III)'te ilk kez bağımsız bir kategori olarak yer almıştır. DSM-IV'te "yaygın gelişimsel bozukluk" olarak tanımlanan otizmin tanı kriterleri; sosyal etkileşim bozukluğu, iletişim eksiklikleri ve sınırlı ilgi alanları olarak belirlenmişken, DSM-V'te "otizm spektrum bozukluğu" olarak yeniden tanımlanmış ve sosyal iletişim bozuklukları ile tekrarlayan davranışlar olmak üzere iki ana boyutta ele alınmıştır (Baker, 2013).

### **Otizm Spektrum Bozukluğunda Görülen Beslenme Problemleri**

Otizm spektrum bozukluğu, sıklıkla kaygı, uyku problemleri, gastrointestinal rahatsızlıklar ve beslenme sorunları gibi eşlik eden durumlarla ilişkilidir (Kozlowski vd., 2012; Mannion ve Leader, 2013; Muskens vd., 2017). Beslenme, bireylerin sağlıklı bir yaşam sürdürebilmesi için temel ihtiyaçlardan biridir. Bu nedenle, beslenme sorunlarının çözülmesi, sağlıklı yeme alışkanlıklarının kazandırılması ve ailelerin çocuklarına uygun beslenme yöntemleri uygulamaları, otizm spektrum bozukluğu olan çocukların yaşam kalitesinin önemli bir parçasıdır (Meral ve Fidan, 2015). Yapılan araştırmalara göre, otizm spektrum bozukluğu olan çocukların %46-89'u beslenme

sorunları yaşamaktadır (Barnhill vd., 2016). Bu da otizmliler çocukların beslenme kalitesinin, sağlıklı çocuklara kıyasla daha düşük olduğunu göstermektedir (Bandini vd., 2017). Bir çalışmada, otizmliler çocuklarda tipik olmayan yeme davranışlarının (örneğin, sınırlı yiyecek tercihleri ve belirli markaların tercih edilmesi) diğer bozuklukları olan çocuklarda (%13,1) ve genel nüfustaki çocuklarda (%4,8) görülen oranlardan çok daha yüksek olduğu (%70,4) bulunmuştur (Mayes ve Zickgraf, 2019).

Otizm spektrum bozukluğu, klinik semptomları arasında sıklıkla atipik yeme davranışlarını içermektedir. Genel pediatrik popülasyonda da yemeği reddetme davranışı gözlemlense de otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda bu durum, %51 ile %89 arasında değişen oranlarla daha yüksek görülmektedir (Margari vd., 2020). Önceki araştırmalar, bebeklik döneminde emzirme sırasında emme güclüğü ve sık sık duraklamalar gibi atipik yeme davranışlarının gözlemlendiğini ortaya koymuştur (Lázaro ve Pondé, 2017; Lucas ve Cutler, 2015; Lee Gray vd., 2018; Huxham vd., 2019). Çocukluk ya da ergenlik dönemine geçişle birlikte, en yaygın yeme davranışı sorunu besin seçiciliği olarak karşımıza çıkmaktadır (Mayes ve Zickgraf, 2019).

Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde besin seçiciliği, genellikle basit karbonhidratlardan zengin, lif oranı düşük ve doymuş yağ oranı yüksek besinlerin tüketilmesiyle sınırlıdır. Bu çocuklar, genellikle aşırı işlenmiş ve yüksek kalorili gıda ürünlerini, ayrıca katkı maddeleri içeren besinleri tercih ederler, bu da beslenme ve gastrointestinal sağlık üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir (Sharp vd., 2018). Otizmliler çocukların ebeveynleri ya da bakıcılarının yaklaşık



%58 ile %68'i, çocuklarında seçici yemek yeme ve yiyecek neofobisi gibi yeme problemleri olduğunu bildirmektedir (Cherif vd., 2018).

Ayrıca, otizm spektrum bozukluğu olan çocukların ebeveynleri veya bakıcıları, çocuklarında besin reddi ve sınırlı besin çeşitliliği ile, yemek zamanında yıkıcı davranışların da yaygın olduğunu belirtmişlerdir (Siddiqi vd., 2019). Yıkıcı yeme davranışları arasında, yemeği reddetme, obsesif yemek zamanı rutinleri, uygunsuz yeme alışkanlıkları ve duyuşal özelliklere (dokusu, rengi) göre besin seçimleri bulunmaktadır (Malhi vd., 2017). Ayrıca, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda yemekle ilgili ritüel ve agresif davranışlar da sıklıkla gözlemlenmektedir. Bu tür davranışlar arasında ağlama, çığlık atma ve saldırganlık yer almaktadır. Ritüel ve tekrarlayıcı davranışların, besin seçiciliğine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Catino vd., 2019; Nor vd., 2019). Yapılan bir çalışmada, otizm spektrum bozukluğu olan çocukların en az %78'inin bir veya daha fazla besin grubunu reddettiği ve yemek zamanında çeşitli yıkıcı davranışlar sergilediği rapor edilmiştir. Bu davranışlar arasında besinleri itme, başlarını çevirme, ağlama, masayı terk etme, olumsuz ifadeler gösterme ve ebeveynlere ya da bakıcılara karşı saldırganlık yer almaktadır (Essa, 2020).

Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda besin seçiciliği ve belirli besinlere karşı tercih gibi beslenme sorunları, genellikle gastrointestinal sistem sorunlarına yol açmaktadır. Diyare, konstipasyon gibi semptomlar bu çocuklarda yaygındır ve bu durumlar sindirim ile emilim işlevlerini etkileyerek makro ve mikro besin öğelerinin yetersiz alımına neden olabilir (Liu vd., 2016; Castro

vd., 2016). Bir meta-analiz, otizm spektrum bozukluğu olan çocukların daha düşük seviyelerde protein, kalsiyum, fosfor, selenyum, D vitamini, tiamin, riboflavin, B<sub>12</sub> vitamini ve  $\omega$ -3 tükettiğini göstermektedir (Esteban-Figuerola vd., 2019). Ayrıca, otizm spektrum bozukluğu olan çocukların genel olarak pantotenik asit, biyotin, folat, B<sub>12</sub> vitamini, D vitamini ve E vitamini gibi bazı besin öğelerinin serum düzeylerinin referans aralıklarının altında olduğu bildirilmiştir (Ranjan vd., 2015). Daha spesifik olarak, otizimli çocuklar genellikle fazla kalori alırken, A, E ve D vitaminleri, folik asit ve kalsiyum gibi besin öğelerini yeterince tüketmedikleri gözlemlenmiştir (Ansel vd., 2019; Barnhill vd., 2018).

Otizm spektrum bozukluğuna sahip çocuklarda yüksek obezite oranlarına yol açan bazı önemli faktörler arasında yeme alışkanlıkları, yaşam tarzı, eşlik eden hastalıklar ve ilaç kullanımı yer almaktadır (Dhaliwal vd., 2019). Bu çocuklar, tatlandırılmış içecekler ve atıştırılmalıklar gibi yüksek kalorili gıdalara eğilim gösterirken, meyve, sebze, protein ve lif bakımından zengin besinleri yeterince tüketmemektedirler (Gray vd., 2018).

Otizm spektrum bozukluğuna sahip çocuklar ile ilgili yapılan önceki çalışmalarda, obezite prevalansının %17 ile %32 arasında değiştiiği, fazla kiloluluk prevalansının ise %13 ile %33 arasında bulunduğu rapor edilmiştir (Chen vd., 2009; Healy vd., 2018). Ranjan ve arkadaşları, otizm spektrum bozukluğuna sahip çocuklar ile tipik gelişim gösteren çocuklar arasında fazla kiloluluk prevalansının sırasıyla %19'a kıyasla %16, obezite oranlarının ise %30,4'e kıyasla %23,6 olduğunu bildirmiştir (Ranjan vd., 2015).

## **Gastrointestinal Sistem Problemleri**

Otizm spektrum bozukluğunda gastrointestinal problemler sıklıkla görülmektedir ve bu durumun bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Otizmlili bireylerde görülebilen gastrointestinal semptomlar arasında diyare, konstipasyon, reflü, kusma, abdominal ağrı, gaz ve kötü kokulu dışkı yer almaktadır (Ding vd., 2017). 230 okul öncesi çocuk üzerinde yapılan bir araştırmada, otizm spektrum bozukluğu olan çocukların, sağlıklı çocuklara göre daha fazla gastrointestinal problem yaşadığı tespit edilmiştir. Ayrıca, gastrointestinal semptomları bulunan otizmlili çocukların, semptomları olmayanlara göre daha fazla anksiyete yaşadığı, diğer bedensel şikayetlerin arttığı ve sosyal etkileşimde daha az buldukları belirlenmiştir (Fulceri vd., 2016).

Birçok otizmlili çocukta sindirim sistemi problemleri, bağırsak geçirgenliğinde artış, mikrobiyota değişiklikleri ve bağırsak enfeksiyonları görülebilmektedir. Mikrobiyota üzerinde yapılan araştırmalar, bağırsak ve beyin arasındaki işlevsel bağlantıyı, yani "bağırsak-beyin eksenini"ni vurgulamaktadır. Bu eksen, sinirsel, hormonal, immün ve metabolik yollarla bağırsak ve beyin işlevleri arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermektedir (Ristori vd., 2019). Küçük bir örnekleme yapılan çalışmada, on otizmlili çocuk, dokuz otizmlili olmayan kardeş ve on sağlıklı çocuk incelenmiş; otizmlili çocuklar ve kardeşlerinde, sağlıklı çocuklarla kıyaslandığında

gastrointestinal semptomların sayısının ve şiddetinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Tomova vd., 2015).

### **Otizm Spektrum Bozukluğunda Farklı Diyet Modelleri**

Otizm spektrum bozukluğunun tedavisinde genellikle davranışsal, farmakolojik ve eğitsel yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemlerine ek olarak, bireylerin beslenme alışkanlıklarında yapılacak değişikliklerin tedavi sürecinin etkinliğini artırabileceği ve bu değişikliklerin beyin fonksiyonları üzerinde olumlu etkiler yaratabileceği düşünülmektedir. Beslenme düzenlemelerinin, otizmlili bireylerin yaşam kalitesini yükseltmesi ve tedaviye katkı sağlaması beklenmektedir (Czaplinska ve Jozwik-Pruska, 2016). Ayrıca, otizm spektrum bozukluğuna sahip çocukların ebeveynlerinin %80'inden fazlası, beslenme müdahaleleri ve takviye besinler kullandıklarını belirtmişlerdir. Ancak, literatürde eliminasyon veya kısıtlayıcı diyetlerin etkinliği, uygulanabilirliği ve olası yan etkileri konusunda tartışmalar bulunmaktadır (Karhu vd., 2019). Otizmlili bireylere, glutensiz ve kazeinsiz diyet, ketojenik diyet, spesifik karbonhidrat diyetleri ve Feingold diyeti gibi beslenme müdahaleleri önerilmektedir (Sugeçti vd., 2019).

### **Glutensiz-Kazeinsiz Diyet**

Glutensiz-kazeinsiz diyet, gluten ve kazein gibi belirli proteinlerin diyetten çıkarılmasını içeren bir eliminasyon diyetidir (Başpınar ve Yardımcı, 2020). Bu diyet, buğday, yulaf, arpa ve çavdar gibi gluten içeren tahıllar ve bu tahıllardan yapılan unlar, ekmekler,

bisküviler, makarnalar ve diğer unlu mamuller ile süt ve süt ürünlerinin (anne sütü, yoğurt, peynir, tereyağı, krema, dondurma vb.) diyetten çıkarılmasıdır (Marí-Bauset vd., 2016). Otizm spektrum bozukluğunda glutensiz-kazeinsiz diyetin uygulanmasının arkasındaki temel mantık hem gluten hem de kazeinin sindirilmesindeki zorluklarla ilgili olarak geliştirilen "Opioid Fazlalılığı Teorisi"ne dayanmaktadır (Karhu vd., 2019). Bu teoriye göre, opioidler beyindeki sinirsel işlevleri etkileyen kimyasal bileşiklerdir. Normal sindirimde, enzimler proteinleri peptitlere ve ardından amino asitlere parçalar. Ancak, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda protein sindirimi bozulduğunda, gluten ve kazein bağırsakta, endorfinlere benzer şekilde gluteomorfin ve kazeomorfin adı verilen peptidlere dönüşebilir (Essa, 2020). Bu peptitler, bağırsakta "geçirgen bağırsak" nedeniyle kan dolaşımına geçebilir ve kan-beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sistemine doğrudan etki edebilir (Essa, 2020; Reissmann vd., 2010). Glutensiz-kazeinsiz diyetin, üriner peptid seviyelerini düzenleyerek otizm spektrum bozukluğuna sahip çocukların davranışsal semptomlarını iyileştirdiği, ayrıca gastrointestinal sistemdeki bozukluklara ve besin alerjilerine bağlı semptomları azalttığı öne sürülmektedir (Fattorusso vd., 2019).

2022 yılında yapılan bir araştırmada, Yu ve arkadaşları, 338 katılımcı ile glutensiz diyet ve otizm arasındaki olası ilişkiyi incelemiştir. Çalışma sonuçları, diyetin otizm spektrum bozukluğunun temel semptomlarını önemli ölçüde iyileştirebileceğini ve özellikle glutensiz diyetin sosyal davranışları geliştirmeye yardımcı olduğunu göstermektedir (Yu vd., 2022). Glutensiz-kazeinsiz diyetlerin etkinliği

konusunda yapılan araştırmalar karışıktır. Ancak, glutensiz-kazeinsiz diyetin etkilerini değerlendiren sekiz randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi, bu diyetin otizmin stereotipik davranışlarını beş çalışmada ve bilişsel işlevleri üç çalışmada önemli ölçüde iyileştirdiğini ortaya koymuştur (Quan vd., 2022). Pusponero ve arkadaşlarının yürüttüğü randomize kontrollü çift kör bir çalışmada, otizmliler çocuklara bir hafta boyunca gluten, kazein ve pirinç içeren bisküviler verilmiştir. Ancak, gluten ve kazein eklenen grupta, davranışsal bozukluklar ve gastrointestinal semptomlar açısından kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir (Pusponero vd., 2015). Başka bir çift kör randomize kontrollü çalışmada ise, gluten ve kazein içeren besinlerin fizyolojik işlevsellik, davranışsal semptomlar ve otizm semptomları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (Hyman vd., 2020).

### **Ketojenik Diyet**

Ketojenik diyet, yüksek yağ, düşük karbonhidrat ve düşük protein içeriğine sahip bir diyettir (Lane-Donovan ve Herz, 2016). Bu diyet, büyüme için yeterli protein ve yüksek yağ içeriği sunarken, metabolik ihtiyaçlar için karbonhidrat alımını sınırlayarak vücudu birincil yakıt kaynağı olarak yağ kullanmaya yönlendirir. Orijinal ketojenik diyet, %80 yağ, %15 protein ve %5 karbonhidrat oranlarıyla 4:1 lipid/lipid olmayan (protein ve karbonhidrat) bir dağılım hedeflenir (El-Rashidy vd., 2017). Bir araştırmada, ketojenik diyetin otizm spektrum bozukluğu (OSB) fare modelinde bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda,

ketojenik diyetin bağırsak mikrobiyomunu yeniden şekillendirdiği, mikrobiyal bileşimi değiştirdiği ve bunun davranışsal semptomları iyileştirebileceği, ayrıca OSB’de terapötik mekanizmaların gelişimine katkı sağlayabileceği gösterilmiştir (Karhu vd., 2019).

### **Candida Diyeti**

*Candida albicans*, maya benzeri bir mantar olup, bağışıklık sistemi zayıf olan bireylerde çeşitli enfeksiyonlara yol açabilir (Kaluzna ve Jozwik, 2016). İnce bağırsakta tam olarak sindirilemeyen diyet kaynaklı karbonhidratlar, kalın bağırsakta bulunan bakteriler tarafından metabolize edilir. Bu sindirilemeyen karbonhidratlar, kolondaki mikrobiyal fermantasyonu ve genel bakteri sayısını etkiler. Bağırsak mikrobiyotasının sağlığa birçok etkisi vardır. Örneğin, *Clostridium histolyticum*, *Clostridium perfringens* ve *Sutterella*'nın yüksek seviyeleri, *Escherichia/Shigella*'nın artışı ve düşük bir *Bacteroidetes/Firmicutes* oranı genellikle gastrointestinal problemlerle ilişkilendirilirken, *Desulfovibrio*, *Clostridium* ve *Bacteroides vulgatus* ise davranışsal bozukluklarla bağlantılı bulunmuştur (Herman ve Herman, 2022). Otizm spektrum bozukluğu (OSB) olan çocuklarda *Candida albicans* seviyelerinin, baş ağrısı, dikkat dağınıklığı, hiperaktivite ve gaz sancısı gibi olumsuz etkilerle ilişkili olarak normal seviyelerden iki kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Strati vd., 2017).

Günümüzde *Candida*'nın aşırı çoğalmasını önlemek amacıyla, fermente edilmiş, düşük asit seviyesi oluşturan ve şeker ile nişasta içeriği düşük ya da hiç içermeyen besinlerden oluşan *Candida* Vücut

Ekoloji Diyeti, otizm spektrum bozukluğu (OSB) olan çocuklara uygulanmaktadır. Bu diyet, glutensiz olup, fermente gıdalar (örneğin turşu) ve bitkisel sütlerden yapılmış yoğurt ve kefir gibi probiyotik kaynakları içermektedir. Ancak, bu diyetin olumlu etkilerini gösteren bazı çalışmalar bulunsa da kesin ve sağlam bilimsel verilerle desteklenen kanıtlar henüz mevcut değildir (Iovene vd., 2017).

Çeşitli araştırmalar, *Candida* türlerinin otizmlili bireylerin dışkılarında, sağlıklı bireylerle kıyaslandığında daha sık bulunduğunu ortaya koymuştur. Doreswamy ve arkadaşları (2020), otizmlili grup ile kontrol grubu arasında maya sayılarının önemli ölçüde farklı olduğunu belirtmiştir (Doreswamy vd., 2020). Benzer şekilde, Iovene ve diğerleri (2017), otizm spektrum bozukluğu olan çocukların dışkı örneklerinde, *Candida*'nın agresif formlarından (psödohif) %57 oranında bulunduğunu rapor etmiştir (Iovene vd., 2017). Emam ve çalışma arkadaşlarının araştırmasında (Emam vd., 2012), otizmlili bireylerde *Candida* türlerinin oranı %81,9 iken, sağlıklı kontrol grubunda bu oran %28 olarak tespit edilmiştir. Ancak, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Patel vd., 2018; Jendraszak vd., 2021). Bazı araştırmalarda, *Candida* türlerinin mikroskop altında sıklıkla tanımlandığı, ancak otistik ve kontrol gruplarından alınan örneklerde nadiren gözlemlendiği ve bu durumun sonuçların yüksek belirsizliğine işaret ettiği ifade edilmiştir (Adams vd., 2011).

### **Feingold Diyeti**

Dr. Benjamin Feingold, 1975 yılında, yapay gıda katkı maddeleri ve doğal besinlerde bulunan salisilatların tüketilmesinin



çocuklarda hiperaktivite ve öğrenme güçlüklerine yol açabileceği hipotezini ortaya atmıştır (Kavale, 1983). Feingold'a göre, bu maddeler arasında diş macunları, ağız gargaraları ve öksürük şuruplarında bulunan salisilatların yanı sıra elma, üzüm ve salatalık gibi doğal gıdalarda ve hazır paketli yiyeceklerde de yer alabilmektedir (Essa, 2020).

Yapılan bir çalışmada, 3-6 yaş arası otistik çocuklara dil eğitimi programıyla birlikte Feingold diyeti uygulanmıştır. Müdahaleden önce ve sonra dil eğitimi performansında ve dil becerilerinin gelişiminde anlamlı olmayan farklılıklar gözlemlenmiştir (Abdallah vd., 2019). Schab ve Trinh (2004), bir bütün olarak Feingold diyetinden ziyade yapay gıda boyalarının hiperaktivite üzerindeki etkisine odaklanan bir meta-analiz yürütmüşlerdir. Sonuçlar, yapay gıda boyalarının bazı çocuklarda hiperaktiviteyi artırabileceği hipotezini doğrulamaktadır (Schab ve Trinh, 2004).

### **Spesifik Karbonhidrat Diyeti**

Bu diyet, çölyak hastalığının tedavisi için Dr. Sidney Haas tarafından geliştirilmiştir. Diyet, karbonhidratları bağırsaklardaki bakteri ve mayaları besleyerek, bakteri ve maya fazlalığına yol açtığı varsayımına dayanmaktadır (Satokari, 2020). Bu diyetin temel amacı, bağırsak florasının dengelenmesi ve korunmasıdır. Bunun için inflamatuvar yan ürünlerin oluşumuna yol açan ve malabsorbe karbonhidratlarla beslenen bakterilerin sayısının azaltılmasına yönelik kısıtlamalar getirilir (Dubrovsky ve Kitts, 2018). Bu diyetle, meyve, bazı sebzeler ve monosakkarit olarak bal gibi besinler önerilirken,

kompleks karbonhidratların tüketimi sınırlanır. Çünkü bu karbonhidratların sindirimi monosakkaritlere göre daha uzun sürer ve emilim güçlükleri yaratabilir. Ayrıca sindirilemeyen besinler, patojenik bakteriler için üreme alanı sağlayarak, bağırsak florasında olumsuz etkiler oluşturabilir (Barnhill vd., 2020). Diyetle önerilen besinler arasında et, yumurta, doğal peynirler, ev yapımı yoğurt, sebzeler (lahana, karnabahar, soğan, ıspanak, biber), taze meyveler, fındık çeşitleri (badem, Brezilya fıstığı, ceviz) ve ıslatılmış mercimek ile fasulye bulunmaktadır (Kawicka ve Regulska-Ilow, 2013).

Spesifik Karbonhidrat Diyeti üzerine yapılan araştırmalar, otizm semptomlarını azaltarak otizm spektrum bozukluğuna sahip çocuklar için faydalı olduğunu göstermektedir (Abele vd., 2021). Gastrointestinal problemleri olan 4 yaşındaki otizm spektrum bozukluğuna sahip bir erkek çocukla ilgili bir vaka raporunda, spesifik karbonhidrat diyetine başladıktan sonra gastrointestinal semptomlarının yanı sıra davranışları ve besin düzeylerin de iyileşmeler gözlenmiştir (Barnhill vd., 2020).

### **Düşük FODMAP Diyeti**

Düşük fermente edilebilir oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve polioller (FODMAP) diyeti, sindirimi zor olan, emiliminde sorunlar yaşanan ve kolonda gaz üretimine yol açan kısa zincirli karbonhidratların diyetten tamamen çıkarılmasını, ardından belirli miktarlarda yeniden eklenmesini içeren iki aşamalı bir beslenme planıdır. Bu diyetin 2 ile 6 hafta arasında uygulanması önerilmektedir (Hill vd., 2017). FODMAP bileşenleri, ince bağırsakta

düşük emilim gösteren ve kolonda bakteriler tarafından hızla fermente olabilen ozmotik olarak aktif bileşenlerdir. Bu bileşenler arasında fruktan ve galaktanlar (oligosakkaritler), laktoz (disakkarit), fruktoz (monosakkarit) ile sorbitol ve mannitol (polioller) bulunur. FODMAP içeren besinlerin tüketilmesi, kolonda fermentasyon süreçlerine bağlı olarak ozmotik yükün artmasına neden olabilir. Bu da bağırsak hareketliliğini etkileyerek abdominal ağrı, diyare gibi gastrointestinal şikayetlere yol açabilir (Türk ve Büyüktuncer, 2021).

Öncelikle ketojenik diyet uygulanan, ardından düşük FODMAP diyeti ile takip edilen çalışmada, ketojenik diyet ile bağırsak semptomlarında düzelmeler olmuş ancak tolerasyon sorunları yaşanmıştır. FODMAP diyeti ise iyi tolere edilmiş, bağırsak ve metabolik semptomlarda iyileşmeler sağlamıştır (Bertuccioli vd., 2022).

İki hafta boyunca uygulanan düşük FODMAP diyetini takiben otizm spektrum bozukluğuna sahip çocukların gastrointestinal sistem problemlerinde anlamlı düzeyde rahatlamalar olduğu tespit edilmiş, davranışsal olarak önemli bir farklılık gözlenmemiştir (Nogay vd., 2021).

Doğru planlanmadığı ve uzun süre uygulandığı takdirde bu diyet, yetersiz posa alımına, bağırsak mikrobiyotasının olumsuz etkilenmesine, bazı vitamin ve mineral eksikliklerine neden olabileceğinden diyetisyen kontrolünde yapılması önerilmektedir (Gibson, 2017).

## **GAPS Diyeti**

Biyoloji ve beslenme uzmanı Natasha Campbell-McBride, oğlu otizm spektrum bozukluğu tanısı aldıktan sonra yaptığı araştırmalar sonucunda, bağırsak ve psikoloji arasındaki ilişkiyi dikkate alarak GAPS diyetini geliştirmiştir. Bu diyetin temel amacı, otizm spektrum bozukluğuna sahip çocukların yaşadığı yaygın gastrointestinal problemleri (diyare, konstipasyon, abdominal ağrı vb.) ele alırken, bağırsak mikrobiyotasını iyileştirerek vücutta toksisite birikimini engellemektir. Campbell-McBride, otizmliler çocukların genellikle sağlıklı bir bağırsak florasına sahip olmadıklarını ve bunun, saldırgan davranışlar, gece uykusuzluğu ve diğer davranışsal sorunlara yol ağtığını öne sürmüştür.

GAPS diyeti, bağırsak florasını dengelemeyi ve toksinlerden arındırmayı amaçlayarak, beyin ve diğer organ sistemlerinin daha sağlıklı çalışmasını hedefler. GAPS diyeti, öfke nöbetleri, yeme bozuklukları gibi davranışsal sorunlarda iyileşmeler sağladığı gözlemlenmiş ve sonrasında 10.000 otizm spektrum bozukluğu olan çocuk üzerinde uygulandığında benzer olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Vivanti vd., 2018). GAPS diyeti, giriş diyeti, tam GAPS diyeti ve diyetten çıkış aşamalarını içeren bir sistemden oluşur. Giriş diyeti, altı aşamadan meydana gelir ve bu aşamalarda psikolojik ve fizyolojik semptomlarda azalmalar gözlemlenmeye başlar. Bu aşama, bağırsak sağlığını destekleyici besleyici öğelerden, amino asitler, jelatin, glikozaminler, yağlar, vitaminler ve mineraller gibi bileşenlerden oluşur. Bir sonraki aşamaya geçebilmek için, ağrının ve diyarenin

geçmesi beklenir ve bazı besinler, hastanın hassasiyetine göre bu aşamada daha sonra eklenebilir. Giriş diyeti ve sindirim sorunları giderildikten sonra, yaklaşık 2 yıl süren tam GAPS diyetine geçilir. Tam GAPS diyetinde, bağırsak mikrobiyotasının tam anlamıyla dengeye ulaşması ve psikolojik ile fizyolojik semptomların tamamen yok olması amaçlanır.

Bu aşamada, soya, çay, kahve, fasulye, süt, patates ve nişasta içeriği yüksek besinler, pirinç, mısır, buğday, yulaf gibi tahıllar, işlenmiş ve paketlenmiş gıdalar, alkol, şeker ve yapay tatlandırıcılar kesinlikle yasaktır. GAPS diyeti çıkışı, bağırsak florası, duvarı ve epitel dokusu iyileştirilmiş olmalıdır. Yiyeceklere yeniden başlanmadan önce, hastanın sindirim sisteminin en az altı ay boyunca düzgün çalışması beklenir (Çıkkılı vd., 2019).

GAPS diyetinin etkilerini inceleyen bir araştırmada, aileler çocuklarında göz teması artışı, kabızlıkta iyileşme, öfke nöbetlerinde azalma ve takıntılı davranışlarda azalma gibi değişiklikler gözlemlediklerini bildirmiştir (Maşallah ve Kurşun, 2022). Spesifik karbonhidrat diyeti ile GAPS diyetinin birleştirildiği ve D vitamini, C vitamini, omega-3 yağ asitleri ve probiyotik takviyelerinin kullanıldığı başka bir çalışmada ise, karın ağrısı ve şişkinlik gibi gastrointestinal semptomların hem otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar hem de kontrol grubunda azaldığı görülmüştür.

Ayrıca, otizm spektrum bozukluğuna sahip çocuklarda sosyal becerilerde artış, sinirlilik ve hiperaktivitede anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Çalışma, GAPS ve spesifik karbonhidrat diyetlerinin, otizm spektrum bozukluğunun bazı semptomlarını hafifletmek için

güvenli bir tedavi yaklaşımı olabileceğini önermektedir (Åbele vd., 2021). Diğer bir araştırmada, GAPS diyeti uygulayan 15 aileyle yapılan görüşmelerde, ailelerin %33'ü çocuğun diyeti kabul etmediğini belirtmiştir. Ayrıca, %20'si konuşma becerilerinde iyileşme olduğunu, %16'sı kabızlığın geçtiğini, %12'si öfke nöbetlerinde azalma olduğunu ve %8'i göz teması artışı yaşandığını bildirmiştir (Çıkılı vd., 2019).

## SONUÇ

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal çekilme, tekrarlayan hareketler ve kısıtlı ilgi alanları ile tanımlanır. Genellikle epilepsi ve zekâ geriliği gibi ek durumlarla da ilişkilidir. Çocukluk döneminde, özellikle ilk üç yılda, duyuşsal ve davranışsal gelişimdeki gecikmeler nedeniyle kolayca fark edilen bu durum, yaşam boyu süren bir nörogelişimsel bozukluktur. Otizmin kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi üzerinde durulmaktadır.

Otizm spektrum bozukluğuna sahip bireylerde sıklıkla besinlere karşı takıntılı tutumlar, besin eksiklikleri, gastrointestinal sorunlar ve büyüme ile gelişmede gerilik görülür. OSB semptomları kişiye özgü olduğu için, beslenme müdahaleleri de bireyselleştirilmelidir. Otizmlili bireylerin beslenmesinde, davranışsal semptomların azaltılması ve gastrointestinal problemlerinin çözülmesine odaklanılmalıdır. En yaygın olarak uygulanan beslenme terapileri arasında ketojenik diyet, glutensiz-kazeinsiz diyet, Feingold diyeti, Candida diyeti, GAPS diyeti, spesifik karbonhidrat diyeti, FODMAP diyeti ve düşük okzalit

diyetleri yer almaktadır. Ancak, bu diyetlerin uzun süreli kullanımının potansiyel yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Otizmde, bireylerin yeterli ve dengeli beslenmesi önemlidir.

Erken yaşta başlayan otizm, yoğun ve erken tedavi gerektiren bir durumdur. Bu tedavi, semptomların ciddiyetini azaltmak ve geri dönüşümsüz hasarları önlemek açısından kritik öneme sahiptir. Bireylerin beslenme durumu diyetisyen tarafından sürekli izlenmeli ve beslenme düzeninde herhangi bir sapma tespit edildiğinde, derhal gerekli müdahale yapılmalıdır.

## KAYNAKÇA

- Ābele S., Meija L., Folkmanis V., Tzivian L. (2021). Special carbohydrate diet (SCD/GAPS) and dietary supplements for children with autism spectrum disorder. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*, 75:417–425. doi: 10.2478/prolas-2021-0062.
- European Commission. (2018). *Autism Spectrum Disorders in the European Union (ASDEU)*. European Commission. <https://www.autismeurope.org/programme-asdeu-autism-spectrum-disorders-in-the-european-union-2015-2017/>.
- Abdallah H., Soliman S., El-kader A. (2019). A language training program combined with the Feingold diet to enhance receptive language skills in children with autism. *Mansoura Nursing Journal*, 6 :107–125. doi: 10.21608/mnj.2019.176375.
- Adams J.B., Johansen L.J., Powell L.D., Quig D., Rubin R.A. (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—Comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol*, 11:22. doi: 10.1186/1471-230X-11-22.5.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (2013) *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5)*. Washington (USA). (Çev. ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara.
- Ansel A., Posen Y., Ellis R., Deutsch L., Zisman PD, Gesundheit B. (2019). Biomarkers for autism spectrum disorder (ASD): A



meta-analysis. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 10, e0021. <https://doi.org/10.5041/RMMJ.1037>.

Baker JP. Autism at Redrawing the Boundaries. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1089–91.

Barnhill, K., Tami, A., Schutte, C., vd. (2016). Targeted nutritional and behavioral feeding intervention for a child with autism spectrum disorder. *Case Rep Psychiatry*, 2016: 1420549.

Bandini, L. G., Curtin, C., Phillips, S., & others. (2017). Changes in food selectivity in children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47(2), 439–446.

Barnhill, K., Gutierrez, A., Ghossainy, M., Marediya, Z., Devlin, M., Sachdev, P., Marti, C. N., & Hewitson, L. (2018). Nutritional status and food intake in children with autism spectrum disorder: A case-control study. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 50, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2018.03.002>.

Barnhill, K., Devlin, M., Moreno, H. T., Potts, A., Richardson, W., Schutte, C., & Hewitson, L. (2020). Short report: Implementation of a special carbohydrate diet for a child with autism spectrum disorder and fragile X syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50(6), 1800–1808. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3704-9>.

Başpınar, B. ve Yardımcı, H. (2020). Otizm Spektrum Bozukluklarında Glutensiz Kazeinsiz Diyet: Davranışsal ve

Gastrointestinal Sorunların Çözülmesinde Etkili Olabilir mi? *Avrasya Tıp Dergisi*, 52 (3), 292–297.

Bertuccioli, A., Cardinali, M., Di Pierro, F., Zonzini, G. B., ve Matera, M. R. (2022). Ketogenic and Low FODMAP Diet in Therapeutic Management of a Young Autistic Patient with Epilepsy and Dysmetabolism Poorly Responsive to Therapies: Clinical Response and Effects of Intestinal Microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8829.

Castro K, Faccioli LS, Baronio D, Gottfried C, Perry IS, Riesgo R. (2016). Feeding behavior and dietary intake of male children and adolescents with autism spectrum disorder: a case-control study. *Int J Dev Neurosci*, 53:68–74.

Chen, A. Y., Kim, S. E., Houtrow, A. J., & Newacheck, P. W. (2009). Prevalence of obesity in children with chronic conditions. *Obesity*, 18(1), 210–213.

Cherif, L., Boudabous, J., Khemekhem, K., Mkawer, S., Ayadi, H. ve Moalla, Y. (2018). Feeding Problems in Children with Autism Spectrum Disorders. *J. Fam. Med.* 1, 30–39.

Czaplinska K, Jozwik-Pruska J. (2016). Nutritional strategies and personalized diet in autism: choice or necessity? *Trends in Food Science and Technology*, 49:45-50.

Çıkılı, Y., Deniz, S., ve Çakal, B. (2019). GAPS diyetinin otizm spektrum bozukluğu olan bireyler üzerindeki etkisinin

incelenmesi. *Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi Dergisi*, 1(1), 1–11.

Chiarotti, F., ve Venerosi, A. (2020). Epidemiology of Autism Spectrum Disorders: A Review of Worldwide Prevalence Estimates Since 2014. *Brain Sciences*, 10(5), 274. <https://doi.org/10.3390/brainsci10050274>.

Dhaliwal KK, Orsso CE, Richard C, Haqq AM, Zwaigenbaum L. (2019). Risk factors for unhealthy weight gain and obesity among children with autism spectrum disorder. *Int J Mol Sci*, 20(13).

Ding, H. T., Taur, Y., & Walkup, J. T. (2017). Gut microbiota and autism: Basic concepts and findings. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47(2), 480–489. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2960-9>.

Doreswamy S., Bashir A., Guarecuco J.E., Lahori S., Baig A., Narra L.R., Patel P., Heindl S.E. (2020). Effects of diet, nutrition, and exercise in children with autism and autism spectrum disorder: A literature review. *Cureus*, 12:10. doi: 10.7759/cureus.12222.

Dubrovsky, A. ve Kitts, CL. (2018) Effect Of The Specific Carbohydrate Diet On The Microbiome Of A Primary Sclerosing Cholangitis And Ulcerative Colitis Patient. *Cureus*. Feb, 10(2), E2177.

Emam A.M., Mamdouh E., Abdelrahim S. (2012). *Candida albicans* infection in autism. *J. Am. Sci*, 8:739–744.

- Essa MM QM. Personalized food intervention and therapy for autism spectrum disorder management. *Adv Neurobiol*; 2020.
- El-Rashidy O, El-Baz F, El-Gendy Y, Khalaf R, Reda D, Saad K. (2017). Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: a case-control study. *Metab Brain Dis*, 32(6):1935–41.
- Esteban-Figuerola P, Canals J, Fernández-Cao JC, Arija Val V. (2019). Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklar ile tipik gelişim gösteren çocuklar arasındaki gıda tüketimi ve besin alımındaki farklılıklar: bir meta-analiz. *Otizm*, 23 (5):1079–95.
- Fattorusso A, Di Genova L, Dell'isola GB, Mencaroni E, Esposito S. (2019). Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients*, 11(3).
- Fujiwara T, Morisaki N, Honda Y, Sampei M, Tani Y. (2016). Chemicals, nutrition, and autism spectrum disorder: A mini-review. *Front Neurosci*, 10:1–7.
- Fulceri F, Morelli M., Santocchi E., Cena H., Del Bianco T., Narzisi A., Calderoni S., Muratori F. (2016). Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. *Dig. Liver Dis*, 48:248–254. doi: 10.1016/j.dld.2015.11.026.
- Gibson, P. R. (2017). Use of the low-FODMAP diet in inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 32, 40-42.

- Goldson E. Advances in Autism—2016. *Adv Pediatr.*2016;63(1):333–55.
- Gray HL, Sinha S, Buro AW, Robinson C, Berkman K, Agazzi H, et al. (2018). Early history, mealtime environment, and parental views on mealtime and eating behaviors among children with ASD in Florida. *Nutrients*, 10(12).
- Grzadzinski, R., Huerta, M., ve Lord, C. (2013). DSM-5 and autism spectrum disorders (ASDs): an opportunity for identifying ASD subtypes. *Molecular autism*, 4(1), 1-6.
- Güller, N., Değerli, S., Sarı, A., Altınbaş, M., ve Adıgüzel, E. (2020). Otizm spektrum bozukluğunda bağırsak-beyin aksı, diyet yaklaşımları ve probiyotik tedavisi. *Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(2), 69-82.
- Gürsoy, G., Öztürk, S. (2019). Otizm spektrum bozukluklarında beslenme yaklaşımı. *Aydın Sağlık Dergisi*, 5(2), 111-119.
- Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T et al. (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*, 68:1095–102.
- Herman, A., ve Herman, A. P. (2022). Could Candida Overgrowth Be Involved in the Pathophysiology of Autism? *Journal of Clinical Medicine*, 11(2), 442.

- Healy S, Aigner CJ, Haegele JA. (2018). Otizm spektrum bozukluğu olan ABD gençleri arasında aşırı kilo ve obezitenin yaygınlığı. *Otizm*. 10.1177/1362361318791817.
- Hill, P., Muir, J. G., ve Gibson, P. R. (2017). Controversies and recent developments of the low-FODMAP diet. *Gastroenterology ve hepatology*, 13(1), 36.
- Huxham, L., Marais, M., & van Niekerk, E. (2019). Unique food preferences of children with autism spectrum disorder in the United Kingdom. *South African Journal of Clinical Nutrition*, 34(2), 90–96. <https://doi.org/10.1080/16070658.2019.1697039>.
- Hyman S. L., Levy S. E, Myers S. M, Kuo D. Z., Apkon S., Davidson L. F., Bridgemohan C. (2020) Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*, 145(1). 1-64.
- Iovene, M. R., Bombace, F., Maresca, R., Sapone, A., Iardino, P., Picardi, A., ve Bravaccio, C. (2017). Intestinal dysbiosis and yeast isolation in stool of subjects with autism spectrum disorders. *Mycopathologia*, 182(3), 349-363.
- Jendraszak M., Gałęcka M., Kotwicka M., Regdos A., Pazgrat-Patan M., Andrusiewicz M. (2021). Could selected gut microorganisms be diagnostic biomarkers for autism spectrum disorders? Study based on a commercial microbiota test. *Res. Sq.* 1–19.

- Kałużna Czaplinska, J., Jozwik Pruska, J. (2016). Nutritional strategies and personalized diet in autism-choice or necessity. *Trends in Food Science ve Technology*, 49: 45-50.
- Karhu E, Zukerman R, Eshraghi RS, Mittal J, Deth RC, Castejon AM, et al. (2019). Nutritional interventions for autism spectrum disorder. *Nutr Rev.* 0(0):1– 17.
- Kavale KA, Forness SR. (1983). Hyperactivity and diet treatment: a meta-analysis of the Feingold hypothesis. *J Learn Disabil*, 16(6):324–30.
- Kawicka A, Regulska-Ilow B. (2013). How nutritional status, diet and dietary supplements can affect autism. A review. *Rocz Państwowego Zakładu Hig*, 64(1):1–12.
- Kilicaslan, F., Karatas, H., Kulu, H., ve Solmaz, A. (2022). Knowledge about childhood autism among nurses in family health centers in southeast Turkey. *International Journal of Developmental Disabilities*, 1-9.
- Konstantynowicz, J., Porowski, T., Zoch-Zwierz, W., Wasilewska, J., Kadziela-Olech, H., Kulak, W., ve Kaczmarski, M. (2012). A potential pathogenic role of oxalate in autism. *European Journal of Paediatric Neurology*, 16(5), 485-491.
- Köse S, Özbaran B, Yazgan Y ve ark. (2016). The psychometric properties of Turkish version of autism spectrum screening questionnaire in children aged 6-18 years. *Turkish Journal of Psychiatry*, 27: 1–9. doi: 10.5080/u14903.

- Kristian S, Thomas A. (2016). Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles. *Am Fam Physician*, 94(12):972-79.
- Lázaro, C. P., & Pondé, M. P. (2017). Narratives of mothers of children with autism spectrum disorder: Focusing on eating behavior. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 39(4), 180–187. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0004>.
- Lee Gray, H., Sinha, S., Buro, A. W., Robinson, C., Berkman, K., Agazzi, H., & Shaffer-Hudkins, E. (2018). Early history, mealtime environment, and parents' views on mealtime and eating behaviors in children with ASD in Florida. *Nutrients*, 10(12), 1867. <https://doi.org/10.3390/nu10121867>.
- Liu X, Liu J, Xiong X, Yang T, Hou N, Liang X, et al. (2016). Correlation between nutrition and symptoms: Nutritional survey of children with autism spectrum disorder in Chongqing, China. *Nutrients*, ;8(5):1–15.
- Lucas, R. F., & Cutler, A. (2015). Irregular breastfeeding behaviors in children later diagnosed with autism. *Journal of Perinatal Education*, 24(3), 171–180. <https://doi.org/10.1891/1058-1243.24.3.171>.
- Ly V, Bottelier M, Hoekstra PJ, Arias Vasquez A, Buitelaar JK, Rommelse NN. (2017). Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 26(9):1067–79.



- Malhi P, Venkatesh L, Bharti B, Singhi P. (2017). Feeding problems and nutrient intake in children with and without autism: a comparative study. *Indian J Pediatr.* 84(4):283–8.
- Marí-Bauset S, Llopis-González A, Zazpe I, Marí-Sanchis A, Suárez-Varela MM. (2016). Nutritional impact of a gluten-free casein-free diet in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 46(2):673–84.
- Margari, L., Marzulli, L., Gabellone, A., & de Giambattista, C. (2020). Eating and mealtime behaviors in patients with autism spectrum disorder: Current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16,2083–2102. <https://doi.org/10.2147/NDT.S224779>
- Maşallah, Ö., ve Kurşun, Z. (2022). Otizmlı Bıreylerde Dıyet Yaklaşımaları. *Journal of Sustainable Education Studies*, (Özel Sayı (Ö1)), 341-348.
- Mayes, S. D., & Zickgraf, H. (2019). Atypical eating behaviors in children and adolescents with autism, ADHD, other disorders, and typical development. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 64, 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2019.04.002>
- Meral, B. F., ve Fıdan, A. (2015). Measuring the impact of feeding covariates on health-related quality of life in children with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 10, 124-130.
- Nogay, N. H., Walton, J., Roberts, K. M., Nahikian-Nelms, M., & Witwer, A. N. (2021). The effect of the low FODMAP diet on

- gastrointestinal symptoms, behavioral problems, and nutrient intake in children with autism spectrum disorder: A randomized controlled pilot trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51(8), 2800–2811.
- Nor NK, Ghozali AH, Ismail J. (2019). Prevalence of overweight and obesity among children and adolescents with autism spectrum disorder and associated risk factors. *Front Pediatr*. 7:1–10.
- Önal, S., Uçar, A. (2017). Otizm Spektrum Bozukluğu Tedavisinde Beslenme Yaklaşımları. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1-2-3:179-194.
- Patel J., Kang D.W., Adams J., Krajmalnik-Brown R. *Undergraduate Thesis*. Honors College at Arizona State University; Tempe, AZ, USA: 2018. Analysis of Yeast and Fungi in Children with ASD vs. Neurotypical Controls 2018.
- Pusponegoro, H. D., Ismael, S., Firmansyah, A., & others. (2015). Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatrica*, 104(6), e500–e505. <https://doi.org/10.1111/apa.13108>.
- Ranjan S., Nasser JA. (2015). Otizm spektrum bozukluğu olan bireylerin beslenme durumu: Yeterince biliyor muyuz? *Av. Nutr*. 6 :397–407. doi: 10.3945/an.114.007914.
- Quan, L., Xu, X., Cui, Y., Han, H., Hendren, R. L., Zhao, L., & You, X. (2022). A systematic review and meta-analysis of the benefits of gluten-free and/or casein-free diets for children with autism

spectrum disorder. *Nutrition Reviews*, 80(7), 1237–1246.  
<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab073>.

Redfield, R. R., Kent, C. K., Leahy, M. A., Martinroe, J. C., Spriggs, S. R., Yang, T., Doan, Q. M., King, P. H., Maitland, P. D., Starr, M. T., & others. (2018). Prevalence of autism spectrum disorder among 8-year-old children—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveillance Summaries*, 67, 2. Centers for Disease Control and Prevention.

Reissmann, A., Hauser, J., Makulska-Gertruda, E., Tomsa, L., Lange, W., & K. (2010). Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4(3), 328–339.

Ristori, M. V., Quagliariello, A., Reddel, S., Ianiro, G., Vicari, S., Gasbarrini, A., & et al. (2019). Autism, gastrointestinal symptoms, and modulation of gut microbiota by nutritional interventions. *Nutrients*, 11(11), 1–21.

Satokari, R. (2020). High sugar consumption and the balance between pro- and anti-inflammatory gut bacteria. *Nutrients*, 12(5), 1348.  
<https://doi.org/10.3390/nu12051348>.

Schab, D. W., & Trinh, N. T. (2004). Do artificial food colors promote hyperactivity in children with attention-deficit hyperactivity disorder? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled

trials. *Developmental and Behavioral Pediatrics*, 25(6), 423–434. <https://doi.org/10.1097/00004703-200412000-00007>.

Sharp, W. G., Postorino, V., McCracken, C. E., Berry, R. C., Criado, K. K., Burrell, T. L., & Scahill, L. (2018). Dietary intake, nutrient status, and growth parameters in children with autism spectrum disorder and severe food selectivity: An electronic medical record review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 118(10), 1943–1950.

Strati, F., Cavalieri, D., Albanese, D., De Felice, C., Donati, C., Hayek, J., Jousson, O., Leoncini, S., Renzi, D., Calabro, A., & et al. (2017). New evidence on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*, 5, 24.

Siddiqi, S., Urooj, A., & D'Souza, M. J. (2019). Dietary patterns and anthropometric measures of Indian children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 49(4), 1586–1598.

Stewart, P. A., Hyman, S. L., Schmidt, B. L., Macklin, E. A., Reynolds, A., Johnson, C. R., James, S. J., & Manning-Courtney, P. (2015). Dietary supplements in children with autism spectrum disorder: Common, inadequate, and excessive. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(8), 1237–1248. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.03.026>

Stough, C. O., Gillette, M. D., Roberts, M., Jorgensen, T., & Patton, S. (2015). Mealtime behaviors associated with consumption of

unfamiliar foods by young children with autism spectrum disorder. *Appetite*, 95, 324–333.

Tomova, A., Husarova, V., Lakatosova, S., Bakos, J., Vlkova, B., Babinska, K., & Ostatnikova, D. (2015). Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiology & Behavior*, 138, 179–187.

Türk, Ö. P., & Büyüktuncer, Z. (2021). Düşük FODMAP diyetine güncel yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*, 6(1).

Van Dijk, M. W. G., Buruma, M. E., & Blijd-Hoogewys, E. M. A. (2021). Identifying feeding problems in young children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51(11), 4115–4127.

Vivanti, G., Kasari, C., Green, J., Mandell, D., Maye, M., & Hudry, K. (2018). Implementing and evaluating early intervention for children with autism: Where are the gaps and what should we do? *Autism Research*, 11(1), 16–23.

Wang, C., Geng, H., Liu, W., & Zhang, G. (2017). Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism. *Medicine*, 96(18).

Yu, Y., Huang, J., Chen, X., Fu, J., Wang, X., Pu, L., & et al. (2022). Efficacy and safety of diet therapies in children with autism spectrum disorder: A systematic literature review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 13, 844117.



## **BÖLÜM 5**

### **NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE BESLENME TEDAVİSİ**

Uzm. Dyt. Elifnur GÜNDÜZ

#### **GİRİŞ**

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), dünya çapında yetişkinlerin %25'ten fazlasını etkilemekte olup kronik karaciğer hastalıklarının birincil nedeni haline gelmiştir (Rong vd., 2023; Younossi vd., 2016). NAFLD, aşırı alkol alımının olmadığı durumlarda basit steatozdan hepatik fibrozlu veya fibrozsuz alkolsüz steatohepatite (NASH) kadar ilerlemektedir (Angulo vd., 2015; McCullough, 2004).

NAFLD genetik yatkınlık, metabolik bozukluklar ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimlerden kaynaklanan karmaşık bir metabolik hastalık olarak kabul edilmektedir. Irk, genetik yatkınlık, beslenme alışkanlıkları, metabolizma, bağışıklık, bağırsak mikrobiyotası ve diğer faktörler dahil olmak üzere çok sayıda faktör klinik belirtilerini ve hastalık ilerlemesini etkiler (Rong vd., 2023).

NAFLD'li hastalar genellikle asemptomatiktir ve bu durum genellikle rutin laboratuvar çalışmalarında karaciğer enzimleri yükseldiğinde veya ilgili olmayan durumlar için yapılan görüntüleme hepatik steatoz görüldüğünde tesadüfen bulunur (Torres vd., 2012). Genel olarak NAFLD'li hastalar ve özellikle NASH'li hastalar, karaciğer hastalığından (13%) ve daha yaygın

olarak kardiyovasküler hastalıktan (25%) ve maligniteden (28%) kaynaklanan mortalite riski altındadır (Adams vd., 2005).

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ilaçların olmaması nedeniyle, yaşam tarzı değişikliği ve kilo kaybı NAFLD tedavisinin temel taşları olmaya devam etmektedir (Wang & Malhi, 2018). Beslenme tedavisi, alkolle ilişkili karaciğer hastalığının ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının yönetiminde önemli bir rol oynar (Shah & Barritt, 2022).

Bu derlemede amaç, NAFLD'de tıbbi tedavi olarak beslenme müdahalesinin rolünü araştırmaktır.

### **Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı**

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ilk olarak 1980 yılında tanımlanmıştır (Rinella, 2015). NAFLD hepatositlerde anormal derecede yağ birikiminden, fibrozisle ilişkili olan veya olmayan nekroinflamatuvar bileşenli hepatik steatoza kadar değişen kliniko-histopatolojik bir spektrumu kapsamaktadır (Gülümsek & Sümbül, 2024).

NAFLD, basit steatozdan, alkolsüz steatohepatite (NASH) kadar siroz ve hatta hepatosellüler karsinomaya (HCC) kadar uzanan geniş bir yelpazede olan dünya çapında kronik karaciğer hasarı hastalığının en yaygın nedenidir.

Epidemiyolojik araştırmalar, NAFLD'nin küresel yaygınlığının %25,2, Asya'da %27,4 ve Çin'de %33'ten fazla olduğunu göstermektedir (Fang vd., 2022).

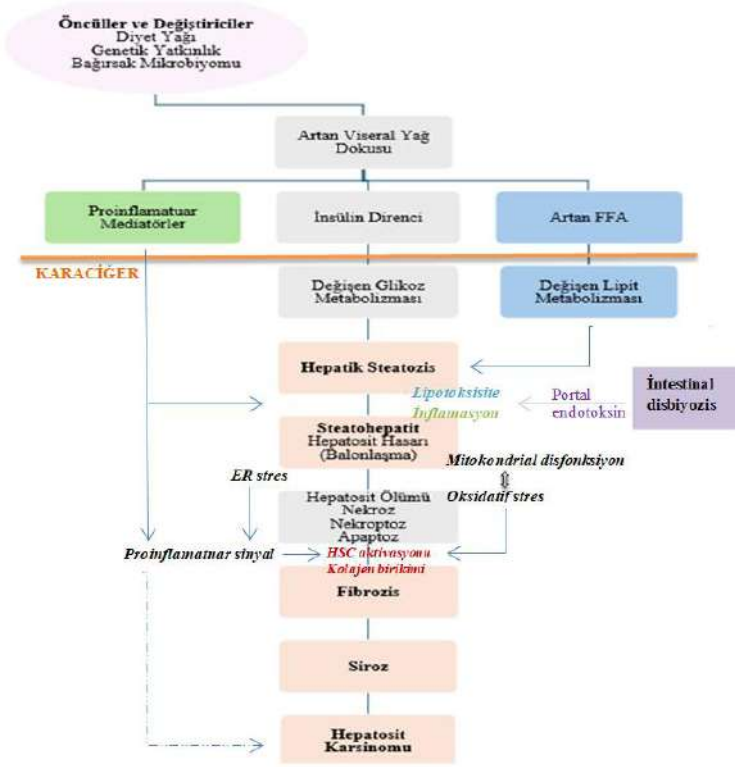


NAFLD insidansı çoğu çalışmada %25 ile %45 arası değişen tahminlerle gösterilmekte olup dünya çapında obezite ve diyabetle paralel olarak artmaktadır (Chalasanı vd., 2012; Williams vd., 2011). Hem NAFLD hem de histolojik inflamasyon ve hücre hasarıyla ilişkili NAFLD'nin bir alt kümesi olan NASH, erkeklerde kadınlara kıyasla yaklaşık iki kat daha yaygın olarak tahmin edilmektedir (Chalasanı vd., 2018; Pan & Fallon, 2014).

NAFLD'nin patolojik ilerlemesi için popüler teori "çoklu vuruş" teorisidir (Buzzetti vd., 2016; Ore & Akinloye, 2021). Bu teoriye göre, çeşitli faktörler arasındaki etkileşimler yoluyla karaciğerde "lipid birikimi/steatoz → hepatik lipotoksisite → metabolik bozukluklar → inflamatuvar yanıt → insülin direnci → metabolik bozuklukların kötüleşmesi" kısır döngüsü oluşur (Fang vd., 2022).

Visseral yağ dokusu, lipid ve glikoz metabolizmasını değiştiren ve hepatik yağ birikimine yol açan ve karaciğerde ve diğer dokularda hücrel hasarı tetikleyen proinflamatuvar bir ortam yaratan birden fazla sinyal üretir.

Oksidatif stres, lipotoksisite ve apoptotik yollar gibi zararlı süreçlerin bastırılmaması, karaciğer hasarına, siroza yol açabilen ilerleyici fibroza ve bazı hastalarda hepatosellüler kanser gelişimine katkıda bulunur (Şekil 1) (Rinella, 2015).



FFA: serbest yağ asitleri, ER: endoplazmik retikulum, HSC: hepatik stellat hücreleri Kesikli çizgiler ortaya çıkan verileri göstermektedir.

**Şekil 1.** Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının patofizyolojisinde yer alan mekanizmalar (Rinella, 2015).

Yapılan diğer çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki ve yapısındaki değişikliklerin de NAFLD'nin oluşumu ve gelişimi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir. Son yıllarda, NAFLD üzerine yapılan çok sayıda genom alanındaki çalışma da NAFLD'ye yatkınlıkla ilişkili genlerde çoklu polimorfik değişiklikler tespit etti ve hem genetik hem de epigenetik değişikliklerin NAFLD patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmüştür (Rong vd., 2023).

NAFLD'den kaynaklanan hepatik komplikasyonlar arasında NASH, hepatik siroz ve HCC bulunur (Barton Duell vd., 2022). NAFLD, hastaların %80'inden fazlasında alkolik olmayan yağlı karaciğer (NAFL) (ayrıca izole hepatik steatoz olarak da adlandırılır) veya %20'den azında NASH ile histolojik olarak kategorize edilebilen heterojen bir hastalıktır. NAFL'li kişilerde NASH'ın histolojik tanısı için gerekli özellikler (iltihaplanma, hepatosit balonlaşması ve fibrozisli veya fibrozissiz karaciğer hasarı) yoktur. Ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi görüntüleme testleri hepatik steatozu tespit edebilmesine rağmen, NASH tanısı için mevcut altın standart karaciğer biyopsisidir. NAFLD, yağlı karaciğer hastalığının tüm spektrumunu kapsar. NAFL yalnızca steatoz ile karakterizedir; NASH, fibrozisli veya fibrozissiz karaciğer hasarı ve inflamasyonun histolojik kanıtı ile karakterizedir; ve fibrozis siroza ilerlediğinde NASH sirozu olarak adlandırılır (Tablo 1) (Wang & Malhi, 2018).

**Tablo 1.** Tanımlar (Wang & Malhi, 2018)

Terim	Tanım	Prevelans	Prognoz
NAFLD	Anlamli alkol tüketimi olmadan yağlı karaciğer hastalığı spektrumunu kapsar	Küresel nüfusun tahmini %25-52'si ve ABD nüfusunun %2,8-46'sı	
NAFL	Hepatosit hasarı (hepatosit balonlaşması) veya fibrozis kanıtı	NAFLD'li hastaların >%80'i	Siroza ilerleme riski minimum

	olmaksızın $\geq$ %5 hepatik steatoz		
NASH	İltihaplanma ve fibrozlu veya fibrozsuz hepatosellüler hasarlı $\geq$ %5 hepatik steatoz	NAFLD'li hastaların $\leq$ %20'si; Genel nüfusun tahmini % 1,5-6,45'i	%11'i 15 yıl içinde siroza ilerler
NASH SİROZU	Geçmişte veya şu anda steatozun histolojik kanıtı olan siroz varlığı	NASH'li hastaların %10- 30'u	Yaklaşık %31'inde 8 yıl içinde dekompanseasyon vardır; yaklaşık %7'sinde 6,5 yıl içinde hepatosellüler karsinom gelişir
NAFLD = Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı; NAFL = Alkolsüz Yağlı Karaciğer; NASH = Alkolsüz Steatohepatit			

Karaciğerle ilgili komplikasyonların yanı sıra, NAFLD ayrıca tip 2 diabetes mellitus (T2DM), kardiyovasküler ve kronik böbrek hastalığı riskini de artırır (Fang vd., 2022).

Bireylerin çoğu asemptomatiktir veya yorgunluk gibi spesifik olmayan semptomlara sahiptir; ancak bazıları sağ üst kadranda ağrı bildirmektedir. Bu nedenle, NAFLD tanısı genellikle bir hasta ilgisiz bir semptom veya durum için test yaptırdığında görüntüleme sırasında tesadüfen konur. Karakteristik fiziksel muayene bulguları yoktur, ancak santral obezite ve hepatomegali yaygındır. Akantozis nigrikans, daha ileri hastalıkta daha belirgin olan insülin direnci (IR) ile ilişkilidir ve dorsoservikal kamburun varlığı özellikle alkolsüz steatohepatit varlığıyla ilişkilendirilmiştir (Cheung vd., 2007).

## Risk Faktörleri

NAFLD'nin kesin patogenezi henüz açıklığa kavuşturulmamış olsa da ilişkili risk faktörleri sağlıksız yaşam tarzı, IR, T2DM, artmış karaciğer lipogenezisi ve bağırsak mikrobiyotasının düzensizliğini içerir (Rong vd., 2023). İlaçlar da dahil olmak üzere NAFLD risk faktörlerinin bir özeti Tablo 2'de gösterilmiştir (Barton Duell vd., 2022).

T2DM, NAFLD riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir ancak ilişki iki yönlüdür; yani diyabetli olmayan bir hastada NAFLD tanısı, T2DM'i artırmaktadır. Bu etkileşimler, visseral adipozite ve IR'nin NAFLD ve T2DM patogeneziye katkısıyla alakalıdır. Kilo alımı; artan trigliserid üretimi, IR, hiperglisemi ve hipertrigliseridemi dahil olmak üzere NAFLD için birden fazla risk faktörünü açığa çıkaran çok faktörlü bir durumdur (Barton Duell vd., 2022). İki büyük kohort çalışması, diyabet veya obezitesi olan 50 yaş üstü hastaların %66'sının karaciğer biyopsisinde ileri fibrozlu NASH olduğunu göstermiştir (Angulo vd., 1999; Ratzin vd., 2000).

**Tablo 2.** Risk faktörleri (Barton Duell vd., 2022)

Metabolik/endokrin	İlaçlar	Genetik faktörler
İnsülin direnci	Alkol	NAFLD aile öyküsü
Bozulmuş glikoz toleransı ve diyabet	Amiodaron	Birkaç gendeki varyantlar
Hipertrigliseridemi	Aspirin	GCKR

Visseral adipozite	Kortikosteroidler	MBOAT7 PNPLA3 TM6SF2 HSD17B13
Metabolik sendrom	Lomitapid	
Polikistik over sendromu	Mipomersen	
Kronik böbrek hastalığı	Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar	
Lipodistrofi	Ters transkriptaz inhibitörleri	
Hipobetalipoproteinemi (apoB'deki kusurlara atfedilebilir)	Tamoksifen	
Lizozomal asit lipaz eksikliği	Tetrasiklin	
Mitokondriyal yağ asidi oksidasyonundaki kusurlar (konjenital ve edinsel)	Valproik asit	
apoB, apolipoprotein B'yi ve NAFLD, Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığını gösterir.		

Metabolik sendrom ve NAFLD için risk faktörleri arasında benzerlik vardır, ancak hastalar NAFLD olmadan metabolik sendrom geliştirebilir ve bunun tersi de geçerlidir (Barton Duell vd., 2022).

Metabolik sendromun özelliklerinin varlığı (esas olarak santral obezite, hipertansiyon, IR, yüksek trigliserit seviyesi ve düşük HDL-kolesterol seviyesi ile karakterizedir) NASH ve daha ilerleyici hastalık riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilidir (Tablo 3) (Rinella, 2015).

**Tablo 3.** Non-alkolik steatohepatit ve daha ilerleyici hastalıkla ilişkili belirlenmiş risk faktörleri (Rinella, 2015)

<b>Risk Faktörleri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Obezite (santral)</li><li>• Hipertansiyon</li><li>• Dislipidemi</li><li>• Tip 2 diyabet</li><li>• Metabolik sendrom</li></ul>
<b>Yetişkin Tedavi Paneli III Metabolik Sendrom Tanımı</b>
Hastanın aşağıdakilerden 3 veya daha fazlasına sahip olması gerekir: <ul style="list-style-type: none"><li>• Erkeklerde 102 cm'den ve kadınlarda 88 cm'den fazla bel çevresi</li><li>• 150 mg/dL veya üzeri trigliserit seviyesi</li><li>• Erkeklerde 40 mg/dL'den ve kadınlarda 50 mg/dL'den düşük HDL seviyesi</li><li>• 130/85 mmHg veya üzeri kan basıncı düzeyi</li><li>• 110 mg/dL veya üzeri açlık plazma glikoz seviyesi</li></ul>

### **Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tedavisi**

NAFLD yönetimi hastalığın ilerlemesini önlemeyi; olası gerilemeyi teşvik etmeyi; ve özellikle NAFLD'li hastalarda önde gelen ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalık olmak üzere eşlik eden durumları yönetmeyi hedeflemelidir. Hastalar NASH sirozuna ilerlediyse, yönetim olası komplikasyonları taramayı ve dekompanseasyonu önlemeyi ve yönetmeyi hedeflemelidir (Wang & Malhi, 2018).

Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) kılavuzları NAFLD hastaları için ilk tedavi seçeneği olarak yaşam tarzında değişiklikler önermektedir (Glen vd., 2016). Diyet ve egzersiz NAFLD tedavisinin temel taşlarıdır ve tüm hastalara yaşam

tarzını optimize etmesi önerilmelidir (Rong vd., 2023; Wang & Malhi, 2018).

FDA tarafından NAFLD'nin yönetimi için özel olarak onaylanmış hiçbir ilaç yoktur; ancak, birkaç ilaç klinik çalışmalarda steatohepatiti azaltmada etkili olmuştur (Wang & Malhi, 2018). Glikoz ve lipid metabolizmasını etkili bir şekilde düzenleyebilen ve karaciğer iltihabını ve fibrozunu azaltabilen ilaç kombinasyonu, NAFLD tedavisi için faydalı olabilir (Rong vd., 2023). Pioglitazon, ileri NASH hastalarında veya T2DM ile ilişkili kullanılabilir, ancak güvenilir klinik veriler eksiktir (Shaaban vd., 2022). E ve D vitaminlerinin tedavide bir miktar etkinliği vardır, ancak uzun vadeli kullanımının güvenliği belirsizdir ve tedavi süreci kesin değildir (Perumpail vd., 2018; Ravaioli vd., 2022). Statinler serum LDL seviyelerini düşürebilir ve kardiyovasküler komplikasyonları önleyebilir, ancak karaciğer hastalığının ilerlemesini ele almaz (Torres-Peña vd., 2021). Safra asidi (BA) türevleri, BA metabolik aracılı ajanlar ve probiyotikler dahil olmak üzere bazı umut verici ilaçlar hala klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir (Fang vd., 2022).

### **Tıbbi Beslenme Tedavisi**

Şu anda NAFLD'nin farmakolojik tedavisi konusunda net bir fikir birliği yoktur, ancak terapötik yaklaşımların yaşam tarzı değişikliğine odaklanması gerekmektedir. Diyet ve egzersiz müdahaleleri tedavinin ilk aşaması olmaya devam etmektedir ve çalışmalar, NAFLD'nin erken evrelerinde sağlıklı bir diyet ve kilo



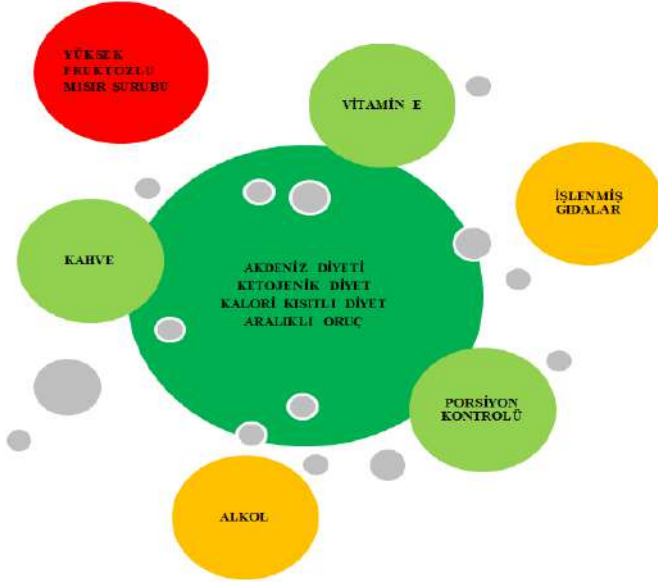
kaybının hastalığın ilerlemesini kontrol etmek için yeterli olabileceğini göstermiştir (Perdomo vd., 2019). Ancak, diyet müdahalelerinin etkili olduğuna dair net kanıtlara rağmen, diyetin kapsamı ve bileşimi net bir şekilde belirlenmemiştir. Bu nedenle, hastalık mekanizmalarını hedef alan basit, multidisipliner beslenme kılavuzlarına ihtiyaç duyulmaktadır (Berná & Romero-Gomez, 2020).

Aşırı karbonhidrat ve yağ içeren yüksek kalorili diyetler NAFLD görülme sıklığını artırmıştır (Barrera & George, 2014). Doymuş yağ asitleri (SFA), trans yağlar, basit şekerler ve hayvansal proteinler gibi makro besinlerin karaciğer üzerinde zararlı bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan, tekli doymamış yağ asitleri (MUFA), çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), omega-3 yağları (w-3), bitki bazlı proteinler ve diyet liflerinin karaciğer için yararlı olduğu düşünülmektedir. Belirli mikro besinlerin etkisi ise daha az bilinmektedir (Berná & Romero-Gomez, 2020).

Aşırı alkol tüketimi hepatik steatoz için bağımsız bir risk faktörüdür (Barton Duell vd., 2022). NAFLD'li >8000 hastayı kapsayan büyük bir prospektif çalışma, düşük alkol kullanımının bile, yaşam boyu alkol kullanmayanlara kıyasla ileri karaciğer hastalığı riskini iki katına çıkardığını belirtmiştir. Bazı kesitsel çalışmalar ise günde <20 g alkol içmenin, steatozda ve hatta balonlaşma/fibroziste iyileşme ile koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir. Ancak birden fazla kılavuz, NAFLD'li yetişkinlerin alkol alımını önemli ölçüde kısıtlamasını veya tamamen kaçınmasını önermektedir (Shah & Barritt, 2022).

Kahve alımının NAFLD hastalarında faydalı olduğu gösterilmiştir. Kafein, klorojenik asit, kahweol ve kafestol gibi faydalı etkileri olduğu düşünülen kimyasal bileşiklerden oluşur (Kennedy vd., 2021). Daha önceki kesitsel ve vaka kontrol çalışmaları, kahve tüketiminin NAFLD riskinin daha düşük olmasıyla ilişkili olduğunu ve ayrıca NASH'li hastalarda fibroz riskini azalttığını göstermiştir. Bu çalışmalara ilişkin daha yakın tarihli sistematik incelemeler, kahve tüketimi ile NAFLD insidansı veya yaygınlığı arasında bir ilişki olmadığını ancak önemli karaciğer fibrozu olasılığının %35 oranında azaldığını göstermektedir (Shah & Barritt, 2022). Birleşik Krallık'ta yapılan büyük bir nüfusa dayalı çalışma da kahve alımının kronik karaciğer hastalığına, kronik karaciğer hastalığından ölüme ve ayrıca HCC'e karşı koruyucu olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar kahve için bir doz önerisi sunmamaktadır, ancak günde en az 1 fincan kahvenin faydalı olabileceği genel olarak kabul edilmektedir. Kahvenin NASH'ın ilerlemesiyle ilgili klinik sonuçlar üzerindeki etkisini daha iyi belirlemek için ek verilere ihtiyaç vardır (Kennedy vd., 2021).

Diyet müdahalelerini uzun vadede sürdürülebilir tutmak NAFLD için yaşam tarzı müdahalesinin önemli bir anahtarıdır (Şekil 2) (Shah & Barritt, 2022). Böylece diyet müdahaleleri NAFLD tedavisi için umut verici bir strateji haline gelecektir (Rong vd., 2023).



**Şekil 2.** Diyet ve yağlı karaciğer hakkında çok fazla bilgi vardır; ancak bunların bir kısmı belirsiz veya çelişkilidir. Literatür destekli müdahaleleri takip etmek (yeşil), bazı seçimleri sınırlamak (sarı) ve tuzaklardan kaçınmak (kırmızı) genellikle bir beslenme müdahalesinin ilk adımlarıdır (Shah & Barritt, 2022).

### **Kilo kontrolü/Ağırlık denetimi**

Kilo kaybı, NAFLD'nin gerilemesi için kanıtlanmış birincil tedavidir (Wang & Malhi, 2018). Karaciğer histolojik iyileşme derecesi kaybedilen kilo miktarıyla doğru orantılıdır (Rinella, 2015). NAFL'li hastalarda steatozun azaltılması için vücut ağırlığının %3 ila %5'i kadar kilo kaybı gerekir. NASH'li hastalar da kilo kaybından fayda görür; ancak hepatik inflamasyonu azaltmak için vücut ağırlığında daha fazla azalma (> %9) gerekmektedir (Vilar-Gomez vd., 2015; Wang & Malhi, 2018).

Biyopsi ile doğrulanmış alkolsüz steatohepatitli hastalarda diyet müdahalesinin prospektif bir çalışmasında, vücut ağırlığının %10'luk bir kaybı histolojik fayda ile ilişkilendirilmiştir (Vilar-Gomez vd., 2015). Başka bir çalışmada, yaşam tarzı müdahalesi ile çoğunluğu başlangıçta NASH olan NAFLD'li hastalarda histolojik iyileşme görülmüştür (Rinella, 2015). Önemli bir nokta, vücut ağırlığını en az %10 oranında azaltan obez hastalar arasında tekrarlanan karaciğer biyopsisinin %90 oranında NASH'in gerilediğini ve fibrozis ve portal inflamasyonda iyileşme gösterdiğidir; daha düşük vücut ağırlığı kaybı (örneğin, %5) NASH'ta yalnızca  $\approx$ %40'lık bir iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (Vilar-Gomez vd., 2015).

Randomize kontrollü 4 çalışmanın meta-analizi,  $\geq$ %7'lik bir kilo kaybının NASH'in histolojik, radyolojik ve biyokimyasal özelliklerini iyileştirdiğini ortaya koymuştur. Diğer bir çalışma, 1 yıl boyunca yaşam tarzı değişikliği uygulanan 261 hastada karaciğer biyopsi sonuçlarını göstererek bu verileri desteklemiştir. Birkaç çalışma, egzersizle birleştirildiğinde, %3 ile %5 kilo kaybına yol açan kalori kısıtlamasının hastaların %70'inde NAFLD açısından iyileşme sağlayabileceğini öne sürmüştür (Shah & Barritt, 2022). Kilo kaybının etkisi ayrıca diyetisyen tarafından desteklenen bir yaşam tarzı müdahalesine (diyet tavsiyesi ve haftada 3 kez orta yoğunlukta egzersize katılımın zorunlu olduğu) veya 12 ay boyunca kilo verme genel önerilerine randomize edilen 154 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada da gösterilmiştir (Rinella, 2015).

Çok düşük kalorili diyetler (<800 kcal/gün) ilk 6 ayda hızlı kilo kaybına neden olabilir, ancak daha ılımlı kalori azaltımı ile daha

uzun vadeli analizde kıyaslandığında benzer miktarda kilo kaybı olduğu görülür. Çok hızlı kilo kaybı aslında steatohepatiti kötüleştirebilir veya hatta bariatrik cerrahiden sonra bildirildiği gibi akut karaciğer hasarına yol açabilir. Bu nedenle kilo kaybına yardımcı olmak için günde 500 ila 1000 kcal/gün orta düzeyde kalori azaltımı önerilmektedir (Shah & Barritt, 2022).

FDA tarafından onaylanan fentermin, fentermin+topiramet, bupropion+naltrekson, yüksek doz liraglutid, yüksek doz semaglutid ve orlistat gibi kilo kaybı sağlayan ilaçlar, beden kitle indeksi (BMI)  $>30 \text{ kg/m}^2$  (veya eşlik eden hastalıklarla birlikte BMI  $>27 \text{ kg/m}^2$ ) olan bazı hastalarda sürdürülebilir kilo kaybının elde edilmesi için uygun ve etkili olabilir ancak bu ajanların NAFLD ve NASH yönetimindeki rolü şu anda tanımlanmamıştır (Barton Duell vd., 2022).

Diyet ve egzersizle vücut ağırlıklarının en az %9'unu veremeyen hastalar için bariatrik cerrahi düşünülebilir. Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalar yapılmamış olsa da, çoğu çalışma NASH'de önemli iyileşme olduğunu, bariatrik cerrahi geçiren hastaların %60 ila %80'inde fibrozisin tersine döndüğünü göstermektedir. 3. seviye obezite ve ilişkili komorbiditeleri olanlar bariatrik cerrahi için sevk edilmelidir (Wang & Malhi, 2018). Birçok retrospektif çalışma ve 5 yıllık takip periyotlarına sahip bir büyük prospektif çalışma, bariatrik cerrahinin NAFLD, NASH ve fibrozu iyileştirebileceğini veya tersine çevirebileceğini göstermektedir (Rinella, 2015).

Yüzde 5 ile %10 kilo kaybı, artan fiziksel aktivite ve diyet değişikliği içeren yaşam tarzı değişiklikleri önemli bir müdahaledir,

ancak NAFLD'den kaynaklanan hem hepatik hem de kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Barton Duell vd., 2022).

### **Makrobesinlerin Rolü**

Bir diyetin makrobesin bileşimi, enerji alımından bağımsız olarak NAFLD/NASH ile ilişkilidir (Berná & Romero-Gomez, 2020).

Doymuş yağ alımının azaltılması gerektiği konusunda genel bir fikir birliği olmasına rağmen, diyet yağ asidi bileşimi konusu hala tartışmalıdır. SFA diyeti, muhtemelen de novo karaciğer lipogenezinde artış ve yağ dokusunun lipolizinde artış nedeniyle karaciğer yağında belirgin bir artışla ilişkilendirilmiştir. Bunun aksine, doymamış yağ alımı, lipolizde bir azalma ile ilişkilendirilmiş ve karaciğerde yağ birikmesini önlemiştir (Rosqvist vd., 2019). Ancak şu anda farklı SFA kaynaklarının (örneğin, süt ürünleri ve et) karaciğer yağ içeriği üzerinde farklı etkileri olup olmadığı net değildir (Berná & Romero-Gomez, 2020).

Trans yağların insan karaciğeri üzerindeki spesifik etkileri yeterince değerlendirilmemiştir çünkü çoğu çalışma fare modelleri üzerinde gerçekleştirilmiştir (Berná & Romero-Gomez, 2020).

Bazı kesitsel çalışmalarda MUFA tüketimi ile NAFLD'nin ilerlemesi arasında negatif bir ilişki bildirilmiştir. Natürel sızma zeytinyağının (EVOO) MUFA kaynağı (özellikle oleik asit) olduğu çalışmalar, MUFA alımının yağlı karaciğeri iyileştirebileceğini öne sürmektedir. Ek olarak, T2DM hastalarında yapılan randomize kontrollü bir çalışma MUFA ile zenginleştirilmiş izokalorik bir

diyetin, karbonhidrat ve lif açısından zengin bir diyetle kıyasla karaciğer yağında önemli bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir (Berná & Romero-Gomez, 2020). Çift kör randomize bir klinik çalışmada, 12 hafta boyunca hipokalorik diyetle 20 g/gün zeytinyağı tüketimi NAFLD hastalarında yağlı karaciğer derecesini hafifletmiştir (Rezaei vd., 2019). Ayrıca EVOO açısından zengin izokalorik bir diyet uygulayan prediyabetik hastalarda yapılan randomize bir çalışmada, karaciğer yağında azalma ve hem hepatik hem de toplam insülin duyarlılığında iyileşme bildirilmiştir. Ancak, MUFA'nın EVOO'da bulunan diğer bileşenlerden (polifenoller) ve hipokalorik diyetin öneminden kaynaklanan etkilerini izole etmek zordur (Rezaei vd., 2019).

Özellikle w-3 ve omega 6 yağları (w-6) olmak üzere PUFA'nın da NAFLD'nin ilerlemesindeki rolü değerlendirilmiştir. Yapılan çift kör randomize bir çalışma, w-6 PUFA alımı açısından zengin, uzun vadeli hiperkalorik bir diyetin aşırı kilolu bireylerde karaciğer yağ birikimini önlediğini göstermiştir (Rosqvist vd., 2019). Birkaç klinik çalışma, w-3 PUFA'ların NAFLD/NASH üzerindeki potansiyel faydalarını ele almıştır. NAFLD hastalarında w-3 PUFA'ların etkileri üzerine yapılan kontrollü müdahale çalışmalarının sistematik bir incelemesi ve meta-analizi, w-3 takviyesinin karaciğer yağ içeriğini ve steatoz skorunu azalttığını göstermektedir. Ancak, w-3 takviyesinin inflamasyon ve fibrozis gibi ciddi karaciğer hasarı belirteçlerini iyileştirme üzerindeki etkileri iyi bir şekilde belirlenmemiştir. Literatürdeki tartışmalı sonuçların metodolojideki farklılıklardan, beslenme müdahalesinin süresinden, alım seviyelerinden,

kaynaklarından, EPA/DHA ilişkisinden, w-3'ün kimyasal bileşiminden ve hastanın genetik geçmişinden kaynaklanabileceğini dikkate almak gerekmektedir (Yang vd., 2019).

Bazı çalışmalar, yüksek kolesterolü diyetlerin NAFLD gelişiminde rol oynadığını ileri sürmektedir. Ancak, aynı çalışmalar hastaların yüksek yağ alımına sahip olduğunu da göstermektedir. (Berná & Romero-Gomez, 2020).

Son yıllarda basit karbonhidratların aşırı tüketiminin olumsuz metabolik etkilerini doğrulayan önemli kanıtlar elde edilmiştir. Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, eklenen şekerler (sükroz, fruktoz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu) ile NAFLD arasında bir ilişki olduğuna dair güçlü kanıtlar sunmaktadır (Berná & Romero-Gomez, 2020; Perdomo vd., 2019).

Karaciğer, fruktoz metabolizmasının birincil yeridir ve fruktozun yaklaşık %60'ı burada oksidasyona uğrar. Ayrıca, karaciğerdeki fruktoz metabolizması glikozdan çok daha yüksektir. Fruktozun hepatik metabolizması karaciğerde de novo lipogenezi uyarır ve karaciğer yağını artırır (Berná & Romero-Gomez, 2020).

Fruktoz hiperkalorik bir diyetin kaynağı olduğunda, NAFLD'li hastalarda karaciğer yağı ve plazma alanin aminotransferazların arttığı görülmüştür (Berná & Romero-Gomez, 2020). Ek olarak, Abdelmalek ve ark. NAFLD'li yetişkin hastalarda, fruktoz tüketimindeki artışın fibrozu ve balonlaşmayı artırdığını göstermiştir. Bir çalışmada haftada  $\geq 7$  üzeri şekerle tatlandırılmış içecek tüketiminin daha yüksek fibroz, inflamasyon ve hepatosit balonlaşması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Abdelmalek vd., 2010). Yüksek fruktozlu mısır şurubu alımının  $< 20$



g/gün ile sınırlandırılmasının, kilo kaybı olmasa bile NASH'i iyileştirdiği belirtilmiştir (Barton Duell vd., 2022).

Sakkaroz (fruktoz + glikoz) ve yüksek fruktozlu mısır şurubu, fruktozun 2 ana diyet kaynağıdır ve şu anda Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kişiler için kalorili gıda alımının yaklaşık %10'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir (Abdelmalek vd., 2010). Batı diyetindeki fruktoz alımının tartışmasız en büyük kaynağı şekerle tatlandırılmış içeceklerdir. Daha yakın tarihli veriler de bu içecekler ile NAFLD geliştirme riski arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Ayrıca, fruktozla tatlandırılmış içecekler ek kalori kaynağıdır ve bu da NAFLD'nin ilerlemesine yol açar (Shah & Barritt, 2022). Fruktoz alımı en aza indirilmelidir çünkü kilo alımına sebep olur, intrahepatik trigliserit (IHTG) birikimini uyarır ve NAFLD'li hastalarda fibrozisin kötüleşmesi ve NASH'a ilerleme ile ilişkilidir (Abdelmalek vd., 2010; Barton Duell vd., 2022).

NAFLD'de sindirilemeyen karbonhidratların (lif) rolü kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir. Ancak lif tüketimindeki azalmanın NAFLD ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Önerilen gerekçe, düşük lif alımının diğer diyet kalıplarıyla birlikte disbiyozu neden olması ve bunun da mikrobiyotayı değiştirerek endotoksemi, sistemik inflamasyon, IR ve karaciğer inflamasyonu ve hasarına yol açmasıdır. NAFLD hastalarında bağırsak mikrobiyotasında bir değişiklik gözlemlenmiştir. Prebiyotik alımının NAFLD hastalarında karaciğer fenotipini iyileştirdiği de gösterilmiştir (Berná & Romero-Gomez, 2020).

NAFLD gelişiminde protein alımının rolü belirsizdir. Mevcut çalışmalar lehine veya aleyhine kanıt sağlamamaktadır. Bunun nedeni farklı çalışmalarda kullanılan metodoloji, kullanılan protein kaynağının kökeni (bitkisel veya hayvansal) ve onu içeren yiyecekler olabilir (Berná & Romero-Gomez, 2020).

Randomize kontrollü çalışmaların yakın zamanda yapılan bir metaanalizi, toplam diyet karbonhidrat ve yağ içeriğini değiştirmenin IHTG içeriği üzerindeki etkilerini incelemiştir. Hipokalorik (günde >500 kalori açığı) bir diyet, hem "düşük yağlı, yüksek karbonhidratlı" diyetlerde hem de "yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı (düşük karbonhidrat, günde <60 g karbonhidrat alımı olarak tanımlanır)" ketojenik diyetlerde hepatik yağ içeriğinde azalmalara yol açmıştır. İzokalorik diyet çalışmalarında, yağ oranı yüksek ketojenik diyetler (%43-%56 enerji alımı) "düşük yağlı, yüksek karbonhidratlı" diyetlerin aksine yağ birikiminde artışa yol açmıştır. Hiperkalorik diyetlerde, hepatik trigliseritlerdeki artış "düşük yağlı, yüksek karbonhidratlı" diyetlere göre neredeyse 2 ila 3 kat daha fazla bulunmuştur (Yki-Järvinen vd., 2021).

Yağ içeriği açısından yapılan çalışmalar sürekli olarak doymuş yağların IHTG içeriğini çoklu doymamış yağlardan %40 ile %50 daha fazla artırdığını göstermiştir (Yki-Järvinen vd., 2021). Bu veriler, çalışmaların süresi ve klinik sonuç verilerinin eksikliği nedeniyle sınırlıdır. Bu sınırlamalara rağmen, NAFLD'li hastaları tedavi eden diyetlerde SFA yerine MUFA ve PUFA tercih edilmesi önerilmektedir (Shah & Barritt, 2022).

## **Mikrobesinlerin Rolü**

Birçok çalışma, NAFLD'li hastaların yönetiminde mikrobesinlerin rolünü incelemiştir (Shah & Barritt, 2022). Bugüne kadar NAFLD'de yer alan mikrobesinler çinko, bakır, demir, selenyum, magnezyum, A, C, D ve E vitaminleri ve karotenoidlerdir. NAFLD'li hastaların serum çinko, bakır, A, C, D, E vitaminleri ve karotenoid seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Dahası, demir ve selenyum fazlalığının NAFLD'nin şiddetinde bir rol oynadığı bildirilmiştir (Pickett-Blakely vd., 2018). Yağda çözünen vitaminler özellikle düşük serum A vitamini seviyeleri NAFLD ile ilişkilendirilmiştir. Ancak çalışmalar NAFLD'nin yönetimi için bu tür mikronutrientlerin rutin olarak uygulanmasına dair kesin bir kanıt sağlamamıştır (Shah & Barritt, 2022).

E vitamini tedavisi ile transaminaz seviyelerinde ve karaciğer lobüler inflamasyonunda azalma, karaciğer fibrozunda iyileşme ve steatozda azalma gözlenmiştir (Berná & Romero-Gomez, 2020). Mikronutrientler arasında NAFLD'li hastaları tedavi etmek için en çok geçerliliği kanıtlanmış olan E vitamindir (Shah & Barritt, 2022). E vitamini antioksidan etkilere sahiptir ve NAFLD hastalarında artmış oksidatif stres görülür (Berná & Romero-Gomez, 2020). PIVENS (Pioglitazone, Vitamin E veya Plasebo ile Non-alkolik Steatohepatitli Diyabetik Olmayan Hastaların Tedavisi) araştırması, günlük 800 IU E vitamininin transaminazlarda ve histolojik steatoz ve inflamasyonda iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Shah & Barritt, 2022).

Güncel kılavuzlar, E vitamininin biyopsiyle kanıtlanmış NASH'li hastaların tedavisinde kullanılabileceğini ancak komorbid

diyabet veya altta yatan sirozu olanlarda kullanılamayacağını kabul etmektedir (Chalasanı vd., 2018). E vitamini, trombotik inme riskini azaltabilmesine rağmen, prostat kanseri ve hemorajik inme için artan riskle ilişkili olabilmektedir (Wang & Malhi, 2018).

### **Diyet Müdahaleleri**

Son on yılda, çeşitli çalışmalar belirli diyet düzenlerinin özellikle Akdeniz Diyeti (MD) ve hipertansiyonu durdurmaya yönelik diyet yaklaşımının (DASH) NAFLD üzerindeki yararlı etkilerini analiz etmiştir (Şekil 3) (Berná & Romero-Gomez, 2020). MD'nin iyi bir genel tanımı, EVOO, yeşil yapraklılar dahil sebzeler, meyveler, tahıllar, kuruyemişler ve baklagillerin yüksek düzeyde tüketimi; balık ve diğer etlerin, süt ürünlerinin ve kırmızı şarabın orta düzeyde tüketimi ve yumurta ve tatlıların düşük miktarda tüketimidir. Şu anda, birkaç çalışma bu tür diyetin karaciğer durumunu, özellikle hepatik insülin duyarlılığını ve lipid profilini iyileştirerek NAFLD için yararlı olduğunu göstermiştir. Ayrıca, bu diyet yaşam tarzı değişikliklerinde önemli bir engel olan vücut ağırlığını değiştirmeden de NAFLD'yi iyileştirebilir (Abenavoli vd., 2019).

1990'larda kan basıncını düzenlemek için tasarlanan DASH diyetinin NAFLD üzerinde de faydalı etkileri olduğu bulunmuştur. DASH diyeti meyve, sebze, tam tahıllar, balık, kümes hayvanları, kuruyemişler, baklagiller ve az yağlı süt ürünleri açısından zengindir. Ayrıca, sodyum, ilave şekerler ve doymuş ve toplam yağlar da azaltılmıştır. DASH, asgari düzeyde işlenmiş gıdaların tüketimini vurgular (Berná & Romero-Gomez, 2020).

	NAFLD	SAĞLIKLI	SAĞLIKLI
<b>Diyet Modelleri</b>	<b>Batı Diyeti</b>	<b>Akdeniz Diyeti (MD)</b>	<b>Hipertansiyonu Durdurmaya Yönelik Diyet (DASH)</b>
<b>Besin Tüketimi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* İşlenmiş gıdalar</li> <li>* Kırmızı et</li> <li>* İşlenmiş et ürünleri</li> <li>* Şekerli içecekler</li> <li>* Atıştırmalıklar</li> <li>* Kek ve bisküviler</li> <li>* Yumurta</li> <li>* Tereyağı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Natürel sızma zeytinyağı</li> <li>* Meyve ve sebzeler</li> <li>* Tahıllar, kurubaklagiller, kuruyemişler</li> <li>* Orta düzeyde balık ve diğer etler, süt ürünleri ve kırmızı şarap tüketimi</li> <li>* Az miktarda yumurta ve şekerleme tüketimi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Meyve ve sebzeler</li> <li>* Tam tahıllar</li> <li>* Balık, kümes hayvanları, kuruyemişler</li> <li>* Kurubaklagiller</li> <li>* Az yağlı süt ürünleri</li> <li>* Azaltılmış sodyum alımı</li> <li>* Taze besinler</li> <li>* Minimal işlenmiş gıda</li> </ul>
<b>Besin Ögeleri</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Enerji alımı</li> <li>PUFA</li> <li>Hayvansal protein</li> <li>Şeker, fruktoz</li> <li>Kolesterol</li> <li>Tuz</li> <li>↓ SFA</li> <li>↓ Lif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ MUFA</li> <li>PUFA</li> <li>Bitkisel protein</li> <li>Lif</li> <li>Polifenoller</li> <li>Karotenoidler</li> <li>↓ SFA</li> <li>↓ Kolesterol</li> <li>↓ Şeker, fruktoz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Bitkisel proteinler</li> <li>Lif</li> <li>Polifenoller</li> <li>Karotenoidler</li> <li>↓ Toplam yağ</li> <li>↓ Kolesterol</li> <li>↓ Tuz</li> <li>↓ Şeker, fruktoz</li> </ul>

**Şekil 3.** Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) diyet modelleri/gıda/besin öğeleri tablosu (Berná & Romero-Gomez, 2020)

NAFLD'li hastaların sağlıklı bireylere göre daha az tahıl, meyve ve sebze tükettiği gösterilmiştir. NAFLD hastalarının yemeklik yağ, şekerleme, pasta, tatlı, tuzlu yiyecek, baharatlı yiyecek, sos ve meşrubat tüketimi daha yüksektir. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, NAFLD'li hastaların kırmızı ve işlenmiş et tüketiminin de daha yüksek olduğunu göstermiştir (Berná & Romero-Gomez, 2020).

MD, karaciğer yağına etkisini belirlemek için 6 haftalık çapraz bir çalışma sırasında izokalorik düşük yağlı, yüksek karbonhidratlı bir diyetle karşılaştırılmıştır. MD, kilo kaybında fark olmaksızın azaltılmış karaciğer yağı ve iyileştirilmiş insülin duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir (Rinella, 2015). Akdeniz tarzı beslenme alışkanlıklarının hepatik yağları azalttığı ve egzersiz ve kilo kaybindan

bağımsız olarak insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir (Barton Duell vd., 2022). Birçok çalışma MD'nin NAFLD'li hastalar üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. 6 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi, MD'nin yağlı karaciğer indeksini ve IR'nin homeostaz modeli değerlendirmesini önemli ölçüde azalttığını belirtmiştir (Shah & Barritt, 2022).

Son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada MD, hepatik yağ üzerindeki etkisini görmek için "yeşil açısından zengin" bir MD ile karşılaştırılmıştır. "Yeşil" grup, tipik izokalorik Akdeniz diyetinin üzerine yeşil çay, Mankai ve "yeşil" bir shake tüketmiştir. Her iki grupta da orta düzeyde kilo kaybı olmuştur, ancak "yeşil" grup proton manyetik rezonans spektroskopisi kullanılarak belirlendiği üzere neredeyse iki kat fazla intrahepatik yağ kaybına ulaşmıştır. Daha fazla intrahepatik yağ kaybı, daha az kırmızı et, daha az işlenmiş et, daha fazla ceviz, daha fazla yeşil çay ve daha fazla polifenol tüketimiyle ilişkilendirilmiştir (Shah & Barritt, 2022).

MD, NAFLD hastalarında aşırı kiloyu ve viseral obeziteyi iyileştirebilir, hepatik steatozu azaltabilir ve karaciğer sirozunu azaltabilir. Ayrıca IR'yi iyileştirebilir ve bu da NAFLD hastalarının hastalık durumunu geriletebilir (Rong vd., 2023).

MD'nin faydaları ümit vericidir ve şu anda Avrupa diyabet, obezite ve karaciğer araştırmaları dernekleri (sırasıyla Avrupa Diyabet Araştırmaları Derneği (EASD), Avrupa Obezite Araştırmaları Derneği (EASO), Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL)) ve Amerikan Gastroenteroloji Derneği tarafından önerilen tek özel diyet modelidir (Shah & Barritt, 2022).

Batı diyeti genellikle yetersiz meyve, sebze, tam tahıllar, baklagiller, balık ve az yağlı süt ürünleri alımı ve aşırı rafine edilmiş ve işlenmiş gıdalar, alkol, tuz, kırmızı etler, şekerli içecekler, atıştırmalıklar, yumurta ve tereyağı ile hiperkaloriktir. Diyette bulunan farklı yiyeceklerin rolüne ek olarak, alınan aşırı kalori miktarı da NAFLD için bir risk faktörüdür (Berná & Romero-Gomez, 2020).

Batı diyet kalıbının, genç popülasyonlarda NASH/NAFLD'nin artan yaygınlığıyla tutarlı olarak, sadece 3 yıl içinde ergenlerde NAFLD'ye yol açtığı da gösterilmiştir (Shah & Barritt, 2022). Bir meta-analiz, batı diyet modellerinin NAFLD riskini %56 oranında artırabileceğini, MD'nin ise bu riski %23 oranında azaltabileceğini bulmuştur; bu da diyet modelinin NAFLD riskiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (Rong vd., 2023).

Ketojenik diyet (KD) de son yıllarda NAFLD'nin tedavisi için bir diyet müdahalesi olarak kullanılmıştır. KD'de yüksek oranda yağ ve düşük oranda karbonhidrat, protein ve diğer besinler bulunur ve son derece düşük karbonhidrat oranı nedeniyle NAFLD tedavisinde de olumlu bir rol oynayabilir (Rong vd., 2023). Karaciğerin mitokondriyal akışını ve redoks durumunu önemli ölçüde değiştirebilir ve IHTG sentezini etkilemeden ketogenezi teşvik edebilir, böylece visseral yağ içeriğini ve IR'yi önemli ölçüde iyileştirebilir (Rong vd., 2023).

Çok sayıda çalışma bu diyetlerden kaynaklanan ketozis etkisinin aslında faydalı olabileceğini göstermiştir. Kirk ve arkadaşları hepatik steatozu olan 22 obez hastayı değerlendirmiştir ve onları KD veya hipokalorik/düşük yağlı/yüksek karbonhidratlı diyetle randomize

etmiştir. Her iki grup da 11. haftada yaklaşık %7 kilo kaybı gözlenmiştir ve manyetik rezonans spektroskopisi, IHTG içeriğinin her iki grupta da benzer olduğunu ortaya koymuştur. Başka bir çalışmada NAFLD'li 18 hasta 2 hafta boyunca KD veya hipokalorik (1200-1500 kcal/gün) diyetle randomize edilmiştir. Manyetik rezonans spektroskopisi, karaciğer trigliserit düzeylerinin KD grubunda önemli ölçüde daha fazla azaldığını göstermiştir, her iki grup da yaklaşık olarak eşit miktarda kilo kaybı elde etmiştir (Shah & Barritt, 2022).

Bir vaka çalışması ise KD ile ilişkili akut olarak kötüleşen hiperlipidemi ve yükselmiş karaciğer enzimleri risklerini bildirmiştir. Bu nedenle, mevcut klinik araştırma sonuçlarına dayanarak KD'nin NAFLD tedavisindeki güvenliği için daha fazla araştırma gerekmektedir (Rong vd., 2023).

Aralıklı oruç (IF), önceden belirlenmiş bir süre boyunca düşük kalorili öğün tüketimini ve ardından normal bir beslenme periyodunu ifade eder. IF'nin karaciğer üzerindeki etkisinin ardındaki varsayılan mekanizma, uzun süreli oruçlar sırasında birincil enerji kaynağı olarak ketonlara geçiştir ve bu da hepatik trigliseritlerin katabolizmasının artmasına yol açar. Son zamanlarda, IF'nin NAFLD'li hastalar üzerindeki etkisini inceleyen veriler mevcuttur (Shah & Barritt, 2022).

Bir çalışmada, yüksek karaciğer enzim seviyeleri ve NAFLD için risk faktörleri olan 43 hasta 8 hafta boyunca IF veya her zamanki alışılmış diyetle randomize edilmiştir. Çalışma grubunda kilo, BMI ve alanin aminotransferaz seviyelerinde önemli azalmalar olmuştur ancak glikoz kontrolü veya lipit seviyelerinde fark görülmemiştir. Çalışma grubunda karaciğer yağlanması ve fibroz için kontrol grubuna kıyasla



istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur (Johari vd., 2019). Başka bir benzer randomize çalışma, 12 hafta boyunca standart bir diyetle karşılaştırıldığında IF diyetini incelemiştir. IF grubu (n=25), manyetik rezonans spektroskopisi ile hepatik yağda önemli ölçüde daha fazla azalma ve karaciğer sertliğinde azalma göstermiştir. Bu çalışmalar küçük örneklem boyutları, histolojik etki eksikliği ve kullanılan IF tipindeki değişkenlik nedeniyle sınırlıdır (Shah & Barritt, 2022).

Diyet müdahalesini içeren çalışmalar, benzer sınırlamalara sahiptir ve histolojik sonuç verileriyle daha uzun vadeli çalışmalar gerekmektedir. Çalışma sonuçlarındaki ortak tema, kilo kaybının NAFLD'nin iyileşmesiyle ilişkili olduğudur. Bu diyet modellerini NAFLD yönetiminde birbirleriyle karşılaştıran veriler hala eksiktir ancak MD'nin temel kavramları yağlı karaciğer hastalığı için beslenme tedavisi olarak hastalar için en faydalı gibi görünmektedir (Shah & Barritt, 2022).

Başka bir çalışmada yazarlar, çeşitli özellikleri (kan parametreleri, diyet kalıpları, antropometrik değerler, fiziksel aktivite ve bağırsak mikrobiyotası) birleştiren bu verilere dayalı bir makine öğrenimi algoritması (Şekil 4) geliştirmişlerdir. Bu algoritma, bireysel yemek sonrası glisemik değerleri gerçek yaşam öğünlerine göre hassas bir şekilde tahmin etmektedir. Bu tür çalışmalar, yapay zeka tarafından geliştirilen algoritmaların kişiselleştirilmiş beslenme danışmanlığı için kullanılmasının NAFLD'yi önleme ve tedavi etme de yararlı olabileceğini belirtmektedir (Berná & Romero-Gomez, 2020).



**Şekil 4.** Kişiselleştirilmiş beslenme (Berná & Romero-Gomez, 2020)

### **Bağırsak Mikrobiyotası**

Bağırsak mikrobiyotası, insan gastrointestinal sisteminde simbiyotik bir şekilde var olan ve insan sindirim sisteminin sindirim, metabolizma ve koruma olmak üzere 3 önemli fizyolojik işlevini sürdüren karmaşık bir topluluktur (Fang vd., 2022).

Çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının ve metabolitlerinin bağırsak morfolojisini ve immün yanıtı doğrudan etkilediğini ve bunun anormal inflamasyon aktivasyonuna ve bağırsak endotoksemisine yol açtığını göstermiştir. Bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu, karaciğere yönelik çoklu saldırılarda rol oynayarak NAFLD'nin patogenezinde önemli bir rol alabilir. Bu saldırılar, inflamasyonu, oksidatif stresi ve lipid birikimini artırarak karaciğer hasarını ve fibrozu daha da hızlandırabilir (Fang vd., 2022).

Probiyotik ve prebiyotik takviyesi, fekal mikrobiyal transplantasyon (FMT) ve mikrobiyom hedefli tedaviler dahil olmak üzere bağırsak mikrobiyotası müdahalesini içeren çeşitli klinik çalışmalar, hemen hemen her tür karaciğer hastalığı için devam etmektedir. Bu müdahaleler NAFLD'yi önlemek ve tedavi etmek için yeni bir strateji olmuştur (Fang vd., 2022).

Sağlıklı donörlerden FMT alan şiddetli karaciğer hastalığı olan hastaların genel sağkalım oranları, FMT almayanlara kıyasla %54,2 oranında artabilir; bu da bağırsak mikrobiyotasının NAFLD ilerlemesini doğrudan etkilediğini göstermektedir (Fang vd., 2022). Probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler, FMT vb. klinik çalışmalarda yaygın bağırsak mikroekolojik düzenleyici yöntemler olarak giderek daha fazla yer almaktadır (Rong vd., 2023). Yeni stratejiler NAFLD tedavisinde umut vadetmesine rağmen, uzun süreli kullanım için seçicilik, doku özgülüğü ve ilaç direnci dahil olmak üzere güvenli ve etkili terapötik ilaçlar geliştirmedeki zorluklar açısından daha fazla çalışılmaya devam edilmektedir (Fang vd., 2022).

## **SONUÇ**

NAFLD, steatozdan NASH'a kadar uzanan geniş bir patolojik spektrumu kapsar ve farklı derecelerde karaciğer fibrozu, siroz ve HCC ile ilerler (Berná & Romero-Gomez, 2020). NAFLD'nin görülme sıklığı her yıl artmaktadır ve dünya çapında yaygınlığı vardır, ancak patogenezi henüz tam olarak anlaşılmamıştır (Rong vd., 2023). NAFLD obezite, IR, T2DM, hiperlipidemi, hipertansiyon ve

metabolik sendromla ilişkilidir (Berná & Romero-Gomez, 2020). Yaşam tarzı müdahalesi önemli bir temel tedavi yöntemidir (Rong vd., 2023). Diyet, egzersiz ve kilo kaybı gibi yaşam tarzı değişikliklerinin NAFLD'yi kontrol etmede etkili olduğu saptanmıştır. Diyet durumu karaciğer üzerinde büyük bir etkiye sahiptir ve tüm kronik karaciğer hastalıklarının spektrumunda rol oynar. Diyet ve NAFLD araştırmalarındaki önemli zorluklardan biri hastalığın yavaş ilerlemesidir. Kalori kısıtlı diyetlerin uzun vadeli etkileri NAFLD'nin çeşitli özelliklerinde iyileşmeye yardımcı olur. Yüksek yağ/düşük karbonhidrat veya düşük yağ/yüksek karbonhidrat alımı olan hipokalorik diyetlerin karaciğer lipidlerini azaltmada eşit derecede etkili olduğu bilinmektedir.

Batı tarzı diyet daha yüksek bir NAFLD riski ile ilişkilendirilirken, MD kilo kaybı olmasa bile steatozda önemli bir iyileşme ile sonuçlanır (Berná & Romero-Gomez, 2020). EASL-EASD-EASO Klinik Uygulama Kılavuzları, MD'nin IR ve lipid konsantrasyonlarını azaltarak metabolizmayı iyileştirebilmesi ve steatozisin gerilemesini sağlayabilmesinin yanı sıra kardiyovasküler olayları önemli ölçüde azaltabilmesi nedeniyle NAFLD tedavisinde opsiyonel bir diyet olarak MD'yi önermektedir (Buzzetti vd., 2016; Rong vd., 2023). Bu nedenle NAFLD'li hastaların tedavisi için MD etkili ve güvenli bir yaklaşım olabilir (Rong vd., 2023).

Diyetin spesifik makro besin bileşimi daha az önemli görünmektedir, ancak bu konuyu açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Berná & Romero-Gomez, 2020). NAFLD tedavisi için bağırsak mikrobiyotasını hedeflemeye yönelik çalışmalar

da artmaktadır (Rong vd., 2023). Beslenmenin değerlendirilmesi ve yönetimi NAFLD'li hastaların tedavi planında yer almalıdır. NAFLD ve beslenme tedavisine yönelik optimum tedavi stratejilerini tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKÇA

- Abdelmalek, M. F., Suzuki, A., Guy, C., Unalp-Arida, A., Colvin, R., Johnson, R. J., & Diehl, A. M. (2010). Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 51(6), 1961-1971. <https://doi.org/10.1002/HEP.23535>
- Abenavoli, L., Boccuto, L., Federico, A., Dallio, M., Loguercio, C., Di Renzo, L., & De Lorenzo, A. (2019). Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Mediterranean Way. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(17), 3011. <https://doi.org/10.3390/IJERPH16173011>
- Adams, L. A., Lymp, J. F., St. Sauver, J., Sanderson, S. O., Lindor, K. D., Feldstein, A., & Angulo, P. (2005). The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*, 129(1), 113-121. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2005.04.014>
- Angulo, P., Keach, J. C., Batts, K. P., & Lindor, K. D. (1999). Independent Predictors of Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. <https://doi.org/10.1002/hep.510300604>
- Angulo, P., Kleiner, D. E., Dam-Larsen, S., Adams, L. A., Bjornsson, E. S., Charatchoenwithaya, P., Mills, P. R., Keach, J. C., Lafferty, H. D., Stahler, A., Haflidadottir, S., & Bendtsen, F. (2015). Liver Fibrosis, but no Other Histologic Features, Associates with Long-term Outcomes of Patients With

- Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 149(2), 389. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2015.04.043>
- Barrera, F., & George, J. (2014). The Role of Diet and Nutritional Intervention for the Management of Patients with NAFLD. *Clinics in Liver Disease*, 18(1), 91-112. <https://doi.org/10.1016/J.CLD.2013.09.009>
- Barton Duell, P., Welty, F. K., Miller, M., Hammond, G., Ahmad, Z., Cohen, D. E., Horton, J. D., Pressman, G. S., & Toth, P. P. (2022). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 42(6), E168-E185. <https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000153>
- Berná, G., & Romero-Gomez, M. (2020). The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Çinde Liver International* (C. 40, Sayı S1, ss. 102-108). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/liv.14360>
- Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism: Clinical and Experimental*, 65(8), 1038-1048. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S. A., Brunt, E. M., & Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association

- for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 67(1), 328-357. <https://doi.org/10.1002/HEP.29367>
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K., Charlton, M., & Sanyal, A. J. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 55(6), 2005-2023. <https://doi.org/10.1002/hep.25762>
- Cheung, O., Kapoor, A., Puri, P., Sistrun, S., Luketic, V. A., Sargeant, C. C., Contos, M. J., Shiffman, M. L., Stravitz, R. T., Sterling, R. K., & Sanyal, A. J. (2007). The Impact of Fat Distribution on the Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. *HEPATOLOGY*, 46, 1091-1100. <https://doi.org/10.1002/hep.21803>
- Fang, J., Yu, C. H., Li, X. J., Yao, J. M., Fang, Z. Y., Yoon, S. H., & Yu, W. Y. (2022). Gut dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic implications. *Çinde Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (C. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.997018>
- Glen, J., Floros, L., Day, C., & Pryke, R. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. *BMJ*, 354. <https://doi.org/10.1136/BMJ.I4428>
- Gülümsek, E., & Sümbül, H. E. (2024). Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığında Etiyopatogenez. *Türkiye Klinikleri Internal*



Medicine - Special Topics, 4(1), 6-10.  
<https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-alkol-disi-yagli-karaciger-hastaliginda-etiyopatogonez-106699.html>

Johari, M. I., Yusoff, K., Haron, J., Nadarajan, C., Ibrahim, K. N., Wong, M. S., Hafidz, M. I. A., Chua, B. E., Hamid, N., Arifin, W. N., Ma, Z. F., & Lee, Y. Y. (2019). A Randomised Controlled Trial on the Effectiveness and Adherence of Modified Alternate-day Calorie Restriction in Improving Activity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Scientific Reports*, 9(1), 11232. <https://doi.org/10.1038/S41598-019-47763-8>

Kennedy, O. J., Fallowfield, J. A., Poole, R., Hayes, P. C., Parkes, J., & Roderick, P. J. (2021). All coffee types decrease the risk of adverse clinical outcomes in chronic liver disease: a UK Biobank study. *BMC Public Health*, 21(1), 1-14. <https://doi.org/10.1186/S12889-021-10991-7/TABLES/6>

McCullough, A. J. (2004). The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *İçinde Clinics in Liver Disease* (C. 8, Sayı 3, ss. 521-533). <https://doi.org/10.1016/j.cld.2004.04.004>

Ore, A., & Akinloye, O. A. (2021). Phytotherapy as multi-hit therapy to confront the multiple pathophysiology in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of experimental interventions. *Medicina (Lithuania)*, 57(8), 822. <https://doi.org/10.3390/MEDICINA57080822/S1>

- Pan, J. J., & Fallon, M. B. (2014). Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology*, 6(5), 274. <https://doi.org/10.4254/WJH.V6.I5.274>
- Perdomo, C. M., Frühbeck, G., & Escalada, J. (2019). Impact of Nutritional Changes on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/NU11030677>
- Perumpail, B. J., Li, A. A., John, N., Sallam, S., Shah, N. D., Kwong, W., Cholankeril, G., Kim, D., & Ahmed, A. (2018). The Role of Vitamin E in the Treatment of NAFLD. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 6(4), 86. <https://doi.org/10.3390/DISEASES6040086>
- Pickett-Blakely, O., Young, K., & Carr, R. M. (2018). Micronutrients in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 6(4), 451-462. <https://doi.org/10.1016/J.JCMGH.2018.07.004>
- Ratziu, V., Giral, P., Charlotte, F., Bruckert, E., Thibault, V., Theodorou, I., Khalil, L., Turpin, G., Opolon, P., & Poynard, T. (2000). Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*, 118(6), 1117-1123. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(00\)70364-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(00)70364-7)
- Ravaoli, F., Pivetti, A., Di Marco, L., Chrysanthi, C., Frassanito, G., Pambianco, M., Sicuro, C., Gualandi, N., Guasconi, T., Pecchini, M., & Colecchia, A. (2022). Role of Vitamin D in Liver Disease and Complications of Advanced Chronic Liver Disease. *International journal of molecular sciences*, 23(16). <https://doi.org/10.3390/IJMS23169016>

- Rezaei, S., Akhlaghi, M., Sasani, M. R., & Barati Boldaji, R. (2019). Olive oil lessened fatty liver severity independent of cardiometabolic correction in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *Nutrition*, 57, 154-161. <https://doi.org/10.1016/J.NUT.2018.02.021>
- Rinella, M. E. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease a systematic review. *Çinde JAMA - Journal of the American Medical Association* (C. 313, Sayı 22, ss. 2263-2273). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.5370>
- Rong, L., Zou, J., Ran, W., Qi, X., Chen, Y., Cui, H., & Guo, J. (2023). Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Çinde Frontiers in Endocrinology* (C. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1087260>
- Rosqvist, F., Kullberg, J., Ståhlman, M., Cedernaes, J., Heurling, K., Johansson, H. E., Iggman, D., Wilking, H., Larsson, A., Eriksson, O., Johansson, L., Straniero, S., Rudling, M., Antoni, G., Lubberink, M., Orho-Melander, M., Borén, J., Ahlström, H., & Risérus, U. (2019). Overeating Saturated Fat Promotes Fatty Liver and Ceramides Compared With Polyunsaturated Fat: A Randomized Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(12), 6207. <https://doi.org/10.1210/JC.2019-00160>
- Shaaban, H. H., Alzaim, I., El-Mallah, A., Aly, R. G., El-Yazbi, A. F., & Wahid, A. (2022). Metformin, pioglitazone, dapagliflozin and their combinations ameliorate manifestations associated

with NAFLD in rats via anti-inflammatory, anti-fibrotic, anti-oxidant and anti-apoptotic mechanisms. *Life Sciences*, 308, 120956. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2022.120956>

Shah, N. D., & Barritt, A. S. (2022). Nutrition as Therapy in Liver Disease. *Çinde Clinical Therapeutics* (C. 44, Sayı 5, ss. 682-696). Elsevier Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.04.012>

Torres-Peña, J. D., Martín-Piedra, L., & Fuentes-Jiménez, F. (2021). Statins in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8.

<https://doi.org/10.3389/FCVM.2021.777131>

Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., Friedman, S. L., Diago, M., & Romero-Gomez, M. (2015). Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 149(2), 367-378.e5.

<https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2015.04.005>

Wang, X. J., & Malhi, H. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease. *Çinde Annals of Internal Medicine* (C. 169, Sayı 9, ss. ITC65-ITC80). American College of Physicians.

<https://doi.org/10.7326/AITC201811060>

Williams, C. D., Stengel, J., Asike, M. I., Torres, D. M., Shaw, J., Contreras, M., Landt, C. L., & Harrison, S. A. (2011). Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among a Largely Middle-Aged

Population Utilizing Ultrasound and Liver Biopsy: A Prospective Study. *Gastroenterology*, 140(1), 124-131. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2010.09.038>

Yang, J., Fernández-Galilea, M., Martínez-Fernández, L., González-Muniesa, P., Pérez-Chávez, A., Martínez, J. A., & Moreno-Aliaga, M. J. (2019). Oxidative Stress and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effects of Omega-3 Fatty Acid Supplementation. *Nutrients*, 11(4), 872. <https://doi.org/10.3390/NU11040872>

Yki-Järvinen, H., Luukkonen, P. K., Hodson, L., & Moore, J. B. (2021). Dietary carbohydrates and fats in nonalcoholic fatty liver disease. *İçinde Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology (C. 18, Sayı 11, ss. 770-786)*. Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00472-y>

Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 64(1), 73-84. <https://doi.org/10.1002/HEP.28431>



## **BÖLÜM 6**

### **KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDA**

#### **ANTOSİYANİNLERİN ROLÜ**

Arş. Gör. Dr. Gül Eda KILINÇ

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU

#### **GİRİŞ**

Antosiyaninler flavilium tuzların glikosile polihidroksi ve polimetoksi türevleridir ve karakteristik bir C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> karbon yapısına sahip olan flavonoid ailesinin üyeleridir. Bitkiler tipik olarak UV ışığı, soğuk ve kuraklık dahil olmak üzere çevresel stres faktörlerine karşı koruyucu bir mekanizma olarak antosiyaninleri üretmektedirler (Chalker-Scott, 1999; Xu vd., 2024). Heterosiklik oksijen halkası üzerinde pozitif bir yük taşıyan 8 konjuge çift bağın kromoforu, asidik koşullar altında antosiyaninler tarafından üretilen yoğun kırmızı-turuncu ile mavi-mor renginden sorumludur. Şimdiye kadar 635'in üzerinde antosiyanin tanımlanmıştır. Altı antosiyanidin, siyanidin, delphinidin, malvidin, pelargonidin, peonidin ve petunidin, doğada her yerde bulunmakta ve şu anda tanımlanmış olan antosiyaninlerin %90'ından fazlasını oluşturmaktadır (Andersen ve Markham, 2005; Li vd., 2024). Antosiyaninler; antioksidan, anti-kanser, retina koruması, hipolipidemi, anti-aging ve bağırsak sağlığının iyileştirilmesi gibi birçok etkiye sahiptir (Kamiloglu vd., 2015; Kong vd., 2003; Olivas-Aguirre vd., 2016; Singh vd., 2024; Tsuda, 2012).

Meyve ve sebzelerin tüketimi, içerdği biyoaktif bileşiklerin çeşitliliğinden dolayı KVH riskinin azalması ile ters olarak ilişkilendirilmektedir (Nöthlings vd., 2008; Wang vd., 2022). 16 kohort çalışmasının değerlendirmesinde, ortalama flavonoid alımının artmasıyla, kardiyovasküler hastalık ölümlerinin anlamlı şekilde azaldığını belirtmektedir (Hertog vd., 1995). Postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada ise flavanonlar, antosiyanidinler ve flavonoidler bakımından zengin gıdalar da dahil olmak üzere bazı flavonoid sınıflarının diyet ile alımlarının kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölüm riskinde eazalma ile ilişkili olduğunu belirtilmiştir (Mink vd., 2007). Bu bölümde kardiyovasküler hastalıklar üzerinde antosiyaninlerin rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

### **Antosiyaninler**

Polifenol ailesine ait olan antosiyaninler, bitkilerde kırmızı, mor ve mavi renkten sorumludur (Davinelli vd., 2016; Kwon vd., 2007). Antosiyaninler hücre sitoplazmasında glikozit formunda bulunmaktadırlar. Bazı şeker ve şeker olmayan (aglikon) maddelerden meydana gelmektedirler. Antosiyanidinler, antosiyaninlerin aglikon kısmını oluşturmaktadır (Acar ve Gökmen, 1998). Yaygın şeker kısımları ise glukoz, ramnoz, ksiloz, galaktoz, arabinoz ve fruktozdan oluşmaktadır (Kähkönen ve Heinonen, 2003). Kimyasal olarak bakıldığında antosiyaninler, antosiyonidinlerin glikozitleridir. Antosiyanidinler doğada serbest olarak bulunmazlar. Her zaman bir veya daha fazla şeker molekülü esterleşmiş şekilde, yani antosiyaninler olarak bulunmaktadırlar (Bakanlığı ve Teknolojisi,



2013). Ortak aglikon formları, bulunan antosiyanidinler, siyanidin, delfinidin, peonidin, petunidin, malvidin ve pelargonidindir. Hepsi düşük pH'da bazik flavyum katyonik yapısına sahiptir ve B halkasında farklı radikallere sahip olarak birbirlerinden farklıdırlar (Kähkönen ve Heinonen, 2003). Antosiyanidinlerdeki bu yapısal farklılık sergiledikleri renkleri değiştirmektedir. Yapılarındaki hidroksil grup arttıkça sergiledikleri mavi ton, metoksil grup arttıkça kırmızı ton artmaktadır (Delgado-Vargas vd., 2000). Antosiyanidinler ve bulunduğu besin kaynakları Tablo 1'de gösterilmiştir (Neveu vd., 2010).

**Tablo 1:** Antosiyanidinlerin Besin Kaynakları

Antosiyanidin	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Besin Kaynakları
Siyanidin	OH	H	Ahududu, böğürtlen, Frenk üzümü
Delfinidin	OH	OH	
Pelargonidin	H	H	Yaban mersini, Frenk üzümü
Peonidin	OCH <sub>3</sub>	H	Çilek
Petunidin	OCH <sub>3</sub>	OH	Üzüm
Malvidin	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Yaban mersini
			Üzüm, yaban mersini

## **Kardiyovasküler Hastalıklar**

Patofizyoloji ve risk faktörlerini anlamada yıllardır süren önemli ilerlemelere rağmen, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerinden birisidir. Tüm kanser ve solunum yolu hastalıklarına göre daha fazla ölüme neden olmaktadır (Benjamin vd., 2017). Kardiyovasküler hastalıkların morbiditesi risk faktörlerinin engellenmesiyle azaltılabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan bir analizde, genç erişkinlerde risk faktörlerinin azaltılmasının ve 50 yaşından itibaren optimum bir risk profilinin belirlenmesinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların %90'ını önleyebileceğini göstermiştir (Capewell vd., 2010). Amerikan Kalp Derneği (AHA), 2020 etki hedefini tüm Amerikalıların kalp-damar sağlığını %20 oranında arttırmak, KVH ve inmeyi %20 oranında azaltmak olarak belirlemiştir. Bu amaca ulaşmak için AHA, yaşama şansını arttırmada ve hastalık yükünü azaltmada sağlıklı yaşamın faydalarını vurgulayan güncellenmiş bir strateji geliştirmiştir. Sigara, fiziksel hareketsizlik, yüksek kan kolesterolü, kontrolsüz yüksek kan basıncı, obezite ve diyabete karşı önleyici çabaların hedeflenmesi ve 2010 etki hedefinin izlemesi; koroner kalp hastalıklarından ölüm oranını %31 ve felç ölümlerini ise %29 azaltmıştır (Lloyd-Jones vd., 2010). Kardiyovasküler hastalıklarda temel olarak endotel hücreleri önem taşımakta olup bu hücreler kanla doğrudan temas eden damarın içini kaplayan tek katmanlı epitel hücrelerdir. Kan akışımı ve fibrinolizi, vasküler gerginliği, anjiyogenezi, monosit/lökosit yapışmasını ve trombosit agregasyonunu düzenleyerek vasküler bütünlüğün ve işlevsel

düzenlemenin korunmasında önemli bir rol oynamaktadırlar (Sun vd., 2020). Normal vasküler endotel, kardiyovasküler sağlığın bekçisidir ve anormal vasküler endotel, ateroskleroz, yaşlanma, hipertansiyon, obezite ve diyabet gibi kardiyovasküler hastalıklara yol açan ana faktördür. Vasküler endotel hücre yaşlanmasının endotel disfonksiyonunda ve yaşlanmayla ilişkili vasküler hastalıklarda önemli bir rol oynayabileceği belirtilmektedir (Jia vd., 2019). Antosiyaninlerin yiyeceklere çeşitli parlak renkler kazandırmasının yanı sıra antioksidan, anti-inflamatuar ve yaşlanma karşıtı etkiler gibi önemli biyolojik aktivitelere de sahip olmasından dolayı diyet antosiyaninlerinin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde iyi bir önleyici etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (Krga ve Milenkovic, 2019).

### **Antosiyaninlerin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri**

Doğada 600 adet doğal olarak oluşan antosiyanin bulunmaktadır ve oksidatif hasarın önlenmesinde diyet antioksidanları önemli rol oynamaktadırlar (Alam vd., 2021; Prior ve Wu, 2006). Ayrıca antikonvülsan, antikarsinojenik, anti-aterosklerotik ve anti-inflamatuar bir ajan olmak ve koroner kalp hastalığı riskini azaltmada rol oynamak gibi diğer biyolojik etkinliklere de sahiptirler (Kwon vd., 2007; Tsoyi vd., 2008). Son zamanlarda yapılan çalışmalar antosiyaninlerin de bir obezite karşıtı etki gösterdiğini ve adiposit fonksiyonunu ve adipokin ekspresyonunu düzenleme potansiyeline sahip olduklarını bildirmiştir (Kwon vd., 2007; Santamarina vd., 2023; Tsuda, 2008). Antosiyaninler kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki

etkilerinin çeşitli mekanizmalar üzerinden yapmakta olup aşağıda detaylıca açıklanmıştır.

### **Antitrombotik ve Antiplatelet Etkileri**

Trombüs oluşumu; endotel hasarı, kronik inflamasyon, çözünür hücre adezyon molekülleri, pıhtılaşma ve fibrinolizle ilişkilidir. Anormal pıhtılaşmadan kaynaklanan trombüs oluşumu sıklıkla arterlerde ve damarlarda gözlenmektedir. Bu durum kan akışında azalma veya iskemi ile sonuçlanabilmektedir (Tijburg vd., 1997; Weitz vd., 2004). Aterosklerotik arterlerde trombosit aktivasyonu, arteriyel tromboza yol açabilmekte ve bu nedenle, trombotik olayları önlemek için trombosit fonksiyonunun hassas bir şekilde düzenlenmesi zorunludur (Ruggeri, 2002). Pıhtılaşma mekanizması, fibrin biriktirme ve olgunlaşma ile trombositlerin aktivasyonunu, yapışmasını ve toplanmasını içermektedir ve pıhtılaşma, kan damarı hasarının endoteliumun damarını zedelemesinden sonra başlamaktadır. Kanın endotel altındaki alana maruz bırakılması iki işlemi başlatmakta olup trombositlerdeki değişiklikler ve subendotelial doku faktörünün plazma faktör VII'ye (FVII) maruz bırakılması fibrin oluşumuna yol açmaktadır (Dahlbäck, 2000; Furie ve Furie, 2005; SIM vd., 2005). Antosiyaninler ise antitrombotik etkiye sahiptirler ve trombüs oluşumunu önlemede ve böylece kan dolaşımını iyileştirmede yararlı etki göstermektedirler. Antosiyaninler bu etkilerini; içsel ve dışsal pıhtılaşma yolunu, fibrin polimerizasyonunu, trombosit agregasyonunu inhibe ederek, trombin

ve FX $\alpha$  aktivitelerini ve üretimi bastırarak, PAI-1 / t-PA oranının düşürerek göstermektedirler (Gaiz vd., 2022; Ku vd., 2016).

### **Oksidatif Stres Üzerine Etkisi**

Oksidatif stres, KVH'a yol açan birleştirici bir doku zedelenmesi mekanizması oluşturmaktadır. Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) üretimi ile vücuttaki antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengesizlik nedeniyle oluşmaktadır. Bu reaktif türler, hücre ölüm yollarını tetiklemenin yanı sıra doku hasarını artıran, lipitler, DNA ve proteinler gibi biyomoleküllere zarar vermektedirler (Cardoso vd., 2011; Guerra vd., 2005). ROS, memeli hücrelerinde enzimatik ya da enzimatik olarak oluşturulmuş yüksek oranda reaktif türlerin bir ailesidir. Doğrudan veya çeşitli hücre sinyal yollarında ara madde olarak davranarak hücre hasarına neden olabilmektedirler (Cardoso vd., 2011). Malondialdehit (MDA) ise oksidatif stresin bir belirteçidir ve çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif dönüşümünü içeren bir lipit peroksidasyon ürünüdür. Yapılan bir çalışmada yabanmersini antosiyaninlerinin (20, 40 ve 80 mg/kg, 12 hafta boyunca) diyabetik farelerde doza bağlı olarak ROS ve MDA seviyelerini azalttığı belirtilmiştir (Song vd., 2016). Bunun yanında endotelyum, nitrik oksit (NO) dahil olmak üzere damar duvarı ve lümeninde lokal olarak etki eden faktörler üreterek vasküler homeostazı düzenlemektedir. NO, kendi üretiminden immünokompetan hücrelere ve lökositlerin alınmasına kadar, aterosklerozun gelişimini ve iltihaplanmanın birçok yönünü etkileyen bir sinyal molekülüdür (Bogdan, 2001). NO, arginin

aminoasitinin nitrik oksit sentetaz enzimi ile nitrik oksit ve L-sitruiline dönüştürülmesiyle elde edilmekte ve antihipertansif, antitrombotik, antiaterojenik ve anti-düz kas proliferasyon özelliklerine sahip güçlü bir vazodilatördür (Lincoln vd., 1997). Yapılan bir çalışmada doza bağlı olarak pelargonidin antosiyanidinin, inflamatuvar uyarıcıya (LPS'ye) maruz kalan makrofajlarda, indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (NOS) ekspresyonunu ve NO üretimini inhibe ettiği belirtilmiştir (Hämäläinen vd., 2007)

### **Anti- İnflamatuvar Etki**

Kronik inflamasyon, fonksiyonel olarak hücrel redoks durumuna bağlı olan nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) gibi bazı faktörlerin aktivasyonu ile tetiklenen vasküler endotel disfonksiyonunda tipiktir. Tümör nekroz faktörü (TNF)-a, aterosklerozun patojeni ile ilgili olduğu düşünülen NF- $\kappa$ B sinyal iletimini aktive etmektedir (Zhang vd., 2014). Antosiyaninler NF- $\kappa$ B ve NF- $\kappa$ B'ye bağımlı mediatörleri inhibe edici rol oynamaktadırlar. Yapılan bir çalışmada antosiyaninlerin, endotel hücresindeki NF- $\kappa$ B inhibisyonu yoluyla proinflamatuvar mediatörleri baskılayabildiğini belirtilmiştir (Paixão vd., 2012). Başka bir araştırma, antosiyaninlerin TNF- $\alpha$ 'yı inhibe ettiğini ve TNF- $\alpha$  tarafından indüklenen monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ekspresyonunu bloke ettiğini göstermiştir (Chang vd., 2014). Yapılan bir çalışmada ise antosiyaninlerin; NF $\kappa$ B'nin fosforilasyonunu, (i)NOS ve siklooksijenaz (COX-2) ekspresyonu ve NO üretimini azalttığı

böylece inflamasyonda bir azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (Johnson vd., 2013). Antosiyaninlerin obezite ile ilişkili inflamasyonu modüle ettiği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada Zucker sıçanları, 12 hafta boyunca %1 vişne tozu bulunan yüksek yağlı bir diyetle beslenmiştir. Çalışma sonucunda antosiyanin içeren diyetle beslenen sıçanların beyaz adipoz dokusu ve plazmadaki TNF- $\alpha$ , interlökin-6 (IL-6) ve NF $\kappa$ B seviyeleri kontrol hayvanlarına göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Seymour vd., 2009). Yapılan başka çalışmada obez olmayan hipertansif sıçanlar 18 hafta boyunca %3 üzüm tozu (antosiyanidinler, siyanidin, malvidin ve peonidin içeren) ile beslendiğinde, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri düşmüştür. Ayrıca kalp dokusunda inflamatuvar genlerin ve NF $\kappa$ B DNA bağlanma aktivitesinin ekspresyonunu azalmıştır (Seymour vd., 2008). Monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1), akut makrofajlar ve hem akut hem de kronik inflamatuvar hastalıklarda üretimi düzenleyen endotel hücreleri tarafından salgılanan bir kemokindir. MCP-1'in makrofajların vücuttaki iltihap bölgelerine sinyallemesine aracılık ettiği bilinmektedir ve doğrudan aterogenez gelişiminde rol oynamaktadır. Antosiyaninler, insan endotel hücrelerinde TNF- $\alpha$  kaynaklı MCP-1 sekresyonuna karşı koruma sağlayabilmektedirler (Suganami vd., 2005). Yapılan bir başka çalışmada, 19 farklı antosiyanin içeren %4 dondurarak kurutulmuş yabanmersini ekstresi içeren yüksek yağlı bir diyet takviyesinin sadece MCP-1'i değil, aynı zamanda TNF- $\alpha$  ve interlökin (IL)-10'u da düşürdüğü gözlemlenmiştir (Prior vd., 2009). İnsanlarda, 6 hafta boyunca antosiyanin bakımından zengin (375 mg/gün) yaban meyveli içecek tüketimi, kardiyovasküler hastalık risk

faktörleri olan ve olmayan kişilerde IL-6 ve TNF- $\alpha$  plazma seviyelerinde anlamlı etkilere neden olmamıştır (Riso vd., 2013). Antosiyaninler, kolesterol dağılımını etkileyerek endotel hücrelerini CD40 kaynaklı proinflamatuvar sinyallerden korumaktadırlar (Xia vd., 2007). Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) majör bir pro-anjiyojenik ve pro-aterosklerotik faktördür ve antosiyaninlerin, özellikle delphinidin ve siyanidin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü-AB (PDGF-AB) ile vasküler düz kas hücrelerinde uyarılan VEGF ekspresyonunu önlediği gösterilmiştir (Oak vd., 2006). Yapılan bir çalışmada yabanmersini antosiyaninlerinin diyabetik farelerde doza bağlı olarak VEGF ve IL-1 $\beta$  seviyelerini azalttığı gözlemlenmiştir (Song vd., 2016).

### **Metabolik Etkileri**

Yüksek trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) konsantrasyonlarının kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri olduğu bilinmektedir (Lloyd-Jones vd., 2010; Packard, 2022). Antosiyaninlerin lipid homeostazisini geliştirerek kardiyovasküler koruma sağlama durmu metabolik etkilerine bağlıdır. Yapılan çalışmalarda, antosiyaninin aterosklerotik LDL-kolesterolün plazma seviyelerini düşürdüğü ve anti-aterojenik yüksek dansiteli lipoproteinleri (HDL) arttırdığı belirtilmektedir (Liang vd., 2013; Qin vd., 2009). Antosiyaninlerin bu etkisinin iki temel mekanizmadan dolayı olduğu düşünülmektedir. Birinci mekanizma antosiyaninin kolesterol emilimini önleyici etkisinden kaynaklanmaktadır. Bağırsakta, bakteriler, kolesterolü, birkaç başka nötr sterol türevine,



yani coprostanol, coprostanon ve dihidrokolesterole metabolize etmektedirler. Bu nedenle, fekal total nötr steroller, toplam kolesterol atılımını temsil ederler. Bu bağlamda, antosiyanin toplam nötr sterollerin atılımını %18 arttırdığı belirtilmektedir. İkinci mekanizma ise antosiyaninin fekal safra asidi atılımını arttırmasından kaynaklanma olup aşırı kolesterol, karaciğerde safra asitlerine dönüştürülerek ve safra kanalı yoluyla bağırsağa atılarak vücuttan uzaklaştırılmaktadır (Wang vd., 2018). Wang ve arkadaşlarının (2018) yaptığı bir çalışmada kızılçık antosiyaninleri, yüksek kolesterolü diyetle birlikte deney farelerine verilmiştir. 6 hafta sonunda doza bağlı olarak (%1 ve %2) antosiyanin alan farelerin kan trigliserid (TG) düzeylerinde azalma, toplam safra asitlerinin atılımında sırasıyla %46 ve %60 oranlarında artma olduğu belirtilmiştir (Wang vd., 2018). Ayrıca antosiyaninlerin plazma TG düzeylerine etkisini destekleyen birçok çalışma bulunmaktadır (Lee vd., 2008; Liang vd., 2013; Reed, 2002; Yung vd., 2013).

### **Anti-iskemik ve Kardiyoprotektif Etkiler**

Antosiyanin delphinidin'in kardiyomiyositlerde hem nekrotik hem de apoptotik hücre ölümü miktarını azalttığı ve iskemiden sonra infarktüs boyutunu azalttığı ve her iki etkinin de sinyal transdüktörü ve transkripsiyon aktivatörü-1 (STAT-1) aktivasyonunun inhibisyonuna aracılık ettiği belirtilmektedir (Scarabelli vd., 2009). Menopoz sonrası kadınlarda 500 mg siyanidin ile 12 haftalık bir müdahalenin ardından inflamatuvar biyobelirteçler, trombosit reaktivitesi, lipitler ve glukoz dahil olmak üzere KVH biyobelirteçler,

kan basıncı ve nabız üzerinde hiçbir etkisi olmadığı belirtilmiştir (Curtis vd., 2009). Bir hayvan çalışmasında 15 farklı antosiyanin (0.01-1 mg/L) içeren düşük konsantrasyonda yabanmersini ekstresinin laktat dehidrojenazın (LDH) salınım hızını azaltarak, iskemi sonrası koroner akışı arttırıp, reperfüzyon aritmi insidansını ve süresini azaltarak iskemi-reperfüzyon (I-R) hasarını azalttığı gözlemlenmiştir. Diğer yandan, fizyolojik seviyenin üzerindeki yüksek konsantrasyonlar (5-50 mg/L), radikal temizleme ve hücre içi antioksidan kapasitelerinde bir artışa rağmen, kardiyo korumayı azaltmakta ve kardiyotoksik etkiler göstermektedir (Ziberna vd., 2010). Cassidy ve arkadaşları (2013) yaptıkları bir çalışmada, antosiyaninler ile miyokard infarktüs riski arasındaki ilişkiyi incelemek için 25 ila 42 yaşları arasındaki 93.600 kadının verileri kullanılmış olup veri sonuçlarına göre 2 ile 35 mg/gün antosiyanin alımının, genç ve orta yaşlı kadınlarda azalmış bir miyokard infarktüsü riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Cassidy vd., 2013).

## **SONUÇ**

Antosiyanin metabolizması, emilimi ve biyoyararlanımının KVH ile ilişkisi hakkındaki bilgi son yıllarda önemli bir şekilde artmıştır; ancak, antosiyaninlerin KVH korumasındaki potansiyeli hakkında kesin sonuçlara ulaşmak için hala daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Deneysel çalışmalar antosiyaninlerin birçok KVH ile ilişkili biyobelirteci etkileme potansiyelini gösteriyor gibi görünse de kanıtlar hala yetersizdir. Bu nedenle, antosiyaninlerin kardiyoprotektif etkilerine ilişkin kapsamlı prospektif çalışmaların ve

diyet alımları hakkında kapsamlı bilgilerle yürütülecek epidemiyolojik çalışmaların bu noktada önemli olacağı düşünülmektedir. Bunun yanında antosiyaninlerin endotel fonksiyonu ve proinflamatuvar belirteçler üzerindeki etkilerinin çoğu in vitro analizler kullanılarak bildirilse de bu noktada birçok in vitro çalışmanın in vivo gözlemlenen seviyeyi çok aşan yüksek konsantrasyonlarda antosiyanin kullanmasından dolayı in vitro çalışmaların in vivo çalışmalarla doğrulanması önem taşımaktadır.

Ayrıca, antosiyaninlerin bağırsakta metabolize edilme ve emilme şekli ve/veya vücutta biriktikleri dokular hakkında yapılacak çalışmaların bu bileşiklerin biyoaktivitesini ve biyoyararlanımını daha iyi anlamak bakımından önemlidir.

## KAYNAKÇA

- Acar, J., & Gökmen, V. (1998). Fenolik bileşikler ve doğal renk maddeleri. *Hacettepe Üniversitesi Basımevi, Ankara*, 435-452.
- Alam, M. A., Islam, P., Subhan, N., Rahman, M. M., Khan, F., Burrows, G. E., Nahar, L., & Sarker, S. D. (2021). Potential health benefits of anthocyanins in oxidative stress related disorders. *Phytochemistry reviews*, 20(4), 705-749. <https://doi.org/10.1007/s11101-021-09757-1>.
- Andersen, O. M., & Markham, K. R. (2005). *Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications*. CRC press.
- Bakanlığı, T. M. E., & Teknolojisi, G. (2013). Fenolik bileşikler ve doğal renk maddeleri. *Erişim adresi: http://megep. meb. gov. tr/mte\_program\_modul/moduller\_pdf/Fenolik% 20Bile% C5% 9Fikler% 20Ve% 20Do% C4% 9Fal% 20Renk% 20Maddeleri. pdf*.
- Benjamin, E. J., Blaha, M. J., Chiuve, S. E., Cushman, M., Das, S. R., Deo, R., De Ferranti, S. D., Floyd, J., Fornage, M., & Gillespie, C. (2017). Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *circulation*, 135(10), e146-e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000048>.
- Bogdan, C. (2001). Nitric oxide and the immune response. *Nature immunology*, 2(10), 907-916. <https://doi.org/10.1038/ni1001-907>.
- Capewell, S., Ford, E. S., Croft, J. B., Critchley, J. A., Greenlund, K. J., & Labarthe, D. R. (2010). Cardiovascular risk factor trends

and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bulletin of the World Health Organization*, 88, 120-130.

<https://doi.org/10.2471/BLT.08.057885>.

Cardoso, L. M., Viana Leite, J. P., & Gouveia Peluzio, M. d. C. (2011). Efeitos biológicos das antocianinas no processo aterosclerótico. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 40(1), 116-138.

Cassidy, A., Mukamal, K. J., Liu, L., Franz, M., Eliassen, A. H., & Rimm, E. B. (2013). High anthocyanin intake is associated with a reduced risk of myocardial infarction in young and middle-aged women. *circulation*, 127(2), 188-196. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122408>.

Chalker-Scott, L. (1999). Environmental significance of anthocyanins in plant stress responses. *Photochemistry and photobiology*, 70(1), 1-9.

<https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1999.tb01944.x>.

Chang, C.-C., Chu, C.-F., Wang, C.-N., Wu, H.-T., Bi, K.-W., Pang, J.-H. S., & Huang, S.-T. (2014). The anti-atherosclerotic effect of tanshinone IIA is associated with the inhibition of TNF- $\alpha$ -induced VCAM-1, ICAM-1 and CX3CL1 expression. *Phytomedicine*, 21(3), 207-216.

<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.09.012>.

Curtis, P. J., Kroon, P. A., Hollands, W. J., Walls, R., Jenkins, G., Kay, C. D., & Cassidy, A. (2009). Cardiovascular disease risk biomarkers and liver and kidney function are not altered in

- postmenopausal women after ingesting an elderberry extract rich in anthocyanins for 12 weeks. *The Journal of nutrition*, 139(12), 2266-2271. <https://doi.org/10.3945/jn.109.113126>.
- Dahlbäck, B. (2000). Blood coagulation. *The Lancet*, 355(9215), 1627-1632.
- Davinelli, S., Maes, M., Corbi, G., Zarrelli, A., Willcox, D. C., & Scapagnini, G. (2016). Dietary phytochemicals and neuro-inflammation: from mechanistic insights to translational challenges. *Immunity & Ageing*, 13, 1-17. <https://doi.org/10.1186/s12979-016-0070-3>.
- Delgado-Vargas, F., Jiménez, A., & Paredes-López, O. (2000). Natural pigments: carotenoids, anthocyanins, and betalains—characteristics, biosynthesis, processing, and stability. *Critical reviews in food science and nutrition*, 40(3), 173-289. <https://doi.org/10.1080/10408690091189257>.
- Furie, B., & Furie, B. C. (2005). Thrombus formation in vivo. *The Journal of clinical investigation*, 115(12), 3355-3362. <https://doi.org/10.1172/JCI26987>.
- Gaiz, A., Kundur, A. R., Nikbakht, E., Vugic, L., Colson, N., Shibeab, S., & Singh, I. (2022). Anthocyanin Supplementation Alleviates Antithrombotic Risk by Inhibiting Platelet Activity in Humans. *Alternative Therapies in Health & Medicine*, 28(2).
- Guerra, M. C., Galvano, F., Bonsi, L., Speroni, E., Costa, S., Renzulli, C., & Cervellati, R. (2005). Cyanidin-3-O- $\beta$ -glucopyranoside, a natural free-radical scavenger against aflatoxin B1 and

ochratoxin A-induced cell damage in a human hepatoma cell line (Hep G2) and a human colonic adenocarcinoma cell line (CaCo-2). *British journal of nutrition*, 94(2), 211-220. : <https://doi.org/10.1079/BJN20051425>.

Hämäläinen, M., Nieminen, R., Vuorela, P., Heinonen, M., & Moilanen, E. (2007). Anti-inflammatory effects of flavonoids: Genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF- $\kappa$ B activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF- $\kappa$ B activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators of inflammation*, 2007(1), 045673.

<https://doi.org/10.1155/2007/45673>.

Hertog, M. G., Kromhout, D., Aravanis, C., Blackburn, H., Buzina, R., Fidanza, F., Giampaoli, S., Jansen, A., Menotti, A., & Nedeljkovic, S. (1995). Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Archives of internal medicine*, 155(4), 381-386. <https://doi.org/10.1001/archinte.1995.00430040053006>.

Jia, G., Aroor, A. R., Jia, C., & Sowers, J. R. (2019). Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1865(7), 1802-1809.

<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.08.008>.

Johnson, M. H., De Mejia, E. G., Fan, J., Lila, M. A., & Yousef, G. G. (2013). Anthocyanins and proanthocyanidins from blueberry–

- blackberry fermented beverages inhibit markers of inflammation in macrophages and carbohydrate-utilizing enzymes in vitro. *Molecular nutrition & food research*, 57(7), 1182-1197. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200678>.
- Kähkönen, M. P., & Heinonen, M. (2003). Antioxidant activity of anthocyanins and their aglycons. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(3), 628-633.
- Kamiloglu, S., Capanoglu, E., Grootaert, C., & Van Camp, J. (2015). Anthocyanin absorption and metabolism by human intestinal Caco-2 cells—A review. *International journal of molecular sciences*, 16(9), 21555-21574. <https://doi.org/10.3390/ijms160921555>.
- Kong, J.-M., Chia, L.-S., Goh, N.-K., Chia, T.-F., & Brouillard, R. (2003). Analysis and biological activities of anthocyanins. *Phytochemistry*, 64(5), 923-933. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(03\)00438-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(03)00438-2).
- Krga, I., & Milenkovic, D. (2019). Anthocyanins: From sources and bioavailability to cardiovascular-health benefits and molecular mechanisms of action. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(7), 1771-1783. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b06737>.
- Ku, S.-K., Yoon, E.-K., Lee, W., Kwon, S., Lee, T., & Bae, J.-S. (2016). Antithrombotic and antiplatelet activities of pelargonidin in vivo and in vitro. *Archives of pharmacal research*, 39, 398-408. <https://doi.org/10.1007/s12272-016-0708-x>.



- Kwon, S.-H., Ahn, I.-S., Kim, S.-O., Kong, C.-S., Chung, H.-Y., Do, M.-S., & Park, K.-Y. (2007). Anti-obesity and hypolipidemic effects of black soybean anthocyanins. *Journal of medicinal food*, 10(3), 552-556. <https://doi.org/10.1089/jmf.2006.147>.
- Lee, I., Chan, Y., Lin, C., Lee, W., & Sheu, W. H. H. (2008). Effect of cranberry extracts on lipid profiles in subjects with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine*, 25(12), 1473-1477. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02588.x>.
- Li, J., Zhang, C., Xu, X., Su, Y., Gao, Y., Yang, J., Xie, C., & Ma, J. (2024). A MYB family transcription factor TdRCA1 from wild emmer wheat regulates anthocyanin biosynthesis in coleoptile. *Theoretical and Applied Genetics*, 137(9), 208. <https://doi.org/10.1007/s00122-024-04723-9>.
- Liang, Y., Chen, J., Zuo, Y., Ma, K. Y., Jiang, Y., Huang, Y., & Chen, Z.-Y. (2013). Blueberry anthocyanins at doses of 0.5 and 1% lowered plasma cholesterol by increasing fecal excretion of acidic and neutral sterols in hamsters fed a cholesterol-enriched diet. *European journal of nutrition*, 52, 869-875. <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0393-6>.
- Lincoln, J., Hoyle, C. H., & Burnstock, G. (1997). *Nitric oxide in health and disease* (Vol. 1). Cambridge University Press.
- Lloyd-Jones, D. M., Hong, Y., Labarthe, D., Mozaffarian, D., Appel, L. J., Van Horn, L., Greenlund, K., Daniels, S., Nichol, G., & Tomaselli, G. F. (2010). Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through

2020 and beyond. *circulation*, 121(4), 586-613.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.19270>.

Mink, P. J., Scrafford, C. G., Barraj, L. M., Harnack, L., Hong, C.-P., Nettleton, J. A., & Jacobs Jr, D. R. (2007). Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*, 85(3), 895-909.

<https://doi.org/10.1093/ajcn/85.3.895>.

Neveu, V., Perez-Jiménez, J., Vos, F., Crespy, V., du Chaffaut, L., Mennen, L., Knox, C., Eisner, R., Cruz, J., & Wishart, D. (2010). Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database*, 2010.  
<https://doi.org/10.1093/database/bap024>.

Nöthlings, U., Schulze, M. B., Weikert, C., Boeing, H., Van Der Schouw, Y. T., Bamia, C., Benetou, V., Lagiou, P., Krogh, V., & Beulens, J. W. (2008). Intake of vegetables, legumes, and fruit, and risk for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in a European diabetic population. *The Journal of nutrition*, 138(4), 775-781.

<https://doi.org/10.1093/jn/138.4.775>.

Oak, M. H., Bedoui, J., Madeira, S. F., Chalupsky, K., & Schini-Kerth, V. (2006). Delphinidin and cyanidin inhibit PDGFAB-induced VEGF release in vascular smooth muscle cells by preventing activation of p38 MAPK and JNK. *British journal of pharmacology*, 149(3), 283-290.

<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706843>.

- Olivas-Aguirre, F. J., Rodrigo-García, J., Martínez-Ruiz, N. d. R., Cárdenas-Robles, A. I., Mendoza-Díaz, S. O., Álvarez-Parrilla, E., González-Aguilar, G. A., De la Rosa, L. A., Ramos-Jiménez, A., & Wall-Medrano, A. (2016). Cyanidin-3-O-glucoside: Physical-chemistry, foodomics and health effects. *Molecules*, 21(9), 1264. <https://doi.org/10.3390/molecules21091264>.
- Packard, C. J. (2022). Remnants, LDL, and the quantification of lipoprotein-associated risk in atherosclerotic cardiovascular disease. *Current Atherosclerosis Reports*, 24(3), 133-142. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-00994-z>.
- Paixão, J., Dinis, T. C., & Almeida, L. M. (2012). Malvidin-3-glucoside protects endothelial cells up-regulating endothelial NO synthase and inhibiting peroxynitrite-induced NF-κB activation. *Chemico-Biological Interactions*, 199(3), 192-200. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2012.08.013>.
- Prior, R. L., & Wu, X. (2006). Anthocyanins: structural characteristics that result in unique metabolic patterns and biological activities. *Free radical research*, 40(10), 1014-1028. <https://doi.org/10.1080/10715760600758522>.
- Prior, R. L., Wu, X., Gu, L., Hager, T., Hager, A., Wilkes, S., & Howard, L. (2009). Purified berry anthocyanins but not whole berries normalize lipid parameters in mice fed an obesogenic high fat diet. *Molecular nutrition & food research*, 53(11), 1406-1418. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900026>.

- Qin, Y., Xia, M., Ma, J., Hao, Y., Liu, J., Mou, H., Cao, L., & Ling, W. (2009). Anthocyanin supplementation improves serum LDL-and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *The American journal of clinical nutrition*, 90(3), 485-492. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27814>.
- Reed, J. (2002). Cranberry flavonoids, atherosclerosis and cardiovascular health. *Critical reviews in food science and nutrition*, 42(S3), 301-316. <https://doi.org/10.1080/10408390209351919>.
- Riso, P., Klimis-Zacas, D., Del Bo', C., Martini, D., Campolo, J., Vendrame, S., Møller, P., Loft, S., De Maria, R., & Porrini, M. (2013). Effect of a wild blueberry (*Vaccinium angustifolium*) drink intervention on markers of oxidative stress, inflammation and endothelial function in humans with cardiovascular risk factors. *European journal of nutrition*, 52, 949-961. <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0402-9>.
- Ruggeri, Z. M. (2002). Platelets in atherothrombosis. *Nature medicine*, 8(11), 1227-1234.
- Santamarina, A. B., Calder, P. C., Estadella, D., & Pisani, L. P. (2023). Anthocyanins ameliorate obesity-associated metainflammation: Preclinical and clinical evidence. *Nutrition Research*, 114, 50-70. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2023.04.004>.
- Scarabelli, T. M., Mariotto, S., Abdel-Azeim, S., Shoji, K., Darra, E., Stephanou, A., Chen-Scarabelli, C., Marechal, J. D., Knight,

- R., & Ciampa, A. (2009). Targeting STAT1 by myricetin and delphinidin provides efficient protection of the heart from ischemia/reperfusion-induced injury. *FEBS letters*, 583(3), 531-541. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.12.037>.
- Seymour, E., Singer, A. A., Bennink, M. R., Parikh, R. V., Kirakosyan, A., Kaufman, P. B., & Bolling, S. F. (2008). Chronic intake of a phytochemical-enriched diet reduces cardiac fibrosis and diastolic dysfunction caused by prolonged salt-sensitive hypertension. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(10), 1034-1042. <https://doi.org/10.1093/gerona/63.10.1034>.
- Seymour, E. M., Lewis, S. K., Urcuyo-Llanes, D. E., Tanone, I. I., Kirakosyan, A., Kaufman, P. B., & Bolling, S. F. (2009). Regular tart cherry intake alters abdominal adiposity, adipose gene transcription, and inflammation in obesity-prone rats fed a high fat diet. *Journal of medicinal food*, 12(5), 935-942. <https://doi.org/10.1089/jmf.2008.0270>.
- SIM, D. S., Flaumenhaft, R., FURIE, B. C., & Furie, B. (2005). Interactions of platelets, blood-borne tissue factor, and fibrin during arteriolar thrombus formation in vivo. *Microcirculation*, 12(3), 301-311.
- Singh, S., Bhatt, P., Kumar, V., & Singh, N. P. (2024). Phytonutrients, anthocyanidins, and anthocyanins: Dietary and medicinal pigments with possible health benefits. In *Advances in Flavonoids for Human Health and Prevention of Diseases* (pp. 23-46). Apple Academic Press.

- Song, Y., Huang, L., & Yu, J. (2016). Effects of blueberry anthocyanins on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes through Nrf2/HO-1 signaling. *Journal of Neuroimmunology*, 301, 1-6.  
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.11.001>.
- Suganami, T., Nishida, J., & Ogawa, Y. (2005). A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25(10), 2062-2068.  
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000183883.72263.13>.
- Sun, H.-J., Wu, Z.-Y., Nie, X.-W., & Bian, J.-S. (2020). Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the link between inflammation and hydrogen sulfide. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1568.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01568>.
- Tijburg, L., Mattern, T., Folts, J., Weisgerber, U., & Katan, M. (1997). Tea flavonoids and cardiovascular diseases: a review. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 37(8), 771-785.  
<https://doi.org/10.1080/10408399709527802>.
- Tsoyi, K., Park, H. B., Kim, Y. M., Chung, J. I., Shin, S. C., Lee, W. S., Seo, H. G., Lee, J. H., Chang, K. C., & Kim, H. J. (2008). Anthocyanins from black soybean seed coats inhibit UVB-induced inflammatory cyclooxygenase-2 gene expression and PGE2 production through regulation of the nuclear factor- $\kappa$ B

- and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(19), 8969-8974.
- Tsuda, T. (2008). Regulation of adipocyte function by anthocyanins; possibility of preventing the metabolic syndrome. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(3), 642-646.
- Tsuda, T. (2012). Dietary anthocyanin-rich plants: biochemical basis and recent progress in health benefits studies. *Molecular nutrition & food research*, 56(1), 159-170.  
<https://doi.org/10.1002/mnfr.201100526>.
- Wang, J., Liu, F., Li, J., Huang, K., Yang, X., Chen, J., Liu, X., Cao, J., Chen, S., & Shen, C. (2022). Fruit and vegetable consumption, cardiovascular disease, and all-cause mortality in China. *Science China Life Sciences*, 65(1), 119-128.  
<https://doi.org/10.1007/s11427-020-1896-x>.
- Wang, L., Zhu, H., Zhao, Y., Jiao, R., Lei, L., Chen, J., Wang, X., Zhang, Z., Huang, Y., & Wang, T. (2018). Cranberry anthocyanin as an herbal medicine lowers plasma cholesterol by increasing excretion of fecal sterols. *Phytomedicine*, 38, 98-106. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.11.008>.
- Weitz, J. I., Hirsh, J., & Samama, M. M. (2004). New anticoagulant drugs: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 126(3), 265S-286S.  
[https://doi.org/10.1378/chest.126.3\\_suppl.265S](https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.265S).
- Xia, M., Ling, W., Zhu, H., Wang, Q., Ma, J., Hou, M., Tang, Z., Li, L., & Ye, Q. (2007). Anthocyanin prevents CD40-activated proinflammatory signaling in endothelial cells by regulating

cholesterol distribution. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 27(3), 519-524.

<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000254672.04573.2d>.

Xu, M., Fang, D., Kimatu, B. M., Lyu, L., Wu, W., Cao, F., & Li, W. (2024). Recent advances in anthocyanin-based films and its application in sustainable intelligent food packaging: A review. *Food Control*, 110431.

<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2024.110431>.

Yung, L.-M., Tian, X. Y., Wong, W. T., Leung, F. P., Yung, L. H., Chen, Z. Y., Lau, C. W., Vanhoutte, P. M., Yao, X., & Huang, Y. (2013). Chronic cranberry juice consumption restores cholesterol profiles and improves endothelial function in ovariectomized rats. *European journal of nutrition*, 52, 1145-1155.

Zhang, Y., Yang, X., Bian, F., Wu, P., Xing, S., Xu, G., Li, W., Chi, J., Ouyang, C., & Zheng, T. (2014). TNF- $\alpha$  promotes early atherosclerosis by increasing transcytosis of LDL across endothelial cells: crosstalk between NF- $\kappa$ B and PPAR- $\gamma$ . *Journal of molecular and cellular cardiology*, 72, 85-94.

<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.02.012>.

Ziberna, L., Lunder, M., Moze, S., Vanzo, A., Tramer, F., Passamonti, S., & Drevensek, G. (2010). Acute cardioprotective and cardiotoxic effects of bilberry anthocyanins in ischemia–reperfusion injury: beyond concentration-dependent antioxidant activity. *Cardiovascular Toxicology*, 10, 283-294.

<https://doi.org/10.1007/s12012-010-9091-x>.





## **BÖLÜM 7**

# **UZAY BESİNLERİ VE UZAYDA BESLENMENİN ASTRONOTLARIN SAĞLIĞI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Öğr. Üyesi Ezgi SAKAR SCHOİNAS

### **GİRİŞ**

Beslenme, keşif tarihi boyunca kritik bir rol oynamıştır ve uzay araştırmaları da buna dahildir. Uzayda beslenmenin, gerekli besin öğelerinin sağlanması ile endokrin, bağışıklık ve kas-iskelet sistemlerinin sağlıklı çalışabilmesinde birçok etkisi vardır. Uzayda geçirilen uzun süreli görevler, sağlığın korunması ve mikro yerçekiminin etkilerine karşı korunma için doğru miktarda besin ögesi alınmasını gerektirmektedir. Astronotların beslenme gereksinimlerini ve mikro yerçekimine adaptasyonunda beslenmenin rolünü anlamak, mürettebat güvenliği ve görev başarısı açısından uzay aracının herhangi bir mekanik sistemi kadar kritik öneme sahiptir (Enrico, 2016).

Uzay besini, astronotların uzaydaki görevleri sırasında yedikleri özel olarak tasarlanmış yemek ve atıştırmalıkları ifade etmektedir. 1960'larda ilk kez uzay keşfedilmeye başlandığında, bilim insanları astronotlara hem beslenme ihtiyaçlarını karşılayacak hem de yerçekimsiz ortamda tüketime uygun besinler sağlamanın yollarını bulmak zorunda kalmışlardır.

Ağustos 1961'de Sovyet kozmonotu Alman Titov, uzayda yemek yiyen ilk insan olarak kayıtlara geçmiştir. Bu olay, uzay

besinlerini sürekli geliştirme ve iyileştirme yolculuğunun başlangıcı olmuştur. Ağustos 1962'de üçüncü insanlı Mercury uçuşu sırasında Amerikalı astronot John Glenn, uzayda yiyecek tüketen ilk Amerikalı olmuştur. Yemeği elma püresi ve ksiloz şekeri tabletlerinden oluşturulmuştur. O zamandan bu yana uzay besinleri önemli değişiklikler ve ilerlemeler kaydetmiştir.

Uzay besinleri Dünya'da yediğimiz besinlerden oldukça farklıdır. Hafif, kompakt ve saklaması kolay olmalıdır. Ayrıca, aşırı sıcaklıklara ve uzaydaki yer çekimi eksikliğine de dayanabilmelidir. Bilim insanları, uzay besinlerini güvenli ve uzun ömürlü hale getirmek için dondurarak kurutma, dehidrasyon ve ışınlama gibi çeşitli teknikler geliştirmişlerdir. Uzay araştırmalarının ilk günlerinde astronotlar çoğunlukla küp, toz ve püre şeklindeki yiyecekleri tüketmişlerdir.

Bu yiyecekler, astronotların bunları doğrudan ağızlarına sıkımlarına olanak tanıyan tüpler veya keseler içinde paketlenmiştir. Zamanla uzay besinleri gelişmiş ve bu sayede astronotların artık daha geniş bir seçenek yelpazesi oluşmuştur. Günümüzde dondurularak kurutulmuş yemekler suyla yeniden nemlendirilebilir, önceden paketlenmiş yemekler ısıtılabilir ve hatta Uluslararası Uzay İstasyonunda yetiştirilen taze ürünler tüketilebilmektedir (Dakkumadugula vd., 2023).

Beslenme ayrıca radyasyona maruz kalma, oksidatif stres ve kemik-kas kaybı gibi uzay yolculuğunun birçok olumsuz etkisinin dengelenmesinde de önemli bir rol oynar. Bu nedenle uzay beslenmesi, farklı tatları, çeşitliliği ve kabul edilebilirliği

barındırmanın yanı sıra, uzayda optimal fizyolojik ve psikolojik refah için makul bir destek sağlamalıdır. Uzay beslenmesi, insanın günlük protein, yağ ve karbonhidrat gibi makro besin ögesi ihtiyaçlarının yanı sıra makro ve mikro mineraller ile yağda ve suda çözünen çeşitli vitaminleri de karşılamalıdır. Uzay beslenmesi 16 temel besin ögesini içerir: Protein, kalsiyum, demir, A vitamini, C vitamini, tiamin, riboflavin, B<sub>12</sub> vitamini, folat, D vitamini, E vitamini, magnezyum, potasyum, çinko, lif ve pantotenik asit. Astronotlar için beslenme gereksinimleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından dünyadaki insanların günlük gereksinimlerine göre belirlenmektedir. Bu nedenle minimum olarak ortalama %15 protein, %30 yağ ve %55 karbonhidrattan oluşan bir makro besin bileşimi önerilmektedir (Tang vd., 2021).

Bu bölümün yazılma amacı uzay besinleri ve astronot beslenmesiyle ilgili bilgileri güncel yayınları kullanarak derlemek ve önemini ortaya koymaktır.

### **Uzay Ortamındaki Zorluklar: Uzay Radyasyonu ve Mikro Yerçekimi**

Uzay radyasyonu astronotlar için birincil risk faktörüdür. İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmak, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırır ve serbest oksijen radikallerinin üretimi ile vücudun antioksidan kapasitesi arasında dengesizliğe yol açarak oksidatif strese neden olur.

Mikro yer çekimi, vücut sıvısının bacaklardan ve karından kalbe ve başa "yukarı" doğru yeniden dağılımını tetiklediğinden uzay yolcuları için de temel bir risk faktörüdür. Bu durum vestibüler,

kardiyovasküler ve kas-iskelet sisteminin yanı sıra oftalmik ve endokrin değişiklikler de dahil olmak üzere birçok sistemin ve organın çalışmasında bozulmalara neden olur (Montesinos vd., 2021).

### **Beslenmenin Mikro Yerçekimi Üzerine Etkisi**

Mikro yerçekiminde, kalsiyum emilimi azalabilir ve bu da kemik mineralizasyonu için kalsiyumun kullanılabilirliğinin azalmasına neden olabilir. Yürümek ve koşmak gibi yer çekimine karşı yapılan aktiviteler kemik oluşumunu teşvik etmeye yardımcı olur. Kemikler üzerinde mekanik stresin olmaması, kemik yoğunluğunun azalmasına daha da katkıda bulunur.

Osteositler, mekanik stresi algılamak ve kemiğin yeniden şekillenmesini düzenlemek için osteoblastlar ve osteoklastlarla iletişim kurmakla görevli özel kemik hücreleridir. Mikro yerçekiminde değişen mekanik ortam, osteositlerin işlevini etkileyerek mekanik ipuçlarını algılama ve bunlara yanıt verme yeteneklerini bozar ve bu durum kemik oluşumunu daha da bozar (Man vd., 2022).

Mikro yerçekimi bulunan ortamda kalsiyum ve D vitamini tüketimi birincil öneme sahiptir, çünkü bu besin öğelerinin düşük seviyeleri kemik kaybını hızlandırabilir. Astronotlardaki D vitamini eksikliği, doğal güneş ışığının eksikliğine bağlanabilir; bu nedenle astronotlar diyet kaynaklarına ve D vitamini takviyelerine ihtiyaç duymaktadırlar. Astronotlar, uzay uçuşları sırasında yeterli miktarda  $Ca^{2+}$  ve D vitamini oral olarak almalıdırlar. Negatif dengeyi en aza indirmek için gereken miktar yaklaşık 1000 mg/gün kalsiyum ve 800-1000 IU/gün D vitamini (Genah vd., 2021).

Çoğu uzay yiyeceği, başta sodyum klorür olmak üzere yüksek bir sodyum içeriğine sahiptir. Yüksek sodyum tüketimi kemik kaybına neden olan potansiyel bir faktördür. Bu nedenle, astronot beslenmesinde kullanılacak besinlerin sodyum miktarlarının göz önünde bulundurulması önemlidir (Chaloulakou vd., 2022).

Mikro yerçekimine maruz kalmak kas kütlelerini, hacmini ve performansını azaltır. Bu nedenle, astronotların kısa süreli uzay görevleri için en azından normal enerji tedariklerini ve protein alımlarını sürdürmeleri özellikle önemlidir. Protein, astronotların sağlığını korumanın yanı sıra, dünyaya döndüklerinde hareket edebilme yetenekleri açısından da çok önemlidir (Cahill ve Hardiman, 2020).

Temel dallı zincirli amino asitlerin takviyesi, kas atrofisiyle mücadeleye yardımcı olmak için protein sentezini artırır. Ek olarak dallı zincirli amino asitler, amino asitlerin kaslar tarafından emilimini de destekleyen insülin üretimini uyarır. Dallı zincirli amino asitler ayrıca protein parçalanmasını ve kas kaybını önlemeye yardımcı olur. Ancak aynı zamanda ek hayvansal proteinin, kükürlü amino asitlerin oksidasyonu yoluyla kanın pH'ını düşürdüğü ve böylece kemik kaybını şiddetlendirdiği gösterilmiştir.

Astronotlar, kemik kaybını en aza indirmek için yedikleri hayvansal protein miktarını sınırlamalı ve uzun vadeli uzay görevleri için normal protein alım seviyelerinin üzerinde kalmak için sınırlandırılmış hayvansal kaynaklı protein alımını bitkisel kaynaklı proteinler ile desteklemelidirler (Tang vd., 2021).

## **Beslenmenin Uzay Radyasyonu Üzerine Etkisi**

Uzay radyasyonuna uzun süreli maruz kalma, merkezi sinir sisteminde, bilişsel ve kardiyovasküler işlevlerde değişikliklere yol açabilir, DNA hasarına neden olabilir ve serbest radikal üretimini artırabilir. Antioksidan bakımından zengin besinler, uzay radyasyonunun neden olduğu etkileri azaltmak için bir alternatif olabilir. Kükürt içeren antioksidanların serbest oksijen radikallerinin düzeylerini azalttığı gerçeğini destekleyen sınırlı kanıt vardır ve antioksidanların uzay radyasyonunun neden olduğu sonuçlara karşı olası rolünü doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Chaloulakou vd., 2022).

Antioksidanlar reaktif oksijen/nitrojen türlerinin oluşumunun azaltılması da dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla etki ederler (Zwart vd., 2021) .

Antioksidanlar temizleyici görevi yapmakta olup elektron vererek serbest radikalleri dengeler ve daha fazla zarar vermelerini engellerler. Bunu yaparak antioksidanlar vücuttaki oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin korunmasına yardımcı olurlar. Hücreleri oksidatif hasardan korurlar, uygun hücre fonksiyonu destekler ve oksidatif stresle ilişkili kronik hastalık riskini azaltırlar (Dakkumadugula vd., 2023).

Besinler, uzay radyasyonunun doğrudan zararını engellemez, ancak astronotların düşük düzeyde radyasyona maruz kalmayı tolere etmesine yardımcı olabilir. Radyasyonun dolaylı etkisinden kaynaklanan hasarı önlemek veya azaltmak için aşağıdaki bileşenlerden zengin bir diyet yoluyla karşı önlemler alınabilir:

Omega-3 yağ asitleri, E vitamini, C vitamini, beta-karoten, selenyum ve hatta diyet lifi içeren bitkiler. Antioksidan özelliklere sahip besinler arasında domates, sarımsak, fındık, yulaf, yaban mersini, brokoli, somon ve yeşil çay bulunur. Astronotların uzun süreli uzay görevleri sırasında karşılaşılan artan radyasyona maruz kalmanın ve oksidatif stresin zararlı etkilerini ortadan kaldırmak için uzayda kesinlikle antioksidanlara ihtiyaçları vardır (Tang vd., 2021).

Diyet ve antioksidan savunmaların, lipitlere, nükleik asitlere ve proteinlere yönelik ilişkili oksidatif hasarı azaltarak kas hücrelerinde koruyucu bir rol oynadığı görülmektedir. Bununla birlikte, mikro yerçekiminde demir takviyesi önerilmez, çünkü kırmızı hücre kütleindeki azalma ve bunun sonucunda demir depolarındaki artış serbest radikal oluşumunu artırabilir (Enrico, 2016).

### **Egzersiziz Mikro Yerçekimi Üzerine Etkisi**

Uzayda kas ve kemik kaybını önlemek için etkili egzersiz protokollerinin geliştirilmesine yönelik yoğun araştırmalar yapılmıştır. Mikro yerçekiminde kas ve kemik kaybına katkıda bulunan üç faktör öne çıkmaktadır: Yeniden yapılanmada azalma, uçuş öncesi kondisyon seviyesi ve görevler sırasında enerji dengesini koruyamama.

Görev sırasında enerji dengesini korumak için soru şudur: Uzay uçuşundaki toplam enerji harcamasının ana itici gücü nedir? Dinlenme metabolizma hızında bir değişiklik mi var, yoksa ana neden ilgili zaman dilimi içindeki fiziksel ve fiziksel olmayan aktivite mi? (Pittia vd., 2023).

Dinlenme metabolizma hızı, memeli metabolizmasının katı ve istikrarlı denge koşulları döneminde ihtiyaç duyduğu enerji



harcamasıdır. Bourdier ve arkadaşlarının Uluslararası Uzay İstasyonundaki (ISS) görevleri sırasında enerji harcamasındaki değişiklikleri inceleyerek yayınladığı sonuçlara göre, dinlenme metabolizma hızının mikro yerçekiminden pek etkilenmediği görülmektedir, ancak fiziksel ve fiziksel olmayan aktivite, mikro yerçekimindeki enerji dengesindeki değişikliklerin ana itici gücü gibi görünmektedir (Bourdier vd., 2022).

ISS'de ekipmanın kurulumu da dahil olmak üzere iki saatlik dayanıklılık ve kuvvet antrenmanından oluşan günlük bir fiziksel aktivite önerilmektedir. Bu, günde yaklaşık 25 dakika aerobik ve 30 dakika dirençli antrenmanla sonuçlanır. İki saatlik dayanıklılık ve kuvvet antrenmanından oluşan günlük fiziksel aktivite rutini tavsiye edilmektedir. Ancak enerji harcaması dikkate alındığında, dirençli egzersizin aerobik egzersize göre daha düşük enerji harcamasına-kaybına sahip olduğu bulunmuştur (Hughson vd., 2016).

Öte yandan, hidrolik direnç sistemi kullanılarak yapılan yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmanların hem direnç hem de dayanıklılık antrenmanlarının avantajlarını sunduğu ve daha az zaman gerektirdiği görülmektedir.

Bu nedenle, gelecekteki keşif görevlerinde, enerji dengesini korumak için gerekli enerji harcamasını aşmadan ve yeterli fiziksel aktivite ekleyerek, kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemi sağlığını korumak için egzersiz rutinlerini ve enerji harcamalarını optimize etmek çok önemlidir (Pittia vd., 2023).

## **Uzay Besinleri**

### **Rehidre Edilebilir Uzay Besinleri**

Rehidre edilebilir uzay besinleri, daha önceden suyu ayrıştırılmış ve tüketilmeden önce su eklenerek tüketilmek üzere özel olarak tasarlanmış besinleri ifade eder. Rehidre edilebilen uzay besinleri tipik olarak suyu alınmış veya dondurularak kurutulmuş yemekler şeklinde gelir. Yiyeceği tüketime hazırlamak için astronotlar, yemeğe belirli bir miktarda su ekleyerek, onun yeniden su kazanmasını ve orijinal dokusunu-lezzetini geri kazanmasını sağlar (Jiang vd., 2020).

Rehidrasyon için kullanılan su, uzay aracı ortamında aşırı israfı veya aşırı nem birikimini önlemek için dikkatli bir şekilde kontrol edilir ve sınırlı miktarlarda sağlanır. Rehidre edilebilir besinler, nakliye sırasında besinin ağırlığını ve hacmini azaltır, kaynak kullanımı ve depolama açısından daha verimli hale getirir. Ek olarak, rehidrasyon, yiyeceğin orijinal dokusunu ve tadını geri kazandırmaya, lezzetini artırmaya ve astronotlar için daha tatmin edici bir yeme deneyimi sağlamaya yardımcı olur (Akbar, 2019).

### **Termo-Stabilize Uzay Besinleri**

Termo-stabilize uzay besini, besinin güvenliğini sağlamak, raf ömrünü uzatmak ve uzay yolculuğunun zorlu çevresel koşullarına dayanmak için ısıtılma tabii tutulan ve sterilize edilen bir tür paketlenmiş besini ifade eder. Bu şekilde besin, sıcaklık dalgalanmaları, uzay yolculuğu sırasında yer çekiminin olmaması gibi aşırı değişken koşullara dayanabilir. Aynı zamanda soğutma veya özel depolama gereksinimlerine olan ihtiyacı da ortadan kaldırarak lojistik

ve kaynak yönetimini basitleştirir. Termo-stabilize edilmiş uzay besinlerinin örnekleri arasında sandviçler, meyveler, sebzeler, etler ve tatlılar gibi yemeye hazır besinler yer alır. Bu besinler ısıtma ve sterilizasyon sonrası esnek veya metal ambalajlara konan konserve besinlerdir. Özellikleri sadece normal miktarda su içermeleri değil, aynı zamanda tat ve şekil açısından da yaygın besinlere en yakın olmalarıdır. İçerik açısından bakıldığında, termo-stabilize edilmiş besinler mikro-yerçekiminin etkisini azaltmak için daha yüksek viskoziteye sahiptir ve bu besinlerin tadı sıradan besinlerden oldukça farklı olabilir, bu da besinin daha az lezzetli olmasına ve yutulmasının zor olmasına neden olabilir (Jiang vd., 2020).

### **Doğal Besinler**

Doğal formdaki uzay besini, minimum düzeyde işlenmiş ve orijinal formunu, dokusunu ve besin bileşimini koruyan besini ifade eder. Astronotlara uzay görevleri sırasında Dünya'da tüketecekleri yiyeceklere benzer şekilde daha doğal ve taze bir yiyecek deneyimi yaşatmak amacıyla tasarlanmıştır.

Doğal formdaki uzay besinleri, taze besinin doğal niteliklerini korumaya odaklanırken, aynı zamanda mikro yerçekimi ortamında tüketim için güvenliğini, stabilitesini ve uygunluğunu sağlamaya odaklanmaktadır. Bu tür uzay besinleri, besin değerini ve duyuşal özelliklerini korumak için minimum işlem adımlarından geçer. Bu besinler genellikle tazeliğini korumak ve bozulmayı önlemek için yıkanır, sterilize edilir ve paketlenir.

Besinin raf ömrünü uzatmak ve kalitesini korumak için genellikle modifiye atmosferde paketlenme gibi özel paketlenme

teknikleri kullanılmaktadır. Doğal formdaki uzay besinlerine örnek olarak, besin içerikleri ve uzay yolculuğuna uygunlukları açısından özenle seçilmiş taze meyveler, sebzeler, kabuklu yemişler ve tohumlar gösterilebilir. Bu besinler vitaminler, mineraller, lif ve antioksidanlar açısından zengin olup astronotlara sağlıkları ve refahları için gerekli çeşitli temel besin öğelerini sağlar (Tang vd., 2021).

### **Işınlanmış Uzay Besini**

Işınlanmış uzay besini, besin ışınlaması adı verilen, besinin gama ışınları, X ışınları veya elektron ışınları gibi iyonlaştırıcı radyasyona maruz bırakılmasını içeren, besinlerde bulunan zararlı mikroorganizmaların, zararlıların ve parazitlerin kontrol altına alınmasına veya ortadan kaldırılmasına yardımcı olan bir süreçten geçen besini ifade eder (Krzysztof ve Aleksandra, 2022).

Işınlanmış uzay besinleri, uzay görevleri için çeşitli avantajlar sunar. Uzun süreli depolama sırasında hastalığa veya bozulmaya neden olabilecek besin kaynaklı patojenler, bozulmaya neden olan mikroorganizmalar ve zararlıların riskini azaltarak besinin güvenliğinin ve kalitesinin sağlanmasına yardımcı olur. Aynı zamanda, besinin raf ömrünün uzatılmasına, sık sık ikmal görevlerine olan ihtiyacın azaltılmasına ve uzay görevlerinin verimliliğinin artırılmasına da yardımcı olur (Kim ve Rhee, 2020).

### **Dondurulmuş Uzay Besini**

Dondurulmuş uzay besinleri, uzay görevleri sırasında dondurulmaları için son derece düşük sıcaklıklarda hazırlanan ve saklanan besinlerdir. Uzay yolculuğu sırasında dondurulmuş uzay besinleri birçok avantaj sunar. Birincisi, dondurma işlemi, besinin

bozulmasına ve besin kaynaklı hastalıklara neden olabilecek bakteri ve küfler de dahil olmak üzere mikroorganizmaların büyümesinin engellenmesine yardımcı olur. Besinin dondurularak saklanması, bu mikroorganizmaların büyümesi ve aktivitesini önemli ölçüde yavaşlatır veya durdurur. İkincisi, dondurma işlemi, besinin tadının, dokusunun ve besin içeriğinin korunmasına yardımcı olur (Watkins vd., 2022).

## **SONUÇ**

Uzun süreli uzay görevleri için besin gereksinimleri ve besinlerin uzay uçuşunun bazı olumsuz etkilerini hafifletmesi ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. Beslenme, astronotların yer çekimsiz ortamda iskelet-kas bütünlüğünü sağlamanın ve uzay radyasyonu nedeniyle oluşan oksidatif strese karşı korunmanın önemli bir parçasıdır. Mikro yerçekimindeki beslenme gereksinimlerini ve uzayda depolanan besinlerin stabilitesini daha iyi anlamak için gelecek çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Uzay besin teknolojisindeki sürekli iyileştirme ve yenilik, uzay ortamında beslenme açısından dengeli yemekler sağlamada karşılaşılan zorlukların üstesinden gelmek için çok önemlidir. Beslenme, gezegenin ötesindeki keşiflerin sonraki aşamaları için anahtar faktör olabilir ve uzayda beslenme, hem optimum sağlık ve hem de görev başarısına önemli katkı sağlayabilir.

## KAYNAKÇA

Akbar, H. (2019). Possible Malaysian contribution to future space food during long- duration space mission. *ASM Science*, 12, 162–171.

Bourdier, P., Zahariev, A., Schoeller, D. A., Chery, I., Le Roux, E., Thevenot, C., ... Simon, C. (2022). Effect of exercise on energy expenditure and body composition in astronauts onboard the international space station: considerations for interplanetary travel. *Sports Medicine*, 52(12), 3039-3053. doi: 10.1007/s40279-022-01728-6

Cahill, T., ve Hardiman, G. (2020). Nutritional challenges and countermeasures for space travel. *Nutrition Bulletin*, 45(1), 98-105. doi:10.1111/nbu.12422

Chaloulakou, S., Poulia, K. A., Karayiannis, D. (2022). Physiological alterations in relation to space flight: the role of nutrition. *Nutrients*, 14(22), 4896. doi:10.3390/nu14224896

Dahlan, H. A. (2019). Possible Malaysian contributions to future space food during a long-duration space mission. *ASM Science Journal*, 12(2), 162-71.

Dakkumadugula, A., Pankaj, L., Alqahtani, A. S., Ullah, R., Ercisli, S., Murugan, R. (2023). Space nutrition and the biochemical changes caused in Astronauts Health due to space flight: A review. *Food Chemistry: X*, 20, 100875. doi:10.1016/j.fochx.2023.100875

Enrico, C. (2016). Space nutrition: the key role of nutrition in human space flight. arXiv preprint arXiv:1610.00703. doi: 10.48550/arXiv.1610.00703

Genah, S., Monici, M., Morbidelli, L. (2021). The effect of space travel on bone metabolism: Considerations on today's major challenges and advances in pharmacology. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4585. doi: 10.3390/ijms22094585

Hughson, R. L., Robertson, A. D., Arbeille, P., Shoemaker, J. K., Rush, J. W., Fraser, K. S., Greaves, D. K. (2016). Increased postflight carotid artery stiffness and inflight insulin resistance resulting from 6-mo spaceflight in male and female astronauts. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 310(5), 628-638. doi: 10.1152/ajpheart.00802.2015

Jiang, J., Zhang, M., Bhandari, B., Cao, P. (2020). Current processing and packing technology for space foods: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(21), 3573-3588. doi: 10.1080/10408398.2019.1700348

Kim, H. W., Rhee, M. S. (2020). Space food and bacterial infections: Realities of the risk and role of science. *Trends in Food Science and Technology*, 106, 275-287. doi: 10.1016/j.tifs.2020.10.023

Lewandowski, K., Stryjska, A. (2022). What food will we be eating on our journey to Mars?. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 36(1), 165-175. doi: 10.1080/13102818.2022.2060135

Man, J., Graham, T., Squires-Donnelly, G., Laslett, A. L. (2022). The effects of microgravity on bone structure and function. *NPJ Microgravity*, 8(1), 9. doi: 10.1038/s41526-022-00194-8

Montesinos, C. A., Khalid, R., Cristea, O., Greenberger, J. S., Epperly, M. W., Lemon, J. A., ... Jones, J. A. (2021). Space radiation protection countermeasures in microgravity and planetary exploration. *Life*, 11(8), 829.doi: 10.3390/life11080829

Pittia, P., Blanc, S., Heer, M. (2023). Unraveling the intricate connection between dietary factors and the success in long-term space missions. *NPJ Microgravity*, 9(1), 89.doi: 10.1038/s41526-023-00331-x

Tang, H., Rising, H. H., Majji, M., Brown, R. D. (2021). Long-term space nutrition: a scoping review. *Nutrients*, 14(1), 194.doi: 10.3390/nu14010194

Watkins, P., Hughes, J., Gamage, T. V., Knoerzer, K., Ferlazzo, M. L., Banati, R. B. (2022). Long term food stability for extended space missions: a review. *Life Sciences in Space Research*, 32, 79-95.doi: 10.1016/j.lssr.2021.12.003

Zwart, S. R., Mulavara, A. P., Williams, T. J., George, K., Smith, S. M. (2021). The role of nutrition in space exploration: Implications for sensorimotor, cognition, behavior and the cerebral changes due to the exposure to radiation, altered gravity, and isolation/confinement hazards of spaceflight. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 127, 307-331  
doi:10.1016/j.neubiorev.2021.04.026





# BESLENME VE DİYETETİKTE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

