



BESLENME VE DİYETETİKTE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

EDİTÖR:

Doç. Dr. Yahya ÖZDOĞAN

YAZARLAR:

Doç. Dr. Yahya ÖZDOĞAN

Dr. Öğr. Üyesi Halil YALÇIN

Dr. Öğr. Üyesi Zehra BATU

Arş. Gör. Dyt. Zehra Nur AKKUŞ

Dyt. Damla ŞENOL

Dyt. Didem GENÇAL

Dyt. Esra GÜLAÇTI

Vet. Hek. İsmail UYANIK



İKSAD
Publishing House

BESLENME VE DİYETETİKTE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

EDİTÖR:

Doç. Dr. Yahya ÖZDOĞAN

YAZARLAR:

Doç. Dr. Yahya ÖZDOĞAN

Dr. Öğr. Üyesi Halil YALÇIN

Dr. Öğr. Üyesi Zehra BATU

Arş. Gör. Dyt. Zehra Nur AKKUŞ

Dyt. Damla ŞENOL

Dyt. Didem GENÇAL

Dyt. Esra GÜLAÇTI

Vet. Hek. İsmail UYANIK



Copyright © 2019 by iksad 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. Institution Of Economic
Development And Social
Researches Publications®

(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)

TURKEY TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: iksadyayinevi@gmail.com

www.iksad.net

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2019©

ISBN: 978-625-7029-17-9

Cover Design: İbrahim Kaya

December / 2019

Ankara / Turkey

EDİTÖRDEN

ÖNSÖZ

Doç. Dr. Yahya ÖZDOĞAN

(1)

BÖLÜM 1

TÜRKİYE’DE BESLENME ve DİYETETİK ALANINDA YAPILMIŞ TEZLER ÜZERİNE BİR İNCELEME

Dr. Öğr. Üyesi Zehra BATU

(3 - 21)

BÖLÜM 2

SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA BESLENMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş. Gör. Dyt. Zehra Nur AKKUŞ

Doç. Dr. Yahya ÖZDOĞAN

(23 - 46)

BÖLÜM 3

DİYET LİFİ ve SAĞLIK ÜZERİNE ETKİSİ

Dyt. Damla ŞENOL

Dr. Öğr. Üyesi Halil YALÇIN

(47 - 84)

BÖLÜM 4

BAĞIRSAK MİKROBIYOTASI, İMMÜN SİSTEM VE BESLENME ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dyt. Didem GENÇAL

Doç. Dr. Yahya ÖZDOĞAN

(85 - 120)

BÖLÜM 5

ENDOKANNABİNOİD SİSTEM VE AÇLIK TOKLUK METABOLİZMASI

Dyt. Esra GÜLAÇTI
Doç. Dr. Yahya ÖZDOĞAN

(121 - 150)

BÖLÜM 6

KEKİK ESANSİYEL YAĞLARININ *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella spp.* ÜZERİNE ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Halil YALÇIN
Vet. Hek. İsmail UYANIK

(151 - 178)

ÖNSÖZ

İnsan sağlığının korunmasında beslenmenin ehemmiyeti ilk çağlardan beri bilinen bir olgudur. Kişiyeye yönelik koruyucu sağlık hizmetleri kişileri, dolayısıyla toplumu hastalıklara karşı dirençli ve güçlü kılmayı, hastalanmaları hâlinde ise erken dönemde teşhis ve tedavi etmeyi sağlayan hizmetlerdir. Koruyucu sağlık hizmetleri içerisinde de yer alan beslenmenin önemi her geçen gün artarak devam etmektedir.

Beslenme ve diyetetik kavramı, besinlerin içerdiği makro ve mikro besin öğeleri yanında biyoaktif tüm maddelerin yapılarını, onların vücutta sindirim, emilim ve metabolik süreçlerini, bu öğelerin yetmezliğinde ortaya çıkan hastalık durumlarını, enfeksiyon ve dejeneratif hastalıklar başta olmak üzere oluşumlarında ve tedavilerinde beslenmenin önemli olduğu pek çok hastalıkta uygulanması gereken diyet programlarının esaslarını incelemek gibi pek çok özelliği içinde barındırmaktadır. Bu bağlamda, son dönemlerde beslenme ve diyetetik alanında yapılan çalışmalarını bir araya getirerek, koruyucu sağlık hizmetlerinin gelişmesine, önemine dikkat çekmek ve katkı sağlamak amacıyla bu kitap hazırlanmıştır.

Çalışmaya verdikleri bilimsel katkılarıyla değer katan yazarlara, eserin bir araya getirilmesinde basımında ve yayınlanmasında emekleri olan IKSAD INTERNATIONAL PUBLISHING HOUSE değerli çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca kitapta yer alan bölüm yazılarıyla ilgili tüm akademik ve hukuki sorumluluğun tamamen yazarlarına ait olduğunu da ifade etmek isterim.

Doç. Dr. Yahya ÖZDOĞAN

BÖLÜM 1

TÜRKİYE'DE BESLENME ve DİYETETİK ALANINDA YAPILMIŞ TEZLER ÜZERİNE BİR İNCELEME

Dr. Öğr. Üyesi Zehra BATU

GİRİŞ

Günümüz dünyasında hastalıkları doğru beslenme ve sağlıklı yaşam tarzıyla önlemek oldukça önem taşımaktadır(1). Sağlıksız ve dengesiz beslenme çeşitli hastalık ve sağlık sorunlarına yol açmanın yanı sıra mevcut hastalık veya sağlık sorunlarını da olumsuz etkilemektedir(2). Bu nedenle beslenme alanında bilimsel çalışmalar yapılması ve kanıta dayalı beslenme uygulamalarının gerçekleştirilmesi önem taşımaktadır. Beslenme bilimi bireyler tarafından tüketilen besinleri ve bu besinlerin etkileşimlerini, besin öğelerinin vücuttaki fonksiyonlarını ve besin bileşim analizlerini; diyetetik bilimi ise hastalıklardan korunmada veya hastalıkların tedavisinde uygulanacak beslenme planlarını incelemektedir(3). Beslenme ve Diyetetik lisans programlarından mezun olan öğrenciler diyetisyen unvanı almaktadır. Tababet ve Şuabat Sanatlarının Tarzı İcrasına Dair Kanunda diyetisyen “Beslenme ve diyetetik alanında lisans eğitimi veren fakülte veya yüksekokullardan mezun; sağlıklı bireyler için sağlıklı beslenme programları belirleyen, hastalar için tabibin yönlendirmesi üzerine gerekli beslenme programlarını düzenleyen, toplu beslenme yerlerinde beslenme programları hazırlayan ve besin güvenliğini sağlayan sağlık meslek mensubu” olarak tanımlanmaktadır(4). Lisans eğitimini tamamlayan diyetisyenler bilim uzmanlığı ve doktora programlarına başvurarak eğitimlerine devam edebilmektedirler.

Son yıllarda beslenme ve diyetetik biliminin öneminin anlaşılmasıyla birlikte bu alanda yetişmiş meslek mensuplarına ihtiyaç da artmış ve 1962 yılından 2000’li yılların başlarına kadar tek kurum (Hacettepe Üniversitesi) çatısı altında yürütülen eğitim programı

yaygınlaştırılmıştır. Günümüzde 70'ten fazla programda öğrenci yetiştirilmeye başlanmıştır(5).

İlk olarak 1968 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nün öğretim elemanı ihtiyacı dolayısıyla Yüksek Lisans ve Doktora düzeyinde “Beslenme ve Diyetetik Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Programı” açılmış(6) ve bağımsız araştırma yapabilen, veri ve problemleri bilimsel bakış açısıyla yorumlayan, analiz eden ve yeni sentezler ortaya koyabilen(7) doktora eğitimini tamamlamış yeni akademisyenler yetiştirilmeye başlanmıştır. Bu süreç, yeni tez çalışmalarını zorunlu kılmıştır. Tez çalışmaları kişilerin yönelimlerinden yola çıktığından araştırma konusu yanlı tercihle seçilebilmektedir. Seçilen araştırma konusu bilimsel bilgiyle ilişkilendirildiğinde ve test edilebilir hale geldiğinde objektif dönüşüm geçirmiş olmaktadır(8). Tez çalışmalarını inceleyen çalışmalar belirli bir alanda yapılan araştırmalardaki genel eğilim ile ilgili fikir verebilmektedir. Özellikle doktora programları bilim dallarının ilerlemesi ve geliştirilmesi, yeni uygulamaların değerlendirilmesi bakımından önem taşımaktadır. Ayrıca doktora tezlerin hangi konularda, neyi araştırdıkları ve ortaya koydukları da bir diğer önemli konudur. Araştırmacılar tarafından, yapılan tezlerin yöntem(9), kullanılan bilimsel bilgi(10,8), alan(11), içerik ve/veya atıf analizleri(12,13) gibi farklı başlıklarla incelendiği görülmektedir. Yapılan tez çalışmalarının farklı bulgular ortaya koyup yol gösterici olabilmesi, sonraki araştırmacıların kıyaslayıcı çalışmalarına imkân sağlaması, somut bilgiyi saptaması gibi nedenlerle alanın “bilimsel ilerlemesine” katkı sağladığını söylemek mümkündür.

MATERYAL METOD

Araştırmada tezler içerik analizi yöntemiyle incelenmiş ve aşağıda yer alan aşamalar gerçekleştirilmiştir.

- Araştırma sorularının oluşturulması
- zmlenme nitelerinin belirlenmesi
- Örneklemenin belirlenmesi
- Kategorilerin oluşturulması
- Kodlama yapılması
- Bulguların analizi ve değerlendirilmesi(14).

Araştırma Soruları: Mevcut çalışmada aşağıdaki araştırma sorularına cevap aranmıştır:

- Beslenme ve Diyetetik alanında yazılmış doktora tezlerinin yıllara, üniversitelere, tez diline ve sayfa sayısına göre dağılımı nasıldır?
- Bu alanda yazılmış doktora tezlerinde incelenen örneklem grupları nelerdir?
- Çalışmalarda kullanılan veri toplama araçları nelerdir?
- Tezlerin künyesinde bulunan dizin kelimeleri nelerdir?

Araştırma rneklemi: Bu alışma 1974-2018 (Mayıs ayına kadar) yılları arasında hazırlanmış ve Ulusal Tez Merkezi web sitesine yüklenmiş tezler taranarak ve bu veri tabanında yer alan bilgilerin güncel ve hatasız olduğu kabul edilerek hazırlanmıştır. Ulusal Tez Merkezi'nin tarama aracı kullanılmış, ana bilim dalı olarak “Beslenme

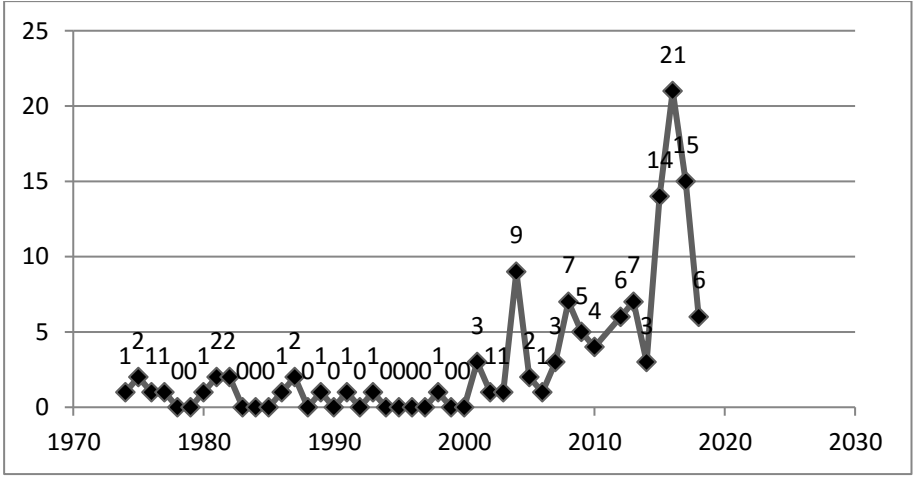
ve Diyetetik” , tez türü olarak “doktora”, tez durumu olarak “tümü” seçilerek filtreleme yapılmıştır. Tezlerin hazırlandıkları üniversiteler, yıllara göre dağılımları, tez dili ve dizin kelimeleri veri tabanında künyesi bulunan çalışmaların tamamı, çalışılan örneklem grubunun belirlenmesi özeti bulunan tezler, veri toplama araçları ise tam metin olarak ulaşılan tezler incelenerek belirlenmiştir.

Bulguların Analizi:

Araştırma kapsamında içerik analizi yöntemiyle elde edilen veriler betimsel istatistik yöntemlerinden olan sıklık(frekans) ve yüzde kullanılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Bulunan 125 tez çalışmasının 77’sinin tam metnine, 44’ünün özetine, 4’ünün sadece künyesine ulaşılmıştır. Yüklenmiş olan en eski tez 1974 yılına aittir. En çok tez 2016 yılında 21 adet olarak hazırlanmış olup bazı yıllara ait hiç tez bulunmamaktadır. Tezlerin yıllara göre dağılımı Şekil 1’ de verilmiştir.



Şekil 1: Tezlerin yıllara göre dağılımı

Günümüzde Türkiye’de 70’den fazla programda Beslenme ve Diyetetik alanında öğrenci yetiştirilmesine rağmen sadece beş üniversiteden tamamlanmış doktora tezlerine ulaşılmıştır. En fazla doktora tezi Hacettepe Üniversitesi’nde yapılmıştır (Bkz. Tablo 1).

Tablo 1: Tezlerin üniversitelere göre dağılımı

Üniversite	Tez Sayısı	%
Hacettepe Üniversitesi	87	69,6
Başkent Üniversitesi	30	24
Gazi Üniversitesi	5	4
Okan Üniversitesi	2	1,6
İstanbul Üniversitesi	1	0,8
Toplam	125	100

Yazılmış tezler sayfa sayısı açısından incelendiğinde tezlerin büyük bir bölümünün(% 68,8) 100-200 sayfa aralığında olduğu görülmüştür (Bkz. Tablo 2).

Tablo 2: Tezlerin sayfa sayıları

Sayfa sayısı	Tez sayısı	%
50-99	11	8,8
100-149	45	36
150-199	41	32,8
200-249	13	10,4
250-299	13	10,4
>300	2	1,6
Toplam	125	100

Yazım dili olarak tezlerin tamamına yakını Türkçe yazılmıştır (Bkz. Tablo 3).

Tablo 3: Tezlerin yazım dili

Tez dili	Tez sayısı	%
Türkçe	124	99,2
İngilizce	1	0,8

Tezlerde çalışılan örneklem gruplara ait bilgiler Tablo 4’te verilmiştir. Yazılan tezlerin 18’inde besinlerin incelendiği görülmektedir. Bu çalışmalarda besinlerin sağlık/hastalık üzerine etkileri, besin işleme yöntemleri, besin güvenliği (mikrobiyolojik,

kimyasal vb.) ve besin etiketleri incelenmiştir. Çalışmaların 72 tanesi diyetetik, 26 tanesi beslenme bilimleri, 10 tanesi toplum beslenmesi, beş tanesi toplu beslenme sistemleri, dört tanesi sporcu beslenmesi, iki tanesi toplu beslenme sistemleri+beslenme bilimleri ile ilgilidir.

Tablo 4: İncelenen örneklem gruplarının sınıflandırılması

Örneklem Grubu		N	Toplam
Besinler	Sebzeler	3	18
	Et ve etli yemekler	6	
	Ölçü ve tarif standartlaştırma	2	
	Zeytinyağı	2	
	Tahıllar	2	
	Diğer	3	
Çocuklar ve Ergenler	Sağlıklı çocuklar ve ergenler	7	14
	Tip1 DM çocuk/adölesan	1	
	Edinsel hipotroidili ergenler	1	
	16-18 yaş arası Tip 1 DM	1	
	Talasemi çocuk-ergen	1	
	Çocuk METs	1	
	Obez ergenler	1	
	Artritli çocuklar 2-18	1	
	Obez ve normal ağırlıktaki çocuklar	1	
Deney hayvanları	Fareler ve ratlar	10	10
Diğer	Cerrahi-Major Abdominal	1	7
	İşçiler-Maden	1	
	Emziren Anneler	1	
	Obstrüktif Uyku Apneli Bireyler	1	
	Tinnituslu Hastalar	1	
	Metabolik Sendromlu Hastalar	1	
	Engelli Bireyler	1	
	Diğer endokrin sistem hastalığı olanlar	İnsülin direnci olanlar	
Hipo-hipertroidli kadınlar		1	
Prolaktinomali kadınlar		1	
Gastrointestinal sistem hastalığı olanlar	Karaciğer sirozlu hastalar	1	4
	İnflamatuvar barsak hastalığı olanlar	2	
	Akut pankreatitli hastalar	1	
Gebeler	Gebeler ve yeni doğan	2	4
	MTHFR polimorfizimli gebeler	1	
	Gebe diyabetliler	1	
Kardiyovasküler hastalığı olanlar	Hiperkolesterolu olan yetişkinler	1	2
	Prehipertansif hastalar	1	

Kanser hastaları	Kanserli hastalar Meme kanserli Kolorektal Kanser	1 2 1	4
KBY hastaları	KBY hastaları KBY ve hepatitli bireyler	3 1	4
Nakil hastaları	Karaciğer nakli hastaları Kök hücre nakli hastaları	1 1	2
Obez bireyler	Yetişkin obez bireyler Obez kadınlar Hafif şişman/şişman kadınlar	5 4 1	10
Öğrenciler	Öğrenciler	2	2
PCOS lu kadınlar	PCOS lu kadınlar	2	2
Psikiyatri hastaları	Şizofreni hastalar Yetişkin major depresyon Madde kullanım Bozukluğu olanlar Narkolepsi Hastaları	1 1 1 1	4
Sağlıklı yetişkinler	Sağlıklı yetişkinler Sağlıklı erkek bireyler Sağlıklı kadın bireyler	3 1 1	5
Sporcular	Erkek koşucular Atletler Futbolcular Balerinler	1 1 1 1	4
Yaşlı bireyler	Yaşlı bireyler	7	7
Yatan hastalar	Yatan hastalar	2	2
Yemek hizmetleri çalışanları	Beslenme servisi çalışanları Yemek fabrika sorumluları	1 1	2
Yetişkin bireyler	Yetişkin bireyler Yetişkin erkek bireyler Normal ve kilolu yetişkinler	3 1 1	5
Yetişkin diyabetliler	Tip 2 DM hastaları Tip1 DM yetişkin	4 1	5
Tez özeti yok	Tez özeti yok	5	5
<i>KBY:Kronik Böbrek Yetmezliği, PCOS:Polikistik Over Sendromu, DM: Diyabetes Mellitus, METs: Metabolik Sendrom</i>			

Tezlerde veri toplamak amacıyla kullanılan yöntem ve araçların sınıflandırılması tam metnine ulaşılan tezler incelenerek belirlenmiştir. Tablo 5’te gösterilen sınıflandırmada, kullanılan yöntem/araçların kullanım sayıları verilmiş olup bazı çalışmalarda iki veya daha fazla yöntem/araç kullanılmıştır. Örneğin sporcu

beslenmesiyle ilgili bir çalışmada besin tüketiminin belirlenmesi, fiziksel aktivite kaydı, antropometrik ölçümler ve laboratuvar testleri bir arada kullanılmıştır.

Tablo 5: Veri Toplama Araçlarının Sınıflandırılması

Amaç	Kullanılan veri toplama aracı	Kullanım sayısı
Besin tüketiminin belirlenmesi	Geriye dönük hatırlatma	5
	Besin tüketim kaydı	35
	Besin tüketim sıklığı formu	19
	Gözlem	4
	Tartım/Artık tartımı	3
	Soruşturma	3
	Tüketici ünite hesabı	1
	Beslenme öyküsü	2
Beslenme durumu değerlendirme testleri	NRS-2002	2
	MNA	3
	SGD	3
	Beslenme düzeyi değerlendirme formu	1
Fiziksel aktivite durumunu belirleme	Fiziksel aktivite kaydı	20
	Armband	1
	IPAQ	1
Performans/ dayanıklılık/kuvvet değerlendirme	Sıçrama testi	3
	Pençe kuvveti testi	2
	Wingate testi	2
	Diğer performans/kuvvet/dayanıklılık testleri	8
	El kavrama gücü testi	2
Bilgi toplama	Anket	39
	Ayrıntılı öykü alma/soruşturma	3
	İzlem/gözlem/takip	4
	Beslenme bilgi testi	1
Antropometrik ölçümler	Vücut ağırlığı	53
	Boy Uzunluğu	50
	BKI	43
	Bel çevresi	30
	Kalça çevresi	28
	Bel/kalça oranı	19
	Vücut bileşimi	28
	Üst orta kol çevresi	26
	Boyun Çevresi	6

	Göğüs çevresi	2
	Baldır çevresi	2
	Diğer çevre ölçümleri(baş, el bilek, abdomen)	3
	Deri kıvrım kalınlıkları	17
	Bel/boy oranı	5
	Diz yüksekliği	1
Öz değerlendirme	Görsel analog skala	3
Hekim muayenesi	Fizik muayene	8
Besin incelemeleri	Kimyasal analizler	8
	Mikrobiyolojik analizler	3
	Doğunluk indeksi	1
Kan basıncı ölçümü		6
Laboratuvar testleri	Kan testleri	44
	İdrar testleri	4
	Gaita testleri	2
	Saç testleri	1
Genetik analizler		2
Hayvan deneyleri		6
Yeme davranışına yönelik değerlendirme	Yeme farkındalık ölçeği	1
	Yeme tutumu testi	1
Psikolojik duruma yönelik değerlendirme	Beck anksiyete testi	1
	Beck depresyon ölçeği	3
	Çocukluk çağı travma ölçeği	1
	Rosenberg benlik saygısı ölçeği	1
Yaşam kalitesi değerlendirme	Yaşam kalitesi ölçeği	2
Dinlenme metabolizma hızı ölçümü	Ergospirometre	3
Analiz için örnek toplama	Besin örneği toplama	6
	Anne sütü örneği toplama	1
Uyku durumunun değerlendirilmesi	Uyku testleri	2
Diğer		24
<i>NRS-2002: Nutrisyonel risk tarama-2002, MNA: Mini nutrisyonel değerlendirme, SGD: Subjektif global değerlendirme, IPAQ: Uluslar arası fiziksel aktivite anketi, BKİ: Beden kütle indeksi</i>		

Tez künyesinde bulunan “Dizin” bölümünde geçen kelimeler incelenmiş 22 tezin dizin bölümü boş olduğundan değerlendirmeye alınmamıştır. İnceleme 103 tez üzerinden gerçekleştirilmiştir. Dizinde en fazla “beslenme”, “beslenme durumu”, “beslenme incelemeleri” kelimelerinin bulunduğu görülmüştür. En az iki kere kullanılan

kelimeler Tablo 6’da, bir kez kullanılan kelimeler ile Ek-1’de gösterilmiştir.

Tablo 6: Dizinde en az iki kere geçen kelimeler*

Kelime	Sayı	Kelime	Sayı
Beslenme	33	Antropometrik Parametreler	2
Beslenme Durumu	28	Arjinin	2
Beslenme İncelemeleri	16	Besin Hazırlama Ve Dağıtma	2
Obezite	15	Beslenme Gereksinimleri	2
Böbrek Hastalıkları	11	Beslenme Hizmetleri	2
Diyet	10	Bitkisel Yağlar	2
Beslenme Bozuklukları	8	Çocuklar	2
Yaşlılar	7	Depresyon	2
İnflamasyon	6	Diabetes Mellitus-Tip 2	2
Ergenler	5	Diyet Proteinleri	2
Kadınlar	5	Fareler	2
Vitamin D	5	Fruktoz	2
Antioksidanlar	4	Glutamin	2
Antropometri	4	Hastaneler	2
Beslenme Alışkanlıkları	4	Heterosiklik Bileşikler	2
Çocuk	4	Hipertansiyon	2
Fiziksel Aktivite	4	Homosistein	2
Metabolizma	4	İran	2
Besinler	3	Kan Glükozu	2
Beslenme Davranışları	3	Karaciğer Yağlanması	2
Beslenme Eğitimi	3	Kardiyovasküler Hastalıklar	2
Biyokimyasal Olaylar	3	Kas Kuvveti	2
Diabetes Mellitus-Tip1	3	Kaslar	2
Glisemik İndeks	3	Kilo Verme	2
Huzur Evleri	3	Lipidler	2
İnsülin Direnci	3	Malnütrisyon	2
Karbonhidratlar	3	Meme Neoplazmları	2
Metabolik Sendrom	3	Metabolik Hastalıklar	2
Neoplazmlar	3	Okratoksinler	2
Oksidatif Stres	3	Periton Diyalizi-Sürekli Ambülatör	2
Pişirme	3	Polikistik Over Sendromu	2
Polimorfizm-Genetik	3	Probiyotikler	2
Renal Diyaliz	3	Proteinler	2
Sıçanlar	3	Risk Faktörleri	2
Tedavi	3	Spor	2
Vücut Bileşimi	3	Vücut Ağırlığı	2
Vücut Kütle İndeksi	3	Yağ Asitleri	2
Yemek Pişirme Ve	3	Yağ Asitleri-Omega 3	2

Yeme Aygıtları			
Aflatoksinler	2	Yaşam Kalitesi	2
Ağır Metaller	2	Yemek Yemek	2
Aminler	2	Yemekhaneler	2
Amino Asitler	2	Zayıflama	2
Ankara	2	Zeytinyağı	2
*Dizinde 1 kez geçen kelimeler makale sonunda ek olarak verilmiştir.			

SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Belirli bir bilim dalında hazırlanan tezlerin konusu, içeriği, kapsamı ve yöntemi, ilgili alanda çalışan özellikle genç araştırmacıların eğilimleri hakkında fikir verebilmektedir. Mevcut çalışmada ülkemizde Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında hazırlanmış doktora tezleri incelenerek bu konuyla ilgili bir görüş oluşturulması amaçlanmıştır.

Doktora tezlerinin yarısından fazlasını(%57,6) hastalıklarla ilgili çalışmalar oluşturmaktadır. Bu durum doktora tez çalışması yapan öğrenciler arasında diyetetik alanına eğilim olduğunu göstermektedir. Son yıllarda hayvan çalışmalarının sayısının önemli ölçüde arttığı görülmektedir. 2005 yılı öncesinde tez konularının çeşitliliğinin daha fazla olduğu görülmektedir. 2005 yılı öncesine ait olup özetine ulaşılan 26 tez bulunmaktadır. Bu tezlerin %7,7'si toplu beslenme sistemleri, %42,3'ü beslenme bilimleri, %34,6'ı diyetetik, %3,8'i sporcu beslenmesi ve %11,5'i toplum beslenmesi ile ilgilidir. 2005 yılı ve sonrasına ait 96 tez bulunmaktadır. Bu araştırmalarda ağırlıklı olarak diyetetik alanında çalışılmıştır. Bu tezlerin %3,2'si toplu beslenme sistemleri, %13,7'si beslenme bilimleri, %67,4'ü diyetetik, %4,2'si sporcu beslenmesi, %7,4'ü toplum beslenmesi, %2,1'i

beslenme eğitimi ve %2,1'i toplu beslenme sistemleri+beslenme bilimleri ile ilgilidir. Tez çalışmalarının 10 tanesi(%8) deney hayvanlarıyla yapılmıştır (Bu çalışmaların %80'i 2015 yılı ve sonrasında gerçekleştirilmiştir). Obezite ile ilgili çalışmalar toplamda 12 tane (%9,6) olup bunların 10'u yetişkin obezlerle, ikisi obez çocuk ve ergenlerle yapılmıştır.

Araştırma çalışmalarında elde edilen bilginin geçerliği ve doğruluğu, çalışmada kullanılan veri toplama araçlarının uygun seçilmesine ve uygun kullanımına bağlıdır. Beslenme alanında yapılan çalışmalarda bireylerin besin alımlarının belirlenmesinde besin tüketim kaydı(3-7 günlük), besin tüketim sıklık formu ve 24 saatlik hatırlatma(telefonla veya yüzyüze yapılabilir ve güncel besin tüketimi hakkında bilgi verir.) gibi yöntemler kullanılmaktadır(15). İncelenen tez çalışmalarının 35'inde besin tüketim kaydı, 19'unda besin tüketim sıklık formu, beşinde geriye dönük hatırlatma yöntemi ve 13'ünde diğer yöntemler kullanılmıştır. Büyümenin izlenmesi ve değerlendirilmesi, vücut yağ oranının ve dağılımının belirlenmesi, yağsız vücut kütlesinin belirlenmesi gibi veriler elde edilmek istendiğinde antropometrik ölçümlerden yararlanılmaktadır. Vücut ağırlığı, boy uzunluğu, çevre ölçümleri(bel çevresi, kalça çevresi, üst orta kol çevresi vb) sıklıkla kullanılan yöntemlerdir(16). İncelenen tez çalışmalarının da 53'ünde vücut ağırlığı ölçümü, 50'sinde ise boy uzunluğu ölçümü yapıldığı ve çevre ölçümlerinin de sıklıkla kullanıldığı belirlenmiştir. Ayrıca 20 çalışmada fiziksel aktivite durumunun belirlenmesinde fiziksel aktivite kaydı, 39 çalışmada ise

bilgi toplamak amacıyla anket yöntemlerinin kullanıldığı belirlenmiştir.

Dizin, “bir bilginin veya belgenin bulunduğu yeri gösteren liste” olarak tanımlanmaktadır(17). Araştırmacıların hazırlanan teze kolay ulaşması ve çalışmanın sonuçlarından yararlanması bakımından doğru dizin kelimelerinin seçimi oldukça önem taşımaktadır. İncelenen tezlerde dizin kelimeleri olarak en çok “beslenme”, “beslenme durumu” ve “beslenme incelemeleri” kullanıldığı görülmüştür.

Bu çalışmanın Beslenme ve Diyetetik alanında yazılan doktora tezlerine genel bir bakış oluşturma niteliği göstererek alanın geliştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir. Bu alanda yapılan yüksek lisans tezleri de incelenerek veya erişimi olmayan tezler açık hale geldiğinde bu tezler de tam metin üzerinden incelenip detaylı analizler yapılarak çalışma tekrarlanabilir.

EK 1: DİZİNDE GEÇEN DİĞER KELİMELER*

Adipokinler, Diyaliz Hastaları, Hormonlar, Lipopolisakkaritler, Spektrofotometri, Adipoz Doku, Diyet Tedavisi, Isıl İşlem, Madde Kullanım Bozuklukları, Spektroskopik Analiz, Aile, Diyet Yağları, İmmünohistokimya, Malondialdehit, Sporcu Öğrenciler, Albüminler, Eğitim Programları, İnce Bağırsak, Marinyasyon, Sporcular, Alıç, Ekmek, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, Menopoz, Standartlaşma, Alüminyum, Element Analizi, İnterleukin 1, Methotrexate, Staphylococcus Aureus, Alüminyum Folyo, Endotoksinler, İnterleukin 6, Metilentetrahidrofolat, Stomatit-Aftlı, Ana-Baba, Enginar, Kafein, Mevsimler, Şizofreni, Anemi Demireksikliği, Erkekler, Kahve, Mevsimsel Değişim, Talasemi, Anne Sütü, Et, Kalite, Mevsimsellik, Tat, Anneler, Et Ürünleri, Kalp Hastalıkları, Miktar Tayini, Testler, Artrit, Farkındalık, Kalsiyum, Mutfak, Teşhis, Artrit-Jüvenil, Fenilketonüri, Kan, Obsessif Davranış, Teşhis Teknikleri-Kadın Doğum, Atletizm, Fitokimya, Kan Basıncı,Okul Öncesi Çocuklar, Tiroid Bezi,Benlik Saygısı,Folik Asit,Kan Basıncı Ölçülmesi,Organik Gıda,Tiroid Fonksiyon Testleri,Besin Analizi, Fotoğraf, Kan Hücreleri, Organik Tarım, Tiroid Hastalıkları, Besin Değeri, Futbol, Kan Lipidleri, Öğrenciler, Tiroid Hormonları, Besin Etiketlenmesi, Futbolcular, Kanser Hastaları, Paratiroid Hormon, Tiroid-Otoimmün, Besin Saklanması, Gebelik, Karaciğer, Peptitler, Transferin, Besin Tercihleri, Genital Hastalıklar-Kadın, Karaciğer Fonksiyon Testleri, Performans, Tümör Nekroz Faktörleri, Beslenme Yapıları, Genotip, Karaciğer Hastalıkları, Pişirme Sıcaklığı, Türkiye, Beta Karoten, Geriatri, Karaciğer Nakli, Pişirme Yöntemleri, Uyku Apne Sendromları, Bitki Özütü, Ghrelin, Kardiyoloji, Plazma, Üniversite Öğrencileri, Biyokimya, Gıda Atıkları, Kas Gelişimi, Postoperatif Dönem, Üzüm, Biyokimyasal Özellikler, Gıda Mikrobiyolojisi, Kas Tonüsü, Preoperatif Dönem, Üzüm Şırası, Biyosentez, Gıda Teknolojisi, Kas-İskelet, Prolaktinoma, Vitamin A, Böbrek Yetmezliği-Kronik, Hardaliye, Katı Atıklar, Protein Değeri, Vitamin B12, Bulgur, Hastaları İzleme, Kemik Dansitesi, Protein Eksikliği, Vitamin D Eksikliği, C Reaktif Protein, Hastane Yönetimi, Kilo Alma, Psikiyatri, Vitamin E, Crohn Hastalığı, Hastanede Yatış Süresi, Kolesistokinin, Rapamisin, Vitaminler, Çinko, Hastaneler-Üniversite, Kolesterol, Reseptörler, Vücut Kondüsyon Puanı, Çocuk Hastalıkları, Hastaneye Yatırma, Kolesterol-LDL, Resveratol, Yaşam Tarzı, Çocuk İstismarı, Hemodiyaliz Üniteleri-Hastane, Kolit, Sağlık, Yeniden Kazanma, Çocuk İstismarı-Cinsel, Hemoglobinler, Kolit-Ülseratif, Sağlıklı Beslenme, Yeşil Çay, Çocuk-Okul Öncesi, Hepatit, Kolorektal Neoplazmlar, Sağlıklı İnsanlar, Yetişkinler, Depresif Hastalık, Hidrasyon, Kompost, Salatalar, Yetiştirme Yurtları, Deri Kıvrım Kalınlığı, Hidroksibutiratlar Köfte, Semptomlar Ve Genel Patoloji, Yoğurt, Diabetes Mellitus, Hidroksimetil, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, Sepsis, Zeytin, Dislipidemiler, Hipertroidizm, Leptin, Serum, Diyaliz, Hipotiroidizm, Lipid Metabolizması, Siyah Üzüm

**Her kelime dizinde 1 (bir) kez geçmiştir.*

KAYNAKLAR

- 1) Türkiye Beslenme Rehberi-TÜBER 2015, (2016). Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları.
- 2) Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010, (2014) Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu, Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları.
- 3) Kutluay Merdol T, (2016). Beslenme ve Diyetetik Biliminin Dünü, Bugünü ve Geleceği, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 1(1):1-5.
- 4) Tababet Ve Şuabatı San'atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun (1) Kanun Numarası: 1219 Kabul Tarihi: 11/4/1928 Yayımlandığı R. Gazete: Tarih: 14/4/1928 Sayı: 863 Yayımlandığı Düstur: Tertip: 3 Cilt: 9 Sayfa: 126.
- 5) http://www.yok.gov.tr/documents/10279/30571835/beslenme_ve_diyetetik.pdf, Erişim Tarihi: 26.04.2018.
- 6) <http://www.bdb.hacettepe.edu.tr/tarihce.shtml>, Erişim Tarihi: 26.04.2018.
- 7) http://www.yok.gov.tr/documents/10279/23688337/lisansustu_egitim_ve_ogretim_y%C3%B6netmeliği.pdf/8451c3e1-7975-40f1-bc81-3ca01cb288c8, Erişim Tarihi 13.06.2018.
- 8) Yaşın C, Çetin M, Sönmez B, (2017). Halkla İlişkiler Alanındaki Doktora Tezleri Üzerinden Türkiye ve ABD’de Bilimsel Bilginin Gelişiminin Analizi, Selçuk İletişim, 10 (1): 454-480
- 9) Çilingir, A. (2017). İletişim Alanında İçerik Analizi Yöntemi Kullanılarak Yapılan Yüksek Lisans ve Doktora Tezleri Üzerine Bir İnceleme. Erciyes İletişim Dergisi, 5(1), 148-160.

- 10) Çetin, M., Yaşın, C., & Sönmez, B. (2016). Türkiye'de Halkla İlişkiler Alanındaki Doktora Tezleri Üzerinden Alanda Yapılan Çalışmaların Değerlendirilmesi. *Journal of Communication Theory & Research/İletişim Kuram ve Arastırma Dergisi*,43, 242-264.
- 11) Oral Kara, N., Yeşilaydın, G., & Hancıoğlu, Y. (2018). Türkiye'de Rekabet Alanında Yapılan Lisansüstü Tezlere Yönelik Bir İnceleme. *Visionary E-Journal/Vizyoner Dergisi*, 9(20). 149-165.
- 12) Uçak N. Ö., Al U., (2009). Bilimsel İletişimin Zamana Göre Değişimi *Bilgi Dünyası*, 10 (1).
- 13) Uçak N., (2009) Bilimsel İletişimin Zamana ve Disiplinlere Göre Değişimi: Tezler Üzerine Bibliyometrik Bir İnceleme, Proje No: 107K505.
- 14) Yıldırım, B. (2015). İçerik Çözümlemesi Yönteminin Tarihsel Gelişimi Uygulama Alanları ve Aşamaları. *İletişim Araştırmalarında Yöntemler*, 105-153.
- 15) Johnson, R. K. (2002). Dietary intake—how do we measure what people are really eating?. *Obesity research*, 10(S11), 63-68.
- 16) Pekcan G., (2012),*Beslenme Durumunun Saptanması*, Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları.
- 17) http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com_bts&arama=kelime&guid=TDK.GTS.5bab8514313116.54847362, Erişim Tarihi: 25.07.2018.

BÖLÜM 2

SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA BESLENMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş. Gör. Dyt. Zehra Nur AKKUŞ¹

Doç. Dr. Yahya ÖZDOĞAN²

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye. zakkus@ybu.edu.tr

² Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye. yozdogan@ybu.edu.tr

GİRİŞ

Serebral palsi (SP), gelişmekte olan fetal veya bebek beyinde meydana gelen ilerleyici olmayan rahatsızlıklara atfedilen, aktivite sınırlandırması, hareket ve duruş gelişiminde kalıcı bozukluklara neden olan motor bozukluk sendromlarını tanımlamaktadır (Rosenbaum et al., 2007). SP prevalansı, son 40 yılda doğum öncesi ve perinatal bakımdaki değişikliklere rağmen, 1000 canlı doğum başına 2-3.5 vaka ile sabit bir değer göstermektedir (Winter, Autry, Boyle & Yeargin-Allsopp, 2002).

Serebral palsinin motor bozukluklarına sıklıkla duyu, algı, biliş, iletişim ve davranış bozuklukları, epilepsi ve sekonder kas-iskelet sistemi problemleri eşlik etmektedir (Rosenbaum et al., 2007). SP ile ilişkili primer problemler nörogelişimsel olsa da, bu çocuklarda yutma sorunları, bağırsak hareketliliği bozuklukları, zayıf beslenme ve büyüme, daha yüksek enfeksiyon oranları gibi beslenme ile ilgili problemler de çoğunlukla görülmektedir (Colver, Fairhurst, & Pharoah, 2014). Bu nedenle, SP'li çocuklara yönelik multidisipliner yaklaşım, yalnızca fiziksel ve bilişsel gelişim üzerinde değil, aynı zamanda çocuğun ve bakım verenlerin sağlıkla ilgili genel yaşam kalitesini de etkileyebilecek kişisel bir beslenme desteği sağlamayı amaçlaması gerekmektedir (Scarpato et al., 2017).

Serebral palsili çocuklarda beslenmenin değerlendirilmesi ve nütrisyonel müdahaleler çocuğun kapsamlı bakım ve rehabilitasyonunun önemli bir parçasıdır. ESPGHAN çalışma grubu, beslenme değerlendirmesi ve yönetiminin, ideal olarak hekim, diyetisyen, hemşire, konuşma terapisti, fizyoterapist, psikolog ve

meslek terapisti olmak üzere multidisipliner bir ekip tarafından yapılması gerektiğini önermektedir (Romano et al., 2017).

Serebral palsili çocuklarda beslenme yaklaşımı ile hem ağırlık ve doğrusal büyümenin ilerletilmesi hem de fizyolojik ve fonksiyonel kapasitenin iyileştirilmesi sağlanmalıdır (Romano et al., 2017). Bu amaçlar doğrultusunda beslenme planı oluşturmak için öncelikle çocuğun beslenme durumunun değerlendirilmesi gerekmektedir.

Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Tıbbi öykü

Serebral palsili çocuğun değerlendirilmesi, kapsamlı ve dikkatli bir tıbbi öykünün alınması ile başlamalıdır. Tıbbi öyküde; altta yatan durum, fonksiyon seviyesi, istemsiz hareketler, aktivite seviyesi, solunum sistemi (örneğin aspirasyon belirtileri) ve gastrointestinal sistemdeki sorunlar (örneğin, kusma, geri çekilme, kabızlık ishal) özellikle dikkat edilerek gözden geçirilmelidir. Ayrıca, beslenmeyi etkileyebilecek ilaçlar (örneğin, nöbet ilaçları) ve besinsel uzlaşmayı yansıtabilecek klinik sorunlar (örneğin, derinin parçalanması, kötü yara iyileşmesi, tekrarlayan döküntüler, anormal saç veya tırnak ve kırıklar) bu değerlendirmede yer almalıdır (Samson-Fang & Bell, 2013).

Diyet Öyküsü ve Besin Tüketim Kaydı

Serebral palsili çocuklarda diyet öyküsünde, çocuğun beslenmesinde rol oynayan bakıcılar, beslenmenin zamanlaması ve süresi, beslenme sırasındaki pozisyon (örneğin tekerlekli sandalyede); çocuğun tercih ettiği yiyecekler ve kıvamlar incelenmelidir.

Beslenmenin güvenliğine ilişkin ebeveyn kaygıları ve öksürme gibi güvensiz yutma durumu ve herhangi bir terapötik müdahale denenmişse, çocuğun beslenme durumu ve büyümesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi beslenme planı oluşturmadan gözden geçirilmelidir (Rempel, 2015).

Büyümenin ve beslenmenin değerlendirmesinde, çocuğun ve ailenin bakış açısını ele almak büyük önem taşımaktadır. Beslenme, çocuğun hayatının kritik bir sosyal bileşenidir ve çocuğun büyümesi, beslenebilme yeteneklerinin bir yansıması olarak aileler tarafından görülebilmektedir. Bu nedenle, sorunlar aile merkezli işbirliğine dayalı gerçekleştirilmelidir. Bu konuda ailelere yöneltilen önemli sorular (Samson-Fang & Bell, 2013):

- Ebeveynler, çocuklarının büyümesi, vücut ağırlığı, beslenme şekli veya sağlığı hakkında endişeli mi?
- Çocuk verimli ve güvenli bir şekilde yiyip içebiliyor mu? Çocuğun yemek yemesi ne kadar sürmektedir? Beslenme deneyimi çocuk ve aile için keyifli midir?
- Ebeveynler çocuğun gıdalarını, gıda intoleranslarına, gıda kıvamındaki isteksizliklere, yutma veya çiğneme zorluklarına uyum sağlamak için özel şekillerde yemek hazırlamak zorunda mıdır?
- Çocuğun tercih ettiği yiyecekler nelerdir? Çocuğun diyeti demir, kalsiyum, diğer mikro besinler ve posa alımı için yeterli çeşitlilik sağlanmakta mıdır?
- Sıvı alımı yeterli mi ve idrar çıkışı iyi midir?

- Çocuk okulda olduğunda ve/veya ebeveynler müsait olmadığında çocuğu kim beslemektedir?
- Çocuk beslenmeye nasıl yerleştirilmektedir (örneğin, tekerlekli sandalyede, ebeveyn kucağında ve yatakta)?
- Çocuk ne sıklıkta yemek yemektedir (örneğin, her gün kaç ana öğün ve ara öğün)?
- Hastalıkların çocuğun beslenmesinde nasıl bir etkisi olmaktadır? Çocuk ağırlık kaybı veya dehidrasyon durumları yaşamış mıdır?
- Çocuk kalori, protein, vitamin veya bitkisel takviyeler alıyor mudur?
- Endişeler varsa, hangi müdahaleler denendi, bunlar nasıl tolere edildi ve bunların çocuğun beslenme durumu ve sağlığı ve ailesi üzerindeki etkileri neler oldu?

Beslenme öyküsü

3 günlük veya 7 günlük tahmini yiyecek günlüğü ve 3 günlük ağırlıklı yiyecek günlüğü SP'li çocuklarda yiyecek alımını tahmin etmede sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Besin tüketim kayıtları, yemekten önce ve sonra yemeğin tartılması gerekliliği ve kaydedilen gün sayısı arttırıldığında uygulamada zorluklara neden olmaktadır. Ayrıca, gözlemsel çalışmalarda bakıcıların çocuğun besin alımlarını abartma ve yiyeceklerin dökülmesini küçümseme eğiliminde olmaları nedeniyle, tahmini besin tüketim kayıtlarının yanlış olabileceği belirtilmektedir (Walker et al., 2011)..

Walker ve ark. (2013) SP'li okul öncesi çağındaki çocuklarda bildirilen enerji alımı ile toplam enerji harcamasıyla karşılaştırmış ve değiştirilmiş 3 günlük diyet günlüğünü doğrulamışlardır. Diyet günlüğünün değiştirilmiş versiyonunda, ebeveynlerin, kalanları ve dökülmeleri raporlamaları, sunulan tüm yiyecekleri ve sıvıları kaydetmeleri (kusma dahil), yiyeceklerin marka adlarını da dahil etmeleri ve pişirme yöntemi hakkında ayrıntılı bilgi vermeleri gerekmektedir. 3 günlük besin tüketim kaydına bir alternatif olarak 24 saatlik besin tüketimini hatırlatma yöntemi kullanılmaktadır. 24 saatlik kaydın, grup bazında enerji alımını doğru olarak yansıttığı gösterilmektedir. Bununla birlikte, bireysel ölçümlerde güvenilirliği azaltılmıştır ve SP'li çocuklarda kullanımı doğrulanmamıştır (Johnson et al., 1996). Bu nedenle, 24 saatlik hatırlamanın kullanımı sadece 3 günlük besin tüketim kaydı uygulanamayacaksa göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Sonuç olarak, bakım verenler yeterince eğitilmişse, 3 günlük tartılan yiyecek günlüğü, SP'li çocuklarda enerji alımının en doğru ölçüsünü sağlamaktadır ve böylece klinik uygulamada kullanım için güvenilir bir araç olarak görünmektedir (Scarpato et al., 2017). Diğer durumlarda diyet günlükleri dikkatli kullanılmalı ve nicel yorumlamaya daha az önem verilerek öncelikle nitel olarak yorumlanmalıdır (örneğin, bireyin ne tür ve çeşitlerde bir yemek yediği) (Samson-Fang & Bell, 2013).

Beslenme Durumunun Saptanması

Antropometri, vücut kompozisyonu, kemik durumunu değerlendirme yöntemleri ve laboratuvar parametreler serebral palsili çocuklarda beslenme durumunu saptamada kullanılan yöntemlerdir.

Antropometrik Ölçümler

Antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi pediatrik klinik değerlendirmede çok önemli bir prosedürdür. Ancak, bu ölçümlerin engelli çocuklarda yapılması her zaman kolay olmamaktadır. Ağırlık ve boy uzunluğu en temel antropometrik ölçümlerdir. Ağırlık ölçümünde yaygın olarak kullanılan yöntemler tekerlekli sandalye kantarları, oturma kantarları ve kaldırma kantarlarıdır (Stevenson et al., 2006). Boy uzunluğunda, çocuk ayakta kalabiliyorsa stadiyometre ile kalamıyorsa sırtüstü uzunluğu ölçülerek değerlendirme yapılmaktadır. Bununla birlikte, nörogelişimsel yetersizliği olan çocukların önemli bir kısmı dik duramaz ve çoğunda eklem kasılmaları, spastisite ve / veya skolyoz bulunur, bu da boy uzunluğu ölçümlerini zorlaştırmaktadır. Ayakta boy uzunluğu ölçülemediğinde, SP'li çocuklarda boy uzunluğunun ölçülmesinde diz boyu ve tibia boyu gibi segmental ölçümler kullanılabilir. Bazı yaş gruplarında bu segmental ölçümlerden tahmini boy uzunluğunu hesaplayan denklemler üretilmiştir (Stevenson, 1995). Boy uzunluğunu hesaplamak için türetilmiş bu denklemler, hata derecesi içermektedir. Bu nedenle, büyüme hızını değerlendirmede hesaplanan boy uzunluğunu kullanmak güvenilir bir araç olmayabilir (Samson - Fang & Stevenson, 1998). Bununla birlikte, segmental ölçümlerin güvenilirliğinin yüksek olması

ve tekrarlanabilir olması nedeniyle büyümeyi izlemek için kendi başlarına kullanılabileceği gösterilmektedir (Haapala, Peterson, Daunter, & Hurvitz, 2015).

Vücut Kompozisyonu

Boya göre ağırlığın değerlendirilmesi, büyümekte olan çocuklarda beslenme durumunu değerlendirmek için evrensel olarak kabul edilmektedir. Ancak, boya göre ağırlık ölçümleri SP'li çocukların yarısının tükenmiş yağ depolarını tanımlayamaz ve mikrosefali ile makrosefalide yanlış sonuçlar verebilmektedir (Rempel, 2015). Ayrıca kas kütlesi azalmış ve aşırı yağ depoları olan çocuklarda kullanılırsa istemeden sağlıklı bir çocuk olarak değerlendirilmiş olunacaktır (Kuperminc et al., 2010). Boya göre ağırlık yetersiz beslenen SP'li çocukları belirleyemediğinden, ESPGHAN çalışma grubu SP'li çocukların rutin beslenme durumu değerlendirmesinde deri kıvrım kalınlığı ölçümünün yapılmasını önermektedir (Romano et al., 2017).

SP'li çocuklar, beslenme durumunu ile yağ ve yağsız kütleyi daha doğru değerlendirmek için sıklıkla vücut kompozisyonu ölçümlerine ihtiyaç duymaktadırlar. Çocuklarda vücut kompozisyonunun tahmini, fizibilite, doğruluk ve maliyet farklılıkları olan çok çeşitli teknikler kullanılarak elde edilebilmektedir. SP hastalarında vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi için referans yöntem dual enerji X-ışını absorpsiyometrisidir (DEXA). DEXA değerlendirilmesi, şiddetli bodurluğun varlığı ve gecikmiş/erken pubertal gelişim gibi klinik faktörlerin dikkatli bir şekilde incelenmesini gerektirmektedir. DEXA güvenle elde edilip yorumlanabilirse, bir çocuğun yağ

depolarının tükenmemesini veya aşırı olmamasını sağlamanın en iyi yollarından biri olabileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte, DEXA değerlendirmelerinin özel ekipman gereksinimi ve yüksek maliyetleri nedeniyle her zaman yapılması kolay olmamaktadır (Samson-Fang & Bell, 2013). Vücut kompozisyonunu hesaplamak için daha basit ve daha ucuz yöntemler olan deri kıvrım kalınlığı ölçümleri ve biyoelektrik impedans analizi (BİA) kullanılmaktadır (Scarpato et al., 2017). Vücut yağ yüzdesini tahmin etmenin en basit ve en güvenilir yolu, Gurka ve ark. (2010) tarafından geliştirilen triseps ve subskapular deri kıvrım kalınlıkları ölçüm değerlerini kullanan denklemler ile gerçekleştirilmektedir. Bu denklemleri değerlendiren çalışmalarda, deri kıvrım kalınlıklarından elde edilen vücut yağ yüzdesinin DEXA ölçümünden önemli farklılık göstermediği bulunmuştur (Oeffinger et al., 2014; Finbråten et al., 2015).

Deri kıvrım kalınlığının elde edilmesi kolay olmakla birlikte, SP'li çocuklar daha çok abdominal bölgede yağ depoladığından elde edilen sonuçların doğruluğu kesin olmayabilir. Bu nedenle, çoğunlukla kolay ulaşılabilen BİA değerlendirilmektedir. Çalışmalarda SP'li çocuklarda standart yöntemlere (DXA, D₂O) kıyasla BİA'nın vücut kompozisyonunu daha iyi tahmin ettiğini bulunmuştur (Liu et al., 2005; Oeffinger et al., 2014). Ancak, BİA klinik kullanımının artırılması için istenen geçerliliği henüz göstermemiştir (Samson-Fang & Bell, 2013). Bununla birlikte, vücut kompozisyonu ölçümü değerlendirilmesinde bu çocuklarda azalmış aktivite seviyelerine bağlı olarak kas ve kemik kütleindeki azalmanın yanı sıra yetersiz beslenme ve nörolojik

bozulma nedeniyle de değişiklik gösterebileceğini vurgulamak önemlidir (Kuperminc et al., 2010).

Büyüme Çizelgeleri

Serebral palsili çocukların büyüme şekilleri, genel gelişmekte olan çocuklardan belirgin şekilde farklı olabileceği ve bu gruptaki çocukların büyümenin, fonksiyonel kapasite ve beslenme kabiliyetinden etkilendiği göz önüne alındığında, antropometrik parametrelerinin standart büyüme tablolarıyla karşılaştırılmaması önerilmektedir. Bu nedenle, SP'e özgü büyüme çizelgeleri geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda ağırlık, boy, diz yüksekliği, üst kol uzunluğu, orta üst kol kas alanı, triseps ve subskapular deri kıvrım kalınlığı gibi diğer birçok büyüme parametresi için merkez eğrileri üretilmiştir (Stevenson et al., 2006; Day et al., 2007). Brooks ve ark. (2011), Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemine (GMFCS) göre tanımlanan fonksiyonel yetenek ile sınıflandırılan SP'ye özgü büyüme çizelgeleri geliştirmiştir. Tüp ile besleme büyümeyi etkileyebileceği için, çocuk oral veya tüp ile beslenirse GMFCS seviye çizelgeleri farklılık göstermektedir. GMFCS çocukları yaş gruplarına göre gruplandırır ve zaman içindeki motor fonksiyon yörüngelerini tanımlamaktadır. Seviye 1'deki çocuklar en iyi motor fonksiyonuna sahip ve sınırsız olarak yürüyebilmekte iken seviye 5'teki çocuklar başkaları tarafından elle itilen bir tekerlekli sandalyede taşınmaktadırlar. Çocukların motor fonksiyonlarına göre ağırlık ve büyümelerinde önemli farklılıklar olduğu için her seviye için ayrı büyüme çizelgeleri vardır. Bu çizelgeler, benzer motor fonksiyon seviyesine sahip diğer çocuklara kıyasla çocukların ağırlığı hakkında

önemli bilgiler sağlamaktadır. SP'ye özgü bu büyüme çizelgesi sadece ağırlık kazancını ve büyüme özelliklerini değil aynı zamanda artmış morbidite ve mortalite riskini de açıklamaktadır. Ayrıca, bu grafikler ailelerin çocuklarının benzer motor zorlukları olan çocuklarla karşılaştırabilmelerine olanak sağlayan değerli araçlardır (Stevenson & Conaway, 2011).

Büyüme çizelgeleri popülasyona dayalıdır ve klinik ortamlarda doğrulanması gerekmektedir. SP'ye özgü büyüme çizelgelerinde “riskli bölgede” yer alan çocuklarda tespit edilen mortalite riskini azaltıp azaltmayacağını görmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Stevenson & Conaway, 2011). Bununla birlikte, bu SP'ye özgü büyüme çizelgeleri, büyümeyi etkileyen diğer sağlık koşullarına sahip birçok çocuğu, çoğunlukla yetersiz beslenmeyi içerdiği için mutlaka ideal olmayan büyümeyi tanımlamaktadır. Dolayısıyla, bu çocuk grubunun ideal olarak nasıl büyümesi gerektiğinin bir ölçüsü olarak değerlendirilemezler (Stevenson & Conaway, 2007).

Sağlık profesyonelleri Dünya Sağlık Örgütü büyüme standartları gibi standart bir referans popülasyonuna dayanarak ideal büyümeyi gösteren bir büyüme çizelgesine ihtiyaç duymaktadır (Turck et al., 2013). İlgili veri olmamasına rağmen, otoriteler, güvenilir bir boy elde edilebilecek 2 yaşından küçük (veya 5) SP’li çocuklarda Dünya Sağlık Örgütü büyüme çizelgelerinin, daha büyük çocuklarda ise Ulusal büyüme çizelgelerinin kullanılmasını önermektedir (Samson-Fang & Bell, 2013). ESPGHAN çalışma grubu da yetersiz beslenmeyi belirlemek için SP'ye özgü büyüme tablolarının kullanılmasını

önermemektedir, bunun yerine yetersiz beslenme tanımının antropometrik verilerin yorumlanmasına dayanması gerektiğini belirtmektedir (Romano et al., 2017).

Laboratuvar Ölçümler

Yetersiz alım, SP'li çocuklarda büyüme ve beslenme sorunlarının en yaygın sebebidir. Beslenme durumunu değerlendirmek amacıyla laboratuvar testler yapılabilir, ancak bu çocuklarda iyi ya da kötü beslenme durumunu gösteren tek bir belirteç yoktur.

Albümin ve pre-albümin ölçümü yaygın kullanılmasına rağmen SP'li çocuklarda yetersiz beslenmenin belirteçleri olarak kullanılmaz, çünkü bu çocuklarda genel olarak nadiren bir protein açığı gösterilmekte, ancak daha fazla kalori eksikliği görülmektedir (Lark et al., 2005). Çalışmalarda da bu popülasyonun albümin ve prealbümin değerlerinin genellikle normal olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, bu değerlerin normalliği yeterli beslenme durumunun kanıtı olarak yorumlanmamalıdır. Düşük serum albumin, prealbumin ve retinol bağlayıcı protein değerleri de bulunabilmektedir (Tomoum et al., 2010). Düşük değerlerin beslenme (kronik düşük protein alımı) veya beslenme dışı (akut hasta bir hastanın sıvı kayması, idrar veya dışkıda protein kaybı veya karaciğer hastalığı) nedenleri olabilmektedir (Lark et al., 2005; Ohwada & Nakayama, 2008). Bu nedenle, albümin ve prealbüminin tek başına değerlendirilmesi SP'li bir çocuğun beslenme durumuna ilişkin yanlış bir değerlendirmeye neden olabilmektedir.

Serebral palsili çocuklar sıklıkla sağlıklı çocuklardan daha düşük mineral alımına sahiptir, bu da onları zayıf bir mikro besin durumunda

olmalarına yol açmaktadır. SP'li çocuklarda mikro besin durumu ve eksikliklerin sağlık üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarda, demir, çinko, bakır, D vitamini, karnitin, folik asit ve B12 vitamini eksikliklerinin %10 ile %55 arasında değişen oranlarda yaygın olduğunu göstermektedir (Kalra, Aggarwal, Chillar, & Faridi, 2015). Mikro besinlerdeki düşüklüklerin C vitamini alımı (demir), antiepileptiklerin kullanımı (karnitin, B12 vitamini, folik asit, kalsiyum ve fosfor) ve güneş ışığına maruz kalmanın azalması (D vitamini) ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Hillesund, Skranes, Trygg, & Bøhmer, 2007). D vitamini değerlerini normalleştirmek, SP'li çocuklarda kemik sağlığı için çoklu riskler göz önüne alındığında önemlidir. Ferritin düşüklüğünde, demir depoları yenilenmeli, ancak eksikliğin kronik tanı konulmayan özofajit/gastriti yansıtabileceği ihtimaline dikkat edilmesi gerekmektedir. SP'li çocuklarda mikro besin eksikliğinin yaygın olmasından dolayı ESPGHAN çalışma grubu rutin beslenme değerlendirmesinde mikro besin durumunun da değerlendirilmesini önermektedir (Romano et al., 2017).

Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirmesi

Düşük kemik mineralizasyonu ağır SP'li çocuklarda ciddi bir sorundur. Kemik mineral yoğunluğu prevalansı değerlendirildiğinde, % 70'den fazla çocuğun z skor değerinin <-2 olduğu ve yıllık % 4 kırık insidansı görüldüğü bildirilmiştir. Bu çocuklarda sınırlı ambulasyon, beslenme güçlüğü, önceki kırıklar, antikonvülsan kullanımı ve düşük yağ kütlesi düşük kemik mineral yoğunluğunun önemli belirleyicileridir. Kemik sağlığı, SP'li çocuklarda, kırıklara yol açan

zayıf kemik sağlığı riskini artırması nedeniyle değerlendirilmelidir (Bianchi et al., 2014). Bununla birlikte, ESPGHAN alışma grubu SP'li çocukların beslenme durumunun değerlendirmesinde, kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için DEXA taramalarının kullanılmasını önermektedir (Romano et al., 2017).

Beslenme Glğünün Değerlendirilmesi

Serebral palsili çocuklarda beslenme güçlüğü yaşanması besin alımını azaltabilmektedir. Oral farengeal disfonksiyon, oral besin alımlarının azaltılmasında ana etkenlerden biridir ve bu nedenle yetersiz beslenme için bir risk faktörüdür. SP'li çocukların %90'ından fazlasını etkileyen orofarengeal disfonksiyon (OPD), yutmanın 3 evresinden (oral, farengeal ve özofageal) birindeki rahatsızlıkların varlığı ile tanımlanmaktadır (Reilly, Skuse, & Poblete, 1996). OPD'nin çocuktaki motor bozukluğunun şiddeti ile pozitif yönde ilişkili olduğu gösterilmektedir (Benfer et al., 2013). SP'li çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, % 8'inin hafif,% 76'sının orta ila şiddetli ve % 15'inin ciddi OPD olduğu bulunmuştur (Calis et al., 2008). Daha ciddi OPD olan çocukların daha düşük oranda çiğnenebilir besin ve daha fazla sıvı tktme eğiliminde oldukları bildirilmektedir (Benfer et al., 2015).

Orofarengeal disfonksiyon, varlığının belirlenmesinde ailelerden özel bilgilerin toplanması önemlidir. Ailelere ve/veya bakıcılara, SP'li çocuğun düzenli olarak 30 dakikadan daha uzun besleme süresi, stresli yemek zamanları, ağırlık kazanımı eksikliği, solunum yolu hastalıklarının öyküsü, yemek zamanlarındaki tıkanıklık, faringeal veya gırtlak sorunları sorgulanmalıdır (Arvedson, 2013). Ayrıca, OPD'nin

değerlendirilmesi için yemek zamanı sırasında doğrudan bir gözlem gerçekleştirilebilmektedir. Ek olarak, OPD varlığını değerlendirmede standartlaştırılmış ölçeklerin kullanımı yararlı olabilmektedir. SP'li çocuklarda OPD'nin objektif ölçümleri hakkındaki son sistematik incelemeye göre, klinik ortamda OPD'nin küresel olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan tek bir araç şu anda kullanılamamaktadır. Ancak, Sözlü Motor Değerlendirme Çizelgesi (SOMA) ve Disfaji Bozuklukları Araştırması (DDS) testlerinin klinik karar vermeyi destekleyen, önemli OPD'li çocukları normal becerilere sahip olanlardan ayırmaya olanak sağlayan en güçlü araçlar olduğu gösterilmektedir (Benfer, Weir, & Boyd, 2012). Her ne kadar bazı puanlama sistemlerinin iyi bir klinik faydaya sahip olduğu öne sürülse de, bu yüksek kaliteli çalışmalarda onaylanmaya devam etmektedir (De Oliveira Lira Ortega, Ciamponi, Mendes, & Santos, 2009; Benfer et al., 2015). Bununla birlikte, bazı testleri kullanmak için eğitim sertifikasına sahip olunması gerekliliği kullanımını sınırlayabilmektedir (Benfer, Weir, & Boyd, 2012).

Yutma disfonksiyonuna ek olarak, dudak fonksiyonu ve dişler de beslenme gücü ve uzun süreli beslenme sürelerine katkıda bulunabilmektedir (Erkin, Culha, Ozel, & Kirbiyik, 2010). Dudak fonksiyonları beslenmenin oral aşamalarında önemli bir rol oynadığından yutma sırasında eksik dudak kapama, düşük dudak ve emme basıncı ile emme ve itme aşamaları arasındaki uzun süreli gecikmeyle ilgili sorunlar tanımlanmıştır (Chigira, Omoto, Mukai, & Kaneko, 1994). Ayrıca, SP'li çocuklarda sıklıkla görülen diş kapanış bozuklukları yutma için yiyeceklerin hazırlanmasına katkıda

bulunabilmektedir (Miamoto et al., 2010). Tüm bu nedenlerden dolayı SP'li çocuklarda, büyüme ile beslenme sonuçlarını ve solunum sağlığını iyileştirmek için, yutma bozukluğu durumunun taranması gerektiğini vurgulanmaktadır (Benfer et al., 2013).

Sonuç olarak, beslenme durumunun değerlendirilmesi ve buna bağlı müdahaleler, SP'li çocukların klinik değerlendirmesinde temel taşlardan biri olarak düşünülmelidir. SP'li çocuklarda beslenmenin değerlendirilmesinde başarılı olabilmek için ailelerle işbirliği içinde çalışılması, çoklu metodolojilerin kullanımı (beslenme öyküsü, antropometri, deri kıvrım kalınlıkları, DEXA ve laboratuvar beslenme belirteçleri), beslenme güçlüklerinin belirlenmesi ve bu değerlendirmelerin tekrarlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Arvedson, J. C. (2013). Feeding children with cerebral palsy and swallowing difficulties. *European journal of clinical nutrition*, 67(S2), S9.
- Benfer, K. A., Weir, K. A., & Boyd, R. N. (2012). Clinimetrics of measures of oropharyngeal dysphagia for preschool children with cerebral palsy and neurodevelopmental disabilities: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54(9), 784-795.
- Benfer, K. A., Weir, K. A., Bell, K. L., Ware, R. S., Davies, P. S., & Boyd, R. N. (2013). Oropharyngeal dysphagia and gross motor skills in children with cerebral palsy. *Pediatrics*, 131(5), e1553-e1562.
- Benfer, K. A., Weir, K. A., Bell, K. L., Ware, R. S., Davies, P. S., & Boyd, R. N. (2015). Validity and reproducibility of measures of oropharyngeal dysphagia in preschool children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 57(4), 358-365.
- Bianchi, M. L., Leonard, M. B., Bechtold, S., Högler, W., Mughal, M. Z., Schönau, E., ... & Ward, L. (2014). Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry*, 17(2), 281-294.
- Brooks, J., Day, S., Shavelle, R., & Strauss, D. (2011). Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts. *Pediatrics*, 128(2), e299-e307.

- Calis, E. A., Veugelers, R., Sheppard, J. J., Tibboel, D., Evenhuis, H. M., & Penning, C. (2008). Dysphagia in children with severe generalized cerebral palsy and intellectual disability. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *50*(8), 625-630.
- Chigira, A., Omoto, K., Mukai, Y., & Kaneko, Y. (1994). Lip closing pressure in disabled children: a comparison with normal children. *Dysphagia*, *9*(3), 193-198.
- Colver, A., Fairhurst, C. And Pharoah P. (2014). Cerebral palsy. *Lancet*. *383*: 1240–49.
- Day, S. M., Strauss, D. J., Vachon, P. J., Rosenbloom, L., Shavelle, R. M., & Wu, Y. W. (2007). Growth patterns in a population of children and adolescents with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *49*(3), 167-171.
- De Oliveira Lira Ortega, A., Ciamponi, A. L., Mendes, F. M., & Santos, M. T. B. R. (2009). Assessment scale of the oral motor performance of children and adolescents with neurological damages. *Journal of oral rehabilitation*, *36*(9), 653-659.
- Erkin, G., Culha, C., Ozel, S., & Kirbiyik, E. G. (2010). Feeding and gastrointestinal problems in children with cerebral palsy. *International Journal of Rehabilitation Research*, *33*(3), 218-224.
- Finbråten, A. K., Martins, C., Andersen, G. L., Skranes, J., Brannsether, B., Júlíusson, P. B., ... & Vik, T. (2015). Assessment of body composition in children with cerebral palsy: a cross - sectional

- study in Norway. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 57(9), 858-864.
- Gurka MJ, Kuperminc MN, Bennis JA, Bennis JA, Grossberg RI, Houlihan CM, Stevenson RD, Henderson RC. (2010). Assessment and correction of skinfold thickness equations in estimating body fat in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 52:e35–e41.
- Haapala, H., Peterson, M. D., Daunter, A., & Hurvitz, E. A. (2015). Agreement between actual height and estimated height using segmental limb lengths for individuals with cerebral palsy. *American journal of physical medicine & rehabilitation/Association of Academic Physiatrists*, 94(7), 539.
- Hillesund, E., Skranes, J., Trygg, K. U., & Bøhmer, T. (2007). Micronutrient status in children with cerebral palsy. *Acta Paediatrica*, 96(8), 1195-1198.
- Johnson RK, Driscoll P, Goran MI. (1996). Comparison of multiple-pass 24-hour recall estimates of energy intake with total energy expenditure determined by the doubly labeled water method in young children. *J Am Diet Assoc*. 96:1140–1144.
- Kalra, S., Aggarwal, A., Chillar, N., & Faridi, M. M. A. (2015). Comparison of micronutrient levels in children with cerebral palsy and neurologically normal controls. *The Indian Journal of Pediatrics*, 82(2), 140-144.
- Kuperminc, M., Gurka, M., Bennis, J., et al. (2010). Anthropometric measures: poor predictors of body fat in children with moderate to severe cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 52:824–30.

- Lark, R. K., Williams, C. L., Stadler, D., Simpson, S. L., Henderson, R. C., Samson-Fang, L., & Worley, G. (2005). Serum prealbumin and albumin concentrations do not reflect nutritional state in children with cerebral palsy. *The Journal of pediatrics*, *147*(5), 695-697.
- Liu, L. F., Roberts, R., Moyer-Mileur, L., & Samson-Fang, L. (2005). Determination of body composition in children with cerebral palsy: bioelectrical impedance analysis and anthropometry vs dual-energy x-ray absorptiometry. *Journal of the American dietetic Association*, *105*(5), 794-797.
- Miamoto, C. B., Ramos-Jorge, M. L., Pereira, L. J., Paiva, S. M., Pordeus, I. A., & Marques, L. S. (2010). Severity of malocclusion in patients with cerebral palsy: determinant factors. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *138*(4), 394-e1.
- Oeffinger, D. J., Gurka, M. J., Kuperminc, M., Hassani, S., Buhr, N., & Tylkowski, C. (2014). Accuracy of skinfold and bioelectrical impedance assessments of body fat percentage in ambulatory individuals with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *56*(5), 475-481.
- Ohwada, H., & Nakayama, T. (2008). The distributions and correlates of serum albumin levels in institutionalised individuals with intellectual and/or motor disabilities. *British journal of nutrition*, *100*(6), 1291-1296.
- Reilly, S., Skuse, D., & Poblete, X. (1996). Prevalence of feeding problems and oral motor dysfunction in children with cerebral

- palsy: a community survey. *The Journal of pediatrics*, 129(6), 877-882.
- Rempel, G. (2015). The importance of good nutrition in children with cerebral palsy. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, 26(1), 39-56.
- Romano, C., Van Wynckel, M., Hulst, J., Broekaert, I., Bronsky, J., Dall'Oglio, L., ... & Schaeppi, M. (2017). European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 65(2), 242-264.
- Rosenbaum, P., Paneth, N., Leviton, A., Goldstein, M., Bax, M., Damiano, D., ... & Jacobsson, B. (2007). A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Developmental medicine and child neurology. Supplement*, 109, 8-14.
- Samson-Fang, L., & Bell, K. L. (2013). Assessment of growth and nutrition in children with cerebral palsy. *European journal of clinical nutrition*, 67(S2), S5.
- Samson - Fang, L., & Stevenson, R. D. (1998). Linear growth velocity in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 40(10), 689-692.
- Scarpato, E., Staiano, A., Molteni, M., Terrone, G., Mazzocchi, A., & Agostoni, C. (2017). Nutritional assessment and intervention in children with cerebral palsy: a practical approach. *International journal of food sciences and nutrition*, 68(6), 763-770.

- Stevenson R.D. (1995). Use of segmental measures to estimate stature in children with cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 149: 658–62.
- Stevenson, R. D., & Conaway, M. (2007). Growth assessment of children with cerebral palsy: the clinician's conundrum. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 49(3), 164-164.
- Stevenson, R. D., & Conaway, M. R. (2011). Weight and mortality rates:“Gómez classification” for children with cerebral palsy?. *Pediatrics*, 128(2), e436-e437.
- Stevenson, R.D., Conaway, M., Chumlea, W.C., et al. (2006). Growth and health in children with moderate-to-severe cerebral palsy. *Pediatrics*. 118:1010–8.
- Tomoum, H. Y., Badawy, N. B., Hassan, N. E., & Alian, K. M. (2010). Anthropometry and body composition analysis in children with cerebral palsy. *Clinical nutrition*, 29(4), 477-481.
- Turck, D., Michaelsen, K. F., Shamir, R., Braegger, C., Campoy, C., Colomb, V., ... & Mihatsch, W. (2013). World health organization 2006 child growth standards and 2007 growth reference charts: a discussion paper by the committee on nutrition of the European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 57(2), 258-264.
- Walker J, Bell KL, Boyd RN, Davies PS. (2013). Validation of a modified three-day weighed food record for measuring energy

intake in preschool-aged children with cerebral palsy. *Clin Nutr.* 32:426–431.

Walker J, Bell KL, Caristo FM, Boyd RN, Davies PS. (2011). A review of energy intake measures used in young children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 53:569.

Winter, S., Autry, A., Boyle, C., Yeargin-Allsopp, M. (2002). Trends in the prevalence of cerebral palsy in a population-based study. *Pediatrics.* 110:1220–1225.

BÖLÜM 3:

DİYET LİFİ ve SAĞLIK ÜZERİNE ETKİSİ

Dyt. Damla ŞENOL¹
Dr. Öğr. Üyesi Halil YALÇIN²

¹ Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Burdur, Türkiye. dydamlasenol@gmail.com.

² Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Burdur, Türkiye. halilyalcin@yahoo.com

GİRİŞ

Sağlıklı bir yaşam için doğru gıda ile dengeli beslenme çok önemlidir. Günümüzde insanların yaşam döngüsünde farklılıklardan dolayı sağlıklı beslenme olanakları azaldığından beslenme bozuklukları ve buna bağlı olarak çeşitli sağlık sorunları yaşanabilmektedir. Bu durumu düzeltmek amacıyla diyet lifi sağlıklı beslenme için değerlendirilecek alternatiflerin başında gelmektedir. Diyet lifi daha çok sebze, meyve ve tahıllarda bulunan sindirim enzimlerine dirençli bir gıda bileşenidir. Diyet lifinin gıda formülasyonlarında kullanılabilen teknolojik özelliklere sahip olmasının yanında kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok vakada olumlu etkileri vardır (Karlı, 2017). Bunların yanında enerji değeri düşük besinlerin asıl bileşenini oluşturduklarından, diyet lifi ilaveli veya diyet lifi ile zenginleştirilmiş gıdalara ilgi giderek artmaktadır. Yetişkin bir insan için günlük tüketilmesi önerilen lif miktarı 20-35 g'dır (Ocaktan, 2018). Diyet lifi bakımından zengin besinler yeterli miktarda tüketildiğinde bağırsaklar daha düzgün çalışır, kolesterol düzeyi normal seviyede tutulur, kan şekeri seviyesi düzenlenir ve bunların yanında kişilerin kilo alması önlenir (Baysoy, 2013).

Günümüzde en uygun diyet lifi tanımının ne olduğu ve bu tanımın fizyolojik mi yoksa kimyasal bir temele mi dayanması gerektiği konusunda tartışmalar devam etmektedir. Amerikan Tahıl Kimyagerleri Birliği (American Association of Cereal Chemists) tarafından 2001'de insan bağırsak sisteminin ön kısmında sindirilmeye ve emilmeye dayanıklı, kalın bağırsakta kısmen ya da tamamen

fermente olabilen bitkilerin tüketilebilir kısımları ya da karbonhidrat analogları olarak tanımlanmış ve polisakkarid (PS), oligosakkarid (OS), lignin ve bunlarla bağlantılı bitkisel maddeleri içeren; serum kolesterol ve glikoz seviyelerini dengeleyen ayrıca laksatif etki gösteren bileşenler olarak belirtilmiştir (AACC, 2001). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Bilim Akademisi Gıda ve Beslenme Kurulu tarafından 2005 yılında “Diyet Lifi Tanımı” paneli düzenlenmiştir. Bu panelde liflerin fizyolojik özellikleri göz önüne alınarak iki tanım belirlenmiştir. Bunlardan birincisi, bitkilerin içinde bütün olarak bulunan sindirilemeyen karbonhidrat ve lignin anlamına gelen “diyet lifi” tanımı; ikincisi ise insanlarda yararlı fizyolojik etkileri olduğu saptanmış izole bulunan ve sindirilemeyen karbonhidratlar anlamına gelen “fonksiyonel lif” tanımıdır. Bu iki kavramın toplamıysa “total lif” olarak belirtilmiştir (Food and Nutrition Board, 2001). Gıda Standartları Komisyonu (Codex Alimentarius Commission-CAC) ise lifi, üçten daha az monosakkarit içermeyen, düşük olmayan bir derecede polimerizasyon gösteren, ince bağırsakta sindirilemeyen ve emilemeyen, çiğ besinlerde doğal olarak bulunan ya da sonradan sentezlenen karbonhidrat polimerleri olarak tanımlamıştır (CAC, 2005). Bütün bu tanımlarda ön plana çıkan diyet lifinin sindirilemeyen bir bileşik olmasıdır.

Diyetlerde işlenmemiş, yüksek lifli gıdaların bulunmamasının kalp hastalığı ve kolorektal kanser dahil olmak üzere bazı hastalıkların daha yüksek görülmesine neden olduğu belirtilmiştir (Burkitt ve ark., 1972). Gelişmiş ülkelerde beslenme profilinde diyet lifi eksikliğinin şekillenmesi ile kabızlık, şişmanlık, hemoroit ve kalın bağırsak kanser

gibi hastalıklar artmıştır. Bunun sonucu olarak tüketicilerin diyet lifine ilgisi giderek çoğalmıştır. Belirtilen hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde diyet lifi ile zenginleştirilmiş gıdalar kullanılmaktadır (Chau ve Huang, 2003).

Bu kitap bölümünde diyet liflerinin insan sağlığı üzerine etkileri, gıdalarda kullanım amaçları ve alanları ile ilgili genel bilgiler verilmektedir.

Lif Tipleri

Diyet lifinin birçok sınıflandırılması vardır; bunlardan biri Tablo 1'de belirtildiği gibi nişasta dışı polisakkarit (NDP) ve dirençli oligosakkarit, dirençli nişasta (DN), dekstrin, lignin, NDP ve lignin kompleksi ilişkili maddeler gibi diğer analog karbonhidratlar ve polidekstroz gibi sentezlenmiş karbonhidrat bileşenleri şeklindedir (Slavin, 2013). Nişasta dışı polisakkaritler yüzlerce monosakkarit ünitesinden oluşan uzun polimerik karbonhidrat zincirleridir ve monomerik ünitelerinin tipi, sayısı, dizilim şekli, iki monomer arasındaki bağın cinsi, dallanma ya da asidik grupların varlığına göre farklılık gösterir. Bu gruba örnek olarak selüloz, glikoz dışı şekerler (hemiselüloz), şeker asitleri (pektinler), zamksı maddeler, inülin ve müsilaj gösterilebilir. Dirençli oligosakkaritler düşük derecede polimerizasyon gösteren karbonhidratlardır ve bu gruba örnek olarak fruktanlar (inülin, fruktooligosakkaritler-FOS) verilebilir. Lignin, hücre duvarının yapısal sağlamlığından sorumlu olan bir fenilpropan polimeridir ve en çok keten tohumunda bulunmaktadır (Baysoy, 2013).

Doğal yoldan oluşmuş diyet liflerinin analoğu olan bileşenlere analog karbonhidratlar denilmektedir ve bunlar temsil ettikleri liflerin fizyolojik özelliklerini aynı şekilde göstermektedir. Ancak bu bileşenler sebze ve meyvelerin tüketilmesi ile doğal yoldan elde edilemez. Kimyasal ya da fiziksel işlemler sırasında yiyeceklerden ya da bir meyvenin izole edilmiş konsantresi olarak temin edilebilirler. Bu gruba örnek olarak tek hücreli canlılardan ya da eklembacaklı kabuklulardan izole edilenler, polidekstroz, dirençli maltodekstrin, nişasta ve modifiye selüloz verilebilir. Dirençli nişasta, nişasta sindirimi sırasında açığa çıkan nişasta yıkım ürünlerinin toplamı olarak tanımlanır. Dirençli nişasta bileşeni olan glikoz en çok tamamen ya da kısmen öğütölmüş tahıl, baklagiller ve mısır gevreğinde bulunur. Yiyeceklerin lif oranını arttırmak amacıyla renksiz, kokusuz ve tatsız ticari formları kullanılabilir (Tungland ve Meyer, 2002; Cui ve Roberts, 2009).

Diyet Liflerinin Fizyolojik ve Kimyasal Özellikleri ve Sınıflandırılması

Besinsel liflerin fiziksel ve kimyasal çeşitliliği, fizyolojik etkilerinin sayısı ve karmaşıklığını göstermektedir (Tablo 1). Diyet liflerinin fizyokimyasal özellikleri arasında çözünürlük, fermente olabilme, su tutma kapasitesi, viskozite, bağlayıcılık ve kitle oluşturma yeteneği yer almaktadır. Diyet liflerinin sınıflandırılması iğerdiği şeker kalıntıları ve aralarındaki bağın çeşitline göre yapılabileceği gibi belirlenmiş bir pH değerine sahip tampon çözeltideki çözünürlüklerine göre de yapılabilir. Bu amaçla uzun süre etanol kullanılmış olsa da, günümüzde bu konuda da tartışmalar vardır. Çözünebilir lifler arasında

pektinler, zamksı maddeler ve hemiselüloz yer alırken; selüloz ve ligninler çözünmeyen kısmı oluşturur. Bir lifin çözünür olup olmaması fonksiyon ayırımı yapmak için yeterli değildir; çünkü birçok çözünebilir ve çözünmeyen lif aynı fiziksel özellikleri gösterebilmektedir. Çözünebilir diyet lifleri bağırsak siteminde akışkanlığı arttırarak plazmada kolesterol seviyesinin düşmesine ve glisemik yanıtın düzenlenmesine neden olurken; çözünmeyen lifler deliksi yapıları, düşük yoğunlukları sayesinde fekal hacmi arttırır ve intestinal geçiş süresini uzatır. Her iki lif formu da su ve mineral katyonlarını bağlayabilir ve kolon mikroflorası için fermente edilebilir bir substrat görevi görebilir (Tungland ve Meyer, 2002; Mudgil ve Barak, 2013; Cani, 2019). Viskozite, özellikle çözünebilir liflerde görülen (sakızlar, pektinler ve glukanlar gibi) lifin su tutma ve jel oluşturma yeteneğidir. Bu özellik mide boşalma zamanının uzamasına ve dışkının daha kaygan hale gelmesine neden olur (Fleury ve Lahaye, 1991). Su tutma kapasitesi belirli çevre koşulları sağlandıktan sonra diyet lifinin bilinen ağırlığına göre tuttuğu su miktarını göstermektedir. Genel olarak diyet lifinin polisakkarit bileşenleri oldukça hidrofilitir, bu nedenle su tutma kapasiteleri fazladır (Dikeman ve Fahey, 2006). Bağlayıcılık özelliği, diyet lifinin safra asitlerine ince bağırsaklarda bağlanarak emilimini engellemesi olarak tanımlanmaktadır. Safra asitlerinin ana emilim yeri olan terminal ileumda bu özellik çok daha belirgin olarak izlenmektedir (Elleuch ve ark., 2011).

Diğer bir sınıflama yöntemi liflerin fermentasyon özelliklerine göredir. Aynı in vitro şartlarda bir lifin en az %60'ı fermente oluyorsa fermente edilebilir; %40'dan daha azı fermente oluyorsa fermente

edilemeyen lif olarak adlandırılmaktadır. Hemen hemen tüm lifler en azından kısmi olarak fermente olduklarından, en son sınıflamada çok iyi fermente olanlar ve iyi fermente olmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Genel olarak çok iyi fermente olan lifler aynı zamanda çözünebilir liflerdir. İyi fermente olan liflere örnek olarak pektin, zamksı maddeler (guargum), inülin, polidekstroz ve OS'ler verilebilir; iyi fermente olmayan lifler arasında ise selüloz, buğday kepeği, mısır kepeği, yulaf kepeği ve bazı dirençli nişastalar yer almaktadır. Selüloz ve lignin gibi genelde kolon mikroflorası tarafından fermente edilemeyen lifler partikül oluşturma özellikleri ve su tutma kapasiteleri sayesinde kitle oluşturuıcı etki gösterirler. Buğday kepeğinde bu özellik en fazladır (Tungland ve Meyer, 2002).

Tablo 1. Diyet liflerinin sınıflandırılması (Slavin, 2013).

Sınıf	Lifler
Diyet lifleri	Lignin, Selüloz, Beta-glukanlar Hemiselüloz, Pektinler Sakız/zamksı maddeler Dirençli nişasta
Çözünür lifler	Beta-glukanlar, Sakız/zamksı maddeler Buğday dekstrini, Psilyum Pektin, İnülin
Fermente edilebilir lifler	Buğday dekstrini, Pektinler Beta-glukanlar, Guar sakızı, İnülin
Visköz lifler	Pektinler, Beta-glukanlar Bazı sakızlar (örn:guar sakızı) Psilyum
Fonksiyonel lifler	Dirençli dekstrin, Psilyum Fruktooligosakkaritler, Polidekstroz İzole edilmiş sakız/zamklar İzole dirençli nişasta
Çözünmeyen lifler	Selüloz, Lignin, Bazı pektinler
Fermente olmayan lifler	Selüloz, Lignin
Visköz Olmayan Lifler	Polidekstroz, İnülin

Diyet Lifinin Fizyolojik Etkileri

Hem lokal hem de sistemik etkileri olan besinsel liflerin etki gösterdikleri ana bölge gastrointestinal sistem, özellikle de kalın bağırsaktır. Lokal etkiler lifin gastrointestinal sistemde bulunması sonucu ortaya çıkar. Sistemik etkiler ise lokal etkilerin neden olduğu metabolik değişikliklerdir (Food and Nutrition Board, 2001). Tüm bu etkiler lifin viskozitesi, su tutma kapasitesi, safra asiti bağlama yeteneği, kation değiştirme kapasitesi, fekal hacmi artırıcı etkisi ve mikrobiyal florayı düzenleme yeteneğine bağlıdır. Lifi tüketen bireyin de kendi fizyolojik özellikleri bu etkilere katkıda bulunur.

Lifler besin emilimini, sterol, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını, bağırsak geçiş zamanını, dışkı özelliklerini, bağırsağın yapısını ve bariyer işlemlerini etkiler. Düşük lifli beslenmenin obezite, diabetes mellitus ve gastrointestinal bozukluklar gibi hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diyetle alınan lif miktarı artırılarak bu hastalıkların riskinin azaltılabildiği hatta bazı vakalarda tedavi edici olabildiği gösterilmiştir (Asp ve ark., 1992; Green, 2001). Kolondaki bakteriler tarafından üretilen polisakkaridazlar ve diğer enzimler ince bağırsakta fermente olamayan karbonhidratların ve proteinlerin yıkımını sağlayarak kısa zincirli yağ asitleri (Short Chain Fatty Acids-SCFA), gazlar (metan, hidrojen, karbondioksit) ve artmış bakteri kitlesi oluşumuna neden olur. Fermantasyonun derecesini ve oluşan son ürünlerin yapısını belirleyen faktörler olarak lifin tipi ve fiziksel özellikleri, farklı tiplerde lif tüketimi, tüketilen lif miktarı, lif

alım süresi, kolonda kalma zamanı ve kolon mikroflora özellikleri gösterilebilir (Goodlad ve ark., 1995).

Liflerin fonksiyonları arasında bağırsak fonksiyonlarını iyileştirme, ishal oluşmasını engelleme ya da azaltma, bağırsağın yapısını ve bariyer görevini güçlendirme yer alır. Lifler kolon üzerindeki bu etkilerini temel olarak fermente olduktan sonra oluşan SCFA ile gösterirler. Ana SCFA'lar asetat, propiyonat ve bütiratır. Bu nedenle yıkım ürünü bütirat olan lifler önem taşımaktadır. Dirençli nişasta, uzun sürede fermente olan selüloz ve buğday kepeği gibi lifler de daha çok bütirat oluşumuna neden olur (Tungland ve Meyer, 2002).

Kısa zincirli yağ asitleri kolon mukoza hücrelerinin beslenmesini, çoğalmasını, farklılaşmasını sağlarken; kolona kan akımının artmasına, kolon pH'sında düşmeye neden olarak mikrofloranın dengelenmesine, pankreas ve diğer gastrointestinal hormonların salgılanmasında artışa, sodyum ve su emiliminin artmasına ve otonom sinir sistemini uyararak bağırsak motilitesinin artmasına neden olur (Green, 2001). Yapılan in vitro ve in vivo hayvan çalışmalarında bütiratın immün düzenleyici etkisinin büyük olasılıkla gen transkripsiyonu üzerinden olduğu gösterilmiştir (Marlett ve ark., 2002). Tüm bunların sonucunda bir lif ne kadar fermente oluyorsa o kadar yararlı olduğu sonucuna varılabilir; ancak lifin aynı zamanda intestinal kas kitlesini koruyucu etkisi de vardır ve bu etkiyi en çok iyi fermente olmayan lifler sağlar (Goodlad ve ark., 1995).

Lif Tüketimi ve Kanser

Kanser günümüzde en önemli sağlık sorunlarından biri olmayı sürdürmektedir. Şu ana kadar yapılmış epidemiyolojik ve gözlemsel çalışmalarda meyve ve sebze tüketiminin ve yüksek lif içeren besinlerinin alınmasının kolon kanserinden korunmayı desteklediği gösterilse de; yapılan bazı çalışmalarda kolon kanserinin önemli öncüllerinden olan adenomların riskini azaltmadığı saptanmıştır; ancak bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (Alberts ve ark., 2000). Ortak bilimsel görüş şu ana kadar yapılmış çalışmaların diyet lifinden zengin beslenmenin kolorektal kanserden koruyucu olduğu konusunda yeterli kanıt sunduğu yönündedir. “Avrupa Kanserin Prospektif Olarak Araştırılması (European Prospective Investigation of Cancer)” çalışmasına beş yüz bin kişi dahil edilmiş ve besinsel liflerin kolon ve rektum kanserine karşı güçlü bir koruyucu etkisi olduğu rapor edilmiştir (Khaw ve ark., 2001). Farklı ülkelerin kolorektal kanser sıklığını ve mortalitelerini karşılaştıran çalışmalarda kültürel diyet lifi tüketimi göz önüne alındığında diyetteki liflerin kolon kanserinden koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır (Marlett ve ark., 2002). Fermente edilebilir liflerin kolon mikroflorası tarafından kullanılması sonucunda bakteri sayısında ve çeşitliliğinde ve daha da önemlisi genotoksin, karsinojen ve tümör öncülü oluşumu gibi metabolik aktivitelerde değişiklikler oluşur. Kolon mikroflorasının probiyotik olarak işlev görmesi, mutasyon ve kanser gelişiminden koruyucu etkilerin açıklanabilir diğer mekanizmalarındandır (Reddy ve ark., 1992). Benzer şekilde prebiyotik aktivite incelenecek olduğunda, bazı lif tipleri (örneğin; inülin, dirençli

nişasta) bakteriler için özellikli bir substrat görevi görerek bütirat oluşumu sağladığı ve bütiratın da kolon tümör hücrelerinin apoptozunu arttırdığı gösterilmiştir. Apoptoz arttırıcı etkisinin yanı sıra kolonda Bifidobakterilerin sayısını arttırması ve kolon pH değerini düşürmesi de kolon karsinogenezini doğrudan etkileyen diğer yollardır (Tungland ve Meyer, 2002).

İyi fermente olan liflerin kolon karsinogenezi engelleyici etkileri kesin olarak bilinmemektedir. Bu konudaki çalışmalarda iyi fermente olan liflerin kolonda patojenik bakterilerin miktarını azaltarak karsinojenik substratların oluşumunu ve kolon pH'sını ve pH bağımlı enzimlerin aktivitelerini azalttığı saptanmıştır. Ayrıca bağırsak geçiş zamanını arttırması, kolon içeriğini arttırarak diğer karsinojenik bileşenlerin dilüe olmasını sağlaması, yağlara ve safra asitlerine bağlanarak aktivitelerini engellemesi, kolon kanseri gelişiminin ilk evrelerinde SCFA aracılı (özellikle bütirat) engelleyici etki göstermesi karsinogenez karşıtı mekanizmalar arasında sayılmaktadır (Cappellani ve ark., 2013).

Diabetes Mellitus

Diyet lifi tüketimiyle diyabet gelişimi arasında doğrudan bir bağlantı kurulamamış olsa da yapılan çalışmalar yüksek lifli beslenmenin diyabet riskini azalttığını göstermektedir (Chandalia ve ark., 2000). Tip 1 diyabeti olan hastalarda 24 hafta boyunca günde 50 g besinsel lif kullanımının glisemik kontrolü belirgin olarak düzelttiği ve hipoglisemi gelişme riskini azalttığı saptanmıştır (Giacco ve ark., 2000). Tip 1 diyabeti olan gebelerde yapılan bir başka çalışmada ise

yüksek lif tüketiminin günlük insülin ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (Kalkwarf ve ark., 2001). Benzer şekilde tip 2 diyabeti olan hastalarda yapılan çalışmada da yüksek lifli beslenmenin insülin ihtiyacını azalttığı ifade edilmiştir. Çalışmaya göre, günlük 15 gramdan fazla lif tüketenlerde tüketmeyenlere göre tip 2 diyabet riski belirgin olarak azaldığı belirtilmiştir (Hopping ve ark., 2010). Yine buğday, arpa, çavdar ve yulafta bulunan beta-glukanlar ve arabinoksilanlar tip 2 diyabet ve obezite riskini azaltır, insülin duyarlılığını artırır (Bartlomiej ve ark., 2012).

Besinsel liflerin karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkileri tam olarak bilinmese de, şu ana kadar yapılan çalışmalarda ince bağırsaktan karbonhidrat emiliminin azalması en çok sorumlu tutulan mekanizma olarak bildirilmiştir. İyi fermente olan viskoz lifler, glisemik kontrolün ve insülin duyarlılığının sağlanmasında en yararlı olan liflerdir. Benzer şekilde ince bağırsaklarda en fazla viskozite yaratan liflerin postprandial glisemi kontrolünde en çok etkiyi gösterdiği de saptanmıştır. Lifler glisemik kontrolü sağlayıcı etkilerini ince bağırsak geçiş zamanını uzatarak ve karbonhidrat emiliminin azalmasına neden olarak gösterirler (Marlett ve ark., 2002). Düşünülen başka bir mekanizma, iyi fermente olan liflerin SCFA'ya dönüştükten sonra gösterdikleri sistemik etkiler aracılığıyla karbonhidrat metabolizmasını etkilemesidir. Bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulsa da, şu ana kadar yapılan çalışmalarda asetatin karbonhidrat metabolizması üzerine doğrudan etkisi olmamasına rağmen, serum yağ asidi seviyelerini azalttığı ve yağ dokusunda lipolizi

engellediği; propiyonatin ise karaciğerde glukoneogenez yoluyla kan glukoz düzeylerini artırdığı saptanmıştır (Tungland ve Meyer, 2002).

Viskoz liflerin dűřűk glisemik cevaba neden olduđu gűsterilmiř olsa da, prospektif gűzlemsel çalıřmalardan elde edilen veriler viskoz olmayan liflerin de yűksek miktarlarda alınmaları durumunda, insűlin direncini ve diyabet geliřim riskini azalttıđını gűstermektedir. Diyet lif tűketiminin vűcut kitle indeksiyle ters orantılı olduđu da belirtilmiřtir. Bu durum bűyűk olasılıkla yavařlamıř mide bořalması ve yavař sindirilen karbonhidratların doygunluk hissini artırmasına bađlıdır; ancak tek bařına diyet lifi tűketilmesinin, bu lifleri içeren gıdaların tűketilmesiyle karřılařtırıldıđında bu etkiyi daha az gűstermesi diyet lifi dıřında henűz ne olduđu tam bilinmeyen bařka maddelerin de glisemik kontrole katkısının olduđunu gűstermektedir (Kaczmarczyk ve ark., 2012; Mudgil ve Barak, 2013).

Gastrointestinal Sistem, İştah ve Diyet Lifleri

Liflerin hem lokal etkileri, hem de SCFA'ya dűnűřerek gűsterdikleri sistemik etkileri gastrointestinal sistem fonksiyonu űzerine yaptıkları katkılardan sorumludur. Bađırsak bűtűnlűđű stres, uzun sűren açlık ve birçok klinik patoloji sonucunda zarar gűrebilir ve bu durum bakteriyel translokasyon ile sonuçlanabilir. İnűlin gibi bir takım iyi fermente olan lifler bađırsakta patojen mikroorganizmaların çođalmasını engellerken, yararlı bakterilerin artmasına neden olur ve bu sayede bakteriyel translokasyon riski azalırken aynı zamanda karsinojen űzellik tařıyan bazı protein yıkım űrűnlerinin oluřumu engellenerek kolon kanseri ve űlseratif kolit riskinin azalması sađlanır (Buddington ve ark., 1996). Kolonun ana enerji kaynađı olan bűtirat

kolon sağlığının korunmasında da oldukça önemli bir role sahiptir. Ülseratif kolit başta olmak üzere bazı intestinal hastalıklar düşük SCFA, özellikle de düşük bütirat düzeyleriyle ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalarda liflerin duodenal ülserden koruyucu etkileri olduğu da gösterilmiştir (Aldoori ve ark., 1997).

İyi fermente olan liflerin hücre çoğalması, kolonun hasar görmesi durumunda epitelin onarımı ve mukozal tabakanın korunması gibi etkileri varken, iyi fermente olmayan liflerin kas tabakasını koruyucu etkileri vardır. Tüm bu etkiler sayesinde bağırsak bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesi ya da sürdürülmesi sağlanır (Tungland ve Meyer, 2002). Lif tüketiminin iştahı azaltıcı özellikleri de vardır; çiğnemek için harcanan zaman, tükürük ve mide salgısının artması, mide distansiyonuna neden olması, gastrik boşaltmayı yavaşlatmaları, glukoz emilimini ve dolayısıyla insülin yanıtını yavaşlatmaları, tokluk hormonlarının salınımını uyarmaları da olası mekanizmalardır (Slavin, 2013). Artmış lif tüketiminin ağırlık kazanımıyla da ilişkisi vardır (Howarth ve ark., 2001). Liften zengin besinlerin yağ ve enerji yoğunlukları azdır.

Kardiyovasküler Sistem

Şu ana kadar en çok çalışma besinsel liflerin lipid metabolizması ve onun bir sonucu olan kardiyovasküler sistem hastalıkları üzerindeki etkilerini araştırmaya yönelik yapılmıştır. Kan lipid profilinin lif tüketimiyle düzeltebileceğini gösteren yayınlar olduğu gibi, diyet lifinin kolesterol metabolizması üzerine etkisi olmadığını söyleyen yayınlar da vardır (Tungland ve Meyer, 2002; Marlett ve ark., 2002). Genel olarak bakıldığında liflerin total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyesini düşürücü etkileri birkaç mekanizmayla

açıklanmaktadır. Viskoz liflerin kolesterolün ve diğer besin maddelerinin ince bağırsaktan emilimini azaltması, safra asitlerini bağlaması, bütirat ve propiyonat aracılığıyla kolesterol sentezinde çok önemli role sahip yağ asidi metabolizmasını engellemesi, lipoproteinlerin hepatik metabolizması ve plazmadan uzaklaştırılması üzerindeki etkisi bu mekanizmalardan en çok vurgulananlardır (Theuwissen ve ark., 2008). Özellikle suda çözünen liflerin yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) üzerine bir etki göstermeden LDL düzeylerini düşürmesi önemlidir. Çelişkili sonuçlar olmakla birlikte diyetle alınan lifin CRP (C- reaktif protein), apolipoprotein ve kan basıncı düzeylerini düşürücü etkisi olduğu bildirilmektedir (Slavin, 2013). Tüm bu etkilerin sonucunda koroner arter hastalığı riskinin azaldığı düşünülmektedir.

Prebiyotik Etkileri

Fermente edilebilen lifler prebiyotik özellik de göstermektedirler. Bunlar kolonda yararlı bakterilerin çoğalmasını uyarırlar, bağırsak bariyer işlevini güçlendirirler, olası patojen bakterilerin çoğalmalarını engeller ve SCFA üretiminde rol oynayarak yararlı etkilerini göstermektedirler (Slavin, 2013).

Diyet Lifinin Olası Yan Etkileri

Diyet liflerinin istenilen sınırlarda tüketilmesi ve günlük alımın 25 gramı aşmaması durumunda yan etki çok beklenmemektedir. Yüksek miktarlarda diyet lifi içeren beslenme rejimleri göreceli olarak düşük enerjili olup intestinal yük oluşturmaktadırlar. Bu nedenle çok genç ve çok yaşlı insanlar için uygun olmayabilir. Sindirilemeyen

OS'lerin ve DN'nin gaz hissi gibi bazı gastrointestinal bulgulara yol açtığı raporlanmıştır; ancak bu yan etkiler genelde çok yüksek miktardaki alımlarda görülür ve sıklıkla geçicidir (Mudgil ve Barak, 2013; Marlett ve ark., 2002). Diğer bir yan etki ise vitamin, mineral, protein ve kalori emiliminin azalmasıdır. Her ne kadar literatürde diyet liflerinin kalsiyum, demir, magnezyum, çinko gibi minerallerin kolonda emilimini artırdığı gösterilmiş olsa da, bazı lif tiplerinin (örneğin; fitat) yüksek miktarlarda tüketilmesi durumdan ince bağırsaklardan mineral emiliminin azaldığı da bildirilmiştir (Torre ve ark., 1991). Mineral emilimi hakkındaki genel gözlem, kemik sağlığı üzerine etkinin ne olduğunun tam bir kesinlik kazanmadığı ve kalsiyum ve magnezyum dengesinin çok fazla diyet lifi tüketiminden etkilenmediği şeklindedir. Yüksek miktarda kepek tüketiminin Zn, Fe, Cu gibi minerallerin emilimini azalttığı, ancak günlük 22 g kepek/gün olacak şekilde kepekli ekmek ile beslenen kişilerde bu minerallerin emiliminde önemli bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Bu verilerden ileri giderek günde 15-20 g besinsel lif alımının minerallerin emilimini etkilemeden insan sağlığı için güvenilir bir sınır olacağı kabul edilmektedir (Saldamlı, 1998).

Günlük Lif Tüketimi

Amerika Birleşik Devletleri'nde tüketilen yiyecek kaynakları incelediğinde çözünemeyen liflerin dört kat daha fazla miktarlarda tüketildiği saptanmıştır (Marlett, 1992). Günümüzde birçok çalışma NDP'lerin uygun tüketim miktarları ile ilgiliyken, diğer lif tiplerinin ne kadar tüketilmesi gerektiğine yönelik çalışma yoktur. Batı tipi diyetle

beslenen ve et tüketen sağlıklı erişkinlerde günlük alınan ortalama diyet lifi miktarı 15-25 g olarak saptanmıştır (Alaimo ve ark., 1994). Genel olarak erkeklerin kadınlara oranla daha fazla lif tükettiği gösterilmiştir. Önerilen günlük tüketilmesi gereken lif miktarı günde 20 ile 35 g arasındadır (Furda ve Brine, 1990). Bununla beraber bazı kaynaklarda lif tüketiminin alınan kaloriye göre belirlenmesi önerilmektedir. Genelde kabul gören günlük 1000 kkal başına 10-13 g, 2000 kkal başına 25 g ve 3000 kkal başına 30 g diyet lifi tüketilmesi gerektiğidir (Furda ve Brine, 1990). Vejetaryenler, veganlar ve batı dışı toplumlar daha fazla miktarda lif tüketirler. Çocuk ve adölesanların lif tüketim miktarı ile ilgili kesin veriler olmamasına rağmen 2-20 yaş arasındaki kişilerde ortalama olarak yaş +5 g lif alımı tavsiye edilmektedir. Böylelikle 20 yaşına ulaştığında günlük 25 g lif tüketimi sağlanmış olunur (Asp ve ark., 1992; Williams ve ark., 1995). İki yaş altındaki çocukların günlük almaları gereken diyet lifi hakkındaysa yapılmış herhangi bir çalışma yoktur. Ulusal Kanseri Enstitüsü (National Cancer Institute; NCI) 1998'de diyet lifi alımını 20-30 grama çıkarıldığında (35 gramı geçmemeli) rektal ve kolon kanseri riskinin azalmasına destek sağlayacağını belirtmiştir (Tunland ve Meyer, 2002). Bu konuda uzman birinin danışmanlığında tüketilen besinlerin çeşitliliği özellikle meyve, sebze ve bir miktar mısır gevreği içecek şekilde artırılrsa hem erişkin hem de sağlıklı çocuklar için günlük gerekli olduğu düşünülen lif miktarı karşılanmış olacaktır.

Diyet Liflerinin Kullanım Amaçları

1970'lerin ortalarından bu yana, sağlık ve beslenme üzerinde diyet lifinin rolünün belirlenmesine yönelik çok sayıda araştırma yapılmış ve bu araştırmaların sonucunda düzenli lif tüketimi ile obezite, koroner kalp hastalıkları, diyabet ve bazı kanser türlerinin görülme sıklığı arasında negatif bir ilişkinin olduğu belirlenmiştir (Mann ve Cummings, 2009).

Diyet lifinin söz konusu fizyolojik etkilerinin dışında, probiyotik bakterilerin gelişimini stimüle etmeleri yani prebiyotik olarak kullanılabilmesi ve biyoaktif bileşenler (vitaminler, mineraller, doğal antioksidant ve fenolik bileşikler) içermeleri gibi önemli etkilerinin de bulunduğu bildirilmiştir (Elleuch ve ark., 2011; Mudgil ve Barak, 2013).

Burkitt 1970'li yıllarda (Burkitt ve ark., 1972) diyet lifi hipotezini ileri sürmüştür. Bu hipotezin oluşmasını düşük lif içerikli beslenen İngilizlerdeki kolon kanseri görülme sıklığının Afrika'da yaşayanlardan daha fazla olması etkilemiştir (Scheppach ve ark., 2004). Hipotezin ortaya atılmasından sonra yapılan çalışmalarda diyet lifi tüketimi ile obezite, kolon kanseri, kalp damar hastalıkları başta olmak üzere bazı rahatsızlıkların olumlu etkilendiği ve iyileşme süreçlerine destek vermede önemi ortaya konulmuştur (Fernández-Ginés ve ark., 2004). Çözünebilir diyet liflerinin etkisiyle kolesterol düşmekte dolaylı olarak kolon kanseri ve kalp krizi riski azalmaktadır. Bunun yanında apandisit, tansiyon, hemoroid, hipertansiyon, diyare, şişmanlık, damar ve bağışıklık sistemi hastalıkları üzerine olumlu etki sağladığı

bildirilmektedir (Rehinan ve ark., 2004). Araştımacılar günlük alınan diyet liflerinin, mineral ve vitamin biyoyararlılığını arttırdığını, kolesterol ve diğer lipid metabolizmalarına etkili olduğunu, kısa zincirli yağ asitleri ve gaz üretimini arttırdığını, protein sindirimini kolaylaştırdığını belirtmektedirler. İnsanların günlük beslenmelerinde 1 g diyet lifi alması ile glisemik indekste % 0,25’lik azalma olduğu aktarılmaktadır (Dror, 2003).

Diyet Liflerinin Kullanım Alanları

Diyet lifinin sağlık ve beslenme üzerindeki olumlu etkilerinin dışında, su tutma, su bağlama, şişme ve çözünürlük gibi bazı fonksiyonel özelliklere sahip olduğu ve söz konusu özelliklerin diyet liflerinin bir ingrediye olarak gıdalarda kullanımının uygunluğunun belirlenmesi açısından önem taşıdığı bildirilmiştir. Su bağlama, çözünürlük ve şişme gibi hidrasyon özelliklerinin sinerezisin (su salımının) nlenmesinde, jel yapının sıkılaştırılmasında, tekstür ve kıvamının arttırılmasında, yağ bağlama özelliğinin ise yağlı gıdalarda ve emülsiyonlarda stabilizasyonun sağlanması, et ürünlerinde pişirme sırasında kaybolan yağın tutulmasında etkili olduğu ifade edilmiştir (Thebaudin ve ark., 1997; Burdurlu ve ark., 2003; Elleuch ve ark., 2011).

Diyet lifleri eklendiği gıdalarda jel oluşturma, su tutma, emülsiyon oluşturma, yağ tutma gibi özelliklerini arttırarak fonksiyonel gıda niteliklerini pozitif anlamda etkilemektedir. Bundan dolayı diyet lifleri daha çok pastacılık, fırıncılık, çorba, reel ve et ürünlerinde tekstürü iyileştirmek, stabil emülsiyonlar oluşturabilmek ve sinerezisi

önlemek amacıyla kullanılmaktadır (Elleuch ve ark., 2011). Baklagillerin içerdiği diyet lifi, kandaki şeker oranını ve kolesterolü düşürücü, sindirim sistemini destekleyici gibi fonksiyonel özelliklere sahiptir (Berrios ve ark., 2010).

Gıdalar içerisinde bulunan çözünmeyen diyet lifleri ağırlıklarının yaklaşık 5 katı yağı çekebilmektedir, bu özelliği kullanılarak et ve ürünlerinin pişirilmesi sırasında kaybolan yağ tutulabilir dolayısı ile gıdanın yağ asitlerinden kaynaklı lezzeti korunarak teknolojik özellikleri artırılabilir (Thebaudin ve ark., 1997). Liflerin yağ tutuma kapasiteleri partikül çapına göre değişmektedir, büyük çaplı partiküllerin yağ tutma kapasitesi yüksektir. Bu özellikleri ile bazı gıdalardaki yağ ve su emülsiyonlarının stabilitesi bakımından önem arz etmektedirler (Prakongpan ve ark., 2002). Yapılan çalışmalar buğday kepeği ve şeker pancarı liflerinin partikül büyüklerinin fazla olduğunu ve dolayısı ile yağ tutma kapasitelerinin yüksek olduğunu göstermektedir (Thebaudin ve ark., 1997).

Besinsel Liflerin Gıdalarda Kullanımı

Gıda sanayisindeki gelişmelerle paralel olarak üreticilerin yeni ürün geliştirmeye ilgisi artmıştır. Besinsel liflerdeki araştırmaların artmasıyla gıda sanayisi için önemli bir madde haline gelen besin lifleri çeşitli gıdalarda kullanılmaya başlanmıştır. Gıda kaynaklı liflerin sağlığa olumlu katkıda bulunması, karbonhidratlardan daha az enerji içermesi ve beraberinde teknolojik özelliklerinin iyi olması gıda sanayisinde yer etmesine sebep olmuştur. Bu şekilde besinsel liflerin pazarlaması ve tüketilmesi yaygınlaşmıştır (Samur, 2008). Besinsel

lifler kahvaltılık tahıllar, fırıncılık ürünleri, et ürünleri, süt ürünleri ve makarna benzeri ürünlerde, düşük yağ içeren ürünlerde daha çok tekstürel iyileşmeye katkı sağlama, su tutma kapasitesini artırma, pişirme kayıplarını azaltma, nötür bir tat sağlama ve depolama stabilitesini yükseltme amacıyla kullanılmaktadır. Kullanılan lifin niteliğine bağlı olarak elde edilen son ürünün yoğunluğu, dokusu, tekstürü ve duyuşal özellikleri farklılık gösterebilmektedir (Burdurlu ve ark., 2003). Diyet liflerinin kullanım alanı bulduğu ana konulardan biri de süt ürünleridir. Süt ürünlerinde kıvam verici, satbilizasyon sağlayıcı, yağı bağlayıcı, kalori azaltıcı, sinerezisi önleyici ve hacim arttırıcı olarak kullanılmaktadır. Pişmiş et ürünleri bisküvi, sos, içecek, tatlı, şekerleme ve yoğurtlarda kullanım alanı bulan çözünmeyen besin lifleri bu ürünlerde hem kalori değerini azaltmakta hem de hacmi arttırmaktadır. Yağ oranı yüksek olan et ürünleri, kıyma, sucuk, çikolata ve keklerde diyet lifinin yağ ikamesi olarak kullanılması bu ürünlerin daha sağlıklı gıdalar olmasını sağlayacaktır. Diğer yandan selüloz bulunan kızarmış hamurların yağ içeriğinin azalması, hacmin artması, daha esnek, daha hafifi ve daha homojen bir yapıda olması için diyet lifleri kullanılmaktadır (Nilüfer ve ark., 2003). Besinsel lifin yağ ve su tutma kapasitesinin yüksek olması nedeniyle makarna ve et ürünlerinde kullanılması ile pişme verimi artmaktadır. Yanı sıra sığır etine uygulanan ananas yağının etin çapını arttırdığı ve dolayısı ile pişirmeden kaynaklı kaybı azalttığı bildirilmektedir (Göncü, 2016). Besin lifleri çerezlerde ve suyu çıkarılmış ürünlerde stabiliteyi sağlayarak teknolojik verimi arttırmakta ve kurutma zamanını kısaltmaktadır. Diyet liflerinin bir çoğu yoğurt, meyve ürünleri ve

kahvaltılık gevreklerle toplam lif miktarını arttırmak amacı ile ilave edilmektedir. Bir diğer kullanım alanı ise toz karışımlarda topaklaşmayı önleme, çorba ve soslarda ise su tutma kapasitesini arttırmaktır (Göncü, 2016).

Et Ürünlerinde Diyet Lifinin Kullanımı

Diyet lifleri et ürünlerinde pişirme kayıplarını önlemek amacının yanında fonksiyonel özellikleri ve ürünlerin yapısını düzeltmesi gibi amaçlarla da kullanılmaktadır. Et ürünlerinin dolgunluğu, lezzeti ve kıvamı yağ miktarına göre değişmektedir. Ticari ürünlerde yağ miktarının azaltılması 90'lı yıllarda yulaf kepeği, karragenan ve sayo ürünlerinin kullanılmasıyla başlamıştır. Bununla beraber şeker pancarı, elma ve armuttan sağlanan liflerin köfte, sosis ve sucuk gibi et ürünlerinde kullanıldığı ifade edilmiştir (Jimenez-Colmenero ve ark., 2001). Yulaf kepeğinin genç hayvan etlerine ilave edilmesi ile hazırlanan az yağlı köftelerin olumlu sonuçlar verdiği ifade edilmiştir. Bu ürünlerde depolama boyunca oksidadif bozulmanın yağlı ürünlerden daha az olduğu belirtilmiştir. Karragenan ve su ilavesi ile yağ miktarı % 8'e indirilen ürünlerde renk stabilitesinin sağlandığı ve lipit oksidasyonunun önlendiği bildirilmiştir (Ekici ve Ercoşkun, 2007). Gıdaların lezzetli olmalarının yanında güvenilirliği ve besleyici özellikleri tüketici tercihlerini etkilemektedir. Emülsifiye yada ısıtılmış işlem görmüş et ürünleri genel olarak çok yağlı olduklarından bu tür ürünler sağlıklı beslenme alışkanlığı olan tüketiciler tarafından çok tercih edilmemektedir. Et ürünleri imalatçıları bu bakış açısını kırmak ve daha geniş tüketicilere hitap etmek için yağ miktarı azaltılmış yada

lif eklenerek yeni formülasyonlarla hazırlanan gıdalar üretme eğilimine girmiştir. Hazırlanan bu lifli gıdalarda fonksiyonel bazı özelliklerin düzeltilmesi ve bunun yanında duyuşal ve yapısal niteliklerin iyileştirilmesi hedeflenmektedir (Ekici ve Ercoşkun, 2007).

Isıl işlem görmüş sosislere fruktooligosakkarit (çözünmeyen besinsel lif) eklenerek yağ miktarının % 40 dolaylarında azaltılabileceğı belirtilmiştir. Bu işlemle sosislerin enerji miktarının % 35 oranında azaldığı duyuşal niteliklerinin çok iyi düzeyde tespit edildiğı belirtilmiştir (Caceres ve ark., 2004). Fernández-Ginés ve ark. (2004), tarafından sosislere eklenen çiğ ve pişirilmiş limon albedolarının bologna tipi sosislerin kimyasal kompozisyonuna, pH'sına, rengine ve duyuşal özelliklerine olan etkileri araştırılmış ve sonuç olarak limon albedosu kullanımının ürün dokusunda sertleşmeye, sululuğun azalmasına, rengin açılmasına neden olduğunu saptamışlardır. Limon albedosu kullanımı içerdiği aktif biyobileşenler nedeniyle kalıntı nitrit miktarının azalmasını da sağlamıştır.

Anderson ve Berry (2001), %10 oranında bezelye lifi kullanımının sığır etinden yapılan köftelerde önemli oranda yağ tutulmasını arttırdığını ve pişirme kayıplarını azalttığını belirtmişlerdir. Bezelye lifinin %10'dan fazla oranlarda kullanılmasının bu özelliklere ilave etkisi olmadığı saptanmıştır. Turhan ve ark. (2005), farklı miktarlarda fındık iç kabuğı ilave ettikleri az yağlı sığır eti köftelerinde renk ve duyuşal değışimler, pişme kaybı, pH, kimyasal kompozisyon, enerji değerleri, boyuttaki değışimleri incelemişlerdir. Fındık iç kabuğunun (%1, %2) duyuşal olarak kabul edilir değerler içinde kaldığı ve pişirme işleminin deneme gruplarında verimi olumlu yönde

etkilediği belirtilmiştir. Aleson-Carbonell ve ark. (2005), yapısında pektin bulunan limon albedosunun kftede kullanarak ürettikleri ürünlerin pişirme karakteristikleri, kimyasal yapısı, rengi, pH'sı, duysal özellikleri, tesktrel yapısı ve lipit oksidayonuna etkisini incelemişlerdir. Limon albedosu yağ oksidasyonunu önemli oranda etkilemezken, pişme karakteristiklerinin gelişmesine neden olmuştur. Renk değerleri, eklenen limon albedosu miktarı arttıka değişim göstermiştir. Duysal analizler sonucunda kırmızılık ve sertlik değerleri fark edilir oranda değişik bulunmuştur.

Süt rnlerinde Diyet Lifinin Kullanımı

Bazı süt ürünlerinin gerek teknolojik gerekse tüketiciler istekleri doğrultusunda yağ miktarı azaltılmaktadır. Süt ve süt ürünlerinde bu durumdan kaynaklı problemleri önüne geçmek için yağ ikamesi olarak diyet lifleri kullanılmaktadır. Teknolojik zellikleri iyi olan guar gum, karregenan, ksantam gum ve keçiboynuzu gibi diyet lifleri daha çok kullanılmaktadır. Lif içeriği zengin bileşiklerin yoğurda ilave edilmesi ile bu gıda maddesinin fonksiyonel özelliklerinin arttığı belirtilmektedir (Göncü, 2016).

Yoğurda ilave edilecek diyet lifleri ilk aşamada yani fermantasyondan önce ön karıştırma işlemine tabi tutularak süte ilave edilmekte ve böylece dispersiyon sağlanmaktadır. şeker pancarı ve soyadan sağlanan diyet lifleri kısmen sinerezise neden olduğundan viskoziteyi azaltmaktadır. Diyet lifi eklenen yoğurtlar duysal olarak değerlendirildiğinde kumlu bir tat belirlediği ifade edilmiştir (Göncü, 2016). Bir diğer süt ürünü olan dondurmada da diyet lifi kullanım

olanakları değerlendirilmiştir. Dondurmada daha çok keçi boynuzu gamı, alginat, guar gam, karregen ve selüloz gibi yüksek su bağlama yeteneğine sahip gamlar kullanılmaktadır. Diyet liflerinin dondurma kullanılması ile stabilizasyon sağlamak için başka bir katkıya ihtiyaç duyulmaması, kristalleşmenin önüne geçilmesi, viskozitenin iyileştirilmesi ve ürünün raf ömrünün arttırılması gibi teknolojik katkılar elde edilmektedir (Köksel ve Özboy, 1993). Diyet lifleri peynir üretiminde de kullanılmıştır. Peynir, daha çok istenilen kıvamı sağlamak ve randımanı arttırmak amacı ile diyet lifleri ilave edilmektedir. Peynir imalatında buğdaydan elde edilen diyet lifleri, inulin, yulaf lifi ve karboksimetil selüloz sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlardan buğday lifi peynirin duysal niteliklerini olumsuz etkilemeksizin yapısal iyileşme sağlamakta ve bu durumu depolama boyunca devam ettirmektedir, ayrıca az yağlı peynirlerin yumşak yapısını ve yapışkanlığını azaltarak ürüne nitelik katmaktadır. Sürülebilir peynirlerde, yağ oranı düşük veya yağsız peynirlerde suda çözünmeyen diyet lifleri kullanılması ile bu ürünlerde erime özelliği, uzayabilirlik, yumşaklık, kremsilik sağlanmakta, doku ve viskozite iyileştirilmektedir (Göncü, 2016). Son yıllarda yulaf ve arpa bileşiminde yer alan β -glukanın besinsel lif olarak kefir, ayran, yogurt gibi fermente süt ürünlerinde kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır (Arslan ve ark., 2018).

Tahıl Ürünlerinde Diyet Lifinin Kullanımı

Önemli bir tahıl ürünü olan buğdayın dış kabuğunda bulunana kepek nitelikli bir besinsel lif kaynağıdır ayrıca buğday lifi selüloz ve kül açısından da zengin bir bileşiktir. Kepekte bulunan lif oranı buğday türüne bağlı olarak % 42.3-55.9 arasındadır. Bir tahıl ürünü olan arpa besinsel lif, protein, nişasta ve β -glukan bakımından zengin olduğundan birçok gıda maddesine uygulanmıştır. β -glukan çözünebilir bir besin lifi olup, kalp damar hastalıklarının başlıca risk faktörünü olan kandaki kolesterol seviyesini düşürmektedir (Izydorczyk ve Mcmillan, 2019). Besinsel lif bakımından zengin erişte ve ekmek üretmek için arpa unu % 5, 20 ve 40 oranında buğday ununa ilave edilmiştir. Elde edilen ürünlerden % 20 oranında arpa unu ihtiva eden erişte ve ekmeklerin tüketilme kalitesinin kabul edilebilir seviyede olduğu, azaltılmış kalori ve artan lif açısından değerlendirildiğinde ise sağlıklı oldukları belirtilmiştir (Burdurlu ve ark., 2003). Pirinç, hem protein ve vitamin hem de lif ve kompleks karbonhidrat açısından önemli bir kaynaktır. Pirincin kepek kısmında mineral maddeler (Ca, P, K), vitaminler (B vitaminleri, E), kompleks karbonhidrat, protein, lif ve doğal yağlar bakımından iyi bir kaynak olup, gıda lifi içerdiğinden besleyici özelliği de olan bir yan ürün olarak kabul edilmektedir. Pirinç kepeğinde çözünür (hemiselüloz) ve çözünmez (selüloz) olmak üzere 2 türlü lif bulunmaktadır. Bu kısım, orizanol, tokoferol, tokotrienol gibi doğal antioksidan maddelerce zengindir. Ekmekte % 1, %2 ve % 3 oranında hemiselüloz kullanılması ile sertleşme ve hacimde azalma görülmektedir. Çözünmeyen lifin yağ bağlama, hemiselülozun ise su

bağlama ve şişme kapasitesi yüksektir. Özellikle tüm tane ürünlerinin insan beslenmesindeki yerinin yeniden önem kazanmasından dolayı yulafın gıda olarak kullanımı tavsiye edilmektedir. Birçok mineral madde ve vitamin yulaf tanesi içerisinde embriyoda ve kabuk kısmında bulunduğundan, gıdalara yulaf genellikle tane veya ezilmiş olarak katılmaktadır. Yulaf, kaliteli ve yüksek oranda lif içerdiği için kolesterolü ve kan şekerini düşürür ve bundan dolayı da insan beslenmesinde değerli bir gıdadır (Mut ve ark., 2017).

Sonuç ve Öneriler

Diyet liflerinin popülerliği giderek artmakta ve bu alanda oldukça fazla çalışma yapılmaktadır. Büyük bir çeşitliliğe sahip diyet liflerinin birçok yararlı fizyolojik ve klinik etkisinin olduğu bilinmektedir. Çözünme, viskozite ve fermente olabilme yeteneklerine göre farklı etkiler gösterebilen diyet liflerinin temel özelliği insan bağırsağında sindirilemiyor olmasıdır. Özellikle lipid ve glukoz metabolizması üzerindeki etkileri diyabet, koroner arter hastalıklarının önlenmesinde, gastrointestinal sistem üzerindeki lokal ve sistemik etkileriyle bir çok mide bağırsak sistemi hastalığı ve kolorektal kanserden korunmada önem arz etmektedir. Günlük lif tüketiminin artırılması ve daha dengeli beslenmenin sağlanabilmesi için toplumun bilinçlendirilmesi ve lif ile zenginleştirilmiş yeni fonksiyonel gıdaların üzerinde ar-ge çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Alaimo, K., McDowell, M. A., Briefel, R. R., Bischof, A. M., Caughman, C. R., Loria, C. M., & Johnson, C. L. (1994). Dietary intake of vitamins, minerals, and fiber of persons ages 2 months and over in the United States (third national health and nutrition examination survey, phase 1, 1998-1991). *Advance Data*, 258, 1-28.
- Alberts, D. S., Martinez, M. E., Roe, D. J., Guillen-Rodriguez, J. M., Marshall, J. R., Van Leeuwen, J. B., ... Sampliner, R.E. (2000). Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. *The New England Journal of Medicine*, 342, 1156-1162.
- Aldoori, W. H., Giovannucci, E. L., Stampfer, M. J., Rimm, E. B., Wing, A. L., & Willett, W. C. (1997). Prospective study of diet and the risk of duodenal ulcer in men. *American Journal of Epidemiology*, 145, 42-50.
- Aleson-Carbonell, L., Fernández-López, J., Pérez-Alvarez, J. A., & Kuri, V. (2005). Characteristics of beefburger as influenced by various types of lemonalbedo. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 6, 247-255.
- American Association of Cereal Chemists. (2001). Report of the Dietary Fiber Definition Committee to the Board of Directors of the American Association of Cereal Chemists: The Definition of Dietary Fiber. St Paul, MN: AACCC International, 112-126

- Anderson, E. T., & Berry, B. W. (2001). Effects of innerpea fiber on fat reduction and cooking yield in high fat ground beef. *Food Research International*, 34, 689-694.
- Arslan, A. S., Gün, İ., & Albayrak, A. (2017). Diyet Liflerin Süt Teknolojisinde Kullanım Olanakları, I. Ulusal Sütçülük Kongresi, Ankara. 25.05.2017.
- Asp, N. G., Schweizer, T. F., Southgate, D. A. T., & Theander, O. (1992). Dietary fibre analysis. In: Schweizer TF, Edwards CA (Eds), *Dietary Fibre. A component of food. Nutritional Function in Health and Disease*. London: Springer-Verlag, p:57-102.
- Bartłomiej, S., Justyna, K., & Ewa, N. (2012). Bioactive compounds in cereal grains- occurrence, structure, technological significance and nutritional benefits -a review. *Food Science and Technology International*, 18, 559-568.
- Baysoy, G. (2013). *Fonksiyonel Besinler*. Akademi Uluslararası Yayıncılık. İstanbul: s:98-110.
- Berrios, J. D. J., Morales, P., Cámara, M., & Sánchez-Mata, M. C. (2010). Carbohydrate composition of raw and extruded pulse flours. *Food Research International*, 43, 531-536.
- Buddington, R. K., Williams, C. H., Chen, S. C., & Witherly, S. A. (1996). Dietary supplement of neosugar alters the fecal flora and decreases activities of some reductive enzymes in human subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 63, 109-716.
- Burdurlu, H. S. & Karadeniz, F. (2003). Gıdalarda diyet lifin önemi. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 7, 18-25.

- Burkitt, D. P., Walker, A. R. P., & Painter, N. S. (1972). Effect of dietary fibre on stools and transit times and its role in the causation of disease. *Lancet*, 300, 1408-1411.
- Caceres, E., Garcia, M. L., Toro, J., & Selgas, M. D. (2004). The Effect of fructooligosaccharides on the sensory characteristics of cooked sausages. *Meat Science*, 68, 87-96.
- Cani, P. D. (2019). Targeting gut microbiota with a complex mix of dietary fibers improves metabolic diseases. *Kidney International*, 95, 14-16.
- Cappellani, A., Zanghí, A., Di Vita, M., Cavallaro, A., Piccolo, G., Veroux, P. (2013). Strong correlation between diet and development of colorectal cancer. *Frontiers Bioscience*, 18, 190-198.
- Chandalia, M., Garg, A., Lutjohann, D., von Bergmann, K., Grundy, S. M., & Brinkley, L. J. (2000). Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 342, 1392-1398.
- Chau, C. F., & Huang, Y. L. (2003). Comparison of the chemical composition and physicochemical properties of different fibers prepared from the peel of *Citrus sinensis* L. Cv. Liucheng. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, 2615-2618.
- Codex Alimentarius Commission. (2005). Report of the 27th Session of the Codex Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses. Bonn, Germany. *The New England Journal of Medicine*, 320, 1148-1149.

- Cui, S. W., & Roberts, K. T. (2009). Dietary Fiber: Fulfilling the Promise of Added-Value Formulations. In: Kasapis S. (Eds), Norton IT, Ubbink JB. Modern Biopolymer Science. San Diego: Elsevier Inc., p:300-448.
- Dikeman, C. L., & Fahey, J. G. C. (2006). Viscosity as related to dietary fiber: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 46, 649-663.
- Dror, Y. 2003. Dietary Fiber Intake for the Elderly. *Nutrition*, 19, 388-389.
- Ekici, L., & Ercoşkun, H. (2007). Et ürünlerinde diyet lif kullanımı. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 1, 83-90.
- Elleuch, M., Bedigian, D., Roiseux, O., Besbes, S., Blecker, C., & Attia, H. (2011). Dietary fibre and fibre-rich by-products of food processing. *Food Chemistry*, 124, 411-421.
- Fernández-Ginés, J. M., Fernández-López, J., Sayas-Barber, E., Sendra, E., & Pérez- Álvarez, J. A. (2004). Lemonalbedo as a new source of dietary fiber: Application to bologna sausages. *Meat Science*, 67, 7-13.
- Fleury, N., & Lahaye, M. (1991). Chemical and physico-chemical characterisation of fibres from *Lamiaria digitata* (Kombu Breton): A physiological approach. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 55, 389-400.
- Food and Nutrition Board. (2001). Dietary Reference Intakes Proposed Definition of Dietary Fiber. Washington DC: National Academy Press, p:1-64.

- Furda, I., & Brine, C. J. (1990). New developments in dietary fiber: physiological, physiochemical, and analytical aspects. California: Plenum Press, p:112-118.
- Giacco, R., Parillo, M., Rivellese, A. A., Lasorella, G., Giacco, A., D'Episcopo, L., & Riccardi, G. (2000). Long term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*, 23, 1461- 1466.
- Goodlad, R. A., Ratcliffe, B., Lee, C. Y., & Wright, N. A. (1995). Dietary fibre and gastrointestinal tract: differing trophic effects on muscle and mucosa of the stomach, small intestine and colon. *European Journal of Clinical Nutrition*, 49, 178-181.
- Göncü, B. (2016). Süt endüstrisinde liflerin kullanım olanakları. *Batman Üniversitesi Yaşam Bilimleri Dergisi*, 6, 198-205.
- Green, C. J. (2001). Fibre in enteral nutrition. *Clinical Nutrition.*, 20, 23-39.
- Hopping, B. N., Erber, E., Grandinetti, A., Park, S. Y., Kolonel, L. N., & Maskarinec, G. (2010). Dietary fiber, magnesium, and glycemic load alter risk of type 2 diabetes in a multiethnic cohort in Hawaii. *The Journal of Nutrition*, 140(3), 68-74.
- Howarth, N. C., Saltzman, E., Roberts, & S. B. (2001). Dietary fiber and weight regulation. *Nutrition Reviews*, 59, 129-139.
- Izydorczyk, M. S., McMillan, T. (2019). Chapter 27 - Barley β -Glucans and β -Glucan-Enriched Fractions as Functional Ingredients in Flat and Pan Breads. *Flour and Breads and their Fortification in*

- Health and Disease Prevention (Second Edition). Academic Press. 347-363.
- Jimenez-Colmenero, F., Carballo, J., & Cofrades, S. (2001). Healthier Meat and Meat Products: Their Role as Functional Foods. *Meat Science*, 59, 5-13.
- Kaczmarczyk, M. M., Miller, M. J., & Freud, G. G. (2012). The health benefits of dietary fiber: beyond the usual suspects of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer. *Metabolism*, 61, 1058-1066.
- Kalkwarf, H. J., Bell, R. C., Khoury, J. C., & Gouge, A. L. (2001). Miodovnik M. Dietary fiber intakes and insulin requirements in pregnant women with type 1 diabetes. *Journal of the American Dietetic Association*, 101, 305-310.
- Karlı, K. (2017). Diyet posasının hastalıklar ile olan ilişkisi. *Sağlık Bilimleri ve Yaşam Dergisi*, 2(2), 6-17.
- Khaw, K. T., Wareham, N., Luben, R., Bingham, S., Oakes, S., Welch, A., & Day, N. (2001). Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ*, 322, 15-20.
- Köksel, H., & Özboy, O. (1993). Besinsel liflerin insan sağlığındaki rolü. *Gıda*, 18, 309-314.
- Mann, J. I., & Cummings, J. H. (2009). Possible implications for health of the different definitions of dietary fibre. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease*, 19, 226–229.

- Marlett, J. A. (1992). Content and composition of dietary fiber in 117 frequently consumed foods. *Journal of the American Dietetic Association*, 92, 175-186.
- Marlett, J. A., McBurney, M. I., & Slavin, J. L. (2002). Position of the American Dietetic Association: Health implications of dietary fibre. *Journal of the American Dietetic Association*, 102, 993-1000.
- Mut, Z., Doğanay, Ö., Köse, E., & Akay H. (2017). Bazı ekmeklik buğday (*Triticum aestivum* L.) çeşitlerinin tane verimi ve kalite özelliklerinin belirlenmesi. *Anadolu Tarım Bilimleri Dergisi*, 32, 85-95.
- Mudgil, D., & Barak, S. (2013). Composition, properties and health benefits of indigestible carbohydrate polymers as dietary fiber: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 61, 1-6.
- Nilüfer, D., & Boyacıoğlu, D. (2003). Süt ürünlerinde diyet liflerinin ingrediyen olarak kullanımı. Seyes, Süt Ürünlerinde Yeni Eğilimler Sempozyumu. 22- 23 Mart İzmir, s:47-48.
- Ocaktan, M. E. (2018). Tohum Lifleri ve Sağlık. *Gidaların Sağlık Etkileri Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Public Health - Special Topic.* ;4(1):23-30.
- Prakongpan, T., Nitithamyong, A., & Luangpituksa, P. (2002). Extraction and Application of dietary fiber and cellulose from pineapple cores. *Journal of Food Science*, 67, 1308-1313.

- Reddy, B. S., Engle, A., Simi, B., & Goldman, M. (1992). Effect of dietary fiber on colonic bacterial enzymes and bile acids in relation to colon cancer. *Gastroenterology*, 102, 1475-1482.
- Rehinan, Z., Rashid, M., & Shah, W. H. (2004). Insoluble dietary fibre components of food legumes as affected by soaking and cooking processes. *Food Chemistry*, 85, 245- 249.
- Saldamlı, İ. (1998). *Gıda Kimyası*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, s:587.
- Samur, G., & Mercanlıgil, M. (2008). *Diyet Posası ve Sağlık*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölüm, Ders Kitabı, s:34.
- Scheppach, W., Luehrs, R., Melcher, R., Gostner, A., Schaubert, J., Kudlich, T., ... Menzel, T. (2004). Anti inflammatory and anticarcinogenic effects of dietary fibre. *Clinical nutrition Supplement*, 1, 51-58.
- Slavin, J. (2013). Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients* 5, 1417-1435.
- Thebaudin, J. Y., Lefebvre, A. C., Harrington, M., & Bourgeois, C.M. (1997). Dietary fibres: Nutritional ve technological interest. *Trends in Food Science & Technology*, 8, 41- 48.
- Theuwissen, E., & Mensink, R. P. (2008). Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease. *Physiology & Behavior*, 94, 285-292.
- Torre, M., Rodriguez, A. R., & Saur-Calixto, F. (1991). Effects of dietary fiber and phytic acid on mineral availability. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 30, 1-22.

- Tungland, B. C., & Meyer, D. (2002). Nondigestible oligo-and polysaccharides (dietary fiber): their physiology and role in human and food. *CRFSFS*, 3, 73-92.
- Turhan, S., Sağır, İ., & Üstün, N. S. (2005). Utilization of hazelnut pellicle in low-fat beef burgers. *Meat Science*, 71, 312-316.
- Williams, C. I., Bollella, M., & Wynder, E. L. (1995). A new recommendation for dietary fiber intake in childhood. *Pediatrics*, 96, 985-988.

BÖLÜM 4
BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI, İMMÜN SİSTEM ve
BESLENME ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dyt. Didem GENÇAL¹
Doç. Dr. Yahya ÖZDOĞAN²

¹ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sarıyer Ek Hizmet Binası, İstanbul, Türkiye. dytdidemgencal@gmail.com

² Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye. yozdogan@ybu.edu.tr

GİRİŞ

İnsan organizması %10.0 insan ve %90.0 mikrobiyal hücrelerin birleşiminden oluşmaktadır. Mikrobiyal hücreler ve insan hücreleri zaman içerisinde birlikte gelişmiş ve metabolizmaları ayrılmaz bir şekilde birbirine karışmıştır. Bazı tek hücreli canlılar, bakteriler ve virüslerin bir araya toplanması ile mikrobiyota oluşmaktadır (Yıldırım ve Altun, 2014).

Bağırsak mikrobiyotası trilyonlarca mikroorganizmadan oluşur. İnsan fetüsü başta steril haldedir ancak doğum anında anneden ve çevreden gelen bakterilerce kolonize olur ve ek gıdaya geçilene kadar çeşitli değişikliklere uğrar (Yıldırım ve Altun, 2014). Sağlıklı bir yetişkinin bağırsağında 100 trilyon (10^{14}) dan fazla bakteri bulunmaktadır (Koboziev et al., 2014), bu da bir insandaki bütün ökaryotik hücrelerin birleşmesinden 10 kat daha fazla bir sayı anlamına gelmektedir (Musso et al., 2011). Bu mikrobiyota konağın gerçekleştiremeyeceği pek çok biyokimyasal ve metabolik fonksiyonlara katkıda bulunması ve büyüklüğü nedeniyle insan nükleer genomunun boyutunu aşmaktadır. Bu nedenle insanlar tarafından bir “süper organizma” olduğu düşünülmektedir (Spor et al., 2011). Bağırsak mikrobiyotası konakta sanal bir organ olarak da kabul edilebilir (Koboziev et al., 2014).

Mikrobiyota; deri, ağız boşluğu, genitoüriner, sindirim ve solunum yolları dahil dış ortama maruz kalan hemen hemen bütün vücut yüzeylerinde kolonize olur. Bugüne kadar, en yoğun kolonize oldukları organ gastrointestinal(GI) yoldur, özellikle kolonun insan

vücudundaki bütün mikropların %70'inden fazlasını içerdiği tahmin edilmektedir (Ley et al., 2008).

Gastrointestinal yol boyunca aerobik ve anaerobik bakteriler farklı bir dağılım gösterir (Koboziev et al., 2014). Proksimalde, kolonize olmuş aerobik ve/veya fakültatif anaerobik bakteri yüzdesi ince bağırsağın distali ve kolondakinden daha yüksektir. Bu durumda, GI yolun distal kısmında anaerobik bakteriler aerobik bakterilerden 2-3 kat daha yaygın bulunmaktadır (Koboziev et al., 2014). Bağırsak mikrobiyotasının yoğunluğu ve içeriği, beslenme şekli, yaş, ilaç kullanımı, coğrafik köken, doğum şekli ve yaşam tarzı gibi faktörlerden etkilenir (Yıldırım ve Altun, 2014).

Uzun yıllardan beri bağırsaktaki mikroorganizmaların sınıflandırılması için çok çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Son yıllarda geliştirilen daha ucuz ve verimli bir yöntem olan 16S rRNA sekanslama yöntemi ile yeni türlerin bulunması ve sınıflandırılması hızlanmıştır (Petrosino et al., 2009). Yakın zamana kadar yapılan araştırmalara göre 1000'den fazla farklı tür olduğu tahmin edilmektedir (Koboziev et al., 2014). Bütün bağırsak bakterilerinin %90'ından fazlası Bacteroidetes ve Firmicutes filumlarına ait olmasına rağmen, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia ve Cyanobacteria filumları ile ilişkili az ama önemli sayıda bakteri de insan bağırsağında bulunmaktadır (Lozupone et al., 2012). Kommensal enterik bakterilere ek olarak, bağırsak bir katrilyondan (10^{15}) fazla bakteriyofaj ve virüse bunların yanı sıra önemli miktarda arke ve mantara da ev sahipliği yapmaktadır. Her ne kadar sağlıklı insan bağırsağı oldukça sabit mikroorganizma toplulukları içerse de , bu

farklı popülasyonlar bireyler arasında oldukça değişkenlik gösterebilir (Koboziev et al., 2014).

Konak hücreler ve bağırsak mikrobiyota birbiri ile yakından bağlantılıdır. GI yol boyunca her bir farklı anatomik bölge kendi fizikokimyasal durumları ile karakterizedir ve bu değişik durumlar mikrobiyota üzerinde seçici bir baskı oluşturmaktadır. Gut mikrobiyotanın bileşimi bağırsak hareketi, pH, redoks potansiyeli, besin maddeleri, konak hücrelerin sekresyonları gibi pek çok fizikokimyasal koşuldan etkilenir (Xie ve Jia, 2015).

Konak ve mikrobiyota arasında kommensal bir ilişki vardır. Yani konak mikrobiyal büyüme için zengin bir çevreye sahip iken, mikrobiyal topluluklar da konak hücrelere zarar vermediği gibi katkıda bulunabilir (Koboziev et al., 2014). Bu katkılardan bazıları şunlardır: Konak dengesinde, bağışıklık sisteminde, toksik maddelerin vücuttan atılmasında, mikrobesein sentezinde ve çeşitli enzimatik tepkimelerde önemli rolleri vardır (Yıldırım ve Altun, 2014). Mikrobiyotanın önemli etkilerinden bir tanesi de alınan besinlerden verimli bir şekilde kalori elde edilmesini sağlamasıdır. Ayrıca mikrobiyota CO₂, H₂, bazı B vitaminleri, Kvitamini, metan gazı ve amonyak-üre dönüşümünü gerçekleştirir (Kinross et al., 2008).

OTOİMMÜN HASTALIK NEDİR?

İmmün sistemin önemli bir fonksiyonu, öz olanı olmayandan ayırt etmektir. Otoimmünite, immün tolerans mekanizmalarının bozulmasına bağlı olarak gelişir. Bazı zamanlarda doğal savunma hücreleri vücudun kendi hücrelerini yabancı olarak algılar ve saldırıp

vücut hücrelerini öldürmeye çalışır. Bu olaya otoimmün hastalık denir. Bu hastalıklarda otoimmün hastalığın mekanizmasından bağımsız olarak, dolaşımında otoantikolar vardır (Polat, 2014).

BAĞIRSAK MİKROBIYOTASI VE İMMÜN SİSTEM

İnsan bağırsağındaki mikrobiyal hücreler sağlığın geliştirilmesinde ve hayat boyunca korunmasında önemli bir faktördür (Börnigen et al., 2013). Bu mikrobiyal hücrelerin kritik fonksiyonlarından biri immün sistemin gelişimini destekleme yetenekleridir. Bağırsak mikrobiyotası yakınında yer alan lenf dokularını uyararak zararlı mikroorganizmalara karşı antikor üretilmesini sağlar (Sathyabama et al., 2014).

Kommensal bakteriler kusurlu T ve B hücre fonksiyonları, yetersiz gelişmiş lenfoid dokuları, düşük sayıda CD4⁺ T hücreleri dolaşımı, azalmış antikor üretimi gibi bütün bu olumsuzlukları düzeltebilirler. Bağırsak mikroorganizmaları ile kolonizasyon immün yanıtın böylece de bu mikropların beraberlerinde getirebilecekleri inflamasyonun önlenmesine yardımcı olur (Chung et al., 2012).

Kommensal bakteriler bağırsakta çeşitli fonksiyonlar gerçekleştirir: dirençli polisakkaritlerin yıkımında kritik rol oynar, K vitaminin gibi önemli besin öğelerini sentezler ve patojenik mikroorganizmaların invazyonuna karşı önemli koruyucu bir tabaka (bariyer) oluşturur. Bağırsak mikrobiyotası bağırsak bariyer fonksiyonunu modüle ederek konağın immün ya da inflamatuvar durumunu ve immün yanıtın gelişmesini etkiler. Bariyer

fonksiyonlarında önemli rol oynayan çeşitli bağırsak mikrobiyal özellikleri tanımlanmıştır. Bunlar: Lactobacilli LGG'den p40, protein sekresyonu sitokin aracılı apoptosizi ve bağırsak epitelyum bariyerindeki bozulmayı iyileştirir ve Escherichia coli Nissle'den flagellin sekresyonu epitel hücrelerde b-defensin 2 uyarımı ile ilişkilidir (Schlee et al. 2007).

Bağırsak mikrobiyotasının konak immün sisteminin gelişimi ile doğrudan etkili olduğu, immunoglobulin (Ig) A uyarısında ve oluşum merkezlerinde anahtar rol oynadığı, bağırsakta Th1, Th17 ve regülatör T hücre (Treg) gelişimini sağladığı gösterilmiştir (Kosiewicz et al., 2014).

Kommensal bakterilerin immün toleransı uyarma mekanizması tam olarak açıklanamamıştır ancak bazı enterik bakterilerin bağırsakta koruyucu CD4⁺ T yardımcı hücrelerinin sıklığını ve sayısını uyarma yeteneğine sahip olduğu açıktır. Örneğin, segmentli lifli bakterilerin (SFB) bağırsakta, otoimmün doku hasarında önemli rolü olan Th17 hücrelerinin uyarılması için gerekli olduğu gösterilmiştir. Bu gram pozitif bakteriler, IL-17, IL-22 ve IL-21 sekresyonları aracılığıyla mantar ve bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlardan konağı etkili bir biçimde koruyan T efektör hücrelerinin bulunduğu ince bağırsağın propriya tabakasında Th17 hücre farklılaşmasını uyarır (Ivonov et al., 2009). Buna ek olarak, bazı Th17-türevi sitokinler (IL-22) epitel hücrelerin sıkı bağlantılarını artırırken bunun yanında musin ve antimikrobiyal protein üreterek bağırsakta patojenik invazyon olasılığını oldukça azaltır (Koboziev et al., 2014).

Son birkaç yıl içinde, pek çok rapor bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliğin T hücre efektörlerinin uyarımını kolaylaştırarak otoimmün/inflamatuar hastalıkların gelişmesine neden olabildiğini göstermiştir (Xie ve Jia, 2015). Bu çalışmalar bazı spesifik bağırsak bakterilerinin Th17 ve Treg yanıtını etkileyerek hem hastalık gelişimine hem de hastalıktan korunmaya neden olabileceğini göstermiştir.

Pek çok bireyin, çok büyük sayılarda bağırsak mikrobunun varlığında sağlıklı olmayı devam ettirmesi, vücut dengesinin korunması bağırsak immün sisteminin etkisinin bir kanıtıdır (Koboziev et al., 2014). Bağırsak mikrobiyotası ve immün sistem arasında kompleks bir etkileşim vardır. İmmün sistemin düzgünce gelişmesi için gut mikrobiyotasının elzem olduğu bilinse de aynı zamanda immün sistem hücreleri de bağırsak mikrobiyotasının bileşimini etkilemektedir (Kosiewicz et al., 2014). Eğer denge bozulursa, kronik bağırsak inflamasyonu ve bunun sonunda doku hasarı (disbiosis) meydana gelir. İnsan mikrobiyomu ve immün sistem arasında doğrudan bir bağlantı olması nedeniyle bağırsak mikrobiyotası pek çok otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (Börnigen et al., 2013).

OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı (ÇH), gluten içeren gıdaların tüketilmesiyle ortaya çıkan genetik altyapılı otoimmün bir hastalıktır. Gluten buğday, çavdar, yulaf, arpa gibi tahıllarda bulunan bir proteindir. Glutenin alkolde çözülebilen parçası olan prolamin hastalığa neden olmaktadır (Örün, 2005).

İnsan lökosit antijenleri (HLA) hücre yüzeylelerinde bulunan ve yabancı antijenleri tanıyıp bağlayan moleküllerdir. Bağladıkları antijenleri daha sonra immün sistem hücrelerine sunarak immün yanıtın başlamasını sağlarlar (Zevit ve Shamir, 2014). Bu HLA molekülleri, gluten peptidleri için yüksek duyarlılığa sahiptir ve çölyak hastalarında HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genlerinde bozukluk vardır. Bu sebeple, çölyak hastaları gluten içeren bir besin tükettiklerinde, şiddetli bir immün yanıt oluşur ve bağırsaklarda hücre hasarına yol açar. Bunun sonucunda bağırsak mukozasının kronik inflamasyon süreci başlamış olur ve bu süreç villüs atrofi ile sonlanır (Stakheev ve Vannucci, 2014)

Çölyak Hastalığı ve Bağırsak Mikrobiyotası

Yapılan son çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının çölyak hastalığında (ÇH) potansiyel bir rolü olabileceğini göstermiştir (Schippa et al., 2010). Gastrointestinal yol, konak bakteriler için bağlanma bölgesi sağlayan karbonhidrat yapıdaki bir mukus glikokaliks tabakası ile kaplıdır. Karbonhidrat ekspresyonlarındaki

kalıtsal farklılıklar, bireylerin çölyak hastalığına duyarlılığını etkileyen bazı bakteri suşlarının kolonize olmasına neden olabilir. Ayrıca, bazı bakteri türlerinin varlığı da karbonhidrat ekspresyonundaki değişiklik nedeniyle genetik geçmişten bağımsız olarak ÇH için yatkınlık oluşturan çevre değişikliklerine neden olabilir (Beres et al., 2014).

Çölyak hastalarında, sağlıklı kişilerle ve glutensiz diyet (GFD) yapan hastalarla karşılaştırıldığında yararlı bakterilerin zararlı bakterilere oranı anlamlı derecede düşüktür. Çünkü aktif çölyak hastalarında, zararlı gram negatif bakterilerin (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Escherichia (E.) coli*) arttığı, koruyucu özelliği olan *Lactobacilli* and *Bifidobacteria* türlerini içeren gram pozitif bakterilerin ise azaldığı gözlemlenmiştir. *E. coli*'nin hastalığın aktif fazında oluşan mukozal lezyonlarla ve atrofiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Nadal et al., 2007). Bu disbiosisin yalnızca GFD sonrası kısmen düzeltilebileceği rapor edilmiştir (Olivares et al., 2014).

GFD'in etkisini ölçen bir çalışmada, sağlıklı kişilere bir aydan fazla GFD uygulandığı zaman çölyak hastalarındaki sonucunun aksine, sağlıklı kişilerde yararlı bağırsak bakteri populasyonlarının azaldığı gösterilmiştir (De Palma et al., 2009).

Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet (T1D) ya da insülin bağımlı diyabet, pankreasın Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinin hasarı sonucu insülin sekresyonun çok az olduğu ya da hiç olmadığı otoimmün bir hastalıktır (Van Belle et al., 2011). β hücre kaybı ile vücut, kan glukoz seviyesinin kontrolünü kaybeder, hipoglisemi, ketoasidoz ve zamanla körlük, renal

bozukluk ve kardiyovasküler hastalıklara yol açabilir (Nielsen et al., 2014).

T1D'in kesin nedenleri tam olarak anlaşılmamıştır, ancak genetik yatkınlık, otoimmünite ve çevresel faktörlerin birleşmesinden oluşuyor gibi görünmektedir (Nielsen et al., 2014). Enterovirüsler, bağırsak mikrobiyotası, inek sütü, gluten ve D vitamini eksikliği T1D gelişimini tetikleyen önemli çevresel faktörler arasındadır (Kara, 2012).

Tip 1 Diyabet ve Bağırsak Mikrobiyotası

Yapılan son çalışmalarda bağırsak mikrobiyotasının hastalık gelişiminde rol oynadığı bulunmuştur (Tai et al., 2015).

T1D gelişimi ile bağırsak mikrobiyotasının bu ilişkisi artan bir ilgi ile karşılanmaktadır. Çeşitli türde kanıtlar bağırsak mikrobiyotasının yalnızca T1D gelişiminde önemli bir faktör olmadığını aynı zamanda bağırsak mikrobiyota manipülasyonunun T1D gelişimini geciktirmek hatta belki engellemek için olası bir seçenek olduğunu göstermektedir (Nielsen et al., 2014).

Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve gelişimi, genetik ve çevresel faktörler arasındaki hassas etkileşim ile belirlenir. Çeşitli çalışmalar sağlıklı çocuklar ve β hücre otoimmünitesi veya T1D olan çocuklar arasında bağırsak mikrobiyotalarında farklılıklar olduğunu rapor etmiştir (Nielsen et al., 2014).

Sağlıklı çocuklar ve anti-adacık hücre otoimmünitesi gelişen çocuklar arasında bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinde anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, çeşitli çalışmalar β hücre

otoimmüncesinin ve T1D'in düşük bağırsak mikrobiyota çeşitliliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Giongo et al., 2011).

Vakalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında genelde Bacteroides filumlarının miktarının fazla olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Nielsen et al., 2014).

Sağlıklı kişilerin bağırsak mikrobiyotasının büyük bir kısmını oluşturan Prevotella ve Akkermansia gibi müsini azaltan ve Faecalibacterium ve Roseburia gibi bütirat üreten bifidobakterilerin, vakalar ile karşılaştırıldığında koruyucu bir rol oynadıkları belirtilmiştir.

Bacteroides türlerinin büyümeleri azaltıldığında veya epitel hücreler üzerindeki translokasyonu azaltıldığında inflamasyonun da azaldığı gösterilmiştir (Brown et al., 2011).

SFB, T yardımcı hücrelerinin olgunlaşmasını etkileyen ve bağırsak Th17 hücrelerini uyaran, konak immün sisteminin gelişiminde güçlü etkiye sahip bir bakteridir ve yapılan hayvan deneylerinde, NOD kadın farelerde T1D gelişimine karşı koruyucu ilişkisi bulunmuştur (Kriegel et al., 2011).

Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA) etiyolojisi bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır. Dünya çapında görülme sıklığı yaklaşık %1'dir. RA için ana nedensel faktör immünolojik disregülasyonun neden olduğu inflamasyondur (Taneja, 2014).

RA'de eklemlerin sinovyal membranlarında kronik inflamasyon vardır. Hastalık genelde ilk olarak parmak eklemlerinde şişlik ve ağrı

ile belirti gösterir. Sonrasında omuz, diz, dirsek gibi büyük eklemler etkilenir. Aktif inflamatuvar aracı maddeler kırık ve kemikte hasara neden olurlar. Eklemlerdeki aşınmalar ve ağrılar önemli ölçüde hareket azalmasına neden olabilir. Daha ileri zamanlarda ise diğer organlar ve vücudun diğer bölümleri etkilenebilir (Gültekin, 2005).

Romatoid Artrit ve Bağırsak Mikrobiyotası

RA'li hastalardan alınan fekal örneklerde çeşitli bağırsak bakterilerinin dengesinin bozulması ve sinoviyal sıvı örneklerinde bazı yararlı bağırsak bakterilerinin DNA'larının bulunması, bağırsak mikrobiyotasının RA oluşumunda önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir (Koca, 2015).

RA yatkınlığı çevresel faktörler ile ilişkili bulunmuştur (Luckey et al., 2013). Konak genotipi, sigara, enfeksiyonlar, hormonlar ve yaş gibi RA gelişimini etkileyen bütün faktörler bağırsak mikrobiyotasını da etkilemektedir (Taneja, 2014).

İnsanlarda, bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde yaş ile meydana gelen değişiklikler artan patojenlerle ilişkili bulunmuştur. Bu değişiklikler, metabolik fonksiyonların kazanımına ya da kaybedilmesine, bağırsak nedenli dengesizliğe yol açabilir (Rampelli et al., 2013). Sigara içen RA hastalarının bağırsaklarında düşük mikrobiyal çeşitliliğin disbiosise neden olabileceği, sigarayı bırakmanın çeşitliliği arttırarak bağırsak mikrobiyal bileşimini değiştirebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle bağırsak, anormal immün yanıtın neden olduğu artrit ile ilişkili genetik ve çevresel faktörler ile bağlantılı olabilir (Taneja, 2014).

RA hastalarının mikrobiyota bileşimini açıklayan çok az çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada, RA hastalarında Bifidobacteria and Bacteroides türlerinin sayılarının azaldığı gösterilmiştir. Son yapılan başka çalışmada ise eski RA hastalarında bazı Lactobacillus türlerinin miktar ve çeşitleri ile ilişkili bulunmuştur (Bach ve Arroya, 2014).

Multiple Skleroz (MS)

Multiple skleroz (MS) daha çok erişkinliğin ilk dönemlerinde görülen, genelde ataklar ve düzelmelerle devam eden, santral sinir sisteminin ilerleyici, miyelin hasarı ile karakterize ve otoimmün bir hastalıdır (Kurban vd., 2010). MS'in en yaygın belirtileri yorgunluk, uyusukluk, koordinasyon eksikliği, vertigo, mesane, bağırsak ve cinsel işlev bozukluğu, görme işlevinde azalma, baş dönmesi, ağrı, emosyonel stres ve depresyon da dahil olmak üzere hem gri ve beyaz cevher hastalıkları ile bağlantılıdır (Kasper ve Reparez, 2014).

Hastalığın tam olarak nedeni bilinmemektedir. Ancak çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimlerinin neden olduğu düşünülmektedir. Genetik altyapısı olan kişilerde, viral ya da bakteriyel etmenlerin hastalığın başlamasında ya da tetiklenmesinde etkili olduğu kabul edilmektedir (Kurban vd., 2010).

Multiple Skleroz ve Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak ve beyin arasında güçlü bir haberleşme ağı vardır. Beyinden bağırsağa giden bilgi miktarına oranla bağırsaktan beyne giden bilgi miktarı çok daha fazladır. Bu nedenle bağırsakta meydana

gelen sorunların SSS'ni etkileyip hastalıkların oluşumunda rol oynamaları kaçınılmazdır.

Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma SSS hastalıklarının büyük bir bölümünde bağırsak mikrobiyotasında bozukluk olduğunu ortaya koymuştur (Bhargava ve Mowry, 2014).

Bağırsak mikrobiyotası ve SSS hastalıkları arasındaki ilişkiye göre; mikrobiyota SSS hastalıklarında beslenmeyi sağlamak yerine önemli bir toksin kaynağı oluşturmaktadır. Mikrobiyotanın bozulması ile sayıları artan zararlı mikroorganizmalar bağırsak duvarını bozarak kana geçip oradan da beyne giderler ve toksinler nedeniyle beynin normal fonksiyonlarını yerine getirmesini engellerler (Bhargava ve Mowry, 2014).

Zararlı mikroorganizmalar bir yandan vitamin, n-3 yağ asitleri ve aminoasitler gibi besleyici maddelerin emilimini azaltarak, diğer yandan da otoimmüniteyi stimüle ederek sinir sisteminin bütünlüğünü bozarlar (Bhargava ve Mowry, 2014).

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda, yeni MS tanısı almış hastalarda insan bağırsak mikrobiyotasının tip b clostridium perfringens tarafından kolonize olduğu gösterilmiştir. Bu patojen tarafından üretilen epsilon toksini nöronal ve oligodendrosit hasarına yol açan, kan-beyin bariyer bozulmasına neden olarak mikroanjiopatiye yol açabilir (Rumah et al., 2013). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MS hastalarının serumlarında epsilon toksinine karşı üretilen antikor sayısı yüksek bulunmuştur (Wang ve Kasper, 2014).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MS hastalarında arke (Methanobrevibacter)

konsantrasyonunun fazla olduğu, *Butyricimonas* (*Bacteroidetes* filumu) ve *Lachnospiraceae* (*Firmicutes* filumu) konsantrasyonlarının ise düşük olduğu gösterilmiştir (Jhangi et al., 2014). Başka bir çalışmada, yine kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MS hastalarında *Faecalibacterium prausnitzii* miktarında azalma olduğu gösterilmiştir (Mowry et al., 2012).

KRONİK İNFLAMATUAR HASTALIKLAR

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH)

İnflamatuvar bağırsak hastalığı genetik, immünite ve çevresel faktörler arasındaki kompleks bir etkileşim sonucunda meydana gelebilen kronik gastrointestinal bir hastalıktır (Leone, Cham et al., 2014). İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), kronik inflamasyonun major 2 formu olan ülseratif kolit (ÜK) ve crohn hastalığını (CH) içermektedir (Özkan, 2005).

Chron's hastalığı ağızdan anüse kadar bütün gastrointestinal yol boyunca gelişebilir, ancak vakaların çoğunda özellikle ileum ya da kolonu tuttuğu gösterilmiştir (Leone et al., 2014). CH ile ilişkili inflamasyon; bağırsak interstisyumunda, çok yüksek sayılarda miyeloid hücrenin yanı sıra Th1 ve Th17 efektör hücrelerinin varlığı ile karakterize, aralıklı ve transmural yapıdadır. ÜK ile ilişkili inflamasyonda ise, tanımından anlaşılacağı gibi, kalın bağırsağın mukoza kısmını etkileyen inflamatuvar infiltrat kolonu tutar. Enterik bakterilere normal immün yanıt regülasyonunda bozukluk nedeni ile sürekli uyarı sonucu artan inflamatuvar sitokinler, reaktif oksijen ve nitrojen türleri doğrudan veya dolaylı olarak erozyon, ülserasyon,

fibrozis ve ödeme yol açarak bağırsak dokusuna zarar verebilir. Yani, bağırsak mikrobiyotasının bileşenlerine kontrolsüz immün yanıt Chron's hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) de gözlemlenen inflamatuvar doku hasarının patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (Koboziev et al., 2014).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve Bağırsak Mikrobiyotası

Genetik olarak yatkın kişilerde enterik mikropların IBH patogeneğinde rol alabileceği konusunda giderek artan kanıtlar olmasına rağmen, patojenik mikroorganizmaların CH veya ÜK'e neden olduğu hakkında yeterli kanıt yoktur.

Ne CH ne de ÜK klasik otoimmün hastalıklar değildirler. Yani bu hastalıkların bağırsak hücrelerinin kendi antijenlerine yönelik kontrolsüz immün yanıtına bağlı oluştuklarına dair bir kanıt yoktur. Ancak eğer bireyin bütün hayatı boyunca bağırsaklarında bulunan ve sayıca kendimizinkinden önemli ölçüde fazla olan bu mikrobiyal hücreleri de "bağırsağın kendi hücreleri" olarak kabul edersek, IBH'yi otoimmün bir hastalık olarak yeniden sınıflandırmamız gerekebilir (Mathis ve Beniost, 2011).

Çeşitli çalışmalarda IBH olan hastalarda luminal mikrobiyota bileşiminde belirgin değişiklikler (disbiosis) olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmaların çoğunda mikrobiyal çeşitliliğin, özellikle Firmicutes and Bacteroidetes filumlarının azaldığı gösterilmiştir (Koboziev et al., 2014).

Çeşitli araştırmacı grupları Firmicutes filumunun bir üyesi olan, bütirat üreten *Faecalibacterium Prausnitzii* bakterilerinin anlamlı

şekilde azaldığını onaylamıştır. Bütirat üreten bu tip kommensallerin mukozal bariyer fonksiyonunu ve bağırsak mukus üretimini arttırtarak, immunosüpresif sitokinlerin (örn; IL-10) üretimini uyararak ve proinflamatuvar madyatörlerin üretimini azaltarak bağırsak üzerinde koruyucu bir etki oluşturduğu gösterilmiştir (Smith et al., 2013).

Bacteroides fragilis gibi bazı *Bacteroides* üyelerinin azalması ile birlikte koruyucu/anti-inflamatuvar etkilerinin de azalması nedeniyle kronik bağırsak inflamasyonunun uyarılmasına ve/veya sürdürülmesine neden olabileceği gösterilmiştir (Koboziev et al., 2014).

Firmicutes ve *Bacteroidetes* filumlarında gözlemlenen azalmanın aksine, araştırmacılar aktif IBH olan hastalarda *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* filumları ile ilişkili üyelerin arttığını rapor etmiştir (Chassaing et al., 2011).

IBH olan hastalardan toplanmış dışkı örneklerinde *Clostridium boltae* ve *Clostridium symbiosum* bakterilerinin de miktarı yüksek çıkmış olsa da, bu bulguların anlamı ve önemi şu anda tam belli değildir (Lozupone et al., 2012).

Ateroskleroz

Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan ateroskleroz, genetik olarak yatkın kişilerde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan inflamatuvar bir hastalıktır (Dursunoğlu ve Evrengül, 2004).

Ateroskleroz ve Bağırsak Mikrobiyotası

Klasik otoimmün hastalıklara ek olarak, enterik mikrobiyotanın kronik inflamatuvar bir hastalık olan ateroskleroz gelişiminde de önemli rol oynadığı öne sürülmektedir (Koboziev et al., 2014).

Son zamanlarda, bağırsak mikrobiyotası ve ateroskleroz arasında yeni bağlantılar kurmak için sürdürülen çok sayıda çalışma vardır (Drosos et al., 2015). Ateroskleroz ve bağırsak mikrobiyotası arasında, KAH için önemli risk faktörleri olan obezite, dislipidemi ve diyabet üzerinden gelişen dolaylı bir ilişki ve kolin, fosfatidilkolin, betain ve L-karnitin gibi maddelerin metabolizması üzerinden gelişen doğrudan bir ilişki söz konusudur.

Çoğu çalışma bu doğrudan ilişkide; kolin, fosfatidilkolin, betain ve L-karnitin gibi maddelerin metabolizması tarafından üretilen trimetilamin oksit (TMAO)'in rolü olduğunu düşündürmektedir. Maddeler yendikten sonra bağırsak mikrobiyotası tarafından TMAO'nun bir kısmı trimetilamin (TMA) ve dimetilamin(DMA)'e dönüştürülür. DMA ince bağırsaktan geri emilir ve sonra asıl olarak idrar yolundan atılır. TMA daha sonra kan akışı içerisinde emilir ve karaciğere aktarılır, burada flavin-içeren monooksijenaz form 3 (FMO3) tarafından TMAO'ya okside edilir. Geniş klinik kohortlarda, kolin, TMAO ve betain kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için olası risk olarak gösterilmiştir (Drosos et al., 2015).

Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, şimdiki kadar yalnızca bir tane spesifik mikrobiyal tür (Collinsella) ateroskleroz hastalarında

yüksek bulunmuştur. Ayrıca, çeşitli bakteri grupları KVH risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur (Tang et al., 2013).

DİYETİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI ÜZERİNE ETKİLERİ

Yaşam tarzı ve diyet, ileride, konağın sağlık ve iyiliğini korumak için gerekli, insan bağırsak mikrobiyotasının özellik ve yapısını etkileyecektir (Dore ve Blottiere, 2015).

Diyet geçiş zamanına ve pH'ına göre, bağırsak çevresi üzerinde belirgin bir etki yaratabilir. 3 temel makro besin ögesinin alımındaki değişiklik, mikrobiyotanın bileşimini anlamlı derecede etkileyebilir (Lynch ve Jeffery, 2015).

Wu vd., yaptığı mikrobiyota bileşimi üzerinde uzun dönem diyetin etkisini araştıran bir çalışmada, bitkisel ürünlerin alımının yüksek olduğu diyet Prevotella türlerindeki artış ile ilişkili bulunurken, hayvansal ürünlerin alımının yüksek olduğu diyet Bacteroides türlerindeki artış ile ilişkili bulunmuştur (Wu et al., 2011). Sağlıklı yaşlı bireyler arasında yapılan benzer bir çalışmada, bu kişilerin bağırsak mikrobiyotasında Prevotella cinsine ait bakteri türlerinin fazla miktarda olduğu bulunmuştur (Claesson et al., 2012).

Nişasta dışındaki bitki polisakkaritleri, hücre zarının önemli yapısal ve biyolojik bileşenleridir ve nişasta olmayan polisakkaritler olarak bilinirler. Bu yapısal bileşenler insan endojen enzimleri tarafından hidrolize edilemez. Bunun yerine, simbiyotik bağırsak mikrobiyotası ve konak arasında gelişen, bu ek enerji kaynağına erişmek yeteneğine sahip kompleks bir mutual ilişki sayesinde vücudun

günlük enerji gereksinmesinin %10 kadarına katkı sağlayabilir (Lynch ve Jeffery, 2015). Hayvan modellerinde, sistemik endotoksin üretimi ve düşük seviyede inflamasyon yüksek yağlı beslenme ile ilişkili bulunurken aynı zamanda zararlı amonyak, âmin, fenol ve indollerin üretiminden ve çürümeden sorumlu olan Bacteroides ve Clostridium türlerindeki artış nedeniyle bağırsağın proteolitik aktivitesinin yükseldiği düşünülmektedir.

Yüksek yağ, yüksek protein, düşük kompleks karbonhidrat diyetleri potansiyel karsinojenik yan ürünleri üreten mikrobiyal hücrelere katkıda bulunur (Russell et al., 2011).

Yüksek yağ ve protein alımının aksine, yüksek karbonhidrat alımı populasyonlar üzerinde sağlığa çeşitli faydalarının olduğu bilinen bağırsak mikrobiyal çeşitliliğinde artışa neden olmaktadır (Lynch ve Jeffery, 2015).

Uzun süre yüksek lifli diyet tüketiminin selüloz ve ksilen hidrolizi için gerekli bakteri genlerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Lynch ve Jeffery, 2015). Ayrıca bu diyet, proinflamatuvar gram negatif bakterilerin zararına olan ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip olduğu gösterilen epitelyum hücreleri için bir enerji kaynağı olan kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminde artış ile ilişkili bulunmuştur (Dore ve Blottiere, 2015).

Fonksiyonel besinlerin (prebiyotikler ve probiyotikler) de bağırsak bariyer fonksiyonunun ve inflamatuvar etki seviyesinin düzenlenmesinde potansiyel bir role sahip oldukları ortaya çıkarılmıştır (Dore ve Blottiere, 2015).

Probiyotikler

WHO probiyotikleri ‘yeterli sayıya ulaştığı zaman, konağın sağlığını olumlu şekilde etkileyen canlı organizmalar’ olarak tanımlıyor. Gram-negatif *Escherichia coli* suşu Nissle 1917, çeşitli laktik asit üreten *Lactobacillus* suşları ve çok sayıda bifidobakteri probiyotik ajanlar olarak sınıflandırılan temel mikroorganizmalar olarak gösteriliyor. Probiyotik bakteriler çeşitli mekanizmalar doğrultusunda patojenlerin büyümesini engelleyebilir (Lin, Chang et al., 2014). Bu olası mekanizmalar: 1) normal bağırsak mukozasının doğal bariyer fonksiyonunu artırmak, 2) immün sistemi düzenlemek, 3) patojenlerle yarışmak, 4) konak için yararlı metabolitleri ve/veya enzimatik aktiviteleri üretmek (Ceape et al., 2013).

Probiyotikler, ayrıca kısa zincirli yağ asitleri (SCFAs) üretmeleri ile karakterizedirler. Propiyonat, bütirat ve asetat gibi esansiyel yağ asitleri bağırsak mukozasının epitel hücrelerinin gelişmesine ve dolayısıyla daha sıkı bir yapı oluşturarak zararlı mikroorganizmaların lümeninden sistemik dolaşıma geçmesine engel olurlar. Bu yağ asitleri aynı zamanda beyin gelişimi ve karaciğer için oldukça önemli birer enerji kaynağıdır (Yağcı, 2013).

Yapılan çalışmalar probiyotik bakterilerin organizmamızın immün sistemini desteklediklerini göstermiştir. İlk olarak doğal immün yanıtları oluşturur ve dengelerler (Yağcı, 2013).

Probiyotik mikroorganizmalar yararlı etkilerini gösterebilmek için bağırsak duvarına tutunup, zararlı mikroorganizmalar ile besin

maddelerinin tüketimi için yarışmalar ve antimikrobiyal maddeler üretirler (Coşkun, 2006).

Probiyotik bakterilerin ayrıca metabolik etkileri ile de sağlığımıza katkıları vardır. Toksik materyalin veya kanserojenik materyalin temizlenmesinde rol oynarlar. Ayrıca folik asit, K vitamini ve yenidoğan bir organizma için çok önemli olan kısa zincirli yağ asitlerini -bütirat vs.- sentezlerler, safra asitlerinin dekonjugasyonunu sağlayarak onları enterohepatik dolaşıma geri kazandırır, dört yaş sonrası Türk toplumunda sık görülen laktaz yetersizliği durumunda mevcut laktazı aktive ederek laktoz intoleransına karşı tolerans geliştirmede katkıları vardır. Total kolesterol, LDL kolesterol sentezlerini kontrol eder, belirli miktarlarda ve her gün alındıklarında bunların seviyelerini düşürerek sağlığımıza katkıda bulunurlar (Yağcı, 2013).

Probiyotik bakterilerin sağlığımıza katkılarından bir tanesi de metabolik etkileridir. Vücudumuz için zararlı etkileri olan toksik maddelerin ve kanserojen maddelerin vücuttan atılmasını sağlarlar. Kısa zincirli yağ asitleri, K vit. ve folik asit sentezinde görev alırlar. Laktoz intoleransı gelişmesini engellerler. Düzenli alındıklarında LDL ve total kolesterol seviyelerinde azalma sağlarlar. Probiyotik bakterilerin sağlıklı bir yaşam ve hastalıkların tedavisinde vazgeçilmez bir yeri olduğu son zamanlarda yapılan pek çok çalışma ile de kanıtlanmıştır (Lin et al., 2014).

Probiyotikler gıdalar sonradan probiyotik özellik kazandırılan ve doğal olarak probiyotik özellik gösteren gıdalar olmak üzere ikiye ayrılırlar: doğal probiyotik özellik gösterenler; turşu, salamura besinler ve kıymız, kefir gibi fermente süt ürünleridir. Sonradan probiyotik

özellik kazandırılan besinler ise; meyve suları, süt ürünleri, hazır yoğurtlar gibi besinlerdir.

Doğal probiyotik ürünlere ulaşamayanlar probiyotik preparatlarını kullanabilirler. Önerilen günlük doz bir milyar ile on milyar cfu'dur. Bu preparatların kullanılmasında bildirilen bir yan etki ve sıkıntı yoktur (Lin et al., 2014).

Prebiyotikler

GİS boyunca sindirime uğramayıp kolona ulaşabilen, bazı yararlı bakterilerin miktarını ve aktivitesini artıran besin maddelerine “prebiyotik” denilmektedir (Özden, 2005). Mikrobiyotadaki yararlı mikroorganizmaların beslenmesi için prebiyotikler gereklidir (Coşkun, 2006). Kısa zincirli frukto-oligosakkaritler (PD 1-8) oligofruktoz, orta zincirli frukto-oligosakkaritler (ortalama PD 10-13, maksimum PD 63) inulin olarak adlandırılmaktadır (Morris, 2012).

İçerisinde fruktooligosakkarit bulunan temel besinler arasında muz, soğan, sarımsak ve buğday sayılabilir. Bezelye, pırasa, kuşkonmaz, yer elması, hindiba gibi sebzeler ve çavdar, arpa gibi tahıllar da diğer kaynaklar arasındadır (İnanç vd., 2005).

GOS anne sütünün anahtar bir bileşenidir ve şu anda çoğu bebek mamasına eklenmektedir. GOS suplementasyonu bifidobakteri sayısında artış ile ilişkilidir. GOS suplementasyonuna cevap kişiden kişiye değişmektedir (Scott et al., 2013).

Prebiyotikler konağın sağlığına yarar sağlamak amacıyla bağırsak mikrobiyotasındaki belirli cins ve türlerin etkinliklerini ve

büyümelerini stimüle eder. Genel olarak prebiyotikler, proteolitik ve çürütücü potansiyel zararlı bakteriler üzerinde bifidobakteri ve lactobacilli büyümesine yardımcı olur (Lin et al., 2014).

Kolona ulaşan prebiyotikler mikrobiyota bakterileri tarafından fermente edilirler ve kzya'lerini oluştururlar. Bu yağ asitleri bağışıklığın düzenlenmesinde, bağırsak bütünlüğünün sağlanmasında, kan kolesterol seviyelerinin regüle edilmesinde görevlidir. Ayrıca bu fermentasyon sonucu açığa çıkan ürünler bağırsak epitelyum hücreleri ve yararlı bakteriler için bir enerji kaynağı oluştururlar (Coşkun, 2006).

İnülin ve oligosakkaritler dünyada genellikle diyet lifi olarak bilinmekte ve diyet lif içeriği nedeni ile besinlere katılmaktadır. Yüksek posalı diyet tüketiminin uzun vadede sağlığa yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Yüksek posa içeren besinlerin Bacteroidetes, özellikle de Prevotella ve Xylanibacter türlerinin miktarını arttırdığı, Firmicutes ve Enterobacteriaceae türlerinin miktarını azalttığı, yüksek diyet posası takviyesinin ise genellikle sağlıklılık durumu ile ilişkili olan bifidobakteri, klostridial küme XIVa ve Faecalibacterium prausnitzii gibi çeşitli bakterilerin miktarlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir (Lin et al., 2014).

Prebiyotiklerin bifidojenik etki için yeterli dozu 4-5 g/gündür. İn vivo insan çalışmalarına göre önerilen doz ise 5-20 g/gün ve 15 gün ve fazlası sürede kullanımdır.

Bütün bunlara ek olarak, Arabinoksilanlar da son zamanlarda insan mikrobiyotasında üretilen propiyonat ve bifidobakterileri stimüle eden potansiyel prebiyotikler olarak araştırılmaktadır. Yapılan küçük bir hayvan çalışmasında, arabinoksilan suplementasyonu sadece

Bifidobacterium türünde değil, aynı zamanda lipid ve kolesterol birikimine olumlu etkisi olan Bacteroides-Prevotella ve Roseburia türlerinde de anlamlı bir artışa neden olmuştur. İnsanlarda arabinoksilan-oligosakkaritlerin (AXOS) suplementasyonu bütün bakteriyal popülasyonlarda ve fekal bütirat konsantrasyonunda artışa neden olmuştur. İnsan kolon model sisteminin kullanıldığı önceki bir çalışmada AXOS'un zincir uzunluğunun, fermantasyonun belirleyici safhasında kritik olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, uzun moleküller distal kolona ulaşırken kısa zincirli moleküller proksimal kolonda fermente olmakta (ortalama DP=29) ve bütün kısımlarda SCFA konsantrasyonunu arttırmaktadır. Bu çalışmada, Bacteroides-Prevotella ve Clostridium coccoides-E. Rectale gruplarının arttığı gözlemlenmiştir (Scott et al., 2013).

Simbiyotikler

Prebiyotik ve probiyotikleri aynı anda bulunduran besin veya besin destekleridir. Probiyotik bakteriler ile onların besini olan prebiyotiklerin birlikte bulunmasının probiyotik bakterilerin ömrünü uzatacağı ve etkilerini artıracacağı düşünülmektedir (Coşkun, 2006).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmalara göre bağırsak mikrobiyotası 10^{14} 'den fazla miktarda bakteri içermektedir ve 1000'den fazla farklı tür olduğu tahmin edilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası sağlıklı koşullarda; immün sistemin çalışmasında ve metabolizmada oldukça önemli işlevlere sahiptir. Son yapılan çalışmalarda ilerleyen teknoloji ile birlikte mikrobiyota daha iyi anlaşılmış, inflamatuvar ve otoimmün birçok hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur. Mikrobiyotadaki bozukluklar sonucunda konağın immün sisteminde bozukluk meydana gelmekte ve sonuçta hastalıklara yol açmaktadır.

Bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde meydana gelen değişikliklerin, hastalıkların oluşumunda temel neden olduğu düşünülmektedir. Diyet de bu bileşimi etkileyen faktörlerden biridir. Optimal protein, yağ, karbonhidrat ve yüksek lifli besinlerin tüketiminin mikrobiyota üzerinde olumlu etkileri bulunmuştur. Ayrıca, fonksiyonel besinler olarak adlandırılan probiyotik, prebiyotik ve simbiyotiklerin de bağırsak mikrobiyotası üzerinde olumlu etkileri kanıtlanmıştır. Kısacası, sağlıklı bir yaşam için bağırsak mikrobiyotasının normal sınırlar içerisinde tutulması oldukça önemlidir. Bunun için bol sebze-meyve, normal karbonhidrat, protein, yağ içeren diyet ile beslenmek, probiyotik, prebiyotik, simbiyotikleri kullanmak bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesine böylece de sağlığımıza katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

- Bach, J., Arroyo, P. (2014). Microbiome and Autoimmunity. *Facilitation of Autoimmunity*, 5, 1-12.
- Beres, N.J., Sziksz, E., Vannay, A., Szabo D., Pap D., Veres-Szekely A. ... Veres, G. (2014). Role Of The Microbiome İn Celiac Disease. *International Journal of Celiac Disease*, 4, 150-153.
- Bhargava, P., Mowry, E.M. (2014). Gut Microbiome and Multiple Sclerosis, *Curr Neurol Neurosci Rep.*, 14, 492.
- Börnigen, D., Morgan, X., Franzosa, E., Ren, B., Xavier, R., Garrett, W., Huttenhower, C. (2013). Functional profiling of the gut microbiome in disease-associated inflammation. *Genome Medicine*, 5, 1-13.
- Brown, C.T., Davis-Richardson, A.G., Giongo, A., Gano, K.A., Crabb, D.B., Mukherjee, N. ... Triplett, E.W. (2011). Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One*, 6(10), e25792.
- Ceapa, C., Wopereis, H., Rezaiki, L., Kleerebezem, M., Knol, J., Oozer, R. (2013). Influence of fermented milk products, prebiotics and probiotics on microbiota composition and health. *Best Practice&Research Clinical Gastroenterology*, 27, 139-155.
- Chassaing, B., Rolhion, N., De, V.A., Salim, S.Y., Prorok Hamon, M., Neut, C. ... Darfeuille-Michaud, A. (2011). Crohn disease-associated adherent-invasive E.colibacteria target mouse and human Peyer's patches via long polar fimbriae. *J. Clin. Invest*, 121(3), 966-975.

- Chung, H., Pamp, S.J., Hill, J.A., Surana, N.K., Edelman, S.M., Troy, E.B. ... Kasper, D.L. (2012). Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota. *Cell*, 149, 1578-1593.
- Claesson, M.J., Jeffery, I.B., Conde, S., Power, S.E., O'Connor, E.M., Cusack, S. ... O'Toole PW. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 488(7410), 178-184.
- Coşkun, T. (2006). Pro-, Pre- ve Sinbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 49, 128-148.
- De Palma, G., Nadal, I., Collado, M.C., Sanz, Y. (2009). Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *The British Journal of Nutrition*, 102, 1154-1160.
- Dore, J., Blottiere, H. (2015). The influence of diet on the gut microbiota and its consequences for health. *Current Opinion in Biotechnology*, 32, 195-199.
- Drosos, I., Tavridou, A., Kolios, G. (2015). New aspects on the metabolic role of intestinal microbiota in the development of atherosclerosis. *Metabolism*, 64(4), 476-481.
- Dursunoğlu, D., Evrengül, H., Kaftan, A., Kılıç, M., Sermez, Y. (2004). Koroner ateroskleroz ve diyabet. *Türkiye Klinikleri J Cardiol.*, 17(1), 55-60.
- Giongo, A., Gano, K.A., Crabb, D.B., Mukherjee, N., Novelo, L.L., Casella, G. ... Triplett, E.W. (2011). Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J.*, 5, 82-91.

- Gültekin, G. (2005). *Romatoid Artritli Hastalarda Accp (Anti-Cyclic Citrullinated Peptide) Düzeyleri*. TC Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Ivanov, I.I., Atarashi, K., Manel, N., Brodie, E.L., Shima, T., Karaoz, U. ... Rittman D.R. (2009). Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*, 139, 485-498.
- İnanç, N., Şahin, H., Çiçek, B. (2005). Probiyotik ve Prebiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkileri. *Erciyes Tıp Dergisi*, 27(3), 122-127.
- Jhangi, S., Gandhi, R., Glanz, B., Cook, S., Nejad, P., Ward, D. ... Weiner H.L. (2014). Increased Archaea species and changes with therapy in gut microbiome of multiple sclerosis subjects (S24.001). *Neurology*, 82(10).
- Kara, C. (2012). Etiopathogenesis of Type 1 Diabetes. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*, 5(3), 9-17.
- Kasper, H., Reparez, J. (2014). Gut microbiome and the risk factors in central nervous system autoimmunity. *FEBS Letters*, 588(22), 4214-4222.
- Kinross, J.M., Von Roon, A.C., Holmes, E., Darzi A., Nicholson J.K. (2008). The human gut microbiome: Implications for future health care. *Curr Gastroenterol Rep.*, 10, 396-403.
- Koboziev, I., Webb, C., Furr, K., Grisham, M. (2014). Role of the enteric microbiota in intestinal homeostasis and inflammation. *Free Radical Biology and Medicine*, 68, 122-133.

- Koca, T. (2015). Bağırsak Mikroflorasının İnflamatuvar Hastalık Patogenezindeki Yeri. *Archives Medical Review Journal*, 24(1), 78-91.
- Kosiewicz, M., Dryden, G., Chhabra, A., Alard, P. (2014). Relationship between gut microbiota and development of T cell associated disease. *FEBS Letters*, 588, 4195-4206.
- Kriegel, M.A., Sefik, E., Hill, J.A., Wu, H.J., Benoist, C., Mathis, D. (2011). Naturally transmitted segmented filamentous bacteria segregate with diabetes protection in nonobese diabetic mice. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 108(28), 11548-11553.
- Kurban, S., Akpınar, Z., Mehmetoğlu, İ. (2010). Multiple Skleroz Hastalarında Serum Paraoksonaz Ve Arilesteraz Aktiviteleri İle Oksidatif Stresin Araştırılması, *Genel Tıp Derg.*, 20(1), 13-17.
- Leoene, V., Cham, C., Chang, E. (2014). Diet, gut microbes, and genetics in immune function: can we leverage our current knowledge to achieve better outcomes in inflammatory bowel diseases?. *Current Opinion in Immunology*, 31, 16–23.
- Ley, R.E., Lozupone, C.A., Hamady, M., Knight, R., Gordon, J.I. (2008). Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nat. Rev. Microbiol.*, 6, 776–788.
- Lin, C., Chang, C., Lu, C., Martel, J. (2014). Impact of the Gut Microbiota, Prebiotics, and Probiotics on Human Health and Disease. *Biomed J.*, 37, 259-268.
- Lozupone, C., Faust, K., Raes, J., Faith, J.J., Frank, D.N., Zaneveld, J. ... Knight, R. (2012). Identifying genomic and metabolic features

- that can underlie early successional and opportunistic lifestyles of human gut symbionts. *Genome Res.*, 22(10), 1974–1984.
- Lozupone, C.A., Stombaugh, J.I., Gordon, J.I., Jansson, J.K., Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489, 220-230.
- Luckey, D., Gomez, A., Murray, J., White, B., Taneja, V. (2013). Bugs& us: The role of the gut in autoimmunity. *Indian J. Med. Res.* 138, 732–743.
- Lynch, D., Jeffery, I. (2015). Diet-Microbiota-Health Interactions in Older Subjects: Implications for Healthy Aging. *Interdiscipl Top Gerontol*, 40, 141-154.
- Mathis, D., Benoist, C. (2011). Microbiota and autoimmune disease: the hosted self. *Cell Host Microbe*, 10, 297-301.
- Morris, C., Morris, G.A. (2012). The effect of inulin and fructo-oligosaccharide supplementation on the textural, rheological and sensory properties of bread and their role in weight management: A review. *Food Chemistry*, 133, 237-248.
- Mowry, E.M., Waubant, E., Chehoud, C., DeSantis, T., Kuczynski, J., Warrington, J. (2012). Gut bacterial populations in multiple sclerosis and in health (P05.106). *Neurology*, 78.
- Musso, G., Gambino, R., Cassader, M. (2011). Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annual Review of Medicine*, 62, 361-380.
- Nadal, I., Donat, E., Ribes-Koninckx, C., Calabuig, M., Sanz, Y. (2007). Imbalance in the composition of the duodenal microbiota

- of children with coeliac disease. *Journal of Medical Microbiology*, 56, 1669-74.
- Nielsen Nielsen, D.S., Krych, L., Buschard, K., Hansen, C.H., Hansen, A.K. (2014). Beyond Genetics. Influence Of Dietary Factors And Gut Microbiota On Type 1 Diabetes. *FEBS Letters*, 588(22), 4234-4243.
- Olivares, M., Castillejo, G., Varea, V., Sanz, Y. (2014). Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of Bifidobacterium longum CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *The British Journal of Nutrition*, 112, 30-40.
- Örün, E. (2005). Çölyak Hastalığı, *Klinik Pediatri*, 4(2), 63-66.
- Özden, A. (2005). Gastro-intestinal Sistem ve Probiyotik-Prebiyotik Synbiyotik, *Güncel Gastroenteroloji*, 9(3), 124-133.
- Özkan, T. (2005). İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.*, 1(8), 49-59.
- Petrosino, J.F., Highlander, S., Luna, R.A., Gibbs, R.A., Versalovic, J. (2009). Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clin Chem.*, 55, 856-66.
- Polat, M. (2014). Otoimmün Bağ Dokusu Hastalıkları ve Otoantikorlar, *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*, 7(3), 1-9.
- Rampelli, S., Candela, M., Turrone, S., Biagi, E., Collino, S., Franceschi, C. ... Brigidi, P. (2013). Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. *Aging (Albany NY)*, 5(12), 902–912.

- Rumah, K.R., Linden, J., Fischetti, V.A., Vartanian, T. (2013). Isolation of *Clostridium perfringens* type B in an individual at first clinical presentation of multiple sclerosis provides clues for environmental triggers of the disease. *PLoS One*, 8, e76359.
- Russell, W.R., Gratz, S.W., Duncan, S.H., Holtrop, G., Ince, J., Scobbie, L., Flint, H.J. (2011). High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr.*, 93(5), 1062-1072.
- Sathyabama, S., Khan, N., Agrewala, J.N. (2014). Friendly pathogens: prevent or provoke autoimmunity. *Crit Rev Microbiol.*, 40, 273-80.
- Schippa, S., Iebba, V., Barbato, M., Di Nardo, G., Totino, V., Checchi, M.P. ... Conte, M.P. (2010). A distinctive 'microbial signature' in celiac pediatric patients. *BMC Microbiology*, 10, 175.
- Schlee, M., Wehkamp, J., Altenhoefer, A., Oelschlaeger, T.A., Stange, E.F., Fellermann, K. (2007). Induction of human beta-defensin 2 by the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is mediated through flagellin. *Infect. Immun.*, 75, 2399-2407.
- Scott, K.P., Gratz, S.W., Sheridan, P.O., Flint, H.J., Duncan, S.H. (2013). The Influence Of Diet On The Gut Microbiota. *Pharmacological Research*, 69(1), 52-60.
- Smith, P.M., Howitt, M.R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C.A., Bohlooly, Y. ... Garrett W.S. (2013). The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, 341(6145), 569-573.

- Spor, A., Koren, O., Ley, R. (2011). Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.*, 9, 279-290.
- Stakheev, D., Vannucci, L. (2014). Celiac Disease: A Short Overview about Immunological Aspects and Role of Microbiota. *International Journal of Celiac Disease*, 2(4), 144-149.
- Tai, N., Wong, S., Wen, L. (2015). The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. *Rev Endocr Metab Disord.*, 16(1), 55-65.
- Taneja, V. (2014). Arthritis Susceptibility And Gut Microbiome. *FEBS Letters*, 588(22), 4244–4249.
- Tang, W.H., Wang, Z., Levison, B.S., Koeth, R.A., Britt, E.B., Fu, X. ... Hazen S.L. (2013). Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.*, 368(17), 1575-84.
- Van Belle, T.L., Coppieters, K.T., Von Herrath, M.G. (2011) Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol. Rev.* 91, 79–118.
- Wang, Y., Kasper, L. (2014). The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 38, 1-12.
- Wu, G.D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y.Y., Keilbaugh, S.A. ... Lewis, J.D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334(6052), 105-108.

- Xie, G., Jia, W. (2015). Using metabolomics to analyse the role of gut microbiota in nutrition and disease. *Metabolomics as a Tool in Nutrition Research*, 115-136.
- Yağcı, R. (2013). Probiyotikler Ve Prebiyotikler Niçin Önemli?. *ANKEM Derg.*, 27(Ek 2), 102-105.
- Yıldırım, E., Altun, R. (2014). Obezite ve Mikrobiyota. *Güncel Gastroenteroloji*, 18(1), 106-109.
- Zevit, N., Shamir, R. (2014). Diagnosis of celiac disease: where are we heading after the ESPGHAN 2012 guidelines?, *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 59(1), 5-13.

BÖLÜM 5

ENDOKANNABİNOİD SİSTEM VE AÇLIK TOKLUK

METABOLİZMASI

Dyt. Esra GÜLAÇTI¹

Doç. Dr. Yahya ÖZDOĞAN²

¹ Özel Bilecik Tıp Merkezi, Bilecik, Türkiye. esragulacti10@gmail.com

² Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye. yozdogan@ybu.edu.tr

GİRİŞ

Endokannabinoid sistem, enerji dengesi, besin alımı, karbonhidrat ve lipit metabolizması başta olmak üzere kritik rollere sahip hücreler arasında görev yapan bir sinyal sistemidir. Bu sebeple, başta açlık ve tokluk metabolizması olmak üzere, enerji dengesi üzerinde periferik ve metabolik etkilerinin yanında endokrin sistem hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve kanser vb. enerji dengesizliği sebebi ile meydana gelen hastalık durumlarını iyileştirici etkide bulunması amacıyla güncel bir konu olarak araştırılmaktadır. Endokannabinoid sistemin etkinlik göstermesi ile beyinde yer alan iştah artırıcı mekanizmalara gelen uyarıların artışı gerçekleşir. Bunun yanında, lipit sentezini artırmakta, adiponektin üretimini ve periferik dokularda glikoz kullanımını azaltmakta ve bu yolla insülin direncine yol açmaktadır. Yapılan çalışmalar, endokannabinoidlerin açlık ve tokluk metabolizmasını etkileyerek besin alımının düzenlenmesinde rolü olmasının yanında beslenme şeklinin ve alışkanlıklarının da endokannabinoid seviyelerinin artıp azalmasında rol gösterebileceğini kanıtlamaktadır. Fakat, endokannabinoid sistemin çalışmasında artış ve azalış göstermeyi sağlayan net olarak saptanabilmiş belli bir besin veya besin ögesi varlığına dair yapılan çalışmalar henüz yeterli değildir.

1. ENDOKANNABİNOİD SİSTEM

Endokannabinoid sistem (EKS), vücut metabolizmasında, hormon salgı sisteminde, iştah düzenlenmesinde ve enerji alımı ve harcanması vb. çok sayıda olayda görev alan doğal olarak işleyen bir sistemdir. Bu sistemi oluşturan öğeler de kannabinoidler ve kannabinoid reseptörlerdir (Carr vd., 2008).

Kannabinoidler, kannabinoid reseptörlerin, kannabinoid reseptörler ise endokannabinoidlerin keşfedilmesine neden olmuştur. Gerçekleşen bu keşifler sonucunda da endokannabinoid sistem öğrenilmiştir (Scheen, 2009).

2. ENDOKANNABİNOİD SİSTEM'İN BİLEŞENLERİ VE KİMYASAL YAPISI

2.1. Kannabinoidler

Kenevir ismi ile anılan Kanabis Sativa bir bitki türü olup 1900'lü senelerde kannabinoid reseptörlerini çalışır duruma getirme ve kuvvetli bir uyarıcı olma özelliği taşıdığı bulunmuştur. Kanabis Sativa, kannabinoid reseptörlerini aktifleştiren delta 9 - tetrahidrokannabinol, delta 8 - tetrahidrokannabinol, kannabidiol ve kannabinol şeklinde isimlendirilen öğeleri kapsamaktadır (Ashton, 2001).

Kannabinoidler; karaciğerde metabolize olur ve emilimleri sağlanır. Sonrasında, pankreas, kas dokusu, adipoz doku ve sindirim sisteminde bulunan dokulara dağılmakta ve tetrahidrokannabinol beyne ulaşmaktadır. Birkaç saat sonra ise yağ moleküllerinde çözünen

yapısı olduğu için yağ dokuda birikim göstermektedir ve 4. ile 5. Günde maksimum seviyeye erişmektedir. Sürecin sonunda ise kanda bulunan seviyesinin azaldığı görülmüştür (Ashton, 2001).

2.1.1. Fitokannabinoidler

Fitokannabinoidler, yalnızca kenevirde (hint) anlamlı düzeyde olduğu bildirilmiştir. Moleküllerin yanması sonucu çeşitli kimyasal maddeler açığa çıkar. En fazla elde edilen doğal kannabinoidler; delta 9-tetrahidrokannabinol, kannabidiol ve kannabinol olanlardır (Pertwee, 2010).

2.1.2. Sentetik Kannabinoidler

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), psikoaktif maddeleri “normal sağlığın sürdürülmesi için ihtiyaç olmayan ve yaşayan bir organizma tarafından alınma durumunda bu organizmanın bir veya daha fazla fonksiyonunu değiştirme özellikleri bulunan madde” olarak tanımlamıştır (WHO, 2010).

Günümüzde madde kullanan kişiler içinde gittikçe kullanımı fazlalaşan ve gittikçe kullanımı ve yeni nesil psikoaktif maddeler şeklinde de bilinen sentetik kannabinoidler (SK), formları saf, katı veya yağdır (Gurdal vd., 2013).

Madde kullanıcıları içerisinde “yalancı ot” veya "sentetik mariuana" şeklinde de isimlendirilebilen sentetik kannabinoidler, ülkemizde “Bonzai, Jamaica ve Jamaican Gold” adıyla anılmaktadır (Liechti, 2015). Bu madde oldukça yağda çözünen bir yapıya sahip olup metil alkol, etil alkol ve metil nitril vb. yüksek polarite özelliği

olmayan sıvılar içerisinde çözünürlükleri yüksek olmaktadır (Yargıç, 2013).

Sentetik kannabinoidler, KC’de birleşme ve oksitlenme aracılığı ile metabolize olurlar. Temel anlamda sitokrom P450 sistemi ile oksidasyona uğrarlar (Kayaalp ve Uzbay, 2012).

2.1.3. Endokannabinoidler

Endokannabinoidler, kannabinoid reseptörlere bağlanabilen iç kaynaklı yağ asit türevi olarak bilinirler endojen yağ asit türevleridir ve kannabinoid ve beyinde birçok mekanizmaya dâhil olur (Matias ve Di Marzo, 2007).

En başta 20. Yüzyılın ortasında anendamid (AEA) endokannabinoidi ve 2-araşidonil gliserol (2-AG) ile N-araşidoniletanolamin keşfedilmiştir (Matias ve Di Marzo, 2007).

Günümüze kadar bunların yanında O-araşidoniletanolamin (viroamin), N-araşidonildopamin ve 2-araşidonil gliserol eter (noladin eter) de bulunarak toplam beş tane endokannabinoid tanımlanmıştır. Fakat diğer endokannabinoidlere kıyasla sonradan bulunanların fonksiyonları daha nadir öğrenilmiştir (Matias ve Di Marzo, 2007).

Anendamid’in, beynin çeşitli kısımlarında üretimi yapılmaktadır. Ek olarak karaciğer, böbrek, dalak, testis, uterus, kemik, deri ve ince bağırsakta bulunmaktadır (Hansen vd., 2000).

2.2. Kannabinoid Reseptörler

Kannabinoid sistem, kannabinoidlerin dokularda kannabinoid reseptörlere bağlanması sayesinde çalışır duruma gelmektedir (Carr vd., 2008).

En fazla bilinen Kannabionid tip 1 (KB1) ve Kannabionid tip 2 (KB2) reseptörleri, hücrenin dışından gelen uyarıları hücrenin içine ulaştıran G-proteinine bağlantılı şekildedir ve çeşitli fizyolojik olaylarda görev yapmaktadır (Ashton, 2001; Matsuda vd., 1990).

Kannabionid tip 1 reseptörü vücuttaki etkilemiş olduğu bölgeler sebebi ile çok sayıda araştırmanın temelini oluşturmasına rağmen Kannabionid tip 2 reseptörü hakkında daha düşük nadir bilgi bulunmaktadır (Jorge, 2006).

İlk olarak 20. yüzyılın sonlarında farelerin beyinde keşfedilen kannabionid tip 1 reseptörü sonraki süreçte beyin ve MSS'nin çok sayıda bölgesinde fazla miktarda olmasının yanında yağ dokuda ve KC (Karaciğer)'de de yer aldığı, bu sayede de birçok fizyolojik olayda rol aldığı görülmüştür (Carr vd., 2008).

Kannabionid tip 2 reseptörü, bilhassa bağışıklık sistemi tarafından açığa çıkarılmış ve 20. yüzyılın sonlarında keşfedilmiştir. Kannabionid tip 2 reseptörü bademcikler, dalak, kemik iliği, lökositler, makrofajlar ve timüste fazla miktarda bulunmaktadır. (Ashton, 2001).

Endokannabinoidlerin diğer nörotransmitterlerden farklı kılan bir özelliği üretildikten sonra hücre içindeki keselerde saklanmıyor olup gereksinim durumunda hücre zarı lipitlerinden üretilmesidir (Carr vd., 2008).

Bir diğer önemli özellik ise endokannabinoidlerin sinap sonrası terminallerde sentezlenip sinap öncesi terminallerdeki alıcıları üzerinden cevap verme durumunu değiştirici etkide bulunarak geriye doğru uyarı taşınımını gerçekleştirmeleridir (Liu vd., 2008).

3. KANNABİNOİDLERİN TARİHÇESİ

Endokannabinoid sistem, 1990'ların başında, esrar türevli psikotropik bileşik, 9-tetrahidrokannabinolün (THC) ana mekanizmasının etki mekanizması üzerine yapılan araştırmalar sırasında tespit edilmiştir (Pertwee, 2005; Mechoulam, 1999). Kannabinoid reseptörlerinin klonlanması, “endokannabinoid” olarak tanımlanan, onları bağlayabilen ve aktive edebilen endojen moleküllerin tanımlanmasına yol açmıştır, çünkü THC'den kimyasal olarak farklı olmasına rağmen, yine de spesifik bağlanma alanlarını yeniden düzenleme yeteneğine sahiptirler (Di Marzo ve Fontana, 1995). En yaygın olarak incelenen iki endokannabinoid, anandamid ve 2-arakidonoilgliserol (2-AG), kimyasal yapılarında bir araşidonik asit zinciri içeren fosfolipit türevi lipitlerdir. Endokannabinoidler için anabolik ve katabolik enzimler hala tanımlanmakta ve klonlanmaktadır (Liu vd., 2008; Simon ve Cravatt, 2008; Di Marzo ve Petrosin, 2007). Bu proteinler, tip 1 ve tip 2 endokannabinoidler ve kanabinoid reseptörleri (KB1 ve KB2) ile birlikte endokannabinoid

sistemini oluşturur. Anandamid, aynı zamanda geçici reseptör vanilloid tip-1 (TRPV1) 'nin bir agonisti olduğundan, bazı araştırmacılar bu seçici olmayan katyon kanalını endokannabinoid sistemin bir parçası olarak kabul eder (Starowicz vd., 2007).

Hint kenevirinin tedavi edici özelliklerine Çin Farmakolojisinde MÖ yaklaşık 200'lü yıllarda değinilmesine rağmen, yapısal özelliklerine özellikle son 100 yılda yapılan çalışmalar ışık tutmuştur (Mechoulam ve Gaoni, 1965).

Esrar maddesi hakkında çalışmalar, fitokannabinoidlerin yani izolasyonları ve kimyasal formüllerinin çözülmesiyle ilerlemiştir (Devane vd., 1988).

1899 yılında kannabinol'un esrarın organik salgı maddesinden elde edilmesinin ardından, 1964'te delta-9 tetrahidrokannabinol'un kimyasal formülasyonunun öğrenilmesine kadar geçen sürede araştırmacılar fitokannabinoidlerin gerçekleştirdiği fizyolojik olayları öğrenmeye yönelmiştir (Mechoulam ve Gaoni, 1965).

Sonraki yıllarda esrarın temel etken maddelerinden olan tetrahidro-kannabinol'un fare beyinde bir bağlantı noktasının olduğu keşfedilmiş ve bu durum beyindeki reseptör alanının bulunmasının yüksek bir ihtimali olduğunu göstermiştir. Ardından 1990 senesinde ilk kannabinoid reseptörü olan kannabinoid reseptör tip 1 (KB1) kopyalanması gerçekleşmiştir.

1992 senesinde domuz beyinde iç kaynaklı bir lipit olan araşidoniletanolamin (AEA) keşfedilmiştir ve bunun da KB1'e bağlandığı gösterilmiştir. Bu iç kaynaklı lipide haz ve huzur verici olarak kullanılan kelimelerden biri olan "Ananda" ile kimyasal

formülündeki “amid”in birleşimi olarak Anandamid (AEA) adı konmuştur (Devane vd., 1988).

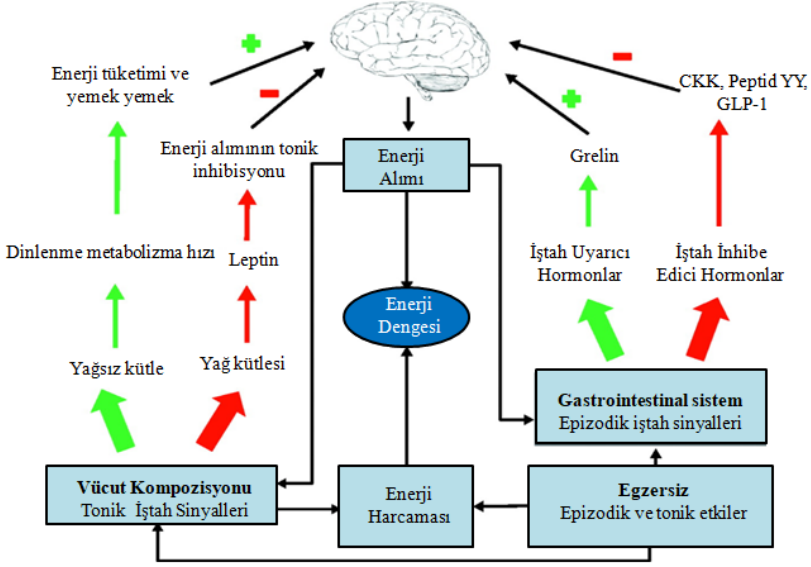
4. AÇLIK-TOKLUK METABOLİZMASI

Merkezi sinir sisteminde endokannabinoid sistem aktivasyonunun yemek yemeyi uyaran etkilerinin hipotalamus ve limbik sistemi uyarak besin alımı isteğini artırması yoluyla gerçekleştirdiği yemek yeme motivasyonunu artırması sonucunda gerçekleştiği bildirilmiştir (Kunos vd., 2008; Osei-Hyiaman vd., 2005).

Endokannabinoid sistemin, enerji dengesini çevresel anlamda düzenleyen iskelet kasları, yağ dokusu, karaciğer ve pankreas gibi dokularda aktivite göstermesinin metabolik hastalığı olan bireylerde karın çevresinde yağ birikimine, hiperglisemiye ve dislipidemiye neden olduğu gösterilmiştir (Ravinet vd., 2004).

Deneyel olarak KB1 reseptörlerinin genetik ve ilaç verme yoluyla engellemesi neticesinde fazla miktarda yağlı beslenme düzeni ile beslenen ratlarda fazla miktarda yağlı beslenme sebepli obezlik durumu meydana gelmediği ve yüksek kan lipit düzeyleri ve kanda insülin fazlalığı metabolizmayı değerlendirmeye yarayan belirteçlerin de normal değerlere ulaştığı görülmüştür (Poirier vd., 2005).

Şekil 1. Açlık-Tokluk Metabolizması



(Carr vd., 2008)

5. ENDOKANNABİNOİD SİSTEM VE AÇLIK TOKLUK METABOLİZMASI

Açlık sürecinde yemek yenmesini uyarmak için kannabinoid reseptör tip 1'in çalışıyor halde olması lazımdır. Aynı zamanda kannabinoid reseptör tip 1'in çalışıyor halde olması besin tüketiminin lezzetli şekilde gerçekleşmesini uyarır (Pagotta vd., 2005).

KB1'in uyarılması, hem limbik sistemdeki ödül merkezinde bulunan dopamin hormonunun hem de hipotalamusta yer alan yemek yeme isteğini artırıcı ve azaltıcı bazı uyarıların salgılanmasına neden olmaktadır (Plutzky ve Woods, 2006).

Son birkaç senede gerçekleştirilen araştırmalar kannabinoid tip 1 reseptörün enerji anabolizması ve katabolizmasının düzenlenmesinde rol alan adipoz dokusu ve gastrointestinal sistem gibi diğer dokularda da yer aldığı gösterilmiştir (Pagotta vd., 2005).

Hayvan modellerinde, kannabinoid tip 1 reseptörün sürekli şekilde çok fazla uyarılması yoluyla endokannabinoid sistem aktivitesinin aktif hale geçmesinin, şişmanlık meydana getirmesi ve bunun devamlılığını getirmesine neden olduğu gösterilmiştir (Cota ve Woods, 2005).

Periferde, kannabinoid tip 1 reseptörün çalışır hale getirilmesinin adipoz dokularında lipit sentezini uyarımış olduğu ve yağ asidi oksidasyonu ile serbest yağ asidi atımını yükselten adiponektin sentezini yükselttiği bildirilmiştir (Plutzky ve Woods, 2006).

Endokannabinoid sistemin besin alımını, enerji alımı ve harcanmasını, karaciğerde lipit sentezini ve vücuttaki glikoz dengesini etkilediği bildirilmiştir (Pagotta vd., 2005).

Endokannabinoid sistem, ağırlık kazanmaya neden olan yeme mekanizmalarını etkiler. Bunun sonucunda obezite prevalansının artmasına yol açar (Plutzky ve Woods, 2006).

Endokannabinoid sistemdeki sinyal alıcılarının engellenmesi metabolik sendrom öğelerinin tamamını olması gereken şekilde dönüştürerek metabolik sendrom sıklığını azalmaktadır (Plutzky ve Woods, 2006).




6. ENDOKANNABİNOİD SİSTEM'İN ENERJİ DENGESİNDEKİ ROLÜ

Endokannabinoid sistem obezitenin gelişmesinde ve korunmasında kilit bir rol oynamaktadır (Kirkham ve Williams, 2001). Hem merkezi hem de çevresel düzeyde KB1'in blokajı, sistemin işlevsizliğini normalleştirmeye yardımcı olur (Fernandez vd., 2004). Rimonabant gibi endokannabinoid sistemi hedef alan yeni ilaç sınıfları, yakın bir zamanda, obezite gibi yeni ortaya çıkan dünya sorunlarının ele alınmasına yönelik yepyeni bir yaklaşım geliştirilmesine katkıda bulunarak, obezite ve metabolik risk faktörlerinin ve bununla ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri yönetiminde etkili olabileceğini kesinlikle kanıtlamaktadır (Cota vd., 2003a).

Endokannabinoid sistem; besin alımı, KC'de lipit sentezi, kas dokuya glikoz alımı ile pankreasın işlevleri gibi enerji homeostazi öğelerini düzenlemektedir. (Tucci vd., 2004; Di Marzo vd., 2001).

Deneysel olarak KB1 reseptörlerinin genetik ve ilaç verme yoluyla engellemesi neticesinde fazla miktarda yağlı beslenme düzeni ile beslenen ratlarda fazla miktarda yağlı beslenme sebepli obezlik durumu meydana gelmediği ve yüksek kan lipit düzeyleri ve kanda insülin fazlalığı metabolizmayı değerlendirmeye yarayan belirteçlerin de normal değerlere ulaştığı görülmüştür (Poirier vd., 2005).

Şekil 2. Endokannabinoid Sistem'in Hipotalamus-Nukleus-Akumbens, Yağ Dokusu, Kaslar, Karaciğer ve Sindirim Sistemi'ndeki Etkileri

Aktive Alanı	Mekanizma	Klinik Etkisi	KB1 Blokajının Etkileri
 Hipotalamus Nukleus Akumbens	Besin alımı ↑	Vücut ağırlığının ve bel çevresinin artması	Besin alımı ↓
 Yağ Dokusu	Adiponektin ↓	Dislipidemi İnsülin direnci	Adiponektin ↑ Lipogenez ↓
 Kaslar	Lipogenez ↑	İnsülin direnci	Glikoz alımı ↑
 Karaciğer	İnsülinin uyardığı glikoz alımı ↓ Yağ asidi sentezini düzenleyen enzimler ↑	Dislipidemi İnsülin direnci Yağlı karaciğer	Lipogenez ↓
 Sindirim Sistemi	Tokluk sinyalleri ↓ Motilite ve mide boşalması ↓	Vücut ağırlığının artması Enerji alımının artması	Tokluk Sinyalleri ↑

(Cota vd., 2003b; Mattes, 1994)

Bu gözlemler KB1 reseptörün antoganizması sayesinde obezite tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir ve ardından ilk KB1 reseptör antagonisti özellikli ilaç olan rimonabant etken maddesini içeren Acomplia ile çeşitli araştırmalar gerçekleştirilmiştir ve bu tez doğrulanmıştır (Carr vd., 2008).

Ancak bu etken maddesi insan vücuduna alındığında majör depresif bozukluk, kaygı şeklinde psikiyatrik etkilere sebep olmuştur. Hatta insanlarda kendini öldürme isteğini tetiklemiştir. Bu sebeple de belirtilen ilacın 2008 senesinde satışı durdurulmuştur (Scheen, 2009; Carr vd., 2008).

Kunos vd.'nin gerçekleştirdiği araştırmalarda, obezitenin gerçekleşme süresinde KC'deki endokannabinodilerin daha aktif halde çalışması ve ek olarak KC yağlanması oluşumunda, kan lipit bozukluklarında, insülin hormonu ve leptin hormonu direnci oluşumunda KC'deki kannabinoid reseptörlerine ihtiyaç olduğunun gösterilmesi, dikkatleri periferik KB1 reseptörlerin terapötik potansiyeli üzerine yoğunlaştırmıştır (Kunos vd., 2009; 2008).

7. ENDOKANNABİNOİD SİSTEM'İN PERİFERİK VE METABOLİK AKTİVİTELERİ

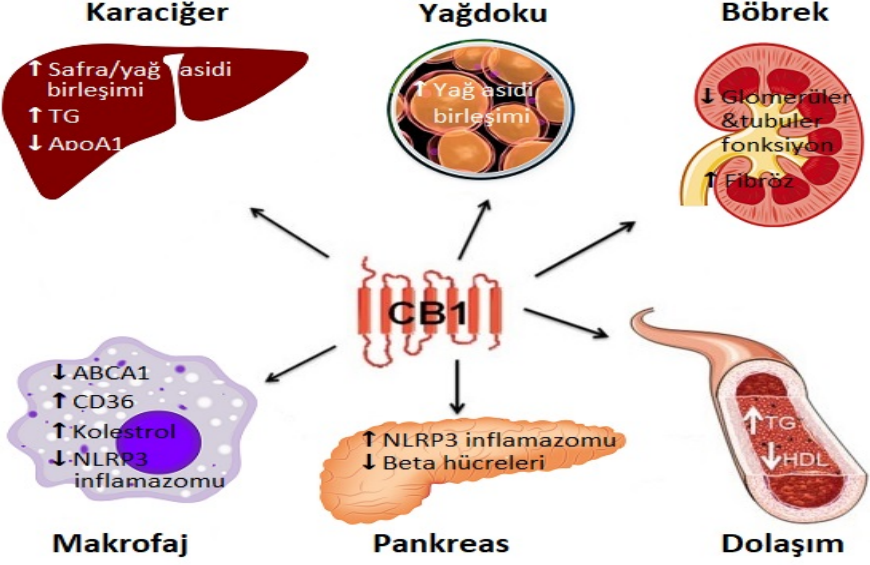
KB1 uyarısı birkaç periferik organı etkiler. Karaciğerde, KB1 aktivasyonu safra / yağ asidi sentezinin uyarılmasına, TG birikmesine ve ApoA1 salgılanmasının azalmasına yol açar, bu da HDL'nin azalmasına ve dolaşımdaki TG seviyelerinin artmasına neden olur. Ayrıca KB1 aktivasyonu, yağ dokusunda da yağ asidi sentezini uyandır (Osei-Hyiaman vd., 2005).

Makrofajlarda, KB1 uyarımı, artan alım (CD36) ve azalmış akış (ABCA1) sonucu hücre içi kolesterol birikimine neden olur. Pankreasta, infiltre makrofajlardaki KB1 aktivasyonu, NLRP3 inflammatuarını doğrudan aktive ederek β hücre kaybına neden olur.

Böbrekte ise, podositlerde KB1 uyarımı glomerüler ve tübüler fonksiyon bozukluğu ve fibrozis ile ilişkilendirilmiştir (Raquel vd., 2019).

Endokannabinoid sistemin vücuttaki sistemler üzerine etkisi şekil 1'de gösterilmiştir (Montecucco vd., 2016; Lanuti vd., 2015).

Şekil 3. Endokannabinoid Sistem'in Periferik ve Metabolik Aktiviteleri



(Montecucco vd., 2016; Lanuti vd., 2015)

8. ENDOKANNABİNOİD SİSTEM'İN VÜCUTTAKİ SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ

8.1. Endokrin Sistem Üzerine Etkisi

Endokannabinoid sisteminin glisemik kontroldeki potansiyel rolü, sıçanlarda yapılan dolaylı in vivo deneylerle gözlenmiştir. İlk olarak, KB1 agonistlerinin akut intraperitoneal uygulaması, oral glikoz uygulamasından sonra plazma glikozunun taşınımını geciktirir. Burada, KB2 agonistleri tam tersi etkide bulunur. KB1 ve KB2 agonistlerinin etkileri, yüksek dozlarda sırasıyla plazma glikozun

klirensini hızlandıran veya geciktiren ilgili antagonistlerin aktif olmayan dozları ile önlenir (Bermudez-Silva vd., 2007). Ek olarak, KB1 antagonisti AVE1625'in tek bir dozunun farelere oral olarak verilmesi, karaciğer glikojenolizine ve yağ oksidasyonundaki sadece uzun süreli bir artışa bağlı olmayan dolaylı kalorimetri ile ölçüldüğü üzere toplam enerji harcamalarında hemen bir artışa neden olur, aynı zamanda glikoz oksidasyonunda geçici bir artışa da yol açmaktadır (Herling vd., 2007). Bu bulgular, yağsız sıçanların glikoz kullanan dokularında KB1'in tonik aktivasyonu için yeterince yüksek olan endojen endokannabinoid seviyelerinin olabileceğini ancak KB2'nin olmadığını göstermiştir. Bu da, novo triasilgliserol biyosentezi için adipositler tarafından endokannabinoid aracılı glikoz alımı için muhtemelen avantajlı olan glikoz kullanımını azaltacaktır. Endokannabinoidlerin bu varsayılan etkileri, beta hücrelerinden insülin salınımının azaltılmasından veya adipoz olmayan glikoz kullanan dokular düzeyinde veya her ikisinde de insülin duyarlılığının inhibe edilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Bermudez-Silva vd., 2007).

8.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Kannabinoid tip 1 reseptörün kalp üzerinde kasların kasılma gücünü azaltıcı etkisi ve damarlar üzerinde ise cannabinoid tip 1 reseptörün genişletici etkisi vardır. Bunun gibi araştırmalar kalp ve damar sisteminde endokannabinoid sistemin yüksek tansiyonu iyileştirici bir etken şeklinde kullanılabileceğini göstermektedir. Bunun yanında diyabete bağlı kardiyak bozukluk hastalıklarında

endokannabinoidlerin ve kannabinoid reseptörlerin aktif çalışmasının kardiyak bozukluklar, iltihaplanma ve serbest radikal oluşumu gibi sonuçlara sebep olabileceği gösterilmiştir. Tüm bunlar da kannabinoid tip 1 reseptörü antagonistlerinin diyabete bağlı kardiyak bozukluklarda iyileştirici bir etken şeklinde kullanılabileceğini göstermektedir. (Godlewski vd., 2010).

Artmış endokannabinoid sistem aktivasyonunun metabolik bozukluklarla, özellikle abdominal obezite, kan lipit bozuklukları, insülin hormonuna karşı direnç ve damar sertliği ile bağlantılı olabileceğine ilişkin artan klinik kanıtlar vardır (Pacher vd., 2018).

Dolaşımdaki endokannabinoid seviyeleri, koroner arter hastalığı olan hastalarda (Sugamura vd., 2009) ve obez bireylerde, zayıf bireylerle karşılaştırıldığında (Engeli vd., 2005) ve vücut yağı ve iç yağ kütlesi gibi parametrelerle ve ayrıca dolaşımdaki trigliserit seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterir (Côté vd., 2007; Blüher vd., 2006; Engeli vd., 2005).

Obez bireylerde dolaşımdaki endokannabinoid seviyeleri ile koroner endotel ve dolaşım disfonksiyonu arasında pozitif bir ilişki vardır (Quercioli vd., 2012; 2011).

Ayrıca, obez bireylerin ve epikardiyal adipoz dokunun miyokardında iskemik deneklerin yanı sıra, stabil olmayan ve stabil anjina hastalarının insan aterosklerotik plaklarında KB1 ekspresyonu artmıştır (Valenta vd., 2018; Cappellano vd., 2013; Sugamura vd., 2009).

Depresyon gibi merkezi yan etkilerin görülme sıklığının artması nedeniyle klinik kullanım için geri çekilmiştir (Pacher, 2009).

Bununla birlikte, mevcut klinik veriler KB1 sinyalinin inhibisyonunun obez hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirebileceğini göstermektedir (Di Marzo ve Després, 2009; Van Gaal vd., 2008).

8.3. Kanser Üzerine Etkisi

Kanser ağrıları, tedavi sırasındaki yemek yeme isteğinin kaybolması ve mide bulantısı kişilerin hayat kalitesini negatif şekilde etkilemekte olan öğelerdendir (Ligresti vd., 2006).

Bitkisel olarak elde edilmiş olan kannabinoid karşıtı ajanlar mide bulantısını önleyici, ağrı kesici ve yemek yeme isteğini artırıcı etkilerinden ötürü kişilerin hayat kalitesi bakımından destekleyici olarak tedavi sürecinde temel yer edinmektedir ve bu hastalarla gerçekleştirilen araştırmalar da bunları kanıtlamıştır (Ligresti vd., 2006).

Kannabinoid reseptörlerin aktive edilmesi sonucunda kanserli dokularda hücre gelişimi, tümör büyümesi ile metastaz önlenerek ve apoptozis uyarılarak antitümör etkiler gerçekleştirdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (Ramer vd., 2010).

9. ENDOKANNABİNOİD SİSTEM'İN AŞIRI AKTİVASYONU VE FİZYOLOJİK SONUÇLARI

Endokannabinoid sistem, yalnızca gereksinim anında, kısa süreli olarak aktif olan, normal şartlarda sessiz bir sistemdir (Carr vd., 2008).

Bireylerdeki obez olma durumu ile rat örneklerinde ve beslenmeye bağlı obez olma durumunda EKS'nin aktivite gösteriyor olduğuna ilişkin kuvvetli sonuçlar vardır (Scheen, 2009).

Di Marzo vd., yapmış olduğu çalışma ile endokannabinoid sistemin obez ve çok fazla beslenen ratlarda, hipotalamustan gelen endokannabinoid seviyelerinin yükselmiş olduğunu ve bazı ratlarda ise çok çalışır durumda olduğunu ispatlamışlardır (Di Marzo ve Després, 2009).

Endokannabinoid seviyelerindeki yükselişin sebeplerinden bir tanesi araşidonik asit düzeyinin artması olduğu bildirilmiştir. Bu duruma sebep olan en büyük faktör de diyetle alınan omega-6'nın çok miktarda olmasıdır (Davis ve Perkins, 2007).

Beslenme ile ilişkili obeziteye sahip ratlarda, kannabinoid tip1 reseptörlerinin açığa çıktığı ve endokannabinoid seviyelerinin arttığına ilişkin veriler elde edilmiştir (Van Gaal vd., 2008).

Bensaid vd., yapmış oldukları çalışmada, ratların adipoz dokularında kannabinoid tip 1 reseptörlerinin açığa çıkışını ölçmüşlerdir ve obez ratları obez olmayan ratlarla kıyasladıkları zaman, obez ratların lipit dokularında kannabinoid tip 1 reseptörlerinin 3-4 katı kadar artırarak düzenlediğini göstermişlerdir. (Bensaid vd., 2003).

Diyet kaynaklı obezitenin hayvan modellerinde, hem adipoz dokuda hem de karaciğerde artmış KB1 reseptör ekspresyonu ve artmış endokannabinoid seviyeleri çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda obez kadınlarda, plazma anandamid ve 2-AG düzeyleri, zayıf kadınlara göre anlamlı olarak artmaktadır (Engeli vd., 2005).

Endokannabinoid sistem yeme bozuklukları ile de ilişkilidir. Anoreksiya nervoza veya abur cubur yeme bozukluğu tanısı alan hastalar yüksek plazma anandamid seviyelerine sahiptir. Ayrıca, endokannabinoid sistem aktivitesinin düzenlenmesini etkileyen spesifik gen polimorfizmleri, obezitenin gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Di Marzo ve Matias, 2005).

Son olarak, fonksiyonda veya enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan hormonların dolaşımdaki seviyelerinde değişiklik (yani, leptin, CCK, grelin) endokannabinoid sistemin çalışmasının düzensizliğine bağlı olabileceği söylenmiştir (Engeli vd., 2005).

KAYNAKÇA

- Ashton, C.H. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry.*, 178, 101-106.
- Bensaid, M., Gary-Bobo, M., Esclançon, A. et al. (2003). The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacology*, 63, 908-914.
- Bermudez-Silva, F.J., Sanchez-Vera, I., Suárez, J. et al. (2007). Role of cannabinoid CB2 receptors in glucose homeostasis in rats. *Eur J Pharmacol*, 565, 207-211.
- Blüher, M., Engeli, S., Klötting, N. et al. (2006). Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes*, 55(11), 3053-3060.
- Brents, L.K., Prather, P.L. (2013). The K2/Spice phenomenon: emergence, identification, legislation and metabolic characterization of synthetic cannabinoids in herbal incense products. *Drug Metab Rev*, 46, 72-85.
- Cappellano, G., Uberti, F., Caimmi, PP. et al. (2013). Different expression and function of the endocannabinoid system in human epicardial adipose tissue in relation to heart disease. *Can J Cardiol*, 29(04), 499-509.
- Carr, T.P., Jesch, E.D., Brown, A.W. (2008). Endocannabinoids, metabolic regulation, and the role of diet. *Nutr Res*, 28, 641-650.
- Cota, D., Marsicano, G., Lutz, B., Vicennati, V., Stalla, G.K., Pasquali, R., Pagotto, U. (2003a). Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes*, 27, 289-301.

- Cota, D., Marsicano, G., Tschop, M., et al. (2003b). The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *The Journal of Clinical Investigation*, 112, 423-431.
- Cota, D., Woods, S.C. (2005). The role of the endocannabinoid system in the regulation of energy homeostasis. *Endocrinology and Diabetes*, 12(5), 338-351.
- Côté, M., Matias, I., Lemieux, I. et al. (2007). Circulating endocannabinoid levels, abdominal adiposity and related cardiometabolic risk factors in obese men. *Int J Obes*, 31(04), 692-699.
- Davis, S.N., Perkins, J.M. (2007). Role of the endocannabinoid system in management of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors. *Endocr Pract*, 13, 790-804.
- Devane, W.A., Dysarz, F.A., Johnson, M.R., Melvin, L.S., Howlett, A.C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*, 34(5), 605-613.
- Di Marzo, V., Fontana, A. (1995). Anandamide, an endogenous cannabinomimetic eicosanoid: 'killing two birds with one stone'. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 53, 1-11.
- Di Marzo, V., Goparaju, S.K., Wang, L., et al. (2001). Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*, 410 (6830), 822-825.
- Di Marzo, V., Matias, I. (2005). Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci*, 8, 585-589.

- Di Marzo, V., Petrosino, S. (2007). Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Curr Opin Lipidol*, 18, 129-140.
- Di Marzo, V., Després, J.P. (2009). CB1 antagonists for obesity—what lessons have we learned from rimonabant? *Nat Rev Endocrinol*, 5 (11), 633-638.
- Engeli, S., Bohnke, J., Feldpausch, M., et al. (2005). Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*, 54, 2838-2843.
- Fernandez, J.R., Allison, D.B. Rimonabant. (2004). *Curr Opin Invest Drug*, 5, 430-435.
- Godlewski, G., Alapafuja, S.O., Batkai, S. et al. (2010). Inhibitor of fatty acid amide hydrolase normalizes cardiovascular function in hypertension without adverse metabolic effects. *Chemistry & Biology*, 17(11), 1256-1266.
- Gurdal, F., Asirdizer, M., Aker, R.G., et al. (2013). Review of detection frequency and type of synthetic cannabinoids in herbal compounds analyzed by Istanbul Narcotic Department of the Council of Forensic Medicine, *J Forensic Leg Med*, 20, 667-672.
- Gurney, S.M.R., Scott, K.S., Kacinko, S.L., Presley, B.C., Logan, B.K. (2013). Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. *Forensic Sci Rev*, 26, 53-78.
- Hansen, H.S., Moesgaard, B., Hansen, H.H., Petersen, G. (2000). N-Acylethanolamines and precursor phospholipids - relation to cell injury. *Chem Phys Lipids*, 108, 135-150.

- Herling, A.W., Gossel, M., Haschke, G. et al. (2007). CB1 receptor antagonist AVE1625 affects primarily metabolic parameters independently of reduced food intake in Wistar rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293, 826-832.
- Jorge, P. (2006). The endocannabinoid system and the regulation of energy metabolism. *Diabetes care*, 1-23.
- Kayaalp, S.O., Uzbay, İ.T. (2012). Santral sinir sistemini etkileyen ilaçlar ve anesteziyolojide kullanılan diğer bazı ilaçlar. Kayaalp, S.O. (Ed.), *Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (13. Baskı), (s. 685-689). Ankara: Pelikan Yayıncılık
- Kirkham, T.C., Williams, C.M. (2001). Endogenous cannabinoids and food appetite. *Nutr Res Rev*, 14, 65-86.
- Kunos, G., Osei-Hyiaman, D., Liu, J., Godlewski, G., Batkai, S. (2008). Endocannabinoids and the control of energy homeostasis. *J Biol Chem*, 283(48), 33021-33025.
- Kunos, G., Osei-Hyiaman, D., Batkai, S., Sharkey, K.A., Makriyannis, A. (2009). Should peripheral CB(1) cannabinoid receptors be selectively targeted for therapeutic gain? *Trends Pharmacol Sci*, 30(1), 1-7.
- Lanuti, M., Talamonti, E., Maccarrone, M., Chiurchiù, V. (2015). Activation of GPR55 receptors exacerbates oxLDL-induced lipid accumulation and inflammatory responses, while reducing cholesterol efflux from human macrophages. *PLoS One*, 10 (05), 89-95.

- Liechti, M. (2015). Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. *Swiss Med Wkly*, 14(145), 140-143.
- Ligresti, A., Moriello, A.S., Starowicz, K., et al. (2006). Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther.*, 318(3), 1375-1387.
- Liu, J., Wang, L., Harvey-White, J. et al. (2008). Multiple pathways involved in the biosynthesis of anandamide. *Neuropharmacology*, 54, 1-7.
- Matias, I., Di Marzo, V. (2007). Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends Endocrinol Metab.*, 18, 27-37.
- Matsuda, L.A., Lolait, S.J., Brownstein, M.J., Young, A.C., Bonner, T.I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346, 561-564.
- Mattes, R.D., Engelman, K., Shaw, L.M., Elsohly, M.A. (1994). Cannabinoids and appetite stimulation. *Pharmacol Biochem Behav.*, 49, 187-195.
- Mechoulam, R., Gaoni, Y. (1965). A total synthesis of D1-Tetrahydrocannabinol, the active constituent of Hashish. *J Am Chem Soc.*, 84, 3273-3275.
- Mechoulam, R. (1999). Recent advances in cannabinoid research. *Forsch Komplementarmed*, 6(3), 16-20.
- Montecucco, F., Bondarenko, A.I., Lenglet, S. et al. (2016). Treatment with the GPR55 antagonist CID16020046 increases neutrophil

- activation in mouse atherogenesis. *Thromb Haemost*, 116(05), 987–997.
- Osei-Hyiaman, D., De Petriello, M., Pacher, P., Liu, J., Radaeva, S., Batkai, S., Harvey-White, J., Mackie, K., Offertaler, L., Wang, L., Kunos, G. (2005). Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest.*, 115(5), 1298-1305.
- Pacher, P. (2009). Cannabinoid CB1 receptor antagonists for atherosclerosis and cardiometabolic disorders: new hopes, old concerns? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 29(01), 7-9.
- Pacher, P., Steffens, S., Haskó, G., Schindler, T.H., Kunos, G. (2018). Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nat Rev Cardiol.*, 15(03), 151-166.
- Pagotta, U., Vicennati, V., Pasquali, R. (2005). The endocannabinoid system and the treatment of obesity. *Annals of Medicine*, 270-275.
- Pertwee, R.G. (2005). Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol*, 168(1), 42-51.
- Pertwee, R.G. (2010). Receptors and channels targeted by synthetic cannabinoid receptor agonists and antagonists. *Curr Med Chem*, 17(14), 1360–1381.
- Poirier, B., Bidouard, J.P., Cadrouvele, C., Marniquet, X., Staels, B., O'Connor, S.E., Janiak, P., Herbert, J.M. (2005). The anti-obesity effect of rimonabant is associated with an improved serum lipid profile. *Diab Obes Metab*, 7(1), 65-72.

- Plutzky J., Woods, S.C. (2006). Define understand acknowledge highlight review. The endocannabinoid system and the regulation of energy metabolism. Brought by Sanofi-Aventis U.S.LLC. *Diabetes Care*; (9).
- Quercioli, A., Pataky, Z., Vincenti, G. et al. (2011). Elevated endocannabinoid plasma levels are associated with coronary circulatory dysfunction in obesity. *Eur Heart J*, 32(11), 1369-1378.
- Quercioli, A., Pataky, Z., Montecucco, F. et al. (2012). Coronary vasomotor control in obesity and morbid obesity: contrasting flow responses with endocannabinoids, leptin, and inflammation. *JACC Cardiovasc Imaging*, 5(08), 805-815.
- Ramer, R., Merkord, J., Rohde, H., Hinz, B. (2010). Cannabidiol inhibits cancer cell invasion via upregulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1. *Biochem Pharmacol*, 79(7), 955-966.
- Raquel, G.P., Martina, R., Stephan, H., Sabine, S. (2019). Endocannabinoid Signalling in Atherosclerosis and Related Metabolic Complications, *Thromb Haemost*, 1-9.
- Ravinet, T.C., Delgorge, C., Menet, C., Arnone, M., Soubrie, P. (2004). CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(4), 640-648.
- Scheen, A.J. (2009). The endocannabinoid system: a promising target for the management of type 2 diabetes. *Curr Protein Pept Sci*, 10, 56-74.

- Simon, G.M., Cravatt, B.F. (2008). Anandamide biosynthesis catalyzed by the phosphodiesterase GDE1 and detection of glycerophospho-N-acyl ethanolamine precursors in mouse brain. *J Biol Chem*, 283, 9341-9349.
- Starowicz, K., Nigam, S., Di Marzo, V. (2007). Biochemistry and pharmacology of endovanilloids. *Pharmacol Ther*, 114, 13-33.
- Sugamura, K., Sugiyama, S., Nozaki, T. et al. (2009). Activated endocannabinoid system in coronary artery disease and antiinflammatory effects of cannabinoid 1 receptor blockade on macrophages. *Circulation*, 119(01), 28-36.
- Tucci, S.A., Rogers, E.K., Korbonits, M., Kirkham, T.C. (2004). The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. *Brit J Pharmacol*, 143(5), 520-523.
- Valenta, I., Varga, Z.V., Valentine, H. et al. (2018). Feasibility evaluation of myocardial cannabinoid type 1 receptor imaging in obesity: a translational approach. *JACC Cardiovasc Imaging*, 11, 320-332.
- Van Gaal, L.F., Scheen, A.J., Rissanen, A.M., Rössner, S., Hanotin, C., Ziegler, O.; RIO-Europe Study Group. (2008). Long-term effect of CB1 blockade with rimonabant on cardiometabolic risk factors: two year results from the RIO-Europe Study. *Eur Heart J*, 29(14), 1761-1771.
- WHO (World Health Organization) (2010). World Drug Report, New York.

Yargıç, İ. (2013). Sentetik kannabinoidler. Küçük, Y (Ed.), Yeni Nesil Psiko-Aktif Maddeler Sempozyumu Kitabı (s. 9-11). İstanbul: Adli Tıp Kurumu.

BÖLÜM 6

KEKİK ESANSİYEL YAĞLARININ *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella spp.* ÜZERİNE ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Halil YALÇIN¹

Vet. Hek. İsmail UYANIK²

¹ Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Burdur, Türkiye. halilyalcin@yahoo.com

² Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Burdur, Türkiye.
is_uyan@hotmail.com

GİRİŞ

Doğadaki bütün hayvanlar, bitkiler ve insanlar mevcut bir denge içerisindeyler. Mitolojide bitkiler yaratmanın insana verdiği en değerli hediye olarak gösterilmiştir. Bütün bitkiler insanın hizmetindedir ve insanın yaratılışından itibaren bitkilerle mevcut ilişkisi başlamıştır (Gezgin, 2006). İlk çağlardan kalan arkeolojik bulgulara göre insanlar, gıda ihtiyacını karşılamak ve sağlık problemlerini gidermek için öncelikle bitkilerden yararlanmışlardır (Koçyiğit, 2005).

Yüzyıllardan beri devam eden insan ve bitki arasındaki ilişki sonucunda, günümüzde tüm dünyanın ehemmiyetle kabul ettiği ve ciddi araştırmaların yapıldığı etnobotanik bilim dalı doğmuştur (Koçyiğit, 2005). Etnobotanik bilim, deneme yanılma ile elde edinilmiş ve uzun bir zaman süreci sonucunda soydan soya aktarılarak çağımıza kadar ulaşan, çok değerli bilgileri yansıtan, içerikleri ile bitkilerin bilimsel olarak değerlendirilmelerine önemli katkıda bulunmaktadır. Özellikle 1990'lı yıllardan sonra, tıbbi ve aromatik bitkilerin farklı kullanım imkanlarının ve alanlarının bulunması, doğal geliştirilen ürünlere olan talebin artması; bu bitkilerin kullanım miktarını her geçen gün yükseltmiştir. Son dönemlere ait bir veriye göre; tıbbi bitkiler piyasasının yıllık yaklaşık 60 milyar dolarlık bir rakama sahip olduğu tahmin edilmektedir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Ülkemiz bitki çeşitliliği, iklim, konum, yüz ölçümünün geniş olması ve tarımsal alanlarının verimliliği gibi nedenlerden dolayı önemli bir aromatik bitki üreticisi ve ticaretçisi konumundadır. Bu bitkilerin çoğu doğada kendiliğinden yetişmekte o bölgede

yaşayanlarca toplanıp pazarlanmakta ve kendi ihtiyaçları için kullanılmaktadır. Aromatik ve tıbbi bitkiler Doğu Karadeniz, Akdeniz, Marmara, Güneydoğu Anadolu ve Ege Bölgelerinde yoğunlaşmıştır (Bayram ve ark., 2010).

Tıbbi ve aromatik bitkilerdeki mevcut uçucu yağlardan saf ve etken maddelerinin sağlanıp değerlendirilmesi bilimsel ve ekonomik açıdan çok önemlidir. Literatürde bu uçucu yağların yüksek antimikrobiyal potansiyellere sahip olduğu görülmektedir (Çelik ve Çelik, 2007). Bu yağların aktiviteleri içerdikleri etken maddelerin çeşitlerine ve miktarlarına bağlı olarak değişmektedir (Toroğlu ve Çenet, 2006). Tıbbi aromatik bitkilerin üretim ve pazar payını arttırmak, kaliteli ve standart ürün eldesi için ıslah çalışmalarının yapılması, bitkinin istediği ekolojik koşullarda üretim, doğal olarak yetişen bitkilerin doğaya zarar vermeden uygun miktarda ve uygun şekilde toplanması, hasat sonrası işlemler ve işleme teknolojisinin iyi seçilmesi gerekmektedir (Bayram ve ark., 2010). Birçok bitkinin ve uçucu yağlarının tıbbi- farmakolojik etkileri incelenerek kozmetik, tıp ve endüstrinin diğer alanlarında kullanım imkânları araştırılmaktadır (Çelik ve Çelik, 2007). Özellikle sentetik koruyucu ve antioksidan maddelerin yerine bitki kökenli doğal antimikrobiyal ve antioksidanların kullanılması üzerine yoğun araştırmalar yapılmaktadır (Kırbağ ve Zengin, 2006).

Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği'ne göre de antioksidanlar “yağların acılaşması ve renk değişikliği gibi oksidasyonun neden olduğu bozulmaları önleyerek, gıdaların raf ömürlerinin uzatılmasını sağlayan maddeler olarak” tanımlanmaktadır (İşbilir, 2008). Kirli hava,

besinlerde zararlı maddeler ve bilinçsiz beslenme gibi faktörlerle oluşan serbest radikaller daha çok hücre ve bağışıklık sistemine zarar vermektedir. Antioksidanlar oluşan serbest radikalleri bloke ederek erken yaşlanma ve birçok hastalığı önleyici etki etmektedirler. Doğada tıbbi ve aromatik bitkilerinde içinde bulunduğu özellikle yeşil yapraklılar, antioksidan etkili maddeler içermektedir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011). Ayrıca gıda maddelerinin satış ve depolama aşamasında en çok karşılaşılan sorun oksidasyondur. Oksidasyonla, yağlarda acılaşıma, besinsel kalitenin azalması, yağ içeren gıdalarda renk, aroma, tat, kıvam ve tekstür bozulabilmektedir. Bitkisel antioksidanlar gıda maddelerine, lipit oksidasyonunu azaltmak veya indirmek, besini kalitesini arttırarak raf ömrünü uzatmak ve toksik oksidasyon ürünlerinin oluşmasının önüne geçmek amacıyla kullanılmaktadır (Finley ve Given, 1986).

Antibiyotiklere karşı bakterilerin zamanla direnç geliştirmeleri ve sentetik maddelerin olumsuz etkilerinin fazla olması gibi sebeplerden dolayı insanlar bitkilerden elde edilen doğal maddelere ya da bunları içeren ürünlere yönelmişlerdir (Nakipoğlu ve Otan 1992). Ayrıca bitki ekstraktları ilave edildikleri gıdaların raf ömrünü uzattıklarından dolayı gıda sanayinde kullanım alanı bulmuştur. Kalıntıya sebep olmamaları, doğal kaynaklardan elde edilmiş olmaları nedeniyle baharatlar ve diğer aromatik bitkiler gıda endüstrisinde ve özellikle de organik gıda üretiminde değer kazanmışlardır (Cerit, 2008).

Beslenme ile ilgili kaygıları giderek artmakta olan insanlar gıda üretiminde kullanılan sentetik katkıların güvenli olmadığını düşündüklerinden uzak durma eğilimine girmişlerdir. Bu konunun

çözümü olan tıbbi ve aromatik bitkilerden uygun yöntemler kullanılarak elde edilen ekstraktlar, antimikrobiyal özellikleri ile gıda muhafazasına önemli katkı sağladığı gibi lezzet ve aromayı da olumlu yönde etkilemektedir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011). Uçucu yağlar ve tıbbi ve aromatik bitkiler; hazır yiyeceklere eklendiğinde de depolanma süresini uzatmaktadır (Faray ve ark., 1989). Tıbbi bitkiler ve bu bitkilerden elde edilen uçucu yağlarının antimikrobiyal etkisi; hedef mikroorganizmanın türüne ve sayısına, bitkinin çeşidine, substratın içeriğine, gıdanın üretim ve muhafaza koşullarına bağlı olarak değişmektedir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Dünyada yetişen bitkiler 300 familyaya ayrılmıştır ve bunların 1/3'ü uçucu yağ içermektedir. Uçucu yağ oranı en fazla olan familyalar *Laureceae*, *Pinaceae*, *Rutaceae*, *Myrtaceae*, *Apiaceae* (*Umbelliferae*), *Lamiaceae* (*Labiatae*), *Asteraceae* (*Compositae*), *Zingiberaceae*, *Chenopodiaceae*, *Piperaceae*, *Verbenaceae*, *Iridaceae*, *Ranunculaceae* ve *Brassicaceae*'dir. Bu familyaların bazı türlerinin içerdiği uçucu yağlar diğerlerinden değerlidir. Örneğin *Labiatae* familyasında bulunan, birçok Avrupa ve Akdeniz Ülke'sinde üretimi yapılan *Lavandula*, *Thymus*, *Mentha*, *Melissa* türleri ile diğer bazı bitkiler değerli uçucu yağ içermektedir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011). *Lamiaceae* bitkilerinde uçucu yağların miktar ve bileşimi; ışık, bitkinin besin maddelerinden yararlanılabilirliği ve mevsime göre değişmektedir. Bu kitap bölümünde ülkemizde oldukça fazla yetiştirilen kekik uçucu yağı ve bu yağın çok önemli iki patojen olan *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella* spp. üzerine antimikrobiyal etkisine değinilmiştir.

Bitki Uçucu Yağların Genel Özellikleri

Bazı aromatik bitkiler ve içerdikleri aktif bileşikler Tablo 1’de görülmektedir. Bitkilerde protein, pektin, nişasta gibi makro moleküller yanında çok az miktarda farmakolojik etkili maddelerde bulunmaktadır. Bu maddelerden biride terpenlerden oluşan esanslardır. Esanslar oda sıcaklığında genellikle sıvı bazen donabilen, kuvvetli kokan, uçucu özellikte, yağimsı nitelikte maddelerdir. Organik çözücülerde çok zor çözünün esanslar suda çözünmez ancak su buharı ile taşınırlar. Bitkilerin çiçek ve meyveleri ağırlıklı olmak üzere diğer kısımlarında da bulunabilirler. Bu dedenle su buharı destilasyonu ve organik çözücüler kullanılarak elde edilmektedirler (Çelik ve Çelik, 2007). Uçucu yağlar bitkilerin tamamında ya da bir kısmında (meyve sapı, meyve, yaprak, taç yaprak, odunsu kısım vs.) bulunabileceği gibi bazen bir organın belirli dokularında da belirlenebilmektedir. Bu yağlar bitkilerin taksonomisindeki familyalara göre salgı ceplerinde, salgı tüyünde, salgı hücrelerinde veya salgı kanallarında bulunabilmektedir (Ceylan, 1987). Bitkilerden esansiyel yağ elde etmede kullanılan yöntemler Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 1: Bazı aromatik bitkiler, içerdikleri aktif bileşikler (Gürel ve Dalkılıç, 2005).

Bitki adı	Başlıca aktif bileşik
Adaçayı	Sineol
Anason	Anetol
Bayır turpu	Allil izotiyosiyanat
Biber	Sabinen
Biberiye	Sineol
Defne	Sineol
Hardal	Allil izotiyosiyanat
Hindistan cevizi	Sabinen
Karabiber	Piperin, sabinen
Karanfil	Öjenol
Kekik	Timol ve karvakrol
Kereviz	Fitalid
Kimyon	Kumin aldehit
Kışniş	Linalool
Maydanoz	Apiol
Mercanköşk	Karvakrol
Nane	Mentol
Sarımsak	Allisin
Tarçın	Sinnamaldehit
Zencefil	Zingerol

Tablo 2: Esansiyel yağ eldesinde kullanılan yöntemler (Bayaz, 2014).

Yöntem	Uygulama şekilleri
1. Damıtma (destilasyon) yöntemi: Bileşenleri kaynama noktaları arasındaki farklardan yararlanarak ayırma işlemidir.	- Su ile damıtma (Hydro distillation) - Su buharında damıtma (Steam distillation) - Vakum altında damıtma (Vacuum distillation)
2. Ekstraksiyon yöntemi: Uçucu yağın bir çözücü içerisinde çözündürülerek alınması işlemidir.	- Çözücü ekstraksiyonu (Solvent extraction) - Süperkritik sıvı ekstraksiyonu (Supercritical fluid extraction) - Mikrodalga yardımıyla ekstraksiyon (Microwave-assisted extraction) - Sıkıştırılmış çözücü ekstraksiyonu (Pressurised solvent extraction) - Katı faz mikro ekstraksiyon (Solid phase microextraction) - Çok yönlü ekstraksiyon (Simultaneous distillation extraction)
3. Presleme yöntemi (mekanik ekstraksiyon): Ürünün bez torba içerisinde hidrolik pres altında sıkılmasıyla uçucu yağlarının alınması işlemidir.	

Kekik (Origanum, Thymbra, Coridothymus, Satureja ve Thymus)

Aynı çiçekli bitki ailesindeki farklı cinslere ait bitki türleri kekik olarak adlandırılabilir. Bu bitki üzerinde birçok araştırma yapılmıştır. Ülkemizde halkın yaygın olarak kullandığı ve ticaretinin yapıldığı kekik cinsleri *Thymbra*, *Origanum*, *Thymus*, *Satureja* ve *Coridothymus* olup bunların tümü *Ballıbabagiller (Labiata=Laminaceae)* familyasına bağlıdır. En fazla ihracatı yapılan cinslerin ortak özelliği, uçucu yağın ana bileşenlerinin timol veya karvakrol olması ve yüksek düzeyde uçucu yağ içermeleridir (Karık ve Öztürk, 2010). Türkiye’de *Origanum*, *Thymus*, *Satureja* ve *Thymbra* cinslerine giren türlerden kekik olarak faydalanılır. En fazla ise *Origanum* türlerine ait bitkiler toplanır. *Origanum* türleri arasında özellikle Ege, Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yayılış gösteren İzmir kekiği (*O.onites*), İstanbul kekiği (*O. Vulgare spp. Hirtum*), Alanya kekiği (*O. majorana*) ve Suriye kekiği (*O. syriacum var. bevanii*) ticari olarak büyük önem taşır (Baydar, 2009). Ülkemizde yetişen bazı kekiklere ait bilgiler Tablo 3’te görülmektedir.

Tüm toprak üstü kısımları drog olarak kullanılan kekiğin baharat olarak daha çok yaprakları değerlendirilmektedir. Kekiklerin yaprak kısımlarına buhar distilasyonu uygulandığında % 0.5-7.7 oranında uçucu yağ elde edilebilmektedir. Genel olarak *Thymus* türü kekiklerin uçucu yağlarında ise timol, *Thymbra*, *Origanum* ve *Satureja* türü kekiklerin uçucu yağlarında ise karvakrol daha fazla bulunmaktadır.

İhracatı yapılan kekiğin çoğunluğu kültür altında üretilmektedir. Denizli, İzmir, Uşak, Isparta başta olmak üzere, bazı illerimizde İzmir

kekiği (*Origanum onites*) ve İstanbul kekiği (*Origanum vulgare var. hirtum*) üretimi yapılmaktadır. Örneğin Gözler kasabası başta olmak üzere Denizli ilinde 80 bin dekardan fazla alanda kekik yaprağı üretimi yapılmakta olup son yıllarda 14.000 kg toplam üretime ulaşmıştır.

Kekik çok yıllık bir bitki olduğundan aynı tarladan ekonomik olarak 4-6 yıl yararlanılır. Kekik kurağa çok dayanıklı yapısından dolayı susuz tarım ile üretime elverişlidir. Kekikte biçim zamanı çiçeklenmeye başladığı dönemdir. Biçilen kekiğin kendine has rengini alması ve uçucu yağlarından en fazla yararlanılabilmesi için kurutma işlemi (35 °C altında) gölgede yapılmalıdır. 1 dekar alandan 100-500 kg arası kekik yaprağı üretimi sağlanmaktadır.

Tablo 3: Kekik yöresel ve ticari isimleri ve yağ oranları (Baydar, 2007).

Türler	Yöresel ve ticari isimleri	Yağ %
<i>Origanum minutiflorum</i>	Yayla kekiği, Sütçüler kekiği	1.7-4.9
<i>Origanum onites</i>	Bilyalı kekik, İzmir kekiği	1.5-6.0
<i>Origanum majorana</i>	Beyaz kekik, Alanya kekiği	4.0-7.7
<i>Thymus sipyleus</i>	Trabzon kekiği	0.5-2.3
<i>Thymus praecox var. Caucasicus</i>	Anzer kekiği, Bal kekiği	1.0-3.0
<i>Satureja cuneifolia, S. Thymbra</i>	Çorba kekiği, Zahter	1.0-3.3
<i>Thymbra spicata, T. sintenisii</i>	Karabaş kekiği, Sivri kekik	1.2-2.5
<i>Origanum vulgare var. hirtum</i>	İstanbul kekiği, Yunan kekiği	2.0-3.5
<i>Origanum syriacum</i>	Suriye kekiği, İsrail kekiği	2.4-3.7
<i>Thymus capitatus</i>	İspanyol kekiği, Beyaz kekik	2.5-5.0

Tablo 4: Yayla kekiği (*Origanum minutiflorum*)’nde farklı toplama zamanlarının uçucu yağ içeriği ve karvakrol oranı üzerine etkisi (Aydar, 2005).

Toplama zamanı	Uçucu yağ(%)	Karvakrol(%)
Tomurcuklanma sonu	3.7	84.5
Çiçeklenme başı	4.9	84.6
Çiçeklenme ortası	3.8	86.5
Çiçeklenme sonu	2.9	92.3
Olgunlaşma başı	1.7	60.3

Isparta ili ekolojik koşullarında kekikte (*Origanum onites*) yapılan bir araştırmada (Baydar, 2009); En yüksek uçucu yağ oranı sırasıyla %3.2 ve %3.3 ile 2. ve 3. yıl ürünlerinden elde edilmiş, 4. yıldan itibaren uçucu yağ oranı azalmıştır. Bir yılda yapılan 3 biçim arasında, ilk biçimde yapılan kekik yaprakları en yüksek(%3.4) son biçimde elde edilen kekik yaprakları ise en düşük (%1.4) uçucu yağ içermiştir. En yüksek uçucu yağ içeriği %3.9 ile çiçek salkımlarında ve %3.5 ile yapraklarda bulunmuştur. Kekik yağının kalitesini ortaya koyan karvakrol içeriği ilerleyen yıllarda azalmış (%71.8’den %58.8’e), ileri biçim dönemlerine doğru ise artmıştır (%63.9’dan %72.4’e). En yüksek karvakrol oranı çiçek salkımlarından elde edilen yağlarda bulunmuş (%72.1), onu herba (%63.9) ve yapraklar (%60.2) izlemiştir (Baydar, 2009). Yayla kekiği (*Origanum minutiflorum*)’nin farklı toplama zamanlarının uçucu yağ içeriği ve karvakrol oranı üzerine etkisi Tablo 4’te verilmiştir (Aydar, 2005).

Karvakrol Etki Mekanizması

Kekikte bulunan en önemli maddelerden biri olan karvakrolün sağlık üzerine antitümör, antiinflamatuvar, analjezik, antihepatotoksik, antioksidan ve antimikrobiyal etkileri olduğu belirtilmektedir. Karvakrol bakteri membranında inorganik iyon ve pH dengesini bozarak hem Gram (+) hem de Gram (-)'lere oldukça güçlü inhibisyon sağlamaktadır. Kekik yağının bir diğer önemi ise antifungal etkisi ile aflatoksin üretimini engellemesidir. Kekik yağının 0.25 mg/ml ve karvakrolün 0.50 mg/ml dozunda kullanılması ile *Candida albicans*'ın tamamen inhibe olduğu belirtilmektedir (Ülken, 2018).

Yapılan çalışmalar karvakrolün sitoplazmik membranın yapısal ve fonksiyonel özellikleri üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Hidrofobik doğası nedeniyle karvakrol sitoplazmik membranın lipit tabakasıyla interaksiyona girmekte ve membran yapısının genişlemesine ve stabilitesinin bozulmasına neden olmaktadır. Sitoplazmik membranın akışkanlığı ve geçirgenliği (proton ve iyon) artmakta böylece membran bütünlüğü bozulmaktadır. Bunun sonucunda iyonlar, ATP ve nükleik asitler gibi hücrel öneme sahip moleküller hücre dışına sızmakta ve sonuçta hücre ölümüne sebep olmaktadır (Ülken, 2018). Bunun yanı sıra karvakrolün ATPaz'ı inhibe ettiği de ileri sürülmüştür (Nostro ve ark., 2009).

Karvakrolün hidroksil grubu zar boyunca tek değerlikli katyonlar için bir transmembran taşıyıcısı olarak işlev görmektedir. Ayrışmamış karvakrol sitoplazmik membrandan yayılır ve protonunu sitoplazmaya bırakarak ayrışır. Sitoplazma membranından aldığı potasyum veya

diğer katyonları alarak ayrışmamış forma geçer ve katyonu sitoplazmadan dışarıya taşır. Burada tekrar bir proton alarak sitoplazmik membrandan geçerek sitoplazmaya bırakır. Karvakrolün hidroksil grubu sitoplazma içerisine H⁺ iyonlarını, sitoplazma dışına ise K⁺ iyonlarını taşır (Ultee ve ark., 2002). Karvakrolün hücre membranını K⁺ ve P⁺ gibi katyonlara geçirgen hale getirmesi sonucu sitoplazmik membran boyunca pH eğiminde ve membran potansiyelinde düşüş meydana gelmekte ve bu olay hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (Ay, 2013).

Bazı Patojen Mikroorganizmalara Kekik Yağının Etkisi

Bakteriyolojik gıda zehirlenmeleri, bakterilerin ürettikleri toksin kaynaklı olabileceği gibi, gıdaların tüketiminden sonra bağırsakta üreyerek vejetatif form kaynaklı veya her ikisinin katkısı ile de olabilmektedir. Toksin zehirlenmelerinin meydana gelebilmesi için gıda da toksin üreten bakterilerin yeterli miktarlarda bulunması ve toksin üretecek kadar zamanın geçmesi gerekmektedir. Toksin üretimi gerçekleştikten sonra toksini üreten bakterilerin gıdada canlılıklarını sürdürmesi önemli değildir, zehirlenmelerde toksin bulunan gıdanın tüketildiği miktar ve toplamda vücuda alınan toksin önem arz etmektedir. Enfeksiyon yapan bakterilerin ise, gıda da çok az miktarlarda olması yeterlidir. Ancak bu bakterilerin insanda hastalık oluşturması için canlı olmaları gerekmektedir (Harrigan, 1998).

Her iki durumda da patojen mikroorganizmaların gıdalarda bulunması, insan sağlığı için oldukça tehlikeli bir durum oluşturmaktadır. Bu yüzden gıda zehirlenmelerine ve hastalıklara yol

açan mikroorganizmaların iyi tanınması gerekmektedir. Ancak bu şekilde bu canlılara karşı önlem alınabilir ve tüketici için güvenli gıdalar üretilebilir. Araştırmalar göstermiştir ki bitkisel antimikrobiyal maddeler Gr (+) bakterilere Gr (-) bakterilerden daha etkilidir (Künili, 2010).

Salmonella

Salmonella cinsi bakteriler çubuk şeklinde Gram negatif, fakültatif anaerobik, oksidaz negatif, katalaz pozitif, spor oluşturmeyen ve 2 tür haricinde hareketli olan bakterilerdir. *Enterobacteriaceae* familyası üyesi olan *Salmonella* dışkı kaynaklıdır. Dolayısıyla, insan ve hayvan bağırsaklarında bulunmasının yanı sıra, kanalizasyon sularında, bu sular ile kontamine olmuş toprak, kıyı ya da içme sularında, bitkilerde, haşerelerde bulunmaktadır. Gıdalar açısından diğer kontaminasyon kaynakları ise, fabrika yüzeyleri, mutfak araç-gereçleri, çiğ süt, çiğ et ve et ürünleri, su ürünleri olarak belirtilmektedir (FDA, 2009). *Salmonella*, çiftlik, evcil ve yabani hayvanların bağırsak sisteminin doğal florasında olduğundan başlıca rezervuarı hayvanların bağırsak sistemidir. Özellikle kümes hayvanları, gıda zincirinde *Salmonella* yayıcı hayvanlar içerisinde en önemli yere sahiptir. Türkiye’de piliç karkaslarının %31-90 oranında, başta *S. Enteritidis* ve *S. Typhimurium* olmak üzere değişik *Salmonella enterica* serovarları ile kontamine olduğu ifade edilmektedir (Künili, 2010).

Salmonella, insanlar ve hayvanlar tarafından kontamine gıdalar vasıtasıyla alındığında gıda kaynaklı hastalıklardan *salmonellozise* neden olmaktadır. *Salmonellosis* bir tür akut bağırsak enfeksiyonu olup

Avrupa ülkelerinde gıda kaynaklı hastalıklar içerisinde *Campylobacteriosis*'ten sonra ikinci sırada yer almaktadır. Salmonellozise neden olan en önemli serovarlar *S. Enteritidis* ve *S. Typhimurium*'dur. *S. Enteritidis* patojenitesinin yüksek olması, doğada yaygın olarak bulunması, buzdolabı sıcaklığında gelişebilmesi, gıda ve gıdanın hazırlanması sırasında kullanılan alet-ekipman yüzeylerine tutunabilmesi gibi özelliklerinden dolayı gıda endüstrisi için önemli sorunların kaynağı konumundadır (Künili, 2010). *Salmonella* açısından, et ve et ürünleri, tavuk ve diğer kanatlı et ürünleri, deniz ürünleri, süt ve süt ürünleri, yumurta, salata ve krema risk taşıyan gıdalar arasında bulunmaktadır (FDA, 2001).

Salmonella zehirlenmelerindeki semptomlar, kontamine olmuş gıda tüketiminden 6-48 saat sonra, ani baş ağrısı, titreme, kusma, ishal ve ateş ile kendini göstermektedir. Bu semptomlar, hastalığa yakalanan bireyin yaşına, sağlık durumuna, bağışıklık sisteminin durumuna, alınan *Salmonella* dozuna (15-20 hücre) ve bu organizmanın karakteristik yapısına göre değişim göstererek, 1-2 gün ya da biraz daha uzun sürmektedir. Uzun süren semptomlar genellikle yaşlılarda, bebek ve çocuklarda, vücut kırınglığı olanlarda, bağışıklık sistemi bozuk ya da baskılanmış bireylerde kendini göstermekte ve genellikle bu kişilerde ölümlere neden olabilmektedir (FDA, 2001).

Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes çubuk şeklinde Gram pozitif, aerobik, katalaz pozitif, oksidaz negatif, spor oluşturmeyen, hareketli bir bakteridir (Kimura, 2006). *Listeria* türleri çevrede, toprakta, suda, kötü

kaliteli silajlarda yaygın olarak bulunmaktadır. Dolayısı ile buradan hayvanlara, hayvan dışkılarından tekrar çevreye bulaşan *Listeria*, iyi bir sanitasyon uygulanmadığında, gıda maddelerinin üretimi, taşınması ve tüketimi sırasında ürünlere de bulaşmaktadır (Yılmaz, 2008).

L. monocytogenes, insanlarda *Listeriosis* hastalığına neden olmakta ve son yüzyılın en önemli gıda kaynaklı patojenleri arasında gösterilmektedir (Gouveia ve ark., 2016; Sadeghi ve ark., 2016). Oluşturduğu hastalığın genel klinik görüntüsü menenjit ve septisemiye benzer olup, doğmamış ve yeni doğmuş bebeklerde, bağışıklık sistemi hastalarında ve yaşlılarda ölümlere neden olmaktadır. *Listeriosis*'de klinik semptomlar, birkaç günden iki haftaya kadar süregelen mide bulantısı, kusma ve şiddetli ishal şeklinde kendini göstermekte ancak bu semptomlar hastalığın teşhisi için yeterli olmamaktadır. Bunun yanı sıra hasta bireyden kan, omurilik sıvısı yada normal şartlarda steril olan vücut bölgeleri incelenerek, muayeneye dahil edilmektedir (FDA, 2009).

Kekik Yağını Etkisi İle İlgili Araştırmalar

Son yıllarda tüketicilerin doğal koruyucularla korunmuş gıdaları daha çok tercih etmesinden dolayı gıda endüstrisinde gıdaların güvenliğini iyileştirmek ve korumak amacıyla biyokoruyucuların kullanımına ilişkin ilgi artmıştır. Konu ile ilgili yapılan bir araştırmada 4 °C'de %0.6 kekik yağı ile işlem görmüş koyun eti kıyması patojen popülasyonu 2. gününde 2.43 log KOB/g'a düşüş gösterip ve depolamanın sonuna kadar aynı kaldığı belirlenmiştir. 10 °C'de, % 0.6 kekik yağı ile muamele edilen koyun eti kıyması *S. Enteritidis*'in

popülasyonları, 2. ve 6. günde 2.30 log KOB/g'a düşüş göstermiş ve ardından, yaklaşık 4.37 log KOB/g'a ulaştığı ortaya konulmuştur (Govaris ve ark., 2010). Depolama sırasında patojen tespiti sağlandığından aynı çalışma içerisinde 4 °C'de, kekik yağı ile %0,9 oranında muamele edilmiş koyun eti kıymasındaki *S. Enteritidibis* popülasyonunun, depolama boyunca 1 log KOB/g'ın altında olduğu bulunmuştur. 10 °C'de, kekik yağı ile %0,9 oranında muamele edilmiş koyun eti kıymasında patojenin popülasyonları, 4. güne kadar 1 log KOB/g'ın altında tutulmuş ve ardından depolama sonuna kadar yaklaşık 1,62 log KOB/g'a çıktığı gözlemlenmiştir (Govaris ve ark., 2010). Koyun eti kıyması üzerinde 4 °C'de ve 10 °C'de *S. Enteritidis*'in üremesinin inhibisyonu sağlamak için yapılan bu çalışmada kekik yağıyla yapılan araştırmalarda, etkeni kontrol etmek için etkili yöntem olduğu, patojene karşı antimikrobiyal etkili olduğu kanıtlanmıştır (Govaris ve ark., 2010). KARvakrol ve timol'ün % 0.8'li konsantrasyonu kullanılarak marine edilen taze tavuk etinin raf ömrünün 6 gün uzatıldığı ve bozulmaya sebep olan bakterilerin sayısının 2.9–3.1 log KOB/g azaltıldığı belirtilmiştir (Karam ve ark., 2019).

Kıymada üretilmiş *L. monocytogenes* üzerine kekik yağıyla yapılan diğer bir çalışmada patojen popülasyonu üzerine %0,2 kekik uçucu yağının üreme faaliyetini kontrol grubuna göre önemli bir inhibisyona yol açmadığı ancak sitrik asit ve kaprilik asit ile yapılan kombinasyonlarda patojen popülasyonunda düşüşe sebep olduğu belirtilmiştir (Hulankova ve ark., 2013). Kombine kaprilik asit ve kekik esansiyel yağı uygulaması, *L. monocytogenes* sayısı 4.63 log

KOB/g'dan 3.68 log KOB/g'a düştüğü için antimikrobiyal etkisi popülasyonlar üzerine belirgin bir düşük sağlamasıyla sonuçlanmıştır (Hulankova ve ark., 2013). Sığır eti marinasyonu üzerine yapılan ayrı bir çalışmada teriyaki sosu, karvakrol ve timol uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Sonuç olarak sığır etinde, teriyaki sosundaki soya sosunun bilinen doğal bileşikler, esansiyel yağlar (karvakrol ve timol) ile dikkat çeken sinerjizminden yararlanarak *L. monocytogenes* ve *S. Typhimurium* bakterilerine karşı önemli bir antibakteriyel yöntemi geliştirmişlerdir (Moon ve ark., 2017). Bu amaçla marine edilmiş sığır etinde uçucu yağlardan olan doğal bileşikler karvakrol ve timolün kullanılması insanların sentetik koruyuculara olan önyargılarını azaltabilir. Basit ve kolay şekilde uygulanabilirliği, bakteri popülasyonu üzerine inaktif edici olmasıyla da depolama ve satış süresince bakterisit etkisiyle önemini ortaya koymaktadır. Bu yöntem aynı zamanda kontamine olmuş marinenin tekrar kullanılmasıyla bakteriyel kontaminasyonun önlenmesine ve nihayetinde mikrobiyolojik olarak güvenli marine edilmiş et ürünlerinin pazara sunulmasına katkıda bulunabilir (Moon ve ark., 2017). Karvakrol ve nişinin beraber kullanımının dilimlenmiş Bologna sucuklarında *L. monocytogenes*'i önemli derece inhibe ettiği belirtilmiştir (Churklam ve ark., 2020).

Karvakrol ve timol ile yapılan bir çalışmada Gram (-)'ler arasında *S. Typhimurium* ve Gram (+)'ler arasında *L. monocytogenes* en duyarlı suşlar olduğu ortaya konmuştur. *S. Typhimurium* Minimum Bactericidal Concentrations (MBC) sınıflandırmasıyla karvakrol karşısında 225 mikrogram/ml, timol karşısında 56.25 mikrogram/ml'de

inaktive edilmiştir. *L. monocytogenes* ise karvakrol karşısında 450 mikrogram/ml, timol karşısında 450 mikrogram/ml'de inaktive edilmiştir (Cosentino ve ark., 1999). Bu çalışmanın sonuçları, kekik yağlarını veya bileşenlerinden bazılarını gıda muhafazasında kullanma olasılığını doğrulamıştır. Bu doğal ürünler ve bileşikler genel olarak güvenli kabul edilen maddeler (Generally Recognized as Safe-GRAS) statüsünde olduklarından, gıda kaynaklı patojenlerin veya bozulmaya sebep olan bakterilerin çoğalmasını önlemek için bunları kullanmanın gıda güvenliği açısından bir sorun olmayacağı ileri sürülmüştür (Cosentino ve ark., 1999). Mikroorganizmalar canlı veya cansız ortamlarda biyofilm tabakalar oluşturarak dış faktörlere karşı oldukça dirençli bir yaşam sürebilmektedirler. Biyofilm tabakasındaki bakteriler önemli bir kontaminasyon sebebi olduklarından halk ve gıda sağlığı için ciddi bir sorundur. Biyofilm tabakaların oluşmaması için karvakrol kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır. Karvakrolün, önemli gıda patojenlerinden *L. monocytogenes* ve *Salmonella* spp. üzerine güçlü antibakteriyel etki gösterdiği belirtilmektedir. Bu etkisini hücre membranına zarar vererek hücre içi bileşenlerini zayıflatarak gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) çalışmasında karvakrolün (%0.015) ve 2xMİK (%0.03) düzeyindeki konsantrasyonlarının biyofilm oluşumunu erken evrede azalttığı belirtilmiştir (Ülken, 2018). Ticari olarak satılan kekik ve nane uçucu yağları emdirilerek hazırlanan disklerin agar plak besi yerinde birçok mantar, Gram (+) ve Gram (-) bakteri üzerinde inhibisyon sağladığı belirlenmiştir (Ertürk, 2010). Ayrıca gıda sektörü için önemli bir sorun olan biyofilm tabakalarda 750 µg/mL timol kullanımı ile *L.*

monocytogenes inhibisyonu sağlandığı belirtilmektedir (Centorbi ve ark., 2019).

Tablo 5’de görüldüğü gibi mikrobiyal etkinlik olarak kekik uçucu yağının nane uçucu yağından daha etkili olduğu bildirilmektedir. Bu iki uçucu yağın bakteriler üzerine etkilerini gösteren inhibisyon bölge çapları ortalamasına bakıldığında nanede $16,55 \pm 6,17$ mm, kekikte $24,27 \pm 3,99$ mm olarak ölçüldüğü belirtilmiştir. Ortalama değerler karşılaştırıldığında arlarındaki farklılığın istatistiki olarak önemli olduğu vurgulanmıştır ($t = 5,59$ $p = 0,001$ $p < 0,05$). Bu durum gösteriyor ki kekik uçucu yağları nane uçucu yağlarından daha iyi antimikrobiyal etki göstermektedir. Her iki maddenin mikroorganizmalara etkinliği ayrı ayrı değerlendirildiğinde kekik uçucu yağının üstünlüğü ön plana çıkmaktadır. Tablo 5 incelendiğinde *Pseudomonas aeruginosa* hariç tüm test mikroorganizmalarının kekik uçucu yağından önemli derecede etkilendiği görülmektedir (Ertürk ve ark., 2010).

Soğukta, vakumlu paketlenmiş hamsi filetoları üzerine karvakrol ve timolün etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada, duyuşal değerlendirme sonucuna göre kontrol grubu 8 gün, alfa terpineol ve karvakrol uygulanan grup 15 gün, timol ve eugenol uygulanan grup 19 gün raf ömrüne sahip olmuştur. Bu ürünlerin başlangıç toplam aerobik mezofilik mikroorganizma (TAMB) sayısının $3.45 \log$ KOB/g olduğu belirtilmiştir. Kontrol grubunda depolama süresince TAMB sayısının arttığı ve en yüksek mikrobiyal kontaminasyonun bu grupta olduğu ifade edilmiştir. Timol ve takiben eugenol uygulanan gruplarda ise en düşük bakteri yoğunluğunun belirlendiği ve timolün antibakteriyel etkisini kullanılan diğer maddelerden yüksek olduğu aktarılmıştır.

Karvakrol ve timolün balıketi üzerindeki antibakteriyel ve antioksidan etkisi açıkça görüldüğü belirtilmiştir (Çetinkaya, 2011).

Tablo 5: Kekik ve nanenin mikroorganizmalar üzerine etkisi (inhibisyon bölge çapları, mm olarak) (Ertürk ve ark., 2010).

Mikroorganizmalar	Kekik	Nane
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	29±1	14±1
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 19615	27	21±1
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29211	20±1	0(AD)
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778	25±1	16±1
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	20	0(AD)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0(AD)	0(AD)
<i>Salmonella Typhimurium</i> ATCC 14028	21	0(AD)
<i>Listeria monocytogenes</i> F 1462	26±1	13±1
<i>Listeria ivanovii</i> F 40 84	>50	10
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	>50	27±1
<i>Candida crusei</i> ATCC 6258	>50	>50

AD:Aktif değil

Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak kekik uçucu yağında yüksek oranda bulunan karvakrol ve timol etken maddelerinin *Salmonella* spp.ve *L. monocytogenes* üzerine önemli ölçüde inhibisyon sağlamaktadır. Gıdalarda kullanımı üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde kekik yağının gıda sanayisinde kullanım alanının artacağı öngörülmektedir. Gıda endüstrisinde daha çok bitkisel antimikrobiyal maddeler kullanılarak halk sağlığı sorununa sebep olan riskler giderilebilir.

KAYNAKÇA

- Ay, Z. (2013). Nisin, karvakrol ve etilen diamin tetra asetik asit (EDTA)'in *Salmonella Enterica* serotip Typhimurium'a karşı kombine antimikrobiyal etkisinin belirlenmesi. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta.
- Bayaz, M. (2014). Uçucu yağ elde etme yöntemleri. *Akademik Gıda*, 12, 45-53.
- Aydar, H. (2005). Yayla kekiği (*Origanum minutiflorum* O. Schwarz et. P. H. Davis)'nde farklı toplama zamanlarının uçucu yağ içeriği ve uçucu yağ bileşenleri üzerine etkisi. *Akdeniz Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 18(2), 175-178.
- Baydar, H., (2007). Tıbbi, Aromatik ve Keyf Bitkileri Bilimi ve Teknolojisi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları No:51,
- Baydar, H. (2009). Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Bilimi ve Teknolojisi. (Genişletilmiş 3.Baskı). Süleyman Demirel Üniversitesi Yayınları, Isparta.
- Bayram, E., Kırıcı, S., Tansı, S., Yılmaz, G., Arabacı, O., & Kızıl, S. (2010). Tıbbi ve aromatik bitkiler üretiminin arttırılması. Ziraat Mühendisliği VII. Teknik Kongresi, 11-15 Ocak 2010, Ankara, Türkiye.
- Centorbi, H. J., Aliendro O. E., & Mattana, C. M. (2019). Effect of thymol and environmental factors on growth and biofilm formation by *Listeria monocytogenes*. *Boletín Latinoamericano Y*

Del Caribe De Plantas Medicinales Y Aromáticas, 18 (4), 411-424.

- Cerit, L. S. (2008). Bazı baharat uçucu yağların antimikrobiyal özellikleri. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli.
- Ceylan, A. (1987). Tıbbi Bitkiler 2 (Uçucu Yağ İçerenler). Tarla Bitkileri Bölümü. İzmir: Ege Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Yayınları No: 481.
- Churklam, W., Chaturongakul, S., Ngamwongsatit, B., & Aunpad, R. (2020). The mechanisms of action of carvacrol and its synergism with nisin against *Listeria monocytogenes* on sliced bologna sausage. *Food Control*, 108, 1-7.
- Cosentino, S., Tuberoso, C. I. G., Pisano, B., Satta, M., Mascia, V., Arzedi, E., & Palmas, F. (1999). In-vitro antimicrobial activity and chemical composition of *Sardinian Thymus* essential oils. *Letters in Applied Microbiology*, 130-135.
- Çelik, E., & Çelik, G. Y. (2007). Bitki uçucu yağlarının antimikrobiyal özellikleri. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi*, 5, 1-6.
- Çetinkaya, A. (2011). Timol, karvakrol, eugenol ve alfa terpineol' un soğukta depolanarak paketlenmiş hamsi filetoları üzerine etkilerinin araştırılması. Yayınlanmamış Doktora Tezi. Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Ertürk, R., Çelik, C., Kaygusuz, R., & Aydın, H. (2010). Ticari olarak satılan kekik ve nane uçucu yağlarının antimikrobiyal aktiviteleri. *Cumhuriyet Tıp Dergisi*, 32, 281-286.

- Farag, R., Daw, Z., Hewedi, F., & El-Baroty, G. S. (1989). Antimicrobial activity of some egyptian spice essential oils. *Journal of Food Protection*, 52, 665-667.
- Faydaoğlu, E., & Sürücüoğlu, M. S. (2011). Geçmişten günümüze tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanılması ve ekonomik önemi. *Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, 11, 52-67.
- FDA. (2009). Introduction Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook. Food and Drug Administration.
- FDA. (2001). Fish and Fisheries Products Hazards and Controls Guidance, Third Edition. Food and Drug Administration.
- Finley, J., & Given, P. (1986). Technological necessity of antioxidants in the food industry. *Chemical Toxicology*, 24, 999-1006.
- Gezgin, D. (2006). Bitki Mitosları. İstanbul: Sel Yayıncılık.
- Gouveia, A. R., Alves, M., Silva, J. A., & Saraiva, C. (2016). The antimicrobial effect of rosemary and thyme essential oils against *Listeria monocytogenes* in sous vide cook-chill beef during storage. *Procedia Food Science*, 7, 173-176.
- Govaris, A., Solomakos, N., Pexara, A., & Chatzopoulou, P. (2010). The antimicrobial effect of oregano essential oil, nisin and their combination against *Salmonella Enteritidis* in minced sheep meat during refrigerated storage. *International Journal of Food Microbiology*, 137, 175-180.
- Güler, T., & Dalkılıç, B. (2005). Aromatik bitkilerin organik hayvancılıkta kullanım imkânları. *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları*, 1, 13-20.

- Harrigan, W. F. (1998). *Laboratory Methods in Food Microbiology* (3rd ed.). London: Academic Press.
- Hulankova, R., Borilova, G., & Steinhäuserova, I. (2013). Combined antimicrobial effect of oregano essential oil and caprylic acid in minced beef. *Meat Science*, 95, 190-194.
- İşbilir, Ş. S. (2008). Yaprakları salata-baharat olarak tüketilen bazı bitkilerin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi. Yayınlanmamış Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne.
- Karam, L., Roustom, R., Abiad, M. G., El-Obeid, T., & Savvaidis, I. N. (2019). Combined effects of thymol, carvacrol and packaging on the shelf-life of marinated chicken. *International Journal of Food Microbiology*, 291, 42-47.
- Karık, Ü., & Öztürk, M. (2010). Uçucu yağ sektörünün ulusal ekonomimizdeki yeri, sorunları ve çözüm önerileri. *Alatarım*, 9 (2), 30-37.
- Kimura, B. (2006). Recent advances in the study of the genotypic diversity and ecology of *Listeria monocytogenes*. *Microbes and Environments*, 21, 69-77.
- Kırbağı, S., & Zengin, F. (2006). Elazığ yöresindeki bazı tıbbi bitkilerin antimikrobiyal aktiviteleri. *Tarım Bilimleri Dergisi*, 16, 77-78.
- Koçyiğit, M. (2005). Yalova ilinde entobotanik bir araştırma. Yayınlanmamış Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

- Künili, İ. E. (2010). İşlenmiş su ürünlerinde bazı patojen mikroorganizmaların araştırılması. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Çanakkale.
- Moon, H., Kim, N. H., Kim, S. H., Kim, Y., Ryu, J. H., Rhee, & M. S. (2017). Teriyaki sauce with carvacrol or thymol effectively controls *Escherichia coli* O157:H7, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* Typhimurium, and indigenous flora in marinated beef and marinade. *Meat Science*, 129, 147-152.
- Nostro, A., Marino, A., Blanco, A., Cellini, L., Roccaro, A., & Pizzimenti, F. (2009). In vitro activity of carvacrol against staphylococcal preformed biofilm by liquid and vapour contact. *Journal of Medical Microbiology*, 58, 791-797.
- Sadeghi, E., Mohammadi, A., Jamilpanah, M., Bashiri, M., & Bohlouli, S. (2016). Antimicrobial effects of *Mentha pulegium* essential oil on *Listeria monocytogenes* in Iranian white cheese. *Journal of food quality & Hazards Control*, 3, 20-24.
- Toroğlu, S., & Çenet, M. (2006). Tedavi amaçlı kullanılan bazı bitkilerin kullanım alanları ve antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi için kullanılan metotlar. *KSÜ Fen ve Mühendislik Dergisi*, 9(2), 12-18.
- Ülken, Z. (2018). Karvakrol'ün *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella* spp.'nin biyofilm oluşumları üzerine etkinliğinin mikrobiyolojik ve elektron mikroskopik yöntemlerle belirlenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.

Yılmaz, N. (2008). Modifiye atmosferde paketlenme ve ışınlamanın pişirmeye hazır köftelerin mikrobiyal kalitesi ve güvenliği üzerine etkileri. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.



IKSAD
Publishing House



978-625-7029-17-9