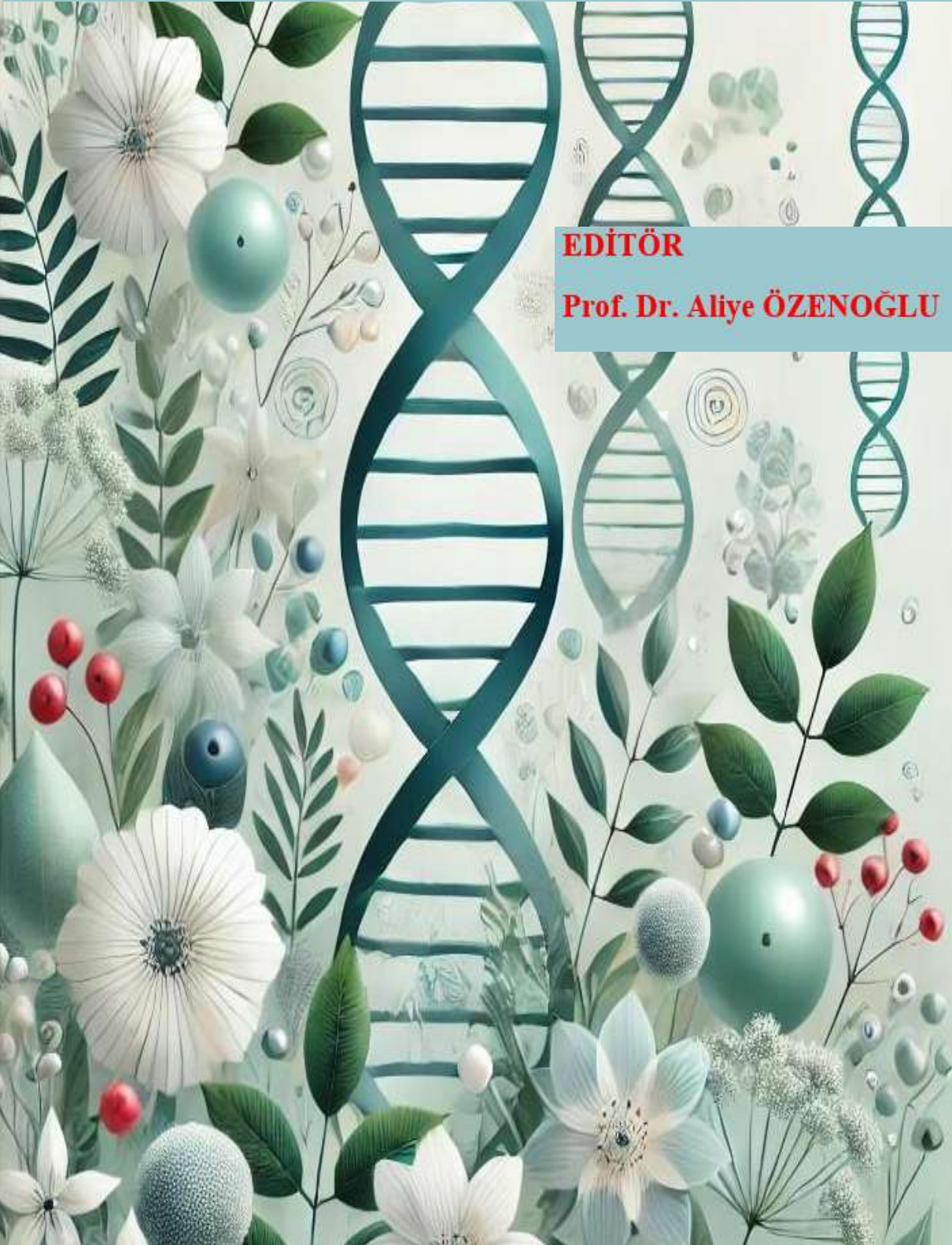


**BESLENME BİLİMİNDE YENİ UFUKLAR:**

**SAĞLIKLI YAŞAM TARZINA GÜNCEL  
YAKLAŞIMLAR**

**EDİTÖR**

**Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU**



**BESLENME BİLİMİNDE YENİ UFUKLAR:  
SAĞLIKLI YAŞAM TARZINA GÜNCEL  
YAKLAŞIMLAR**

**EDİTÖR**

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

**YAZARLAR**

Dyt. Rabia Öztürk ONUR<sup>1</sup>

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU<sup>2</sup>

Uzm. Dyt. Cahit ERKUL<sup>3</sup>

Dyt. Emine BORAN PEKTAŞ<sup>4</sup>

Dr. Öğr. Üyesi Gülşen ÖZDURAN<sup>5</sup>

Dyt. Zehra Nida ÖZDEMİR<sup>6</sup>

Dr. Öğr. Üyesi Müjgan KUŞI<sup>7</sup>

Dyt. Begüm Kübra ALTUNDAŞ<sup>8</sup>

Uzm. Dyt. Dilara SAK<sup>9</sup>

Uzm. Dyt. Fatma Öznur AFACAN<sup>10</sup>

Dr. Öğr. Üyesi Ezgi SAKAR SCHOİNAS<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme Bilimleri A. D. Yüksek Lisans Programı, Samsun, Türkiye  
dytrabiaozturk@gmail.com  
ORCID ID: 0009-0000-8425-0442

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Beslenme Bilimleri A. D. Samsun, Türkiye  
aliye.ozenoglu@omu.edu.tr  
ORCID ID: 0000-0003-3101-7342

<sup>3</sup>Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs, Mersin 10, Türkiye  
dyt.cahit@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0003-0940-1129

<sup>4</sup>Özel Kurum, İzmir, Türkiye, dytemineboran@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-1817-1196

<sup>5</sup>Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü  
Yakın Doğu Üniversitesi, DESAM Araştırma Enstitüsü, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, Mersin 10, Türkiye,  
glsn\_ozdrn@hotmail.com  
ORCID ID: 0000-0001-9406-3165

<sup>6</sup>Özel Kurum, Sakarya, Türkiye, zehranidaozfe@gmail.com  
ORCID ID: 0009-0009-3029-9035

<sup>7</sup>Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü  
Teknoloji, Mühendislik Uygulama ve Araştırma Merkezi (BİLTEM), Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs, Mersin 10, Türkiye,  
mujgankusi@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0001-8361-7206

<sup>8</sup>Özel Kurum, Antalya, Türkiye, dyt.begumaltundas@gmail.com  
ORCID ID: 0009-0002-8392-9503

<sup>9</sup>Özel Kurum, İstanbul, Türkiye, dyt.dilarasak@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-1144-194X

<sup>10</sup>Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve  
Diyetetik ABD, Konya, Türkiye, ftmznr@gmail.com,  
ORCID ID: 0000-0002-3138-3257

<sup>11</sup>İstanbul Galata Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve  
Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, dyt.ezgisakar@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-8277-6157

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14275005>



Copyright © 2024 by UBAK publishing house  
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or  
transmitted in any form or by  
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical  
methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of  
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses  
permitted by copyright law. UBAK International Academy of Sciences Association  
Publishing House®  
(The Licence Number of Publicator: 2018/42945)

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

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

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.  
UBAK Publishing House – 2024©

**ISBN: 978-625-6181-66-3**

December / 2024

Ankara / Turkey

## ÖNSÖZ

Bu kitap, beslenme biliminde güncel araştırma ve gelişmeleri bir araya getirerek sağlık ve yaşam kalitesine farklı bir bakış sunmayı hedeflemektedir. Sağlıklı yaşam konusundaki bilgi birikimimizi sürekli yenileyen beslenme bilimi, yalnızca bireysel sağlığı değil, toplum sağlığını da etkileyen önemli bir alandır. Günümüzde kronik hastalıkların önlenmesinde, duygudurum yönetiminde, uyku kalitesinin artırılmasında ve mikrobiyotanın desteklenmesinde beslenmenin temel bir rol oynadığı göz ardı edilemez.

Kitabımız tamamlayıcı bebek beslenmesi, antioksidanların duygudurum üzerindeki etkileri, aronya gibi süper besinlerin sağlığa katkıları, keten tohumunun kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki potansiyel etkileri gibi konuları derinlemesine ele alırken, aynı zamanda günümüz sağlık biliminde sıklıkla tartışılan lipödem, Tip 2 diyabet ve dallı zincirli amino asitler, diyet bileşenlerinin uyku kalitesine etkisi gibi konulara da odaklanmaktadır. Bu çok yönlü yaklaşım, bireylerin sağlık konusundaki farkındalığını artırmayı ve beslenme konusunda bilimsel bir temele dayalı doğru bilgilerle donatmayı amaçlamaktadır.

Bu çalışmanın, sağlık ve beslenme alanında araştırma yapan akademisyenler, diyetisyenler, sağlık profesyonelleri ve bu konulara ilgi duyan okuyucular için yol gösterici bir kaynak olmasını diliyoruz. Kitabın her bölümünde ele alınan bilimsel perspektiflerin, okuyuculara hem kendi yaşamlarına hem de toplum sağlığına katkı sağlayacak bilgiler sunmasını umut ediyoruz.

**Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU**



## **İÇİNDEKİLER**

ÖNSÖZ ..... v

İÇİNDEKİLER ..... vii

### **BÖLÜM 1**

TAMAMLAYICI BEBEK BESLENMESİNDE GÜNCEL  
YAKLAŞIMLAR.....(1-37)

Rabia ÖZTÜRK ONUR, Aliye ÖZENOĞLU

### **BÖLÜM 2**

ANTIOKSİDANLARIN DUYGUDURUM ÜZERİNDEKİ  
ETKİLERİ.....(38-59)

Cahit ERKUL, Aliye ÖZENOĞLU

### **BÖLÜM 3**

SÜPER MEYVE: ARONYA VE SAĞLIK ÜZERİNE  
ETKİLERİ.....(60-103)

Emine BORAN PEKTAŞ, Gülşen ÖZDURAN

### **BÖLÜM 4**

KETEN TOHUMUNUN KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR  
ÜZERİNDEKİ POTANSİYEL ETKİLERİ.....(104-139)

Zehra Nida ÖZDEMİR, Müjgan KUŞI

### **BÖLÜM 5**

LİPÖDEM VE KURKUMİN.....(140-177)



Begüm Kübra ALTUNDAŞ, Dilara SAK, Gülşen ÖZDURAN

**BÖLÜM 6**.....(178-214)

TİP 2 DİABETES MELLİTUS VE DALLI ZİNCİRLİ AMİNO  
ASİTLER

Dilara SAK, Begüm Kübra ALTUNDAŞ, Gülşen ÖZDURAN

**BÖLÜM 7** .....(215-262)

DİYET BİLEŞENLERİNİN UYKU KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Fatma Öznur AFACAN, Aliye ÖZENOĞLU

**BÖLÜM 8**.....(263-294)

GECE HAYATI VE MİKROBİYOTA

Ezgi SAKAR SCHOİNAS

# **BÖLÜM 1**

## **TAMAMLAYICI BEBEK BESLENMESİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR**

Dyt. Rabia Öztürk ONUR

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU

### **GİRİŞ**

Bebek beslenmesi, bir bireyin hayatı boyunca sürecek sağlık durumunu etkileyen en kritik dönemlerden birisidir. İlk altı ayda yalnızca anne sütüyle beslenmenin ardından, bebekler yavaş yavaş katı besinlerle tanışmaya başlarlar. Bu geçiş süreci, bebeklerin sağlıklı büyüme ve gelişmeleri için gerekli olan temel besinlerin sağlanmasının yanı sıra, tat ve doku çeşitliliğini deneyimlemeleri açısından da önemlidir.

İnsanlık tarihinin her döneminde, bebeklerin sağlıklı büyüme ve gelişmelerinin sağlanması amacıyla beslenme yöntemleri büyük bir titizlikle ele alınmıştır. Antik çağlardan günümüze kadar gelen süreçte, bebeklerin ilk aylarda anne sütüyle beslenmesinin ardından katı gıdalara geçiş, kültürlere ve bilimsel gelişmelere göre farklılaşmış, çeşitli evrelerden geçmiştir. Antik Yunan ve Roma'da tahıl bazlı lapalarla başlatılan tamamlayıcı beslenme, Orta Çağ'da dini ve kültürel inançlarla şekillenmiş, 19. yüzyılda ise sanayi devrimi ile

birlikte ticari bebek mamalarının gelişmesiyle bambaşka bir boyuta ulaşmıştır (Dunlap, 1987; Garnsey, 1999)

Yirminci yüzyıla gelindiğinde, hızla gelişen beslenme bilimi ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gibi kuruluşların yönlendirmeleri sayesinde, bebeklerin sağlıklı beslenmesi üzerine modern rehberler oluşturulmuş ve altı aydan itibaren ek gıdalara geçişin önemi vurgulanmıştır (WHO, 2024) Günümüzde ise tamamlayıcı beslenme, yalnızca bebeklerin fiziksel gelişimi için değil, aynı zamanda bilişsel ve duyuşsal gelişimleri için de önemli bir süreç olarak ele alınmakta, bebek liderliğinde beslenme (BLW) ve organik gıdaların tercih edilmesi gibi yaklaşımlar yaygınlaşmaktadır (Rapley & Murkett, 2010; Townsend & Pitchford, 2012). Bebeklerin ilk besin deneyimleriyle başlayan bu yolculuk, onların sağlıklı bir geleceğe adım atmaları için en temel yapı taşlarından birisidir.

Tamamlayıcı beslenme, anne sütü veya tek başına formulaların beslenme gereksinimlerini karşılamada yeterli olmadığı, süte ek olarak devam eden 6-23 aylık beslenme sürecini kapsayan bir dönemdir. Bu dönem bebeklerin sağlıklı yiyecek ve içecekleri kabul etmeyi ve uzun vadeli diyet kalıpları oluşturmayı öğrenmelerinin kritik olduğu bir gelişim dönemi olup büyüme geriliği ve besin eksikliği riskinin de en yüksek olabileceği döneme denk gelmektedir. Altı ay- iki yaş arası çocukların "bebeğin fizyolojik ve gelişimsel ihtiyaçlarına yanıt olarak özerk bir şekilde yemek yemesini, yeme konusunda kendi kendini düzenlemeyi teşvik edebilen bilişsel, duyuşsal ve sosyal gelişimini destekleyebilen beslenme uygulamaları" olarak duyarlı bir şekilde

beslenmeleri gerektiği bildirilmiştir (WHO, 2024). Dünya çapında, tüm çocuk ölümlerinin %6'sının uygun tamamlayıcı beslenme uygulamalarıyla önlenebileceği tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, çok az sayıda çocuk asgari düzeyde yeterli beslenmeye ulaşabilmektedir. 6-23 ay arası bebeklerin sadece %28'nin minimum yeterlilikte beslenme çeşitliliğine ulaşabiliyor olması endişe vericidir (Theurich vd., 2020). Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN), tamamlayıcı besinlerin 4 aydan önce verilmemesini, ancak 6 aydan sonraya da ertelenmemesini önermektedir. Tamamlayıcı beslenme için bir bebeğin süt dışı besinleri metabolize edebilmesi, böbrek ve gastrointestinal (GIS) fonksiyonların fizyolojik olgunluğa erişmesi yanında karma diyeteye güvenli ve etkili bir şekilde ilerlemede gerekli olan nöro-gelişimsel değişiklikler tamamlanmış olması gereklidir. Dördüncü ayın renal ve GIS fonksiyon gelişimi için yeterli bir süreç olduğu belirtilmektedir (Fewtrell vd., 2017). Bebeğin tamamlayıcı beslenmeye geçtiği dönemde püre haline getirilmiş yiyecekleri kaşıkla beslemek için yeterli gelişime, yaşamın ilk yılında yeterli baş kontrolü, gelişmiş çene hareketliliği ve oturma/ yardımcı cihazlarla oturma yeteneği gibi kaba motor becerilerinin gelişmiş olması gerekmektedir (Kalhoff vd., 2024).

Günümüzde, çeşitli tamamlayıcı beslenme stratejileri bulunmaktadır. Bebek ve küçük çocuk beslenme stratejilerinin çocukların hem fiziksel hem de nöropsikolojik gelişiminin altında yatan metabolik süreçleri olumlu veya olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Tamamlayıcı beslenmeye doğru bir şekilde ve

uygun zamanda geçilmesi, bebeğin gelecek yaşamında yeme davranışlarını olumlu etkilemesi yanında obezite, alerjik hastalıklar, çölyak ve diyabet gibi hastalıklara yakalanma riskini de azaltmaktadır.

Tamamlayıcı beslenmeye geçişle birlikte yaygın olarak bilinen süttten kesme modelleri arasında "Standart Süttten Kesme", "Geleneksel Süttten Kesme", "Geleneksel Kaşıkla Besleme" veya "Ebeveyn Liderliğindeki Süttten Kesme" (PLW) yer almaktadır (Bergamini vd., 2022; M. E. Capra vd., 2024). Ebeveynlerin yemek zamanında liderliği ele aldığı geleneksel tamamlayıcı beslenmeye geçiş yöntemi olan PLW; yetişkin tarafından kaşıkla verilen lapa veya püre yiyeceklerle başlanılan ve ilk yılın sonunda da bebeğin aile yemeği kıvamına geçebildiği klasik bir yöntemdir (Paiva vd., 2023). Bu şekilde geleneksel kaşıkla besleme gibi bilinen yöntemler, ebeveynlerin beslenme sürecini yönetmelerine olanak tanımakta ve püre haline getirilmiş besinleri kullanarak bebeklerinin ne kadar yiyecek yediği konusunda daha fazla kontrol sahibi olmalarını sağlamaktadır (Karagoz vd., 2024). Son yıllarda ebeveynler tarafından sıkça tercih edilmeye başlanan bir diğer güncel alternatif tamamlayıcı beslenmeye geçiş yöntemi, bebeğin kendi kendine beslenmesini destekleyen böylece bebeğin beslenmesini kendisinin kontrol ettiği, yemeğini ne kadar hızlı yediğini ve tüketmek istediği yiyecekleri belirlediği bebek liderliğindeki süttten kesmedir (BLW) (Watson vd., 2020). Yapılan çalışmalar geleneksel yöntemi tercih eden annelerin, BLW yöntemini tercih eden annelere göre daha kaygılı ve kontrolcü olduklarını göstermektedir. BLW yöntemini kullanan annelerin çocuklarını yemeye zorlamadıkları, kilo konusunda daha az endişe

duydukları ve tüketilen yiyecek miktarına doğrudan müdahale etmedikleri, bunun da çocuğu cesaretlendirdiği sonucu ortaya çıkmıştır (Brown veLee, 2011). Bakım veren ve bebeğin ilişkisine dayanan tepkisel tamamlayıcı beslenme (RCF) ve tepkisel olmayan tamamlayıcı beslenme (NRCF) çeşitleri de bulunmaktadır (Bergamini vd., 2022). Bebekten gelen tepkisel ipuçlarını değerlendirerek bakımını sağlayan tamamlayıcı beslenme çeşidi RCF iken, bu ilişkiyi önemsemeden süreci kendi hislerine veya inançlarına göre kontrol eden ebeveyn tarafından yönetilen beslenme çeşidi NRCF'dir (Bergamini vd., 2022). Bu tamamlayıcı beslenme stratejilerine ek olarak beslenmenin içeriğini ele alan özellikle son 20 yılda gelişmiş ülkelerde sayısı gittikçe artan bebek ve küçük çocuklarını vegan/vejetaryen olarak yetiştiren ailelerin sayısının da giderek artış gösterdiği bilinmektedir (Kostecka veKostecka-Jarecka, 2021).

Bu kitap bölümü, tamamlayıcı bebek beslenmesine yönelik tarihi yaklaşımlardan günümüzün modern yöntemlerine kadar uzanan süreci kapsamlı bir şekilde ele alarak, bebek beslenmesinde güvenli ve sağlıklı bir rehber sunmayı amaçlamaktadır. Bilimsel araştırmalarla desteklenen güncel yaklaşımların, ebeveynlerin ve sağlık profesyonellerinin tamamlayıcı beslenmeye ilişkin bilinçli kararlar almasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

### **Tamamlayıcı Beslenmenin Tarihsel Süreci**

Tamamlayıcı bebek beslenmesi, tarihsel süreçte kültürden kültüre ve bilimsel gelişmelere bağlı olarak evrim geçirmiştir. Anne sütünden katı gıdalara geçiş, her dönemde farklı yaklaşımlarla ele

alınmış; besin tercihleri, beslenme yöntemleri ve zamanlamalar büyük değişimler göstermiştir.

Antik Mısır, Yunan ve Roma'da bebekler doğrudan anne sütüyle beslenirken, süttten kesilme süreçleri oldukça erkendir. Bebekler birkaç ay anne sütü aldıktan sonra tahıl bazlı, ezilmiş gıdalar veya hayvansal süt gibi ek besinlere geçilmektedir. Orta Çağ Avrupa'sında bebeklerin beslenmesinde yaygın olarak sulandırılmış tahıl lapaları veya et suyu kullanılmıştır (Boswell-Penc, 2000; Garnsey, 1999) İslam kültüründe ise bebeklerin yaklaşık iki yaşına kadar anne sütü alması teşvik edilirdi; bu yaklaşım İslam inancında kendine yer bulmuş, peygamber tavsiyelerine dayanarak geniş kabul görmüştür. Bu gelenek, Orta Doğu toplumlarında tamamlayıcı beslenme için temel bir yaklaşım oluşturmuştur (Aslan, 2007)

On dokuzuncu yüzyılın ortalarında sanayileşmenin hızlanması ve bilimsel gelişmelerle birlikte, annelerin işe başlaması gibi sosyal değişimlerin etkisiyle bebek mamaları piyasaya sürülmeye başlanmıştır. Bu dönemde ilk ticari bebek mamaları ortaya çıkmış, tahıllı mamalar veya kondanse sütler popülerleşmiştir (Fildes, 1986). Ancak mamaların sağlıklı olup olmadığı üzerine tartışmalar başlamış, bebek ölümleri oranlarının yükselmesi ile birlikte anne sütüne geri dönüş teşvik edilmiştir. Anne sütü yerine inek sütü veya tahıl bazlı mamalar sıklıkla kullanılsa da bu besinlerin bebeklerin sağlığını olumsuz etkileyebileceği fark edilir. Bu durum, hem mamaların içeriğinde hem de bebeğe sunulan besinlerin hazırlanmasında daha dikkatli olunmasını sağlamıştır (Apple, 1987; Wolf, 2001)

Yirminci yüzyılda beslenme biliminin gelişmesiyle birlikte, bebeklerin sağlıklı gelişimleri için gerekli olan vitamin, mineral ve diğer besin öğeleri hakkında bilgi giderek artmıştır. 1930'larda ABD ve Avrupa'da bebeklere özel beslenme rehberleri yayımlanır (White, 2000) Ticari Bebek Mamaları 1950'ler ve 60'larda yaygınlaşmıştır. Ancak, bazı bilimsel çalışmaların ardından bu ürünlerde katkı maddeleri, şeker gibi istenmeyen içeriklerin bulunmasıyla eleştiriler artar. Anne sütünün önemi tekrar vurgulanır ve altı aydan önce katı besinlere geçilmemesi önerisi yaygınlaşır (Greer vd., 2008)

Dünya Sağlık Örgütü 1980'lerde yayımladığı rehberlerle, bebeklerin ilk 6 ay yalnızca anne sütüyle beslenmesini ve 6 aydan itibaren ek besinlere geçilmesini önerir. Bu öneri, dünya çapında tamamlayıcı beslenme pratiğinde yeni bir standart oluşturmuştur (WHO, 2001). Bu öneri günümüzde de temel rehber olarak kabul edilmektedir.

Günümüzde tamamlayıcı bebek beslenmesinde popülerleşen BLW yöntemi, bebeklerin kendi kendine yemelerine olanak tanır. Bu yaklaşım, bebeğin besinle olan etkileşimini artırmayı, motor becerilerini geliştirmeyi ve doğal bir tat alma süreci sağlamayı amaçlar (Townsend, & Pitchford, 2012). Bundan başka son yıllarda yapılan araştırmalar, potansiyel alerjen besinlerin (örneğin, yer fıstığı, balık, yumurta) erken tanıtılmasının alerji riskini azalttığını göstermiştir (Du Toit vd., 2015). Bu durum, tamamlayıcı beslenmede katı kuralların yeniden ele alınmasına neden olmuştur. Diğer yandan günümüzde ebeveynlerin bebeklerine daha sağlıklı ve katısız besinler



sunmayı amaçlıyor olması; organik, koruyucu madde içermeyen, doğal ürünlerin sıklıkla tercih edilmesine yol açmıştır (Koletzko vd., 2020). Özetle günümüzde tamamlayıcı beslenme, kültürlere göre farklılık gösterse de temel olarak ilk 6 ay anne sütü, ardından çeşitli ek besinlerle dengeli beslenmeyi öngörmektedir. Beslenme rehberleri her toplumun kültürel özelliklerine göre uyarlanarak sunulmaktadır.

Bu tarihsel süreç, tamamlayıcı beslenmenin yalnızca bebek sağlığı açısından değil, aynı zamanda kültürel ve toplumsal dinamiklerin de etkisi altında olduğunu göstermektedir. Modern dönemde bebek beslenmesi, bilimsel verilere dayanarak oluşturuluyor olsa da ailelerin geleneksel bilgileri de bu sürecin bir parçası olmaya devam etmektedir.

## **Tamamlayıcı Beslenmede Güncel Yaklaşımlar**

### **Bebek Liderliğinde Beslenme (BLW)**

Fransa'da diversification menée par l'enfant (DME) ve Kanada'da “baby-induced weaning” (SIB) olarak da adlandırılan yöntem, BLW yöntemine benzer özel bir tamamlayıcı beslenme yöntemidir. Bebek 6 aylıktan itibaren aile sofrasında parmak büyüklüğünde parmak gıdalar olarak da adlandırılan parçalar halinde sunulan tüm yiyecekleri elleriyle yiyebilmektedir. Bebek yiyecek ve tüketilen miktar konusunda kendi seçimini yapmaktadır. BLW, bu tekniğin öncüsü olarak kabul edilen Gill Rapley'in kitabının yayınlanmasının ardından 2000'lerin başında İngiltere'de ortaya çıkmıştır (Rapley, & Murkett, 2010). BLW yöntemi daha sonra Yeni

Zelanda, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri ve son olarak neredeyse tüm gelişmiş ülkelere yayılmıştır (Bocquet vd., 2022). BLW'nin resmi bir tanımı bulunmamaktadır. Bu yaklaşım; “bebeğin püre ve kaşıkla beslemeyi atlaması ve yiyeceğin pasif alıcısı olmaktan ziyade kendi kendine seçmesine, beslenmenin merkezine geçmesine izin verir” şeklinde tanımlanabilir (Bocquet vd., 2022). Bir bebeğin BLW'ye hazır olduğunu gösteren dört beceri şunlardır; bebek desteğe ihtiyaç duymadan yeterince dik oturabilmelidir, bebek yiyecekleri gözlemlmek, kavramak ve ağızına götürmek için gözlerini ve ellerini koordine edebilmelidir, bebek katı yiyecekleri yutabilmelidir ve ailenin geri kalanıyla masaya oturduğunda, diğer insanların ne yediğine ilgi gösterip ve aktif olarak aynı yiyecekleri yemek isteyebilmelidir (Nuzzi vd., 2022). BLW'yi geleneksel beslenmeden ayıran temel şey, bebeğin yalnızca parmak gıdaları alması, böylece püre ve kaşıkla beslemeyle geçişin tamamen ortadan kaldırılmasıdır. BLW ile bebeğe, alıp kendi kendine yiyebileceği bir boyut ve şekilde, genellikle "çubuk şeklinde" olan tam gıda parçaları sunulmaktadır. Ebeveyn ne sunulacağına karar verirken neyi (*sağlanan seçeneklerden*), ne kadar ve hangi hızda yiyeceğine karar veren bebeğin kendisidir. BLW, tamamlayıcı besine geçiş için geleneksel yöntemlerden, ilk besin olarak daha geniş bir yelpazede alternatiflerin önerilmesi bakımından da farklılık göstermektedir. Besin seçenekleri meyve, sebze, et, peynir, iyi pişmiş yumurta, ekmek (veya tost), makarna ve çoğu balık şeklinde sıralanabilir. Geleneksel yöntemde püre haline getirilip ezilmiş brokoli, BLW'de yumuşak bir kıvama gelene kadar buharda pişirilerek bebeğin tutabileceği büyüklükte bir

parça halinde servis edilebilir. Örnekleri çeşitlendirirsek; geleneksel yöntemde yemeğin suyu ile püre haline getirilmiş olarak sunulan biftek; BLW yöntemi ile yavaş pişirilerek veya haşlanarak, bebeğin tutabileceği büyüklükte bebeğe servis edilebilmektedir (Sonya L Cameron vd., 2012). BLW yöntemi ile beslenmenin ilerleme süreci, çocuk tarafından becerileri ve iç güdüsü kullanılarak yönlendirilmektedir (Białek-Dratwa, Soczewka, vd., 2022). BLW'nin, paylaşılan aile yemekleri sırasında ilişkileri iyileştirmek, bebeğin özerkliğini desteklemek, zamandan ve paradan tasarruf etmek ve belki de ebeveynler için daha sağlıklı diyet alımlarını teşvik etmek gibi birçok avantajı olması yanında, yetersiz demir ve enerji alımı, aşırı tuz tüketimi, boğulma riski gibi dezavantajları da bulunmaktadır (Alvisi vd., 2015).

## **BLW'nin Avantajları**

### **BLW ve Kilo Yönetimi**

BLW yönteminde ailece ve yemek saatlerinde birlikte yemek yemek önemlidir. Bu yaklaşım, bebeğe yiyecek alımı üzerinde daha fazla kontrol sağlayabilmektedir. Bu durum daha iyi yeme düzenleri sağlayarak aşırı kilo ve obezite riskini azaltabilmektedir (Białek-Dratwa, Szczepańska, vd., 2022). BLW'nin bebeklerin iştah kontrolünü destekleyip daha yüksek seviyelerde tokluk tepkisine yol açabileceği, böylece bebeğin daha sonraki dönemlerinde aşırı kiloya karşı korunabileceği bildirilmektedir. Aynı şekilde, BLW'yi takip eden bebeklerin, geleneksel beslenme grubuyla karşılaştırıldığında; fazla kilolu olma olasılıklarının daha düşük olduğu, yiyecek konusunda

daha az seçici oldukları ve aynı aile yiyeceklerini tükettikleri görülmüştür (Neves vd., 2018). BLW'de ebeveyn yiyeceği sağlamakta ancak, bebek tam olarak neyi ne kadar yiyeceği konusunda kendisi kontrole sahiptir. Bebek ayrıca aile yemek saatlerine katılmaya teşvik ettirilip; acele ettirilmez veya yemek yemeye zorlanılmaz. Bebeğe karşı beslenme sürecinde besinin tadı ve yapısıyla ilgili tepkisiz kalınması; bebeğin kendi içsel açlık-tokluk düzenleyici ipuçlarını fark etmesini sağlayarak fiziksel açlığına doğru yanıt vermesini sağlar. Bu durum kontrollü kilo alımıyla ilişkilendirilmiştir. Nitekim çalışmalarda, yaşamın erken dönemlerinde sıklıkla ebeveyn müdahaleleri nedeniyle, bebeklerin kendi açlık tokluk sinyallerini doğru öğrenemedikleri ve yeme farkındalığının gelişmediği bildirilmektedir (Özenoğlu vd., 2024). Sonuç olarak BLW beslenme yöntemi ile bebeklerin tokluk durumlarına göre besin alımı ve enerji öz düzenleme becerilerinin artması, bebeklerde obezite riskini azaltmaktadır (Arslan vd., 2023). BLW, bebeklerin daha sağlıklı kilo alımıyla sonuçlanan, tepkisel beslenme prensiplerinin kullanımını teşvik eden tamamlayıcı gıdaların tanıtılması için alternatif bir yöntem sunabilmektedir (Sonya L Cameron vd., 2012).

### **BLW ve Daha İyi Yeme Alışkanlıkları ile Beraber Duyusal Keşif**

Ebeveynler BLW'nin yiyecek ve yeme konusunda bebeğin bağımsızlığını teşvik ettiğini bildirmişlerdir. BLW kullanan ebeveynlerin çocuklarıyla yemeklerini paylaşabildikleri ve çocuğun ince motor becerilerini geliştirmek için yiyecekleri kullanabildiğinden yemek zamanında daha az stres ve daha fazla kolaylık yaşadıkları

bildirilmiştir (D'Andrea vd., 2016; Studer-Perez ve Musher-Eizenman, 2023). Özgürce yemek yeme fırsatına sahip olan çocuklar, yalnızca beslenme becerilerini beslenme anlamında geliştirmekle kalmaz, aynı zamanda ürünleri kavrama hassasiyetini ve motor koordinasyonunu da daha iyi geliştirir, yemeğe aktif katılımcılar haline gelirler. Böylece, bağımsız olarak yiyeceğe ulaşma fırsatı bulamayan ve beslenme süreci boyunca hareketsiz bir çocuk haline gelen bebeklerin aksine, tüm sürece hakim ve tatmin olurlar. BLW yöntemi ile bebek paylaşmayı, sırasını beklemeyi öğrenip, farklı yiyeceklerin nasıl yendiğini dikkatlice izleyebilmektedir. BLW yöntemiyle yemek yiyen çocuklar yeni tatlara karşı meraklı ve yeni bir şeyler denemeye daha istekli olmaktadır (Białek-Dratwa, Soczewka, vd., 2022). BLW gibi yeni yaklaşımların bebek beslenmesinin düzenlenmesinde, beslenmede bağımsızlıkta ve nörolojik olgunlaşmanın uyarılmasında avantajlı olduğu gösterilmiştir (Ortíz, 2016). Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta, belirli ürünlerin uygulanma zamanlamasının daha sonraki yeme alışkanlıklarının oluşumunda önemli olduğudur. Tatlı ürünler söz konusu olduğunda, güçlü tat alışkanlıkları ve diğer besinlerin reddedilme olasılığı nedeniyle, mümkün olduğunca geç tanıtılmalıdır (Białek-Dratwa, Szczepańska, vd., 2022).

### **BLW ile Fizyolojik ve Sindirim Gelişimi**

Geleneksel kaşıkla beslenme ile tamamlayıcı beslenmeye başlanan bebeklerin ebeveynleri, besinleri püre veya akışkan bebek tahılları şeklinde hazırladığından, bebeklerin çiğneme ihtiyacı

duymadan beslenmeleri sağlanır. Bu durum, bebeklerin fizyolojik ihtiyaçlarına göre yedikleri miktarı ayarlama kapasitelerini ve kendi kendilerini besleme yeteneklerini baskılamaktadır. BLW yönteminde bebek, fizyolojik ihtiyacına göre yediği miktarı ayarlayabilme kapasitesini kullanarak doyduğunda beslenmeyi sonlandırabilmektedir (Arslan vd., 2023). Çalışmalar pütürlü/katı gıdalara en geç 8-10 aylıkken başlanması gerektiğini, bu sürenin uzamasının çocuklarda beslenme güçlüğü riskini artırdığını bildirmektedir. BLW'yi tercih eden ebeveynlerin buharda pişirilmiş ve dilimlenmiş yiyecekleri servis etmesi bu risk oluşumunu en aza indirmektedir. Ek olarak, topaklı yiyeceklere geç başlamanın ( $\geq 10$  ay) 2 yaşında daha düşük sağlıklı beslenme puanları, daha düşük meyve ve sebze tüketimi ve 7 yaşında yeme güçlüğü olasılığının daha yüksek olması gibi uzun vadeli etkiler ile ilişkilendirilmiştir (Karagoz vd., 2024). Katı yiyeceklerin tanıtımı bağırsak mikrobiyotasının ve sindirim gelişiminde önemli bir belirleyicisi olduğundan BLW'yi benimseyen ailelerde, bebeklerin aile diyetine daha hızlı geçişinin bu çocuklarda bağırsak mikrobiyotasını olumlu bir şekilde etkilemesi beklenen bir sonuçtur. Ancak, BLW'de yeterli miktarda meyve - sebze ve diyet lifi alımının mikrobiyota çeşitliliğinin gelişimi için kritik olduğu ve bunun tüm aile için iyi bir beslenmeye dayanmasının önemli olduğu bildirilmektedir (Tannock, 2021).

### **BLW ve Alerji Gelişimi**

Besin alerjisi geliştirme riski genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonundan etkilenebilmektedir (Maria Elena Capra vd.,

2024). Tamamlayıcı beslenmeye 4 aydan erken, 7 aydan geç başlanmaması önerilmektedir. Alerjen besinlere 4. aydan sonra herhangi bir zaman diliminde uzman kontrolünde başlanabilmektedir (Alvisi vd., 2015). BLW, sunuş şekline bağlı olarak çeşitli diyet modellerinin tanıtılabileceği bir beslenme modelidir. Çok çeşitli besinlerin tanıtılmasının bilinen bir zararı olmamasına rağmen potansiyel besin alerjisi önleyici etkileri nedeniyle son yönergeler, bebeklerin tamamlayıcı besinlerin tanıtılmasına uygun şekilde çeşitli bir diyetle beslenmesini onaylamıştır (Brandwein vd., 2024). Bir diğer önemli konu ise çocukların nispeten erken ve karışık bir şekilde çok çeşitli aile besinlerine ve bazen de birden fazla besin alerjisi içerebilen paketlenmiş yiyeceklere maruz kalmasıdır. Reaksiyon durumunda, söz konusu olan belirli besin alerjisini belirlemek zor olabileceğinden doğru besin takibi önemlidir (D'Auria vd., 2018).

## **BLW'nin Dezavantajları**

### **BLW ve Boğulma Riski**

Boğulma riski genellikle ebeveynler, bakıcılar ve sağlık profesyonelleri arasında endişe kaynağı olmaktadır. Yutma işlemi sırasında hava yollarını korumaya yardımcı olan öğürmenin (veya mide bulantısı ya da öğürme refleksi) aksine, boğulma; hava yolunun yabancı bir cisim tarafından kısmen veya tamamen tıkanmasıyla oluşan, bebeklerin bunu kendi başlarına çözmesini imkansız hale getiren, boğulma manevraları veya tıbbi yardım gerektiren ciddi bir olaydır (Paiva vd., 2023). Ebeveynlerin de BLW kullanımında en sık dile getirilen korkularından birisi, çocuğa daha büyük parçalar halinde

yiyecek verilmesiyle bağlantılı olan çocuğun boğulma olasılığıdır (Białek-Dratwa, Soczewka, vd., 2022). BLW ile beslenmede boğulma riski, bebeğin bütün gıdaları güvenli bir şekilde tüketmek için gereken oral motor fonksiyonunu geliştirmemiş olmasından kaynaklanabilmektedir (Alvisi vd., 2015). Bununla birlikte, yumuşatılmış kıvamların önceliklendirilmesi gerektiğine dair de bir kanıt yoktur. Çünkü bu şekilde yiyecek sunmak, çocuğun gelişimi için gerekli enerji yoğunluğunu sınırlayacağı gibi orofasiyal gelişimi bozarak yiyecek seçiciliği riskini de artırabilmektedir. Yiyecek tanıtımının başlangıcında katı yiyecekler sunmak; farklı dokuların keşfedilmesini sağlayıp, duyuşsal algıyı destekleyip, ağız boşluğunda yiyeceklerin kontrolünü ve tutulmasını teşvik ederek güvenli çiğneme - yutma işlevine katkıda bulunmaktadır. Tüm kıvamlarda boğulma ve öğürme olayının meydana gelmesi, hem kıvama hem de yiyecek sunumunun özelliklerine, biçimine ve ayrıca, çocuğun oral motor becerilerinin geliştirilmesine dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir (Paiva vd., 2023). Ek olarak ısırma ve çiğneme gerektiren öğünlerin sık sık verilmesinin, belirli yiyecek ve tabakların kabul edilmesinde karşılığını aldığı, konuşma aygıtının gelişimini de desteklediği kanıtlanmıştır (Białek-Dratwa, Soczewka, vd., 2022). Townsend ve diğeri, 199 BLW bebeğinin %30'unda elma gibi katı bir parmak gıda alımıyla en az bir kez boğulma yaşanabildiğini belirtmektedir. Bu yüksek oranın ebeveynlerin öğürme ve boğulma arasındaki farkı karıştırmaktan kaynaklanıyor olabileceği bildirilmiştir (Townsend ve Pitchford, 2012). BLW ile bebek beslenmesinde, fizyolojik öğürme refleksinden ayrılması gereken



boğulma riskinden sürekli bahsedilmektedir. Ancak çalışmalar, bu konunun ayrımı için net bir cevap verememektedir (Bocquet vd., 2023).

### **BLW ve Yetersiz Enerji Alımı**

BLW savunucuları, kendi kendine beslenmenin bebeklerin doğal iştah düzenlemelerini korumalarına yardımcı olduğunu ve daha sağlıklı kilo alımına yol açtığını savunmakta iken sağlık profesyonelleri, enerji alımının yiyecek seçimine bağlı olarak çok düşük olabileceği konusunda endişelerini dile getirmektedirler (Cox vd., 2024). Rowan ve diğerleri, 71 ebeveynin 6-9 aylık bebekleri için doldurduğu 3 günlük besin tüketim kayıtlarına göre geleneksel kaşıkla beslenen bebekler katı gıdalardan 285 kcal tüketirken; BLW bebeklerinin 120 kcal tükettiğini bulmuştur. Bununla birlikte, BLW bebeklerinin anne sütünden veya formül süttten ek besinlere kıyasla daha fazla kalori aldıklarını belirtmektedirler (Rowan vd., 2022). Geleneksel olarak süttten kesilen bebeklerin dörtte üçünden fazlası Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kılavuzlarından belirtilen alınması gereken enerjiden daha fazlasını tüketmişlerdir (Rowan vd., 2022). BLW yöntemi ile sunulan aile yemeklerinin içeriğine göre bebeğin beslenmesi enerji yoğunluğu ve folat açısından düşük olabilmekte ve bu durum, birçok sağlık endişesine neden olabilmektedir (Rowan veHarris, 2012).

### **BLW ve Yetersiz Demir Alımı - Anemi Riski**

Sağlık profesyonellerinin BLW yöntemi ile tamamlayıcı beslenmede demir eksikliği, anemi, büyüme geriliği gibi riskler

konusunda endişe duyduklarını belirten çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalar BLW ve geleneksel tamamlayıcı beslenme yöntemleri ile beslenen bebeklerde gruplar arasında hemoglobin, hematokrit, demir ve ferritin düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır (Arslan vd., 2023). Ancak, genellikle BLW ile bebeklerini besleyen ailelerin, bebeklerine emilebilir demir kaynağı olmayan buharda pişirilmiş sebzeler sunmasının anemi riski oluşturduğu vurgulamaktadır (Alvisi vd., 2015). Cameron ve diğerleri, BLW ile beslenen bebeklerde demir alımının geleneksel beslenen bebeklere göre daha düşük olduğunu ancak, bebeklerde demir eksikliği görülmediğini belirtmektedirler (Cameron vd., 2015). Sütten kesme yaklaşımından bağımsız olarak da zaten birçok bebek, demir veya çinko alımına ilişkin önerilen yönergeleri karşılayamamaktadır ve bu durum, bu mikro besinlerin alımının artırılmasına odaklanılması gerektiğini göstermektedir (Rowan vd., 2022).

### **BLW ve Yüksek Sodyum – Şeker Alımı**

Ebeveynlerin bazıları, bebeklerine düşük şekerli ve düşük sodyumlu yiyecekler sunmanın öneminin farkında olmayabilmekte ve aile yemeklerini kullanarak çocuklarına katı besinler sunarken onların şeker ve sodyum oranı yüksek yiyecekler tüketmelerine yol açmış olabilirler. Bu çeşitte aile yemeklerinin sunulması, bunların sodyum, şeker ve doymuş yağ açısından yüksek olması dolayısıyla birçok sağlık endişesine neden olabilir (Rowan ve Harris, 2012). Toplam 134 bebeğin değerlendirildiği BLW yaklaşımıyla başlayan 6-12 aylık bebeklerin yiyecek ve besin alımlarını, standart sütten kesme

yaklaşımını izleyen bir çalışmada; tamamlayıcı beslenme yöntemi olarak BLW tercih eden ailelerin potansiyel olarak demir açısından daha düşük ve sodyum ve yağ açısından daha yüksek besinler sağladığı bulunmuştur (Alpers vd., 2018). Ailenin şeker veya tuz oranı yüksek yemekler tüketmesi durumunda aile yiyeceklerinin her zaman bebekler için uygun olmayabileceği konusunda endişeler de dile getirilmektedir, bunların her ikisi de bebekler için uygun görülmemektedir. Bebeklere sunulan aile yiyecekleri, hem bebek sağlığı için risk oluşturması hem de bebeğin tuz ve şeker tatlarına alışması, ileride daha kötü beslenmeye yatkın hale gelmesi ve dolayısıyla yetişkinlikte daha kötü sağlık sonuçlarına yol açması nedeniyle uygun olmalıdır (Daniels vd., 2015). Bebeklere yüksek sodyum içerikli besinlerin sunulması, yetişkinlikte hipertansiyon gelişiminde rol oynayabilmektedir (Alvisi vd., 2015).

BLW tamamlayıcı beslenme yönteminin avantajları arasında, öğün paylaşıldığı için aile yemeklerindeki ailenin ilişkilerini iyileştirdiği, bebeklerin özerkliğini desteklediği, zamandan ve paradan tasarruf sağlayabileceği, sağlıklı besin alımını teşvik edebileceği, tokluk hissinin tanınmasını teşvik ederek aşırı kilo olasılığını azalttığı, aile beslenmesine göre sağlıklı beslenme stillerini teşvik edebileceği ve ticari gıda tüketimini azaltabileceği, ince ve kaba motor becerilerinin gelişimini teşvik edebileceği şeklinde sıralanabilir. Dezavantajları ise ailenin yeme tarzını iyileştirmemesi durumunda bunun gelişmekte olan bebek tarafından örnek alınabilmesi, sunulan yiyecek türüne bağlı olarak yetersiz demir alımı riski, yetersiz kilo alımıyla sonuçlanabilecek düşük besin ve enerji alımı yanında verilen

katı besinlerin türüne göre boğulma riski ortaya çıkabilir. (Ortíz, 2016).

### **Bebek Liderliğinde Katı Besinlere Giriş (BLISS)**

Bebeklerde BLW ile görülebilecek demir eksikliği, boğulma ve büyüme geriliği gibi riskler, yeni bir tamamlayıcı beslenme yaklaşımını doğurmuştur. Bebek Liderliğinde Katı Besinlere Giriş'in (BLISS) birincil amacı demir eksikliği, boğulma ve büyüme geriliği riskini artırmadan, enerji öz düzenlemesini iyileştirerek bebeklerde aşırı kiloyu önlemektedir. İkincil amaçları; demir alımını iyileştirirken diyet kalitesini artırmak, ebeveyn beslenme davranışları üzerinde olumlu etkiler yaratmak, daha gelişmiş motor becerileri sağlamak şeklinde belirtilmektedir (Daniels vd., 2015).

BLW felsefesini takip eden ancak aynı zamanda bazı sağlık profesyonellerinin BLW hakkında dile getirdiği üç temel endişeyi de en aza indirmeye çalışan BLISS prosedürü; boğulma endişelerini gidermek için bir çocuk konuşma terapisti ile birlikte geliştirilmiştir. Ebeveynler şunları yapmaya teşvik edilmektedir:

Yiyecekler bebeğe sunulmadan önce dil ve damak ile ezilebilecek kadar yumuşak olduğundan emin olunması için denenmelidir.

Ağızda çabuk dağılacak yiyecekler boğulma riski yaratabileceğinden vermekten kaçınılmalıdır.

Sunulan yiyeceklerin en azından çocuğun yumruğu uzunluğunda ve avucunun içerisinde kavrayıp yiyeceğin bir tarafını ağzına götürebileceği şekilde tutulabilmesi gerekmektedir.

Bebek yemek yerken her zaman dik oturmalı, asla arkaya doğru eğilmemelidir.

Bebek yemek yerken yanında mutlaka bir yetişkin bulunmalıdır.

Bebeğin ağızına bütün yiyecekler yetişkin tarafından konulmamalı, bebek bunu kendi hızında ve kendi kontrolü altında yapmalıdır.

Ek olarak bebeğin yetersiz enerji ve besin ögesi alımını engellemek için ebeveynlere her öğünde 3 çeşitte yiyecek sunmaları teşvik edilmektedir. Bunlardan birincisi demir açısından zengin bir besin olmalıdır (örneğin; kırmızı et, demirle zenginleştirilmiş bebek maması), ikincisi enerji açısından zengin bir besin olduğundan emin olunmalıdır, üçüncüsü meyve veya sebze gibi bir yiyecek olmasına dikkat edilmelidir (Daniels vd., 2015). Cameron ve diğerleri, yaptıkları çalışmada BLISS yaklaşımının BLW yaklaşımına kıyasla, 6 aylık bebeklere daha fazla demir içeren besin ve daha az sayıda yüksek boğulma riskli besin sunulmasıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (Sonya Lynne Cameron vd., 2012). Buna ek olarak, kırmızı et alımını teşvik eden müdahalelerin de bebeklerin ve yürümeye başlayan çocukların demir alımını ve durumunu iyileştirmede uygulanabilir ve etkili bir yol olduğu belirtilmektedir. Bu şekilde diyetle etin bulunması, hem olmayan demirin emilimini de artırmaktadır (Cameron vd., 2015). Yetersiz çinko durumunun enfeksiyon ve yetersiz büyüme riski üzerinde zararlı etkileri olabileceği bilinmektedir. BLISS modelini izleyen ebeveynlerin bebeklerinde çinko alımı ve biyokimyasal belirteçler, daha geleneksel kaşıkla besleme uygulamalarını izleyen bebeklerinkine benzer

sonuçlar göstermektedir. Ancak, BLISS grubundan tamamlayıcı besinlerden çinko alımına en büyük katkıyı "ekmek ve tahıllar" sağlarken, geleneksel grupta çinko alımının kaynağı "yumuşak sebzeler" olarak görülmektedir (Daniels vd., 2018). Bebeklerin BLISS ile tamamlayıcı beslenmeye başlatılmasının faydalarına ilişkin bir inceleme; bu yöntemle beslenmeye başlayan 25 ila 36 aylık bebeklerin tuz ve şeker tüketme riskinin daha düşük olduğu ve yaşlarına göre yüksek BKİ'ye sahip olma riskinin daha düşük olduğu belirtilmektedir (Neves vd., 2023).

Tamamlayıcı beslenmeye geçiş stratejilerinde geleneksel yöntemle beslenmede kaşıkla birlikte ebeveyn katılımı mevcuttur, BLW'de bebek sadece kendi ellerini kullanır, BLISS yönteminde ise sadece bebeğin kendi elleriyle katılımı söz konusudur, ancak ebeveyn gözetimi altındadır. Besinin dokusu, geleneksel beslenen bebeklerde sırasıyla bebeğin gelişim ayına göre püre, yarı katı, parmak gıda, katı şeklinde gelişirken; BLW ve BLISS yöntemlerinde doğrudan parmak gıdaya geçilmektedir (Maria Elena Capra vd., 2024). BLW ve BLISS parmak gıdaları arasındaki fark; BLW'de parmak besinler ve her besin grubundan bir yiyecek bulunurken; BLISS'de parmak besinler enerji verici şekilde, bir demir kaynağıyla birlikte ve bu demir kaynağındaki demir emilimine katkıda bulunan bir yiyecekten sunulmasıdır (şekil 1) (de Almeida vd., 2021). Geleneksel beslenme yönteminde ebeveynlerin daha basit oğnler hazırlaması ebeveynler için pratik bir yöntem olabilir. BLW ile beslenen bebeklerde daha iyi yeme davranışları, daha yüksek motor ve oral gelişim becerileri ve daha düşük obezite görülürken; BLISS ile beslenen bebeklerde bunlara ek

olarak bu bebeklerin boğulma, demir eksikliği ve büyüme geriliği riskleri daha az bulunmaktadır. Doğru ebeveyn gözetiminde yönetilen BLISS yönteminde herhangi bir risk bildirilmemişken BLW’de boğulma, demir eksikliği ve büyüme geriliği riskleri bildirilmektedir (Maria Elena Capra vd., 2024).



**BLW YAKLAŞIMI:**  
Parçalar halinde besinler  
Her besin grubundan bir tercih



**BLISS YAKLAŞIMI:**  
Parçalar halinde besinler  
Enerji ve demir kaynağı olan  
besinlerin kombinasyonu  
Demir emilimini destekleyen  
bir besin

**Şekil 1:** BLW ve BLISS karşılaştırmalı tabak modellemesi (de Almeida vd., 2021)

## **Diğer Beslenme Yaklaşımları**

### **Tepkisel Tamamlayıcı Beslenme (RCF)**

Bu modelde, bebeklerin doğal açlık ve doyumluk hislerine saygı gösterilir ve bu sinyallere uygun olarak besinlerin sunulması teşvik edilir. Çocuğun aktif davranışına öncelik verilmektedir. Besinler ailenin yediği yiyeceklerin bir parçası olarak, çocuğun psikonöromotor ve fiziksel gelişim düzeylerine en uygun zamanlarda, şekillerde, dokularda ve miktarlarda -bebeğe uygun olduğu sürece-

sunulmaktadır. Tepkisel tamamlayıcı beslenme, bebeğin beslenme sürecinde açlık ve doyum sinyallerine duyarlılığı artırmayı amaçlayan bir yaklaşımdır. Dolayısıyla, BLW'de ilişkisel yönlere pek önem verilmeden çocuğun mutlak bağımsızlığının ön planda tutulduğu bir yaklaşımın aksine, burada temel unsurun yine çocuğun talebi olduğu belirtilmektedir. Amaç, bebeğin kendi yeme düzenini ve besin seçimlerini yapabilmesine olanak tanımak, sağlıklı beslenme alışkanlıkları geliştirmesine yardımcı olmaktır. RCF'nin temel sorunlarından birisi, çeşitli makro besinlerin yüzde oranlarına ilişkin resmi bir tanımın olmaması, ancak ailelere sağlıklı kabul edilen yeme stilleri içinde seçim özgürlüğü verilmesidir (Bergamini vd., 2022).

### **Tepkisel Olmayan Tamamlayıcı Beslenme (NRCF)**

NRCF, yemek zamanında bakıcı ve çocuk arasında (*talep/teпки açısından*) birliktelik eksikliği ile karakterize edilmektedir. Bakıcı "aşırı aktif" (yemek alımını zorlayan, ısrar eden veya sınırlayan), "aşırı pasif" (çocuğun yaptığı nitel ve nicel seçimlere karşı aşırı hoşgörölü olma noktasına kadar), "öncelikle işlevsel" (*yemeği yatıştırıcı stratejiler için kullanan*) hatta "tamamen ilgisiz" olabilmekte ve çocuğun yiyecek talebi veya reddetmesiyle hiç ilgilenmeme ihtimali bulunmaktadır. NRCF yaklaşımında bebeklerin duygusal ihtiyaçlarını göz ardı edebilir ve bu durum uzun vadede olumsuz etkiler yaratabilir. Duygusal güvenliğin sağlanamaması, bebeklerin kaygı seviyelerini artırabilmektedir. Bu yaklaşım bebeği belirli bir beslenme programına alıştıırır ancak, çoğunlukla bebeğin bireysel ihtiyaçlarını göz ardı etmektedir (Bergamini vd., 2022).



RCF'lerin ve NRCF'lerin büyüme üzerindeki olası etkisine ilişkin bilimsel literatür çalışmalarının genel kanıt kalitesi düşük seviyededir. NRCF veya RCF yaklaşımlarını içeren boğulma, aşırı kilo – obezite riskiyle ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır, çalışmalar kısıtlıdır (Bergamini vd., 2022).

### **Bitki Bazlı Tamamlayıcı Beslenme**

Vegan/vejetaryen diyetler Batı toplumlarında popülerlik kazanmakta ve giderek daha fazla sayıda çocuk, vegan anneler tarafından yetiştirilmektedir. Vejetaryen diyetlerde yeterli protein, yağ, omega-3 yağları, B12 vitamini, D vitamini, demir, kalsiyum ve çinkoyu karşılamak zor olabilmektedir. Vejetaryen veya vegan diyetle yetiştirilen 6 aydan büyük çocuklarda, B12 vitamini eksikliğinin hematolojik semptomları yüksek folat tüketimi nedeniyle maskelenebilmektedir (Kostecka veKostecka-Jarecka, 2021). Pawlak ve diğerleri, vegan bebeklerin %45'inde B12 eksikliği görülebileceğini belirtmektedir (Pawlak vd., 2014). Vejetaryen annelerin 1/3'ünden fazlası ve vegan annelerin yaklaşık %90'ı, pirinç sütü veya badem sütü gibi bitki bazlı içeceklerin tamamlayıcı beslenme sırasında alternatif bir protein kaynağı olabileceğini savunmaktadır. İnek sütü içeren bebek mamalarının tamamen ortadan kaldırılması ve bunun yerine bitki bazlı içeceklerin tercih edilmesi, protein eksikliği ve yetersiz beslenme dahil olmak üzere sadece B12 eksikliği de değil birçok besin ögesi eksikliklerine yol açabilmektedir (Kostecka veKostecka-Jarecka, 2021). Mevcut kanıtlar, tamamlayıcı beslenme döneminde vejetaryen ve vegan diyetlerin güvenli olduğunu

doğrulamamakta ve mevcut en iyi kanıtlar, kritik mikro besin eksiklikleri-yetersizlikleri ve büyüme geriliği riskinin yüksek olduğunu göstermektedir: Akdeniz Diyeti gibi sağlıklı bir omnivor diyetle karşılaştırıldığında, vegan/vejetaryen diyetler nöropsikolojik gelişim ve büyümede önemli ölçüde farklı olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Ayrıca, 6 ay ila 2-3 yaş arasındaki çocuklarda vejetaryen veya vegan diyetlerin bulaşıcı hastalıklara karşı koruyucu etkisini belgeleyen hiçbir veri bulunmamaktadır (Simeone vd., 2022). Ek olarak vejetaryen anneler, çocuklarının beslenmesine glutenli ve alerjiye yol açabilecek gıdaları gereksiz yere geciktirebilmekte, hatta bazen 12 ay sonrasına kadar uzatmaktadırlar. Bu durum bebeği belli alerjilere daha yatkın hale getirebilmektedir. Vegan olmayan, çeşitliliği olan ve diyetisyen tarafından kontrollü vejetaryen diyetler küçük çocuklar için güvenli olabilmektedir (Kostecka veKostecka-Jarecka, 2021).

## **SONUÇ**

Tamamlayıcı beslenme dönemi, bebeğin besin çeşitliliğinin arttığı, yeme davranışlarını geliştiren ve sosyal ilişkilerini iyileştiren önemli bir süreçtir. Ebeveynlerin bu beslenme sürecindeki davranışları ve uyguladıkları yöntemler, bebeğin gelecekteki beslenme alışkanlıkları üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Bu uygulamalar bebeğin fizyolojik ve gelişimsel ihtiyaçlarına göre düzenlenirken; doğru stratejiler bebeği ileride obezite, diyabet, yeme bozuklukları, besin alerjileri gibi sağlık sorunlarını yaşamasının önlenmesinde etkilidir. Aynı zamanda tamamlayıcı beslenme dönemi, gelecekte

bedensel ve ruhsal sağlığının temellerinin atıldığı bir dönemdir. Bu temeller sadece o an için değil, bebeğin ileriki sağlığı üzerinde de uzun vadeli etkiler yaratabilir.

Ebeveynlerin tamamlayıcı beslenme yöntemleri hakkında daha fazla bilgi edinmesi ve bilinçlenmesi ve sağlık profesyonelleri tarafından doğru bir Şekilde yönlendirilmesi oldukça önemlidir. Geleneksel ve modern beslenme yaklaşımlarını bilinçli bir Şekilde seçmesi, çocuklarının sağlıklı büyümesine katkı sağlayacaktır. Her beslenme yöntemi kendi avantajları ve dezavantajlarıyla birlikte gelmektedir. Bu süreçte, uzmanlar tarafından BLW gibi popüler yöntemlerin avantajları ve potansiyel riskleri hakkında ebeveynlere eğitimler verilmesi, doğru alışkanlıkların kazandırılmasında etkili olabilir. Bu yöntemlerde bebeklere çeşitli besinler sunarken, özellikle demir, protein ve vitamin açısından zengin besinlerin erken yaşta tanıtılması kritik bir rol oynar. Bu noktada, ebeveynlerin bebeklerinin bireysel ihtiyaçlarını gözlemleyerek, en uygun beslenme yöntemini seçmeleri gerektiği unutulmamalıdır. Örneğin fizyolojik gelişimini tamamlayamamış bir bebeğin geleneksel yöntemle tamamlayıcı beslenmeye geçişi daha uygun olabilir. İyileştirilmiş BLW yöntemi olan BLISS gibi daha yeni beslenme yöntemleri üzerinde yapılacak daha fazla araştırma, ebeveynlerin güvenli ve sağlıklı beslenme seçenekleri hakkında daha bilinçli kararlar almalarına yardımcı olur. Böylece, bu yönteme uygun bebeklerin hem bağımsızlık kazanmaları hem de sağlık risklerinin azaltılması sağlanabilir. Tamamlayıcı beslenme yöntemlerinin her birisinde bebeğin gelişim evrelerinin dikkate alınması, açlık-tokluk sinyallerine sayđı duyulması, bilinçli

ebeveynlerin yönetiminde sağlıklı besin seçimlerine izin verilmesi gelecekte bedensel, sosyal ve ruhsal yönden sağlıklı olmalarında önemli etkilere sahiptir.

Sağlık profesyonelleri, ebeveynlere doğru tamamlayıcı beslenme yöntemlerini öğretmek ve potansiyel riskler hakkında bilinçlendirmek için daha fazla eğitim ve rehberlik sağlamalı, bebeklerin bireysel ihtiyaçlarına göre beslenme planları sunarak bebeklerin sağlıklı büyüme ve gelişimini desteklemelidir.

## KAYNAKÇA

- Alpers, B., Blackwell, V., & Clegg, M. E. (2018). Food and nutrient intakes in baby led weaning infants compared with standard weaning infants. *Appetite*, 130, 296-297.
- Alvisi, P., Brusa, S., Alboresi, S., Amarri, S., Bottau, P., Cavagni, G., Corradini, B., Landi, L., Laroni, L., & Marani, M. (2015). Recommendations on complementary feeding for healthy, full-term infants. *Italian Journal of Pediatrics*, 41, 1-9.
- Apple, R. D. (1987). *Mothers and medicine: A social history of infant feeding, 1890–1950* (Vol. 7). Univ of Wisconsin Press.
- Arslan, N., Kurtuncu, M., & Turhan, P. M. (2023). The effect of baby-led weaning and traditional complementary feeding trainings on baby development. *Journal of Pediatric Nursing*, 73, 196-203.
- Aslan, M. (2007). “Breastfeeding practices in Islamic societies”. *Middle East Journal of Family Medicine*, 5(2), 12-15.
- Bergamini, M., Simeone, G., Verga, M. C., Doria, M., Cuomo, B., D’Antonio, G., Dello Iacono, I., Di Mauro, G., Leonardi, L., & Miniello, V. L. (2022). Complementary feeding caregivers’ practices and growth, risk of overweight/obesity, and other non-communicable diseases: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 14(13), 2646.
- Białek-Dratwa, A., Soczewka, M., Grajek, M., Szczepańska, E., & Kowalski, O. (2022). Use of the baby-led weaning (BLW) method in complementary feeding of the infant—A cross-

- sectional study of mothers using and not using the BLW method. *Nutrients*, 14(12), 2372.
- Białek-Dratwa, A., Szczepańska, E., Trzop, P., Grot, M., Grajek, M., & Kowalski, O. (2022). Practical Implementation of the BLW Method during the Expansion of the Infant Diet—A Study Among Polish Children. *Frontiers in Nutrition*, 9, 890843.
- Bocquet, A., Brancato, S., Turck, D., Briend, A., Chalumeau, M., Darmaun, D., De Luca, A., Dupont, C., Feillet, F., & Frelut, M.-L. (2023). «La diversification alimentaire menée par l'enfant»(DME): progrès dans l'alimentation du nourrisson ou pratique à risque? *Perfectionnement en Pédiatrie*, 6(1), 40-55.
- Bocquet, A., Brancato, S., Turck, D., Chalumeau, M., Darmaun, D., De Luca, A., Feillet, F., Frelut, M.-L., Guimber, D., & Lapillonne, A. (2022). “Baby-led weaning”—Progress in infant feeding or risky trend? *Archives de Pédiatrie*, 29(7), 516-525.
- Boswell-Penc, M., & Bailey, K.V. (2000). Reproductive health anthropology: Implications for midwifery practice. *Journal of Nurse Midwifery*, 45(1), 45-50.
- Brandwein, M., Enten Vissoker, R., Jackson, H., Rogan, T., Pitcock, J., Krinkin, E., & Venter, C. (2024). Redefining the Role of Nutrition in Infant Food Allergy Prevention: A Narrative Review. *Nutrients*, 16(6), 838.
- Brown, A., & Lee, M. (2011). A descriptive study investigating the use and nature of baby-led weaning in a UK sample of mothers. *Maternal & child nutrition*, 7(1), 34-47.

- Cameron, S. L., Heath, A.-L. M., & Taylor, R. W. (2012). Healthcare professionals' and mothers' knowledge of, attitudes to and experiences with, baby-led weaning: a content analysis study. *BMJ open*, 2(6), e001542.
- Cameron, S. L., Heath, A.-L. M., & Taylor, R. W. (2012). How feasible is baby-led weaning as an approach to infant feeding? A review of the evidence. *Nutrients*, 4(11), 1575-1609.
- Cameron, S. L., Taylor, R. W., & Heath, A.-L. M. (2015). Development and pilot testing of Baby-Led Introduction to SolidS-a version of Baby-Led Weaning modified to address concerns about iron deficiency, growth faltering and choking. *BMC pediatrics*, 15, 1-11.
- Capra, M. E., Decarolis, N. M., Monopoli, D., Laudisio, S. R., Giudice, A., Stanyevic, B., Esposito, S., & Biasucci, G. (2024). Complementary Feeding: Tradition, Innovation and Pitfalls. *Nutrients*, 16(5). <https://doi.org/10.3390/nu16050737>
- Capra, M. E., Decarolis, N. M., Monopoli, D., Laudisio, S. R., Giudice, A., Stanyevic, B., Esposito, S., & Biasucci, G. (2024). Complementary Feeding: Tradition, Innovation and Pitfalls. *Nutrients*, 16(5), 737.
- Cox, A. M., Taylor, R. W., Haszard, J. J., Beck, K. L., von Hurst, P. R., Conlon, C. A., Te Morenga, L. A., Daniels, L., McArthur, J., & Paul, R. (2024). Baby food pouches and Baby-Led Weaning: Associations with energy intake, eating behaviour and infant weight status. *Appetite*, 192, 107121.

- D'Andrea, E., Jenkins, K., Mathews, M., & Roebathan, B. (2016). Baby-led weaning: a preliminary investigation. *Canadian Journal of Dietetic Practice and Research*, 77(2), 72-77.
- D'Auria, E., Bergamini, M., Staiano, A., Banderali, G., Penderzza, E., Penagini, F., Zuccotti, G. V., Peroni, D. G., & Pediatrics, I. S. o. (2018). Baby-led weaning: what a systematic review of the literature adds on. *Italian Journal of Pediatrics*, 44, 1-11.
- Daniels, L., Heath, A.-L. M., Williams, S. M., Cameron, S. L., Fleming, E. A., Taylor, B. J., Wheeler, B. J., Gibson, R. S., & Taylor, R. W. (2015). Baby-Led Introduction to Solids (BLISS) study: a randomised controlled trial of a baby-led approach to complementary feeding. *BMC pediatrics*, 15, 1-15.
- Daniels, L., Taylor, R. W., Williams, S. M., Gibson, R. S., Samman, S., Wheeler, B. J., Taylor, B. J., Fleming, E. A., Hartley, N. K., & Heath, A.-L. M. (2018). Modified version of baby-led weaning does not result in lower zinc intake or status in infants: a randomized controlled trial. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 118(6), 1006-1016. e1001.
- de Almeida, A. P. F., de Oliveira, A. T. C., de Sousa Silva, F. T., Amaral, S. M. B., da Silva, F. S., Silva, Y. Y. V., Miranda, E. S. M., Santos, J. V. R., & Miranda, K. W. E. (2021). COMPLEMENTARY FEEDING APPROACHES: CHARACTERISTICS, DIFFERENCES AND IMPACT ON CHILD DEVELOPMENT. *RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218*, 2(11), e211980-e211980.



- Du Toit, G., Roberts, G., Sayre, P. H., Bahnson, H. T., Radulovic, S., Santos, A. F., Brough, H. A., Phippard, D., Basting, M., & Feeney, M. (2015). Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *New England Journal of Medicine*, *372*(9), 803-813.
- Dunlap, B. J. (1987). Reviews: BREASTS, BOTTLES AND BABIES: A HISTORY OF INFANT FEEDING Valerie Fildes Edinburgh University Press, 1986 462 pages—\$30.00. *Journal of Human Lactation*, *3*(4), 166-167.
- Fewtrell, M., Bronsky, J., Campoy, C., Domellöf, M., Embleton, N., Mis, N. F., Hojsak, I., Hulst, J. M., Indrio, F., & Lapillonne, A. (2017). Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *64*(1), 119-132.
- Garnsey, P. (1999). *Food and society in classical antiquity*. Cambridge University Press.
- Greer, F. R., Sicherer, S. H., Burks, A., Nutrition, C. o., Allergy, S. o., & Immunology. (2008). Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*, *121*(1), 183-191.
- Kalhoff, H., Kersting, M., Sinnigen, K., & Lücke, T. (2024). Development of eating skills in infants and toddlers from a

- neuropediatric perspective. *Italian Journal of Pediatrics*, 50(1), 110.
- Karagoz, I., Bayram, S., Caliskan, H., & Yilmaz, C. S. (2024). Differences in eating behaviours and mothers attitudes between baby-led weaning vs. traditional spoon-feeding approaches in Türkiye. *Appetite*, 107720.
- Kostecka, M., & Kostecka-Jarecka, J. (2021). Knowledge on the complementary feeding of infants older than six months among mothers following vegetarian and traditional diets. *Nutrients*, 13(11), 3973.
- Neves, F. S., Campos, A. A. L., & Pereira Netto, M. (2018). The baby-led weaning method (BLW) in the context of complementary feeding: a review. *Revista Paulista de Pediatria*, 36, 353-363.
- Neves, R. O., Nunes, L. M., de Oliveira Silveira, L., Lima, M. R., Moreira, P. R., & Bernardi, J. R. (2023). Functional constipation symptoms and complementary feeding methods: A randomized clinical trial. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 98(4), 267-275.
- Nuzzi, G., Gerini, C., Comberiati, P., & Peroni, D. G. (2022). The weaning practices: A new challenge for pediatricians? *Pediatric Allergy and Immunology*, 33, 44-46.
- Ortíz, E. O. (2016). Guidelines for complementary feeding in healthy infants [Consenso para las prácticas de alimentación complementaria en lactantes sanos].

- Özenoğlu, A., Erkul, C., Anul, N., Özçelikçi, B., & Aksu, B. M. (2024). Relationship of attitudes for healthy nutrition with mindful eating, motivation to participate in physical activity, and academic success: A controlled study. *Nutrition, 123*, 112422.
- Paiva, C. S. S. d., Nunes, L. M., Bernardi, J. R., Moreira, P. R., Mariath, A. A. S., & Gomes, E. (2023). Choking, gagging and complementary feeding methods in the first year of life: a randomized clinical trial. *Jornal de Pediatria, 99*(6), 574-581.
- Pawlak, R., Lester, S. E., & Babatunde, T. (2014). The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *European journal of clinical nutrition, 68*(5), 541-548.
- Rapley, G. M., T. (2010). Baby-Led Weaning: The Essential Guide to Introducing Solid Foods—and Helping Your Baby to Grow Up a Happy and Confident Eater. *The Experiment, London*, 264.
- Rowan, H., & Harris, C. (2012). Baby-led weaning and the family diet. A pilot study. *Appetite, 58*(3), 1046-1049.
- Rowan, H., Lee, M., & Brown, A. (2022). Estimated energy and nutrient intake for infants following baby-led and traditional weaning approaches. *Journal of Human Nutrition and Dietetics, 35*(2), 325-336.
- Simeone, G., Bergamini, M., Verga, M. C., Cuomo, B., D'Antonio, G., Iacono, I. D., Mauro, D. D., Mauro, F. D., Mauro, G. D., & Leonardi, L. (2022). Do vegetarian diets provide adequate

- nutrient intake during complementary feeding? A systematic review. *Nutrients*, 14(17), 3591.
- Studer-Perez, E., & Musher-Eizenman, D. (2023). To feed or let eat! A scale of independence, exploration, and family to measure baby-led weaning as a complementary feeding approach. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 36(3), 810-818.
- Tannock, G. W. (2021). Building robust assemblages of bacteria in the human gut in early life. *Applied and Environmental Microbiology*, 87(22), e01449-01421.
- Theurich, M. A., Grote, V., & Koletzko, B. (2020). Complementary feeding and long-term health implications. *Nutrition Reviews*, 78(Supplement\_2), 6-12.
- Townsend, E., & Pitchford, N. J. (2012). Baby knows best? The impact of weaning style on food preferences and body mass index in early childhood in a case–controlled sample. *BMJ open*, 2(1), e000298.
- Watson, S., Costantini, C., & Clegg, M. E. (2020). The role of complementary feeding methods on early eating behaviors and food neophobia in toddlers. *Child care in practice*, 26(1), 94-106.
- White, L., & Satter, E. (2000). The feeding relationship and health: Understanding the key issues. *Journal of Pediatric Health Care*, 14(1), 10-16.
- WHO. (2001). *The optimal duration of exclusive breastfeeding: report of an expert consultation*.  
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NHD-01.09>

WHO. (2024). *WHO Complementary Feeding* World Health Organization. Retrieved 10.11.2024 from [https://www.who.int/health-topics/complementary-feeding#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/complementary-feeding#tab=tab_1)

Wolf, J. H. (2001). *Don't kill your baby: Public health and the decline of breastfeeding in the nineteenth and twentieth centuries*. Ohio State University Press.



## **BÖLÜM 2**

# **ANTIOKSİDANLARIN DUYGUDURUM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

Uzm. Dyt. Cahit ERKUL

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU

### **GİRİŞ**

Sağlık alanındaki harcamalar her zaman ülkelerin en çok önemseydiği ve ilk sırada tuttuğu harcamalardandır. Günümüzde sağlık harcamaları gün geçtikçe artmakta olup akıl sağlığı alanında yapılan harcamalar sağlık alanındaki harcamalarda ilk sırada yer almaktadır. Bu nedenle halkın ruh sağlığı ile yakından ilgilenmek oldukça önemli ve kritik bir değere sahiptir (World Health Organisation, 2014).

Günlük yaşamda ortaya çıkan durum ve olaylar karşısında hissedilen duygular duygulanım olarak bilinir. Ruh hali ise bilişsel süreçlerle ilgili kalıcı duygular grubunu ifade eder. Duygulanımdan farklı olarak ruh hali, çevresel faktörlere verilen tepkiden bağımsız, belirli bir süre için öznel ve içsel olarak gerçekleşen duygusal bir deneyimdir. Duygudurum bozuklukları, duygularda belirgin bozulmalar ve birkaç hafta veya daha uzun süren şiddetli dalgalanmalarla karakterize bir grup psikiyatrik bozukluktur (Jalil vd., 2024).

Ortaya çıkış nedenleri duygudurum bozuklukları olarak tanımlansa da etkileri zihinsel ve davranışsal süreçlere yansımaktadır. Duygudurum bozuklukları Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından

bipolar bozukluk ve depresif bozukluklar olarak iki kategoride sınıflandırılmaktadır (Panchal vd., 2019).

Giderek artan kanıtlar, çeşitli psikiyatrik bozuklukların fizyopatolojisinde beslenmenin önemli rol oynadığını göstermektedir. Gözlemsel çalışmalardan elde edilen tutarlı kanıtlar, diyet bileşimi ile duygudurum bozuklukları geliştirme riski arasındaki ilişkiyi göstermektedir (Marx vd., 2017; Lassale vd., 2019). Ortaya çıkan bu araştırma alanı 'Beslenme Psikiyatrisi' olarak bilinir ve nöropsikiyatrik bozuklukların önlenmesi ve tedavisinde yardımcı bir araç olarak büyük bir potansiyele sahiptir (Sarris vd., 2015; Adan vd., 2019). Oksidatif stres, duygudurum bozukluklarının gelişimine yol açabilen faktörlerdendir. Antioksidanlar, bu patolojinin multifaktöriyel etyolojisini daha iyi anlamak ve ilaç tedavisinin mevcut yan etkilerini azaltmak için yeni tedaviler geliştirmek amacıyla önemli bir araç olmuştur (Barbosa vd., 2020).

Antikoksidanların ruh sağlığı ve duygudurum üzerindeki etkilerine duyulan ilgi, son yıllarda giderek artış göstermektedir. Araştırmalar, beslenme alışkanlıklarının psikolojik sağlığımızla doğrudan ilişkili olduğunu, özellikle antioksidan bakımından zengin yiyeceklerin olumlu etkiler sağlayabileceğini göstermektedir (Sarris vd., 2015). Duygudurum dalgalanmaları, stres, anksiyete ve depresyon gibi yaygın zihinsel sağlık sorunları, bireylerin yaşam kalitesini büyük ölçüde etkilerken, bu sorunlara yönelik doğal çözüm arayışları da hız kazanmaktadır.



Antioksidanlar, vücudun doğal olarak ürettiği veya dışarıdan besinlerle aldığı, oksidatif stresle savaşarak hücreleri koruyan moleküllerdir. Oksidatif stresin, sinir hücreleri üzerinde yıkıcı bir etki bıraktığı ve beynin kimyasal dengesini bozarak depresif ruh halini tetikleyebileceği bilinmektedir (Maes vd., 2011). Antioksidanlar, hücresel sağlığı korumanın yanı sıra bu tür psikolojik etkilerle mücadelede de katkı sağlayabilir. Örneğin, vitamin C, E, beta-karoten, flavonoidler ve polifenoller gibi güçlü antioksidan bileşenlerin beyindeki nörotransmitter fonksiyonlarına olumlu etkilerde bulunduğu ve stres hormonlarının seviyesini dengeleyebileceği gösterilmiştir (Salim, 2014; Sarris vd., 2015).

Bu bölümde, antioksidanların nörokimyasal ve biyolojik mekanizmaları üzerinden duygudurum üzerindeki etkileri incelenecek; farklı antioksidan kaynaklarının ve bu bileşenlerin düzenli tüketiminin psikolojik sağlığa nasıl katkı sağladığına dair güncel araştırmalara yer verilecektir. Antioksidanların mental sağlığı destekleyici potansiyelini ortaya koymak, depresyon ve anksiyete gibi duygudurum bozuklukları için bütüncül tedavi seçeneklerinin önemini anlamak açısından da değerlidir.

### **Duygudurum Bozukluklarının Patofizyolojisi**

Merkezi sinir sistemi ruh halinin kontrolünde önemli bir rol oynar. Nörotransmitter olarak adlandırılan norepinefrin/noradrenalin, asetilkolin, dopamin ve serotonin molekülleri hücreler arası mesaj iletiminde görev alır. Nörotransmitterlerin sentezi ile duygular,

düşünceler ve bunlara eşlik eden davranışlar üzerinde olumlu ya da olumsuz etkiler gözlenmektedir (Fountoulakis, 2022).

Duygudurum bozukluklarının oluşumu ilk olarak Monoaminerjik Hipotez ile açıklanmıştır. Bu hipotez, nörotransmitterlerdeki veya reseptörlerindeki bir eksikliğin depresyonun patofizyolojisinde anahtar bir faktör olduğu fikrine dayanmaktadır (Perez-Caballero vd., 2019).

Ancak hipotezin sınırlılıkları ve tüm duygudurum bozukluklarının altında yatan nedenleri açıklayamaması nedeniyle nörotrofik faktörler gibi farklı faktörler üzerinde durulmuştur. Yeni bulgular ışığında, nöroinflamasyon, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen düzensizliği ve oksidatif/nitrozatif stresin duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde rol oynadığı bulunmuştur (Kearns, 2024).

## **Mitokondrial Disfonksiyon, Oksidatif Stres ve Duygudurum Bozuklukları**

Mitokondriler hücreSEL enerjinin ana kaynağıdır. Bozulmuş mitokondriyal işlev, mitokondriyle ilişkili genlerin değişmiş ifadesi, mitokondriyal biyogenez düzenlemesindeki değişiklikler, mitokondriyal yapısal anormallikler, oksidatif fosforilasyondaki değişiklikler ve metabolit seviyelerindeki varyasyonlar dahil olmak üzere bir dizi nedenden kaynaklanabilir. Mitokondriyal disfonksiyonun bu durumlarla ilişkili olduğu hipotezi, mitokondriyal hastalıkları özellikle ruh hali ve biliş olmak üzere psikiyatrik

semptomlarla ilişkilendiren raporlar tarafından desteklenmektedir (Toker & Agam, 2015).

Mitokondrilerin Reaktif Oksijen Türleri'nin (ROS) birincil kaynağı olduğu varsayımına dayanarak, tekrarlanan çalışmalar, depresyon ve bipolar bozukluk hastalarında ROS üretiminde artış ve antioksidan kapasitede azalma dahil olmak üzere oksidatif stresin birden fazla yönündeki değişiklikleri belgelemiştir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, depresif hastalar lipid peroksidasyonunda yer alan oksidatif stres belirteçlerinde artış (Kapczinski vd., 2011; Banerjee vd., 2012), antioksidan belirteçlerinde azalma ve daha düşük beyin ATP seviyeleri göstermektedir (Bajpai vd., 2014). Bipolar bozukluk hastalarında singulat kortekste artmış lipid peroksidasyon ürünleri (Wang vd., 2009) ve ayrıca prefrontal kortekste artmış oksidatif ve nitrozatif hasar belirteçleri vardır (Andreazza vd., 2010).

Bipolar bozukluk görülen hastalarda sekiz oksidatif stres belirtecini değerlendiren bir meta-analiz, 971 bipolar bozukluk hastası ve 886 kontrol dahil olmak üzere, bipolar bozukluk grubunda lipid peroksidasyonu, DNA/RNA hasarı ve nitrik oksit belirteçlerinde artış olduğunu bildirmiştir (Brown vd., 2014).

Oksidatif hasar, oksidatif ürünler ile antioksidan savunma arasındaki denge sonucu ortaya çıktığından, duygudurum bozuklukları üzerine yapılan bazı çalışmalar, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon peroksidaz (GPx) dahil olmak üzere antioksidan sistemi araştırmıştır (de Sousa vd., 2014).

Hayvan çalışmaları, kronik stresin daha düşük beyin GSH, SOD ve katalaz konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (Samarghandian vd., 2016; Dec vd., 2020). Bipolar bozukluk hastalarının post-mortem beyinlerinde yapılan çalışmalar, frontal bölgelerde SOD, mikrozomal GST ve GPx'in daha düşük ekspresyonunu ve hipokampüste GPx'in daha düşük ekspresyonunu ve bu hastalarda SOD ve katalazın azalmış aktivitesini göstermiştir (Sun vd., 2006; Benes vd., 2006). Ancak bazı çalışmalarda, SOD aktivitesi manik ve depresif epizodlar sırasında bipolar bozuklukta artmış gibi görünmektedir (de Sousa vd.,2014; Akarsu vd., 2018). Buna karşın, manik hastalarda SOD seviyelerinin azaldığını gösteren bir çalışma da vardır (Andreazza & Young, 2014). Başka bir çalışma ise ötimik bipolar hastalarda GPx aktivitesinin arttığı, ancak depresif veya manik hastalarda artmadığı bildirilmiştir (Can vd., 2011).

### **Antioksidanlar ve Duygudurum**

Antioksidanlar yapılarına veya etki mekanizmalarına göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Enzimatik antioksidanlar (GPx, SOD, CAT) serbest radikalleri detoksifiye ederek oksidatif stres hasarını önler. Enzimatik olmayan antioksidanlar (vitaminler, mineraller, kofaktörler, polifenoller, karotenoidler) ise zincir kırıcı etki göstererek serbest radikal reaksiyonlarını sonlandırır (Aybastier, 2021). Bu mekanizmaların duygudurum üzerindeki etkileri detaylı olarak aşağıdaki bölümlerde anlatılacaktır.

## **Vitaminler**

### ***C Vitamini (Askorbik Asit)***

C vitamini (askorbik asit) beyin metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Beyindeki askorbik asidin büyük bir kısmının hücre içi nöronlarda bulunduğu bilinmektedir. Antioksidan aktivitesi ile çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunu önleme işlevi gören C vitamini, aynı zamanda E vitamininin rejenerasyonunu ve lipid peroksidasyonunun inhibisyonunu sağlayarak zincir kırıcı etkinin devamlılığına katkıda bulunmaktadır (Matić vd., 2021).

C vitamini, nörotransmitter olarak görev yapan dopamini norepinefrine dönüştüren dopamin  $\beta$ -hidroksilaz enzimi için bir kofaktör görevi görür. C vitamini eksikliğinde artan dopamin konsantrasyonları, monoamin oksidaz enzimi aracılığıyla hidrojen peroksit ve süper oksit radikalleri gibi reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca, C vitamini katekolamin sentezi için gerekli enzimlerin aktivasyonunda rol oynar. Katekolamin, dopamin öncüsü L-DOPA'nın sentezinde yer aldığından, C vitamininin dopamin sentezinde bir işlevi olduğu bilinmektedir (Doseděl vd., 2021).

### ***E Vitamini***

Güçlü bir antioksidan olan E vitamini veya  $\alpha$ -tokoferol, mikrogliya aktivasyonunun baskılanması ve serbest radikaller ile lipid radikallerinin temizlenmesi yoluyla inflamasyonu azaltma ve beyni koruma yeteneğine sahiptir. E vitamininin antidepresan etkisinin altında yatan mekanizmalar nöro-inflamasyonun önlenmesi,

antioksidan aktivite ve otofaji modülasyonu olarak tanımlanmaktadır. Antioksidan aktivitesi, hücre zarları ve lipoproteinlerdeki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu önler ve zincir kırıcı etki göstererek ortaya çıkar (Neda vd., 2021).

E vitamini takviyesi, malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO) seviyelerinde azalma ve antioksidan enzim aktivitesinde (SOD ve GSH) artış ile ilişkilidir. Artmış malondialdehit ve nitrik oksit seviyelerinin depresyon ve bipolar bozukluk ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Bergin vd., 2021).

### *A Vitamini*

A Vitamini, yağda çözünen bir grup retinoidine verilen isimdir.  $\beta$ -karoten en güçlü retinol öncülerinden biridir. Retinol ve  $\beta$ -karotenler, nörotoksisite oluşumuna katkıda bulunan hidrojen peroksite karşı zincir kırıcı etki göstererek nöronları korur. Retinol, askorbik asidin antioksidan etkilerini güçlendirir ve retinoik asit bir nörotransmitter olan serotoninin taşınmasında rol oynar. Hormon benzeri molekül retinoik asit (RA), depresyonda etkilenen çeşitli nörobiyolojik süreçlerde hayati bir düzenleyicidir. Dopaminerjik sinyal iletimi, nöroinflamasyon ve nöroendokrin düzenlemedeki rolünün yanı sıra, son çalışmalar RA'nın homeostatik sinaptik plastisitedeki rolünü ve nöropsikiyatrik bozukluklarla bağlantısını vurgulamaktadır. Dahası, deneysel çalışmalar ve epidemiyolojik kanıtlar depresyonda retinoid homeostazının düzensizliğine işaret etmektedir (Otto vd., 2023; Yao & Li, 2020; Hu vd., 2020).

## **Mineraller**

### ***Çinko***

Çinko minerali, insan sağlığı açısından önemli olan on bir eser element arasındadır. Çinko, enzimatik yollar aracılığıyla antioksidan savunma sistemi sağlayan endojen bir antioksidan olan süperoksit dismutazın (SOD) yapısına katılarak oksidatif stres hasarını önler (Yosae vd., 2022) ve beyindeki nörotransmisyon işlevlerinde rol oynar. Ayrıca redoks dengeleyici olarak bakır ve demir gibi reaktiflerle yer değiştirme reaksiyonları gerçekleştirir. Çinko ayrıca dokuları oksidatif strese karşı koruyan metal bağlayıcı proteinler olan metallothioneinlerin (MT'ler) yapısında da yer alır. Bu mikro element, zihinsel bozuklukların etiolojisinde önemli olan birçok fizyolojik sürece katılır. Bu süreçler, NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör eylemi, sinir sisteminin yenilenmesi ve onarımını içerir (Świądro vd., 2021).

### ***Selenyum***

Serumda selenyumun %60'ı selenoprotein P'ye, %30'u GPx'e ve %5-10'u serum albüminine bağlıdır ve yaklaşık <%1'i serbesttir (Hardy vd., 2012). Selenoproteinler, hidrojen peroksidi suya ve lipid hidroperoksitleri alkole indirgeme yetenekleri ile antioksidan özellikler gösterirler. Selenyum, nöromodülatör rolü ve redoks dengesi üzerindeki fonksiyonları ile sinir iletiminde yer almaktadır. Aynı zamanda glukokortikoidlerin beyin üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmaya yardımcı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Glukokortikoidler, özellikle stresle birlikte GPx benzeri enzimlerin

konsantrasyonlarını olumsuz etkilemekte ve ruh halinde değişikliklere neden olmaktadır (Torres vd., 2021).

## **Kofaktörler**

### ***Koenzim Q10***

Ubikinon olarak da isimlendirilen Koenzim Q10 (CoQ10), mitokondrinin fosfolipid çift tabakasında bulunan bir benzokinondur. ATP üretim fazı sırasında mitokondriyal elektron taşıma zincirinde bir kofaktör olarak görev yaparak hücresel enerji döngüsünde aktif rol oynar. Vücutta yüksek enerji döngüsüne sahip dokularda yüksek konsantrasyonlarda bulunan CoQ10, antioksidan özelliği ile öne çıkar (Giménez-Palomo vd., 2021).

Oksidatif stresin neden olduğu hasarı önleme ve elektron verici özelliği ile endojen antioksidanları yenileme yeteneği ile güçlü bir antioksidan görevi görür. Oksitlenmiş tokoferol ve askorbatı yenileyerek hücreleri reaktif oksijen ve nitrojen türlerinden korur ve ayrıca beyindeki mitokondriyal aktiviteyi artırır. CoQ10 ayrıca hücre zarı onarımı, inflamasyonun düzenlenmesi ve gen ifadesi gibi bir dizi biyolojik rolde yer alır. Bu nedenle, vücuttaki CoQ10 seviyelerinin azalması, artan serbest radikaller ve serbest radikal hasarı ile birlikte azalan mitokondriyal enerji üretimiyle ilişkilidir (Hoepner vd., 2021).

## **Polifenoller**

Polifenoller; fenolik asitler, flavonoidler, stilbenler, tanenler ve lignanlar olarak sınıflandırılırlar. Diyet polifenolleri nöronal disfonksiyonun düzenlenmesinden sorumludur. Pro-oksidan etkiyi düzenleyerek psikiyatri, nörodejenerasyon ve bilişsel performansta



faýda sağlarlar. Depresyon patofizyolojisinde çeşitli mekanizmalarla oksidatif hasarı önlerler. Nöronları oksidatif strese karşı koruyarak, nitrik oksitle etkileşime girerek ve lipid peroksidasyonunu inhibe ederek antioksidan özellik gösterirler (Nabavi vd., 2015). Antosiyaninler özellikle nörotransmitterlerin oksidasyonuna neden olan MAO'yu (Monoamin oksidaz) inhibe edilebilir. Bu nedenle flavonoid açısından zengin besinlerin tüketimi MAO üzerindeki etkisiyle dolaşımdaki monoaminleri artırabilir ve ruh halini olumlu etkileyebilir (Watson vd., 2015).

Antioksidan ajanlar olarak polifenoller, oksidatif hasarı azaltmak için vücudun antioksidan rezervini artırarak koruyucu etkilerini gösterirler. Polifenoller ayrıca depresyon ve anksiyete patofizyolojisindeki artan inflamasyonu etkisiz hale getiren anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Polifenollerin diğer faydaları arasında, nöro-koruyucu etkiler sağlamak ve bilişsel ve davranışsal eksiklikleri tersine çevirmek için hücresel sinyal yollarını düzenleme yetenekleri yer alır (Lin vd., 2021).

### **Karotenoidler**

En yaygın bulunan karotenoid tipleri  $\alpha$ -karoten,  $\beta$ -karoten, likopen, lutein ve kriptoksantindir. Doğada çoğunlukla meyve ve sebzelerde bulunup renk pigmentleri olarak görev yaparlar. Güçlü antioksidan özelliklerinin yanı sıra A vitamini öncüsü olarak antioksidan aktiviteyi de desteklerler. Lipid peroksidasyon inhibisyon özellikleri göz önüne alındığında lutein, likopen ve  $\beta$ -karoten, A vitamininden daha yüksek antioksidan özellikler göstermektedir

(Brewczyński vd., 2021). Karotenoidler, tek moleküler oksijen ve peroksit radikalleri de dahil olmak üzere ROS'un başlıca temizleyicileri olarak antioksidan özellikleriyle bilinirler. Karotenoidler antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri ile nöronal verimliliği artırarak veya nöronal zarlardaki lipid-protein bağlarını stabilize ederek bilişsel işlevi etkili şekilde desteklerler (Rasmus vd., 2023).

## **SONUÇ**

Duygudurum bozukluklarının oluşumunda oksidatif stres önemli bir rol oynamaktadır. Antioksidanların başlıca işlevi, çeşitli mekanizmalarla oksidatif stresi önleyerek DNA hasarı ve lipid peroksidasyonun önüne geçmektir. Etkili bir beslenme tedavisi için antioksidan kaynaklarının spesifik etki mekanizmaları ve uygun dozlarının belirlenmesi gereklidir. Kapsamlı ve geniş ölçekli gelecek çalışmalar, bu konudaki belirsizliklerin aydınlatılmasına önemli katkılar sağlayacaktır.

## KAYNAKÇA

- Adan, R. A., van der Beek, E. M., Buitelaar, J. K., Cryan, J. F., Hebebrand, J., Higgs, S., ... & Dickson, S. L. (2019). Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. *European Neuropsychopharmacology*, 29(12), 1321-1332. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.10.011>
- Akarsu, S., Bolu, A., Aydemir, E., Zincir, S. B., Kurt, Y. G., Zincir, S., ... & Uzun, Ö. (2018). The relationship between the number of manic episodes and oxidative stress indicators in bipolar disorder. *Psychiatry Investigation*, 15(5), 514. <https://doi.org/10.30773/pi.2016.12.31>
- Andreazza, A. C., & Young, L. T. (2014). The neurobiology of bipolar disorder: Identifying targets for specific agents and synergies for combination treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(7), 1039-1052. <https://doi.org/10.1017/S1461145713000096>
- Andreazza, A. C., Shao, L., Wang, J. F., & Young, L. T. (2010). Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67(4), 360-368. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.22>
- Aybastier, Ö. (2021). Antioxidants and health. *Research & Reviews in Science and Mathematics-II; Birinci Basım: Aralık, Turkey*, 1986.

- Bajpai, A., Verma, A. K., Srivastava, M., & Srivastava, R. (2014). Oxidative stress and major depression. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(12), 4-7.  
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/10258.5292>
- Banerjee, U., Dasgupta, A., Rout, J. K., & Singh, O. P. (2012). Effects of lithium therapy on Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase activity and lipid peroxidation in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 37(1), 56-61.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.12.006>
- Barbosa, M. L., de Meneses, A. A. P. M., de Aguiar, R. P. S., e Sousa, J. M. D. C., Cavalcante, A. A. D. C. M., & Maluf, S. W. (2020). Oxidative stress, antioxidant defense and depressive disorders: A systematic review of biochemical and molecular markers. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 36, 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2020.02.006>
- Benes, F. M., Matzilevich, D., Burke, R. E., & Walsh, J. (2006). The expression of proapoptosis genes is increased in bipolar disorder, but not in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 11(3), 241-251. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001758>
- Bergin, P., Leggett, A., Cardwell, C. R., Woodside, J. V., Thakkinstian, A., Maxwell, A. P., & McKay, G. J. (2021). The effects of vitamin E supplementation on malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology*, 22, 1-10.  
<https://doi.org/10.1186/s12882-021-02328-8>

- Brewczyński, A., Jabłońska, B., Kentnowski, M., Mrowiec, S., Składowski, K., & Rutkowski, T. (2021). The association between carotenoids and head and neck cancer risk. *Nutrients*, 14(1), 88. <https://doi.org/10.3390/nu14010088>
- Brown, N. C., Andreazza, A. C., & Young, L. T. (2014). An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 218(1-2), 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.005>
- Can, M., Güven, B., Atik, L., & Konuk, N. (2011). Lipid peroxidation and serum antioxidant enzymes activity in patients with bipolar and major depressive disorders. *Psychiatry and Behavioral Sciences*, 1(1), 14.
- De Sousa, R. T., Machado-Vieira, R., Zarate Jr, C. A., & Manji, H. K. (2014). Targeting mitochondrially mediated plasticity to develop improved therapeutics for bipolar disorder. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 18(10), 1131-1147. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.940893>
- De Sousa, R. T., Zarate Jr, C. A., Zanetti, M. V., Costa, A. C., Talib, L. L., Gattaz, W. F., & Machado-Vieira, R. (2014). Oxidative stress in early stage bipolar disorder and the association with response to lithium. *Journal of Psychiatric Research*, 50, 36-41. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.11.011>
- Dec, K., Łukomska, A., Skonieczna-Żydecka, K., Jakubczyk, K., Tarnowski, M., Lubkowska, A., ... & Gutowska, I. (2020). Chronic exposure to fluoride affects GSH level and NOX4

expression in a rat model of this element of neurotoxicity. *Biomolecules*, 10(3), 422.

<https://doi.org/10.3390/biom10030422>

Doseděl, M., Jirkovský, E., Macáková, K., Krčmová, L. K., Javorská, L., Pourová, J., ... & Oemonom. (2021). Vitamin C—sources, physiological role, kinetics, deficiency, use, toxicity, and determination. *Nutrients*, 13(2), 615.

<https://doi.org/10.3390/nu13020615>

Fountoulakis, K. N. (2022). Neurotransmitters. In *The Human Connectome: How the Brain Works* (pp. 69-105). Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-10351-3\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-031-10351-3_5)

Giménez-Palomo, A., Dodd, S., Anmella, G., Carvalho, A. F., Scaini, G., Quevedo, J., ... & Berk, M. (2021). The role of mitochondria in mood disorders: from physiology to pathophysiology and to treatment. *Frontiers in psychiatry*, 12, 546801.

Hardy, G., Hardy, I., & Manzanares, W. (2012). Selenium supplementation in the critically ill. *Nutrition in Clinical Practice*, 27(1), 21–33.

<https://doi.org/10.1177/0884533611434116>

Hoepner, C. T., McIntyre, R. S., & Papakostas, G. I. (2021). Impact of supplementation and nutritional interventions on pathogenic processes of mood disorders: A review of the evidence. *Nutrients*, 13(3), 767.

<https://doi.org/10.3390/nu13030767>

- Hu, P., van Dam, A. M., Wang, Y., Lucassen, P. J., & Zhou, J. N. (2020). Retinoic acid and depressive disorders: evidence and possible neurobiological mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 112, 376-391.
- Jalil, J., Volle, D., Zhu, T., & Sassounian, M. (2024). Depression, Anxiety, and Other Mood Disorders. In *Geriatric Medicine: A Person Centered Evidence Based Approach* (pp. 1111-1153). Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-74720-6\\_88](https://doi.org/10.1007/978-3-030-74720-6_88)
- Kapczinski, F., Dal-Pizzol, F., Teixeira, A. L., Magalhaes, P. V., Kauer-Sant'Anna, M., Klamt, F., ... & Post, R. (2011). Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 45(2), 156-161. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.05.015>
- Kearns, R. (2024). Gut–Brain Axis and Neuroinflammation: The Role of Gut Permeability and the Kynurenine Pathway in Neurological Disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 44(1), 64. <https://doi.org/10.1007/s10571-024-01496-z>
- Lassale, C., Batty, G. D., Baghdadli, A., Jacka, F., Sánchez-Villegas, A., Kivimäki, M., & Akbaraly, T. (2019). Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Molecular Psychiatry*, 24(7), 965-986. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0237-8>

- Lin, K., Li, Y., Toit, E. D., Wendt, L., & Sun, J. (2021). Effects of polyphenol supplementations on improving depression, anxiety, and quality of life in patients with depression. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 765485. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.765485>
- Maes, M., Leonard, B. E., Myint, A. M., Kubera, M., & Verkerk, R. (2011). The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2, 3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 35(3), 702-721. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.12.017>.
- Marx, W., Moseley, G., Berk, M., & Jacka, F. (2017). Nutritional psychiatry: The present state of the evidence. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(4), 427-436. <https://doi.org/10.1017/S0029665117002026>
- Matić, M. M., Paunović, M. G., Milošević, M. D., Ognjanović, B. I., & Saičić, Z. S. (2021). Hematoprotective effects and antioxidant properties of  $\beta$ -glucan and vitamin C against acetaminophen-induced toxicity: an experimental study in rats. *Drug and chemical toxicology*, 44(3), 302-309. <https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1587451>
- Nabavi, S. F., Dean, O. M., Turner, A., Sureda, A., Daglia, M., & Nabavi, S. M. (2015). Oxidative stress and post-stroke



depression: Possible therapeutic role of polyphenols?. *Current Medicinal Chemistry*, 22(3), 343–351.

<https://doi.org/10.2174/0929867321666141106122319>

Neda, M. D., Beara, I., Vojnović, T., & Helene, C. J. (2021). Bioactives for Neuronal and Immune Functions. *Food Bioactives and Health*, 269-305.

Otto, L. R., Clemens, V., Üsekes, B., Cosma, N. C., Regen, F., & Hellmann-Regen, J. (2023). Retinoid homeostasis in major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, 13(1), 67.

Panchal, P., Kaltenboeck, A., & Harmer, C. J. (2019). Cognitive emotional processing across mood disorders. *CNS spectrums*, 24(1), 54-63. <https://10.1017/S109285291800130X>

Perez-Caballero, L., Torres-Sanchez, S., Romero-López-Alberca, C., González-Saiz, F., Mico, J. A., & Berrocoso, E. (2019). Monoaminergic system and depression. *Cell and tissue research*, 377, 107-113. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2978-8>

Rasmus, P., & Kozłowska, E. (2023). Antioxidant and anti-inflammatory effects of carotenoids in mood disorders: an overview. *Antioxidants*, 12(3), 676.

<https://doi.org/10.3390/antiox12030676>

Salim, S. (2014). Oxidative stress and psychological disorders. *Current neuropharmacology*, 12(2), 140-147. <https://doi.org/10.2174/1570159X11666131120230309>.

Samarghandian, S., Farkhondeh, T., Samini, F., & Borji, A. (2016). Protective effects of carvacrol against oxidative stress induced

by chronic stress in rat brain, liver, and kidney. *Biochemistry Research International*, 2016, 2645237.

<https://doi.org/10.1155/2016/2645237>

Sarris, J., Logan, A. C., Akbaraly, T. N., Amminger, G. P., Balanzá-Martínez, V., Freeman, M. P., ... & Jacka, F. N. (2015). Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *The Lancet Psychiatry*, 2(3), 271-274. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00051-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00051-0)

Sun, X., Wang, J. F., Tseng, M., & Young, L. T. (2006). Downregulation in components of the mitochondrial electron transport chain in the postmortem frontal cortex of subjects with bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 31(3), 189-196.

Świądro, M., Ordon, K., Herman, M., Dudek, D., & Wietecha-Posłuszny, R. (2021). Copper and zinc as potential biomarkers of mood disorders and pandemic syndrome. *Molecules*, 27(1), 91. <https://doi.org/10.3390/molecules27010091>

Toker, L., & Agam, G. (2015). Mitochondrial dysfunction in psychiatric morbidity: Current evidence and therapeutic prospects. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 2441-2447. <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S70346>

Torres, D. J., Alfulajj, N., & Berry, M. J. (2021). Stress and the brain: An emerging role for selenium. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 666601. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.666601>

Wang, J. F., Shao, L., Sun, X., & Young, L. T. (2009). Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with

bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disorders*, 11(5), 523-529. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00717.x>

Watson, A. W., Haskell-Ramsay, C. F., Kennedy, D. O., Cooney, J. M., Trower, T., & Scheepens, A. (2015). Acute supplementation with blackcurrant extracts modulates cognitive functioning and inhibits monoamine oxidase-B in healthy young adults. *Journal of Functional Foods*, 17, 524-539.

<https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.005>

World Health Organization. (2014). *World health statistics 2014*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

Yao, Q., & Li, Y. (2020). Study of decreased serum levels of retinol binding protein 4 in major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*, 129, 24-30.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.05.030>

Yosae, S., Clark, C. C., Keshtkaran, Z., Ashourpour, M., Keshani, P., & Soltani, S. (2022). Zinc in depression: From development to treatment: A comparative/dose response meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *General hospital psychiatry*, 74, 110-117.

<https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.08.001>



## BÖLÜM 3

### SÜPER MEYVE: ARONYA VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Dyt. Emine BORAN PEKTAŞ

Dr. Öğr. Üyesi Gülşen ÖZDURAN

#### GİRİŞ

Aronya içerdiği biyoaktif besin bileşenleri ve organik asitlerle sağlığı geliştirici ve hastalık risklerini azaltıcı potansiyel etkileri bulunan bir meyvedir. İnflamasyonla ilişkili hastalıklar, bağırsak mikrobiyotasının iyileştirilmesi, obezite, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve kanser gibi birçok hastalığın oluşumunun önlenmesinde, hastalık risklerinin azaltılmasında ve hastalığın tedavisinde antioksidan, anti-inflamatuvar, anti-diyabetik, anti-obezite, kardiyoprotektif, anti-karsinojenik, anti-hipertansif, anti-mikrobiyal ve oksidatif stres seviyelerini azaltıcı potansiyel etkiler göstermektedir (Cebova vd., 2017; Sidor vd., 2019; King ve Bolling, 2020; Jurendić ve Ščetar, 2021; Zhang vd., 2021). Bu bölümde Aronya meyvesinin sağlık üzerindeki potansiyel aktiviteleri incelenmektedir.

#### Aronya ve Özellikleri

Aronya meyvesi yaz sonu-sonbahar başında hasat edilen, ortalama 2,5 metre boyunda, çalı şeklinde ve 15-20 yıl ömrü olan üzümü bir meyvedir. En yaygın bulunan üç farklı türü: Mor meyveli Aronya (*Aronia prunifolia* Marsh), kırmızı meyveli Aronya (*Aronia*

*arbutifolia* (L.) Elliot), ve siyah meyveli Aronya (*Aronia melanocarpa* (Michx) Elliot)'dır (Bräunlich vd., 2013; Şahin ve Erdoğan, 2022).

Aronya meyvesi (*Aronia melanocarpa* (Michx) Elliot) Kuzey Amerika ve Kanada'ya özgü olup, yaklaşık bir asır önce Avrupa'ya gelmiştir. *Rosaceae* familyasına aittir. Aronya meyvesinin yenilebilir kısımları çoğunlukla küçük, koyu renkli ve kiraz benzeridir (Zhang vd., 2021; Şahin ve Erdoğan, 2022; Go vd., 2024). Aronya meyvesi, Doğu Avrupa ülkelerinin yanı sıra Polonya, Almanya, Finlandiya, İsveç, Norveç gibi diğer Avrupa ülkelerinde de yetiştirilmektedir (Şahin ve Erdoğan, 2022). Türkiye'de ilk kez Atatürk Bahçe Kùltürleri Merkez Araştırma Enstitüsü'nde Aronya fidanları üretimi başlamış olup, sonraki dönemde bazı şehirlerde (Kırklareli ve Yalova) küçük Aronya bahçeleri kurulmuştur. Aronya üretimi, büyük bahçelerin (Manisa, Kırklareli, Ankara, Bayburt, İzmir, Bursa, Çanakkale, Trabzon, Bolu, Kırşehir, Tekirdağ ve Giresun) kurulmasıyla devam etmiştir. Türkiye'de en son Karadeniz Bölgesi dahil olmak üzere birçok bölgede üretimi yapılmakta olup sırasıyla en çok üretim yapılan üç şehir: Kırklareli, Bursa ve Manisa'dır (Engin ve Boz, 2019; Şahin ve Erdoğan, 2022).

Aronya meyvesi ve yaprakları besin endüstrisinde meyve suları, marmelatlar, soslar, reçeller, şaraplar, likörler, meyve çayları, çörek, pasta, konserve ürünler, sakız, puding, dondurma, sirke, alkollü içecekler, ekmek, şekerlemeler ve besin takviyelerinin üretimi için kullanılmaktadır (Tolić vd., 2017; Zhang vd., 2021; Şahin ve Erdoğan, 2022; Go vd., 2024). Aronya meyvesi besin endüstrisinin yanı sıra ilaç sanayisinde de kullanılmaktadır. Rusya ve Doğu Avrupa ülkelerinde

sıklıkla doğal bir anti-hipertansif ve anti-aterosklerotik etki gösteren ilaç olarak kullanılırken, Kuzey Amerika da soğuk algınlığı, öksürük ve ateşi tedavi etmek için tıbbi bir bitki olarak kullanılmaktadır. Aronya meyvesi farmakolojik aktivitesini içerdiği polifenoller ve biyoaktif besin bileşenleri sayesinde göstermektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, obezite ve diyabet tedavisi gibi çok sayıda hastalığın tedavisi için kullanılmaktadır (Zhang vd., 2021).

### **Aronya Meyvesinin İçerdiği Enerji ve Besin Ögesi İçerikleri**

Aronya meyvesi, enerji ve besin ögeleri açısından diğer üzüm sü meyvelere (çilek, böğürtlen, ahududu, yaban mersini gibi) göre oldukça zengindir. Bu meyvenin 100 gramı yaklaşık olarak ortalama 50-60 kalori enerji içermektedir. Tablo 1 de Aronya meyvesinde bulunan besin ögeleri ve içerikleri gösterilmektedir (Jurikova vd., 2014; King ve Bolling, 2020; Zhang vd., 2021).

**Tablo 1. Aronya meyvesinde bulunan besin ögeleri ve içerikleri**

<b>Besin Ögeleri</b>	<b>Aronya Suyu (Taze Sıkılmış)</b>	<b>Farklı Kültürlerde</b>
<b>Makro</b>	Karbonhidrat AE	%14,37
	Yağ AE	%0,14
<b>Besin Ögeleri</b>	Protein AE	%0,7
	Glikoz 28 g/L 27,53-28,82 g/L	AE

	Fruktoz	35,80 32,4-38,6 g/L	AE	
	Sorbitol	105,80 g/L 94,20-112,80 g/L	AE	
	Sükroz	1.10 g/L 0,09-1,40 g/L	AE	
	Posa	AE	56,2 (TA)	g/kg
	C vitamini	0,2 g/L	137 (TA)	mg/kg
	K vitamini	AE	0,242 (TA)	mg/kg
	Tiamin	AE	0,18 (TA)	mg/kg
<b>Mikro Besin Ögeleri (Vitaminler)</b>	Riboflavin	600 mcg/L	0,20 (TA)	mg/kg
	Niasin	AE	3 mg/kg	(TA)
	B <sub>6</sub> vitamini	AE	0,28 (TA)	mg/kg
	Folat	AE	0,03 (TA)	mg/kg
<b>Mikro Besin Ögeleri (Mineraller)</b>	Krom	AE	0,629 0,029	mg/kg
	Sodyum	6,4 mg/L	26 (TA)	mg/kg



Potasyum	5,3 mg/L	2180 mg/kg (TA)
Magnezyum	140 mg/L	162 mg/kg (TA)
Kalsiyum	150,4 mg/L	322 mg/kg (TA)
Demir	AE	9,3 mg/kg (TA)
Çinko	AE	1,47 mg/kg (TA)
Bakır	AE	0,44 mg/kg (TA)

AE: Analiz Edilmedi, TA: Taze Ağırlık

### **Aronyanın İçerdiği Biyoaktif Besin Bileşikleri ve Organik Asitler**

Aronya meyvesi antosiyaninler, flavonoller, flavanoller, proantosiyanidinler ve fenolik asitler içeren zengin bir polifenol kaynağıdır. Polifenollere ek olarak, benzaldehit, siyanohidrin, hidrosiyanik asit ve benzaldehit gibi az miktarda uçucu bileşikler ile türevlerini de içermektedir. Aronya meyvesinde en fazla bulunan fenolik bileşikler prosiyanidinlerdir. Kuru ağırlığında miktarı %0,66-5,18 arasında değişiklik göstermektedir. Ayrıca, flavonollerin alt birimi olan epikateşin içeriği de kuru ağırlığının %0,015'i kadardır. Antosiyaninler, Aronya meyvesinde bulunan ikinci büyük fenolik bileşiklerdir. Kuru ağırlığında miktarı %0,60-2,00 arasında bulunmaktadır. Siyanidin glikozitleri (3-galaktozid, 3-glukozid, 3-

arabinozid ve 3-ksilozid) en fazla bulunan antosiyaninlerdir. Siyanidin 3-galaktozid ise, Aronya meyvesinde bulunan ana antosiyanindir. İçeriğinde az miktarda pelargonidin türevleri, 3-O-galaktozid ve 3-O-arabinozid de bulunmaktadır. Klorojenik ve neoklorojenik asitler gibi diğer fenolikleri ve az miktarda da tanen içermektedir. Bu bileşikler sekonder metabolitlerdir (King ve Bolling, 2020; Zhang vd., 2021). Tablo 2 de Aronya meyvesinde bulunan biyoaktif bileşikler ve içerikleri gösterilmektedir (King ve Bolling, 2020; Jurendić ve Šćetar, 2021; Zhang vd., 2021). Aronya meyvesi tüketiminden sonra plazmada bildirilen en yüksek polifenol seviyesi 1,4 nmol/L ve 592 nmol/L olup, tüketimden 0,5 ile 4 saat sonra plazmada görülmüştür (Pojer vd., 2013). Tablo 3 de ise, Aronya meyvesinde bulunan organik asitler ve içerikleri belirtilmektedir (King ve Bolling, 2020; Zhang vd., 2021).

**Tablo 2. Aronya meyvesinde bulunan biyoaktif bileşikler ve içerikleri**

<b>Biyoaktif Bileşikler</b>	<b>Aronya Suyu (Taze Sıkılmış)</b>	<b>Farklı Kültürlerde</b>
Toplam polifenoller	37,29 g/L	78,49 g/kg
	11,24 g/L	612,40 g/kg
	7.77-11.24 g/L	
Prosiyanidinler	15,79 g/L	51,82 g/kg (KA) 129,87 g/kg
Antosiyaninler	0,86-2,13 g/L	202,28 g/kg

		284-631 mg/100 g
Toplam fenolik asitler	AE	110,92 g/kg
Toplam flavonoidler	AE	21,94 g/kg
Klorojenik asit	4,16 g/L	3,02 g/kg
	1,38 g/L	
	1,14-1,38 g/L	
	416 mg/100 g (KA)	
Neoklorojenik asit	3,93 g/L	2,91 g/kg
	1,54 g/L	
	1,31-1,54 g/L	
	393 mg/100 g (KA)	
Siyanidin 3-arabinozid	3,24 g/L	5,82 g/kg 33,21 g/kg 52-392 mg/100 g
	0,50 g/L	
	0,18-0,50 g/L	
	24,7-58,6 mg/100 ml	
	324 mg/100 g (KA)	
Siyanidin 3-galaktozid	7,87 g/L	12,82 g/kg 80,07 g/kg 126-990 mg/100 g
	1,49 g/L	
	0,64-14,98 g/L	
	87,4-94 mg/100 ml	
	787 mg/100 g (KA)	
Siyanidin 3-glukozid	0,28 g/L	0,42 g/kg 3,68 g/kg
	0,12 g/L	

	0,04-0,12 g/L	21,5 mg/100 g
	10,2-13,5 mg/100 ml	
	28 mg/100 g (KA)	
	0,34 g/L	
	4,6 mg/L	0,53 g/kg
Siyanidin 3-ksilozid	0,48-1,25 mg/100 ml	2,7-81,2 mg/100 g
	34 mg/100 g (KA)	
Pelargonidin-3-arabinosid	AE	5,04 mg/100 g
Siyanidin-3,5-hekzosid-(epi)kateşin	AE	14,3 mg/100 g
Siyanidin-3-pentozid-(epi)kateşin	AE	7,26 mg/100 g
Siyanidin-3-hekzosid-(epi)kateşin-(epi)kateşin	AE	13,6 mg/100 g
	15,5-62,8 mg/100 ml	
Kersetin-3-rutinosid	ml	AE
	28 mg/100 g (KA)	
	11,5-36,7 mg/100 ml	
Kersetin-3-glukozid	ml	AE
	31 mg/100 g (KA)	
Kersetin-3-galaktozid	50 mg/100 g (KA)	AE
Kersetin	6,8-8,2 mg/100 ml	AE

AE: Analiz Edilmedi, KA: Kuru Ağırlık

**Tablo 3. Aronya meyvesinde bulunan organik asitler ve içerikleri**

<b>Organik Asitler</b>	<b>Aronya Suyu (Taze Sıkılmış)</b>	<b>Farklı Kültürlerde</b>
	2,39 g/L	
Malik asit	2,17-2,64 g/L 708 mg/100 ml	13,1 g/kg (TA)
	0,37 g/L	
Sitrik asit	0,30-0,41 g/L 7 mg/100 ml	2,1 g/kg (TA)
	3,25	
Kinik asit	2,97-3,53 g/L 280 mg/100 ml	AE
	0,78 g/L	
Askorbik asit	0,72-0,85 g/L 4 mg/100 ml	AE
Oksalik asit	0,019 g/L	AE
	0,024 g/L	
Tartarik asit	32,1-207 mg/100 ml	AE
Fumarik asit	5,1-10,7 mg/100 ml	AE
Neoklorojenik asit	41,6- 172 mg/100 ml	AE
Klorojenik asit	88,6-139 mg/100 ml	AE
Kafeik asit	0,12-0,18 mg/100 ml	AE
Protokatekuik asit	2,49-5,74 mg/100 ml	AE

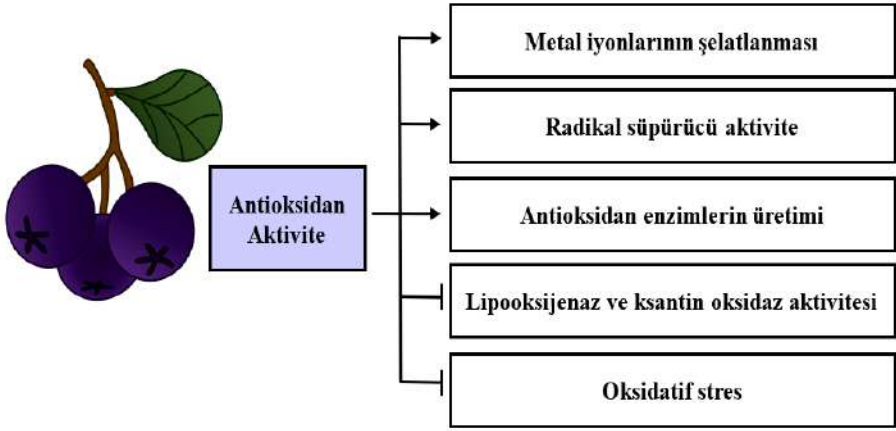
AE: Analiz Edilmedi, TA: Taze Ağırlık

## **Aronyanın Sağlık Üzerindeki Potansiyel Etkileri**

### ***Antioksidan Aktivite***

Aronya meyvesinin antioksidan aktivitesi diğer meyvelerden önemli ölçüde daha yüksektir. Antioksidan aktivite göstergesi olarak oksijen radikal emilim kapasitesi (ORAC) değerleri kullanılmaktadır. Aronya meyvesi ORAC değerlerinin yaban mersini, siyah frenk üzümü ve kıvılcıktan önemli derecede daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Yapısında bulunan polifenollerin (özellikle siyanidin-3-O-arabinosid) yanında C vitamini, E vitamini, bakır ve çinko içeriği de antioksidan potansiyelini artırmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunun baskılanması, antioksidan enzimlerin (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) üretimini katalizlenmesi, total antioksidan kapasitenin yükseltilmesi, oksidatif stresin azaltılması gösterdiği antioksidan aktivitelerdendir. Antioksidan aktivitesi sayesinde kardiyovasküler hastalıklar, obezite, kanser, diyabet gibi çeşitli hastalıkların süreçlerini yavaşlatabilmektedir (Sidor vd., 2019; Jurendić ve Ščetar, 2021; Zhang vd., 2021; Ren vd., 2022). Aronya meyvesinde bulunan antosiyaninler radikal süpürücü aktivitelerinin yanında 15-lipooksijenaz ve ksantin oksidaz gibi pro-oksidatif enzimlerin inhibisyonunu da sağlamaktadır (Jurendić ve Ščetar, 2021). O-dihidroksifenil grupları içeren prosiyanidinler ve antosiyanidinler ise mükemmel metal şelatlayıcılarıdır. Demir (III) ve bakır (II) ile kompleks oluşturmaktadır. Serbest haldeki demir ve bakırın varlığı, Fenton reaksiyonu gibi ROS oluşum reaksiyonlarını katalize etmektedir. Fenolik bileşenlerin iki değerlikli geçiş metallerini bağlama yeteneği, bu katyonların konsantrasyonlarını ve dolayısıyla

pro-oksidatif aktivitelerini etkili bir şekilde azaltmaktadır (Kulling ve Rawel, 2008). Şekil 1 de Aronya meyvesinin potansiyel antioksidan etkileri gösterilmektedir (Kulling ve Rawel, 2008; Sidor vd., 2019; Jurendić ve Šćetar, 2021; Zhang vd., 2021; Ren vd., 2022).



**Şekil 1. Aronya meyvesinin antioksidan etkileri (Kulling ve Rawel, 2008; Sidor vd., 2019; Jurendić ve Šćetar, 2021; Zhang vd., 2021; Ren vd., 2022) [Yazarlar tarafından çizilmiştir, özgündür].**

### ***Anti-inflamatuar Aktivite***

Pro-inflamatuar sitokinlerin [tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interlökin-6 (IL-6)], C-reaktif protein (CRP), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), hücreler arası yapışma molekülü (ICAM), vasküler hücre yapışma molekülü (VCAM), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) salınımlarının inhibisyonu Aronya meyvesinin önemli anti-inflamatuar aktivitelerindendir (Sidor vd., 2019; Jurendić ve Šćetar, 2021; Zhang vd., 2021). Şekil 2 de Aronya meyvesinin potansiyel anti-inflamatuar

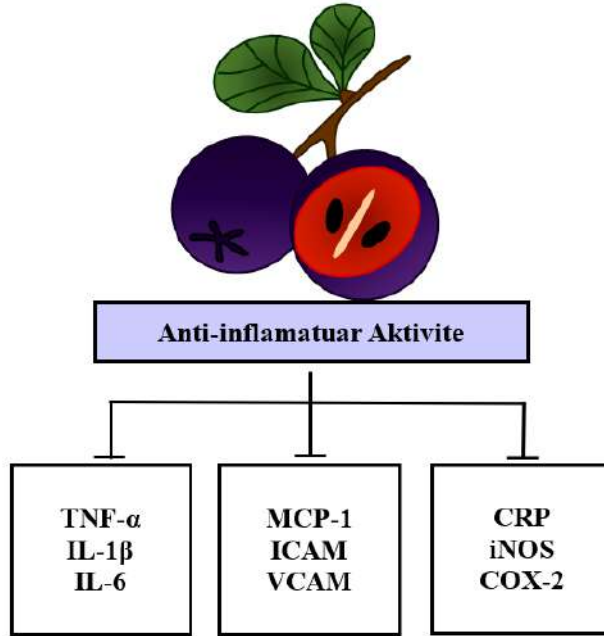
etkileri gösterilmektedir (Sidor vd., 2019; Jurendić ve Šćetar, 2021; Zhang vd., 2021).

Siyah Aronya meyvesi polifenollerinin RAW264.7 hücrelerinde lipopolisakkarit ile uyarılan inflamatuvar yanıtı ve yüksek yağlı diyetle beslenen sıçan modelinde obezite kaynaklı kolon inflamasyonu üzerindeki potansiyel etkilerini araştıran bir çalışmada; Aronya polifenolleri tedavisinin lipopolisakkarit kaynaklı RAW264.7 hücrelerinde nitrik oksit ve pro-inflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve MCP-1) üretimini etkili bir şekilde baskıladığı ve eş zamanlı olarak malondialdehit, katalaz ve glutatyon peroksidaz seviyelerini de düzenleyerek oksidatif stresi azalttığı gözlenmiştir. Aronya polifenollerinin yüksek yağlı diyet kaynaklı obeziteyi önemli ölçüde tedavi ettiği, glikoz toleransını iyileştirdiği ve sıçanlarda sistemik inflamasyonu da baskıladığı bulunmuştur. Özellikle, pro-inflamatuvar sitokinlerin mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunu baskıladığı, sıkı bağlantı proteinlerinin (ZO-1, okludin ve klaudin-1) mRNA ve protein ekspresyonlarını düzenleyerek bağırsak bariyer disfonksiyonunu hafiflettiği de saptanmıştır. Böylece Toll benzeri reseptör 4/nükleer faktör kabba B (NF- $\kappa$ B) sinyal yolunun neden olduğu kolon inflamasyonunu engellediği tespit edilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin ve işlevinin değiştirilmesiyle, asetik asit, propiyonik asit, izobütirik asit ve bütirik asit olmak üzere kısa zincirli yağ asitlerinin artışı da gözlenmiştir (Zhu vd., 2023).

Aronya meyvesinin antioksidan ve anti-inflamatuvar etkilerini araştıran başka bir çalışmada ise; lipid peroksidasyonunun inhibisyonu ve inflamatuvar belirteçlerin seviyeleri lipopolisakkarit ile uyarılmış



RAW 264 hücreleri kullanılarak araştırılmıştır. Aronya kuru özütlerinin *in vitro* koşullarda inflamasyon ve lipid peroksidasyon belirteçlerinin (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve malondialdehit) seviyelerini düşürdüğü ortaya çıkmıştır. Ayrıca, Aronya kuru özütlerinin analiz edilen tüm konsantrasyonlarda (0,5  $\mu$ g/ml, 5  $\mu$ g/ml ve 500  $\mu$ g/ml) herhangi bir sitotoksik etki göstermediği de doğrulanmıştır (Banach vd., 2020).



Şekil 2. Aronya meyvesinin anti-inflamatuar etkileri (Sidor vd., 2019; Jurendić ve Ščetar, 2021; Zhang vd., 2021) [Yazarlar tarafından çizilmiştir, özgündür].

### ***Anti-karsinojenik Aktivite***

Aronya meyvesi yüksek polifenol içeriğiyle güçlü bir anti-karsinojenik aktivite göstermektedir. Oksidatif stresin azaltılması, kronik inflamasyonun modülasyonu, hücre döngüsünün çeşitli fazlarda (S, G1/G0 ve G2/M fazları) sonlandırılması, pro-mutajenik bileşenleri aktive eden ve mutajenleri reaktif formlarına dönüştüren enzimlerin inhibisyonu önemli anti-karsinojenik aktivitelerindedir (Zhang vd., 2021). Aronya meyvesi ayrıca, siklin bağımlı kinaz inhibitörlerini (CDKI) yukarı regüle edip, siklin A ve siklin B1'yi aşağı regüle ederek de hücre döngüsünü G1/G0 ve G2/M fazlarında bloke edebilmektedir. Tümör baskılayıcı karsinoembriyonik antijen ile ilişkili hücre adezyon molekülü 1'i (CEACAM1) uyararak da G2/M fazında hücre döngüsünü durdurabilmektedir. Özellikle içerisinde bulunan antosiyaninler, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)/protein kinaz B (Akt), memeli rapamisin hedefi (mTOR), Wnt, Notch, mitojen aktiviteli protein kinaz (MAPK)/hücre dışı sinyal düzenlemeli kinaz (ERK) 1, ERK2, beta-katenin ve NF- $\kappa$ B yolaklarını baskılamaktadır. Böylece, kanser hücrelerinin proliferasyonunu önlemektedir (Ren vd., 2022). Ek olarak, apoptoz ve nekrozu indükleyerek metastazı ve kanser kök hücrelerinin gelişimini de engellenmektedir. Antosiyaninler inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını baskılamakta, COX-2 ile MUC2 salınımlarını inhibe etmekte ve mTOR kompleks 1 fosforilasyonunu azaltarak kanser üzerinde potansiyel etki göstermektedir (Zhang vd., 2021).

Aronya meyvesi özü kanser hücrelerinin büyümesini, migrasyonunu ve invazyonunu inhibe etmektedir. Ayrıca, metastazda

rol oynayan proteazların [matriks metalloproteinaz (MMP)-2, MMP-9, MT-1 MMP] ekspresyonlarını da baskılamaktadır (Choi vd., 2018; Do Thi ve Hwang, 2018). Aronya yaprak özütünün SK-Hep1 insan karaciğer kanseri hücreleri üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışma yapılmıştır. SK-Hep1 hücreleri, çeşitli konsantrasyonlarda (0-400 µg/ml) 24 saat veya 48 saat boyunca Aronya yaprağı özütü ile muamele edilmiştir. Aronya yaprak özütü konsantrasyonuyla orantılı olarak SK-Hep1 hücrelerinin büyümesinde inhibe olduğu saptanmıştır. Migrasyon deneyinde ise, 24 saat boyunca 50-200 µg/ml Aronya yaprak özütü ile muamele edildikten sonra %61,3-%96,3 oranlarında azalmaların olduğu tespit edilmiştir. Aronya yaprak özütü konsantrasyonu artıkça, MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonlarının baskılandığı saptanmıştır. Aynı etki mRNA seviyelerinde de gözlenmiştir. MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonlarının, 200 µg/ml Aronya yaprak özütü ile muameleden sonra sırasıyla %92,2 ve %53,8 oranlarında inhibe edildiği görülmüştür. Aronya yaprak özütü ile muamele edilen Raw 264.7 hücrelerinde ise, hücre canlılığını etkilemediği bulunurken; IL-6, TNF- $\alpha$  ve nitrik oksit seviyelerinde doza bağlı azalmaların olduğu belirlenmiştir. Aronya yaprağı özütünün anti-karsinojenik ve anti-metastatik aktivitelerinin olduğu sonucuna varılmıştır (Do Thi ve Hwang, 2018b).

Aronya meyve suyundan edilen katekol, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinleri ve transkripsiyon faktörü olan Stat3'ü azaltmaktadır. Böylece kanser hücresi ve kanser kök hücresi oluşumunu önlemektedir (King ve Bolling, 2020). Aronya meyvesi tümör baskılayıcılar olan p53 ve p73'ü indüklerken, anti-apoptotik protein

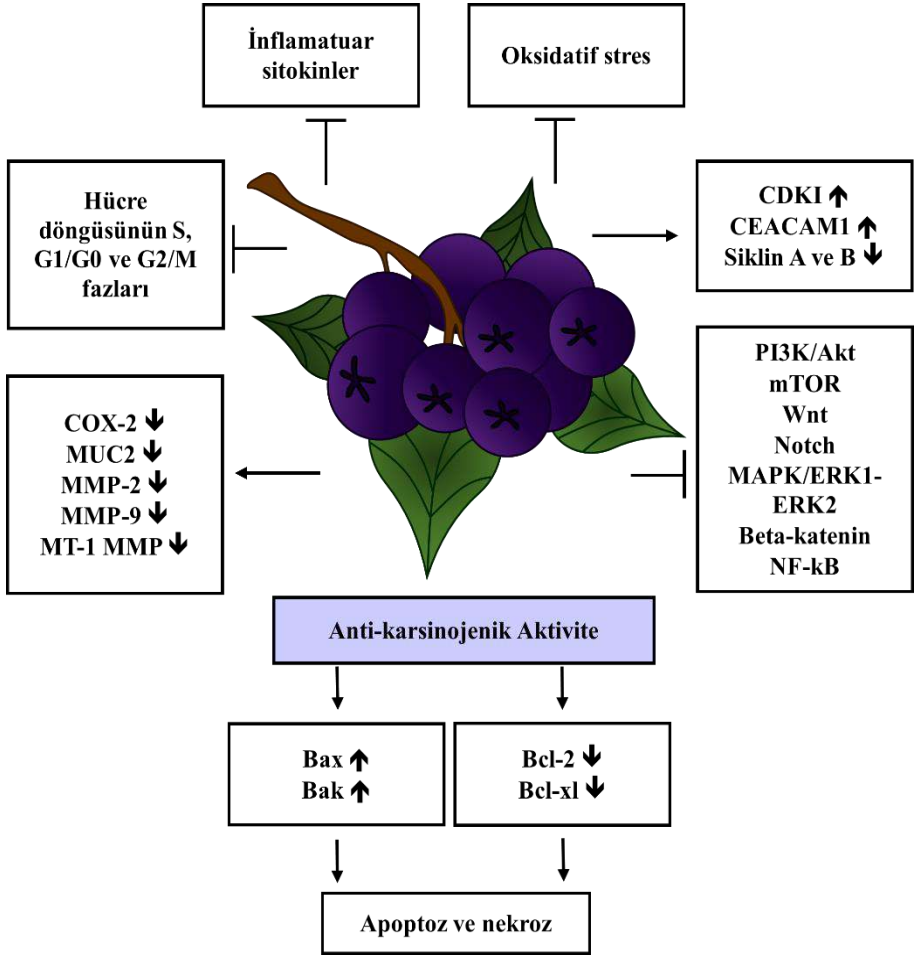
UHRF1 ve kök hücre faktörü Oct-4'ün baskılanmasını da sağlamaktadır. İçerdiği siyanidin-3-O-galaktozid Bax ve Bak salınımı artırırken, Bcl-2 ve Bcl-xl salınımı azaltmaktadır. Bu etkiler sayesinde kanser hücrelerinde hücre apoptozu uyarılmaktadır. Fenolik asit ve klorojenik asit; p53, p38 MAPK, c-Jun amino-terminal kinazı (JNK), c-Myc ve ROS düzeylerine etki ederek deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarına neden olmakta ve kanser hücrelerinin proliferasyonunu, migrasyonunu ve invazyonunu engellemektedir (Ren vd., 2022; Asahi vd., 2024). Kolorektal kanser hücrelerinde Aronya meyvesi özütünün etkilerini inceleyen bir hücre kültürü çalışmasında; SW480 ve HCT116 CRC hücre hatlarına 0 µg/ml, 100 µg/ml, 200 µg/ml, 300 µg/ml, 400 µg/ml ve 500 µg/ml konsantrasyonlarında Aronya meyvesi özütü tedavisi verilmiştir. Aronya meyvesi özütünün Chk1 ve p53 aktivasyonlarını inhibe ettiği, hücre döngüsünün durmasını indüklediği ve DNA hasarını artırdığı bulunmuştur (Asahi vd., 2024). Şekil 3 de Aronya meyvesinin potansiyel anti-karsinojenik etkileri gösterilmektedir (Choi vd., 2018; Do Thi ve Hwang, 2018; King ve Bolling, 2020; Zhang vd., 2021; Ren vd., 2022).

*Aronya melanocarpa* özütünün insan kolon kanseri hücre hattında (HT-29) ve tümör oluşturmeyen insan göbek kordonu endotel hücre hattında (HUVEC) hücre canlılığı ve insan telomeraz ters transkriptazının (hTERT) protein konsantrasyonu üzerindeki potansiyel etkisini incelemeyen bir çalışmada; hücre hatları 48 saat boyunca farklı *Aronya melanocarpa* özütü konsantrasyonlarıyla (50-750 µg/ml) tedavi edilmiştir. *Aronya melanocarpa* özütünün HT-29 hücre hattında tedaviden 48 saat sonra 186 µg/ml konsantrasyonunda

%50 hücre ölümü (IC50) indüklediğini göstermiştir. Sitotoksosite sonuçları ise, HT-29 hücre hattında hücre canlılığında doza bağlı bir azalma olduğunu da belirtmiştir. Ancak, artan *Aronya melanocarpa* özütü konsantrasyonları HUVEC hücre hattında benzer bir etki göstermemiştir. HT-29 hücrelerindeki hTERT protein konsantrasyonunun, HUVEC hücrelerinden 1,9 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. *Aronya melanocarpa* özütünün artan konsantrasyonları, HT-29 hücrelerinde hTERT protein seviyesinde önemli bir azalma ile bağlantılıyken, HUVEC hücrelerindeki hTERT protein konsantrasyonunu önemli ölçüde değiştirmemiştir. *Aronya melanocarpa* özütünün anti-karsinojenik aktivite için potansiyel bir terapötik ajan olabileceği düşünülmüş ve anti-proliferatif etkilerinin en azından kısmen HT-29 hücrelerinin hTERT protein düzeyinin azalmasına atfedildiği bildirilmiştir (Caliskan vd., 2023).

Azoksimetan (AOM)/dekstran sülfat sodyum (DSS) fare modeli ve Caco-2 hücre hattının kullanıldığı, kolitle ilişkili kolorektal kanser üzerinde *Aronya melanocarpa* Elliot antosiyaninlerinin terapötik etkileri ve mekanizmalarını inceleyen bir çalışma yapılmıştır. *Aronya melanocarpa* Elliot antosiyaninlerinin; Caco-2 hücrelerinin çoğalmasını önemli ölçüde inhibe ettiği, AOM/DSS'nin neden olduğu kolorektal hasarı hafiflettiği ve kolorektal kanser modelinin vücut ağırlığı dalgalanmasını iyileştirdiği ve kolorektal inflamasyonun histolojik değerlendirmesini de azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca, kolorektal kanser ile ilişkili inflamatuvar sitokinleri [COX-2, musin2 (MUC2), miyeloperoksidaz (MPO), IL-6, interlökin-17 (IL-17), TNF- $\alpha$  ve interferon-gama (IFN- $\gamma$ )], glutaminaz ve SLC1A5 ekspresyonunu

azalttığı, mTORC1 sinyal yolunu (p-p70s6k, p70s6k, UNC-51 benzeri kinaz 1 (ULK1), p-mTOR, ökaryotik çeviri başlatma faktörü 4E-bağlayıcı protein 1 (4EBP1), p-4EBP1) da baskıladığı çalışma sonucunda tespit edilmiştir (Yu vd., 2021).



**Şekil 3. Aronya meyvesinin anti-karsinojenik etkileri (Choi vd., 2018; Do Thi ve Hwang, 2018; King ve Bolling, 2020; Zhang vd., 2021; Ren vd., 2022) [Yazarlar tarafından çizilmiştir, özgündür].**

### ***Anti-diyabetik Aktivite***

Aronya meyvesi suyu kan glikoz seviyelerini, dipeptidil peptidaz IV (DPP IV), alfa ( $\alpha$ )-glukozidaz ve anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ACE) aktivitelerini azaltmaktadır (King ve Bolling, 2020; Jurendić ve Ščetar, 2021; Zhang vd., 2021). DPP IV, glikoz-bağımlı insulintropik polipeptid (GIP) ve glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) gibi inkretinlerin N-terminal bölgesini kesen bir peptidazdır. DPP IV tarafından inkretinlerin inaktivasyonu, insülin salgılanmasının azalmasına neden olmaktadır (Kozuka vd., 2015). Tip 2 diyabet ve obez KKAY farelerinde, Aronya suyu takviyesinin DPP IV aktivitesini inhibe edip kısmen kan glikoz seviyelerini düşürdüğü tespit edilince, Aronya suyundaki  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörlerinin bulunması için bir çalışma tasarlanmıştır. Çalışma sonucunda, Aronya suyunda 3-kafeoilkinik asit (CQA) ve 4-CQA bulunduğu belirlenmiştir. Her iki kafeoilkinik asidinde DPP IV aktivitesini inhibe ettiği görülmüştür. Böylece, Aronya suyundaki kafeoilkinik asitlerin Tip 2 diyabetin iyileştirilmesinde önemli olduğu gösterilmiştir (Imai vd., 2020). Yapılan başka bir çalışmada, Aronya suyunun DPP IV'e karşı inhibitör bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Aronya suyunda DPP IV inhibitörü olarak siyanidin 3, 5-diglukozidin olduğu belirlenmiştir. DPP IV aktivitesi, siyanidin 3, 5-diglukozid tarafından siyanidin ve siyanidin 3-glukozidden daha güçlü bir şekilde inhibe edilmiştir. DPP IV'ün Aronya suyunda bulunan siyanidin 3, 5-diglukozid tarafından inhibe edildiği çalışma sonucuna varılmıştır. Aronya suyunun anti-diyabetik etkisinin, siyanidin 3, 5-diglukozid

tarafından DPP IV inhibisyonu yoluyla olduğu tespit edilmiştir (Kozuka vd., 2015).

Aronya meyvesinin anti-diyabetik aktivitesi, antosiyanin ve niasin içeriğinden de kaynaklanmaktadır. Bu aktivitesinin yanı sıra anti-hiperkolesterolemik aktivitede göstermektedir. Kandaki toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliserit seviyelerini azaltırken, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyelerini yükseltmektedir. Aronya meyvesi antosiyaninleri (örneğin; siyanidin-3-O-galaktozid) insülin duyarlılığını artırıp insülin direncini baskılamakta ve hiperglisemiye azaltmaktadır (Zhang vd., 2021). Aronya meyve suyu konsantresi, insülin direnci ve inflamasyon karşıtı adiponektin salınımını uyararak insülin duyarlılığını artırırken, insülin direncini baskılamakta, açlık kan şekeri ve glikozillenmiş hemoglobin düzeylerini azaltarak da glisemik kontrolü iyileştirmektedir (King ve Bolling, 2020). Aronya yapraklarındaki kimyasal bileşenler antioksidan özellikleriyle  $\alpha$ -amilaz ve  $\alpha$ -glukozidaz aktivitesini baskılamakta ve anti-diyabetik aktivite göstermektedir (Zdunić vd., 2020).

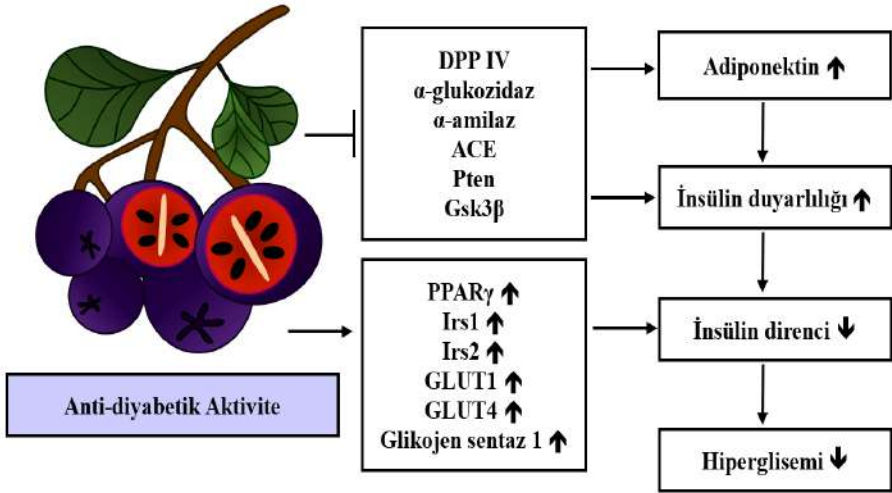
Aronya meyvesi özütü, yağ dokusunda insülin direncini indükleyen fosfataz, tensin homologu (Pten) ve glikojen sentaz kinaz-3 beta'nın (Gsk3 $\beta$ ) ekspresyonlarını baskılamaktadır. Adiponektin düzeylerini de uyararak insülin duyarlılığını artırmaktadır. Ayrıca, yağ dokusundaki insüline bağımlı metabolik yolları, glikoz alımını [insülin reseptörü substratları (Irs) 1, Irs2] ve karbonhidrat metabolizmasını [glikoz taşıyıcı protein (GLUT) 1, GLUT 4 ve glikojen sentaz 1] da uyarılmaktadır. Glikoz metabolizmasında ve enerji homeostazında rol



oynayan, yetersizliđi insülin direncine yol açan peroksisom proliferatör aktıveli reseptör gamma (PPAR $\gamma$ )'nın uyarılmasını da sađlamakta ve düzeyini yükseltmektedir. PPAR $\gamma$ 'nın artışı, metabolik sendrom, insülin direnci, hiperglisemi ve dislipidemi ile ilişkili genlerin ifadelerini engellemektedir (Sidor vd., 2019). Şekil 4 de Aronya meyvesinin potansiyel anti-diyabetik etkileri gösterilmektedir (Sidor vd., 2019; Imai vd., 2020; King ve Bolling, 2020; Zdunić vd., 2020; Jurendić ve Šćetar, 2021; Zhang vd., 2021).

Siyanidin 3-glikozitler ve klorojenik asit gibi fenolik fitokimyasallar içeren Aronya meyvelerinden elde edilen antosiyaninler açısından zengin fitokimyasalların viseral yağ birikimi ve açlık hiperglisemisi üzerindeki etkileri yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda incelenmiştir. Toplam viseral yağ kütlesi, Aronya fitokimyasallarıyla beslenen sıçanlarda hem kontrol grubuna hem de yaban mersini fitokimyasallarıyla takviye edilen sıçanlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca, Aronya fitokimyasallarıyla beslenen sıçanlarda perirenal, epididimal ve mezenterik yağ dokusu kütlelerinin hem kontrol hem de yaban mersini fitokimyasallarıyla takviye edilen gruplara kıyasla daha da düşük olduğu da belirlenmiştir. Açlık kan glikoz seviyeleri, 4 hafta boyunca Aronya fitokimyasallarıyla beslenen sıçanlarda kontrol grubuna göre de önemli ölçüde azalmıştır. Aronya meyvelerindeki antosiyaninler açısından zengin fitokimyasalların pankreas lipaz aktivitesini ve bağırsak lipid emilimini inhibe ederek viseral yağ birikimini ve hiperglisemiyi baskıladığı da gösterilmiştir (Takahashi vd., 2015).

*Aronya melanocarpa* meyve suyunun diyabetik sıçanlarda plazma glikozu ve lipidleri üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada; normal ve diyabetik sıçanlara 6 hafta boyunca 10 ve 20 ml/kg dozlarında gavaj yoluyla *Aronya melanocarpa* meyve suyu uygulanmıştır. Normal sıçanlara uygulanan *Aronya melanocarpa* meyve suyunun, plazma glikoz ve lipid seviyelerini etkilemediği görülmüştür. Diyabetik sıçanlara uygulanan *Aronya melanocarpa* meyve suyunun ise (10 ml/kg ve 20 ml/kg), plazma glikozunu sırasıyla %44 ve %42 oranlarında düşürdüğü gözlenirken, trigliserit seviyelerini %35 ve %39 oranlarında azalttığı saptanmıştır (Valcheva-Kuzmanova vd., 2007).



**řekil 4. Aronya meyvesinin anti-diyabetik etkileri (Sidor vd., 2019; Imai vd., 2020; King ve Bolling, 2020; Zdunić vd., 2020; Jurendić ve řčetar, 2021; Zhang vd., 2021) [Yazarlar tarafından çizilmiřtir, özgündür].**

### ***Anti-obezite Aktivite***

Aronya meyvesinde bulunan polifenoller (özellikle proantosiyanidinler) antioksidan ve anti-inflamatuar aktivitelere ek olarak pankreatik lipaz aktivitesini baskılayıp, yağ emilimini azaltmakta, abdominal yağlanma ve lipogenezi önlemektedir (Sidor vd., 2019; Jurendić ve Šćetar, 2021). Polifenoller ayrıca, DPP-4 aktivitesini inhibe etmektedir. DPP-4 inhibisyonu sonrası GIP ve GLP-1 hormonlarının parçalanması önlenmektedir. Leptin ve insülin salınımı azaltırken, leptin ve insülin duyarlılığı artmaktadır. Böylece, leptin direnci ile insülin direnci kırılmakta ve obezite önlenmektedir (Sidor vd., 2019). Ek olarak, Aronya meyvesi polifenolleri pro-inflamatuar sitokinlerin (MCP-1, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6) üretimini etkili bir şekilde azaltırken, glutatyon peroksidaz, malondialdehit ve katalaz düzeylerini yükseltip sistemik inflamasyonu ve oksidatif stresi baskılamaktadır. Bu durumda glikoz toleransını iyileştirmekte ve anti-obezite etki göstermektedir (Go vd., 2024). Şekil 5 de Aronya meyvesinin potansiyel anti-obezite etkileri gösterilmektedir (Sidor vd., 2019; Jurendić ve Šćetar, 2021; Go vd., 2024).

Yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda Aronya polifenollerinin obezite ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri incelenmiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlar rastgele 3 gruba ayrılmıştır: Birinci gruba (n = 8) günde bir kez 2 ml/kg intragastrik salin, ikinci gruba (n = 10) günde bir kez 1000 mg/kg intragastrik Aronya polifenolleri ve üçüncü gruba (n = 10) ise günde bir kez 5 mg/kg intragastrik simvastatin uygulanmıştır. Bu tedavi 40 gün

sürmüştür. Aronya polifenolleri tedavisinin obezite ve karaciğer yağlanmasını önlediği, yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda dislipidemiye iyileştirdiği saptanmıştır. Ayrıca, Aronya polifenollerinin tedavi süresi uzadıkça bağırsak mikrobiyotasının bileşimini düzenleyerek *Firmicutes/Bacteroidetes* oranını azalttığı ve anti-obezite etkileriyle *Bacteroides*, *Prevotella*, *Akkermansia* ve diğer bakteri türlerinin çeşitliliğini artırdığı bulunmuştur. Karaciğer ve beyaz yağ dokularında, lipogenez, lipoliz ve safra asidi metabolizmalarının yüksek yağla beslenen sıçanlarda Aronya polifenolleri tedavisinden sonra düzenlendiği görülmüştür. PPAR $\gamma$ , eşleşmemiş protein 1 (UCP1) ve peroksisom proliferatör aktiveli reseptör gamma koaktivatör 1 alfa (PGC-1 $\alpha$ )'nın mRNA ekspresyonlarının, Aronya polifenolleri tedavisinden sonra kahverengi yağ dokusunda belirgin şekilde uyarıldığı tespit edilmiştir. Aronya polifenollerinin, kahverengi yağ dokusunda enerji homeostazını ve termogenezi hızlandırarak yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanların vücut ağırlığını azaltabileceği de saptanmıştır. Aronya polifenollerinin tedavisi yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek obeziteyi ve komplikasyonlarını iyileştirdiği belirlenmiştir (Zhu vd., 2020).

*Morus alba* ve *Aronia melanocarpa* (Michx.) özütlerinin yüksek yağlı diyetle oluşturulan obeziteye karşı sinerjik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise; dört haftalık erkek C57BL/6J fareleri beş farklı diyet modeliyle 14 hafta boyunca beslenmiştir. Birinci gruba normal diyet, ikinci gruba yüksek yağlı diyet, üçüncü gruba 400 mg/kg vücut ağırlığına sahip *Morus alba* içeren yüksek yağlı diyet, dördüncü gruba

400 mg/kg vücut ağırlığına sahip *Aronya melanocarpa* içeren yüksek yağlı diyet ve beşinci gruba ise 400 mg/kg vücut ağırlığına sahip *Morus alba* ve *Aronya melanocarpa* karışımı (1:1, v/v) içeren yüksek yağlı diyet verilmiştir. 14 hafta boyunca *Morus alba* içeren diyet, *Aronya melanocarpa* içeren diyet ve her ikisini birden içeren diyet tedavilerinin, yüksek yağlı diyetle oluşturulan kilo alımını azalttığı ve serum lipid seviyelerini iyileştirdiği görülmüştür. *Morus alba* ve *Aronya melanocarpa* karışımını içeren diyet tedavisinin karaciğerdeki lipid birikimini ve epididimal yağdaki yağ hücresi boyutunu belirgin şekilde azalttığı da ortaya koyulmuştur. Ayrıca, abdominal yağ dokusunu da önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Kim vd., 2021).

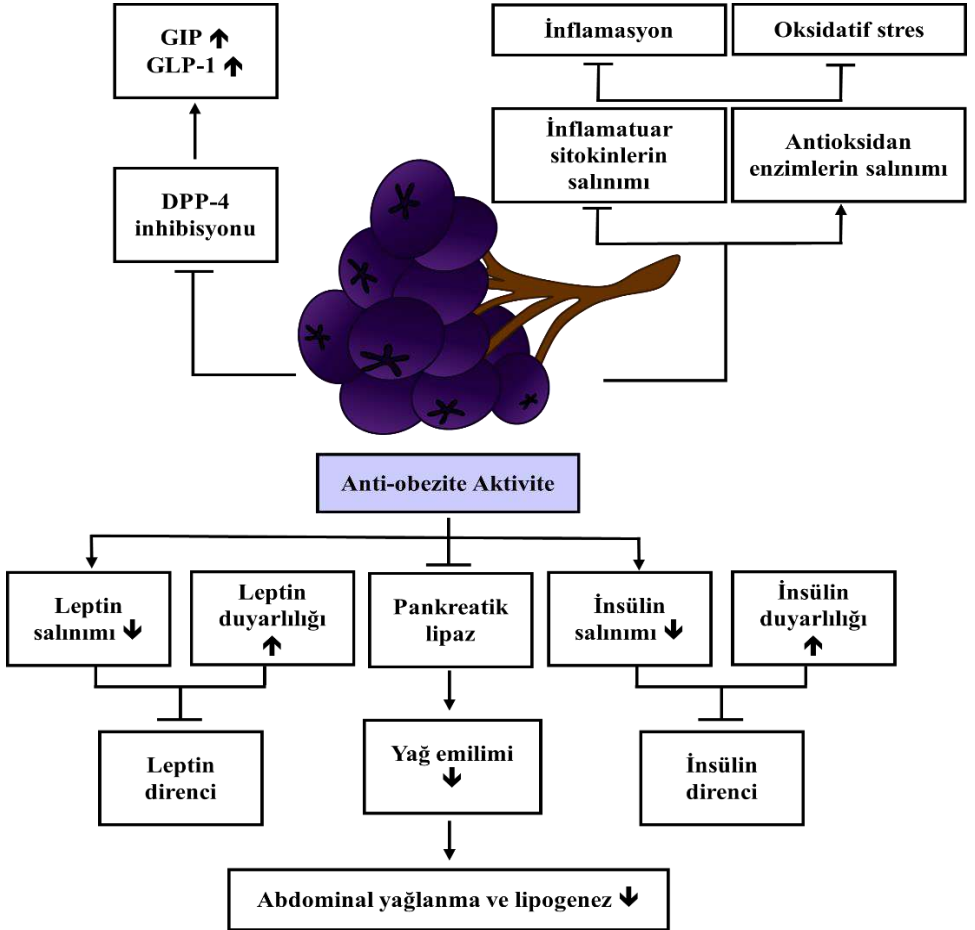
Normal ağırlıkta ve obez farelerde *Aronya* suyunun beyaz yağ dokuları üzerindeki etkilerini mekanik olarak inceleyen bir çalışmada; C57BL/6J ve KKAY fareleri 28 gün boyunca normal bir diyetle beslenmiştir. Bu beslenme süresi boyunca çalışma grubuna *Aronya* suyu verilirken, kontrol grubuna ise musluk suyu verilmiştir. Her iki fare suşunda da çalışma grubundaki yağ hücrelerinin boyutunun, kontrol grubundakinden önemli ölçüde daha küçük olduğu saptanmıştır. Çalışma grubunda, beyaz yağ dokularındaki *Arrdc3* mRNA ifadesi baskılanırken, *Sirt2* ve *UCP1* mRNA ifadeleri artmıştır. 3T3-L1 hücrelerinde, *Aronya* suyu lipid birikimini ve *Arrdc3* mRNA ekspresyonunu inhibe etmiştir. 3T3-L1 hücrelerinde *Arrdc3* ekspresyonunu baskılayan bileşiklerin *Aronya* suyundan izole edilen vicenin-2 ve kersetin-diglikozid olduğu gösterilmiştir. *Aronya* suyunun adipositlerde *Arrdc3* mRNA ekspresyonunu baskılayarak

beyaz yağ dokularında lipid birikimini inhibe ettiği sonucuna varılmıştır (Yamane vd., 2020).

Glukomannanla zenginleştirilmiş Aronya suyu bazlı takviyenin, 4 hafta boyunca tüketilmesinin abdominal obezitesi olan postmenopozal kadınlardaki antropometrik parametreler, membran yağ asidi profili ve antioksidan enzimlerdeki etkilerini inceleyen bir çalışmada; beden kütle indeksi ortalaması  $36,1 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup> ve bel çevresi ortalaması  $104,8 \pm 10,1$  cm olan 45-65 yaş aralığında yirmi kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılara düzenli diyetlerinin bir parçası olarak günde 100 ml Aronya suyu bazlı takviye tüketirilmişdir. Membran fosfolipidlerindeki omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin içeriğinde özellikle de dokosaheksaenoik yağ asidi seviyelerinde belirgin bir artış gözlenmiştir. Buna göre, omega-6 ve omega-3 yağ asitleri oranında da bir azalma hesaplanmıştır. Glutatyon peroksidaz aktivitesinde artış tespit edilirken; beden kütle indeksi, bel çevresi ve sistolik kan basıncı değerlerinde müdahaleden sonra önemli ölçüde düşüklük belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, test edilen takviyenin hücrel oksidatif hasar ve obezite üzerinde olumlu bir etkisinin olduğu gösterilmiştir (Kardum vd., 2014).

*Aronya melanocarpa* suyu konsantresi takviyesinin, obezojenik diyetlerle beslenen farelerde anti-obezite etkilerini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada; erkek C57BL/6J fareleri dört gruba ayrılmıştır. 12 hafta boyunca birinci gruba düşük yağlı (%5 yağ) ve yüksek sükrözlu diyet, ikinci gruba düşük yağlı ve yüksek sükrözlu + *Aronya melanocarpa* suyu konsantresi (1,44 g/kg) verilen diyet, üçüncü gruba yüksek yağlı (%30 yağ) diyet ve dördüncü gruba ise

yüksek yağlı (%30 yağ) + *Aronya melanocarpa* suyu konsantresi (1,44 g/kg) verilen diyet tüketirilmişdir. Vücut ağırlığının düşük yağlı ve yüksek sükrözlu diyet, yüksek yağlı diyet ile yüksek yağlı + *Aronya melanocarpa* suyu konsantresi verilen diyet gruplarına kıyasla düşük yağlı ve yüksek sükrözlu + *Aronya melanocarpa* suyu konsantresi verilen diyet grubunda sırasıyla ~%14, %20 ve ~%16 oranlarında daha düşük olduğu bulunmuştur. Düşük yağlı ve yüksek sükrözlu diyet ile düşük yağlı ve yüksek sükrözlu + *Aronya melanocarpa* suyu konsantresi verilen diyet gruplarında enerji alımının diğer gruplara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu da saptanmıştır. Düşük yağlı ve yüksek sükrözlu diyet ile beslenen farelerin epididimal yağ oranlarının yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerden %30 oranında daha az olduğu belirlenmiştir. Diyetin veya *Aronya melanocarpa* suyu konsantresinin yağ dokusu gen ifadesi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Gruplar arasında plazma insülini, glikoz ve trigliserit seviyelerinde de anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Ancak, *Aronya melanocarpa* suyu konsantresinin adiponektin üzerinde olumlu bir etkisi olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca diyetin (düşük yağlı ve yüksek sükrözlu diyetin yüksek yağlı diyete karşı) insülin direncinin homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) ve beta hücre fonksiyonunun homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-BCF) üzerinde önemli bir etkisi olduğu bulunmuştur. Çalışma sonucunda, *Aronya melanocarpa* suyu konsantresi takviyesinin kilo alımını ve obezite belirteçlerini önleme potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (Baum vd., 2016).



**Şekil 5. Aronya meyvesinin anti-obezite etkileri (Sidor vd., 2019; Jurendić ve Šćetar, 2021; Go vd., 2024) [Yazarlar tarafından çizilmiştir, özgündür].**

### ***Kardiyoprotektif Aktivite***

Aronya meyvesi içerdiği fenolik bileşikler (klorjenik asit, kersetin gibi) sayesinde kardiyovasküler hastalıkları önleyebilmektedir (Ren vd., 2022). Aronya meyve özütü, fenolik içeriğiyle anjiyotensin II tarafından indüklenen endotel progenitör



hücre disfonksiyonuna karşı koruyucu etki göstermektedir. Böylece, koroner kalp hastalığını önlemede potansiyel bir role sahiptir. Aronya meyvesi suyu ise, endotel hücrelerinde fizyolojik bir agonist olan bradikinin seviyesine benzer bir seviyede nitrik oksit üretmesini sağlayabilmektedir. Ayrıca, suyundaki antosiyaninler ve klorojenik asit, protein kinaz B (Akt) ve endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS)'ın oksidatif fosforilasyonuna neden olurken, vazoaaktif prostaglandinlerin oluşumunu inhibe etmektedir. Vazoaaktif ve vasküler koruma etkileriyle birlikte anti-trombosit aktivitesi bulunmaktadır. Trombositlerin agregasyonunu, adezyonunu ve süperoksit oluşumunu da baskılamaktadır. Ayrıca, kardiyovasküler hastalıklara neden olan temel faktörlerden oksidatif stresi ve endotel inflamasyonu da azaltmaktadır. Lipid aktivitesini düşürerek de kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etki göstermektedir (Zhang vd., 2021).

*Aronia melanocarpa* meyvesinden ve *Vitis vinifera* tohumundan elde edilen özütlerin tromboz üzerindeki etkileyen *in vitro* bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada, taze plazma ve insan trombinlerine farklı konsantrasyonlarda (0,5 µg/ml, 5 µg/ml ve 50 µg/ml) *Aronia melanocarpa* meyvesinden veya *Vitis vinifera* tohumundan elde edilen özütler verilmiştir. Her iki özütün de pıhtılaşma süresini uzattığı ve insan plazmasındaki fibrin polimerizasyonunun maksimum hızını azalttığı belirlenmiştir. Dahası, her iki özüt ile trombin inkübasyonu ve bu enzimin amidolitik aktivitesinin inhibisyonuyla sonuçlanmıştır (Bijak vd., 2011).

Artan kan basıncı, inflamasyon, oksidatif stres, obezite, toplam kolesterol ve LDL kolesterol kardiyovasküler hastalık riskini

artırmaktadır. Aronya meyvesi özütü nitrik oksit düzeylerini artırarak vazodilatör etki göstermekte ve endotel disfonksiyonu inhibe etmektedir. Bunların yanı sıra içerdiği peonidin-3-galaktozid, siyanidin-3-galaktozid ve 3-(4-hidroksifenil) propiyonik asidin LDL kolesterol düzeyini azaltıcı, HDL kolesterol düzeylerini de artırıcı etkisi bulunmaktadır. Lipid metabolizması bozukluğunu, inflamasyonu ve obeziteyi de engellemektedir (Cebova vd., 2017; King ve Bolling, 2020). ACE aktivitesinin inhibisyonu, vazokonstriktör bir hormon olan endotelin-1 (ET-1) konsantrasyonunun azaltılması ve nitrik oksit üretiminin artırılması vazodilatör etki sağlayarak sistolik ve diastolik kan basınçlarının düşürülmesini sağlamaktadır (Sidor vd., 2019). Şekil 6 da Aronya meyvesinin potansiyel kardiyoprotektif etkileri gösterilmektedir (Cebova vd., 2017; Sidor vd., 2019; King ve Bolling, 2020; Zhang vd., 2021; Ren vd., 2022).

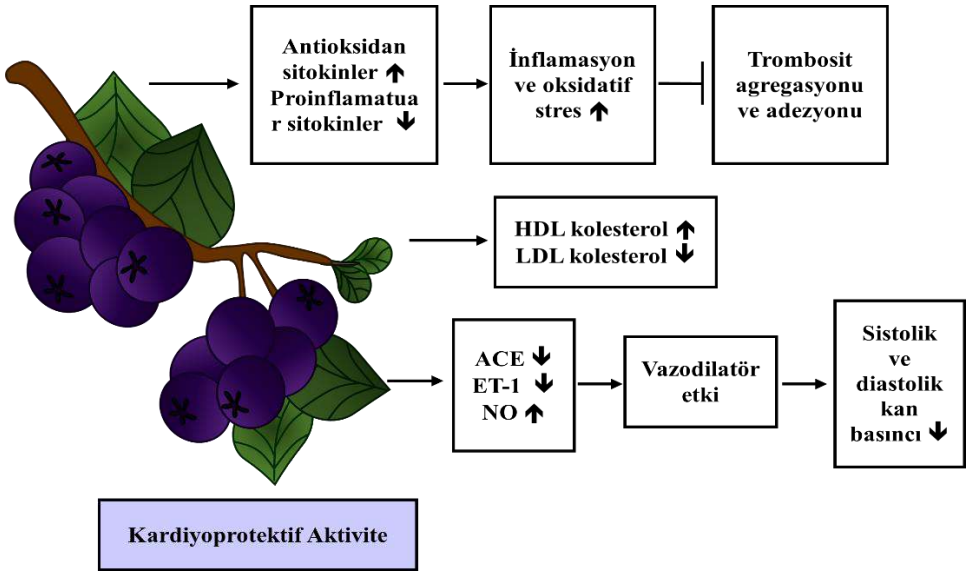
Metabolik sendromu olan kadın ve erkek hastalara (n=143) 4 hafta boyunca *Aronya L. melanocarpa* özütü takviyesi uygulanıp klinik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi incelenmiştir. *Aronya L. melanocarpa* özütü takviyesinin sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve kalp atış hızı değerlerini önemli ölçüde değiştirdiği saptanmıştır. 2 hafta sonrasında; toplam serum kolesterol seviyelerinin *Aronya L. melanocarpa* özütü takviyesi alan diyabetli ve metabolik sendromlu kadın hastalarda başlangıç değerlerine kıyasla önemli ölçüde azaldığı, LDL seviyelerinin ise metabolik sendromlu kadın hastalarda önemli ölçüde düştüğü görülmüştür. Trigliserit seviyeleri, diyabetli ve metabolik sendromlu kadın ve erkek hastalarda başlangıç seviyesine kıyasla yalnızca 4 haftalık *Aronya L.*

*melanocarpa* özütü takviyesinden sonra önemli ölçüde azalırken, diyabetli olmayan gruplarda bu belirteç de değişiklik gösterilmemiştir. *Aronya L. melanocarpa* özütü takviyesi sonucu artan polifenol alımı; vücut ağırlığı, toplam kolesterol, HDL, LDL, kan basıncı ve glisemi üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu bulunmuştur (Tasic vd., 2021).

*In vivo* ortamda *Aronya melanocarpa* özütü ile yapılan başka bir çalışmada ise, 12 haftalık erkek WKY sıçanları dört gruba ayrılmıştır. Birinci grup kontrol olup normal beslenmiştir. 3 hafta boyunca ikinci gruba 57,90 mg/kg/gün *Aronya melanocarpa* özütü, üçüncü gruba 40 mg/kg/gün NG-nitro-L-arginin metil ester, dördüncü gruba ise 40 mg/kg/gün NG-nitro-L-arginin metil ester ve 57,90 mg/kg/gün *Aronya melanocarpa* özütü beraber verilmiştir. Sol ventrikül ve aortta nitrik oksit sentaz aktivitesi, eNOS protein ekspresyonu ve konjuge dien konsantrasyonu bakılmıştır. 3 haftalık NG-nitro-L-arginin metil ester tedavisinden sonra kan basıncının %28 arttığı, *Aronya melanocarpa* özütü ile eş zamanlı tedavi olduğunda ise %21 oranında düştüğü saptanmıştır. NG-nitro-L-arginin metil ester grubunda sol ventrikül ve aortun nitrik oksit sentaz aktivitesi yaklaşık %40 oranında azalırken, *Aronya melanocarpa* özütü grubunda kontrol seviyesine kadar arttığı bulunmuştur. *Aronya melanocarpa* özütü kaynaklı eNOS regülasyonu nitrik oksit sentaz aktivitesinin artmasına katkıda bulunmuştur. *Aronya melanocarpa* özütü sol ventrikül ve aorttaki konjuge dien konsantrasyonunu azaltırken, plazmadaki TNF- $\alpha$  ve IL-6 üretimi NG-nitro-L-arginin metil ester tedavisi ile artmıştır. *Aronya melanocarpa* özütünde bulunan aktif bileşenlerin NG-nitro-L-arginin metil ester ile

indüklenen hipertansiyonda kan basıncı, nitrik oksit sentaz aktivitesi ve pro-inflamatuar süreçleri olumlu yönde etkileyebileceği sonucuna varılmıştır (Cebova vd., 2017).

Bir meta-analiz çalışmasında, ortalama 6-8 hafta boyunca her gün Aronya meyvesi takviyesi yapılmıştır. Aronya meyvesinin toplam kolesterol, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı üzerindeki etkileri incelenmiştir. 6-8 hafta boyunca verilen Aronya meyvesi takviyesinin kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörü olan sistolik kan basıncını ve toplam kolesterolü azalttığı gözlenmiştir. Bu etkilerin, 50 yaş üstü yetişkinlerde daha çok görüldüğü de tespit edilmiştir (Hawkins vd., 2021).



Şekil 6. Aronya meyvesinin kardiyoprotektif etkileri (Cebova vd., 2017; Sidor vd., 2019; King ve Bolling, 2020; Zhang vd., 2021; Ren vd., 2022) [Yazarlar tarafından çizilmiştir, özgündür].

## ***Diğer Aktiviteler***

Mikrobiyota bağışıklık sisteminin modülasyonuna katkıda bulunmaktadır. Prebiyotik açısından zengin besinler mikrobiyota kompozisyonunu olumlu yönde değiştirebilmektedir. Aronya meyvesinde bulunan sorbitol, posa ve polifenoller mikrobiyal popülasyonları modüle etmektedir. Aronya meyvesi polifenolleri, bazı patojenlere (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* gibi) karşı doğrudan anti-mikrobiyal aktivite göstermektedir (King ve Bolling, 2020; Ren vd., 2022). Aronya yaprakları ise, *Bacillus cereus* büyümesini inhibe etmektedir (Jurendić ve Šćetar, 2021). 7 hafta süren ve fareler üzerinde yapılan bir çalışmada; farelere T hücre transferi ile eş zamanlı olarak %4,5 oranında Aronya meyvesi takviyesi içeren diyet modeli uygulanırken, diğer gruba kontrol diyeti tükettirilmiştir. Aronya meyvesi tüketiminin kolit kaybını önlediği, 5. ve 7. haftalarda kontrol diyetine göre kolon ağırlık/uzunluk oranlarını azalttığı bulunmuştur. Tüm kolit evrelerinde mezenterik lenf düğümünde Treg, Th17, IL-17A + interlökin-10 (IL-10) + ve IL-17A + interlökin-22 (IL-22) + düzeylerini artırdığı da tespit edilmiştir. Anti-inflamatuar sitokinlerin düzeyini artırmasının yanı sıra bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini (*Verrucomicrobia* düzeyleri azalırken, *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* düzeyleri artmıştır) de sağladığı belirlenmiştir (Pei vd., 2019). 18-55 yaş aralığında 14 bireyin katıldığı randomize kontrollü, çift kör, paralel bir müdahale çalışmasında ise; bireylere 30 gün boyunca plasebo veya 100 ml/gün Aronya suyu tükettirilmiştir. Plasebo renk, lezzet ve karbonhidrat içeriği açısından Aronya suyu ile benzerlik göstermekteydi. 128,5 g sorbitol, 74,5 g

glikoz, 77,9 g fruktoz, 28,8 g siyah kiraz karışımı (şeker eklenmemiş), 113,6 ml limon suyu, 16 damla mavi gıda boyası ve 1 litre su içermekteydi. Aronya suyu tüketen grupta plasebo grubuna göre kolesterol düzeylerindeki artışın önlendiği ve tokluk glikozunu düşürdüğü saptanmıştır. Mikrobiyal topluluk kompozisyonunda fark belirlenmemişken, mikrobiyal zenginlikte azalma tespit edilmiştir. Pro-inflamatuvar metabolitlerde azalmalar gösterilmiştir (Chamberlin vd., 2024).

Aronya meyvesinde bulunan antosiyaninler, karaciğer ve böbreklerde kadmiyum birikimini engellemekte ve toksisiteyi azaltmaktadır. Antosiyaninlerin metal iyonları ile şelasyon yapma yeteneği kadmiyumun neden olduğu hasarı azaltmaktadır (Kulling ve Rawel, 2008). Kemik erimesini engelleyerek ve kemik oluşumunu uyararak da kadmiyumdan kaynaklanan kemik metabolizması bozukluğunu da iyileştirebilmektedir. Bunun sonucunda, kemik mineral yoğunluğunda ve iskelet üzerinde iyileşme sağlayabilmektedir (Zhang vd., 2021). Aronya meyvesinde bulunan antosiyaninler ayrıca anti-mutajenik aktivite gösterebilmektedir. Antosiyaninler serbest radikaller ve pro-mutajen aktivasyonu ile artan enzimlerin inhibisyonundan sorumludur. Antosiyaninlerin yanı sıra içerdiği fenolik bileşiklerde anti-mutajenik aktiviteyi artırmaktadır. Benzo[a]piren, mitomisin C, 2-aminofluorenin, N-nitrozamin ve öncüllerinin genotoksitesini azaltmaktadır (Kulling ve Rawel, 2008; Zhang vd., 2021).

## SONUÇ

Aronya meyvesi içerdđi besin ögeleri ve besin bileşenleri sayesinde sağlığı geliştirici, hastalık riskini azaltıcı ve terapötik etkiler gösterdiği görülmüştür. İnsan beslenmesinde süper meyve olarak adlandırılmaktadır. Çok güçlü bir antioksidandır. Antioksidan etkilerinin yanı sıra anti-inflamatuvar, anti-karsinojenik, anti-proliferatif, anti-radikal, anti-mutajenik, anti-metastatik, apoptotik, anti-diyabetik, anti-obezite, kardiyoprotektif, anti-trombotik, anti-mikrobiyal ve anti-mutajenik potansiyel etkileriyle hastalıkların oluşumunu önleyip, hastalık risklerini azaltmaktadır ve sağlığın gelişmesine katkı sağlamaktadır. Türkiye Beslenme Rehberi'ne göre günlük en az 5 porsiyon meyve (en az 2-3 porsiyon) ve sebze (en az 3-4 porsiyon) tüketilmelidir. Günlük meyve tüketiminin bir porsiyonunda Aronya meyvesinin tüketilmesi içerdđi besin ögelerinin, biyoaktif besin bileşenlerinin ve organik asitlerinin alınması açısından önemlidir. Aronya meyvesi ile sağlık üzerindeki potansiyel etkilerini açıklayan geniş kapsamlı, etki dozlarının ve yolaklarının belirlendiği, ileriye dönük ve klinik çalışmalara da ihtiyaç vardır.

## KAYNAKÇA

Asahi, Y., Xu, C., Okuno, K., Taketomi, A., & Goel, A. (2024). The anticancer effects of Aronia berry extract are mediated by Chk1 and p53 in colorectal cancer. *Phytomedicine*, 156086.

Doi: 10.1016/j.phymed.2024.156086

Banach, M., Wiloch, M., Zawada, K., Cyplik, W., & Kujawski, W. (2020). Evaluation of antioxidant and anti-inflammatory activity of anthocyanin-rich water-soluble aronia dry extracts. *Molecules*, 25(18), 4055.

Doi: 10.3390/molecules25184055

Baum, J. I., Howard, L. R., Prior, R. L., & Lee, S. O. (2016). Effect of Aronia melanocarpa (Black Chokeberry) supplementation on the development of obesity in mice fed a high-fat diet. *Journal of Berry Research*, 6(2), 203-212.

Doi: 10.3233/JBR-160134

Bijak, M., Bobrowski, M., Borowiecka, M., Podsędek, A., Golański, J., & Nowak, P. (2011). Anticoagulant effect of polyphenols-rich extracts from black chokeberry and grape seeds. *Fitoterapia*, 82(6), 811-817.

Doi: 10.1016/j.fitote.2011.04.017

Bräunlich, M., Slimestad, R., Wangensteen, H., Brede, C., Malterud, K. E., & Barsett, H. (2013). Extracts, anthocyanins and procyanidins from Aronia melanocarpa as radical scavengers and enzyme inhibitors. *Nutrients*, 5(3), 663-678.

Doi: 10.3390/nu5030663



- Caliskan, Z., Yucel, M. F., Celikok, Y., Guler, V., & Duranay, S. (2023). A preliminary study of the anti-proliferative effect of Aronia Melanocarpa extract on human colon cancer cells and its relation with human TERT protein. *Experimental Biomedical Research*, 6(2), 88-98.  
Doi: 10.30714/j-ebr.2023.172
- Cebova, M., Klimentova, J., Janega, P., & Pechanova, O. (2017). Effect of bioactive compound of Aronia melanocarpa on cardiovascular system in experimental hypertension. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017(1), 8156594.  
Doi: 10.1155/2017/8156594
- Chamberlin, M. L., Peach, J. T., Wilson, S. M., Miller, Z. T., Bothner, B., Walk, S. T., ... & Miles, M. P. (2024). Polyphenol-Rich Aronia melanocarpa Fruit Beneficially Impact Cholesterol, Glucose, and Serum and Gut Metabolites: A Randomized Clinical Trial. *Foods*, 13(17), 2768.  
Doi: 10.3390/foods13172768
- Choi, H. S., Kim, J. H., Kim, S. L., Deng, H. Y., Lee, D., Kim, C. S., ... & Lee, D. S. (2018). Catechol derived from aronia juice through lactic acid bacteria fermentation inhibits breast cancer stem cell formation via modulation Stat3/IL-6 signaling pathway. *Molecular Carcinogenesis*, 57(11), 1467-1479.  
Doi: 10.1002/mc.22870
- Do Thi, N., & Hwang, E. S. (2018a). Anti-cancer and anti-inflammatory activities of aronia (Aronia melanocarpa)

leaves. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 8(12), 586-592.

Doi: 10.4103/2221-1691.248095

Do Thi, N., & Hwang, E. S. (2018b). Effects of black chokeberry extracts on metastasis and cell-cycle arrest in SK-Hep1 human liver cancer cell line. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 8(6), 285-291.

Doi: 10.4103/2221-1691.235313

Engin, S. P., & Boz, Y. (2019). Ülkemiz üzümü meyve yetiştiriciliğinde son gelişmeler. *Uluslararası Anadolu Ziraat Mühendisliği Bilimleri Dergisi*, 1(5), 108-115.

Go, M. Y., Kim, J., Jeon, C. Y., & Shin, D. W. (2024). Functional Activities and Mechanisms of Aronia melanocarpa in Our Health. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(8), 8071-8087.

Doi: 10.3390/cimb46080477

Hawkins, J., Hires, C., Baker, C., Keenan, L., & Bush, M. (2021). Daily supplementation with aronia melanocarpa (chokeberry) reduces blood pressure and cholesterol: A meta-analysis of controlled clinical trials. *Journal of Dietary Supplements*, 18(5), 517-530.

Doi: 10.1080/19390211.2020.1800887

Imai, M., Yamane, T., Kozuka, M., Takenaka, S., Sakamoto, T., Ishida, T., ... & Inui, H. (2020). Caffeoylquinic acids from aronia juice inhibit both dipeptidyl peptidase IV and  $\alpha$ -glucosidase activities. *LWT*, 129, 109544.

Doi: 10.1016/j.lwt.2020.109544

- Jurendić, T., & Ščetar, M. (2021). Aronia melanocarpa products and by-products for health and nutrition: A review. *Antioxidants*, *10*(7), 1052.  
Doi: 10.3390/antiox10071052
- Jurikova, T., Sochor, J., Mlcek, J., Balla, S., Ercisli, S., Durisova, L., ... & Kynicky, J. (2014). Polyphenolic compounds and antioxidant activity in berries of four russian cultivars of *Lonicera kamtschatica* (Sevast.) Pojark. *Erwerbs-Obstbau*, *56*(4), 117-122.  
Doi: 10.1007/s10341-014-0215-5
- Kardum, N., Petrović-Oggiano, G., Takic, M., Glibetić, N., Zec, M., Debeljak-Martacic, J., ... & Konić-Ristić, A. (2014). Effects of Glucomannan-Enriched, Aronia Juice-Based Supplement on Cellular Antioxidant Enzymes and Membrane Lipid Status in Subjects with Abdominal Obesity. *The Scientific World Journal*, *2014*(1), 869250.  
Doi: 10.1155/2014/869250
- Kim, N. Y., Thomas, S. S., Hwang, D. I., Lee, J. H., Kim, K. A., & Cha, Y. S. (2021). Anti-obesity effects of *Morus alba* L. and *Aronia melanocarpa* in a high-fat diet-induced obese C57BL/6J mouse model. *Foods*, *10*(8), 1914.  
Doi: 10.3390/foods10081914
- King, E. S., & Bolling, B. W. (2020). Composition, polyphenol bioavailability, and health benefits of aronia berry: A review. *Journal of Food Bioactives*, *11*.  
Doi: 10.31665/JFB.2020.11235

- Kozuka, M., Yamane, T., Nakano, Y., Nakagaki, T., Ohkubo, I., & Ariga, H. (2015). Identification and characterization of a dipeptidyl peptidase IV inhibitor from aronia juice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *465*(3), 433-436.  
Doi: 10.1016/j.bbrc.2015.08.031
- Kulling, S. E., & Rawel, H. M. (2008). Chokeberry (*Aronia melanocarpa*)—A review on the characteristic components and potential health effects. *Planta Medica*, *74*(13), 1625-1634.  
Doi: 10.1055/s-0028-1088306
- Pei, R., Martin, D. A., Valdez, J. C., Liu, J., Kerby, R. L., Rey, F. E., ... & Bolling, B. W. (2019). Dietary prevention of colitis by aronia berry is mediated through increased Th17 and Treg. *Molecular nutrition & food research*, *63*(5), 1800985.  
Doi: 10.1002/mnfr.201800985
- Pojer, E., Mattivi, F., Johnson, D., & Stockley, C. S. (2013). The case for anthocyanin consumption to promote human health: a review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, *12*(5), 483-508.  
Doi: 10.1111/1541-4337.12024
- Ren, Y., Frank, T., Meyer, G., Lei, J., Grebenc, J. R., Slaughter, R., ... & Kinghorn, A. D. (2022). Potential benefits of black chokeberry (*Aronia melanocarpa*) fruits and their constituents in improving human health. *Molecules*, *27*(22), 7823.  
Doi: 10.3390/molecules27227823
- Sidor, A., Drożdżyńska, A., & Gramza-Michałowska, A. (2019). Black chokeberry (*Aronia melanocarpa*) and its products as potential

health-promoting factors-An overview. *Trends in Food Science & Technology*, 89, 45-60.

Doi: 10.1016/j.tifs.2019.05.006

Şahin, A., & Erdoğan, Ü. (2022). Aronia (*Aronia melanocarpa* Michx Elliot) production and evaluation methods in the world and Turkey. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, 10(1), 81-85.

Doi: 10.24925/turjaf.v10i1.81-85.4547

Takahashi, A., Shimizu, H., Okazaki, Y., Sakaguchi, H., Taira, T., Suzuki, T., ... & Chiji, H. (2015). Anthocyanin-rich phytochemicals from aronia fruits inhibit visceral fat accumulation and hyperglycemia in high-fat diet-induced dietary obese rats. *Journal of Oleo Science*, 64(12), 1243-1250.

Doi: 10.5650/jos.ess15181

Tasic, N., Jakovljevic, V. L., Mitrovic, M., Djindjic, B., Tasic, D., Dragisic, D., ... & Turnic, T. N. (2021). Black chokeberry *Aronia melanocarpa* extract reduces blood pressure, glycemia and lipid profile in patients with metabolic syndrome: A prospective controlled trial. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 476, 2663-2673.

Doi: 10.1007/s11010-021-04106-4

Tolić MT, Krbavčić IP, Vujević P, Milinović B, Jurčević IL, & Vahčić N. 2017. Effects of weather conditions on phenolic content and antioxidant capacity in juice of chokeberries (*Aronia melanocarpa* L.). *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 67, 67-74.

Doi: 10.1515/pjfns-2016-0009

Valcheva-Kuzmanova, S., Kuzmanov, K., Tancheva, S., & Belcheva, A. (2007). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of Aronia melanocarpa fruit juice in streptozotocin-induced diabetic rats. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 29(2), 101-106.

Yamane, T., Imai, M., Handa, S., Harada, N., Yamaji, R., Sakamoto, T., ... & Nakano, Y. (2020). Aronia juice supplementation inhibits lipid accumulation in both normal and obesity model mice. *Pharmanutrition*, 14, 100223.

Doi: 10.1016/j.phanu.2020.100223

Yu, W., Gao, J., Hao, R., Zhang, C., Liu, H., Fan, J., ... & Wei, J. (2021). Aronia melanocarpa Elliot anthocyanins inhibit colon cancer by regulating glutamine metabolism. *Food Bioscience*, 40, 100910.

Doi: 10.1016/j.fbio.2021.100910

Zdunić, G., Aradski, A. A., Gođevac, D., Živković, J., Laušević, S. D., Milošević, D. K., ... & Šavikin, K. (2020). In vitro hypoglycemic, antioxidant and antineurodegenerative activity of chokeberry (Aronia melanocarpa) leaves. *Industrial Crops and Products*, 148, 112328.

Doi: 10.1016/j.indcrop.2020.112328

Zhang, Y., Zhao, Y., Liu, X., Chen, X., Ding, C., Dong, L., ... & Xiao, F. (2021). Chokeberry (Aronia melanocarpa) as a new functional food relationship with health: An overview. *Journal of Future Foods*, 1(2), 168-178.

Doi: 10.1016/j.jfutfo.2022.01.006

Zhu, Y., Cai, P. J., Dai, H. C., Xiao, Y. H., Jia, C. L., & Sun, A. D. (2023). Black chokeberry (*Aronia melanocarpa* L.) polyphenols attenuate obesity-induced colonic inflammation by regulating gut microbiota and the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in high fat diet-fed rats. *Food & Function*, *14*(22), 10014-10030.

Doi: 10.1039/D3FO02177G

Zhu, Y., Zhang, J. Y., Wei, Y. L., Hao, J. Y., Lei, Y. Q., Zhao, W. B., ... & Sun, A. D. (2020). The polyphenol-rich extract from chokeberry (*Aronia melanocarpa* L.) modulates gut microbiota and improves lipid metabolism in diet-induced obese rats. *Nutrition & Metabolism*, *17*, 1-15.

Doi: 10.1186/s12986-020-00473-9





## **BÖLÜM 4**

### **KETEN TOHUMUNUN KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR ÜZERİNDEKİ POTANSİYEL ETKİLERİ**

Dyt. Zehra Nida Özdemir

Dr. Öğr. Üyesi Müjgan Kuşu

#### **GİRİŞ**

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünyada ilk sırada yer alan ölümlerin sebebi olmasıyla birlikte multifaktöriyel hastalıklardandır (Debois-Deruy vd., 2020). Kan damarlarını ve kalbi etkileyen tüm hastalıklar KVH olarak nitelendirilmektedir (Yalçın, 2022). Hipertansiyon, Koroner arter hastalıkları (KAH), kalp yetmezliği, damar hastalıkları, inme, doğumsal kalp hastalıkları ve benzeri şekilde olan hastalıklar KVH çatısı altında toplanmaktadır (Debois-Deruy vd., 2020). KVH oluşumunda çevresel ve genetik faktörlerin etkisi oldukça fazladır. KVH'nin aile öyküsünde olması hastalık riskini arttırmaktadır (Uçar ve Alim, 2020). Keten tohumu, Türkiye'nin önemli endüstri bitkilerinden biridir. Linaceace familyasının *Linum* cinsinin üyesidir (Al-Madhagy vd., 2023). Hindistan'da kış aylarında yetiştirilmekte olup rabi bitkisi olarak adlandırılır (Ganguly vd., 2020). Ayrıca Türkiye'de kırbaş tohumu, zeyrek ve siyelek tohumu olarak da anılmaktadır (Buran vd., 2022). Besin, yem ve endüstride keten tohumunun önemi büyüktür (Raghuwanshi vd., 2019). Tohum kısmı alfa linolenik asit (ALA), linoleik asit (LA), omega-3 kaynağı iken,

kök kısmı posa açısından zengindir (Ganguly vd., 2021). Yapılan araştırmalarda MÖ 3500-4000’li yıllarda Mezopotamya’da yetiştirildiği ve İsviçre yakınlarında ilk keten bitkisinin bulunduğu belirtilmektedir (Dumanoğlu, 2020). Geleneksel ve tıbbi kullanım alanları vardır (Üstü ve Keskin, 2019). Keten tohumu dünyaca ünü olan fonksiyonel bir besindir. Günlük beslenmeye ek besin takviyesi olarak da kullanılmaktadır (Buran vd., 2022). Fizyolojik faydalarıyla bazı hastalıkların önlenmesinde veya iyileştirilmesinde büyük bir öneme sahiptir (Gutte vd., 2015). Keten tohumunun yaklaşık olarak %41’i yağ, %28’i posa, %20’si protein ve %4’ü külden oluşmaktadır (Ganguly vd., 2020). İçerdiği yağın doymuş yağ içeriği %18, çoklu doymamış yağ içeriği %70 olmak ile birlikte içerdiği çoklu doymamış yağ asitlerinin büyük bir kısmı omega-3 yağ asitlerinden olan ALA’dır (Yüksel vd., 2018). Bunun yanında LA, omega-6 yağ asitleri içerir ve antioksidan içeriği yüksektir. İçerdiği ALA sayesinde kalp hastalıklarına karşı koruyucu olumlu potansiyel etkilerinin bulunmaktadır (Üstü ve Keskin, 2019). Keten tohumu başta omega-3 olmak üzere içerdiği besin bileşenlerinden dolayı antihipertansif, antioksidan, antitümör, antibakteriyel, antidiyabetik etkiye sahiptir (Ye vd., 2022). ALA keten tohumunun antihipertansif etkisinden sorumlu biyoaktif bileşenidir ve çözünebilir epoksit hidrolazın enzimatik aktivitesini inhibe ederek vazokonstriktif ve proinflatuar konsantrasyonları azalttığı gözlemlenmiştir (Caligiuri vd., 2016). Bir diğer besin bileşeni de içermiş olduğu temel lignan sekoizolarisiresinol diglukosid (SDG)’tir (Özkaynak ve Ova, 2012). Özellikle antioksidatif özelliğiyle oksidatif stresi azaltabilmek ve

KVH hastalıklarına karşı olumlu etkiler gösterebilmektedir (Parikh vd., 2018).

### **Kardiyovasküler Hastalıklar**

Kalp ve kan damarlarının bir grup rahatsızlığı KVH olarak bilinmektedir (World Health Organization (WHO), 2021). Koroner kalp hastalığı (KKH), serebrovasküler hastalık (SVH), periferik arter hastalığı (PAD), romatizmal kalp hastalığı, doğuştan kalp hastalığı, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli DSÖ'ye göre KVH'dir (WHO, 2021). KKH, kalp kasını besleyen kan damarlarında oluşan bir hastalıktır (WHO, 2021). Hastalığın temelinde kan damarı lümeninde lipit parçalarının birikmesine, daralmasına ve tıkanmasına sebep olan ateroskleroz vardır (Wolf ve Ley, 2019). Serebrovasküler hastalık, beyni besleyen kan damarlarında oluşan bir hastalıktır, felç olarak da bilinmektedir (Erkuş, 2015). PAD ise bacakları ve kolları beslemeyi sağlayan kan damarlarının hastalığıdır. Romatizmal kalp hastalığı, kalp kası ve kalp kapakçıklarının hasarı olarak bilinmekte ve streptokok bakterilerinin sebep olduğu romatizmal ateşten kaynaklanan bir hastalıktır (Erkuş, 2015; WHO, 2021). Konjenital kalp hastalığı, kalp yapısının şekil bozukluklarından kaynaklanan, kalbin normal işlevini ve gelişimini etkileyen doğumsal bir hastalıktır (WHO, 2021). DVT ve pulmoner emboli, çoğunlukla uylukta veya alt bacakta meydana gelmektedir. Bacak damarlarındaki kan pıhtısının kalp veya akciğere gitmesiyle meydana gelmektedir (Erkuş, 2015). Ayrıca hipertansiyon, diyabet ve yüksek kan lipit seviyelerine sahip bireylerin iyileştirilmesinde, KVH riskini azaltmak, kalp krizi ve

felçleri önlemek adına ilaç tedavisi büyük önem taşımaktadır (WHO, 2021).

KVH, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi sanayi ve teknolojinin oldukça fazla kullanıldığı ülkelerde çoğunlukta görülen ciddi sağlık problemlerindedir (Ertürk vd., 2024). Dünya çapında en yaygın ölüm nedeni olması ile birlikte Küresel Hastalık Yüğü (GBD) çalışması, 2017 yılında KVH'ye bağılı 17,8 milyon ölümün meydana geldiğini bildirmektedir (Townsend vd., 2022). 2017 yılında Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması'nın (TBSA) verilerine göre, Türkiye'de 15 yaş ve üstü kişilerde; kadınlarda %19,5, erkeklerde ise %12,9; 65 yaş ve üzeri yaş grubundaki kadınlarda %65,4, erkeklerde ise %48,2 oranında KVH'ye sahip olma riski taşıdığı gözlemlenmiştir (Çimen ve Öztürk, 2022). KVH alanında yapılan sağlık harcamalarının toplam maliyeti 2017 yılında Avrupa'da 210 milyar euro'nun üzerinde olduğu, Amerika'da 2014-2015 yıllarında 351 milyar euro olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda ABD'de 2015-2030 yılları arasında KKH'nin iki katı kadar artacağı öngörülmektedir (Zhao vd., 2018). KKH ve diğer KVH'lerin ve buna bağılı ölüm oranlarının azalması için ilk önce KVH risk faktörlerinin kontrol altına alınması gerekmektedir (Abacı, 2011). Yapılan araştırmalarda Çin'de görülen ölüm ve erken ölümlerin %40'ı KVH'den kaynaklanmaktadır (Zhao vd., 2018). Türkiye'de ise bu oran %46,2 ile 75 yaş üzeri hastalarda daha sık görülmektedir. Ayrıca T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2016 yılında yayınladığı GBD çalışmasında başta iskemik kalp hastalığı ve diyabet gibi bulaşıcı olmayan hastalıkların giderek arttığına ve bu artışta yüksek beden kütle indeksi

(BKİ), beslenmeyle ilgili riskler ve tütün kullanımının etkisinin fazla olduğu vurgulanmıştır (Zoghi ve Kış, 2017). Küresel ölüm verileri, meydana gelen ölümlerin %36,3'ünün temel nedeninin KVH olduğunu belirtmektedir. KVH risk faktörlerinin, KKH gelişiminde önemli bir rol oynadığı yapılan prospektif kohort çalışmalarında bulunmuştur (Ertürk vd., 2024). Hastalık riskinin artması da ciddi bir ekonomik yük oluşturmakta ve KVH önlenmesine yönelik çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir (Catapano vd., 2016).

KVH için risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak 2 grupta incelenmektedir. Ailede KVH geçmişi olması, cinsiyet, etnik köken, yaş değiştirilemez risk faktörlerine örnek verilebilirken; hipertansiyon, normalin üstünde seyreden kan kolesterol değerleri, diyabet, hiperlipidemi, obezite, sigara kullanımı ve sağlıksız beslenme ise değiştirilebilir faktörleri olarak tanımlanır (Prabhakaran vd., 2016). Hipertansiyonun, KVH ve KAH patogeneğinde önemli bir rolü vardır ve tedavi edilerek önlenmesi durumunda böbrek yetmezliği, felç, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliğinde ciddi derecede azalmalar sağlanmaktadır (Drummond vd., 2019). Tip 2 diyabet, obezite ve insülin direncini takiben ortaya çıkmakta ve yağ metabolizmasında bozukluklara neden olup kişide KVH gelişme riskini arttırmaktadır (Kumsar ve Yılmaz, 2017). Obezite, vücuttaki yağ oranının normal düzeylerin üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır (vücuttaki yağ oranının erkeklerde %15-20 kadınlarda %25-30 olması normal olarak bilinmektedir) (Dülek vd., 2018).

## **Kardiyovasküler Hastalıkların Patogenezi**

KVH, makrovasküler hastalıklar arasında yer almaktadır. Aort hastalıkları, KAH, karotid arter hastalıkları ve viseral-renal arterleri, üst ve alt ekstremite arterlerini kapsayan periferik arter hastalıkları gibi orta ve büyük boyuttaki arterleri tutan ateroskleroz sonucu oluşmaktadır. Metabolik sendrom, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, yaşlanma, obezite gibi risk faktörlerinin de hastalığın ortaya çıkmasına sebep olduğu bilinmektedir (Zafar, 2015). KVH patogenezinin temelinde inflamasyon eşliğinde gerçekleşen aterosklerotik lezyon oluşumu sonrasında plaklarda çatlama ve trombozun ilerlemesi gelmektedir (Carter, 2012).

### **Ateroskleroz**

“Ateroskleroz” Yunanca kökenli olan lapa anlamındaki ‘athere’ kelimesinden ve sertleşme anlamına gelen ‘skleros’ kelimesinden türemiştir (Sayols vd., 2014). Atar damar duvarlarının sertleşmesi ve kalınlaşmasıyla oluşumu gerçekleşmektedir. Kalp krizi ve inme gibi hastalıklara ve bunun sonucunda mortalite ve morbiditeye sebep olabilmektedir (Tetik ve Tanrıverdi, 2017). Ateroskleroz, inflamatuvar bir süreçtir ve erken evrelerinde fibroz plak oluşuyla ilerleyerek arteriyel lümenin daralmasıyla karakterizedir (Golia vd., 2014). Ateroskleroz tek başına ölümcül olmamakla beraber ek olarak akut veya kronik bir hastalık varlığında ölümcül olabilmektedir. Risk faktörlerinden sadece yüksek kolesterol düzeyi bile ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Falk, 2006). Aterosklerozun başlama sebeplerinden ilki metabolik, toksik, mekanik

olaylarla tetiklenen endotel disfonksiyon olmakla birlikte bu duruma ek olarak sigara, diyabet, hipertansiyon gibi risk faktörleri de endotelde disfonksiyonuna sebep olmaktadır. Disfonksiyon sonucu olarak hücrelerin seçici geçirgen olma özelliği ile antitrombotik yüzey alanı özelliğinde bozukluk meydana gelmektedir (Zengin, 2011). Nitrik oksit (NO) üretiminin gerçekleşmemesi, anjiotensin ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılma faktörlerindeki dengesizlik endotel disfonksiyon varlığını göstermektedir (Tetik ve Tanrıverdi, 2017).

### **Keten Tohumu**

Keten bitkisi, geniş bir alanda adaptasyon yeteneğine sahip olup tohum eldesi ve posa miktarına göre farklı iklim şartlarında ve her türlü toprak tipinde yetişebilmektedir. Orta kuşak ikliminin görüldüğü nemli alanlarda oldukça geniş bir yayılım gösteren keten bitkisinin tohum amaçlı yetiştiriciliğinde özellikle subtropikal sahalar oldukça elverişlidir. Keten bitkisi yetiştirilme amacına göre farklı hasat dönemleri söz konusudur. Bu dönemler: yeşil olum dönemi (düşük verimli posa eldesi), erken (yeşil) sarı olum dönemi (Yüksek verimli posa eldesi), tam (sarı) olum dönemi (hem posa hem tohum eldesi), ölü olum dönemi (sadece tohum eldesi amacıyla yapılan hasattır) olarak bilinmektedir. Keten tohumu, son yıllarda hızlı yayılan ve popüleritesi her geçen yıl artan, doğal ve sağlıklı olması nedeniyle de oldukça tercih edilen bir besindir (Şahin, 2020). Fonksiyonel bir besin olarak fitoterapide önemli bir yere sahip olan *Linum Usitatissimum* olarak da bilinen keten tohumu, ovalimsi ve sivri uçlu

bir yapıya sahip olup 2,5 x 5,0 x 1,5 mm boyutlarında koyu kahverengiden sarıya kadar farklı renklerde karşımıza çıkabilmektedir. Ayrıca lignanlar, protein ve antitrombotik, antiaritmik, antiinflamatuvar olarak bilinen omega-3 açısından zengin bir yağ kaynağıdır (Singh vd., 2011). Bitkinin kullanılan bölümü kurutulmuş ve olgunlaşmış tohumlardır (Üstü ve Keskin, 2019). Tohum kabuğu endosperm ve iki embriyo içermektedir. Toplam ağırlığının, %55'ini embriyolar, %36'sını tohum kabuğu ve endosperm, %4'ünü embriyo eksenini oluşturmaktadır (Singh ve ark., 2011). Keten tohumunun 100 gramında ortalama 28 gram kadar posa içerdiği bilinmektedir (İşleroglu ve Yıldırım, 2005). Başlıca içerdiği vitaminler ve mineraller A, C, E; potasyum, fosfor, magnezyum, manganez, demir, sodyum, bakır ve çinkodur (Ganguly vd., 2021). Keten tohumunun besin ögesi bileşenleri ve miktarları Tablo 1.'de gösterilmiştir (Hussain vd., 2021; Ye vd., 2022).

**Tablo 1. Keten tohumu besin ögesi içeriği**

<b>Besin ögesi (g)</b>	<b>İçerik/100 g keten tohumu</b>
Karbonhidrat	28,9
Toplam diyet posası	27,3
Protein (N x 6,25)	18,3
Yağ	42,40
<b>Mineraller (mg)</b>	
Kalsiyum	255
Fosfor	642
Çinko	4,34



Magnezyum	392
Potasyum	813
Sodyum	30
Bakır	1,22
<b>Vitaminler (mg)</b>	
A vitamini (µg)	30,0
E vitamini	23,3
Tiamin (B1)	1,64
Riboflavin (B2)	0,161
Niasin	3,08
C vitamini	0,60
B6 vitamini	0,473

Keten tohumu %35-45 oranında yağ içermektedir. Yağ içeriğinin; %10'u doymuş yağ asitlerinden palmitik ve stearik asit, %20'si tekli doymamış yağ asitlerinden oleik asit ve %70'i çoklu doymamış yağ asitlerinden ALA ve LA'dır (Mueed vd., 2022; Al-Madhagy vd., 2023). Tablo 2'de keten tohumunun yağ asit kompozisyonu gösterilmiştir (Mueed vd., 2022). ALA ile yapılan çalışmalarda; inflamatuvar yanıtı, platelet agregasyonu, kan basıncını, serum lipit seviyelerinde düşüş olması ile birlikte kardiyak aritmiyi önlemesi ve KHV'a karşı koruma sağladıkları gözlemlenmiştir (İşleroğlu ve Yıldırım, 2005). Keten tohumu fazla miktarda omega-3 yağ asidi içerdiği için oksidasyona yatkın hale gelebilme ihtimalinin yanında, ALA içeriğinin fazla olması oksidasyona duyarlı hale gelmesine sebep olmaktadır. Hoş fındıksı koku ve tada sahip olan

keten tohumu oksidasyonu sonucu ekşi tat ve küflü bir aroma meydana gelmektedir (Parikh vd., 2019).

**Tablo 2. Keten tohumunun yağ asit kompozisyonu**

Yağ asitleri	Keten tohumu yağı (%)
Miristik (C14:0)	0,03–0,05
Palmitik (C16:0)	4,58–6,42
Palmitoleik (C16:1)	0,04–0,20
Stearik (C18:0)	3,65–5,96
Oleik (C18:1 n-9)	16,33–22,56
Linoleik (C18:2 n-6)	9,18–15,88
Linolenik (C18:3 n-3)	42,97–61,06
Araşidik (C20:0)	0,01–0,20
Behenik (C22:0)	0,11–0,14
Lignoserik (C24:0)	0,04–0,13
Doymuş	8,42–12,90
Toplam Tekli Doymamış	16,37–23,00
Toplam Çoklu Doymamış	52,15–76,94

Keten tohumu iyi kaliteli protein kaynağı olup biyoaktif peptitler açısından da zengin bir besindir (Singh vd., 2011; Shahada vd., 2023). Protein kaynağı olarak dallı zincirli aminoasitleri (DZAA) (lösin, valin), aspartik asit, glutamik asit ve aromatik aminoasitleri (fenilalanin, tirozin) içermektedir (Ye vd., 2022; Mueed vd., 2022). Ayrıca metionin ve sistein gibi kükürtlü aminoasitlerden fakirdir (Ye

vd., 2022). Keten tohumunun amino asit içeriği Tablo 3'te gösterilmiştir (Mueed vd., 2022).

**Tablo 3. Keten tohumunun amino asit kompozisyonu**

<b>Amino asitler</b>	<b>Keten tohumu proteininde (g/100 g)</b>
Alanin	4,59
Arginin	10,63
Sistein	3,80
Glutamik Asit	26,92
Glisin	6,14
Histidin	2,45
İzolösin	5,21
Lösin	6,82
Lizin	4,18
Metiyonin	2,20
Fenilalanin	5,33
Prolin	5,24
Serin	5,88
Treonin	4,19
Triptofan	1,38
Tirozin	2,94
Valin	5,17

Keten tohumu fenolik bileşik kaynağı olarak da büyük bir öneme sahiptir (Singh vd., 2011). Yüksek 'lignan' içeriği ile diğer besinlerden 75-800 kat daha fazla lignan içerdiği bilinmektedir

(Kanmaz ve Ova, 2015). Keten tohumunun 1 kilogramında 8-10 gram kadar toplam fenolik asit içerdiği bilinmektedir (İşleroğlu ve Yıldırım, 2005). Keten tohumu özellikle SDG'nin (içeriğindeki temel lignanlardan) en çok bulunduğu besin olarak bilinmektedir (Özkaynak ve Ova, 2012). Keten tohumu içeriğindeki fenolik asit ve lignan miktarları Tablo 4.'te gösterilmiştir (Mueed vd., 2022).

**Tablo 4. Fenolik asitlerin ve lignanların bileşimi (mg/100 g)**

	<b>Yağı alınmamış ekstratlar</b>	<b>Yağsız ekstratlar</b>
p-Hidroksibenzoik asit	1719	6454
Klorojenik asit	720	1435
Ferulik asit	161	313
Kumarik asit	87	130
Gallik asit	29	17
Vanilik asit	22	42
Sinapik asit	18	27
Protokatekuik asit	7	7
Kafeik asit	4	15
Difilin	4,2	-
Sekoizolarisiresinol diglukozid	1300	-
Sekoizolarisiresinol	156	-
Larisinasol	1,7	-
Matairesinol	3,1	-
Pinoresinol	0,8	-

## **Keten Tohumunun Sağlık Üzerine Etkileri**

Son yıllarda birçok birey ilaçlardan ziyade doğal ürünlere ve fonksiyonel besinlere yönelmiştir (Akçay ve Yılmaz, 2019). Yaşamın başlangıcından itibaren insanoğlu hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için bitkileri kullanmıştır (Özgöçmen, 2020). Fonsiyonel besinler kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon, hiperlipidemi, kanser gibi bazı hastalıkların oluşma ihtimalini önlemek amacıyla kullanılmakta olup fonksiyonel besin kategorisinde yer alan keten tohumu, kanserli hücrelerin büyümesinin azaltılmasında olumlu etkiler göstermiştir (Akçay ve Yılmaz, 2019). Keten tohumu içeriğindeki fenolik bileşikler serbest radikallere karşı koyucu olup bazı kanser türleri, osteoporoz ve felce karşı riskleri azalttığı, yüksek yağlıklı lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyini artırıp, düşük yağlıklı lipoprotein (LDL) kolesterol seviyesini azaltabilmektedir (Öztürk ve Ova, 2017). Ayrıca keten tohumunun kullanıldığı birçok çalışma lignanlar ile yapılmakta olup özellikle kanser çalışmalarında olumlu sonuçlar gözlemlenmiştir (Özgöçmen, 2020). Özellikle kolon kanseri, meme kanseri ve prostat kanserine karşı koruyucu etkilerinin olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (Konuklugil ve Bahadır, 2004; Jhala ve Hall, 2010; Üstü ve Keskin, 2019). Ayrıca lignanlar toksik maddeleri bloke ederek kolonu koruyucu etki göstererek mikrobiyotayı desteklemektedirler. Keten tohumu %25 oranında hacim arttırıcı içermektedir (Üstü ve Keskin, 2019). Keten tohumu musilajı içeceklerin stabilitesini, viskozitesini ve kıvamını artırmak için besinlerde başarıyla kullanılan güçlü bir su bağlama yeteneğine sahiptir (Mueed vd., 2022). Bundan dolayı su ve hacim arttırıcı ile

şışerek jel kıvamına gelmekte ve tohum parçalandığında musilaj hücreleri su ile temas ederek 40 katı varan oranlarda şişebilmektedir. Sonuçta su ile temas eden tohum hücreleri şiştiğinde suyu bağırsakta tutarak bağırsak içeriğinin hacmini artırmakta ve dışkıyı daha yumuşak kıvamına getirmektedir (Üstü ve Keskin, 2019). Bu etkisiyle kabızlık başta olmak üzere sindirim ve boşaltım sorunlarında ve buna bağlı bağırsak problemlerine karşı koruyucu ve önleyici etki gösterebilmektedir (Şahin, 2020). Musilaj ayrıca dışkıyı hacimlendirme ve bağırsak içindeki mikroorganizmaların yararlı bileşimini düzenleme yeteneği olan prebiyotik özelliklere de sahiptir. Bu etkisi de yine kabızlık ve irritabl bağırsak sendromu (IBS) semptomlarını azaltabilmektedir (Mueed vd., 2022). Keten tohumu yapısında bulunan fenolik asitler antioksidan kapasiteleri antimikrobiyal ve antikarsinojenik etkileri sayesinde birçok hastalığa karşı koruyucu etki göstermektedir (Akan ve Elibol, 2018; Özgöçmen, 2020). Aynı zamanda insülin salgısını uyarıcı etki ile kandaki glikozun hızlı bir şekilde artmasını önleyebilmektedir (Ergene ve Bingöl, 2019).

### **Keten Tohumunun Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerindeki Etkileri**

Keten tohumu, içermiş olduğu besin ögesi/bileşenleri sayesinde KVH üzerinde çeşitli etkiler gerçekleştirebilmektedir. Omega-3 yağ asidi olan ALA'nın en zengin kaynaklarından biri olan keten tohumu, diyet posası bakımından zengindir ve ayrıca güçlü antioksidanlar olan lignanlar içermektedir (Rodriguez-Leyva vd.,

2013). Keten tohumundaki omega-3 yağ asitleri, antiinflamatuvar etkiler ile aterosklerozda, otonomik ve endotel fonksiyonlarda iyileşmelere, trombosit agregasyonunda ve kan basıncında azalmalara neden olabilmekte, aynı zamanda antiaritmik etkiyle de KVH'ye karşı koruyucu etkiler gösterebilmektedir (Ye vd., 2022; Koçak vd., 2023). Keten tohumu yağı çok önemli bir ALA kaynağıdır; ancak dokozahekzaenoik asit (DHA) ve eikozapentaenoik asit (EPA) düşük dönüşüm oranına sahiptir. ALA'nın biyoyararlanımı ayrıca tüketilen keten tohumu formuna da bağlıdır. Örneğin; keten tohumu yağında öğütülmüş formundan veya bütün tohumdan daha fazladır. Keten tohumunun yüksek doymamış yağ asidi içeriği, işleme aşamalarında oksidatif hasara karşı oldukça hassas olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle keten tohumunu işleme aşamasında dikkatli olunmalıdır (Mueed vd., 2022). Keten tohumunda bulunan ALA; inflamasyonun, kan basıncının ve serum kolesterol seviyelerinin azalmasına, trombosit agregasyonunun engellenmesine, kardiyak aritmilerin önlenmesine yol açarak KVH'ye karşı olumlu etkiler gösterebilmektedir (Koçak vd., 2023). Keten tohumunda bulunan en önemli iki lignan matairesinol ve SDG'dir (Özgöçmen, 2020). Antioksidan özelliğe sahip olan SDG'nin oksidasyon sürecini kısaltmada büyük öneme sahip olduğu bilinmektedir (Parikh vd., 2018). Lignanların yanı sıra keten tohumu, esas olarak p-kumarik, vanilik, sinapik ve ferulik olmak üzere çeşitli fenolik asitleri içermektedir. Fenolik asitler, halka üzerindeki hidroksil gruplarının pozisyonlarıyla ilişkili antioksidatif aktivitelere sahiptir (Akl vd., 2020).

Keten tohumunun inflamasyon üzerindeki etkileri incelendiğinde, antiinflamatuvar ve antiplatelet etkiler gösterdiği bilinen EPA ve DHA'nın peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör (PPAR)- $\alpha$  ve PPAR- $\gamma$ 'yı aktive edebilmektedir. Aynı zamanda omega-3 yağ asitleri hücre zarının yapısına dahil olarak reaktif oksijen türlerini (ROT) temizleyebilmekte ve oksidatif stresi azaltarak proinflamatuvar transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B (NF $\kappa$ B)'nin aktivasyonunu azaltabilmektedir. SDG ise antiaterojenik etkisini hidroksil radikalının temizlenmesi ve lipid düzeylerini azaltarak gösterebilmektedir. Ek olarak, SDG'nin bir metaboliti olan enterolakton, bir faz 2 protein indükleyicisidir ve bu proteinin ekspresyonunun indüklenmesi oksidatif stresi azaltabilmektedir (Parikh vd., 2018). Burada karşımıza özellikle ALA'nın göstermiş olduğu etkiler çıkmaktadır. ALA'nın çeşitli inflamatuvar, oksidasyon ve hücre proliferasyon biyobelirteçlerinin ekspresyonunu doğrudan veya EPA, DHA ve dokosapentaenoik asit (DPA) gibi diğer yağ asidi gruplarının içeriğindeki değişiklikler yoluyla azaltarak merkezi bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. EPA, DHA ve DPA, ALA'nın türevleridir. DPA, siklooksijenaz 1 (COX1) aktivitesinin inhibisyonu, TNF- $\alpha$ 'da azalma ile gen modülasyonu ve antiinflamatuvar etkilerin indüklenmesi ile ilişkilendirilmektedir. Aynı zamanda ALA, NF $\kappa$ B ile interlökin (IL)-6, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1, mac-3 gibi inflamatuvar markerleri azaltabilmektedir. Bunların yanında hücre proliferasyonunda görev alan proliferatif hücre çekirdek antijeni (PCNA) ekspresyonunu da azaltabilmektedir. Vasküler doku içindeki inflamasyon, oksidasyon ve



hücre proliferasyonundaki bu azalma, aterosklerozun ilerlemesini engelleyebilmekte veya gerilemesine yardımcı olabilmektedir (Francis vd., 2013).

Omega-3 yağ asitlerinin endotel fonksiyonu üzerine etkileri; NO'nun biyoyararlılığının artırılması, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gen ekspresyonunun ve endotelyal adezyon moleküllerinin ekspresyonu ile sitokin üretiminin azaltılmasını içermektedir. Omega-3 yağ asitleri anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aktivitesini inhibe ederek anjiyotensin II oluşumunu engelleyebilmektedir (Konukoğlu, 2008). Lignanlar, kolesterol transferaz ve açıl koenzim A 7 $\alpha$ -hidroksilaz (CoA) enzimlerinin düzenlenmesine katkıda bulunarak kolesterol metabolizmasında görev almaktadır (Demirbağ vd., 2023). Keten tohumunun kan basıncı üzerine etkilerine yönelik yapılan çalışmada; periferik arter hastalığı (PAD) olan bireylerde sistolik ve diyastolik kan basıncında azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir. Çift kör plasebo randomize kontrollü olan çalışmada, 6 ay boyunca her gün 30 gram keten tohumu tüketen PAD'lı hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncında ciddi derecede azalmalar gözlemlenmiştir (Rodriguez-Leyva vd., 2011). Bu etkilerinin yanında keten tohumu, besinlerin bağırsağa geçiş süresini azaltıp safra asidi atılım hızını arttırmaktadır. Böylece kolesterolün dışkıyla atılımını artırıp safra asidi geri emilimini azaltarak lipit seviyeleri üzerinde düşürücü etki gösterebilmektedir (Parihk vd., 2018). Keten tohumunda bulunan çözünür posa kolesterol ve safra asitlerini bağlayarak kan kolesterolünün azalmasına yardımcı olmaktadır (Shahada vd., 2023). Keten tohumu tozunun hiperlipidemiye sahip bireylerin lipit profilleri

üzerinde yapılan bir çalışmanın sonucuna göre hiperlipidemiye azaltmaya yardımcı terapötik etki gösterdiği bulunmuştur. Çalışmada keten tohumu tozunun hiperlipidemisi olan hastaların lipit profilleri üzerindeki etkileri gözlemlenmek amacıyla yapılmıştır. Hastalar rastgele kontrol ve müdahale grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Müdahale grubuna 30 gram çiğ keten tohumu tozu 40 gün boyunca verilmiştir. Sonuç olarak müdahale grubundaki ölçümlerde ilk ölçümlere kıyasla LDL, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde ciddi azalmalar gözlemlenirken; HDL seviyelerinde artışlar gözlemlenmiştir. Kontrol grubunda ise; LDL, trigliserit seviyelerinde artış gözlemlenirken; HDL seviyelerinde bir değişiklik gözlemlenmemiştir (Torkan vd., 2015). Diyetle alınan SDG'nin plazma toplam kolesterolü LDL, HDL, triaçilgliserol (TAG) ve glikoz konsantrasyonları üzerindeki olası etkilerini araştırmak için; SDG açısından zengin keten tohumu özütü kullanılarak 8 haftalık bir süre boyunca randomize, çift kör plasebo kontrollü klinik çalışması yapılmıştır. Toplamda altmış altı hiperkolesterolemik denek seçilerek her denek rastgele tedavi gruplarından birine konulmuştur. Uygunluk kriterlerini karşılayan denekler, rastgele olarak lignan özütü tedavi gruplarına (300 veya 600 mg SDG sağlayan tabletlerle tedavi edilen) veya plasebo grubuna (0 mg SDG içeren tabletler) dahil edilmiştir. Her hastaya günde 4 keten tohumu lignan özütü veya plasebo tableti (her tablet 1,35 gr ağırlığında) uygulanmış; ikisi kahvaltıda ve ikisi akşam yemeğinde verilmiştir. Laboratuvar testleri (kolesterol, TAG, LDL vb.) başlangıçta ve çalışmanın 2, 4, 6 ve 8. haftalarının sonunda incelenmiştir. 300 mg SDG verilen grupta total kolesterol

seviyesindeki azalmalar gözlemlenmiş ve HDL seviyelerinde önemli bir farklılık gözlemlenmemiştir. 8. Haftada, 600 mg SDG verilen grup ile 100 mg SDG verilen grup karşılaştırılmış ve TAG seviyeleri daha düşük gözlemlenmiştir. HDL seviyelerinde ise önemli bir fark gözlemlenmemiştir. Genel olarak anlamlı düşüşler 6. ve 8. haftalar arasında 600 mg SDG verilen grupta gözlemlenmiştir (Zhang vd., 2008). Başka bir randomize kontrollü çalışmada, diyet keken tohumunun eklenmesinin kan kolesterolünü düşüreceği ve açlığı bastıracağı hipotezi üzerine çalışılmıştır. Çalışmada keken tohumu hem viskoz bir içecek olarak hem de ekmek olarak pişirilerek verilmiş ve yiyecek türlerine bağlı potansiyel fark olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmaya, 10 kadın ve 7 erkekten oluşan toplam 17 kişi dahil edilmiş ve farklı besin matrislerindeki keken tohumu diyet posalarının kan lipitleri ile yağ ve enerjinin dışkıyla atılımı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Deneklere kahvaltı, öğle yemeği ve akşam yemeği ile meyve ve atıştırmalıklardan oluşan standart bir diyet sağlanmıştır. Günlük 3 gram keken tohumu içeren düşük posalı içecek ve günlük 3 gram keken tohumu içeren ekmek çalışmada kullanılmıştır. Kontrol ile karşılaştırıldığında, keken içeceği açlık toplam kolesterolü ve LDL düzeylerini sırasıyla %12 ve %15 oranında düşürdüğü gözlemlenmiştir. Bunun yanında keken ekmeğinin bu bulguları sırasıyla %7 ve %9 oranında azalttığı gözlemlenmiştir. Dışkıdaki yağ ve enerji atılımının kontrol edildiğine göre keken içeceği tüketen grupta sırasıyla %50 ve %23 oranında arttığı gözlemlenmiştir. Keken ekmeği grubunda ise kontrollere göre sadece dışkıda yağ atılımının arttığı bildirilmiştir. Sonuçta hem keken içeceği hem de keken ekmeği plazma

toplam ve LDL kolesterolünde azalmaya ve yağ atılımında artışa neden olmuştur (Kristensen vd., 2012).

Keten tohumu bileşenleri apoptotik ve anjiyojenik mekanizmalar ile de KVH'ye karşı potansiyel koruyucu etkilerde bulunabilmektedir (Penumathsa vd., 2007; Prasad, 2009). Özellikle, SDG'nin güçlü bir anjiyojenik ve antiapoptotik ajan olarak iskemik kalp hastalığında kardiyoproteksiyonda rolü bulunmaktadır. SDG, kardiyomiyosit apoptozunu azaltabilmektedir. Aynı zamanda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), anjiyopietin 1 ve fosforile endotelial nitrik oksit sentaz (p-eNOS) protein ekspresyonunu artırabilmekte ve insan koroner arteriolar endotel hücrelerinde VEGF, anjiyopietin-1 ve p-eNOS ekspresyonunu artırabilmektedir (Penumathsa vd., 2007). *Invivo* yapılan çalışmada sıçanlara keten tohumu yağı (oral olarak 100 mg/kg) verilmiş ve aynı doz, pozitif kontrol grubu için omega-3 takviyesi olarak verilmiştir. Keten tohumu yağı ile 28 günlük ön tedaviden sonra kardiyak fonksiyonda iyileşme, apoptozda azalma ve miyokardiyal fibrozisin önlendiği gözlenmiştir. Keten tohumu yağı verilen grupta endotelin-1, matriks metalloproteinaz (MMP)-2'nin plazma seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır. MikroRNA (miRNA)'lar, hipertrofik kardiyomiyopati için potansiyel yeni terapötik hedeflerdendir (Boshra vd., 2024). miRNA-1, miRNA-133a/b, miRNA-135a ve miR-29b'nin, inflamasyon, apoptoz, aritmiler ve fibrozis dahil olmak üzere kardiyak yeniden şekillenme süreçlerinde rolleri bulunmaktadır. miRNA-29b'nin kardiyak fibrozisin ana düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir (Parikh vd., 2020). Çalışmada keten tohumu yağı ile miRNA-1 ve 29b'de

önemli ölçüde downregulasyonu gözlenmiştir (Boshra vd., 2024). Sonuçlar, keten tohumunun apoptoz ve kardiyak fibrozisi azaltmak için etkili olabileceğini göstermektedir (Boshra vd., 2024). Apoptoz ve oksidasyonu inhibe ederek miyokard infarktüs, aritmi ve ventriküler dilatasyon riskini azaltmakta ve inflamasyonu da baskılayarak hipertansiyonu engelleyebilmektedir. Tüm bu mekanizma/bulgular değerlendirildiğinde keten tohumunu, dolaşımdaki yağ (total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit) seviyelerini azaltarak aterosklerozun ilerlemesini inhibe ederek KVH'a karşı koruyucu etki gösterebilmektedir (Parikh vd., 2018).

Keten tohumu, esansiyel bazı temel amino asitlerin eksikliği nedeniyle tam bir protein kaynağı olarak kabul edilmemektedir. Bunun yanında hücrelerin, dokuların ve organların bakım ve onarımında rol oynayan proteinlerin sentezinde büyük öneme sahip temel amino asitlere sahiptir. Keten tohumu proteininin biyolojik etkileri nadiren incelenmiştir; fizyolojik özellikleri esas olarak hem amino asit bileşimi hem de diğer keten tohumu bileşenleriyle (polisakkaritler, lignanlar ve yağ asitleri) etkileşimine bağlıdır (Bernacchia vd., 2014). Bir çalışmada keten tohumu protein hidrolizatının, dekapeptid anjiyotensin I'in oktapeptid anjiyotensin II'ye dönüşümünden sorumlu enzimi inhibe ettiği gösterilmiştir (Marambe vd., 2008). Başka bir çalışmada da proteinin, hipertrigliseridemi ve karaciğer yağlanması üzerindeki yararlı etkisini inceleyerek soya, keten tohumu ve kazein arasında bir karşılaştırma yapılmıştır. Sadece keten tohumu ve soya öğünleri, hem zayıf hem de obez sıçanlarda, kazeinle beslenen sıçanlara kıyasla plazma

trigliseritini önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (Bhathena vd., 2003). Keten tohumu, yüksek seviyelerde DZAA ve düşük seviyelerde Aromatik Amino Asitler (AAA) içeren bir peptit karışımı içermektedir. Bu karışım, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikalini (DPPH) temizleyerek antioksidan özellikler ve ACE'yi inhibe ederek antihipertansif özellikler göstermiştir (Picur vd., 2006).

## SONUÇ

Sağlıklı beslenme, hastalıkların önlenmesi ve iyileştirilmesinde büyük öneme sahiptir. Keten tohumu, birçok sağlık problemleri üzerinde olumlu etkileri olan ve iyileştirme potansiyeline sahip olan alternatif besin kaynaklarından birisidir. Keten tohumu içerdiği iyi kalite protein, yağ, yüksek posa ve besin bileşenleri ile kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Ayrıca, besleyici ve fonksiyonel bileşenleri olan yağlı tohumlardan biri olup, çeşitli klinik deneyler sonucunda, keten tohumu bileşenlerinin hastalıkları önleyici ve tedavi edici potansiyel özelliklerinin olduğu belirlenmiştir. Mevcut bilgilere dayanarak, keten tohumunun en zengin ALA ve lignan kaynağı olduğu açıktır. Özellikle ALA yani omega-3 yağ asitlerinin kan basıncı ve lipit profili üzerindeki faydalı etkileriyle KVH'leri önleyici ve iyileştirici etkisiyle önerilen bir besin olmuştur. Bunun yanında tüketim miktarı ve sıklığı da çok önemlidir. Çünkü çoklu doymamış yağ asitlerinde fazla miktarda bulunan çift bağlar yağ asitlerinin serbest yağ asidi oluşumuna ve oksidasyonuna sebep olmaktadır. Bu sebeple uzun süre fazla miktarda tüketilen keten tohumu antioksidan bileşiklerinin azalmasına ve oksidatif stresin

artmasına neden olabilmektedir. Keten tohumunun tüketiminde olumlu ve olumsuz yönleri göz önünde bulundurularak dikkatli bir şekilde ve miktarda tüketilmesiyle genel sağlık ve KVH üzerinde olumlu etkiler oluşturabilmektedir. 12 yaş üzeri çocuklarda ve yetişkinlerde günde 2-3 kez ortalama 1 çay kaşığı kadar tüketimi önerilmektedir (Üstü ve Keskin, 2019). Günlük beslenmede düzenli olarak keten tohumu tüketimi KKH ve inme gibi KVH'lerin riskini azaltabilmektedir. Fakat çalışmalar hala devam etmekle birlikte tüketim miktarı ve sıklığının göz önünde bulundurulması tavsiye edilmektedir. Sağlıklı bir kalbe sahip olmak, fonksiyonel besinler ile desteklenerek olabilmektedir. Bu durumda keten tohumu, düzenli ve uygun miktarlarda kullanımına bağlı olarak olumlu etki gösterebileceği nedeniyle beslenme rutinine eklenmesi gereken bir besin olarak görülmektedir.

## KAYNAKÇA

- Abacı, A. (2011). Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Ülkemizdeki Durumu. *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırması*, 39(4), 1-5.
- Akan, L. S., & Elibol E. (2018). Fonksiyonel Besinler. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(2), 9-19.
- Akçay, B., & Yılmaz, H. Ö. (2019). Bazı Fonksiyonel Besinlerin Sağlık Üzerindeki Koruyucu Etkileri. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(2), 9-19.
- Akl, E. M., Mohamed, S. S., Hashem, A. I., & Taha, F. S. (2020). Biological activities of phenolic compounds extracted from flaxseed meal. *Bulletin of the National Research Centre*, 44, 1-8.
- Aktaş Potur, E., & Erginel, N. (2021). Kalp Yetmezliği Hastalarının Sağ Kalımlarının Sınıflandırma Algoritmaları ile Tahmin Edilmesi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 24, 112-118.
- Al-Madhagy S., Ashmawy N. S., Mamdough A., Eldahshan O. A., & Farag M. A. (2023). A comprehensive review of the health benefits of flaxseed oil in relation to its chemical composition and comparison with other omega-3-rich oils. *European Journal of Medical Research*, 28(1), 240.
- Astrup A., & Geiker NR. (2014). Efficacy of higher protein diets for long-term weight control. How to assess quality of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 24(3), 220-223.



- Bernacchia, R., Preti, R., & Vinci, G. (2014). Chemical composition and health benefits of flaxseed. *Austin Journal of Agricultural Sciences*, 2(8), 1045.
- Bhathena, S. J., Ali, A. A., Haudenschild, C., Latham, P., Ranich, T., Mohamed, ... & Velasquez M. T. (2003). Dietary flaxseed meal is more protective than soy protein concentrate against hypertriglyceridemia and steatosis of the liver in an animal model of obesity. *Journal of the American College of Nutrition*, 22(2), 157-164.
- Billingsley, H. E., & Carbone, S. (2018). The antioxidant potential of the Mediterranean diet in patients at high cardiovascular risk: an in-depth review of the PREDİMED. *Nutrition Diabetes*, 8, 13.
- Boshra, S. A., Nazeam, J. A., & Esmat, A. (2024). Flaxseed oil fraction reverses cardiac remodeling at a molecular level: improves cardiac function, decreases apoptosis, and suppresses miRNA-29b and miRNA 1 gene expression. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 24(1), 6.
- Buran, A., Topdemir, A., & Öztürk, R. (2022). Üzüm Çekirdeği, Çörek Otu ve Keten Tohumu Tozlarının Antioksidan, Fenolik ve Flavonoid Madde Miktarları. *1st International Conference on Innovative Academic Studies*, September 10 - 13, 2022, Konya, Turkey.
- Carter A. M. (2012). Complement activation: an emerging player in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Hindawi Publishing Corporation Scientifica*, 2012, 402783.

- Coskun, T. (2005). Fonksiyonel besinlerin sağlığımız üzerine etkileri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Pediatri Profesörü, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48, 69-84.
- Caligiuri, S. P., Rodriguez-Leyva, D., Aukema, H. M., Ravandi, A., Weighell, W., Guzman, R., & Pierce, G. N. (2016). Dietary Flaxseed Reduces Central Aortic Blood Pressure Without Cardiac Involvement but Through Changes in Plasma Oxylipins. *Hypertension*, 68(4), 1031-8.
- Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., & Reiner, Ž. (2016). ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 37(39), 2999-3058.
- Çimen, H., & Ertaş Öztürk, Y. (2022). Omega-3 Yağ Asitlerinin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi. *Aydın Sağlık Dergisi*, 8(1), 1-16.
- Çiftçi, S., & Rakıcıoğlu, N. (2019). Yaşlılarda Kardiyovasküler Hastalıklar ve Beslenme Etmenleri. *Beslenme Diyet Dergisi*, 47(1), 82-90.
- Demirbağ, Z., Alan, S., & Öksüztepe, G. (2023). Fonksiyonel Gıdalar ve Beslenmedeki Önemi. *Bozok Veterinary Sciences*, 4(2), 54-60.
- Drummond, G. R., Vinh, A., Guzik, T. J., & Sobey C. G. (2019). Hipertansiyonun immün mekanizmaları. *Nature Reviews Immunology*, 19, 517–532.

- Dubois-Deruy, E., Peugnet, V., Turkieh, A., & Pinet, F. (2020). Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants*, 9(9), 864.
- Dumanoğlu, Z. (2020). Keten (Linum usitatissimum L.) Bitkisi Tohumlarının Genel Özellikleri. *Bütünleyici ve Anadolu Tıbbı Dergisi*, 2(1), 3-9.
- Dülek, H., Vural, Z. T., & Gönenç, I. (2018). Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri. *Türk Aile Hekimliği Dergisi*, 9(2), 53-58.
- Ergene, E., & Bingöl, E. B. (2019). Diyet Lif İçeriği Yüksek Bazı Gıdalar Ve Beslenme Üzerindeki Etkileri. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 3(1), 70-78.
- Erkuş, S. (2015). Veri Madenciliği Yöntemleri ile Kardiyovasküler Hastalık Tahmini Yapılması. (Yüksek Lisans Tezi). <http://acikerisim.bahcesehir.edu.tr:8080/xmlui/handle/123456789/1374>
- Ertürk Ç., Küçükali, A. S., & Arslan, A. (2024). Kardiyovasküler Hastalıklar ve Mental Problemlerin İlişkisi. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 23(2024), 954-967.
- Falk, E. (2006). Pathogenesis of atherosclerosis. *American College of Cardiology Dergisi*, 47(8), C7-12.
- Fischer, U., Baumgartner, A., Arnold, M., Nedeltchev, K., Gralla, J., De Marchis, G. M., ... & Mattle, H. P. (2010). What is a minor stroke? *Stroke. American Heart Association*, 41(4), 661-666.
- Francis, A. A., Deniset, J. F., Austria, J. A., LaValleé, R. K., Maddaford, G. G., Hedley, T. E., ... & Pierce, H. N. (2013).

- Effects of dietary flaxseed on atherosclerotic plaque regression. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 304(12), H1743-H1751.
- Frost, A., Badesch, D., Gibbs, J. S. R., Gopalan, D., Khanna, D., Manes, A., & Torbicki, A. (2019). Diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 53(1), 1801904.
- Ganguly, S., Panjagari, N. R., & Raman, R. K. (2021). Flaxseed (*Linum usitatissimum*). Tanwar, B. & Goyal, A. (Der.), *Oilseeds: Health Attributes and Food Applications* (253-283). Singapore: Springer.
- Gutte, K. B., Sahoo, A. K., & Ranveer, R. C. (2015). Keten tohumunun biyoaktif bileşenleri ve sağlığa faydaları. *Uluslararası Farmasötik Bilimler İnceleme ve Araştırma Dergisi*, 31(1), 42-51.
- Golia, E., Limongelli, G., Natale, F., Fimiani, F., Maddaloni, V., Pariggiano, I., & Calabrò, P. (2014). Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Current atherosclerosis reports*, 16, 1-7.
- Hussain, M. S., Kaur, G., & Mohapatra, C. (2021). Nutritional composition and functions of flaxseed (*Linum usitatissimum* linn.). *Food Ther Health Care*, 3(4), 88-91.
- İşleroğlu, H., & Yıldırım, Z. Y. M. (2005). Fonksiyonel Bir Gıda Olarak Keten Tohumu. *Journal of Agricultural Faculty of Gaziosmanpaşa University*, 2, 23-30.

- Jain A., Aggarwal K., & Zhang P. (2015). Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *European Journal of Medical and Pharmacological Sciences*, 19(3), 441-5.
- Jhala, A. J., & Hall, L. M. (2010). Flax (*Linum usitatissimum* L.): Current uses and future applications. *Australian Journal Of Basic And Applied Sciences*, 4, 4304-12.
- Kanmaz, E. Ö., & Ova, G. (2015). The influence of germination time on SDG lignan, phenolic and flavonoid contents of flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) sprouts. *The Journal of FOOD*, 40(5), 255-262.
- Karakoç Kumsar, A., & Taşkın Yılmaz, F. (2017). Kardiyovasküler hastalıklar risk faktörlerinden korunmada hemşirenin rolü. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(4), 18-27.
- Konuklugil, B., & Bahadır, Ö. (2004). *Linum usitatissimum* L.'nin kimyasal bileşikleri ve biyolojik aktiviteler. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 33(1), 63-84.
- Konukoğlu, D. (2008). Hastalıklar ile ilişkileri Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin özellikleri, etkileri ve kardiyovasküler. *Türk Aile Hekimleri Dergisi*, 2, 121-129.
- Köse, G., Kurutkan, M. N., & Orhan, F. (2020). Kalp yetmezliği konusunda en çok atıf alan ilk 100 makalenin bibliyometrik analizi. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 7(2), 92-104.
- Kris-Etherton, P. M., & Fleming, J. A. (2015). Emerging nutrition science on fatty acids and cardiovascular disease: nutritionists' perspectives. *Advances in Nutrition*, 6(3), 326S-375S.

- Kristensen, M., Jensen, M. G., Aarestrup, J., Petersen, K. E., Søndergaard, L., Mikkelsen, M. S., & Astrup, A. (2012). Flaxseed dietary fibers lower cholesterol and increase fecal fat excretion, but magnitude of effect depend on food type. *Nutrition & Metabolism*, 9, 1-8.
- Ko, G. J., Connie, M. R., Kamyar K. Z., & Shivam, J. (2020). The Effects of HighProtein Diets on Kidney Health and Longevity. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(8), 1667-1679.
- Koçak, M. Z., Kumlay, A. M., & Alma, M. H. (2023). Türkiye'nin farklı lokasyonlarından elde edilen keten (*Linum usitatissimum* L.) erişimlerinin morfolojik ve moleküler karakterizasyonu. *Genetik Kaynaklar ve Mahsul Evrimi*, 70(8), 2235-2261.
- Marambe, P. W. M. L. H. K., Shand, P. J., & Wanasundara, J. P. D. (2008). An in-vitro investigation of selected biological activities of hydrolysed flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) proteins. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 85, 1155-1164.
- Mueed, A., Shibli, S., Korma, S. A., Madjirebaye, P., Esatbeyoglu, T., & Deng, Z. (2022). Flaxseed bioactive compounds: Chemical composition, functional properties, food applications and health benefits-related gut microbes. *Foods*, 11(20), 3307.
-  zg çmen, M. (2020). Bilinsiz T ketlenen Keten Tohumunun Kemik Doku  zerine Etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(2), 206-211.

- Özgöçmen, M., & Yeşilot, Ş. (2021). Does Excessive Consumption Of Flaxseed (*Linum Usitatissimum* L.) Cause A Liver Damage In Rat Models?. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 28(2), 333-341.
- Özkaynak Kanmaz, E., & Ova, G. (2012). Keten Tohumunun Yapısındaki Fenolik Bileşikler. *Akademik Gıda*, 10(4), 85-90.
- Öztürk, M., & Gözübatık Çelik, R. G. (2020). Serebrovaskuler Hastalıklarda Erken Dönem Prognoz ve Değiştirilebilir Risk Faktörlerinin 27 Yıl Öncesi ile Kıyaslanması. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3), 199-202.
- Öztürk, E., & Ova, G. (2017). Yağlı Tohum Kabuklarının Biyoaktif Bileşen Potansiyeli ve Gıdalarda Kullanımı. *Akademik Gıda*, 15(3), 315-321.
- Parikh, M., Maddaford, T. G., Austria, J. A., Aliani, M., Netticadan, T., & Pierce, G. N. (2019). Dietary Flaxseed as a Strategy for Improving Human Health. *Nutrients*, 2511(5), 1171.
- Parikh, M., Netticadan, T., & Pierce, G. N. (2018). Flaxseed: its bioactive components and their cardiovascular benefits, *The American Journal of Physiology-Heart*, 314(2), 146- 159.
- Parikh, M., Kura, B., O'Hara, K. A., Dibrov, E., Netticadan, T., Slezak, J., & Pierce, G. N. (2020). Cardioprotective effects of dietary flaxseed post-infarction are associated with changes in MicroRNA expression. *Biomolecules*, 10(9), 1297.
- Penumathsa, S. V., Koneru, S., Thirunavukkarasu, M., Zhan, L., Prasad, K., & Maulik, N. (2007). Secoisolariciresinol diglucoside: relevance to angiogenesis and cardioprotection

- against ischemia-reperfusion injury. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 320(2), 951-959.
- Picur, B., Cebrat, M., Zabrocki, J., & Siemion, I. Z. (2006). Cyclopeptides of *Linum usitatissimum*. *Journal of Peptide Science*, 12(9), 569-574.
- Prabhakaran D., Jeemon P., & Roy A. (2016). Cardiovascular Diseases in India: Current Epidemiology and Future Directions. *Circulation. American Heart Association*, 133(16), 1605-20.
- Prasad K., Khan A. S., & Shoker M. (2020). Flaxseed and Its Components in Treatment of Hyperlipidemia and Cardiovascular Disease. *International Journal of Angiology*, 29(4), 216-222.
- Prasad, K. (2009). Flaxseed and cardiovascular health. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 54(5), 369-377.
- Raghuwanshi, V. P., Agrawal, R. S., & Mane, K. A. (2019). Flaxseed as a functional food: A review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8(3), 352-354.
- Rodriguez-Leyva, D., Zahradka, P., Ramjiawan, B., Guzman, R., Aliani, M., & Pierce, G. N. (2011). The effect of dietary flaxseed on improving symptoms of cardiovascular disease in patients with peripheral arterial disease: The rationale and design of the FlaxPAD randomized controlled trial. *Contemporary Clinical Trials*, 32, 724–730.
- Rodriguez-Leyva D., Weighell W., Edel AL., La Vallee R., Dibrov E., Pinneker R., ... & Pierce H. N. (2013). Potent anti-hypertensive



- action of dietary flaxseed in hypertensive patients. *Hypertension*, 62, 1081–1089.
- Savaş Tetik, S., & Tanrıverdi, B. (2016). Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(1), 1-9.
- Sayols-Baixeras, S., Lluís-Ganella, C., Lucas, G., & Elosua, R. (2014). Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. *The Application of Clinical Genetics*, 7, 15-32.
- Singh, K. K., Mridula, D., Rehal, J., & Barnwal, P. (2011). Flaxseed: a potential source of food, feed and fiber, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51(3), 210-22.
- Shahada, C., Morya, S., & Awuchi, C. G. (2024). A narrative review of flaxseed (*Linum usitatissimum*. L) on nutraceutical, food and industrial applications. *Cogent Food & Agriculture*, 10(1), 2306017.
- Şahin, G. (2020). Çok boyutlu bir tarım ürünü: Keten (*Linum usitatissimum* L.). *Uluslararası Sosyal Bilimler Akademik Araştırmalar Dergisi*, 4(1), 119-147.
- Tetik, S. S., & Tanrıverdi, B. (2017). Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(1), 1-9.
- Torkan M., Entezari M. H., & Siavash, M. (2015). Effect of flaxseed on blood lipid level in hyperlipidemic patients, *Reviews of Recent Clinical Trials*, 10(1), 61-7.

- Townsend, N., Kazakiewicz, D., Lucy Wright, F., Timmis, A., Huculeci, R., Torbica, A., ... & Vardas, P. (2022). Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nature Reviews Cardiology*, 19(2), 133-143.
- Uçar, E., & Erzurum Alim, N. (2020). Kardiyovasküler hastalıklarda Diyet Posasının Rolü. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 3(1), 1-10.
- Üstü, Y., & Keskin, A. (2019). Keten Tohumunun Tıbbi Kullanımı. *Ankara Medical Journal*, 19(3), 665-669.
- Vetrani, C., Maukonen, J., Bozzetto, L., Della Pepa, G., Vitale, M., Costabile, G., ... & Annuzzi, G. (2020). Diets naturally rich in polyphenols and/or long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids differently affect microbiota composition in high-cardiometabolic-risk individuals. *Acta Diabetologica*, 57(7), 853–860.
- Westerterp-Plantenga, M. S. (2007). How are normal, high- or low-protein diets defined? *British Journal of Nutrition* 97(2), 217-218.
- World Health Organization (WHO). (2021). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Widmer R. J., Flammer A. J., Lerman L. O., & Lerman A. (2015). The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *American Journal of Medicine*, 128(3), 229-38.
- Wolf, D., & Ley, K. (2019). Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation research*, 124(2), 315–327.

- Yalçın, B. (2022). Kardiyovasküler Hastalıklar ve Nutrigenomik. *Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(1), 386-394.
- Ye, X. P., Xu, M. F., Tang, Z. X., Chen, H. J., Wu, D. T., Wang, Z. Y., ... & Shi, L. E. (2022). Keten tohumu proteini: Ekstraksiyon, işlevler ve uygulamalar. *Gıda Bilimi ve Teknolojisi*, 42, e22021.
- Yüksel, F., Akdoğan, H. B., & Çağlar, S. (2018). Keten Tohumu ile Zenginleştirilmiş Eriştelerin Fizikokimyasal, Duyusal, Pişme Özellikleri ve Yağ Asidi Kompozisyonun Belirlenmesi. *Gıda*, 43(2), 222-230.
- Zafar, R. (2015). Kardiyovasküler hastalıkların patogenezi bir bakış. *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 3, 1-7.
- Zengin, H. (2013). Ateroskleroz patogenezi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(3), 101-106.
- Zhang, W., Wang, X., Liu, Y., Tian, H., Flickinger, B., Empie, M. W., & Sun, S. Z. (2008). Dietary flaxseed lignan extract lowers plasma cholesterol and glucose concentrations in hypercholesterolaemic subjects. *British Journal of Nutrition*, 99(6), 1301-9.
- Zhao, D., Liu, J., Wang, M., Zhang, X., & Zhou, M. (2019). Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications. *Nature Review Cardiology*, 16(4), 203-212.
- Zoghi, M., & Kış, M. (2017). Türkiye’de yaşlı hastalarla ilgili çalışmalar ve sonuçları [The studies and results of elderly patients in Turkey]. *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırması*, 45(5), 143-146.



## **BÖLÜM 5**

### **LİPÖDEM VE KURKUMİN**

Dyt. Begüm Kübra ALTUNDAŞ

Uzm. Dyt. Dilara SAK

Dr. Öğr. Üyesi Gülşen ÖZDURAN

### **GİRİŞ**

Kurkumin zerdeçalda (*Curcuma longa L.*) bulunan sarı-turuncu renk sağlayan biyoaktif bir besin bileşenidir. Mutfaklarda baharat olarak kullanılırken sağlık alanında hastalıkların oluşumunun önlenmesinde, tedavisinde ve sağlığın geliştirilmesinde kullanılmaktadır. Kurkuminin antioksidan, anti-inflamatuar, anti-viral, anti-diyabetik, anti-karsinojenik, anti-obezite, anti-bakteriyel, anti-ödem, anti-hipertansif gibi farklı biyolojik aktiviteleri bulunmaktadır. Bu aktiviteleri sayesinde bağırsak hastalıkları, diyare, konstipasyon, cilt hastalıkları, karaciğer hastalıkları, kanser, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, artrit, Alzheimer hastalığı, sedef hastalığı gibi çeşitli hastalıkları önleme ve tedavi etmede kullanılmaktadır (Rathore vd., 2020; Zhang vd., 2021). Bu bölümde kurkuminin lipödem üzerindeki potansiyel aktiviteleri incelenmektedir.

### **Lipödem Tanımı ve Epidemiyolojisi**

Lipödem, alt ve üst ekstremitelerde deri altı bölgesinde anormal yağ birikimi ile karakterize kalıtsal, kronik, ilerleyici bir hastalıktır (Forner Cordero vd., 2012). Lipödem ilk olarak 1940 yılında Allen ve

Hines tarafından “Kandan dokuya sıvı geçişine anormal derecede zayıf direnç göstererek, ödem oluşmasına izin veren durum” olarak tanımlanmıştır. Bu durumun ağrı, şişkinlik, sık sık hematomlar ile birlikte çoğunlukla kadınları etkilediği bildirilmektedir (Allen vd., 1940). Kadınlarda görülme sıklığının %11-39 olduğu düşünülmektedir (Sandhofer vd., 2020). Hastalığın başlangıcı genellikle, kadın vücudunda önemli hormonal değişikliklerin olduğu bir dönemde, yani ergenlik döneminde, hamilelikten sonra veya menopoz sırasında ortaya çıkmaktadır (Keith vd., 2021). Erkeklerde lipödem görülme oranı nadirdir. Ancak karaciğer hastalığı veya düşük testosteron seviyeleri olan bireylerde görüldüğüne dair bazı vakalar bildirilmiştir (de Godoy vd., 2022).

### **Lipödem Etiyolojisi ve Patogenezi**

Lipödem hastalarının %89,7'sinde yağ dokusunda ağrı görülmektedir. Ağrının patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamış olsa da artan inflamasyon ve çoğalan yağ dokusu tarafından periferik sinirlerin sıkıştırılması ve lipödemin kapladığı alanda sıvı birikmesi olası nedenler olarak gösterilmiştir (Keith vd., 2021). Hareket kabiliyetini sınırladığı ve lenfatik damar sistemine zarar verdiği için potansiyel olarak agresif bir hastalıktır. Deformitelere ve yaşam kalitesinin azalmasına yol açmaktadır (Buck ve Herbst, 2016; Shavit vd., 2018; Sandhofer vd., 2020). Kendi bedenini kabul etmeme, düşük öz saygı, anksiyete ve sosyal izolasyon ile ilişkili olduğundan depresyon ve yeme bozukluklarına neden olabilmekte ve bireylerin beslenmelerini etkileyebilmektedir (Reich Schupke vd., 2017).

Lipödem sıklıkla obezite, lenfödem veya kronik venöz hastalık olarak yanlış teşhis edilmektedir. Ancak bu teşhisler sıklıkla eş zamanlı olarak da ortaya çıkabilmektedir (Torre vd., 2018).

### **Lipödem Tanı ve Tedavi Yöntemleri**

Lipödemin şiddetine göre birçok klinik belirtileri göz önüne alındığında tedavisi tam olarak belirlenememiştir. Tipik kullanılan tedaviler arasında cerrahi işlemler, kompresyon giysiler ve fizik tedavi yer almaktadır (Herbst vd., 2021). Yağ dokusunda kalınlaşma olduğu ve sıvı birikimi olmadığından diüretiklerin endike olmadığı belirtilmektedir. Bunu tedavi etmek için de standart bir farmakolojik protokolün olmadığı bildirilmiştir (Alcolea vd., 2019). Aynı zamanda lipödemin ana tedavisi olarak liposakşının kullanılması konusunda önyargı bulunmaktadır. Çünkü lipödemin tek ve kesin tedavisi olması gibi bir yanlış anlaşılmaya sebebiyet verilebilmektedir (Sandhofer vd., 2020). Lipödem tedavisi her hastanın klinik özelliklerine göre kişiye özel olmalıdır (Amato ve Benitti, 2021).

Lipödem tedavisinde psikolojik destek, etkili kilo kaybı ve kompresyon tedavisini içeren bir yaklaşım tarzının da kapsanması gerektiği belirtilmektedir (Di Renzo vd., 2021). Kalorisi azaltılmış uygun beslenme yönetimi ve orta düzeyde düzenli fiziksel aktivitenin tedavinin temel bileşenleri olduğu gösterilmiştir (Buck ve Herbst, 2016; Halk ve Damstra, 2017; Damstra vd., 2017; Keith vd., 2021). Ancak özellikle alt ekstremiteler söz konusu olduğunda kilo ve vücut yağının azaltılmasının çok zor olduğunu belirtmektedir (Reich

Schupke vd., 2017). Çünkü lipödemden etkilenen bölgedeki yağların kaybı zordur (Dudek vd., 2016).

## **Lipödem ve Beslenme**

Kilo kaybı elde etmek için şu anda Akdeniz diyeti (Muscogiuri vd., 2022), aralıklı oruç diyeti (Welton vd., 2020) ve çok düşük kalorili ketojenik diyet (Muscogiuri vd., 2021) gibi çeşitli beslenme stratejileri ve modelleri kullanılmaktadır. Çoğu zaman lipödem tedavisinde en yaygın kullanılan beslenme stratejileri arasında anti-inflamatuar, düşük karbonhidratlı ve ketojenik diyetlerin olduğu belirtilmiştir (Keith vd., 2021). Ayrıca lipödem hastalarında vücut ağırlığının azaltılmasında modifiye edilmiş Akdeniz diyetinin etkinliğini gösteren çalışmada bulunmaktadır (Di Renzo vd., 2021). Buna rağmen, lipödemden kaynaklı yağ dokusu birikiminin beslenme ve egzersiz gibi yaşam tarzı müdahalelerine karşı dirençli olduğu ve hangi beslenme yaklaşımının kullanılması gerektiği konusunda bir fikir birliği olmadığı belirtilmiştir (Herbst vd., 2021). Lipödem tedavisinde genel tıbbi beslenme önerisi olarak düşük rafine karbonhidratları, özellikle ilave şekerlerden fruktoz ve rafine tahıl ürünlerinin, tuzlu ve hayvansal ürünlerin düşük olduğu bir beslenme modelini kapsamaktadır. İşlenmemiş besinleri, çoğunlukla bitki bazlı, farklı renkli sebzeleri, meyveleri (meyve suları hariç), fermente ürünlerini içermesi ve ayrıca baharat olarak çeşitli otların kullanılmasını önermektedir (Ehrlich vd., 2017).



## **Kurkuminin Tanımı ve Özellikleri**

Kurkumin, *Zingiberaceae* ailesinde bulunan, kurkuminoidler sınıflamasında yer alan, *Curcuma Longa L.* (Zerdeçal) rizomlarından elde edilen biyoaktif bir bileşiktir (Zia vd., 2021). Kurkumin ve türevlerinin tarihi geçmiş, Asya'da 2,500 yıldan daha eskiye, özellikle Hint tıbbının gelişmesi ile başlamaktadır. Kurkuminin aktif formu olan *Curcumin Longa L.* ilk kez 1815 yılında izole edilmiştir. Kurkumin bileşiğinin kimyasal yapısı ise, 1910 yılında Polonyalı bilim adamları tarafından açıklanmış ve çizilmiştir. Kurkumin bileşiği herkes tarafından kabul görmüş ve bilim adamları tarafından "Hayatın harika ilacı" şeklinde literatürde yerini almıştır (Sharifi-Rad vd., 2020).

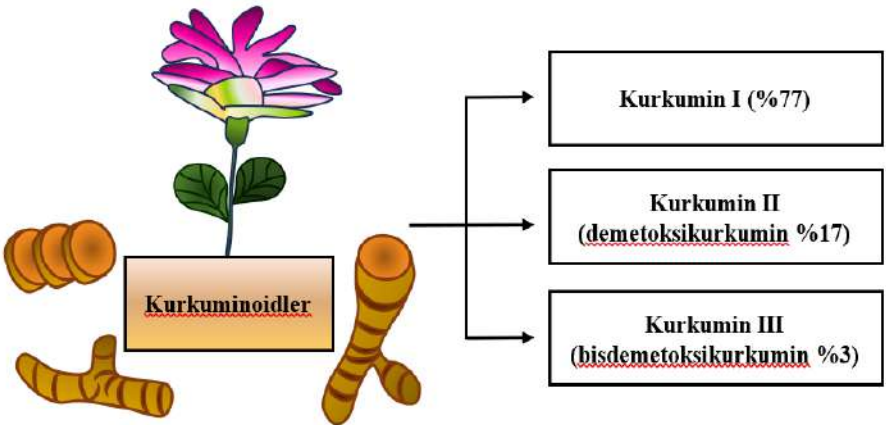
Kurkumin, geçmişten bugüne besinlerde, kozmetik ürünlerde, ilaç yapımında ve sabun yapımında kullanılmaktadır. Ayrıca, mutfaklarda köri, zerdeçal, zencefil gibi baharatların içinde bulunmasından dolayı yemeklerde tat verici olarak işlev göstermektedir. Peynir, tereyağı ve diğer besinlerde renk verici (gıda boyası) olarak kurkumin eklemesi yapılmaktadır. Eski tıp tarihinde de tedavi edici preparatların içinde kurkumine yer verilmiştir ve en çok soğuk algınlığı hastalıklarında kullanılmıştır (Goel vd., 2008).

## **Kurkuminin Yapısı**

Kurkuminin kimyasal yapısı incelendiğinde, doğada üç farklı formda türevinin olduğu görülmüştür: Kurkumin I (%77), Kurkumin II (demetoksikurkumin %17) ve Kurkumin III (bisdemetoksikurkumin %3)'tür. Bu bileşiklere toplu olarak kurkuminoidler denilmektedir

(Şekil 1). Bahsi geçen kurkumin türevlerin arasında üzerinde en çok araştırma yapılan ve antioksidan kapasitesi en yüksek olan Kurkumin I'dir. Kök olarak bulunan kurkuminoidler, içerik açısından *Curcuma Zedoaria*, *Curcuma Longa* ve *Curcuma Aromatika* türleridir (Dei Cas vd., 2019).

Kurkumin hidrofobik yapısından dolayı suda kolayca çözülmemektedir. Organik çözücüler olan aseton, metanol ve etanol gibi çözücülerde çözünme özelliği göstermektedir. Asit veya nötr çözeltilerde baskın keto formunda, alkali çözeltilerde enol formunda ve metal iyon şelatlayıcı özellikleri gösteren bir keto-enol formunda bulunan bileşiklerdir (Barua ve Buragohain, 2021). Kurkumin, iki alfa- ve beta-doymamış karbonil grubu ve iki metoksi fenolden oluşmaktadır. Bünyesinde ağırlıklı olarak monosiklik, terpen, sekiterpen ve turmenol türlerini bulundurmaktadır. Kurkumin bileşiğinin molekül ağırlığı 368,39 g/mol, erime noktası ise 183°'dir (Perrone vd., 2015).



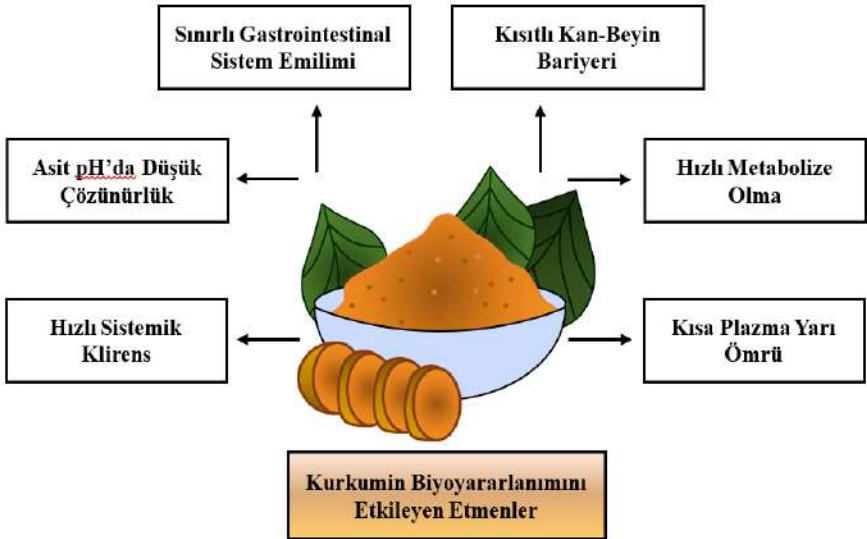
Şekil 1. Kurkuminoid bileşikler (Dei Cas vd., 2019) [Yazarlar tarafından çizilmiştir, özgündür.]

## **Kurkuminin Metabolizması ve Biyoyararlanımı**

Kurkuminin metabolizması, esas olarak üç kurkuminoid türü olan kurdimetoksi ve bisdemetoksi kurkumin karışımları, bunların indirgenme ve konjugasyon tepkimeleriyle olmaktadır. Kurkumin, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH)'a bağlı indirgenme tepkimesi ile dihidrokurkumin ve tetrahidrokurkumini oluşturmaktadır. Kurkuminin indirgeniş metabolitleri, beta-glukuronidaz ile tepkimeye girerek monoglukuronide dönüşmektedir. Sülfataz enzimleri yoluyla bir monosülfati karışık bir sülfat/glukuronid ile konjuge edilmekte ve tepkime sonucunda kurkumin-glukuronosid veya monosülfat ve sülfat/glukuronosid ortaya çıkmaktadır (Chang vd., 2023).

Kurkumin zayıf bir biyoyararlanıma sahiptir. Bu düşük biyoyararlanımının temel sebepleri; düşük çözünürlüğe sahip olma, sınırlı gastrointestinal sistem emilimi, hızlı metabolize olma, hızlı sistemik klirens, kısıtlı kan-beyin bariyeri ve kısa plazma yarı ömrü şeklinde sıralanmaktadır (Şekil 2). Oral yol ile alınan kurkumin, ince bağırsakta, karaciğerde ve böbreklerde hızla kurkumin glukuronid, kurkumin sülfat ve metillenmiş kurkuminlere konjuge olmakta ve sonrasında hızla idrar veya dışkı yoluyla vücuttan uzaklaştırılmaktadır (Stohs vd., 2019). Kurkuminin biyoyararlanımında en zorlayıcı faktör, suda düşük çözünürlüğünün olmasıdır. Kurkumin hidrofobik bir yapıya sahip olup, yağda iyi çözünürlük göstermektedir. Piperin, kersetin ve resveratrol çeşitli besin bileşenleri ile kurkumin beraber tüketimi, kurkuminin oral biyoyararlanımını arttırabilmektedir (Olotu

vd., 2020). Özellikle piperinin kurkuminin biyoyararlanımını iki yolla arttırabileceği düşünülmektedir. İlk yol piperin, safra salınımını uyararak kurkuminin emilimini arttırabilmektedir. Kurkumin yağda çözünen bir moleküldür. Piperin sayesinde yağda çözünen bileşikler safrayı uyararak safra asit salgısı sekresyonunu arttırmakta ve membran geçirgenliğinin artmasına da yardımcı olmaktadır. Piperin aynı zamanda, bağırsaktaki bazı enzimleri inhibe ederek kurkuminin biyoyararlanımını arttırabilmektedir (Balakumar vd., 2022). A vitamini kaynaklarının tüketimi ile de kurkumin biyoyararlanımı artmaktadır. Güncel literatürde kurkuminin yenilikçi formları arasında kurkumin nano emülsiyonu, misel kurkumin ve siklodekstrin kurkumin yer almaktadır. Kurkuminin bu formlarının biyoyararlanımının saf kurkumine oranla daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Sohn vd., 2021).



**Şekil 2. Kurkuminin biyoyararlanımı etkileyen etmenler (Stohs vd., 2019) [Yazarlar tarafından çizilmiştir, özgündür.]**

## **Kurkuminin Kaynakları**

Kurkumin zencefil, zerdeçal, köri tozu, hardal gibi besinlerde bulunmaktadır. Zencefil çok yıllık ve otsu bir bitkidir. Keskin tat ve kokuya sahiptir. Evrensel olarak kabul görmüş besin baharatlarından birisidir (Zhang vd., 2021). Zerdeçal Hindistan, Çin, Polinezya, Malezya, İran ve Güneydoğu Asya’da aromatik uyarıcı, gıda koruyucu ve gıda renklendiricisi olarak yaygın kullanılan bir baharattır. Sağlık üzerine birçok potansiyel etkileri bulunduran bu baharat bilim dünyasında sıkça araştırılmaktadır (Abd El-Hack vd., 2021). Köri, Güney Asya’ya özellikle Hindistan, Sri Lanka ve Bangladeş’e özgü bir baharattır. Körinin kullanımı milattan sonra 1. ve 4. yüzyıla kadar dayanmaktadır. Günümüzde yemeklere baharat olarak, gıda sanayide ise renklendirici ve tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır (Bhusal ve Thakur, 2021). Hardal, bilinen en eski çeşnilerden biri olarak bilinmektedir. Binlerce yıldır dünyada en yaygın olarak yetiştirilen ve çok işlevli bitkilerden biri olarak kabul edilmektedir. Hardal bitkilerinin bilinen ilk çeşitleri ve kullanımı milattan önce 3000’e dayanmaktadır (Lietzow, 2021).

## **Kurkuminin Alım ve Önerileri**

*Curcuma longa L.* kurkuminin aktif formudur ve zerdeçalda yüksek miktarda bulunmaktadır. Zerdeçal baharatı genellikle %2 ila %9 arasında kurkumin içerirken, zerdeçal takviyeleri %95’e kadar kurkumin içerebilmektedir. Dünya Artrit Vakfı, günlük kurkumin alım dozunun günde iki kez 500 mg’lık kurkumin kapsülü alımı olduğunu

önermektedir. Kurkuminin emilimini arttırmaya yardımcı olması için karabiber tüketimi veya yağda çözünen kurkumin veya zerdeçal takviyelerin alınmasının da doğru olabileceği söylenmektedir. Zerdeçal ve kurkumin takviyeleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından “Genel olarak güvenli kabul edilir” şeklinde sınıflandırılmakta ve hem zerdeçalın hem de kurkuminin günde 8 gram (yaklaşık 3 çay kaşığı) kadar tüketildiğinde bile tolere edilebildiğini söylemektedir. Ancak daha yüksek dozda kurkumin ve zerdeçal alımının karın ağrısı, mide bulantısı ve ishal gibi semptomlara sebep olduğu gözlemlenmiştir (Resvito, 2024).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority-EFSA) tarafından düzenlenen “Gıda Katkı Maddeleri ve Gıdaya Eklenen Besin Kaynakları Paneli”, gıda katkı maddesi olarak kullanılan kurkumin (E 100) değerlendirmeye alınmıştır. Çocuklar, yetişkinler ve yaşlılarda kurkumin için Kabul Edilebilir Günlük Alım (ADI) değerinin 3 mg/kg’ın altında olduğu belirlenmiştir (EFSA, 2014). Kurkumin ve kurkuminoidlerin takviyesi için Türkiye’de hazırlanan “Takviye Edici Gıdalarda Kısıtlı Maddeler Listesi”nde 4-10 yaş aralığı için günlük alım dozu maksimum 20 mg/gün, 11 yaş ve üzeri bireyler için ise günlük alım dozu maksimum 600 mg/gün olarak belirlenmiştir (Tarım ve Orman Bakanlığı, 2024).

## **Kurkuminin Lipödem Üzerindeki Potansiyel Etkileri**

### ***Antioksidan ve Anti-inflamatuar etkileri***

Kurkumin güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar aktiviteler gösteren önemli bir fitokimyasaldır. Antioksidan ve anti-inflamatuar

etkilerini içerdiği hidroksil ve metoksi grupları sayesinde göstermektedir. Kurkumin birçok moleküler hedefle sinyal yollarını düzenlemektedir. Janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT) yolağı sinyallerini inhibe ederek, pro-inflamatuar interlökinlerin [interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), interlökin-12 (IL-12) gibi] ve sitokinlerin [(tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi] baskılanmasını sağlamaktadır. Kurkuminin bir başka anti-inflamatuar etkisi ise, peroksisom proliferatör-aktive reseptör-gamma (PPAR- $\gamma$ ) aktivasyonunun indüklemesidir. Ayrıca, siklooksijenaz-2 (COX-2), lipoksijenaz, ksantin oksidaz ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimlerinin aktivitesini aşağı düzenleyerek inflamatuvar yanıtı düzenlemektedir. Bunun sonucunda STAT3 fosforilasyonu ve STAT3 nükleer translokasyonu inhibisyonu meydana gelmektedir. Kurkuminin COX-2 ve iNOS inhibisyonu, nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B) aktivasyonunun da baskılanmasına katkıda bulunmaktadır. NF- $\kappa$ B; IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi pro-inflamatuar sitokinlerin ve inflamatuvar süreçteki enzimlerin (iNOS ve COX-2 gibi) ekspresyonunu uyarıcı bir faktördür. Özellikle TNF- $\alpha$ , hipertansiyon, obezite ve yüksek açlık glikozuyla ilişkili olan çeşitli inflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunu uyarır. Böylece, insülin duyarlılığını azaltmakta, insülin direncine ve bu dirence bağlı gelişen hastalıklara yol açabilmektedir. Kurkumin antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri ile lipödem oluşumunu önleyebilmektedir (Laird vd., 2014; Hussain vd., 2022; Moetlediwa vd., 2023).

Wistar albino sıçanları üzerinde yapılan bir çalışmada, 100 mg/kg dozunda intraperitoneal kurkumin uygulanmıştır. Kurkuminin inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını inhibe ettiği, lenflerdeki inflamatuvar değişikliklerin oluşumunu engellediği ve ödem oluşumunu azalttığı bulunmuştur (Arıkanoğlu vd., 2013). Fare glomerüler mezanjial SV40-MES-13 hücreleri üzerinde kurkumin metabolitinin [C66 (2E,6E)-2,6-bis (2-(tri-florometil) benziliden) sikloheksanon] lipotoksisite üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada ise; 2 saat süresince 2,5 µM, 5 µM ve 10 µM kurkumin metaboliti verilmiştir. Kurkumin metabolitinin NF-κB/JNK aktivasyonunu azalttığı, pro-inflamatuvar sitokinler (IL-6, IL-1β, TNF-α) ile haberci nükleik asit (mRNA) salınımını inhibe ettiği ve anti-inflamatuvar etki gösterdiği de görülmüştür (Ye vd., 2021a). Aynı kurkumin metaboliti kullanılarak yapılan farklı bir çalışmada ise, sıçan embriyonik kalp kökenli H9c2 hücreleri 2 saat boyunca 2,5 µM, 5 µM ve 10 µM dozlarında inkübe edilmiştir. NF-κB, JNK, IL-6, IL-1β, TNF-α, vasküler adhezyon molekülü-1 (VCAM-1), intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve mRNA salınımlarının baskılandığı saptanmıştır (Ye vd., 2021b). Erkek Wistar sıçanlarına 4 hafta süresince günlük 20 mg/kg kurkumin analogu veya 50 mg/kg kurkumin takviyesi oral yolla verilmiştir. Her iki bileşiminde antioksidan ve anti-inflamatuvar etkileri sayesinde vücut ağırlığı ve serum trigliserit seviyeleri ile TNF-α, IL-6, IL-1β, COX-2, VCAM-1 ve ICAM-1'in proteinlerinin ekspresyonlarını azalttığı bulunmuştur (Qian vd., 2015).



Kurkumin, inflamatuvar sinyalleri ve Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1'in (Keap1) ekspresyonunu engellemektedir. Ayrıca, nükleer faktör eritroid 2 (NF-E2) ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) ve hem oksijenaz-1 (HO-1) salımını uyarmaktadır. Antioksidan yanıt elemanlarının (ARE) alt kümesinden oluşan NF-E2 bağlanma bölgesine bağlanarak antioksidan enzimlerin (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) salımını uyarmakta ve serbest radikallere karşı da antioksidan etki göstermektedir (Laird vd., 2014; Cannataro ve Cione, 2022; Hussain vd., 2022). Şekil 3 de kurkuminin lipödem üzerindeki potansiyel antioksidan ve anti-inflamatuvar etkileri gösterilmektedir (Laird vd., 2014; Cannataro ve Cione, 2022; Hussain vd., 2022; Moetlediwa vd., 2023). Kurkuminin antioksidan ve anti-inflamatuvar etkileri literatürle de uyumludur. Kurkuminin oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkisini değerlendiren 4 randomize kontrollü (3'ü çift kör iken 1'i tek kör) çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde; 308 katılımcı dahil edilip, ortalama 67 gün boyunca 645 mg/24 saat olacak şekilde kurkumin takviyesi yapılmıştır. Toplam antioksidan kapasitesinin arttığı ve malondialdehit konsantrasyonunu azaldığı saptanmıştır (Jakubczyk vd., 2020). Sıçanlarda karragenan kaynaklı pençe ödeminde kurkumin nanopartiküllerinin *in vivo* etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; kurkumin nanopartiküllerinin pençe ödeminin azalttığı ve 24 saat sonra maksimum inhibisyon seviyesine (%81) ulaştığı saptanmıştır. Geleneksel kurkumin ve kurkumin nanopartiküllerinin, akut inflamasyonda antioksidan etkiler gösterdiği ve kurkumin nanopartikülleri için etkilerin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Kurkumin nanopartiküllerinin pro-oksidan belirteçleri 0,4 kat azalttığı, antioksidan belirteçleri ise 0,3 kat artırdığı bulunmuştur (Boarescu vd., 2021). Kurkuminin antioksidan ve anti-inflamatuar etkilerini araştıran başka bir çalışmada ise; sıçanlara 1 mg/kg veya 5 mg/kg dozlarında kurkumin tedavileri verilmiştir. IL-6, NF-κB, ICAM-1, süperoksit dismutaz ve miyeloperoksidaz (MPO) parametreleri ölçülmüştür.

Kurkumin tedavisi ile inflammatuar belirteçlerin (MPO, IL-6 ve ICAM-1) iyileştiği ve antioksidan enzim olan süperoksit dismutaz aktivitesinin NF-κB ile paralel olarak arttığı bulunmuştur. Kurkuminin antioksidan ve anti-inflamatuar etkilerini NF-κB yolunu inhibe ederek gösterdiği gözlenmiştir (Fan vd., 2015).

Kurkuminoidlerin anti-inflamatuar etkilerini belirlemek için yapılan bir çalışmada; 25-30 g ağırlığındaki erkek İsviçre fareleri ilk olarak kroton yağı uygulamasından 1 saat öncesinde gavaj yoluyla oral olarak tedavi alanlar ve kroton yağı uygulamasından hemen sonra topikal tedavi alanlar olmak üzere iki gruba bölünmüştür.

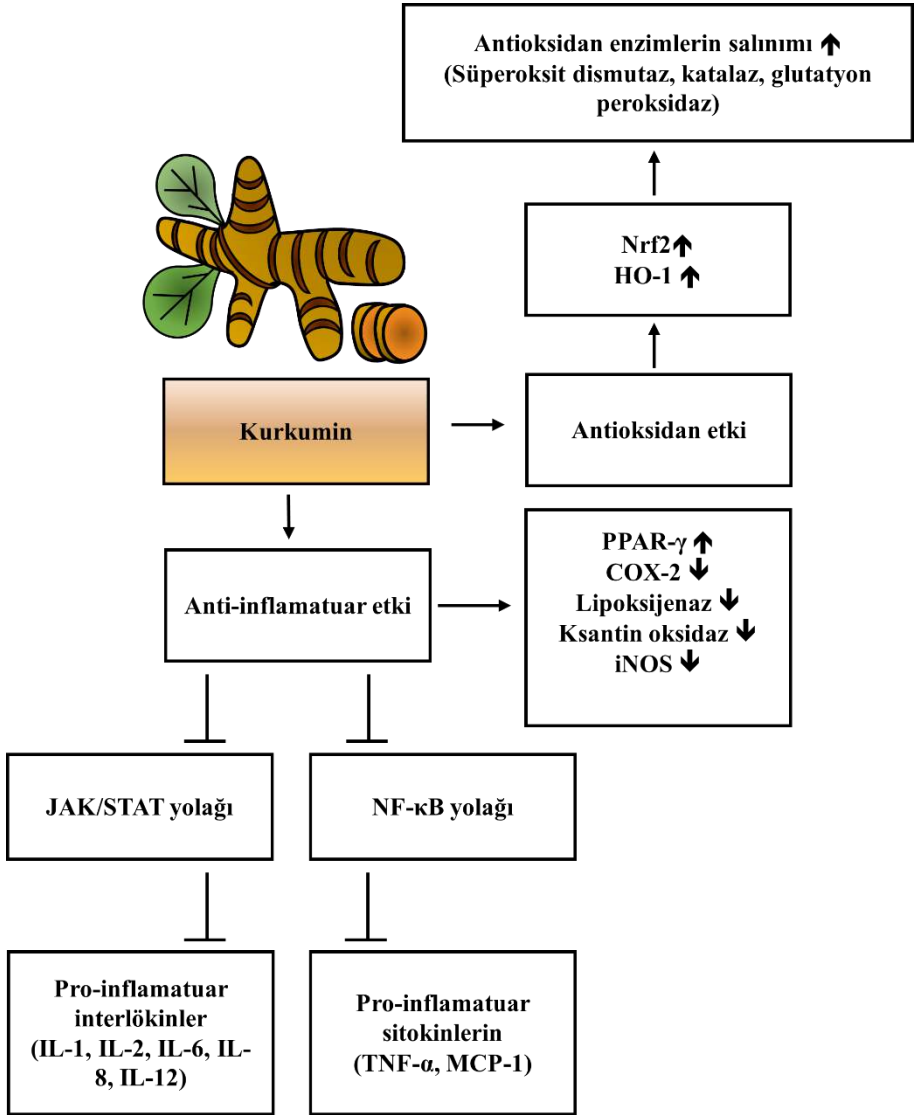
Daha sonrasında kendi içerisinde topikal grubu; (1) Cilt inflamasyonu olan, (2) Cilt inflamasyonu olmayan, (3) Çeşitli dozlarda (0,50 mg/kulak, 0,25 mg/kulak, 0,125 mg/kulak, 0,0625 mg/kulak ve 0,03125 mg/kulak) serbest kurkuminoidlerle (Cur) topikal tedavi uygulanan, (4) Çeşitli dozlarda (0,50 mg/kulak, 0,25 mg/kulak, 0,125 mg/kulak, 0,0625 mg/kulak ve 0,03125 mg/kulak) kurkuminoidler (kurkumin, demetoksikurkumin ve bisdemetoksikurkumin) içeren poli(vinil pirolidon) nanopartikülleri (Nano-cur) ile topikal tedavi uygulanan ve (5) 1,0 mg/kulak dozunda

anti-inflamatuar ilaç (Indo) ile topikal tedavi uygulanan olmak üzere çeşitli gruplara ayrılmıştır.

Topikal olarak uygulanan tedaviler kroton yağı uygulamasından hemen sonra yapılmıştır. Oral tedavi grubu ise; (1) Cilt inflamasyonu olan, (2) Cilt inflamasyonu olmayan, (3) 100 mg/kg, 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarında Cur ile oral tedavi uygulanan, (4) 12,5 mg/kg, 25 mg/kg ve 50 mg/kg dozlarında Nano-cur ile oral tedavi uygulanan ve (5) 5,0 mg/kg dozunda anti-inflamatuar ilaç (Indo) ile oral tedavi uygulanan olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır.

Topikal olarak uygulanan her iki preparatın perkütanöz geçirgenliğinin benzer olduğu görülmüştür. Oral Nano-cur uygulamasının, Cur'dan daha yüksek bir anti-inflamatuar etki gösterdiği belirlenmiştir.

Aynı dozda topikal Cur ve Nano-cur uygulamalarının, benzer şekilde inflamatuvar ve oksidatif yanıtları inhibe ettiği bulunmuştur. Oral Nano-cur uygulamasının, Cur'dan sekiz kat daha düşük dozlarda bu tür yanıtları baskıladığı da elde edilen başka bir sonuçtur. Ayrıca, Nano-cur'un Cur'a kıyasla daha iyi biyoyararlanımının olduğu da gösterilmiştir (Lima vd., 2021).



**Şekil 3. Kurkuminin lipödem üzerindeki antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri (Laird vd., 2014; Cannataro ve Cione, 2022; Hussain vd., 2022; Moetlediwa vd., 2023) [Yazarlar tarafından çizilmiştir, özgündür.]**

### ***Anti-ödem etkisi***

Kurkumin antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri sayesinde ödem varlığını ve oluşumunu azaltmaktadır. Kurkuminin nitrik oksit (NO), TNF- $\alpha$  ve interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) gibi inflamatuvar belirteçlerin üretimini engellediği; inflamatuvar süreçte genlerin ifadesini düzenleyen NF- $\kappa$ B aktivasyonunu bastırdığı; inflamasyonla ilişkili COX-2 ve iNOS enzimlerinin aktivitesini inhibe ettiği böylece inflamasyona bağlı ödem oluşumunu azalttığı bilinmektedir (Phumsuay vd., 2020; Moetlediwa vd., 2023).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışma; 25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarında verilen kurkuminin karragenanın neden olduğu ödemi inhibe ettiğini bildirmiştir. Ayrıca, düşük kurkumin dozlarının (25-100 mg/kg) %30.43-34.88 oranlarında, daha yüksek dozların ise %32.61-58.97 oranlarında inhibisyona neden olduğu saptanmıştır (Buadonpri vd., 2009). Hem *in vitro* hem de *in vivo* ortamda yapılan bir çalışmada kurkumin ve kurkumin diglutarik asitin etkileri incelenmiştir. Anti-inflamatuar bir ajan olan kurkumin diglutarik asitin (1  $\mu$ M, 5  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 20  $\mu$ M ve 50  $\mu$ M), RAW 264.7 fare makrofaj hücre hattında artmış NO, IL-6, TNF- $\alpha$ , iNOS ve COX-2 ekspresyonunu azalttığı ve mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) aktivitesini kurkumine göre daha fazla inhibe ettiği bulunmuştur. Ayrıca, karragenan ile indüklenen fare pençe ödemi modeliyle oluşturan *in vivo* ortamda ise 50 mg/kg, 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarında oral kurkumin diglutarik asit uygulamasının farelerde doza bağlı bir şekilde kurkumin ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek anti-inflamatuar etkiler

gösterdiği ve dokularda ödemi azalttığı görülmüştür (Phumsuay vd., 2020). Lima vd. (2021) tarafında *in vivo* ortamda yapılan bir çalışmada ise; inflamasyon sonucunda artan ödemi farklı konsantrasyonlarda (0,5 mg/kulak, 0,25 mg/kulak ve 0,125 mg/kulak) verilen serbest kurkuminoid takviyesinin sırasıyla %53, %71 ve %58 oranlarında azalttığı bulunmuştur.

Aynı çalışmada ayrıca, aynı konsantrasyonlarda verilen kurkumin, demetoksikurkumin ve bisdemetoksikurkumin içeren poli(vinil pirolidon) nanopartiküllerinin de sırasıyla %69, %91 ve %66 oranlarında düşürdüğü tespit edilmiştir. Oral olarak alınan 400 mg/kg serbest kurkuminoid ve 50 mg/kg kurkumin, demetoksikurkumin ve bisdemetoksikurkumin içeren poli(vinil pirolidon) nanopartikülleri takviyelerinin de ödem oluşumunu sırasıyla %47 ve %38 oranlarında azalttığı gözlenmiştir.

### ***Anti-insülin direnci etkisi***

İnsülin duyarlılığının azalması, insülin-insülin reseptörü uyumunun bozulması, insülin hormonunun işlevini gerçekleştirememesi sonucu insülin direnci gelişmektedir. Böylece, vücutta lipogenez ve adiipoz dokuda yağ dokusu birikimi artmaktadır. Ayrıca, insülin direncinin varlığı ödem oluşumunu etkilemekte ve lipödem gelişimi tetikleyebilmektedir (Buso vd., 2019).

Kurkumin mitokondriyal disfonksiyona bağlı gelişen oksidatif stresi ve reaktif oksijen türevlerini de azaltmaktadır. Böylelikle, inflamatuvar sitokin salınımı engellenmekte ve pankreasta beta hücre disfonksiyonunu da önlenip insülin direncini durdurmaktadır.

Bunun yanı sıra, leptin ve rezistin gibi adipokinlerin salınımını azaltırken, adiponektin gibi insülin duyarlılığını artıran adipokinlerin salınımını uyarmaktadır. Ayrıca, insülin sinyal yollarını modüle etmektedir. İnsülin duyarlılığının ile insülin-insülin reseptörü uyumunun artırılması insülin direncini baskılamakta ve buna bağlı tetiklenen lipödem oluşumunu azaltmaktadır (Ghorbani vd., 2014; Hussain vd., 2022; Moetlediwa vd., 2023). Şekil 4 de kurkuminin lipödem oluşumundaki üzerindeki anti-insülin direnci etkileri gösterilmektedir (Ghorbani vd., 2014; Buso vd., 2019; Hussain vd., 2022; Moetlediwa vd., 2023).

Kurkuminin insülin direncini azaltıcı etkisi literatürde birçok çalışmada belirtilmektedir. Erkek Sprague Dawley sıçanları üzerinde yapılan bir çalışmada; 15 gün süresince oral olarak 80 mg/kg kurkumin takviyesi verilmiştir. Kurkumin anti-inflamatuar etki gösterip TNF- $\alpha$  seviyelerini, anti-lipolitik etki göstererek de plazma serbest yağ asitleri seviyelerini azalttığı gözlenmiştir.

Ayrıca, hiperglisemiye düşürdüğü, glikoz toleransını artırdığı, insülin duyarlılığını geliştirdiği ve anti-insülin direnci etki gösterdiği saptanmıştır (El-Moselhy vd., 2011).

Erkek C57BL/6 fareleri üzerinde yapılan bir çalışmada ise; birinci gruba 13 hafta süresince 100 mg/kg/gün kurkumin metaboliti [Kurkumin 5-8 (CUR5-8)] verilirken ikinci gruba da 100 mg/kg/gün kurkumin karıştırılmış yem tükettirilmiştir.

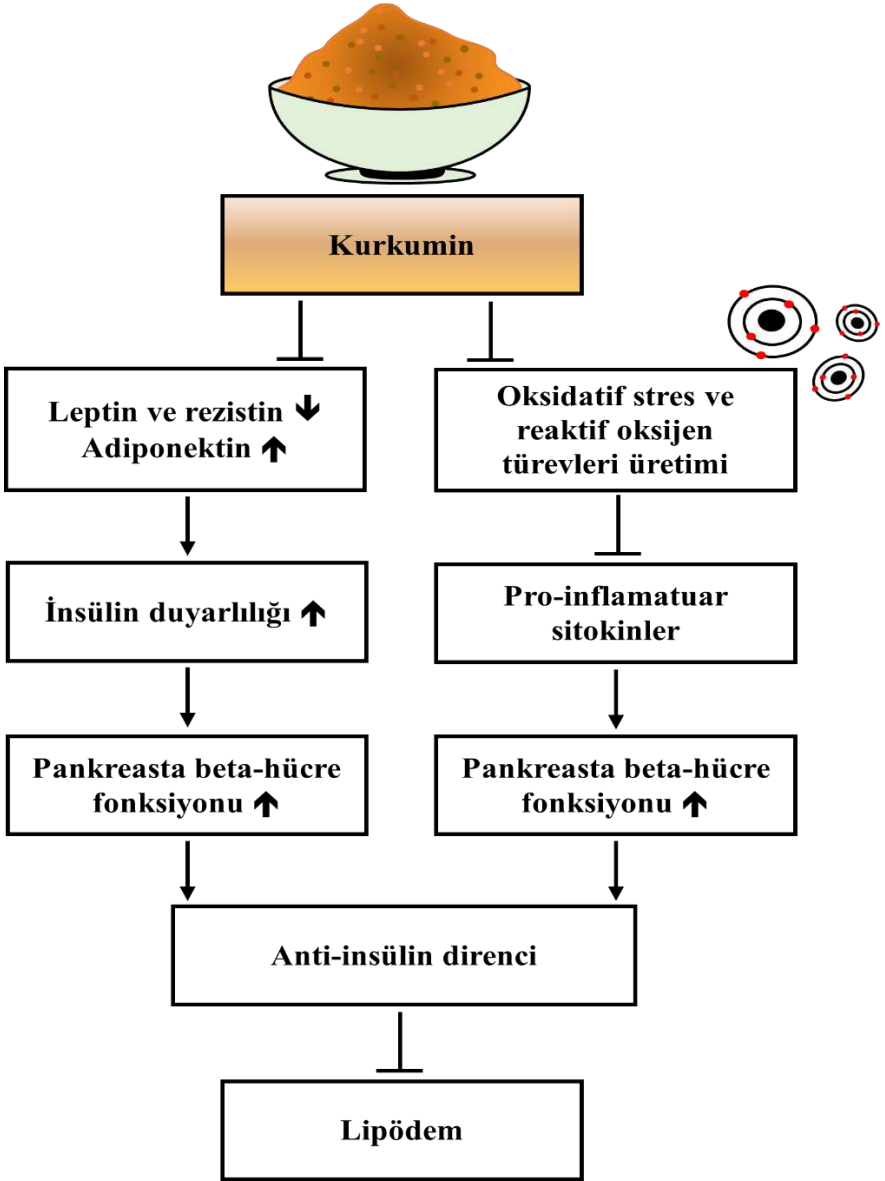
Kurkumin metaboliti ve kurkuminin, insülin duyarlılığını iyileştirdiği, serum insülin seviyelerini düşürdüğü ve HOMA-IR indeksini azaltarak insülin direncini tersine çevirdiği bulunmuştur. Bunların yanı sıra, trigliserit birikimini azalttığı da görülmüştür. CUR5-8'in etkilerinin daha anlamlı olduğu saptanmıştır (Lee vd., 2020).

Kurkuminin IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ile insülin direnci üzerindeki terapötik etkilerini inceleyen bir çalışmada; 90 yetişkin Wistar sıçanı kontrol ve tedavi grupları olmak üzere gruplandırılmıştır. On dört gün boyunca kurkumin (100 mg/kg ve 300 mg/kg) tedavisi uygulanmıştır.

Kurkumin tedavisinin insülin duyarlılığını indüklediği, IL-6 ve CRP seviyelerini düşürdüğü saptanmıştır. Böylece, insülin direncini hafifletmiştir (Mohammadi vd., 2017).

Xie vd. (2021) tarafından yapılan bir çalışmada; 4 hafta süresince oral kurkumin (200 mg/kg/gün) tedavisinin oksidatif stresi baskıladığı, ödemi azalttığı, kan şekeri regülasyonu sağladığı ve Nrf2 yolunu aktive ettiği gözlenmiştir.





Şekil 4. Kurkuminin lipödem üzerindeki anti-insülin direnci etkileri (Ghorbani vd., 2014; Buso vd., 2019; Hussain vd., 2022; Moetlediwa vd., 2023) [Yazarlar tarafından çizilmiştir, özgündür.]

### ***Anti-obezite etkisi***

Obezite, lenfödem için önemli bir risk faktörüdür. Obezite özellikle sekonder lenfödem riskini üç kata kadar artırmaktadır. Beden kütle indeksi  $60 \text{ kg/m}^2$ 'nin üzerinde olan kişilerde yetersiz lenf akışı bulunmaktadır. Yağ dokusu lenf damarlarını fiziksel olarak sıkıştırmakta ve lokal inflamasyonu tetiklemektedir. Obezitenin hem birincil hem de ikincil lenfödem tedavilerini güçlü bir şekilde etkilediği ve dolayısıyla olumsuz bir prognostik faktör oluşturduğu kanıtlanmıştır (Bonetti vd., 2022). Lenfödem, lenfatik sistemde doğuştan veya sonradan oluşan hasar nedeniyle dokulardaki sıvı tutulumu ve şişmelerdir. Lenfödemden kaynaklanan aşırı doku sıvısı, lipödem yağında zaten mevcut olan sıvıya eklenirken, aynı zamanda da lipödem yağ yüküne ek olarak yağ kütlesinin ekstra büyümesine de neden olmaktadır. Böylece, lipödem oluşumunu etkilemektedir (Torre vd., 2018).

Kurkumin obezite oluşumunu neden olan inflamatuvar sitokinleri, mediatörleri ve yolakları baskılayarak lipödem oluşumunu artıran obeziteyi azaltmaktadır. Ayrıca, azalmış yağ asidi beta-oksidasyonunu artırmakta, adipositler başta olmak üzere tüm dokulardaki lipolizi uyarmakta, lipogenezi baskılamakta ve yağ birikimini azaltmaktadır. Anti-obezite etkisi ile lipödem oluşumu da azaltılabilmektedir (Ghorbani vd., 2014; Moetlediwa vd., 2023). Şekil 5 de kurkuminin lipödem oluşumundaki potansiyel anti-obezite etkileri gösterilmektedir (Ghorbani vd., 2014; Torre vd., 2018; Bonetti vd., 2022; Moetlediwa vd., 2023).

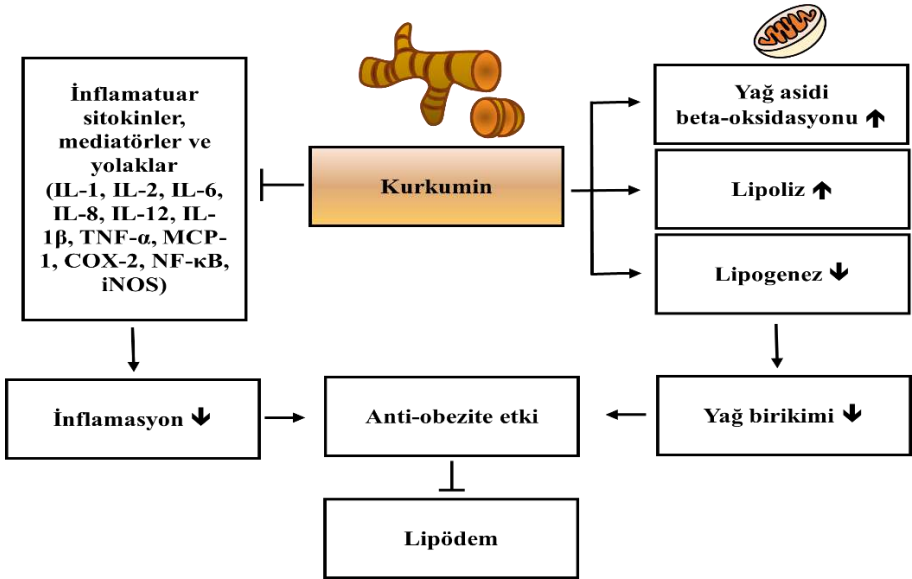
Kurkumin ve obezite üzerindeki etkileri literatürdeki sistematik derleme, randomize kontrollü ve meta-analiz çalışmalarıyla da benzerdir. 18 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında; kurkumin alımının beden kütle indeksini %37, vücut ağırlığını %23, bel çevresini %25, leptin seviyelerini %97 oranların azalttığı ve adiponektin seviyelerini %105 oranında artırdığı belirlenmiştir. Kalça oranı üzerinde ise anlamlı bir etkisinin olmadığını bulunmuştur (Akbari vd., 2019).

11 çalışmanın dahil edildiği toplamda 876 katılımcının katıldığı randomize kontrollü çalışmaların sistematik derleme ve meta-analizinin yapıldığı başka bir çalışmada; kurkumin takviyesinin vücut ağırlığını ortalama 1,14 kg ve beden kütle indeksini ortalama 0,48 kg/m<sup>2</sup> azalttığı hesaplanmıştır. Ancak kurkumin takviyesinin bel çevresi üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamamışken, alt grup analizlerinde kurkuminin bel çevresi üzerindeki etkisinin  $\geq 1000$  mg/gün kurkumin reçete edilen çalışmalarda,  $\geq 8$  hafta müdahale süresi olan çalışmalarda ve kilolu denekler üzerinde yapılan çalışmalarda önemli olduğu görülmüştür (Mousavi vd., 2020).

Farklı bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmada; kurkumin/zerdeçal takviyesinin obezite, leptin ve adiponektin üzerindeki etkisi araştırılmıştır. 3691 kişiden oluşan 60 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiştir. Kurkumin/zerdeçal takviyesinin vücut ağırlığını ortalama 0,82 kg, beden kütle indeksini ortalama 0,30 kg/m<sup>2</sup>, bel çevresini ortalama 1,31 cm, vücut yağ yüzdesini ortalama %0,88 ve leptin seviyelerini ortalama 4,46 ng/ml azalttığı görülürken

adiponektin seviyelerinin ortalama 2,48 µg/ml arttığı belirlenmiştir (Dehzad vd., 2023).

Unhapipatpong vd. (2023) yapmış oldukları şemsiye derleme ve randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde; kurkumin takviyesinin, beden kütle indeksi, vücut ağırlığı ve bel çevresini sırasıyla ortalama 0,24 kg/m<sup>2</sup>, ortalama 0,59 kg ve ortalama 1,32 cm azalttığı ölçülmüştür. Biyoyararlanımları artırılmış formlarında ise, beden kütle indeksi (0,26 kg/m<sup>2</sup>), vücut ağırlığı (0,80 kg) ve bel çevresi (1,41 cm) değerlerini daha fazla azalttığı tespit edilmiştir. Kurkumin obezite ile ilişkili belirteçleri etkileyerek potansiyel anti-obezite etkiler göstermektedir.



**Şekil 5. Kurkuminin lipödem üzerindeki anti-obezite etkileri (Ghorbani vd., 2014; Torre vd., 2018; Bonetti vd., 2022; Moetlediwa vd., 2023) [Yazarlar tarafından çizilmiştir, özgündür.]**

## SONUÇ

Kurkumin terapötik etkilere sahip olan güçlü bir biyoaktif bileşiktir. Antioksidan, anti-inflamatuar, anti-obezite, anti-ödem ve insülin direncini azaltıcı etkileri ile başta lipödem olmak üzere birçok hastalık üzerinde koruyucu ve tedavi edici potansiyel etkiler gösterebilmektedir. Sağlıklı beslenmenin ve özellikle Akdeniz tipi beslenme modeli temelinde sağlıklı baharatların tüketilmesi yer almaktadır. Kurkumin ve metabolitlerinden zengin olan zerdeçal, zencefil, köri gibi baharatların tüketimine günlük beslenmede yer verilmesi, sahip olduğu potansiyel etkilerinden yararlanabilmek açısından oldukça önemlidir. Kurkumin ile lipödem arasındaki ilişkiyi ve potansiyel etki mekanizmalarını belirleyen geniş ölçekli, prospektif, klinik ve insan çalışmaları planlanmalıdır.

## KAYNAKÇA

- Abd El-Hack, M. E., El-Saadony, M. T., Swelum, A. A., Arif, M., Abo Ghanima, M. M., Shukry, ... & El-Tarabily, K. A. (2021). Curcumin, the active substance of turmeric: its effects on health and ways to improve its bioavailability. *Journal of The Science of Food and Agriculture*, 101(14), 5747-5762. Doi: 10.1002/jsfa.11372
- Akbari, M., Ghayour-Mobarhan, M., Ferns, G., & Asemi, Z. (2019). The effects of curcumin on weight loss among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 439144. Doi: 10.3389/fphar.2019.00649
- Alcolea, J. M., Alonso, A. B., Arroyo, B. A., Domingo, P., Garcia, G. A., Graells, G. M., ... & Alvarez Jr, M. (2019). Consensus Document on Lipedema 2018. Includes Current Status of Lipedema.
- Allen, E. V., Hines, E. A., & Hines, E. A. (1940). Lipedema of the legs: a syndrome characterized by fat legs and orthostatic edema. *In Proceeding of The Staff Meetings Mayo Clinic*, 15(15), 184-187.
- Amato, A. C. M., & Benitti, D. A. (2021). Lipedema can be treated non-surgically: a report of 5 cases. *The American Journal of Case Reports*, 22, e934406-1. Doi: 10.12659/AJCR.934406
- Arikanoğlu, Z., Türkoğlu, A., Ülger, B. V., Uslukaya, Ö., Yüksel, H., Tekin, R., ... & Keleş, A. The Role of Curcumin in Bacterial Translocation and Inflammatory Response in an Experimental

- Intestinal Obstruction Models in Rats. *European Journal of Surgical Oncology*, 4(1), 15-22.
- Balakumar, P., Alqahtani, T., Alqahtani, A., Lakshmiraj, R. S., Singh, G., Rupeshkumar, M., ... & Sundram, K. (2022). A Unifying Perspective in Blunting the Limited Oral Bioavailability of Curcumin: A Succinct Look. *Current Drug Metabolism*, 23(11), 897-904. Doi: 10.2174/1389200223666220825101212
- Barua, N., & Buragohain, A. K. (2021). Therapeutic Potential of Curcumin as an Antimycobacterial Agent. *Biomolecules*, 11(9), 1278. Doi: 10.3390/biom11091278
- Bhusal, D., & Thakur, D. P. (2021). Curry Leaf: A Review. *Reviews in Food and Agriculture*, 2(1), 36-38. Doi: 10.26480/rfna.01.2021.36.38
- Boarescu, I., Boarescu, P. M., Pop, R. M., Bocşan, I. C., Gheban, D., Râjnoveanu, R. M., ... & Bolboacă, S. D. (2021). Curcumin Nanoparticles Enhance Antioxidant Efficacy of Diclofenac Sodium in Experimental Acute Inflammation. *Biomedicines*, 10(1), 61. Doi: 10.3390/biomedicines10010061
- Bonetti, G., Dhuli, K., Michelini, S., Michelini, S., Michelini, S., Ricci, M., ... & Bertelli, M. (2022). Dietary supplements in lymphedema. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 63(2 Suppl 3), E200. Doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2761

- Buadonpri, W., Wichitnithad, W., Rojsitthisak, P., & Towiwat, P. (2009). Synthetic curcumin inhibits carrageenan-induced paw edema in rats. *Journal of Health Research*, 23(1), 11-16.
- Buck, D. W., & Herbst, K. L. (2016). Lipedema: a relatively common disease with extremely common misconceptions. *Plastic and Reconstructive Surgery–Global Open*, 4(9), e1043. Doi: 10.1097/GOX.0000000000001043
- Buso, G., Depairon, M., Tomson, D., Raffoul, W., Vettor, R., & Mazzolai, L. (2019). Lipedema: a call to action!. *Obesity*, 27(10), 1567-1576. Doi: 10.1002/oby.22597
- Cannataro, R., & Cione, E. (2022). Nutritional Supplements and Lipedema: Scientific and Rational Use. *Nutraceuticals*, 2(4), 270-277. Doi: 10.3390/nutraceuticals2040020
- Chang, R., Chen, L., Qamar, M., Wen, Y., Li, L., Zhang, J., ... & Jafari, S. M. (2023). The bioavailability, metabolism and microbial modulation of curcumin-loaded nanodelivery systems. *Advances in Colloid and Interface Science*, 318, 102933. Doi: 10.1016/j.cis.2023.102933
- Damstra, R. J., Halk, A. B., Damstra, R. J., Halk, B., van den Berg, J. P., Born, Y., ... & Urgert, M. C. (2017). The Dutch lymphedema guidelines based on the International Classification of Functioning, Disability, and Health and the chronic care model. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 5(5), 756-765. Doi: 10.1016/j.jvsv.2017.04.012
- de Godoy, L. M. P., Godoy, M. D. F. G., & de Godoy, J. M. P. (2022). Lipedema in male progressing to subclinical and clinical



- systemic lymphedema. *Journal of Medical Cases*, 13(6), 249.  
Doi: 10.14740/jmc3806
- Dehzad, M. J., Ghalandari, H., Nouri, M., & Askarpour, M. (2023). Effects of curcumin/turmeric supplementation on obesity indices and adipokines in adults: A grade-assessed systematic review and dose–response meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytotherapy Research*, 37(4), 1703-1728. Doi: 10.1002/ptr.7800
- Dei Cas, M., & Ghidoni, R. (2019). Dietary Curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential. *Nutrients*, 11(9), 2147. Doi: 10.3390/nu11092147
- Di Renzo, L., Cinelli, G., Romano, L., Zomparelli, S., Lou De Santis, G., Nocerino, P., ... & De Lorenzo, A. (2021). Potential effects of a modified Mediterranean diet on body composition in lipoedema. *Nutrients*, 13(2), 358. Doi: 10.3390/nu13020358
- Dudek, J. E., Białaszek, W., & Ostaszewski, P. (2016). Quality of life in women with lipoedema: a contextual behavioral approach. *Quality of Life Research*, 25, 401-408. Doi: 10.1007/s11136-015-1080-x
- Ehrlich, C., Iker, E., & Herbst, K. L. (2017). Lymphedema and Lipedema Nutrition Guide: foods, vitamins, minerals, and supplements. *Lymph Notes*.
- El-Moselhy, M. A., Taye, A., Sharkawi, S. S., El-Sisi, S. F., & Ahmed, A. F. (2011). The antihyperglycemic effect of curcumin in high fat diet fed rats. Role of TNF- $\alpha$  and free fatty acids. *Food and*

- Chemical Toxicology*, 49(5), 1129-1140. Doi: 10.1016/j.fct.2011.02.004
- European Food Safety Authority. (2014). Refined exposure assessment for curcumin (E 100). *EFSA Journal*, 12(10), 3876. Doi: 10.2903/j.efsa.2014.3876
- Fan, Z., Yao, J., Li, Y., Hu, X., Shao, H., & Tian, X. (2015). Anti-inflammatory and antioxidant effects of curcumin on acute lung injury in a rodent model of intestinal ischemia reperfusion by inhibiting the pathway of NF-Kb. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(4), 3451.
- Forner Cordero, I., Szolnok, G., Forner Cordero, A., & Kemény, L. (2012). Lipedema: an overview of its clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disproportional fatty deposition syndrome—systematic review. *Clinical Obesity*, 2(3-4), 86-95. Doi: 10.1111/j.1758-8111.2012.00045.x
- Ghorbani, Z., Hekmatdoost, A., & Mirmiran, P. (2014). Anti-hyperglycemic and insulin sensitizer effects of turmeric and its principle constituent curcumin. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 12(4), 1-9. Doi: 10.5812/ijem.18081
- Goel, A., Kunnumakkara, A. B., & Aggarwal, B. B. (2008). Curcumin as “Curecumin”: from kitchen to clinic. *Biochemical Pharmacology*, 75(4), 787-809. Doi: 10.1016/j.bcp.2007.08.016
- Halk, A. B., & Damstra, R. J. (2017). First Dutch guidelines on lipedema using the international classification of functioning,

- disability and health. *Phlebology*, 32(3), 152-159. Doi: 10.1177/02683555166394
- Herbst, K. L., Kahn, L. A., Iker, E., Ehrlich, C., Wright, T., McHutchison, L., ... & Larson, E. (2021). Standard of care for lipedema in the United States. *Phlebology*, 36(10), 779-796. Doi: 10.1177/02683555211015887
- Hussain, Y., Khan, H., Alotaibi, G., Khan, F., Alam, W., Aschner, M., ... & Saso, L. (2022). How curcumin targets inflammatory mediators in diabetes: therapeutic insights and possible solutions. *Molecules*, 27(13), 4058. Doi: 10.3390/molecules27134058
- Jakubczyk, K., Drużga, A., Katarzyna, J., & Skonieczna-Żydecka, K. (2020). Antioxidant potential of Curcumin-A meta-analysis of randomized clinical trials. *Antioxidants*, 9(11), 1092. Doi: 10.3390/antiox9111092
- Keith, L., Seo, C. A., Rowsemitt, C., Pfeffer, M., Wahi, M., Staggs, M., ... & Carmody, M. (2021). Ketogenic diet as a potential intervention for lipedema. *Medical Hypotheses*, 146, 110435. Doi: 10.1016/j.mehy.2020.110435
- Laird, M. D., Sukumari-Ramesh, S., Swift, A. E., Meiler, S. E., Vender, J. R., & Dhandapani, K. M. (2010). Curcumin attenuates cerebral edema following traumatic brain injury in mice: a possible role for aquaporin-4?. *Journal of Neurochemistry*, 113(3), 637-648. Doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06630.x

- Lee, E. S., Kwon, M. H., Kim, H. M., Woo, H. B., Ahn, C. M., & Chung, C. H. (2020). Curcumin analog CUR5–8 ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in mice with high-fat diet-induced obesity. *Metabolism*, *103*, 154015. Doi: 10.1016/j.metabol.2019.154015
- Lietzow, J. (2021). Biologically active compounds in mustard seeds: A toxicological perspective. *Foods*, *10*(9), 2089. Doi: 10.3390/foods10092089
- Lima, E. P., Gonçalves, O. H., Ames, F. Q., Castro-Hoshino, L. V., Leimann, F. V., Cuman, R. K., ... & Bersani-Amado, C. A. (2021). Anti-inflammatory and antioxidant activity of nanoencapsulated curcuminoids extracted from *Curcuma longa* L. in a model of cutaneous inflammation. *Inflammation*, *44*, 604-616. Doi: 10.1007/s10753-020-01360-4
- Moetlediwa, M. T., Ramashia, R., Pheiffer, C., Titinchi, S. J., Mazibuko-Mbeje, S. E., & Jack, B. U. (2023). Therapeutic effects of curcumin derivatives against obesity and associated metabolic complications: a review of in vitro and in vivo studies. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(18), 14366. Doi: 10.3390/ijms241814366
- Mohammadi, S., Bardei, L. K., Hojati, V., Ghorbani, A., & Nabiuni, M. (2017). Anti-inflammatory effects of curcumin on insulin resistance index, levels of interleukin-6, C-reactive protein, and liver histology in polycystic ovary syndrome-induced rats. *Cell Journal (Yakhteh)*, *19*(3), 425. Doi: 10.22074/cellj.2017.4415

- Mousavi, S. M., Milajerdi, A., Varkaneh, H. K., Gorjipour, M. M., & Esmailzadeh, A. (2020). The effects of curcumin supplementation on body weight, body mass index and waist circumference: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *60*(1), 171-180. Doi: 10.1080/10408398.2018.1517724
- Muscogiuri, G., El Ghoch, M., Colao, A., Hassapidou, M., Yumuk, V., & Busetto, L. (2021). European guidelines for obesity management in adults with a very low-calorie ketogenic diet: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Facts*, *14*(2), 222-245. Doi: 10.1159/000515381
- Muscogiuri, G., Verde, L., Sulu, C., Katsiki, N., Hassapidou, M., Frias-Toral, E., ... & Barrea, L. (2022). Mediterranean diet and obesity-related disorders: what is the evidence?. *Current Obesity Reports*, *11*(4), 287-304. Doi: 10.1007/s13679-022-00481-1
- Olotu, F., Agoni, C., Soremekun, O., & Soliman, M. E. (2020). An update on the pharmacological usage of curcumin: has it failed in the drug discovery pipeline?. *Cell Biochemistry and Biophysics*, *78*(3), 267-289. Doi: 10.1007/s12013-020-00922-5
- Perrone, D., Ardito, F., Giannatempo, G., Dioguardi, M., Troiano, G., Lo Russo, L., ... & Lo Muzio, L. (2015). Biological and therapeutic activities and anticancer properties of curcumin. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *10* (5), 1615-1623. Doi: 10.3892/etm.2015.2749

- Phumsuay, R., Muangnoi, C., Dasuni Wasana, P. W., Vajragupta, O., Rojsitthisak, P., & Towiwat, P. (2020). Molecular insight into the anti-inflammatory effects of the curcumin ester prodrug curcumin diglutaric acid in vitro and in vivo. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(16), 5700. Doi: 10.3390/ijms21165700
- Qian, Y., Zhong, P., Liang, D., Xu, Z., Skibba, M., Zeng, C., ... & Liang, G. (2015). A newly designed curcumin analog Y20 mitigates cardiac injury via anti-inflammatory and anti-oxidant actions in obese rats. *PLoS One*, *10*(3), e0120215. Doi: 10.1371/journal.pone.0120215
- Rathore, S., Mukim, M., Sharma, P., Devi, S., Nagar, J. C., & Khalid, M. (2020). Curcumin: A review for health benefits. *International Journal of Research and Review*, *7*(1), 273-290.
- Reich Schupke, S., Schmeller, W., Brauer, W. J., Cornely, M. E., Faerber, G., Ludwig, M., ... & Ure, C. (2017). S1 guidelines: Lipedema. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, *15*(7), 758-767. Doi: 10.1111/ddg.13036
- Restivo, J. (2024, 22 March). Turmeric benefits: A look at the evidence. Erişim adresi: <https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/tumeric-benefits-a-look-at-the-evidence>
- Sandhofer, M., Hanke, C. W., Habbema, L., Podda, M., Rapprich, S., Schmeller, W., ... & Halk, A. B. (2020). Prevention of progression of lipedema with liposuction using tumescent local anesthesia: results of an international consensus conference.

*Dermatologic Surgery*, 46(2), 220-228. Doi: 10.1097/DSS.0000000000002019

Sharifi-Rad, J., Rayess, Y. E., Rizk, A. A., Sadaka, C., Zgheib, R., Zam, W., ... & Martins, N. (2020). Turmeric and its major compound curcumin on health: bioactive effects and safety profiles for food, pharmaceutical, biotechnological and medicinal applications. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 550909. Doi: 10.3389/fphar.2020.01021

Shavit, E., Wollina, U., & Alavi, A. (2018). Lipoedema is not lymphoedema: A review of current literature. *International Wound Journal*, 15(6), 921-928. Doi: 10.1111/iwj.12949

Sohn, S. I., Priya, A., Balasubramaniam, B., Muthuramalingam, P., Sivasankar, C., Selvaraj, A., ... & Pandian, S. (2021). Biomedical applications and bioavailability of Curcumin-An updated overview. *Pharmaceutics*, 13(12), 2102. Doi: 10.3390/pharmaceutics13122102

Stohs, S. J., Chen, C. Y. O., Preuss, H. G., Ray, S. D., Bucci, L. R., Ji, J., ... & Ruff, K. J. (2019). The fallacy of enzymatic hydrolysis for the determination of bioactive curcumin in plasma samples as an indication of bioavailability: a comparative study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 293. Doi: 10.1186/s12906-019-2699-x

Tarım ve Orman Bakanlığı. (2024, 18 Eylül). Takviye Edici Gıdalar Kısıtlı Maddeler Listesi. Erişim adresi: [https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB\\_Gida\\_Isletmeleri/Takviye\\_Edici\\_Gidalar\\_Kisitli\\_Maddeler\\_Listesi.pdf](https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Gida_Isletmeleri/Takviye_Edici_Gidalar_Kisitli_Maddeler_Listesi.pdf)

- Torre, Y. S. D. L., Wadea, R., Rosas, V., & Herbst, K. L. (2018). Lipedema: friend and foe. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, *33*(1), 20170076. Doi: 10.1515/hmbci-2017-0076
- Unhapipatpong, C., Polruang, N., Shantavasinkul, P. C., Julanon, N., Numthavaj, P., & Thakkestian, A. (2023). The effect of curcumin supplementation on weight loss and anthropometric indices: An umbrella review and updated meta-analyses of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *117*(5), 1005-1016. Doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.03.006
- Welton, S., Minty, R., O'Driscoll, T., Willms, H., Poirier, D., Madden, S., ... & Kelly, L. (2020). Intermittent fasting and weight loss: Systematic review. *Canadian Family Physician*, *66*(2), 117-125.
- Xie, T., Chen, X., Chen, W., Huang, S., Peng, X., Tian, L., ... & Huang, Y. (2021). Curcumin is a potential adjuvant to alleviate diabetic retinal injury via reducing oxidative stress and maintaining Nrf2 pathway homeostasis. *Frontiers in Pharmacology*, *12*, 796565. Doi: 10.3389/fphar.2021.796565
- Ye, L., Chen, X., Wang, M., Jin, L., Zhuang, Z., Yang, D., ... & Liang, G. (2021b). Curcumin analogue C66 attenuates obesity-induced myocardial injury by inhibiting JNK-mediated inflammation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *143*, 112121. Doi: 10.1016/j.biopha.2021.112121
- Ye, L., Hu, X., Hu, X., Yin, S., Chen, J., He, H., ... & Liang, G. (2021a). Curcumin analogue C66 attenuates obesity-induced renal injury by inhibiting chronic inflammation. *Biomedicine &*



*Pharmacotherapy*, 137, 111418. Doi:

10.1016/j.biopha.2021.111418

Zhang, M., Zhao, R., Wang, D., Wang, L., Zhang, Q., Wei, S., ... & Wu, C. (2021). Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and its bioactive components are potential resources for health beneficial agents. *Phytotherapy Research: PTR*, 35(2), 711-742. Doi: 10.1002/ptr.6858

Zia, A., Farkhondeh, T., Pourbagher-Shahri, A. M., & Samarghandian, S. (2021). The role of curcumin in aging and senescence: Molecular mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 134, 111119. Doi: 10.1016/j.biopha.2020.111119



## **BÖLÜM 6**

### **TİP 2 DİABETES MELLİTUS VE DALLI ZİNCİRLİ AMİNO ASİTLER**

Uzm. Dyt. Dilara SAK

Dyt. Begüm Kübra ALTUNDAŞ

Dr. Öğr. Üyesi Gülşen ÖZDURAN

#### **GİRİŞ**

Diabetes mellitus (DM) prevalansı hızla artan kronik bir hastalıktır. Hiperglisemi, bozulmuş glikoz toleransı, insülin direnci, pankreasın beta ve alfa hücrelerindeki hormonal disfonksiyonlar görülen en yaygın belirteçlerindendir. Bunun yanı sıra makro besin öğelerinin (karbonhidrat, protein ve lipid) metabolizmalarında da anormallikler gözlenmektedir. Yüksek protein alımı özellikle Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) belirteçleriyle ilişkilendirilmektedir. Aminoasitler proteinlerin yapı taşı olup bazıları esansiyel aminoasit özelliği göstermektedir. Dallı zincirli aminoasitlerde (lösin, izölösin ve valin) en fazla bulunan esansiyel aminoasitlerdendir. Lösin başta olmak üzere diyet proteinlerinin yaklaşık %20'sinden fazlasını oluşturmaktadır. Dallı zincirli amino asitlerin T2DM gelişiminde potansiyel etkiler gösterdiği bildirilmektedir (Chen ve Yang, 2015; Lotta vd., 2016; Cuomo vd., 2022; Choi vd., 2024). Bu bölümde Tip 2 diabetes mellitus ile dallı zincirli amino asitler arasındaki ilişki incelenmektedir.

## **Diabetes Mellitusun Tanımı ve Çeşitleri**

DM, mutlak insülin yokluğu veya bozulmuş insülin sinyalizasyonu sonucu hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. DM belirtileri arasında şiddetli hiperglisemi, poliüri (sık idrara çıkma), polidipsi (sık susama), polifaji (sık besin tüketimi), yorgunluk, performans kaybı, açıklanamayan kilo kaybı, retinopati, nöropati, nefropati, ketoasidoz koması ve enfeksiyon hastalıklarına yatkınlığın artması bulunmaktadır (Harreiter ve Roden, 2023). DM kendi içerisinde dört sınıfa ayrılmaktadır. Tip 1 DM (T1DM), T2DM, diğer spesifik DM'ler ve gestasyonel DM (GDM) şeklinde sınıflandırılmaktadır (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022).

T1DM, genellikle mutlak insülin eksikliği ile birlikte pankreasın beta hücrelerinin immünolojik aracılı yıkımına bağlı olarak insülin sekresyonunun bozulmasıyla karakterize bir tiptir. Bu DM türü genellikle çocukluk (<30 yaş) döneminde ortaya çıkmakta ya da yetişkinlerin latent otoimmün diyabeti, yetişkinlikte başlayan ve insülin sekresyonunun daha yavaş kaybıyla karakterize edilen, T1DM olarak sınıflandırılan ve bağımsız bir alt tipi temsil etmeyen otoimmün ilişkili DM'yi ifade etmektedir. T1DM'nin gelişimindeki en güçlü belirleyici Langerhans adacık hücresi oto antikörlerinin varlığı olduğu bilinmektedir. Tanı yaşı, titre düzeyi, oto antikörlerin sayısı ve özgüllüğü T1DM'nin ilerlemesi ile ilişkili olarak gözlemlenmiştir (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022).

T2DM, başlangıçta insülin eksikliği ve tipik olarak glikoza bağımlı sekresyonun bozulmasıyla birlikte beta hücre fonksiyonunun ilerleyici kaybıyla insülin etkisinde azalma yani insülin direnci ile karakterize bir sınıftır. T2DM genellikle, yetişkinlerde (>30 yaş) görülmektedir. T2DM’de, insülin direnci gelişimi ile birlikte kişide obezite varlığı da gözlemlenmektedir (Zaharia vd., 2019).

Diğer spesifik türleri arasında hastalıklar, genetik ve çevresel faktörler bulunmaktadır. Bunlar kısaca; ekzokrin pankreas hastalıkları (pankreatit, tümörler, hemokromatoz, kistik fibroz), endokrin organ hastalıkları (Cushing sendromu, akromegali), ilaçlar ve kimyasallara maruziyet (glukokortikoidler, alfa-interferon, nakil sonrası DM, insan immün yetmezlik virüsü (HIV)/edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) enfeksiyonlarında yüksek etkinliğe sahip antiretroviral tedavi (HAART) uygulaması), insülin sekresyonundaki genetik bozukluklar (gençlerde olgunlukta başlayan diyabet formları), insülin etkisi (lipoatrofik DM), diğer genetik sendromlar (Down sendromu, Klinefelter, Turner sendromu), enfeksiyonlar (konjenital kızamıkçık) ve nadir görülen oto-immün aracılı diyabet formları (Stiff-man sendromu) gibi çeşitli nedenler ile DM ortaya çıkmaktadır (Harreiter ve Roden, 2023).

GDM, ilk kez gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde ortaya çıkan glikoz tolerans bozukluğudur. Gebelikte fetüse yeterli miktarda besin sağlanamaması durumunda hiper metabolizmanın artması ve fizyolojik değişikliklerin yaşanması ile birlikte hiperinsülinemi gözlemlenmektedir. Plasentadaki laktojenik hormonların (östrojen, prolaktin, progesteron) artışı ile insülin direnci oluşmaktadır.

GDM'nin taraması 22. ve 28. haftalar arasında oral glikoz tolerans testi ile yapılmaktadır. Ailede daha önce DM varlığı, 35 yaş üstü gebelik ve makrozamik bebek öyküsünün olması gestasyonel DM için risk oluşturmaktadır (Çelik, 2019).

## **Tip 2 Diabetes Mellitusun Prevalansı ve İnsidansı**

T2DM'nin tedavi maliyetleri, erken ölüm riski, üretkenlik kaybı ve yaşam kalitesinin düşmesi gibi maddi olmayan giderler açısından sağlık hizmetlerinin kullanımının artmasının ve önemli sosyal yükün önde gelen nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 tarihli DM ile ilgili küresel raporuna göre DM, dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. DM'nin yaygınlık oranı 1980'de %4,7 iken 2014'te %8,5'e yükselmiş ve yaygınlığı özellikle orta ve düşük gelirli ülkelerde artmış olduğunu açıklamıştır (Park vd., 2021). Ulusal Sağlık Görüşme Anketi'nden (2016 ve 2017) elde edilen verilerin analizinde, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinler arasında teşhis edilen T2DM yaygınlığı %8,5 olarak belirlenmiştir (Robertson vd., 2024).

DM'nin Avrupa ülkeleri içinde en hızlı yayılım gösterdiği ülke ise, Türkiye'dir. Türkiye Avrupa'da %11,1 ile DM'nin en çok görüldüğü ülke olarak belirlenmiştir (Türe vd., 2022). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde DM'nin artış gösterdiği bildirilmektedir. 2010 ile 2030 yılları arasında gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere DM'li yetişkin sayısında sırasıyla %20 ve %69 artış görüleceği tahmin edilmektedir. 20-79 yaş arasındaki kişilerde DM yaygınlığı 2030 yılına kadar %7,7'ye çıkarak 439 milyona ulaşabileceği de ön görümler arasındadır. Yaşam tarzı değişikliklerinin, bozulmuş glikoz toleransı

olan yüksek riskli yetişkinlerde obezite ve DM'nin önlenmesinde etkili olduğu belirtilmektedir (Al Mansour, 2020).

## **Tip 2 Diabetes Mellitusun Fizyopatolojisi ve Etiyolojisi**

T2DM'nin fizyopatolojisinde yatan en önemli etken insülin direnci ve insülin salınmasındaki azalmadır. İnsülin sinyali sağlıklı bir bireyde, açlık durumunda karaciğer, öglisemiği sürdürmek ve glikoz tüketen dokulara yakıt sağlamak için kana glikoz salgılamaktadır. Bu işleme hepatik glikoz üretimi denilmektedir. Hepatik glikoz üretimi hepatik glikojenin parçalanması (glikogenoliz), yağ dokuda üretilen yağ asitleri ve gliserolü kullanarak glikozun de novo sentezini (glukoneogenezi) sağlamaktadır. Öğün ile besin alımından sonra pankreasın beta hücreleri tarafından salgılanan insülin vücutta anabolizmayı aktifleştirmekte ve katabolik olayları baskılamaktadır. Glikoz metabolizması sırasında insülin, iskelet kası ve yağ dokusu gibi çeşitli glikoz tüketen dokuları glikoz alımı için uyarmakta ve ardından karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusunda glikojen ve lipid sentezini teşvik etmektedir. T1DM hastalarında pankreas, kan glikozu için yeterli miktarda insülin salgılayamamaktadır. T2DM'de ise bu durum ilerleyen aşamalarda gözlenmektedir (Petersen ve Shulman, 2018).

İnsülin direnci, fizyolojik olarak bazı doku tiplerinin normal insülin seviyelerine yanıt vermemesi olarak tanımlanmaktadır ve bu nedenle insülinin normal işlevini sürdürebilmesi için normalden daha fazla insülin seviyesi gerekmektedir. Özellikle insülinin hepatik glikoz üretimini ve lipolizi baskılaması, plazma glikozunun hücrel alımı ve

glikojen sentezi gibi glikoz düzenleyici etkileri normal plazma seviyelerinde insüline dirençli dokularda gözlemlenmemektedir (Lee vd., 2022).

## **Tip 2 Diabetes Mellitusun Semptomları ve Komplikasyonları**

T2DM özellikle en belirgin semptomları arasında 3P olarak bilinen poliüri, polidipsi ve polifaji bulunmaktadır. Poliüri sık idrara çıkma, polidipsi sık susama, polifaji ise sık acıkma şeklinde tanımlanmaktadır. Ağızda kuruluk, ayak ve elde uyuşukluk, sık yorgunluk hissi, uyuklama, ayak ve elde yanma hissi, ruh halindeki değişiklikler, ciltte kuruma, genital bölgede kaşıntı, diş eti enfeksiyonu gibi belirtiler gözlenmektedir. DM'nin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları bulunmaktadır. Bunlar nefropati, nöropati, retinopati, gastoparezi ve diyabetik ayak şeklinde bilinmektedir. Nöropati, Tip DM'nin en yaygın görülen komplikasyonudur (Persky vd., 2024). Nöropati, insan sinir sisteminin farklı alanlarını etkileyerek periferik ve otonom sinir sistemi üzerinde bozukluklar ortaya çıkarabilmektedir. Retinopati, görme fonksiyonunda bozukluk meydana getirerek çeşitli göz hastalıklarına yol açabilmektedir. Nefropati ise, nefropat gelişimi ile böbrek fonksiyonlarında gözlenen bozukluklardır. Kronik böbrek hastalığı/yetmezliğinin başlıca nedeni olabilmektedir. Gastroparezi, mide kaslarının motilitesini etkileyen bir durumdur. Halk arasında mide tembelliği olarak bilinmektedir. Gastroparezi gelişimi ile mide motilitesinde azalma yaşanmakta ve mide boşalması gecikmektedir (Weng vd., 2020). Diyabetik ayak, T2DM komplikasyonları içerisinde



en çok hastaneye yatış sebeplerinden biridir. Diyabetik ayak, kan glikoz seviyelerinin aşırı yükselmesi ile ayakta kronik yara gelişmesi ve iyileşmemesi sonucu oluşmaktadır (Armstrong vd., 2023).

## Tip 2 Diabetes Mellitusun Tanı ve Tedavi Yöntemleri

DM'nin tanısı, açlık plazma glikozu, oral glikoz tolerans testi, rastlantısal plazma glikozu veya hemoglobin A1c (HbA1c) kullanılarak saptanmaktadır. Bu parametrelerin belirlenen tanısal sınır değerleri DM'li kişilerin belirlenmesinde her zaman tam olarak uyum sağlamamaktadır (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022). Türkiye Diyabet Vakfı tarafından oluşturulan "Diyabet Tanı ve Tedavi Rehber"ine göre; açlık plazma glikozu  $\geq 126$  mg/dL, rastlantısal plazma glikozu+3P (Poliüri, polidipsi, polifaji)  $\geq 200$  mg/dL, oral glikoz tolerans testi 2. saat plazma glikozu  $\geq 200$  mg/dL ve HbA1c  $\geq 6,5$  parametrelerinden sadece birinin pozitifliği tanı için yeterli olmaktadır (Tablo 1) (Balcı, 2019).

**Tablo 1. DM'nin tanı kriterleri**

Açlık Plazma Glikozu (APG)	$\geq 126$ mg/dL
Rastlantısal Plazma Glikozu+3P (Poliüri, polidipsi, polifaji)	$\geq 200$ mg/dL
Oral Glikoz Tolerans Testi (2. saat plazma glikozu)	$\geq 200$ mg/dL
HbA1c	$\geq 6,5$

Açlık plazma glikozu testi kişinin tanı, yaş ve cinsiyetine bakmaksızın en az iki farklı günde birden fazla yüksek kan şekeri değerlerinin ölçülmesiyle konulmaktadır. Açlık plazma glikozunda klinik bir şüphe ve çelişkili sonuç gözlemleniyorsa, tanı için oral glikoz tolerans testi (OGTT) kullanılarak tanı konulabilmektedir. HbA1c uluslararası standardize edilmiş bir tanı koyma parametresidir. HbA1c, 3 aylık kan şekeri dalgalanmasını göstermektedir. Yaş ve cinsiyet fark etmeksizin HbA1c kriteri diyabetin saptanmasında kullanılmaktadır. HbA1c parametresi, konjenital hemoglobinopatiler, üremide hemoglobin modifikasyonları, demir eksikliği, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği, anemi varlığı, böbrek yetmezliği gibi durumlarda HbA1c seviyeleri artmaktadır. Hemolitik anemi veya kronik karaciğer hastalıklarında ise, HbA1c seviyeleri düşmektedir. Bu sebepten dolayı, belirtilen hastalıklarda HbA1c parametresi DM tanısı ve takibinde doğru sonuç vermeyebilmektedir (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022). Prediyabet, normal glikoz regülasyonu ile DM arasındaki ara evreyi belirtmektedir. Prediyabet bu sebepten dolayı diyabetin bir öncüsüdür ve kontrol altına alınmadığında diyabete dönüşmektedir (Echouffo-Tcheugui vd., 2023). Türkiye Diyabet Vakfı tarafından oluşturulan “Diyabet Tanı ve Tedavi Rehber”ine göre prediyabet tanı kriterleri arasında, bozulmuş açlık glikozunun (açlık kan şekeri) 100-125 mg/dL arasında, bozulmuş glikoz toleransının (tokluk OGTT 2. saat plazma glikozu) 140-199 mg/dL arasında, HbA1c değerinin %5,7-6,4 arasında olması ve bu parametrelerden birinin pozitifliği prediyabet tanısının koyulması için yeterlidir (Tablo 2) (Balcı, 2019).

**Tablo 2. Prediyabet tanı kriterleri**

Riskli Grup	Açlık Plazma Glikozu (mg/dL)	Tokluk Plazma Glikozu (OGTT 2. saat plazma glikozu mg/dL)
Bozulmuş Açlık Glikozu	100-125	-
Bozulmuş Glikoz Toleransı	-	140-199
HbA1c		%5,7-6,4

T2DM'nin tedavisinde yer alan birçok yöntem bulunmaktadır. T2DM tedavisi bireye özgüdür ve çeşitli yaşam tarzı değişikliklerini, gerektiğinde farmakolojik tedaviyi içermektedir. Çeşitli endikasyon durumlarına göre, farklı tedavi yöntemlerine de başvurulmaktadır. Yaygın bilinen T2DM tedavi yöntemleri arasında tıbbi beslenme tedavisi, oral anti-diyabetikler (farmakolojik tedavi) ve fiziksel aktivite & egzersiz üçlüsü yer almaktadır. Oral anti-diyabetik ilaçlar T2DM tedavisinde kullanılan en yaygın yöntemdir. Oral anti-diyabetikler arasında en sık kullanılan etken madde "Metformin" olarak bilinmektedir. Kontrendikasyonların bulunmaması durumunda metformin, T2DM basamak tedavisi için kullanılan ilaç olarak kabul edilmektedir. Metformin, bağırsak mikrobiyotasına etki etmektedir. Bağırsak bariyerinin bütünlüğünü koruyan mukozal 5'-adenozin monofosfat (AMP) ile aktive edilmiş protein kinazı (AMPK) aktive etmektedir. Bağırsaktan karaciğere iletdikten sonra metformin, glukoneogenezi inhibe etmektedir. Metformin, açlık kan glikozunu

yaklaşık %20 ve HbA1c'yi %1,5 oranında düşürmektedir (An ve He, 2016). Sülfonilüreler ve meglitinidler veya glinidler, “insülin salgılatıcılar” olarak bilinmektedir. Oral hipoglisemik ilaçların iki farklı sınıflamasında yer almalarına rağmen, ortak bir etki mekanizmasına sahiplerdir. Her ikisi de pankreasın beta hücrelerinden insülin salgılamasını uyarmaktadır. Sülfonilüreler, T2DM'li hastalar için klasik birinci veya ikinci basamak tedavidir. Hem sülfonilüreler hem de glinidlerin, etki mekanizması, pankreasın beta hücrelerinin zarında bulunan adenosin trifosfat (ATP)'ye duyarlı potasyum kanalları tarafından düzenlenen insülin salgılanmasını artırmayı sağlamasıdır (Genuth, 2015).

Alfa ( $\alpha$ )-glikozidaz inhibitörleri, T2DM'nin farmakolojik tedavisinde kullanılan etken maddeler arasında yer almaktadır.  $\alpha$ -glikozidaz inhibitörleri içinde mevcut olan üç ajan bulunmaktadır. Bunlar; akarboz, miglitol ve vogliboz olarak bilinmektedir. Özellikle, akarboz hiperglisemi tedavisinde 20 yıldan uzun bir süre için kullanılmaktadır. Alfa-glikozidazlar, ince bağırsağın fırça kenar zarında bulunan ve oligosakkaritleri monosakkaritlere hidrolize eden enzim kompleksleridir.  $\alpha$ -glikozidazlar, gecikmiş karbonhidrat emilimine ve sindirimine neden olup, yemek sonrası hiperglisemide azalmaya yol açmaktadır. İnce bağırsağın alt kısımlarındaki sindirilmemiş karbonhidratlar plazma glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistlerinin (GLP-1 RA) seviyelerini yükseltmektedir. Azalmış kan glikoz konsantrasyonları nedeniyle,  $\alpha$ -glikozidaz inhibitörleri insülin salgılanmasını artırmamaktadır (Ferrannini ve DeFronzo, 2015).

T2DM'nin tedavisinde fiziksel aktivitenin artırılması tedavi planlamasında önemli bir aşamada bulunmaktadır. Fiziksel aktivite ile kaslarda glikoz alımı artmakta ve insülin duyarlılığı artmaktadır. T2DM'nin tedavisinde bireyin günlük en az 30 dakika kişisel olarak uygun fiziksel egzersiz yapması, terapötik yaşam tarzı değişikliğinin temel bir unsurudur (Paulweber vd., 2010).

T2DM'de tıbbi beslenme tedavisi, hastalığın seyrini önemli açıdan etkilemektedir. Güncel literatürdeki tıbbi beslenme tedavisinin temeli mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları önlemek, geciktirmek veya yönetmek için glikozu, lipidleri ve kan basıncını hedef aralığında tutmayı amaçlamaktadır. T2DM'nin yönetiminde uygulanması gereken tıbbi beslenme tedavisi ilk olarak dengeli kalori alımını sağlamaya yönelik planlanmaktadır. Hafif şişman veya obez olan tüm bireylere günde 250-500 kkal kalori açığı yaratılması DM'nin seyrini etkilemektedir. Diyet karbonhidrat örüntüsünün düşük glisemik indeksi ve düşük glisemik yükü olan besinleri içermesi önem arz etmektedir. Rafine karbonhidrat alımının sınırlandırılması kan glikoz seviyelerini olumlu yönde etkilemektedir. Günlük 30-50 gram diyet posası tüketimi ve bu diyet posasının en az üçte birinin çözünür posa kaynağı besinlerden olması kan glikoz seviyelerinin kontrol altına alınmasında ve komplikasyonların önlenip geciktirilmesinde yardımcı olmaktadır. Trans yağ asitlerinin ve doymuş yağ asitlerinin alımları sınırlandırılmadığıdır. Çoklu doymamış yağ asitleri (özellikle omega-3 yağ asitleri) ve tekli doymamış yağ asitleri kaynağı olan besinlerin tüketiminin artırılması önerilmektedir. Mikro besin öğelerinin (mineraller ve vitaminler) eksikliklerinin belirlenmesi ve bu

eksikliklere uygun beslenme tedavisi planlanması, T2DM'nin seyri açısından önemlidir. Özellikle metformin ile tedavi edilen hastalarda B grubu vitaminleri veya folat eksiklikleri gözlemlenmektedir. Bu yüzden yetersizliklerin tamamlanması gerekmektedir (Petroni vd., 2021). Besin ve besin ögesi çeşitliliğinin sağlanması oldukça önemlidir. Protein örüntüsüne dallı zincirli amino asitlerden (DZAA) (valin, lösin ve izolösin) zengin besinlerin eklenmesinin insülin ve glukagon metabolizmaları üzerinde çeşitli etkiler göstermekte ve kardiyometabolik etkileri ile de makrovasküler komplikasyonları önleyebileceği bilinmektedir (White vd., 2021).

## **Tip 2 Diabetes Mellitus ve Beslenme**

Obezite, prediyabet ve T2DM gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. T2DM'nin tıbbi beslenme tedavisinde doğru ve dengeli enerji alımı sağlanması gerekmektedir. Haftada 0,5-1 kg arası ağırlık kaybı veya günlük 250-500 kkal arası enerji açığı oluşturulmalıdır (ADA, 2021). Beslenme tedavisi planlanırken, diyet enerjisinin %45-55'i karbonhidrat kaynağı besinlerden oluşmalıdır. Diyet örüntüsünün karbonhidrat kaynakları, glisemik indeksi düşük besinleri içermelidir. Glisemik indeks, 100 gram karbonhidrat içeren besinin 100 gram karbonhidrat içeren besine göre kan şekerini yükseltme hızı olarak tanımlanmaktadır. Glisemik indeksi <55 olan besinler az, glisemik indeksi 56-69 arasında olan besinler orta, >70 olan besinler yüksek olarak sınıflandırılmaktadır Glisemik indeksi <55 olan besinler orta, glisemik indeksi 50-70 arasında olan besinlere yüksek glisemikli besinler olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 3). Yüksek glisemik

indekse sahip besinler vücuda alındıklarında kan glikoz seviyelerinde ve insülin salınımında hızlı bir artışa yol açmaktadır. Düşük glisemik indekse sahip besinler ise vücuda alındıklarında kan glikoz seviyelerini yavaş yükseltmektedir (Mızrak, 2016; Vlachos vd., 2020).

**Tablo 3. Besinlerin glisemik indeks skalası**

<b>Glisemik İndeks</b>	<b>Skala</b>	<b>Besin</b>
<b>Düşük</b>	<55	Nohut, mercimek, elma, portakal, bulgur, tam tahıllar, kepekli tahıllar, çavdar
<b>Orta</b>	56-69	Esmer şeker, şeker kamışı, muz, dondurma, patates
<b>Yüksek</b>	>70	Beyaz ekmek, pirinç, paketli meyve suları, cips

İnsülin ve oral anti-diyabetik ilaç kullanan bireyler için öğünlerin karbonhidrat miktarları hesaplanmalı ve insülin dozuna uygun olarak hastaya öğün bazında belli miktarda karbonhidrat verilmelidir. Diyet posasının beslenme tedavisi içerisinde mutlaka olması gerekmektedir. Diyet posası alımı ile kan glikoz seviyelerindeki artış normal seyretmektedir. Diyet posası insülin duyarlılığı artırırken, insülin ihtiyacını azaltmaktadır. Günlük 30-50 gram diyet posası tüketiminin sağlanması gerekmektedir (Mao vd., 2021).

Tıbbi beslenme tedavisinin enerjisinin %25-30'u yağlardan gelmelidir. Tekli doymamış yağ asitleri grubunda olan oleik asit ve çoklu doymamış yağ asitleri, T2DM'nin oluşturduğu inflamasyonu baskılayıcı potansiyel özellik göstermektedir. Uygulanacak olan tıbbi beslenme tedavisinde, doymuş yağ asidi kaynaklarının sınırlandırılması, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asidi kaynaklarının artırılması T2DM'nin yaratabileceği komplikasyonları önlemede yardımcı olabilmektedir (Özyıldırım, 2022).

Tıbbi beslenme tedavisinin enerjisinin %12-15'i protein kaynağı besinlerden oluşmalıdır. Genel popülasyonda olduğu gibi, ideal vücut ağırlığının kilogramı başına 1,0-1,5 g/gün protein gereksiniminin karşılanması gerekmektedir. T2DM hastalarına protein gereksinimi hesaplanırken böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda protein alımı kilogramı başına 0,8 g/kg kadar sınırlamak oluşabilecek komplikasyonları önlemede yarar sağlamaktadır (Petroni vd., 2021).

## **Tip 2 Diabetes Mellitus ve Dalı Zincirli Aminoasitler**

Dünyanın en yaygın hastalıklarından biri olan T2DM'nin, obezite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Vanweert vd., 2022a). Obezitede genellikle görülen azalmış insülin duyarlılığı nedeniyle pankreasın beta hücreleri giderek artan insülin salgısını artık telafi edemediğinden Tip 2 DM'nin başlamasına yol açabilmektedir (Abdul-Ghani ve DeFronzo, 2010). Son on yılda, proteinlerin yapı taşlarından olan DZAA katabolizmasının obezite ve T2DM'ye sahip olan kişilerde insülin direncinin gelişiminde giderek artan bir rol oynadığı



düşünülmektedir. Bu kişilerde plazma DZAA seviyelerinin yüksekliği ve insülin direnciyle ilişkisi hala tam olarak bilinmese de işlevsiz bir DZAA katabolizmasının altta yatan faktörlerden biri olabileceği düşünülmektedir (Tai vd., 2010; Shah vd., 2012; Perng vd., 2014; Palmer vd., 2015; Walford vd., 2016; White vd., 2021; Cuomo vd., 2022; Tanase vd., 2023).

### **Dallı Zincirli Amino Asitlerin Özellikleri**

DZAA'lar, yani valin, lösin ve izolösin, insan vücudu tarafından sentezlenemeyen dokuz temel amino asitten üçünü temsil etmektedir. Bu nedenle, besinler ile alınmaları gerekmektedir. Kırmızı et, kümes hayvanları ve yağlı süt ve süt ürünlerinde DZAA'lar zengin olarak bulunmaktadır (Vanweert vd., 2022a).

Genellikle DZAA takviyesi veya DZAA'dan zengin beslenme modelleri, homeostazın düzenlenmesinde yararlı etkilere sahipken, genel popülasyonda obezite, insülin direnci ve T2DM riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir (Lynch ve Adams, 2014).

### **Dallı Zincirli Amino Asitlerin Metabolizması ve Katabolizması**

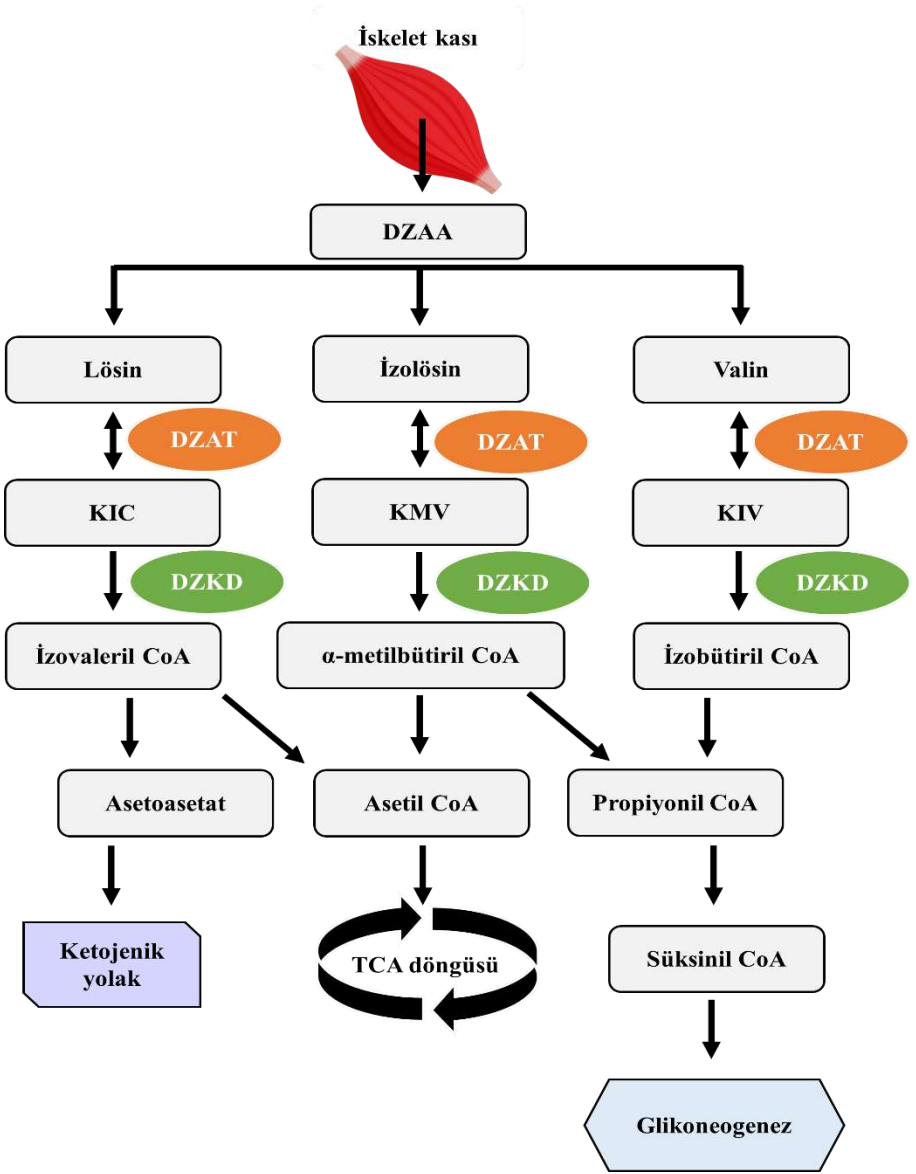
Katabolik yolculukları karmaşıktır. DZAA'lar hücrelere ulaştığında, ilgili dallı zincirli  $\alpha$ -keto asitlerine (DZKA); 2-ketoizokaproata (KIC), 2-keto-3-metilvalerata (KMV) ve 2-ketoizovalerata (KIV) dönüştürülmektedir. Bu geri dönüşümlü reaksiyon, iki izoformda bulunan dallı zincirli aminotransferazlar (DZAT) (BCAT'ler) tarafından katalize edilmektedir.

Bu nedenle DZAA'ların ilk katabolik bölgesi, diğer amino asitlerde olduğu gibi karaciğer değil, iskelet kaslarıdır (De Bandt vd., 2022; Dimou vd., 2022). Ardından, üç katalitik bileşenden oluşan  $\alpha$ -ketoasitler, dallı zincirli  $\alpha$ -ketoasit dehidrogenaz (DZKD) tarafından katalize edilen geri döndürülemez oksidatif dekarboksilasyona girmektedir. Bu işlemle, KIC, KMV ve KIV'in karbon iskeletleri, ilgili dallı zincirli asetil-CoA'larına (izovaleril CoA,  $\alpha$ -metilbütiril CoA ve izobütiril CoA) dönüştürülmektedir.

DZAA katabolizmasının son adımı, her amino asit için ayrı ayrı ATP üretimine yol açmaktadır. KIC katabolizması sonucu oluşan izovaleril CoA'dan asetil-CoA ve asetoasetat, KMV metabolizması sonucu oluşan  $\alpha$ -metilbütiril CoA'dan asetil CoA ve propiyonil CoA ve KIV metabolizması sonucu oluşan izobütiril CoA'dan da propiyonil CoA oluşmaktadır.

Asetoasetat ketojenik yolağa dahil olurken, propiyonil CoA'lar süksinil CoA'ya dönüşmektedir. Süksinil CoA, Krebs döngüsü veya sitrik asit döngüsü olarak da bilinen trikarboksilik asit döngüsüne (TCA) ya da glikonegeneze katılmaktadır. Asetil CoA ise süksinil CoA ile birlikte TCA döngüsüne katılabilir ya da asetoasetatla ketojenik yolağa dahil olabilmektedir.

Bu katabolik kompleksler ve karmaşık yollar terapötik değer taşıyabilmektedir. Şekil 1 de dallı zincirli aminoasitlerin katabolizması gösterilmektedir (Adeva-Andany vd., 2017; Dimou vd., 2022; Choi vd., 2024).



**Şekil 1. Dalı zincirli aminoasitlerin katabolizması (Adeva-Andany vd., 2017; Dimou vd., 2022; Choi vd., 2024) [Yazarlar tarafından çizilmiştir, özgündür.]**

## **Dalğ Zincirli Amino Asitler ve Tip 2 Diabetes Mellitus İlişkisi**

DZAA'lardan özellikle l3sin, h3cre b3y3mesini ve metabolizmasını, glikoz metabolizmasını ve birkaç temel fizyolojik s3reci d3zenleyen memeli rapamisin hedefi (mTOR) kompleksi (mTORC) 1'i aktive etmektedir (Cuomo vd., 2022). mTOR, mTORC1 ve mTORC2 olarak iki kompleksten oluşan sitoplazmik bir serin/treonin protein kinazdır (Liang vd., 2021). T3m DZAA'lar arasında en g3çl3 mTORC1 aktivat3r3 l3sindir (Neinast vd., 2019). mTORC1 ařırđ glikoz veya DZAA t3ketimiyle aktive olduğunda, ins3lin resept3r3n3n substrat fosforilasyonu uyarmaktadır. Bu durum, ins3lin duyarlılığını değiştirmekte ve h3creleri ins3line dirençli bir duruma getirmektedir. Sonuç olarak, miyositlerde, yağ h3crelerinde, hepatositlerde ve pankreasın beta h3crelerinde T2DM ile sonuçlanabilecek bozulmuş bir glikoz toleransı gelişmektedir (Ben-Sahra ve Manning, 2017; Choi vd., 2024). 3-Hidroksiizob3tirat (3-HIB), lipotoksisite ile ilişkili bir valin katabolitidir. 3-HIB, yağ asidinin iskelet kasına alınmasını teşvik eden trans-endotelyal yağ asidi taşınmasının bir d3zenleyicisi olarak işlev g3stermektedir. B3ylece, iskelet kasında artan DZAA katabolizması, dokuda yağ asidi birikimini artđrarak ins3lin direnci durumunu daha da k3t3leştirmektedir (Choi vd., 2024).

Karaciğer, iskelet kasđ ve yağ dokusuna g3re DZAA'ların katabolizmasından daha az sorumlu olmasına rağmen, hepatik DZAA'ların katabolizmasının çalıřmamasđ bozulmuş lipid metabolizması ve ins3lin direnciyle ilişkilendirilmektedir. Fruktozdan zengin bir beslenme, DZKD kinaz (BCKDK) salınımı ind3kleyen

transkripsiyon faktörü ChREBP-betanin ekspresyonunu artırmakta ve karaciğerdeki DZAA'ların katabolizmasını baskılamaktadır. BCKDK, ATP sitrat liyaz aktivitesinin düzenlenmesiyle lipid metabolizmasını ve insülin direncini kötüleştirmektedir. Bu yüzden, BCKDK aktivitesinin azaltılması, DZAA katabolizmasının geri kazandırması sağlamanın yanı sıra ATP sitrat liyaz aktivitesini de doğrudan düzenleyerek glikoz toleransını iyileştirmektedir.

Bu da bozulmuş hepatik DZAA'ların katabolizmasının lipid metabolizması ve insülin direnciyle bağlantılı olduğunu kanıtlamaktadır. Bu nedenle, insülin direnci sırasında DZAA katabolizmasının onarılması, bu metabolik bozukluk için potansiyel bir terapötik etki oluşturabilmektedir (Choi vd., 2024). Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada; T2DM olan çalışma grubundaki bireylere 2 hafta süresince 4,8 g/m<sup>2</sup>/gün sodyum fenilbutirat verilirken, kontrol grubuna plasebo tüketirilmişir. Sodyum fenilbutirat, DZAA'ların katabolizmasını hızlandırıcı bir ajandır.

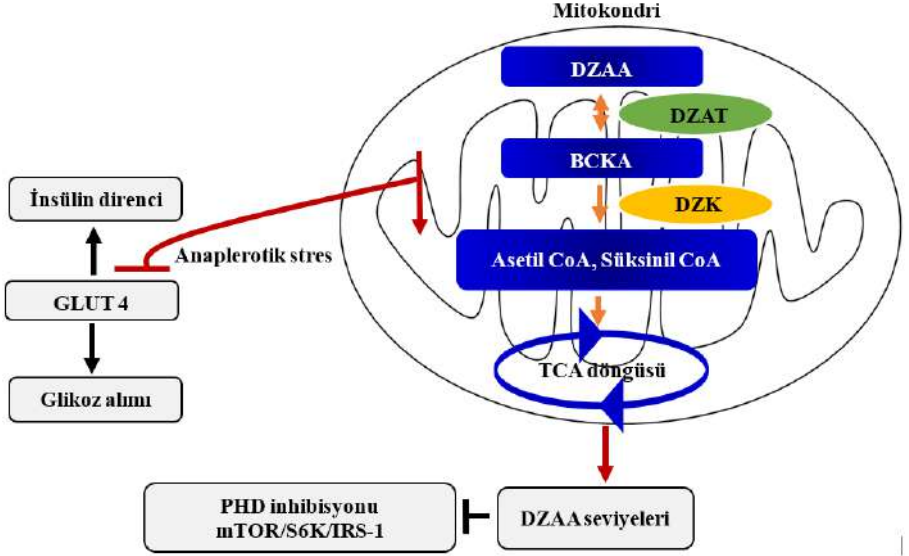
Çalışma grubunun plasebo alan gruba kıyasla periferik insülin duyarlılığında %27'lik iyileşme olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda, pirüvat tarafından yönlendirilen kas mitokondriyal oksidatif kapasitesinde ve tüm vücutta insülinle uyarılan karbonhidrat oksidasyonunda da iyileşmelerin olduğu gözlenmiştir.

Plazma DZAA ve glikoz seviyelerinde azalma tespit edilirken, insülin, trigliserit ve serbest yağ asitleri seviyelerinde hiçbir etki belirlenmemiştir.

Kas ve karaciğerdeki yağ birikimi de değişmemiştir (Vanweert vd., 2022b). Bir hipotezde, DZAA metabolizmasının bozulması toksik metabolit birikimine yol açarak, beyinde, karaciğerde, kalpte ve pankreasta beta hücrelerinde reaktif oksijen türleri (ROS) seviyelerinin yükselmesine ve mitokondriyal disfonksiyona neden olduğu belirtilirken, dolayısıyla insülin direncine ve T2DM'nin artmasına da neden olduğu yer verilmiştir (Hu vd., 2022; Choi vd., 2024).

Diyette aşırı DZAA takviyesinin alınması, mTORC1 sinyallemesini de aktive ettiği görülmektedir; bu da insülin direncine ve T2DM'ye yol açabilmektedir (Zhang vd., 2016). DZAA'ların katabolik ve metabolik kompleks yolu enerji metabolizmasını düzenlemektedir. DZAA ve yağ asitlerinin artan seviyeleri çeşitli mekanizmalar aracılığıyla normal insülin sinyaline müdahale edebilmektedir.

Bu nedenle, insülin direncine yol açabilmektedir. Yüksek DZAA seviyelerinin neden olduğu metabolizma düzensizliği, kaslarda asil-karnitin ve diasil-CoA birikiminin lipid metabolizmasını değiştirdiği öne sürülmektedir. Ancak bu öneri genel olarak kabul görmemektedir (Cuomo vd., 2022).



**Şekil 2. DZAA’ların insülin direnci ve mTOR yolağı üzerindeki potansiyel etkileri (Phielix vd., 2014; Lerin vd., 2016; Lotta vd., 2016; Cuomo vd., 2022; Vanweert vd., 2022a) [Yazarlar tarafından çizilmiştir, özgündür.]**

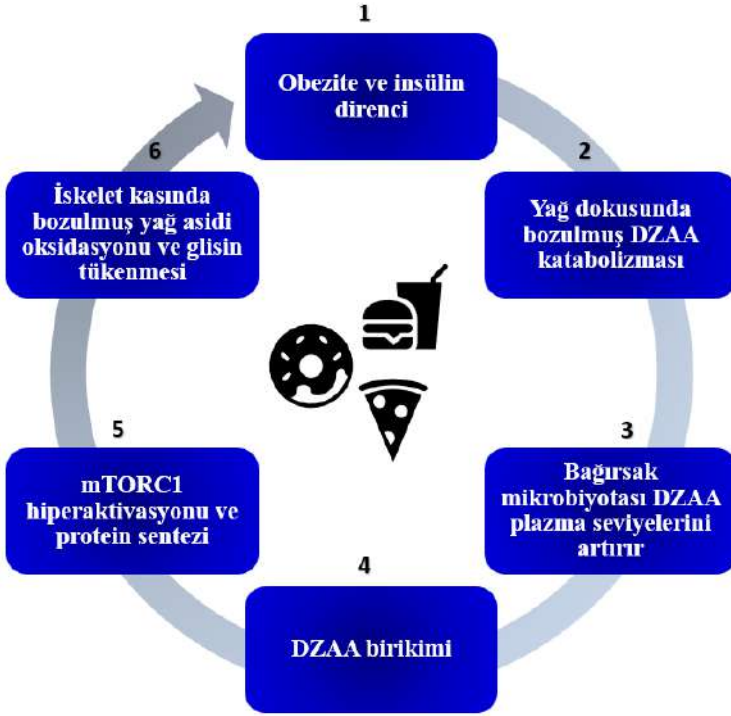
İnsülin direnci olan kişilerin ve T2DM hastalarının düşük kas mitokondriyal oksidatif kapasiteye sahip olduğu bildirilmiştir (Phielix vd., 2014; Vanweert vd., 2021). Mitokondri içindeki DZAA katabolizmasının son ürünleri olan süksinil CoA ve asetil CoA, TCA döngüsüne girmektedir ve TCA döngüsünü besleyen önemli anaplerotik substratlardır. DZAA’ların katabolik enzimlerindeki kusurlar, anaplerotik strese neden olabilmektedir. Bu durum popülasyonda görülen bozulmuş glikoz ve yağ oksidasyonuna neden olan düşük mitokondriyal solunum hızlarının altında yatmaktadır

(Şekil 2) (Phielix vd., 2014; Lerin vd., 2016; Lotta vd., 2016; Cuomo vd., 2022). Bozuk veya eksik DZAA metabolizmasına sahip bireylerin insülin direnci geliştirmeye yatkın olduğu varsayılmaktadır. DZAA kaynaklı karbon akışının TCA döngüsü ara maddelerine azalmasından kaynaklanan anaplerotik stres önemli bir temel faktör olarak belirtilmektedir (Lynch ve Adams, 2014). Özetle, çeşitli dokulardaki işlevsiz mitokondriyal DZAA katabolizması anaplerotik strese neden olarak glikoz ve yağ oksidasyonunu düzensizleştirebilmektedir. Toksik DZAA ara ürünlerinin birikimi, bozulmuş glikoz homeostazı ve insülin direnciyle bağlantılı olan mitokondriyal işlev bozukluğunu şiddetlendirebilmektedir. Yükselen DZAA seviyeleri insülin sinyal yollarını engellemektedir. Hem insülin hem de DZAA'lar mTOR aktivitesini uyarmaktadır. Ancak bunların etki mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır (Nepstad vd., 2019). Normal koşullarda insülin, insülin reseptörü substratı (IRS)-1'in fosforilasyonunu aracılık etmektedir. Bu da, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)/protein kinaz B (Akt) yolunu aktive etmektedir. Akt, GLUT4'ün hücre içi bölgeden hücre yüzeyine taşınmasını tetiklemek için glikoz taşınmasını düzenlemektedir. İnsülin, PI3K-Akt sinyal yolu aracılığıyla mTOR'u aktive edebilmektedir. Özellikle yüksek yağ koşulları altında, yüksek DZAA bulunabilirliğinin, PI3K-Akt sinyal yolunun aşağı düzenlenmesi ve mTOR/p70S6K yolunun aşırı aktivasyonu aracılığıyla insülin direncinin gelişmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Şekil 2) (Cuomo vd., 2022; Vanweert vd., 2022a).

Pirüvat dehidrogenaz kompleksi (PDH), glikoz oksidasyonunda yer alan hız sınırlayıcı enzimdir. Pirüvatı asetil-koenzim A'ya -CoA



aktararak glikolizi TCA döngüsüne bağlamaktadır (Lee, 2014). Yüksek DZAA seviyeleri, PDH aktivitesinin inhibisyonu yoluyla seçici olarak mitokondriyal pirüvat (glikoz oksidasyonunun son ürünü) kullanımını bozmaktadır. Bu da bozulmuş kardiyak insülin sinyalleşmesiyle ilişkilendirilmiştir (Uddin vd., 2021). Takviye kullanılan DZAA'nın oksidasyonunun DZAA'dan türetilen asetil CoA konsantrasyonlarında artışa neden olduğunu ve böylece PDH aktivitesini inhibe ettiği öne sürülmektedir (Vanweert vd., 2022a).



Şekil 3. DZAA'ların etki mekanizmaları (Cuomo vd., 2022)  
[Yazarlar tarafından çizilmiştir, özgündür.]

DZAA'ların obezitedeki rolü: (1) Obezite ve insülin direncine sebep olur, (2) DZAA'ların katabolizmasını değiştirir; (3) bağırsak mikrobiyotası DZAA seviyelerini etkiler; (4) DZAA birikimine neden olur; (5) mTORC1 aktivasyonuna ve (6) lipolizin inhibisyonuna neden olmaktadır (Şekil 3) (Cuomo vd., 2022). Yüksek DZAA alımının sağlıksız bir beslenme düzeninin parçası olduğu belirtilmektedir. Özellikle dünya çapında giderek artan T2DM ve obezitenin faktörlerinden biri kalorisi yoğun Batı tarzı diyetlerdir (Abdul Basith Khan vd., 2020). Batı tarzı diyetlerdeki diyet proteininin %20'den fazlasının DZAA'lardan oluştuğu bildirilmiştir (Merz vd., 2018). Yüksek DZAA seviyeleri, insülin direnci, T2DM ve obezite dahil olmak üzere birçok metabolik hastalıkla ilişkili olduğu belirtilmektedir. DZAA'lar ve insülin direnci arasındaki ilişki, insülin direnci ve lipidler arasındaki ilişkiden daha sağlam olduğu bildirilmiştir. Çünkü yüksek DZAA seviyeleri ile T2DM'nin gelişimi önceden tahmin edilebilmektedir (Cuomo vd., 2022). Ancak, yükselen DZAA seviyelerinin insülin sinyal yollarını engellediğine dair kanıtlar olmasına rağmen, yükselen DZAA seviyelerinin insülin direncinin bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu hala belirsizliğini korurken bu bilgiler ışığında özellikle kohort çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır. DZAA ve yüksek yağlı diyet veya Batı tarzı diyetle beslenmenin mTORC1 aktivitesini artırdığı ve insülin direncine sebep olduğu belirtilirken, DZAA'ların kısa süreliğine diyetten çıkarılmasının hepatik mTORC1/AMPK oranını azaltarak glikoz toleransı ile insülin duyarlılığını iyileştirdiği ve insülin direncini azalttığı bildirilmektedir. DZAA'ların uzun süreli diyetten

ıkarılmasının ise, enerji harcanmasını artırıp yağ kütlesini azalttığı ve böylece metabolik sağlığı iyileştirdiği gözlenmektedir (Xiao vd., 2014; Cummings vd., 2018; Yu vd., 2021).

## **SONUÇ**

Dallı zincirli aminoasitler (DZAA'lar) yaşamın sürdürülebilmesi için gerekli olan elzem aminoasitlerdendir. Kas, yağ, böbrek ve beyin dokularında yıkılabilmesi nedeniyle karaciğer rahatsızlıkları, stres ve ağır yanık durumlarında sıklıkla kullanılan aminoasitlerdir. Tüm bu terapötik etkilerinin yanı sıra yapılan son çalışmalarda, dallı zincirli aminoasitlerin özellikle Batı tarzı diyetlerde yüksek oranlarda alınmasının vücutta oksidatif stresi artırabileceği, insülin duyarlılığını azaltıp, glikoz toleransını bozabileceği ve insülin direnci ile T2DM'ye neden olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, lipid metabolizmasını da etkileyerek obezite ve T2DM riskini de artırabileceği düşünölmektedir. DZAA'ların sağlığı koruyucu ve hastalık risklerini azaltıcı etkilerinin görölebilmesi için bireye özğü sağlık, hastalık, fiziksel aktivite gibi koşulları ele alınarak gün içerisinde önerilen miktarlarda tüketilmesine dikkat edilmelidir. Ayrıca, DZAA'lar ve T2DM arasındaki ilişkiyi açıklayacak epidemiyolojik, doz-yanıt ilkesi temelli, yeni klinik çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKÇA

- Abdul Basith Khan, M., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. (2020). Epidemiology of type 2 diabetes-global burden of disease and forecasted trends. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 10(1), 107-111. Doi: 10.2991/jegh.k.191028.001
- Abdul-Ghani, M. A., & DeFronzo, R. A. (2010). Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *BioMed Research International*, 2010(1), 476279. Doi: 10.1155/2010/476279
- Adeva-Andany, M. M., López-Maside, L., Donapetry-García, C., Fernández-Fernández, C., & Sixto-Leal, C. (2017). Enzymes involved in branched-chain amino acid metabolism in humans. *Amino Acids*, 49(6), 1005-1028. Doi: 10.1007/s00726-017-2412-7
- Al Mansour, M. A. (2020). The prevalence and risk factors of type 2 diabetes mellitus (DMT2) in a semi-urban Saudi population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(1), 7. Doi: 10.3390/ijerph17010007
- American Diabetes Association (2021). 8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44(Suppl 1), 100-110. Doi: 10.2337/dc21-S008
- American Diabetes Association Professional Practice Committee (2022). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*, 45(Suppl 1), 17-38. Doi: 10.2337/dc22-S002

- An, H., & He, L. (2016). Current understanding of metformin effect on the control of hyperglycemia in diabetes. *The Journal of Endocrinology*, 228(3), 97-106. Doi: 10.1530/JOE-15-0447
- Armstrong, D. G., Tan, T. W., Boulton, A. J., & Bus, S. A. (2023). Diabetic foot ulcers: a review. *Jama*, 330(1), 62-75. Doi: 10.1001/jama.2023.10578
- Balçı, K. (2019). TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019. *İstanbul: Armoni Nüans Baskı*.
- Ben-Sahra, I., & Manning, B. D. (2017). mTORC1 signaling and the metabolic control of cell growth. *Current Opinion in Cell Biology*, 45, 72-82. Doi: 10.1016/j.ccb.2017.02.012
- Chen, X., & Yang, W. (2015). Branched-chain amino acids and the association with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, 6(4), 369. Doi: 10.1111/jdi.12345
- Choi, B. H., Hyun, S., & Koo, S. H. (2024). The role of BCAA metabolism in metabolic health and disease. *Experimental & Molecular Medicine*, 56(7), 1552-1559. Doi: 10.1038/s12276-024-01263-6
- Cummings, N. E., Williams, E. M., Kasza, I., Konon, E. N., Schaid, M. D., Schmidt, B. A., ... & Lamming, D. W. (2018). Restoration of metabolic health by decreased consumption of branched-chain amino acids. *The Journal of Physiology*, 596(4), 623-645. Doi: 10.1113/JP275613.
- Cuomo, P., Capparelli, R., Iannelli, A., & Iannelli, D. (2022). Role of branched-chain amino acid metabolism in type 2 diabetes, obesity, cardiovascular disease and non-alcoholic fatty liver

- disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4325. Doi: 10.3390/ijms23084325
- Çelik, Ö. (2019). Gestasyonel diyabet tanı ve tedavisi. *Klinik Tıp Bilimleri*, 7(3), 24-27.
- De Bandt, J. P., Coumoul, X., & Barouki, R. (2022). Branched-chain amino acids and insulin resistance, from protein supply to diet-induced obesity. *Nutrients*, 15(1), 68. Doi: 10.3390/nu15010068
- Dimou, A., Tsimihodimos, V., & Bairaktari, E. (2022). The critical role of the branched chain amino acids (BCAAs) catabolism-regulating enzymes, branched-chain aminotransferase (BCAT) and branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase (BCKD), in human pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 4022. Doi: 10.3390/ijms23074022
- Echouffo-Tcheugui, J. B., Perreault, L., Ji, L., & Dagogo-Jack, S. (2023). Diagnosis and Management of Prediabetes: A Review. *JAMA*, 329(14), 1206-1216. Doi: 10.1001/jama.2023.4063
- Ferrannini, E., & DeFronzo, R. A. (2015). Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *European Heart Journal*, 36(34), 2288-2296. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv239
- Genuth S. (2015). Should sulfonylureas remain an acceptable first-line add-on to metformin therapy in patients with type 2 diabetes? No, it's time to move on!. *Diabetes Care*, 38(1), 170-175. Doi: 10.2337/dc14-0565
- Harreiter, J., & Roden, M. (2023). Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update

- 2023) [Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023)]. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 135(Suppl 1), 7–17. Doi: 10.1007/s00508-022-02122-y
- Hu, W., Yang, P., Fu, Z., Wang, Y., Zhou, Y., Ye, Z., ... & Zhou, H. (2022). High L-valine concentrations associate with increased oxidative stress and newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 499-509.
- Lee, I. K. (2014). The role of pyruvate dehydrogenase kinase in diabetes and obesity. *Diabetes & Metabolism Journal*, 38(3), 181. Doi: 10.4093/dmj.2014.38.3.181
- Lee, S. H., Park, S. Y., & Choi, C. S. (2022). Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*, 46(1), 15-37. Doi: 10.4093/dmj.2021.0280
- Lerin, C., Goldfine, A. B., Boes, T., Liu, M., Kasif, S., Dreyfuss, J. M., ... & Patti, M. E. (2016). Defects in muscle branched-chain amino acid oxidation contribute to impaired lipid metabolism. *Molecular Metabolism*, 5(10), 926-936. Doi: 10.1016/j.molmet.2016.08.001
- Liang, Y., Cardoso, F. F., Parys, C., Cardoso, F. C., & Loor, J. J. (2021). Branched-chain amino acid supplementation alters the abundance of mechanistic target of rapamycin and insulin signaling proteins in subcutaneous adipose explants from lactating Holstein cows. *Animals*, 11(9), 2714. Doi: 10.3390/ani11092714

- Lotta, L. A., Scott, R. A., Sharp, S. J., Burgess, S., Luan, J. A., Tillin, T., ... & Langenberg, C. (2016). Genetic predisposition to an impaired metabolism of the branched-chain amino acids and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation analysis. *PLoS Medicine*, *13*(11), e1002179. Doi: 10.1371/journal.pmed.1002179
- Lynch, C. J., & Adams, S. H. (2014). Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nature Reviews Endocrinology*, *10*(12), 723-736. Doi: 10.1038/nrendo.2014.171
- Mao, T., Huang, F., Zhu, X., Wei, D., & Chen, L. (2021). Effects of dietary fiber on glycemic control and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Functional Foods*, *82*, 104500. Doi: 10.1016/j.jff.2021.104500
- Merz, B., Frommherz, L., Rist, M. J., Kulling, S. E., Bub, A., & Watzl, B. (2018). Dietary pattern and plasma BCAA-variations in healthy men and women-Results from the KarMeN study. *Nutrients*, *10*(5), 623. Doi: 10.3390/nu10050623
- Mızrak, G. (2016). Glisemik İndeks, Glisemik Yük, Sağlıklı Beslenme ve Spor. *Ziraat Mühendisliği*, (363), 4-11.
- Neinast, M., Murashige, D., & Arany, Z. (2019). Branched chain amino acids. *Annual Review of Physiology*, *81*(1), 139-164. Doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114455
- Nepstad, I., Hatfield, K. J., Grønningsæter, I. S., Aasebø, E., Hernandez-Valladares, M., Hagen, K. M., ... & Bruserud, Ø. (2019). Effects of insulin and pathway inhibitors on the PI3K-



Akt-mTOR phosphorylation profile in acute myeloid leukemia cells. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 4(1), 20.

Doi: 10.1038/s41392-019-0050-0

Özyıldırım, C. (2022). Yağ Asitlerinin Tip 2 Diyabet Gelişimi Üzerine Etkileri. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(2), 57-67.

Doi: 10.52881/gsbdergi.996024

Palmer, N. D., Stevens, R. D., Antinozzi, P. A., Anderson, A., Bergman, R. N., Wagenknecht, L. E., ... & Bowden, D. W. (2015). Metabolomic profile associated with insulin resistance and conversion to diabetes in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(3), 463-468.

Doi: 10.1210/jc.2014-2357

Park, H. M., Lee, H. S., Lee, Y. J., & Lee, J. H. (2021). The triglyceride–glucose index is a more powerful surrogate marker for predicting the prevalence and incidence of type 2 diabetes mellitus than the homeostatic model assessment of insulin resistance. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 180, 109042. Doi: 10.1016/j.diabres.2021.109042

Paulweber, B., Valensi, P., Lindström, J., Lalic, N. M., Greaves, C. J., McKee, M., ... & Yilmaz, T. (2010). A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et Metabolisme*, 42(Suppl 1), 3-36.

Doi: 10.1055/s-0029-1240928

- Perng, W., Gillman, M. W., Fleisch, A. F., Michalek, R. D., Watkins, S. M., Isganaitis, E., ... & Oken, E. (2014). Metabolomic profiles and childhood obesity. *Obesity*, 22(12), 2570-2578. Doi: 10.1002/oby.20901
- Persky, S., Costabile, K. A., & Telaak, S. H. (2024). Diabetes causal attributions: Pathways to stigma and health. *Stigma and Health*, 9(1), 48. Doi: 10.1037/sah0000312
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133-2223. Doi: 10.1152/physrev.00063.2017
- Petroni, M. L., Brodosi, L., Marchignoli, F., Sasdelli, A. S., Caraceni, P., Marchesini, G., ... & Ravaioli, F. (2021). Nutrition in Patients with Type 2 Diabetes: Present Knowledge and Remaining Challenges. *Nutrients*, 13(8), 2748. Doi: 10.3390/nu13082748
- Phielix, E., Jelenik, T., Nowotny, P., Szendroedi, J., & Roden, M. (2014). Reduction of non-esterified fatty acids improves insulin sensitivity and lowers oxidative stress, but fails to restore oxidative capacity in type 2 diabetes: a randomised clinical trial. *Diabetologia*, 57, 572-581. Doi: 10.1007/s00125-013-3127-2
- Robertson, R. P., Nathan, D. M., & Mulder, J. E. (2024). Type 2 diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. U: UpToDate, Nathan DM ed. UpToDate [Internet] Waltham MA: UpToDate.
- Shah, S. H., Crosslin, D. R., Haynes, C. S., Nelson, S., Turer, C. B., Stevens, R. D., ... & Svetkey, L. P. (2012). Branched-chain amino acid levels are associated with improvement in insulin

- resistance with weight loss. *Diabetologia*, 55, 321-330. Doi: 10.1007/s00125-011-2356-5
- Tai, E. S., Tan, M. L. S., Stevens, R. D., Low, Y. L., Muehlbauer, M. J., Goh, D. L. M., ... & Newgard, C. B. (2010). Insulin resistance is associated with a metabolic profile of altered protein metabolism in Chinese and Asian-Indian men. *Diabetologia*, 53, 757-767. Doi: 10.1007/s00125-009-1637-8
- Tanase, D. M., Gosav, E. M., Botoc, T., Floria, M., Tarniceriu, C. C., Maranduca, M. A., ... & Costea, C. F. (2023). Depiction of branched-chain amino acids (BCAAs) in diabetes with a focus on diabetic microvascular complications. *Journal of Clinical Medicine*, 12(18), 6053. Doi: 10.3390/jcm12186053
- Türe, A., Demirsoy, N., & Gödek, Ö. (2022). Tip 2 Diyabet Mellitus Hastalarının Yaşadığı Kendini İzleme ve İlaç Engellerinin HbA1c Düzeylerine Etkisi. *Eskisehir Medical Journal*, 3(1), 53-63. Doi: 10.48176/esmj.2022.50
- Uddin, G. M., Karwi, Q. G., Pherwani, S., Gopal, K., Wagg, C. S., Biswas, D., ... & Lopaschuk, G. D. (2021). Deletion of BCATm increases insulin-stimulated glucose oxidation in the heart. *Metabolism*, 124, 154871. Doi: 10.1016/j.metabol.2021.154871
- Vanweert, F., de Ligt, M., Hoeks, J., Hesselink, M. K., Schrauwen, P., & Phielix, E. (2021). Elevated plasma branched-chain amino acid levels correlate with type 2 diabetes-related metabolic disturbances. *The Journal of Clinical Endocrinology &*

*Metabolism*, 106(4), e1827-e1836. Doi:  
10.1210/clinem/dgaa751

Vanweert, F., Neinast, M., Tapia, E. E., van de Weijer, T., Hoeks, J., Schrauwen-Hinderling, V. B., ... & Phielix, E. (2022b). A randomized placebo-controlled clinical trial for pharmacological activation of BCAA catabolism in patients with type 2 diabetes. *Nature Communications*, 13(1), 3508. Doi: 10.1038/s41467-022-31249-9

Vanweert, F., Schrauwen, P., & Phielix, E. (2022a). Role of branched-chain amino acid metabolism in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes-related metabolic disturbances BCAA metabolism in type 2 diabetes. *Nutrition & Diabetes*, 12(1), 35. Doi: 10.1038/s41387-022-00213-3

Vlachos, D., Malisova, S., Lindberg, F. A., & Karaniki, G. (2020). Glycemic index (GI) or glycemic load (GL) and dietary interventions for optimizing postprandial hyperglycemia in patients with T2 diabetes: A review. *Nutrients*, 12(6), 1561. Doi: 10.3390/nu12061561

Walford, G. A., Ma, Y., Clish, C., Florez, J. C., Wang, T. J., Gerszten, R. E., ... & Diabetes Prevention Program Research Group. (2016). Metabolite profiles of diabetes incidence and intervention response in the diabetes prevention program. *Diabetes*, 65(5), 1424-1433. Doi: 10.2337/db15-1063

Weng, Y. C., Tsai, S. S., Lyu, R. K., Chu, C. C., Ro, L. S., Liao, M. F., ... & Kuo, H. C. (2020). Diabetic distal symmetrical polyneuropathy: correlation of clinical, laboratory, and

electrophysiologic studies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2020(1), 6356459. Doi: 10.1155/2020/6356459

White, P. J., McGarrah, R. W., Herman, M. A., Bain, J. R., Shah, S. H., & Newgard, C. B. (2021). Insulin action, type 2 diabetes, and branched-chain amino acids: A two-way street. *Molecular Metabolism*, 52, 101261. Doi: 10.1016/j.molmet.2021.101261

Xiao, F., Yu, J., Guo, Y., Deng, J., Li, K., Du, Y., ... & Guo, F. (2014). Effects of individual branched-chain amino acids deprivation on insulin sensitivity and glucose metabolism in mice. *Metabolism*, 63(6), 841-850. Doi: 10.1016/j.metabol.2014.03.006

Yu, D., Richardson, N. E., Green, C. L., Spicer, A. B., Murphy, M. E., Flores, V., ... & Lamming, D. W. (2021). The adverse metabolic effects of branched-chain amino acids are mediated by isoleucine and valine. *Cell metabolism*, 33(5), 905-922. Doi: 10.1016/j.cmet.2021.03.025

Zaharia, O. P., Strassburger, K., Strom, A., Bönhof, G. J., Karusheva, Y., Antoniou, S., ... & German Diabetes Study Group (2019). Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 7(9), 684-694. Doi: 10.1016/S2213-8587(19)30187-1

Zhang, F., Zhao, S., Yan, W., Xia, Y., Chen, X., Wang, W., ... & Tao, L. (2016). Branched chain amino acids cause liver injury in obese/diabetic mice by promoting adipocyte lipolysis and inhibiting hepatic autophagy. *EBioMedicine*, *13*, 157-167. Doi: 10.1016/j.ebiom.2016.10.013



## **BÖLÜM 7**

### **DİYET BİLEŞENLERİNİN UYKU KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Uzm. Dyt. Fatma Öznur AFACAN

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU

#### **GİRİŞ**

Uyku, bireylerin genel sağlığı ve yaşam kalitesi üzerinde önemli bir role sahiptir. Fiziksel yenilenme, zihinsel işlevlerin düzenlenmesi ve bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi gibi kritik biyolojik süreçler, uyku sırasında gerçekleşir. İyi bir uyku kalitesi; stres düzeylerini azaltmak, bağışıklık yanıtını güçlendirmek ve bilişsel fonksiyonları artırmak gibi çok sayıda fayda sağlar (Walker, 2017). Buna karşılık, yetersiz veya kalitesiz uyku, günümüzde artan bir şekilde yaygınlaşan obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve depresyon gibi sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilmektedir (Frank vd., 2017).

Uyku, günün yaklaşık üçte birini kapsayan, insan sağlığı ve refahında önemli bir rolü olan günlük yaşam bileşenlerindedir. Uyku, gelişim, onarım, biliş, hafıza, bağışıklık fonksiyonu, psikolojik durum ve genel refah dahil olmak üzere vücudun optimum şekilde çalışması için gereklidir (Pattnaik vd., 2022). Uyku eksikliğinin veya yoksunluğunun sağlık üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalar, uykunun duygusal iyi oluşu, bilişsel işlevi, gündüz performansını ve



fiziksel sağlığı etkilediğini göstermektedir. alışmalar ayrıca, kötü uyku kalitesi ile hipertansiyon (Hwang vd., 2015), obezite (Beccuti ve Pannain, 2011), diyabet (Knutson vd., 2006), dislipidemi (Tsiptsios vd., 2022) ve metabolik sendrom (Che vd., 2021) arasında korelasyonlar olduğunu göstermiştir. Ek olarak, uyku kalitesindeki uzun vadeli değişiklikler demans ve Alzheimer hastalığı dahil olmak üzere bilişsel bozulmayla ilişkilendirilmiştir (Pace-Schott, ve Spencer, 2015). İnsanlarda uyku kısıtlamasının sempatik sinir sistemi aktivitesini ve hormonal seviyeleri değiştirdiği, glukoz toleransını bozduğu bildirilmiştir. Uyku süresinin kısılması (<7 saat/gece), kardiyovasküler hastalık riski ve insidansının artması, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi ile ilişkilendirilmektedir. Ek olarak yetersiz uyku süresi, duygusal reaktivitenin azalması, dikkat eksikliği ve bilişsel işlevin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Bununla yanında, uykunun yetersiz olması durumunda bağışıklık sisteminin etkilendiği ve inflamasyonun artmasına katkıda bulunduğu bildirilmektedir (Golem vd., 2014).

Uyku bozukluğu aynı zamanda, psikolojik ve fiziksel sağlığı olumsuz yönde etkileyen normal sirkadiyen ritmi bozan oldukça yaygın bir hastalıktır. Sirkadiyen ritim hem biyolojik saatin genetik bileşenleri hem de beslenme ve evre dahil olmak üzere dış faktörler tarafından kontrol edilir (Zhao vd., 2020). Uykuyu etkileyen birçok faktör arasında beslenmenin önemli bir yeri vardır. Günlük diyetin içerdiği makro besinler (karbonhidratlar, proteinler, yağlar) ile bazı mikro besinler (vitaminler ve mineraller) uyku düzeni üzerinde doğrudan veya dolaylı etkilere sahip olabilir. Örneğin, triptofan amino

asidi, serotonin ve melatonin gibi uykuya yardımcı nörotransmitterlerin sentezinde görev alırken; magnezyum, kas gevşemesi ve sinir sisteminin sakinleşmesine katkıda bulunur (Frank vd., 2017). Bununla birlikte, kafein ve alkol gibi uyarıcılar, uykuya dalma süresini uzatabilir ve uykunun derinlik düzeyini azaltabilir (Clark ve Landolt, 2017). Kafein alımının toplam uyku süresi ve kalitesinde azalmaya, uyku indüksiyon süresinde artışa neden olduğu gözlenmiştir. Kafein tüketimi ve uyku zamanlaması gibi çevresel faktörler, sirkadiyen ritmi olumsuz etkileyerek kötü fizyolojik sonuçlara yol açabilir (Pattnaik vd., 2022; Zhao vd., 2020).

Uyku-uyanıklık döngüsüyle ilişkili birkaç mekanizma tanımlanmıştır. Bunlar arasında;

- a) serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), gama-aminobütirik asit (GABA), oreksin, melanin konsantrasyon artırıcı hormon, asetilkolin, galanin, noradrenalin ve histamin gibi nörotransmitterler aracılığıyla nöroendokrin düzenleme (örneğin, sirkadiyen ritmin değiştirilmesinden sonra) (Watson vd., 2010) ve
- b) beynin normal işlevselliğini değiştiren ve nörodejeneratif bozukluklar geliştirme riskini artıran nöroinflamatuvar süreçler (Chen vd., 2016) bulunur. Bu mekanizmaları etkileyen veya düzenleyen beslenme ve diyet bileşenlerinin, uyku üzerinde etkileri olabileceği varsayılmaktadır (Godos vd., 2021). Uzun vadeli beslenme değişiklikleri, uykusuzlukla da yakından ilişkili olan inflamasyon durumunu değiştirebilir. Bu durum,

uyku bozukluğunun dolaşımdaki inflamatuvar sitokinler (özellikle C-reaktif protein ve interlökin 6) ve glukokortikoidler ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, uyku sağlığı üzerindeki inflamasyon mekanizmasını açıklamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Zhao vd., 2020).

Uyku kalitesini belirleyen faktörler arasında uyku süresi, uykuya dalma süresi, uykunun kesintisiz olması gibi faktörler sayılabilir. Uyku kalitesinin değerlendirilmesinde ise subjektif anketler (Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi gibi) ve objektif ölçümler (actigrafi ve polisomnografi) yer almaktadır. Krono-beslenme gibi stratejilerle öğün zamanlaması ve diyetin düzenlenmesi daha iyi uyku kalitesine katkıda bulunabilir.

Besin alımının uyku üzerindeki etkisini açıklayan olası mekanizmalar arasında uyanık kalınan saatlerin uzaması ile yeme sıklığının artması (yani sağlıklı atıştırma), beslenme saatinin değişimi (yani akşam geç saatlerde veya gece beslenmesi) yer almaktadır (Longo ve Panda, 2016). Fizyolojik olarak uyku yoksunluğunun iştahı (yani leptin ve ghrelin) ve metabolik ilişkili (yani kortizol, insülin duyarlılığı ve büyüme hormonları) hormonal homeostazi etkilediği bildirilmektedir (Fernandez vd., 2018). Bu hipotezler ayrıca uyku ile obezite arasındaki ilişkiyi de açıklamaktadır (Manna ve Jain, 2015). Uyku süresi ile vücut ağırlığı arasındaki ters ilişki, beslenmenin uyku ile ilişkisini ortaya çıkarmıştır. Obezite riskinin artması yoluyla metabolik bozukluklar üzerindeki etkisinin

yanı sıra, bazı araştırmalarda uykunun beslenme kalitesine olan etkisi incelenmiş ve kısa uyku süresi ile daha düşük beslenme kalitesi ve düzensiz beslenme davranışları arasında genel bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Dashti vd., 2015). Beslenme düzenleri göz önünde bulundurulduğunda, daha az saat uyuyan bireylerin daha düşük kalitede bir beslenme uyguladıkları bildirilmiştir (Mossavar-Rahmani vd., 2017). Japonya’da 34-65 yaş aralığındaki 3129 kadın çalışanın beslenme ve uyku kalitesinin incelendiği bir çalışmada, düşük uyku kalitesi, düşük sebze ve balık tüketimi ve yüksek şekerleme, erişte ve şekerli içecek tüketimiyle ilişkilendirilmiştir (Katagiri vd., 2014). Sağlıklı beslenme davranışlarının (meyve, sebze ve süt tüketimi dahil) daha yüksek uyku memnuniyetiyle bağlantılı olduğu bildirilirken, bunun aksine sağlıksız beslenme davranışlarının (kafein, meşrubat, tatlı içecek ve fast food tüketimi) uyku memnuniyetiyle ters orantılı olduğu bildirilmiştir (Hong ve Peltzer, 2017). Beslenme değişkenleri ile uyku bozuklukları arasındaki olası ilişkiyi değerlendiren InSOMNIA çalışmasında; et, balık, kahvenin sık (>haftada 3 kez) tüketiminin çeşitli uyku bozukluklarının (uykuya dalmada zorluk, uykuyu sürdürmede zorluk, dinlendirici olmayan uyku, sabah erken uyanma) daha yüksek olma olasılığı ile ilişkili olduğu, makarna ve tam tahıllı ekmeğin sık tüketimi ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir (Gianfredi vd., 2018). Özetle, sağlıklı gıdaların tüketimi daha iyi uyku kalitesiyle ilişkilendirilirken, işlenmiş ve şekerden zengin gıdaların daha fazla tüketilmesi uyku kalitesinin kötü olması ile ilişkilendirilmiştir. Tüm bu faktörler göz önüne alındığında, diyetin

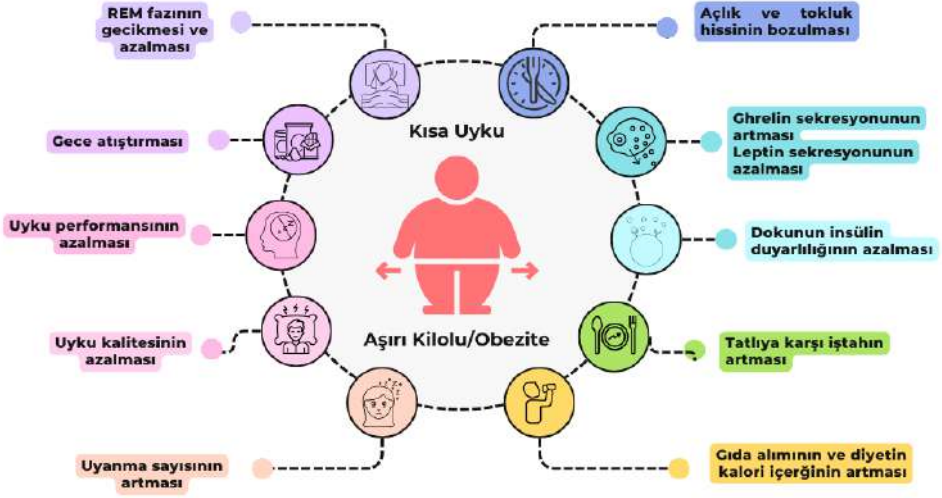
içeriği ve zamanlamasının, bireylerin uyku kalitesi üzerinde kayda değer bir etkisi olduğu düşünülmektedir.

Bu makale, uyku kalitesi ve diyet bileşenleri arasındaki karmaşık ilişkiyi inceleyerek uyku kalitesi üzerinde etkili olduğu bilinen çeşitli besin öğelerinin ve diyet alışkanlıklarının uyku sağlığı üzerindeki potansiyel katkıları değerlendirilerek literatürdeki boşlukların anlaşılmasını; ayrıca sağlık profesyonellerine uyku kalitesini artırmaya yönelik diyet düzenlemelerinin nasıl geliştirilebileceğine ilişkin bilimsel bir çerçeve sunmayı amaçlamaktadır.

### **Uykunun Besin Tüketimi ve Vücut Ağırlığı Üzerindeki Etkisi**

Uyku süresi ile vücut ağırlığı arasında ters bir ilişki olduğunu bildiren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Genellikle <5,5 saat/gece ile sınırlanan uykunun, yeterli sürede uykuya göre enerji alımını arttırdığını bildirilmiştir. Enerji alımı üzerindeki etkisi yanında, kısa uykuya tepki olarak tüketilen yiyecek türlerinde de değişiklikler olduğuna dair kanıtlar vardır. Çalışmalar, uyku kısıtlamasının doymuş yağ dahil olmak üzere daha fazla yağ alımına yol açtığını, karbonhidratlara karşı iştahın ve tüketimin arttığını bildirmiştir. Bu sonuçlar, uyku süresinin kısılmasının genel diyet kalitesini azalttığını göstermektedir (Zuraikat vd., 2021). Ek olarak kısa uyuyan bireylerin genellikle kötü besin seçimleri yaptığı ve gecede >7 saat uyuyan bireylere kıyasla daha yüksek kalorili alımına sahip olduğu bildirilmektedir. Gecede <7 saat uyuyanlar olarak tanımlanan kısa uyuyanların, daha uzun süre uyuyanlara kıyasla daha düşük protein ve

lif ile daha az çeşitte yiyecek tükettikleri gözlenmiştir (Grandner vd., 2013). Müdahale çalışmalarında, normal uykuyla karşılaştırıldığında uyku kısıtlaması dönemlerinde daha yüksek atıştırma davranışı gözlemlendiği bildirilmiştir (Chaix vd., 2019). Ayrıca, özellikle öğleden sonra ve akşam saatlerinde, yüksek karbonhidrat içeriğine sahip yüksek glisemik indeksli (GI) yiyeceklere karşı artan bir istek olduğu görülmüştür. Ek olarak, yağın normal uyku süresine kıyasla uyku kısıtlaması dönemlerinde tercih edilen makro besin olduğu tespit edilmiştir (St-Onge vd., 2011). Bu çalışmalar, uykunun ve en önemlisi uyku kısıtlamasının kişinin yiyecek seçimlerini etkilediğini göstermektedir. Kötü uykunun ayrıca leptin ve ghrelin seviyelerini etkilediği gösterilmiştir. Kısa uyku, artan ghrelin seviyeleri ve azalan leptin seviyeleri ile ilişkili olup daha fazla açlığa ve daha az tokluğa yol açarak sonunda kalori alımının artmasına neden olur (Taheri vd., 2004). Uzun vadede kötü yiyecek seçimlerine yol açan sürekli uyku eksikliği, obeziteye ve bununla ilişkili komplikasyonlara yol açabilir (Godos vd., 2021). Uyku kalitesinin obezite ile ilişkisi Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. Uyku ve Obezite İlişkisi (Sejbuk vd., 2022'den uyarlanmıştır)

Uyku süresinin azalmasına bağlı diyet alımlarındaki değişiklikleri açıklamak için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Bu durumun, uyanık kalınan sürenin artması nedeniyle yeme sıklığının artmasıyla beraber iştah düzenleyici hormonlarda (çoğunlukla leptin ve ghrelin'de), ayrıca adiponektin, glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) ve oreksin hormonlarında değişikliklerden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Ayrıca, uyanık olunan dönemde artan besin alımının, vücudun uzun süreli uyanıklığı sürdürmesinde gereken enerjiyi sağlamak için fizyolojik bir adaptasyon olduğu bildirilmiştir (Golem vd., 2014). Bir çalışmada, sürekli uykunun aksine aralıklı uykunun artan BKİ ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, fazla kilolu ve obez çocukların normal kilolu çocuklara göre daha kısa uyku süresine sahip

olduğu ve uyku dzeninin normal olmadığı gsterilmiştir (Markwald vd., 2013). Kısa uyku sresine sahip 2 grup yetişkinin 6 yıl boyunca izlendiği ve uyku-ağırlık ilişkisinin incelendiği bir çalışmada; bir grup kısa sreli uyku alişkanlıklarını sdrdrken, diğer grup 6 yıl boyunca uyku sresini arttırmıştır. Kısa uyku sresini sdrdren bireylerin uyku srelerini önerilen seviyelere yukselten bireylere kıyasla, sonraki 6 yıl boyunca BKİ ve yağ kütlesinde daha fazla artış olduğu görölmüştür (Chaput vd., 2012). Bu çalışmada, uyku sresinin önerilen seviyelere çıkarılmasının uzun sreli kilo alımını azaltabileceği bildirilmektedir. Ancak değişen uyku alişkanlıklarının vücut ağırlığı üzerindeki uzun vadeli sonuçları için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Diyet bileşimindeki değişikliklerin de uyku sresi ve enerji alımı ile bağlantılı olabileceğini bildirilmektedir. Portekizli ocuklarda azalmış uyku sresi, yağ ve şeker oranı yüksek gıdaların tüketimi ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir. Başka bir çalışmada, 10-17 yaş arası kızlarda düşük uyku kalitesinin daha yüksek toplam yağ alımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Baron vd., 2021).

## **Diyetin Bileşenlerinin Uyku Üzerine Etkisi**

### **Karbonhidratlar**

Karbonhidratlar vücutun işlevlerini yerine getirmesi için başlıca enerji kaynağı olmaları dolayısıyla uyku kalitesine etkileri önemlidir (Pattnaik vd., 2022). Karbonhidratların uykuya olan etkileri, öncelikle kan şekeri seviyesi, insülin salınımı ve beyin kimyasalları üzerindeki etkileri yoluyla ortaya çıkmaktadır. Karbonhidrat ve uykusuzluk arasındaki ilişkiye dair potansiyel mekanizmalar öne



sürülmüştür. Yüksek glisemik indeksli yiyecekler, dolaşımdaki triptofanın diğer büyük nötral amino asitlere (tirozin, fenilalanin, lösin, izölösin, valin ve metionin dahil LNAA'lar) göre oranını değiştirebilir. Bu durum, yüksek glisemik indeksli besin tüketiminin ardından artan insülinin etkisiyle gerçekleşmektedir (Wurtman vd., 2003). İnsülin, kaslar tarafından LNAA'ların seçici alımını teşvik ederek triptofan/LNAA oranının artmasına yol açar. Triptofan beyne taşınmak için LNAA ile rekabet ettiğinden, orandaki bu değişiklik beyinde triptofan miktarının artmasına neden olabilir (Afaghi vd., 2007). Triptofan, uykuyu indükleyen serotoninin öncüsüdür. Beyin serotonin seviyeleri, karbonhidrat alımından sonra artabilir. Bu mekanizma, yüksek glisemik indeks diyetinin uyku üzerindeki olumlu etkilerini açıklamak için kullanılmıştır (Zhao vd., 2020). Ancak, bu teori, öğünün yalnızca karbonhidrat içermesini gerektirdiği için teorinin gerçekçi olmadığı öne sürülmüştür. Tüketilen öğün sadece %5 kadar protein içeriyorsa, bu durum triptofan konsantrasyonlarının artışı önleyebilir. Ayrıca, serotonin artışının, karanlık varlığıyla düzenlenen melatonin üretimi ile kesin bir ilişkisi olmadığı da bildirilmiştir (Gangwisch vd., 2020). Bu teori yerine, yüksek glisemik indeks diyetinden sonra indüklenen hipergliseminin ve bunun sonucunda oluşan telafi edici hiperinsülineminin, uykusuzluğa neden olan adrenalin, kortizol, glukagon ve büyüme hormonu gibi otonomik karşı düzenleyici hormonların salınımını indükleyebileceği öne sürülmüştür (Gangwisch vd., 2020). Ayrıca, yüksek glisemik indeks diyetlerinin inflamatuvar bağışıklık tepkilerini uyardığı (Kim vd., 2018) ve bağırsak mikrobiyomunda uyku kalitesini etkileyebilecek

değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir (Gérard ve Vidal, 2019). Tüm bunlar göz önüne alındığında yüksek karbonhidratlı diyet ve uykusuzluk arasındaki ilişkiyi ele almak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir (Zhao vd., 2020).

Karbonhidratların uyku üzerindeki rolü üzerine yapılan çalışmalar karışık sonuçlara sahiptir. Uykuyu etkilemede yalnızca karbonhidrat miktarı değil, aynı zamanda karbonhidrat türü, özellikle glisemik indeks ve tüketim zamanlaması da önemlidir (Pattnaik vd., 2022). Afaghi ve arkadaşları, yatmadan 4 saat önce karbonhidrat bazlı yüksek indeksli bir öğün alan bireylerin düşük glisemik indeksli öğün alan bireylere kıyasla uyku başlangıç gecikmesinde önemli bir kısalma olduğunu bildirmiştir (Afaghi vd., 2007). Bu sonuç, düşük karbonhidrat alımının uykuyu sürdürmede zorlukla ilişkili olduğunu gösteren başka bir çalışma tarafından desteklenmektedir (Tanaka vd., 2013). Ancak yapılan bir başka çalışmada, yüksek glisemik indeks ve glisemik yük diyetlerinin uykusuzluk için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (Gangwisch vd., 2020). Çok daha büyük bir postmenopozal kadın popülasyonuna yönelik prospektif bir çalışmada, yüksek glisemik indeks diyetinin 3 yıl boyunca artan uykusuzluk insidansı ile ilişkili olduğu ve diyetle eklenen şeker, nişasta ve rafine tahılların daha yüksek alımının her birinin daha yüksek uykusuzluk insidansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, besinlerde ve meyvelerdeki daha yüksek lif içeriğinin daha düşük oranda uykusuzluk yaygınlığı ve insidansı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu sonuç, orta yaşlı kadın Japon işçiler arasında yüksek oranda şeker tüketiminin düşük uyku kalitesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışma

ile desteklenmiştir (Katagiri vd., 2014). Kırk sekiz saat boyunca çok düşük karbonhidratlı bir diyetin kontrol karma diyet ile karşılaştırıldığı ve uyku indeksleri üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, düşük karbonhidratlı diyetin derin uyku evresini desteklediği ve REM uykusunun ("rüya" uykusu) yüzdesini azalttığı bildirilmiştir (Afaghi vd., 2008). Öğrencilerde diyet faktörlerinin uyku kalitesi üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlayan bir çalışmada, şekerli içecek tüketiminin uyku süresi, kalitesi ve verimliliği ile ilgili çeşitli sorunlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Morrissey vd., 2019). Ancak, genç nüfus arasında diyet önerilerine ve uyku özelliklerine uyum göz önünde bulundurulduğunda sonuçlar her zaman aynı olmamıştır. Örneğin, diyet ile alınan şeker ile uyku kalitesi arasındaki ilişkinin araştırıldığı 8-12 yaşlarındaki 287 Avustralyalı çocuktan oluşan bir örnekleme, toplam şeker tüketiminin uyku veya davranış alanlarıyla ilişkili olmadığı bildirilmiştir (Watson vd., 2018). Çocuklar üzerinde yürütülen çok uluslu bir çalışma olan Uluslararası Çocukluk Çağı Obezitesi Yaşam Tarzı ve Çevre Çalışması (ISCOLE)'nda, şekerli içecekler ile uyku kalitesi arasındaki ilişki araştırıldığında, düzenli olarak şekerli içecek tüketen çocukların daha düşük uyku süresine sahip olduğu ancak, uyku verimliliği ile şekerli içecek tüketimi arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı bildirilmiştir (Zhao vd., 2020).

Özetle, karbonhidrat kalitesi uyku kalitesini belirlemede önemlidir. Karbonhidratlar uyku kalitesi üzerinde önemli bir rol oynayabilir, ancak miktardan ziyade karbonhidrat türünün daha

önemli olduğu belirtmiştir (Godos vd., 2021). Çalışmalarda, uykusuzluk semptomları olanlarda düşük karbonhidrat alımı ve nispeten daha yüksek yağ alımı olduğu bildirilmektedir (Tanaka vd., 2013; Katagiri vd., 2014). Düşük glisemik indeksli karbonhidratlar (örneğin tam tahıllar, baklagiller), kan şekerini daha yavaş yükselterek uzun süreli insülin salınımı sağlar ve bu durum, melatonin salınımını destekleyerek daha düzenli bir uykuya katkı sağlayabilir. Yüksek glisemik indeksli karbonhidratlar (örneğin şekerli yiyecekler) ise kan şekeri ve insülin seviyelerinde ani dalgalanmalara neden olarak uyku kalitesini olumsuz etkileyebilir. Akşam yemeğinde düşük glisemik indeksli karbonhidrat tüketimi, stres hormonu olarak bilinen kortizol seviyelerini düşürebilir. Kortizol, uyku düzenini bozabilen bir hormondur; dolayısıyla, karbonhidrat tüketimi ile kortizol seviyeleri arasındaki ilişki, uyku kalitesi üzerinde önemli bir rol oynayabilir.

Bundan başka, karbonhidrat ağırlıklı bir öğün, beyni yatıştırıcı ve rahatlatıcı etkisi olan serotonin seviyesini artırır. Bu etki, özellikle akşam yemeğinde karbonhidrat açısından zengin bir beslenme tercih edildiğinde, uykuya geçişi hızlandırabilir ve uyku kalitesini artırabilir. Araştırmalar, karbonhidrat tüketiminin REM (hızlı göz hareketi) uykusu üzerinde olumlu etkiler yaratabileceğini göstermektedir (Wilson vd., 2020). REM uykusu, hafızanın pekiştirilmesi ve duygusal düzenleme için önemlidir, bu nedenle uyku kalitesi üzerinde önemli bir rol oynar.

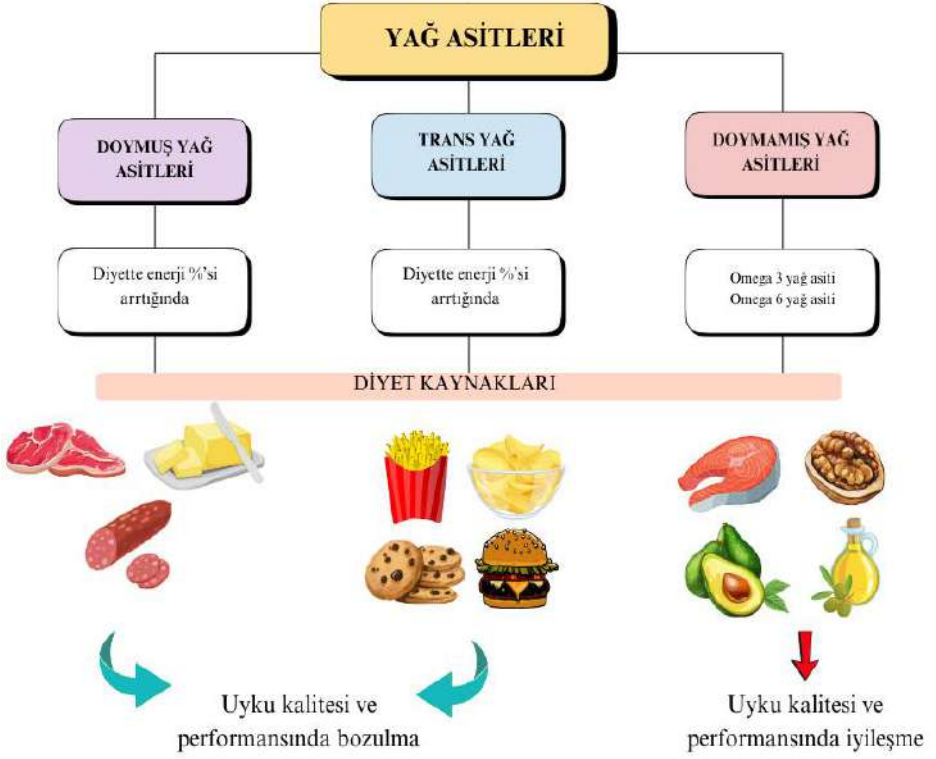
## Yağlar

Yağ türleri (doymuş yağlar, tekli doymamış yağlar ve çoklu doymamış yağlar) farklı özelliklere sahip olduğundan, yağların uyku üzerindeki etkisi de bu yağ türlerine göre değişebilir. Doymuş yağ asitlerinin uyku üzerindeki rolüyle ilgili çalışmalar doymamış yağlara kıyasla daha azdır (Zhao vd., 2020). Doymuş yağlar genellikle uyku kalitesini olumsuz etkilerken, doymamış yağların (özellikle omega-3 ve omega-6 yağ asitleri) uyku üzerinde olumlu etkileri olabileceği gösterilmiştir. Yağların uyku düzenine etkisi Tablo 2’de özetlenmiştir. Doymuş yağ oranı yüksek beslenme düzeni, uyku sırasında uyanma oranını artırabilir ve uykuya geçişi zorlaştırabilir. Doymamış yağlar ise beyindeki inflamasyonu azaltarak sinir sisteminin işleyişine olumlu katkı yapabilir. Yağ tüketimi, özellikle REM (hızlı göz hareketi) ve derin uyku evrelerini etkileyebilir. Yüksek yağlı diyetlerin, özellikle doymuş yağ oranı yüksek olduğunda, REM uykusu süresini kısalttığı ve uyku bölünmesine yol açabileceği gösterilmiştir. Doymamış yağlar ise bu etkiyi azaltabilir ve uyku evrelerinin düzenlenmesine katkı sağlayabilir (Jansen vd., 2020b).

Normal kilolu yetişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada, gün içinde daha yüksek doymuş yağ alımının yavaş dalga uyku süresinin kısalması ve gece boyunca daha fazla uyanma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (St-Onge vd., 2016). Postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, diyetteki besinler ile objektif uyku arasındaki ilişkiler araştırılmış, toplam yağ ve doymuş yağ alımı

arttıkça aktigrafi ile ölçülen toplam uyku süresinin azaldığı tespit edilmiştir (Grandner vd., 2010). Bu sınırlı çalışmalar, doymuş yağ asidi tüketiminin uyku sağlığını bozduğunu göstermektedir. Bu durum, doymuş yağ asitlerinin uzun süreli tüketimi nedeniyle genellikle uyku sorunlarıyla ilişkili olan diyabetin ortaya çıkması durumunda da geçerlidir (Surani vd., 2015). Yağ asitlerinin uyku kalitesi üzerine etkisi Şekil 2’de özetlenmiştir.

Çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) olan omega-3’den yoksun diyetin melatonin ve sirkadiyen ritmi etkileyerek gece uykusunu bozduğu öne sürülmüştür (Lavialle vd., 2018). Ayrıca, obstrüktif uyku apnesi sendromu olan obez hastalarda gluteal yağ dokusundaki omega-3 yağ asidi bileşimi ile yavaş dalga uykusu ve hızlı göz hareketi uykusu dahil olmak üzere uyku sağlığı arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Papandreou, 2013). Sağlıklı çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, daha yüksek kan dokosaheksaenoik (DHA) düzeyinin uyku sağlığının önemli ölçüde iyileşmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. DHA takviyesi (16 hafta boyunca günde 600 mg) verilen tedavi grubunda, plasebo grubuna kıyasla uyku süresinin 58 dakika arttığı, daha az ve kısa gece uyanmaları olduğu gözlenmiştir (Montgomery vd., 2014). Çocuklar dışında DHA'nın uyku üzerindeki etkisi ergenlerde de bildirilmiş, daha yüksek plazma DHA seviyeleri daha erken uyku zamanlaması ve daha uzun uyku süresi ile ilişkilendirilmiştir (Jansen vd., 2020a).



**Şekil 2. Yağ Asitlerinin Uyku Kalitesine Etkisi (Sejmar vd., 2022'den uyarlanmıştır)**

Yağlı balık, D vitamini ve omega-3 yağ asitleri açısından zengindir. D vitamini eksikliği uyku bozukluklarıyla ilişkili iken (Gao vd., 2018), omega-3 yağ asitleri olumlu uyku sonuçlarıyla ilişkilidir (Dai ve Liu, 2021). Bu nedenle, yağlı balıklar açısından zengin bir diyet tüketimi uyku kalitesini iyileştirmede rol oynayabilir. Genel olarak yüksek miktarda balık ve sebze tüketiminin uyku üzerinde olumlu bir etkisi olduğu bildirilmektedir (Katagiri vd., 2014; Pattnaik

vd., 2022). Kırk yaş üstü bir popülasyonda yağlı balık tüketimi arttıkça daha iyi uyku kalitesi olduğu bulunmuştur (Del Brutto vd., 2016a).

Omega-6 PUFA, mısır, çuha çiçeği tohumu ve soya fasulyesi yağı gibi bitkisel yağlarda bol miktarda bulunan bir başka çoklu doymamış yağ asidi türüdür. Omega-3 yağının uyku üzerindeki faydalı rolüne ilişkin genel fikir birliğine kıyasla, omega-6'nın etkisi o kadar net değildir (Zhao vd., 2020).

Araşidonik asitin prostaglandin türevleri olan PGD2 ve PGE2, uykuyu düzenleyen çok önemli faktörlerdir. PGD2'nin farklı hayvan modelleri üzerinde etkili bir uyku destekleyicisi olduğu test edilmiştir (Huang vd., 2007). Bu humoral faktör uyanırken beyinde kademeli olarak birikir ve beyin omurilik sıvısında bir uyku hormonu olarak dolaşır.

PGD2'nin uykuyu indükleyen rolünün aksine, PGE2 sıçanlarda güçlü bir uyandırma etkisine sahiptir ve uykuyu bastırır. PGD2 ve PGE2'nin uyku düzenlemesindeki iyi bilinen rolüne rağmen, öncül omega-6 PUFA'ların uyku sağlığı üzerindeki tüketimine ilişkin çalışmalar nadirdir (Zhao vd., 2020).

Araşidonik asit prostaglandin türevleri PGD2 ve PGE2 uykuyu düzenleyen çok önemli faktörlerdir. Bu nedenle, araşidonik asit tüketiminin düşük olmasının uykusuzluk insidansının yüksek olması ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Liu vd., 2019).



## Proteinler

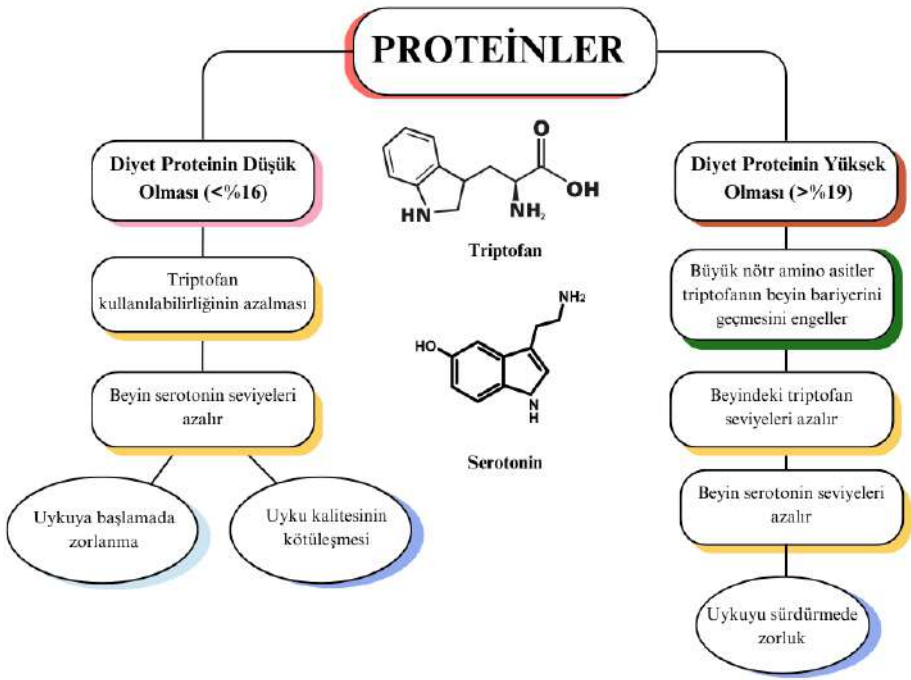
Proteinlerin uyku kalitesi üzerindeki etkisi, içerdiği amino asitler ve hormonlar üzerindeki dolaylı etkilerle ilişkilidir. Yüksek proteinli besinler, uykuya geçişi destekleyen triptofan gibi amino asitlerin yanı sıra tirozin gibi dopamin ve norepinefrin öncüsü olan amino asitleri de içerir. Bu nörotransmitterler uyanıklık ve dikkat durumunu destekler; bu nedenle gün içinde yüksek protein alımı, zihinsel uyanıklığı artırabilir.

Ancak, gece geç saatlerde alınan yüksek miktarda protein, uyanıklığı teşvik ederek uykuya geçişi zorlaştırabilir (Puri vd., 2023). Orta düzeyde protein alımı uyku kalitesini artırabilirken, aşırı protein tüketimi uykuyu olumsuz etkileyebilir. Proteinlerin sindirimi ve metabolizması sırasında enerji açığa çıkar ve sindirim süreci daha uzun sürer, bu da yüksek miktarda protein tüketiminin gece boyunca uyku bölünmelerine yol açabileceğini gösterir.

Ayrıca, proteinlerin içerdiği amino asitler arasında uykuyu destekleyen ve engelleyenler yönünden bir denge sağlanması önemlidir (Jansen vd., 2020b). Bundan başka proteinler, kas onarımı ve büyümesi için temel yapı taşlarıdır. Gece boyunca derin uyku aşamalarında vücut, kasların onarımı ve yenilenmesi için proteine ihtiyaç duyar

Bu süreç, özellikle düzenli egzersiz yapan bireyler için önemlidir. Akşam saatlerinde alınan orta düzeyde protein, uyku sırasında kas onarımına katkı sağlayabilir ve böylece uyku kalitesini iyileştirebilir (Snijders vd., 2019). Proteinlerin uyku kalitesi ile ilişkisi Şekil 3’de özetlenmiştir.

**Şekil 3. Proteinlerin Uyku Kalitesi ile İlişkisi (Sejmar vd., 2022’den uyarlanmıştır)**



Protein tüketimi, iştahı düzenleyen ve uyku üzerinde etkisi olan ghrelin ve leptin hormonlarını dengeler. Yeterli protein alımı, ghrelin seviyelerini düşürürken leptin seviyelerini yükseltir. Ghrelin seviyesinin yüksek olması, açlık hissini artırarak gece boyunca

uyanmalara neden olabilir. Yetersiz uyku süresiyle birlikte gelen kötü uyku hijyeni, artan porsiyonlar, artan kalori gibi kötü beslenme tercihlerini etkiler (Sejbuk vd., 2022). Bu nedenle dengeli protein alımı, uyku bölünmelerini önleyebilir.

Protein kalitesi, uyku kalitesiyle ilişkili olabilecek başka bir beslenme faktörüdür. Proteinlerin yapı taşları olan amino asitlerin uyku sağlığı ve uykusuzluk üzerindeki rolü üzerine son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Mevcut çalışmalar uykudaki önemli etkileri nedeniyle melatonin yanında triptofan, glutamin, tirozin ve gama-aminobütirik asit (GABA) gibi amino asitlere odaklanmaktadır (Godos vd., 2021).

### ***Melatonin***

Melatonin, epifiz bezinde üretilen bir hormon olup uyku başlangıcında ve sirkadiyen ritimde önemli bir rol oynar. Uyku-uyanıklık döngüsünün ana hormonal modülatörü olarak kabul edilen melatonin, vücuda günlük ışık ve karanlık döngüsü hakkında bilgi ileten iyi bilinen bir uyku indükleyicisidir (Zhdanova ve Tucci, 2003). Melatonin, uyku indüksiyonu ve sirkadiyen ritim üzerindeki etkilerini iletmek için G-protein bağlantılı reseptörler olan MT1 ve MT2'yi aktive eder. Bu nedenle, melatonin içeren yiyecekler doğrudan uyku üzerinde etkili olabilir (Peuhkuri vd., 2012).

Karanlığa tepki olarak epifiz bezi tarafından salınan melatonin, suprakiazmatik çekirdek üzerindeki etkileriyle sistemik süreçlere sirkadiyen bir sinyal görevi görür. Melatonin salgılanması, gün içinde

düşük seviyelerde olan ve akşamları uyku başlangıcını teşvik etmek için yükselmeye başlayan sirkadiyen bir düzeni takip eder. Endojen melatonin salınımından yaklaşık 2 saat sonra uyku eğiliminde akut bir artış meydana gelir ve bu durum kişinin uykuya dalma kabiliyetini artırır (Huysmans vd., 2019). Dolaşımdaki melatonin konsantrasyonlarının artması, uykululuk hissine neden olur. Melatonin besin ve takviye yoluyla eksojen olarak da alınabilir. Melatonin, doğada çeşitli bitkilerde ve hayvansal gıda kaynaklarında doğal olarak bulunmakla beraber bitkiler, etler, mantarlar, ananas, portakal, muz, vişne, domates, çilek, badem ve ceviz gibi meyve ve kuruyemişler melatonin içermektedir (Pattnaik vd., 2022). Eksojen melatonin takviyelerinin (5-8 mg dozlar), uyku düzenini normalleştirmede ve uyku kalitesini artırmada etkili olduğu belirtilmiştir (Meng vd., 2017). Melatonin açısından zengin yiyeceklerin tüketilmesinin, insanlarda serum melatonin konsantrasyonunu ve antioksidan kapasitesini artırabileceği ve uyku kalitesini artırabileceği bildirilmiştir (Sae-Teaw vd., 2013).

### ***Triptofan***

Triptofan, uyku düzenleyici hormon olan serotoninin öncüsü bir amino asittir ve genellikle diyet ile uyku arasındaki ilişkilerde önemli bir rolü vardır. Protein kaynaklarında bulunan bir amino asit olan triptofan, uyku-uyanıklık döngüsünü düzenleyen serotonin ve melatonin gibi nörotransmitterlerin öncül maddesidir. Yeterli miktarda triptofan alımı, melatonin seviyelerinin yükselmesine ve uykuya geçişin kolaylaşmasına katkıda bulunur. Bununla birlikte,

triptofanın beyne ulaşabilmesi için karbonhidrat tüketimi ile birlikte alınması önemlidir; çünkü insülin salınımı, triptofanın beyine geçişini destekler (Hartmann, 1982).

Serotoninin önce uyanıklığı, sonra NREM uykusunu artıran ana uyku aracı kabul edilmektedir (Zhao vd., 2020). Serotonin sentezi için gerekli olan triptofanın tükenmesi, serotonerjik yol aracılığıyla uyku bozukluklarına yol açabilir (Moore vd., 2000). Triptofan kısıtlamasından sonra toplam uyku süresinde azalma ve uykuya dalmada gecikme meydana geldiği bildirilmiştir (Bhatti vd., 1998). Triptofan eksikliği ayrıca, artan uyanıklık dönemleriyle de ilişkilidir. Bu nedenle, tahıllar ve triptofan amino asidi içeren bir diyet tüketimi, uyku parametrelerini iyileştirmeye yardımcı olabilir (Pattnaik vd., 2022). Akşamları diyetle triptofan alımının artırılmasının, uyku bozukluğu olan yetişkinlerde uykuyu iyileştirdiği ve sabah uyanıklığı artırdığı, bunun büyük olasılıkla iyileşen uyku kalitesinin bir sonucu olduğu bildirilmiştir (Frank vd., 2017).

Serotoninin rolü göz önüne alındığında, triptofan takviyesinin (1 g veya daha fazla) özellikle hafif uykusuzluğu olan kişilerde öznel uykululukta artışa ve uykuya dalma süresinde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (Hartmann, 1982). Sağlıklı yetişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada, triptofanın uyku gecikmesini azalttığını bildirilmiştir (George vd., 1989). Japonya'da yapılan bir çalışmada, kahvaltıda alınan triptofanın, çocukların yüksek kaliteli uykuyu sürdürmeleri için gerekli olduğu bildirilmiş ancak, bu çalışmada

triptofan takviyesi kullanılmamış olup bunun yerine tükettikleri yiyeceklere göre triptofan indeksi hesaplanmıştır (Harada vd., 2007).

Kivi, daha iyi uykuyu teşvik etmeye yardımcı olduğu bilinen ve uyku-uyanıklık döngüsünde düzenleyici bir rol oynayan serotoninin iyi bir kaynağı olarak kabul edilmektedir (Pattnaik vd., 2022). Bir çalışmada, yatmadan bir saat önce iki kivi tüketmenin serotonin seviyelerini iyileştirdiği, böylece toplam uyku süresini ve uyku kalitesini artırmaya yardımcı olduğu ve uyku bozukluğu yaşayanlarda uyku başlangıcından sonra daha az uyanma olduğu gözlenmiştir (Portas vd., 2000). Önemli bir protein kaynağı olan süt, dünya çapında birçok kültürde uykuyu teşvik eden bir gıda olarak kabul edilir. Bazı Doğu kültürlerinde çocuklara yatmadan önce zerdeçalı süt verilmektedir. İnek sütü yüksek seviyelerde triptofan içerir ve uykuya yardımcı olur (Pattnaik vd., 2022). Zerdeçalda bulunan kurkuminin sıçanlarda histamin H1 reseptör blokajı yoluyla hızlı olmayan göz hareketi uykusunu artırdığı gösterilmiştir (Um vd., 2021). Ek olarak, zerdeçalın hayvan çalışmalarında antioksidan özellikleriyle kronik uyku yoksunluğuna bağlı nöronal kayba karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiş ancak, daha fazla insan çalışması yapılması gerektiği bildirilmiştir (Erfanizadeh vd., 2020).

### ***Gama-Aminobütirik Asit ve Glutamin***

Gama-aminobütirik asit (GABA), protein oluşturmeyen biyoaktif bir amino asittir. GABA üretimi, glutamat dekarboksilaz tarafından katalize edilen L-glutamatın dekarboksilasyonu yoluyla gerçekleşir. Laktik asit bakterileri veya maya tarafından fermente edilen

yiyecekler GABA düzeylerini artırır. GABA'nın uykuyu teşvik edici etkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Zhao vd., 2020). Dört hafta boyunca GABA takviyesi (300 mg/gün) alan insomniası olan 40 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada uyku gecikmesinin azaldığı ve uyku etkinliğinin arttığı bildirilmiştir (Byun vd., 2018). GABA'nın reseptörleri aracılığıyla uyku indükleme mekanizmaları gözden geçirilmiş ve GABA reseptör agonistleri uykuyu indüklemek için kullanılmıştır (Harrison, 2007).

Glutamin, nörotransmitter inhibitörü ve uyku indükleyicisi olan GABA'nın sentezi için kullanılabilen esansiyel olmayan bir amino asittir. Bu nedenle, glutamin takviyesinin uykuya fayda sağlayabileceği ancak daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (Byun vd., 2018).

### ***Tirozin***

Tirozin, metaboliti nörotransmitter norepinefrin (NE) olan esansiyel olmayan bir amino asittir. NE uyku sırasında en düşük seviyelerinde salınır ve uyanıklık esnasında yükselir. Bir çalışmada, gece uykusu yoksunluğunun ardından 150 mg/kg tirozin takviyesinin uyanıklık durumunu iyileştirdiğini bildirmiştir. Ancak, tirozin takviyesinin uyku bozuklukları üzerindeki rolü iyi bilinmemektedir (Zhao vd., 2020).

### **Vitaminler**

#### ***D Vitamini***

D vitamini, kalsiyum emilimi ve diğer birçok biyolojik etki için çok önemli olan yağda çözünen bir vitamindir. Vitamin D<sub>3</sub> ve D<sub>2</sub>, vücut

tarafından güneş ışığında sentezlenebilir veya diyetle alınabilir. Yağlı balıklar, diyetteki D vitamininin önemli bir kaynağıdır. D vitamininin uyku üzerindeki rolü üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Genel olarak yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin kötü uyku kalitesi, kısa uyku süresi ve uyku hali dahil olmak üzere uyku bozuklukları riskinin artması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Gao vd., 2018). Çoğu çalışmada, D vitamini alımı ve uyku kalitesi arasında pozitif bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Ek olarak serum D vitamini seviyeleri ile obstrüktif uyku apne sendromu arasında da bir ilişki olduğu bildirilmektedir. D vitamininin uykudaki rolüne ilişkin mekanizma henüz doğrulanmamakla beraber, inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Archontogeorgis vd., 2018).

### ***B<sub>6</sub>/B<sub>12</sub> Vitamini***

B<sub>6</sub> Vitamini (piridoksin), çok sayıda enzimatik reaksiyonda koenzim görevi görür ve besinlerde yaygın olarak bulunur. B<sub>6</sub> ve B vitaminlerinin rüya görme ve uyku üzerindeki etkileri üzerine yapılan bir çalışmada, gece uyanık kalma süresi, uyku kalitesi veya uyanma yorgunluğu açısından B<sub>6</sub> vitamini ile tedavi edilen grupta plaseboya kıyasla önemli bir fark gözlenmemiştir. B<sub>6</sub> vitamini takviyesinin uyku kalitesi üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Adventure-Heart vd., 2018).

B<sub>12</sub> vitamininin uyku üzerindeki etkileri de tartışmalıdır. Bir vaka raporunda, uyku-uyanıklık ritmi ve gecikmiş uyku evresi sendromu için B<sub>12</sub> vitamini tedavisi önerilmiş (Okawa vd., 1990) ancak başka bir çalışmada, 4 hafta boyunca uygulanan 3 mg B<sub>12</sub> vitamininin gecikmiş



uyku evresi sendromu için etkili olmadığı bildirilmiştir (Okawa vd., 1997). Bununla beraber hayvan modellerinde, intravenöz olarak uygulanan B<sub>12</sub> vitamininin sıçanlarda uykuyu desteklediği bildirilmiştir (Chang vd., 1995).

### ***C Vitamini***

Çoğu narenciye ve sebze de bulunan C vitamininin, uyku yoksunluğu ile ilişkili hafıza kayıplarına karşı beyni koruduğu bildirilmektedir. Bir çalışmada, kısa ve uzun uyku süresi olan bireyler karşılaştırmış ve kısa süre uyuyanların daha az C vitamini tükettiği belirlenmiştir (Grandner vd., 2013). İngiltere’de yetişkinler üzerinde yapılan bir kesitsel çalışmada ise meyve/sebze alımı ile uyku zindeliği arasında bir ilişki olduğu ve uzun süre uyuyanların plazma C vitamini düzeylerinin yüksek olduğu belirtilmiştir (Noorwali vd., 2018).

### ***Antioksidanlar***

Antioksidanlar, vücutta serbest radikallerin yol açtığı oksidatif stresi azaltarak sinir sistemi sağlığını korur. Sinir sistemi üzerindeki bu koruyucu etkileri sayesinde, antioksidanlar uyku kalitesine de olumlu katkıda bulunabilir. Serbest radikallerin birikimi, hücre hasarına yol açarak beyin sağlığını ve sinir sistemi işlevlerini olumsuz etkiler. Antioksidanlar, serbest radikalleri nötralize ederek oksidatif stresi azaltır. Bu durum, beyin fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olur ve daha sağlıklı bir uyku düzenine katkıda bulunur. Özellikle yaşa bağlı uyku bozukluklarında, antioksidan seviyelerinin yeterli olması uyku kalitesini artırabilir (Lee vd., 2020).

Melatonin, yalnızca uyku düzenleyici bir hormon değil, aynı zamanda güçlü bir antioksidandır (Morvaridzadeh vd., 2020). Vücut melatoninini doğal olarak salgılar; ancak oksidatif stresin yüksek olduğu durumlarda melatonin seviyesi azalabilir. Antioksidanlar, serbest radikallerin etkisini azaltarak melatonin üretiminin daha düzenli olmasına yardımcı olabilir. Ayrıca, antioksidan özellik gösteren gıdaların tüketimi melatonin seviyelerini artırarak uykuya geçişi kolaylaştırabilir.

Antioksidanların bir diğer önemli etkisi de inflamasyonu azaltmasıdır. Kronik inflamasyon, özellikle de beyinde oluştuğunda uyku kalitesini olumsuz etkileyebilir (Heffner vd., 2012). İnflamasyon sonucu artan sitokinler, özellikle uyku düzenini bozabilen faktörler arasında yer alır. Antioksidanlar, bağışıklık sistemini destekleyerek inflamasyonu azaltır ve bu sayede uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesine katkıda bulunur.

### ***Kafein***

Kafein, adenosin reseptörlerini antagonize ederek uyanıklığı artırır. Kafeinin bu işlevi aynı zamanda uyku eğiliminin azalmasına da neden olur. Bazı kişiler, kafein yüksek dozlarda tüketildiğinde bu uyarıcı etkiler nedeniyle anksiyete ve panik atak gibi etkiler yaşayabilir. Bu durum uykuyu etkileyebilir (Pattnaik vd., 2022).

Gündüz kafeinli ürünlerin tüketimi, melatoninin ana metaboliti olan 6-sülfatoksimeleatonin'in gece azalmasına neden olur. Böylece sirkadiyen ritim bozulur, uyku başlangıcı ve kalitesi olumsuz etkilenir

(Pattnaik vd., 2022). Sürekli yüksek kafein kullanımının kronik olarak uyku düzenini bozduğu bildirilmektedir (Snel ve Lorist, 2011). Sabah tüketildiğinde, vücuttaki kafein seviyeleri 16 saat sonra ilk artışın beşte birinden daha aza düşer. Ancak, yapılan bir çalışmada sabah kafein kullanımının uyku verimliliğini ve toplam uyku süresini olumsuz etkilediği bildirilmiştir (Landolt vd., 1995). Buna karşın, Ekvador'daki bir köyde yapılan başka bir çalışmada, gündüz kafein kullanımının gece uykusu üzerinde önemli bir etkisi olmadığı bulunmuştur (Del Brutto vd., 2016b). Başka bir çalışmada, yatmadan 0, 3 veya hatta 6 saat önce alınan 400 mg kafeinin -dört fincan kahveye eşdeğer (ortalama kafein tüketimi düşünüldüğünde yüksek bir dozdur)- uykuyu önemli ölçüde bozduğunu gözlemlenmiştir. Kafeinin, yatmadan altı saat önce tüketildiğinde bile toplam uyku süresini bir saatten fazla azalttığı bildirilmiştir (Drake vd., 2013). Başka bir çalışmada, yatmadan 30 dakika önce kafein tüketiminin uykusuzluğa benzer etkiler ürettiği ve kafein alımı ile uyku bozukluğu arasında doza bağlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Karacan vd., 1976). Camden Gençlik Gelişim Çalışması'nda, kafeinli içecek tüketim sıklığının uyku süresiyle ters orantılı olduğu ve gündüz yorgunluğuyla doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (Marmorstein vd., 2017). Çocuklarda, lise öğrencilerinde ve orta yaşlı yetişkinlerde yapılan çalışmalarda, gün boyunca kafein tüketiminin gece uykusunu bozduğu ve bu durumun gündüz uykululuğunun artmasına neden olduğu belirtilmiştir (Calamaro vd., 2012). Özetle kafeinli kahve veya çayda bulunan kafeinin, toplam uyku süresinde ve kalitesinde

azalmaya ve uyku indüksiyon süresinde artışa neden olduğu bildirilmektedir (Zhao vd., 2020).

## **Uyku Kalitesini Etkileyen Diğer Etmenler**

### ***Nikotin***

Nikotin, tütün ürünlerinde bulunan bir uyarıcıdır. Sigaralar, e-sigaralar ve buharlaştırıcılar modern zamanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, nikotinin uyku üzerindeki etkisini göz önünde bulundurmak önemlidir (Pattnaik vd., 2022). Nikotin tüketiminin uyku gecikmesini ve uyku bölünmesini artırdığı ve uyku verimliliğini ve kalitesini azalttığı bildirilmektedir (Jaehne vd., 2009). Sigara içenlerin uykuya ilgili sorunlar geliştirme riski daha yüksektir. Nikotin tüketimi sınırlandırılarak uyku üzerindeki olumsuz etkiler bir nebze hafifletilebilir (Amiri ve Behnezhad, 2020). Yatmadan önceki dört saat içinde nikotin kullanımının, uyku bölünmesi ve uyanmaların artmasına neden olduğu bildirilmektedir (Spadola vd., 2019).

### ***Alkol***

Alkol, merkezi sinir sistemi depresanıdır. Uyumadan önce büyük miktarda alkolün akut tüketimi, uykuya dalma gecikmesinin azalmasına neden olur. Ancak daha sonra bu davranış normal uyku düzenini bozarak düşük uyku kalitesine ve uyku bölünmesinin ve gece uyanmalarının artmasına neden olup toplam uyku süresinin azalmasıyla sonuçlanır (Colrain vd., 2014). Kronik alkol kullanımı aynı zamanda kronik uyku bozukluğuyla da ilişkilidir ve alkol kullanım bozukluğu ile uykusuzluk arasında ilişki olduğu

bildirilmektedir (Stein ve Friedmann, 2006). Yatmadan önceki dört saat içinde alkol tüketimi uyku bölünmesinin ve uyanmaların artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, kullanımı da yatmadan en az dört saat önce azaltılmalıdır (Spadola vd., 2019).

## **Diyet Modelleri ve Uyku Kalitesi**

### ***Akdeniz Diyeti***

Diyetteki glisemik indeksin uyku üzerindeki potansiyel etkisi, triptofanın beyne geçişi ve insülinin aracılık rolüne dayanırken, melatonin açısından zengin gıdaların alımını teşvik eden diyet kalıpları, uyku kalitesi üzerinde daha doğrudan bir etkiye sahip olabilir. Akdeniz diyeti, melatonin içeriği yüksek olan meyve, kabuklu yemiş ve tam tahıl alımının yanı sıra balık, zeytinyağı, kırmızı şarap ve sınırlı miktarda süt ürünleri, kümes hayvanları ve kırmızı et ile karakterize edilir. Bu beslenme düzeninin uyku kalitesi üzerindeki olası etkisine artan ilgiye rağmen, mevcut çalışmaların çoğu kesitsel niteliktedir. İspanya'da yaşayan yaklaşık 1500 yaşlı yetişkin üzerinde 2,8 yıl boyunca takip edilen ve uyku süreleri ile kötü uyku kalitesi göstergeleri izlenen prospektif bir kohort çalışmasında Akdeniz diyet düzenine daha fazla uyan bireylerde kötü uyku kalitesi riskinin daha düşük olduğu bulunmuştur (Campanini vd., 2017). Akdeniz diyetine uyumla ilişkili olarak uyku süresi ve kalitesini inceleyen başka bir çalışmada, 1639 yetişkinden oluşan bir örnekleme uyku kalitesinin (uyku süresinin değil) Akdeniz diyetine daha yüksek uyumla doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir (Mamalaki vd., 2018). Fransa'da yaşayan 65 yaş ve üzeri 2673 erkek ve 3213

kadımdan oluşan bir örneklemde, Akdeniz diyetine daha yüksek uyumun uykusuzluk semptomlarıyla (uykuya dalma ve sürdürme zorluğu ve sabah uyanma gibi) ters orantılı olduğu gösterilmiştir (Jaussent vd., 2011). Çeşitli popülasyonlarda yapılan kırmızı et ve alkol alımının azaltıldığı ve Akdeniz diyeti uygulanan başka bir çalışmada uyku parametrelerinin iyileştiği bildirilmektedir (Yağhtin vd., 2022). Ayrıca uykuya dalma, uykuyu sürdürme zorluğu ve yaşlı yetişkinlerde sabah erken uyanma gibi parametrelerde iyileşmelerle ilişkilendirilmiştir (Jaussent vd., 2011). Akdeniz diyetinin, uyku bozukluklarıyla ilişkilendirilen yüksek yağ alımından kaçınması nedeniyle uyku kalitesini önemli derecede iyileştirdiği bildirilmektedir (Tan vd., 2015).

### ***DASH Diyeti***

Hipertansiyonu Durdurmak İçin Diyet Yaklaşımı (DASH) diyeti, Akdeniz diyetine benzer şekilde daha yüksek sebze, meyve, balık ve kuruyemiş alımına ve daha düşük kırmızı ve işlenmiş et, rafine karbonhidrat, şeker ve tuz alımına odaklanır. DASH diyetinin uykusuzlukla negatif bir korelasyonu olduğu gösterilmiştir (Rostami vd., 2019). Ancak daha fazla insan çalışması yapılması gerekmektedir.

### **SONUÇ**

Beslenme ve uyku arasında karmaşık ve çift yönlü bir ilişki vardır. Beslenme, uykusuzluğa doğrudan veya dolaylı olarak katkıda bulunan hormonları ve inflamasyon durumunu etkileyebilir. Kaliteli uykuyu desteklemek için Akdeniz diyeti gibi sağlıklı beslenme modellerinden yararlanmak önemlidir. Bireyler uyku sağlığını

geliştirmek için Akdeniz diyetinin ayırt edici özellikleri olan balık ve diğer yağsız hayvansal protein kaynaklarına, meyve, sebze, baklagillerin alımını artırmaya ve diğer sağlıklı beslenme kalıplarına teşvik edilmelidir. Triptofan ve melatonin kaynakları olan meyveler, sebzeler, baklagiller ve kuruyemişlerin tüketimi de iyi uyku kalitesi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca kilo kaybı, kafein tüketimi, alkol, ışık, sigara, fiziksel aktivite gibi uykuyu etkileyebilecek olası faktörlerin de dikkate alınması önemlidir. Gelecek çalışmalarda diyet ve uyku arasındaki ilişkiye yönelik mekanizmaların daha fazla aydınlatılması, uyku sağlığını iyileştirmek için güvenilir diyet yaklaşımlarının oluşturulmasına olanak sağlayabilir.

## KAYNAKÇA

- Adventure-Heart, D. J., Madden, N. A., & Delfabbro, P. (2018). Effects of vitamin B6 (pyridoxine) and a B complex preparation on dreaming and sleep. Perceptual and motor skills, 125(3), 451-462.
- Afaghi, A., O'Connor, H., & Chow, C. M. (2007). High-glycemic-index carbohydrate meals shorten sleep onset. *The American journal of clinical nutrition*, 85(2), 426-430.
- Afaghi, A., O'Connor, H., & Chow, C. M. (2008). Acute effects of the very low carbohydrate diet on sleep indices. *Nutritional neuroscience*, 11(4), 146-154.
- Amiri, S., & Behnezhad, S. (2020). Smoking and risk of sleep-related issues: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Canadian Journal of Public Health*, 111, 775-786.
- Archontogeorgis, K., Nena, E., Papanas, N., & Steiropoulos, P. (2018). The role of vitamin D in obstructive sleep apnoea syndrome. *Breathe*, 14(3), 206-215.
- Baron K. G., Reid K.J., Kern A.S., Zee P.C.(2011) Role of sleep timing in caloric intake and BMI. *Obesity* (Silver Spring). 2011 Jul;19(7):1374-81. doi: 10.1038/oby.2011.100. Epub 2011 Apr 28. PMID: 21527892.
- Beccuti, G., & Pannain, S. (2011). Sleep and obesity. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 14(4), 402-412.
- Bhatti, T., Gillin, J. C., Seifritz, E., Moore, P., Clark, C., Golshan, S., ... & Kelsoe, J. (1998). Effects of a tryptophan-free amino acid



drink challenge on normal human sleep electroencephalogram and mood. *Biological psychiatry*, 43(1), 52-59.

Byun, J. I., Shin, Y. Y., Chung, S. E., & Shin, W. C. (2018). Safety and efficacy of gamma-aminobutyric acid from fermented rice germ in patients with insomnia symptoms: a randomized, double-blind trial. *Journal of clinical neurology*, 14(3), 291-295.

Calamaro, C. J., Yang, K., Ratcliffe, S., & Chasens, E. R. (2012). Wired at a young age: the effect of caffeine and technology on sleep duration and body mass index in school-aged children. *Journal of Pediatric Health Care*, 26(4), 276-282.

Campanini, M. Z., Guallar-Castillón, P., Rodríguez-Artalejo, F., & Lopez-Garcia, E. (2017). Mediterranean diet and changes in sleep duration and indicators of sleep quality in older adults. *Sleep*, 40(3), zsw083.

Chaix, A., Manoogian, E. N., Melkani, G. C., & Panda, S. (2019). Time-restricted eating to prevent and manage chronic metabolic diseases. *Annual review of nutrition*, 39(1), 291-315.

Chang, H. Y., Sei, H., & Morita, Y. (1995). Effects of intravenously administered vitamin B12 on sleep in the rat. *Physiology & behavior*, 57(6), 1019-1024.

Chaput J. P., Després J. P., Bouchard C., Tremblay A.(2012) Longer sleep duration associates with lower adiposity gain in adult short sleepers, *Int J Obes (Lond)*. 2012 May;36(5):752-6. doi: 10.1038/ijo.2011.110. Epub 2011 Jun 7. PMID: 21654631.

- Che, T., Yan, C., Tian, D., Zhang, X., Liu, X., & Wu, Z. (2021). The association between sleep and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 773646.
- Chen, W. W., Zhang, X. I. A., & Huang, W. J. (2016). Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Molecular medicine reports*, 13(4), 3391-3396.
- Clark, I., & Landolt, H. P. (2017). Coffee, caffeine, and sleep: A systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Sleep medicine reviews*, 31, 70-78.
- Colrain, I. M., Nicholas, C. L., & Baker, F. C. (2014). Alcohol and the sleeping brain. *Handbook of clinical neurology*, 125, 415-431.
- Dai, Y., & Liu, J. (2021). Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid and sleep: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and longitudinal studies. *Nutrition reviews*, 79(8), 847-868.
- Dashti, H. S., Scheer, F. A., Jacques, P. F., Lamon-Fava, S., & Ordovás, J. M. (2015). Short sleep duration and dietary intake: epidemiologic evidence, mechanisms, and health implications. *Advances in nutrition*, 6(6), 648-659.
- Del Brutto, O. H., Mera, R. M., Ha, J. E., Gillman, J., Zambrano, M., & Castillo, P. R. (2016a). Dietary fish intake and sleep quality: a population-based study. *Sleep medicine*, 17, 126-128.
- Del Brutto, O. H., Mera, R. M., Zambrano, M., & Castillo, P. R. (2016b). Caffeine intake has no effect on sleep quality in

- community dwellers living in a rural Ecuadorian village (The Atahualpa Project). *Sleep Science*, 9(1), 35-39.
- Drake, C., Roehrs, T., Shambroom, J., & Roth, T. (2013). Caffeine effects on sleep taken 0, 3, or 6 hours before going to bed. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 9(11), 1195-1200.
- Erfanizadeh, M., Noorafshan, A., Namavar, M. R., Karbalay-Doust, S., & Talaei-Khozani, T. (2020). Curcumin prevents neuronal loss and structural changes in the superior cervical (sympathetic) ganglion induced by chronic sleep deprivation, in the rat model. *Biological Research*, 53, 1-15.
- Fernandez, A. M., Santi, A., & Torres Aleman, I. (2018). Insulin Peptides as Mediators of the Impact of Life Style in Alzheimer's disease. *Brain Plasticity*, 4(1), 3-15.
- Frank, S., Gonzalez, K., Lee-Ang, L., Young, M. C., Tamez, M., & Mattei, J. (2017). Diet and sleep physiology: public health and clinical implications. *Frontiers in neurology*, 8, 393.
- Gangwisch, J. E., Hale, L., St-Onge, M. P., Choi, L., LeBlanc, E. S., Malaspina, D., ... & Lane, D. (2020). High glycemic index and glycemic load diets as risk factors for insomnia: analyses from the Women's Health Initiative. *The American journal of clinical nutrition*, 111(2), 429-439.
- Gao, Q., Kou, T., Zhuang, B., Ren, Y., Dong, X., & Wang, Q. (2018). The association between vitamin D deficiency and sleep disorders: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 10(10), 1395.

- George, C. F. P., Millar, T. W., Hanly, P. J., & Kryger, M. H. (1989). The effect of L-tryptophan on daytime sleep latency in normals: correlation with blood levels. *Sleep*, 12(4), 345-353.
- Gérard, C., & Vidal, H. (2019). Impact of gut microbiota on host glycemic control. *Frontiers in endocrinology*, 10, 29.
- Gianfredi, V., Nucci, D., Tonzani, A., Amodeo, R., Benvenuti, A. L., Villarini, M., & Moretti, M. (2018). Sleep disorder, Mediterranean Diet and learning performance among nursing students: inSOMNIA, a cross-sectional study. *ANNALI DI IGIENE MEDICINA PREVENTIVA E DI COMUNITÀ*, 30(6), 470-481.
- Godos, J., Grosso, G., Castellano, S., Galvano, F., Caraci, F., & Ferri, R. (2021). Association between diet and sleep quality: A systematic review. *Sleep medicine reviews*, 57, 101430.
- Golem, D. L., Martin-Biggers, J. T., Koenings, M. M., Davis, K. F., & Byrd-Bredbenner, C. (2014). An integrative review of sleep for nutrition professionals. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 5(6), 742–759. <https://doi.org/10.3945/an.114.006809>
- Grandner, M. A., Kripke, D. F., Naidoo, N., & Langer, R. D. (2010). Relationships among dietary nutrients and subjective sleep, objective sleep, and napping in women. *Sleep medicine*, 11(2), 180-184.
- Grandner, M. A., Jackson, N., Gerstner, J. R., & Knutson, K. L. (2013). Dietary nutrients associated with short and long sleep duration. Data from a nationally representative sample. *Appetite*, 64, 71-80.

- Harada, T., Hirotsani, M., Maeda, M., Nomura, H., & Takeuchi, H. (2007). Correlation between breakfast tryptophan content and morningness–eveningness in Japanese infants and students aged 0–15 yrs. *Journal of physiological anthropology*, 26(2), 201-207.
- Harrison, N. L. (2007). Mechanisms of sleep induction by GABA. *J. Clin. Psychiatry*, 68, 6-12.
- Hartmann, E. (1982). Effects of L-tryptophan on sleepiness and on sleep. *Journal of psychiatric research*, 17(2), 107-113.
- Heffner, K. L., Ng, H. M., Suhr, J. A., France, C. R., Marshall, G. D., Pigeon, W. R., & Moynihan, J. A. (2012). Sleep disturbance and older adults' inflammatory responses to acute stress. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(9), 744-752. doi: 10.1097/JGP.0b013e31824361de.
- Hong, S. A., & Peltzer, K. (2017). Dietary behaviour, psychological well-being and mental distress among adolescents in Korea. *Child and adolescent psychiatry and mental health*, 11, 1-12.
- Huang, Z. L., Urade, Y., & Hayaishi, O. (2007). Prostaglandins and adenosine in the regulation of sleep and wakefulness. *Current opinion in pharmacology*, 7(1), 33-38.
- Huysmans, S., De Hert, M., & Desplenter, F. (2019). Melatonine en slaapproblemen: literatuuroverzicht en toetsing aan de psychiatrische praktijk. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 854-861.
- Hwang, H. R., Lee, J. G., Lee, S., Cha, K. S., Choi, J. H., Jeong, D. W., ... & Kim, Y. J. (2015). The relationship between

- hypertension and sleep duration: an analysis of the fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-3). *Clinical hypertension*, 21, 1-7
- Jaehne, A., Loessl, B., Bárkai, Z., Riemann, D., & Hornyak, M. (2009). Effects of nicotine on sleep during consumption, withdrawal and replacement therapy. *Sleep medicine reviews*, 13(5), 363-377.
- Jansen, E. C., Conroy, D. A., Burgess, H. J., O'Brien, L. M., Cantoral, A., Téllez-Rojo, M. M., ... & Baylin, A. (2020a). Plasma DHA is related to sleep timing and duration in a cohort of Mexican adolescents. *The Journal of nutrition*, 150(3), 592-598.
- Jansen, E. C., Prather, A., & Leung, C. W. (2020b). Associations between sleep duration and dietary quality: results from a nationally-representative survey of US adults. *Appetite*, 153, 104748.
- Jaussent, I., Dauvilliers, Y., Ancelin, M. L., Dartigues, J. F., Tavernier, B., Touchon, J., ... & Besset, A. (2011). Insomnia symptoms in older adults: associated factors and gender differences. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(1), 88-97.
- Karacan, I., Thornby, J. I., Anch, A. M., Booth, G. H., Williams, R. L., & Salis, P. J. (1976). Dose-related sleep disturbances induced by coffee and caffeine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 20(6), 682-689.
- Katagiri, R., Asakura, K., Kobayashi, S., Suga, H., Sasaki, S., & Three-generation Study of Women on Diets and Health Study Group. (2014). Low intake of vegetables, high intake of

- confectionary, and unhealthy eating habits are associated with poor sleep quality among middle-aged female Japanese workers. *Journal of occupational health*, 56(5), 359-368.
- Kim, Y., Chen, J., Wirth, M. D., Shivappa, N., & Hebert, J. R. (2018). Lower dietary inflammatory index scores are associated with lower glycemic index scores among college students. *Nutrients*, 10(2), 182.
- Knutson, K. L., Ryden, A. M., Mander, B. A., & Van Cauter, E. (2006). Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Archives of internal medicine*, 166(16), 1768-1774.
- Landolt, H. P., Werth, E., Borbély, A. A., & Dijk, D. J. (1995). Caffeine intake (200 mg) in the morning affects human sleep and EEG power spectra at night. *Brain research*, 675(1-2), 67-74.
- Lavialle, M., Champeil-Potokar, G., Alessandri, J. M., Balasse, L., Guesnet, P., Papillon, C., ... & Denis, I. (2008). An (n-3) Polyunsaturated Fatty Acid–Deficient Diet Disturbs Daily Locomotor Activity, Melatonin Rhythm, and Striatal Dopamine in Syrian Hamsters<sup>13</sup>. *The Journal of nutrition*, 138(9), 1719-1724.
- Lee, K. H., Cha, M., & Lee, B. H. (2020). Neuroprotective effect of antioxidants in the brain. *International journal of molecular sciences*, 21(19), 7152.
- Liu, B., Lin, W., Chen, S., Xiang, T., Yang, Y., Yin, Y., ... & Xie, L. (2019). Gut microbiota as an objective measurement for

- auxiliary diagnosis of insomnia disorder. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1770. Longo, V. D., & Panda, S. (2016). Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell metabolism*, 23(6), 1048-1059.
- Mamalaki, E., Anastasiou, C. A., Ntanasi, E., Tsapanou, A., Kosmidis, M. H., Dardiotis, E., ... & Yannakoulia, M. (2018). Associations between the mediterranean diet and sleep in older adults: Results from the hellenic longitudinal investigation of aging and diet study. *Geriatrics & gerontology international*, 18(11), 1543-1548.
- Manna, P., & Jain, S. K. (2015). Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metabolic syndrome and related disorders*, 13(10), 423-444.
- Markwald, R. R., Melanson, E. L., Smith, M. R., Higgins, J., Perreault, L., Eckel, R. H., & Wright, K. P., Jr (2013). Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(14), 5695–5700. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216951110>
- Marmorstein, N. R. (2017). Interactions between energy drink consumption and sleep problems: associations with alcohol use among young adolescents. *Journal of Caffeine Research*, 7(3), 111-116.



- Meng, X., Li, Y., Li, S., Zhou, Y., Gan, R. Y., Xu, D. P., & Li, H. B. (2017). Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin. *Nutrients*, 9(4), 367. <https://doi.org/10.3390/nu9040367>
- Montgomery, P., Burton, J. R., Sewell, R. P., Spreckelsen, T. F., & Richardson, A. J. (2014). Fatty acids and sleep in UK children: subjective and pilot objective sleep results from the DOLAB study—a randomized controlled trial. *Journal of sleep research*, 23(4), 364-388.
- Moore, P., Landolt, H. P., Seifritz, E., Clark, C., Bhatti, T., Kelsoe, J., ... & Gillin, J. C. (2000). Clinical and physiological consequences of rapid tryptophan depletion. *Neuropsychopharmacology*, 23(6), 601-622.
- Morvaridzadeh, M., Sadeghi, E., Agah, S., Nachvak, S. M., Fazelian, S., Moradi, F., ... & Heshmati, J. (2020). Effect of melatonin supplementation on oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research*, 161, 105210.
- Morrissey, B., Allender, S., & Strugnell, C. (2019). Dietary and activity factors influence poor sleep and the sleep-obesity nexus among children. *International journal of environmental research and public health*, 16(10), 1778.
- Mossavar-Rahmani, Y., Weng, J., Wang, R., Shaw, P. A., Jung, M., Sotres-Alvarez, D., ... & Patel, S. R. (2017). Actigraphic sleep measures and diet quality in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos Sueño ancillary study. *Journal of sleep research*, 26(6), 739-746.

- Noorwali, E. A., Cade, J. E., Burley, V. J., & Hardie, L. J. (2018). The relationship between sleep duration and fruit/vegetable intakes in UK adults: a cross-sectional study from the National Diet and Nutrition Survey. *BMJ open*, 8(4), e020810.
- Okawa, M., Mishima, K., Nanami, T., Shimizu, T., Iijima, S., Hishikawa, Y., & Takahashi, K. (1990). Vitamin B12 treatment for sleep-wake rhythm disorders. *Sleep*, 13(1), 15-23.
- Okawa, M., Takahashi, K., Egashira, K., Furuta, H., Higashitani, Y., Higuchi, T., ... & Takahashi, S. (1997). Vitamin B12 treatment for delayed sleep phase syndrome: A multi-center double-blind study. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 51(5), 275-279.
- Pace-Schott, E. F., & Spencer, R. M. (2015). Sleep-dependent memory consolidation in healthy aging and mild cognitive impairment. *Sleep, neuronal plasticity and brain function*, 307-330.
- Papandreou, C. (2013). Independent associations between fatty acids and sleep quality among obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Journal of Sleep Research*, 22(5), 569-572.
- Pattnaik, H., Mir, M., Boike, S., Kashyap, R., Khan, S. A., & Surani, S. (2022). Nutritional elements in sleep. *Cureus*, 14(12).
- Peuhkuri, K., Sihvola, N., & Korpela, R. (2012). Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food & nutrition research*, 56(1), 17252.
- Portas, C. M., Bjorvatn, B., & Ursin, R. (2000). Serotonin and the sleep/wake cycle: special emphasis on microdialysis studies. *Progress in neurobiology*, 60(1), 13-35.

- Puri, S., Shaheen, M., & Grover, B. (2023). Nutrition and cognitive health: A life course approach. *Frontiers in public health*, 11, 1023907.
- Rostami, H., Khayyatzadeh, S. S., Tavakoli, H., Bagherniya, M., Mirmousavi, S. J., Farahmand, S. K., ... & Ghayour-Mobarhan, M. (2019). The relationship between adherence to a Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) dietary pattern and insomnia. *BMC psychiatry*, 19, 1-7.
- Sae-Teaw, M., Johns, J., Johns, N. P., & Subongkot, S. (2013). Serum melatonin levels and antioxidant capacities after consumption of pineapple, orange, or banana by healthy male volunteers. *Journal of pineal research*, 55(1), 58-64.
- Sejbuk, M., Mirończuk-Chodakowska, I., & Witkowska, A. M. (2022). Sleep quality: a narrative review on nutrition, stimulants, and physical activity as important factors. *Nutrients*, 14(9), 1912.
- Snel, J., & Lorist, M. M. (2011). Effects of caffeine on sleep and cognition. *Progress in brain research*, 190, 105-117.
- Snijders, T., Trommelen, J., Kouw, I. W., Holwerda, A. M., Verdijk, L. B., & Van Loon, L. J. (2019). The impact of pre-sleep protein ingestion on the skeletal muscle adaptive response to exercise in humans: an update. *Frontiers in nutrition*, 6, 436442.
- Spadola, C. E., Guo, N., Johnson, D. A., Sofer, T., Bertisch, S. M., Jackson, C. L., ... & Redline, S. (2019). Evening intake of alcohol, caffeine, and nicotine: night-to-night associations with

- sleep duration and continuity among African Americans in the Jackson Heart Sleep Study. *Sleep*, 42(11), zsz136.
- Stein, M. D., & Friedmann, P. D. (2006). Disturbed sleep and its relationship to alcohol use. *Substance abuse*, 26(1), 1-13.
- St-Onge, M. P., Roberts, A. L., Chen, J., Kelleman, M., O’Keeffe, M., RoyChoudhury, A., & Jones, P. J. (2011). Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals. *The American journal of clinical nutrition*, 94(2), 410-416.
- St-Onge, M. P., Roberts, A., Shechter, A., & Choudhury, A. R. (2016). Fiber and saturated fat are associated with sleep arousals and slow wave sleep. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 12(1), 19-24.
- Surani, S., Brito, V., Surani, A., & Ghamande, S. (2015). Effect of diabetes mellitus on sleep quality. *World journal of diabetes*, 6(6), 868.
- Taheri, S., Lin, L., Austin, D., Young, T., & Mignot, E. (2004). Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS medicine*, 1(3), e62.
- Tan, X., Alén, M., Cheng, S. M., Mikkola, T. M., Tenhunen, J., Lyytikäinen, A., ... & Cheng, S. (2015). Associations of disordered sleep with body fat distribution, physical activity and diet among overweight middle-aged men. *Journal of sleep research*, 24(4), 414-424.

- Tanaka, E., Yatsuya, H., Uemura, M., Murata, C., Otsuka, R., Toyoshima, H., ... & Aoyama, A. (2013). Associations of protein, fat, and carbohydrate intakes with insomnia symptoms among middle-aged Japanese workers. *Journal of epidemiology*, 23(2), 132-138.
- Tsiptsios, D., Leontidou, E., Fountoulakis, P. N., Ouranidis, A., Matziridis, A., Manolis, A., ... & Tripsianis, G. (2022). Association between sleep insufficiency and dyslipidemia: a cross-sectional study among Greek adults in the primary care setting. *Sleep Science*, 15(S 01), 49-58.
- Um, M. Y., Yoon, M., Lee, J., Jung, J., & Cho, S. (2021). A novel potent sleep-promoting effect of turmeric: Turmeric increases non-rapid eye movement sleep in mice via histamine H1receptor blockade. *Molecular Nutrition & Food Research*, 65(14), 2100100.
- Wilson K, St-Onge MP, Tasali E. (2022). Diet Composition and Objectively Assessed Sleep Quality: A Narrative Review. *Journal Academy Nutrition and Dietetic*, 122(6):1182-1195. doi: 10.1016/j.jand.2022.01.007.
- Walker, M. (2017). *Why We Sleep: Unlocking the Power of Sleep and Dreams*. Scribner, New York.
- Watson, C. J., Baghdoyan, H. A., & Lydic, R. (2010). Neuropharmacology of sleep and wakefulness. *Sleep medicine clinics*, 5(4), 513-528.
- Watson, E. J., Coates, A. M., Banks, S., & Kohler, M. (2018). Total dietary sugar consumption does not influence sleep or

behaviour in Australian children. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 69(4), 503-512.

Wurtman, R. J., Wurtman, J. J., Regan, M. M., McDermott, J. M., Tsay, R. H., & Breu, J. J. (2003). Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios. *The American journal of clinical nutrition*, 77(1), 128-132.

Yaghtin, Z., Beigrezaei, S., Yuzbashian, E., Ghayour-Mobarhan, M., & Khayyat-zadeh, S. S. (2022). A greater modified Mediterranean diet score is associated with lower insomnia score among adolescent girls: a cross-sectional study. *BMC nutrition*, 8(1), 60.

Zhao, M., Tuo, H., Wang, S., & Zhao, L. (2020). The Effects of Dietary Nutrition on Sleep and Sleep Disorders. *Mediators of inflammation*, 2020, 3142874. <https://doi.org/10.1155/2020/3142874>

Zhdanova, I. V., & Tucci, V. (2003). Melatonin, circadian rhythms, and sleep. *Current treatment options in neurology*, 5(3), 225-229.

Zuraikat FM., Wood RA., Barragán R., St-Onge MP.(2021) Sleep and Diet: Mounting Evidence of a Cyclical Relationship. *Annu Rev Nutr*, 11;41:309-332. doi: 10.1146/annurev-nutr-120420-021719.



## **BÖLÜM 8**

### **GECE HAYATI VE MİKROBİYOTA**

Dr. Öğr. Üyesi Ezgi SAKAR SCHOİNAS

#### **GİRİŞ**

Gece hayatı, Batı kültürünün önemli bir parçasıdır ve birçok insan her hafta barlara ve gece kulüplerine gitmekten keyif alır. Bu etkinlikler genellikle akşam 10'dan sonra başlar ve sabah 3 veya 4'e kadar devam edebilir (Bolier vd., 2011). Uyku, sağlıklı yaşamın önemli bir bileşeni iken uyku zamanlaması (örn. yatma/uyanma zamanı) da uyku sağlığının önemli bir parçasıdır (Chaput vd., 2020).

İnsanlarda uyku zamanlaması ve süresi kısmen çevresel ışık-karanlık (LD) döngülerini kodlayan retinal girdiler doğrultusunda yerel zamana uyarlanan ana sirkadiyen saat tarafından belirlenir. Sanayileşme ve elektrikli aydınlatmaya anında erişimle birlikte akşam ışığına maruz kalma artarken, gün içinde doğal ışığa maruz kalma azalmıştır. Bunun beklenen sonucu, sirkadiyen saatin yerel saatle hizalandığı fazda bir gecikme ve dolayısıyla sirkadiyen uyku-uyanıklık döngüsünün zamanlamasında bir gecikmedir. Bireyin sosyal programına bağlı olarak bu durum biyolojik zaman ile sosyal zaman arasında önemli bir uyumsuzluğa, sosyal jetlag olarak bilinen bir duruma neden olabilir. Uyku başlangıcı gecikir ancak, uyanıklık başlangıcı sosyal program tarafından sabitlenirse gece uykusu kısıtlanacaktır. Bu durum, sanayileşmiş toplumlardaki nüfusun önemli



bir bölümünün fizyolojik olarak optimumdan daha az uyuyabileceği ve bunun toplum sağlığında olumsuz eğilimlere katkıda bulunabileceği varsayımına yol açmaktadır (Smit vd., 2019).

Batı toplumlarında gece hayatı kültürü daha yaygındır ve gece eğlencelerinde çoğunlukla alkol tüketilmektedir (Quigg vd., 2019). Aynı zamanda, gece hayatı uyku değişimine, besin tüketimi değişikliklerine ve alkol tüketimi gibi değişikliklere neden olur (Gilmore vd., 2022; Araújo vd., 2021; Bárbara & Ferreira-Pêgo, 2020).

Uyku, metabolizma, hormonal salgılar ve diğer biyolojik süreçler gibi birçok vücut fonksiyonunu düzenler. Diğer vücut sistemleri gibi bağırsak mikrobiyotası da sirkadiyen ritme ve beslenme-açlık programlarına yanıt olarak değişir. Ökaryotik yaşamın temel bir parçası olan sirkadiyen ritimler, dünyanın sirkadiyen ortamıyla uyumlu olarak 24 saatlik bir periyotta salınan, endojen, uyarılabilir biyolojik süreçlerdir. Uykusuzluk ise immünomodülasyon veya HPA (hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen) aktivasyonu ile bağlantılı olarak bağırsak bariyerinin bozulmasına yol açar (Matenchuk vd., 2020).

Tarih boyunca alkol kutlamalarda kullanılmıştır. Birlikte içmek yaygın bir sosyal eylemdir (Noturnas, 2010). Geniş yelpazedeki sosyal koşullar alkol kullanımını desteklemektedir. Toplumda genellikle bir norm olarak kabul edilen gece geç saatlerde, özellikle hafta sonları ve tatillerde alkol tüketimi oldukça yaygındır (Dimova vd., 2023). Alkol tüketim sıklığının artması yılda 140.000 Amerikalının trajik bir şekilde hayatını kaybetmesine neden olmuş ve bu durum, alkolü

ülkedeki en zararlı madde haline getirmiştir. Son veriler, 12 yaş ve üzeri bireylerin %10,2'sinin alkol kullanım bozukluğu (AKB) kriterlerini karşıladığını göstermektedir (URL-1, 2022). Dahası, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), alkol tüketiminin her yıl dünya çapında yaklaşık 3 milyon kişinin ölümüne neden olduğunu ve tüm ölümlerin %5,3'ünü oluşturduğunu bildirmektedir (URL-2, 2022). Kronik alkol tüketimi organlara zarar vererek morbiditeye ve ölüme yol açmaktadır. Daha önceleri alkol ve metabolitlerinin doğrudan doku hasarına yol açtığı düşünülürken, günümüzde alkolün bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri de ilgi çekmektedir (Lee & Lee, 2021).

Gece atıştırma alışkanlığı, akşam hiperfajisi, sabah anoreksiyası ve uyku bozukluğu ile karakterize bir bozukluk olan gece yeme sendromunun (GYS) davranışsal bir semptomunu temsil eder. Gece atıştırma alışkanlıkları (GAA) obezite, metabolik sendrom ve sindirim sistemi hastalığı gibi kronik hastalıklar için daha yüksek bir riskle ilişkilendirilmiştir (Kim vd., 2022). Yeme davranışı ve sirkadiyen ritim yakından ilişkilidir. Tüketilen besinin türü, zamanlaması, miktarı ve konak sirkadiyen ritmi, doğrudan bağırsak mikrobiyotasını etkiler. (Soliz-Rueda vd., 2024).

Bu bölümde gece hayatının mikrobiyotaya etkisi ve ilişkili mekanizmaları literatür bilgileri ışığında ortaya koymak ve diyet stratejileri geliştirmeye katkı sağlayabilecek bir çerçeve sunmak amaçlanmıştır.

## **Sirkadiyen Ritim ve Mikrobiyota**

Memeli sirkadiyen ritmi, hipotalamusun suprakiasmatik çekirdeğinde (SKÇ) bulunan bir ana saat tarafından düzenlenir. Ana saat, 24 saatlik aydınlık-karanlık döngüsünü (günlük döngü) takip eder ve serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin salınımını koordine eder. Serotonin ve norepinefrin uyanıklık sırasında daha yüksek seviyelerde bulunurken, melatonin türler arasında günlük veya gece uyku döngülerinden bağımsız olarak gece boyunca zirve yapar.

SKÇ ayrıca, periferik organlarda (örn. karaciğer, böbrek ve kalp) ve bağışıklık hücrelerinde bulunan saat genlerini de uyumlu hale getirir. Clock, Per1, Per2, Bmal1, Cry1 ve Cry2 gibi saat genleri, kendi kendini sürdüren transkripsiyonel/translasyonel geri bildirim döngüleri aracılığıyla moleküler düzeyde sirkadiyen süreçleri düzenleyen proteinler üretmek için haberci ribonükleik asitleri (mRNA'lar) eksprese eder (Neves vd., 2022).

Periferik sirkadiyen saat, sirkadiyen saat genlerinin ifadesini yönlendirmek için çevresel ve içsel sinyalleri toplayan vücuttaki organlardan oluşan bir sistemdir. Ana saat ağırlıklı olarak çevresel ışık/karanlık döngüsünden etkilenirken, periferik saatler otonom sinir sistemine, vücut sıcaklığına, hormon metabolitlerine ve beslenme/oruç döngülerine yanıt verir. SKÇ genellikle tüm sistemi senkronize etse de besin alımı, periferik saat periyodikliğini ana saatten ayırabilir ve bu durumda daha fazla bağışıklık sistemi aktivasyonu ve metabolik işlev bozukluğu meydana gelir (Dao vd., 2016).

İnsan bağırsak mikrobiyotası, bakteriler, ökaryotlar, arkeler, virüsler ve fajlardan oluşan çok yönlü bir ekolojik ağdır. Bu

mikrobiyota topluluğu, konakçıyı patojenik mikroplara karşı korur, konakçı bağışıklık sistemini uyarır ve düzenler, temel metabolitler üretir ve gastrointestinal hücreleri besler (Hou vd., 2022).

Toplam mikrobiyal bileşimin %60 kadarı ritmik olarak dalgalanır. Bu durum, farelerde bağırsak mikrobiyomunun komensal türlerinin %20'sinde günlük dalgalanmalara dönüşür. Eşdeğer olarak, insandaki komensal türlerin %10'u günlük olarak dalgalanır. Farelerde, Clostridiales, Lactobacillales ve Bacteroidales'in, Bacteroidetes, Firmicutes, Ruminococcaceae spp, Clostridia spp, Lachnospiraceae spp, Oscillospira, S24-7 spp, Anaeroplasm, Bacteroides ve Lactobacillaceae spp'nin göreceli bolluğu 24 saatlik bir süre içinde ritmik olarak salınır (Liang vd., 2015).

İnsanlarda yapılan iki bağımsız çalışmada (Kaczmarek vd., 2017; Leone vd., 2015) araştırmacılar, Parabacteroides, Lachnospira ve Bulleida'nın yanı sıra Roseburia, Veillonella, Haemophilus, Adlercreutzia, Eggerthella, Anaerotruncus, Oscillospira, Ruminococcus, Holdemania, Desulfovibrio, Escherichia ve belirtilmemiş S24-7 ve Enterobacteriaceae familyalarının cinslerinin gastrointestinal sistemde güçlü salınımlara sahip olduğunu bulmuşlardır. Mikrobiyal göreceli bolluğun salınımlarıyla uyumlu olarak, bağırsak mikrobiyomunun işlevselliğindeki günlük değişiklikler de belirgindir.

Thaiss ve diğerleri, insanlara zıt ışık-karanlık döngüleri gösteren farelerde, bağırsak mikrobiyotasının maksimum aktivite ve beslenmenin karanlık fazında enerji metabolizmasını, DNA onarımını ve hücre büyümesini desteklediğini bulmuşlardır. 12 saatlik karanlık

dönem, farelerin genellikle hareketsiz ve uykuda olduğu ışık fazında tercih edilmiştir (Thaiss vd., 2016).

Biyolojik olarak uygun sirkadiyen ritmi olan ve düzenli yemle beslenen farelerde, bakteriyel gen kopyaları gün boyunca azalır, gece boyunca artar ve 12 saatlik karanlık dönemin sonuna doğru zirveye ulaşır. Birden fazla iç ve dış faktör bağırsak mikrobiyotasının doğal salınımlarını bozabilir (Jackson vd., 2015). Farelerde bunlar; moleküler saat gen eksikliği, yüksek yağlı beslenmeyi, yiyecek kısıtlamasını ve ışık-karanlık döngüsünde faz kaymalarını içerir. Ek olarak, yiyecek türü beslenme süresini etkiler ve mikrobiyal bileşimin salınımlı doğası üzerinde etkileşime neden olur. Bacteroides, Rumminococcus, Bifidobacteria ve Roseburia gibi bakteri taksonları karbonhidrat kullandığından, beslenme/oruç döngüsüne yanıt vermeleri şaşırtıcı değildir.

İnsan ve hayvanlarda bağırsak mikrobiyomu üzerine yapılan tüm çalışmalarda, örnek toplama ve beslenme zamanları belirtilmemiştir; bu da bağırsak mikrobiyal bileşiminde gözlenen farklılıkların ışık-karanlık döngüsünden mi yoksa beslenmenin etkisinden mi kaynaklandığını ayırt etmeyi zorlaştırır. Bağırsak mikrobiyotasının uykudan nasıl etkilendiği, mikrobiyotanın metabolik iyilik halindeki ayrılmaz rolü göz önüne alındığında mikrobiyota giderek daha fazla ilgi görmektedir (Matenchuk vd., 2020).

Dokuz erkek gönüllü ile yapılan randomize çapraz bir çalışmada, sadece iki gece 4 saatlik kısmi uyku yoksunluğu (02:45-07:00 saatlerinde uyku), başlangıç seviyesinde ve iki günlük uyku iyileşmesi sonrasında normal uykuya (22:30-07:00 saat) kıyasla

insülin duyarlılığında önemli bir azalma meydana gelmiştir. Ayrıca, bozulmuş metabolizma ve hatta obezite ile ilişkilendirilen mikrobiyal popülasyonlarda önemli değişiklikler olmuştur (Coriobacteriaceae, Erysipelotrichaceae ve Firmicutes: Bacteroidetes oranında artış ve Tenericutes'te azalma) (Benedict vd., 2016). Ancak, beş gecelik uyku kısıtlamasının (04:00-08:00 saatleri arasında uyku) iki bölümünün, beş gecelik 12 saatlik uykuyla ve iki gecelik son 12 saatlik uyku toparlanmasıyla ayrıldığı daha uzun vadeli bir çalışmada, başlangıçta, uyku kısıtlaması sırasında veya uyku toparlanmasından sonra fekal mikrobiyal kompozisyonda değişiklik göstermemiştir (Zhang vd., 2017).

Uyku apnesinde görülen kronik uyku bozulması veya uyku parçalanması, vücut kütlesi ve insülin duyarlılığı üzerinde de etkilidir. Fareler üzerinde yapılan yakın tarihli bir çalışmada, dört haftalık uyku parçalanması besin alımını artırmış ve visseral yağlanmaya ve inflamasyona neden olmuştur (Poroyko vd., 2016). Genel olarak, uyku parçalanması bağırsağın ana mikrobiyal filumlarında bir değişime neden olmuş, Actinobacteria'yı %50 ve Bacteroidetes'i %20 düşürmüş ve obez bağırsak mikrobiyotasının bir profil özelliği olan Firmicutes'u %20 artırmıştır (Dao vd., 2016).

Zhen vd., tarafından yürütülen bir çalışmada, araştırmacılar farklı aydınlık-karanlık (LD) döngülerinin bağırsak mikrobiyotası, hipotalamik ve hepatik saat genlerinin birbirine bağlı ritimleri ile bağışıklık ve metabolizma üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Normal bir LD döngüsü (LD12/12) ile birlikte dört düzensiz LD döngüsünü (LD0/24, LD24/0, LD8/16, LD16/8) araştırmak için çoklu omik

yaklaşımları kullanmışlardır. Bulgulardan düzensiz LD döngülerinin merkezi saat genlerinin ritmini bozduğu anlaşılırken, Bmal1 dahil olmak üzere karaciğerdeki periferik saat genlerinin günlük ekspresyonu üzerinde minimum etkiye sahip olduğunu ortaya konulmuştur. İlginç bir şekilde, Limosilactobacillus, Actinomyces, Veillonella, Prevotella ve Campylobacter gibi belirli bağırsak mikrobiyotası türlerinin düzensiz LD döngüleri altında bile hepatik sirkadiyen ritimleri düzenleme yeteneğine sahip olduğu bulunmuştur (Zhen vd., 2023).

### **Gece Atıştırma Alışkanlığı ve Mikrobiyota**

Yemek zamanlaması geçen zamanla birlikte farklı kültürlerde değişikliğe uğramıştır (Dashti vd., 2019). Dinin de yemek zamanları üzerinde bir etkisi olabilir. Orta Çağ'da yemek zamanlamasının gün ışığının varlığıyla şekillendiği bilinmektedir. Elektrik olmayan bir zamanda, insanların yemek hazırlama ve yemek yeme gibi çeşitli görevler için doğal ışıktan yararlanmak üzere daha erken kalktıkları bildirilmektedir. Elektrik olmadığı için akşam yemeği pişirme seçeneğinin olmadığı ve köylülerin ana yemeklerini öğlen saatlerinde yedikleri kaynaklarda belirtilmektedir.

2500 yıldan uzun süredir uygulanan eski geleneksel Çin Tıbbı, karbonhidrat açısından zengin yemekler için ideal zamanın 07:00 ile 11:00 arasında olduğunu ve aktif fazdan ("yang") dinlenme fazına ("yin") geçiş sırasında günün ilerleyen saatlerinde daha küçük öğünlerin önerildiğini öne sürmektedir. Bu uygulama, akşamları enerji

yoğun yemekler tüketmenin uykuyu ve çeşitli bedensel işlevleri bozabileceği inancına dayanmaktadır.

Orta Çağ İngiltere'sinde, günün ana öğünü olan akşam yemeği öğlen veya 13:00 civarında tüketilirken, daha küçük bir öğün olan hafif akşam yemeği gün batımına daha yakın, genellikle 16:00 ile 18:00 arasında yenildiği bildirilmektedir. (BaHammam & Pirzada, 2023).

Dini ritüeller de yemek saatlerini etkilemektedir. Örneğin, Ramazan ayı içinde veya dışında kalan zamanlarda tutulan İslam orucu sırasında, bireyler bir ay boyunca şafak vakti ile gün batımı arasında yemek yemekten ve içmekten kaçınırlar ve Müslümanların oruç tutmadan önce dini bir boyutu olan sahur adı verilen erken şafak öncesi bir yemek yemeleri istenmektedir. Ayrıca, sıradan günlerde, Müslümanların her gün şafak namazı için uyanmaları ve namazdan sonra bir yemek yiyip günlerine başlamaları tarihsel olarak gerekli olduğu kaynaklarda belirtilmektedir.(Abdul Razak, 2018).

Gaz lambaları gibi yapay aydınlatmanın ortaya çıkması, akşam yemeğinin ve diğer aktivitelerin daha geç saatlere kaydırılmasına yol açmıştır. On sekizinci yüzyılın sonlarına doğru akşam yemeği 16:00 veya 17:00 civarına taşınmıştır. Bu nedenle öğle yemeği, kahvaltı ile akşam yemeği arasındaki uzun oruç dönemlerine bir yanıt olarak ortaya çıkmıştır. Sanayi Devrimi ayrıca iş gününü hızlı bir öğle yemeğiyle bölen işçi sınıfı erkekler arasında akşam yemeği saatlerinin daha geç olmasına da katkıda bulunmuştur (Erdkamp vd., 2020).

ABD'de Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'nden (NHANES) elde edilen veriler, akşam yemeğinden sonra tüketilen



atıştırma kalorienin toplam kalorisinin en büyük payını oluşturduğunu ve toplam kalori tüketiminin yaklaşık %45'ini sağladığını göstermiştir. 1971-1974'ten 2007-2010'a kadar geçen 40 yıl boyunca kahvaltılık ve öğle yemeği zamanlaması genellikle daha geç saatlere kayarken akşam yemeği zamanlaması sabit kalmıştır. 2009-2014 yılları arasında 15.341 yetişkini kapsayan en son NHANES analizinde, ortalama akşam yemeği saati 18:24, son yeme bölümünün ortalama saati ise 20:18 olarak bulunmuştur. (Kant & Graubard, 2015).

Işık/karanlık döngüsüne uyumsuz beslenme, sirkadiyen bozulmanın başka bir modu olabilir. Günümüzde insanlar gündüz saatlerinde daha az aktiftir ve akşamları daha büyük öğünler tüketme eğilimindedir; bu durum, sirkadiyen ritmin dinlenme/karanlık evrelerine yakın veya bu evreler sırasında gerçekleşir. Çeşitli çalışmalardan elde edilen kanıtlar, "dinlenme saatine yakın yemek yeme" olarak tanımlanan anormal bir yeme düzeninin metabolik düzensizlik ve obezite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Basolo vd., 2021; Adnan vd., 2022).

Sirkadiyen döngü ve gece geç saatlerde yemek yeme, insan vücudunda metabolik düzensizliğe uyumsuzluğa neden olur, çünkü bir kişi gece geç saatlerde yemek yediğinde, vücudun iç sirkadiyen saati uyku düzenini harekete geçirir ve kilo alımı için bir risk faktörüdür. Gece uyanık olmak, sirkadiyen saat ile uyanıklık uyku döngüsü arasında sirkadiyen uyumsuzluk olarak bilinen bir uyumsuzluk durumu uyandırdığı için fizyolojik ve davranışsal bozukluklara neden olur. Yemek tüketim saatinin uyku/uyanıklık döngüleri üzerinde büyük

bir etkisi vardır. Sağlıklı uyku düzeni, yatmadan hemen önce gece geç saatlerde daha fazla yemek yemekle bozulabilir (Asher vd, 2015).

Gastrointestinal sistemin de kendi sirkadiyen ritmi vardır. Alınan besinler gün boyunca metabolize edilir ancak, bunları gündüzün aksine gece tüketmek aşırı yemeye ve metabolik sonuçlarla birlikte kilo alımına yol açar. Bu durumun nedeni, gece geç saatlerde yemek yendiğinde, bu eylem gündüz olduğunu işaret ettiği için iç saatin bozulmasıdır. Bir kişi gece geç saatlerde yemek yediğinde, yemeği sindiren ve özümseyen kaslar, dinlenmeleri gerekse bile çalışmaya devam eder. Bu durum, uykuya dalmayı zorlaştırabilir ve uyanıldında dinlenmiş hissetmek için ihtiyaç duyulan derin uykuyu almayı engelleyebilir. Bundan başka, bağırsak mikrobiyotası aynı zamanda ışık/karanlık döngüleri gibi sirkadiyen ritim bileşenleri tarafından da düzenlenir. Bunun sonucunda uyku ve diyet düzenleri mikrobiyal kompozisyondaki günlük döngüsel dalgalanmaları etkiler. Ek olarak öğün zamanları da bağırsak mikrobiyotası üzerinde diyet bileşimi kadar etkilidir. (Jaffar vd, 2023). Bunun bilgiler ışığında, gece uykudan önce tüketilen yiyeceklerin sağlık üzerinde olumsuz etkileri olabileceği öne sürülmüştür (Vaughn vd., 2014).

Kliniğe sevk edilen 36 erkeğin dahil edildiği kesitsel bir çalışmada, demografik bilgilere ek olarak, her katılımcı tıbbi geçmiş, fiziksel aktivite, gece geç saatlerde yeme alışkanlıkları, uyku kalitesi ve uyku süresiyle ilgili anketleri tamamlamışlardır. Bu anketlerden alınan puanlar doğrultusunda, çalışma katılımcılarını şu gruplara ayırmıştır: uyku kalitesi (iyi veya kötü), gece geç saatlerde yeme (evet veya hayır) ve uyku süresi (<7 veya ≥7 saat). Ayrıca, her

katılımcıdan dizileme yoluyla bağırsak mikrobiyotası profil analizi için beş gram dışkı alınmıştır. Firmicutes ve Actinobacteria, tüm katılımcı örneklerinde bulunan iki baskın filum olarak bulunmuştur. Çalışma grupları arasında her taksonomik sıradaki bağırsak mikrobiyotalarının göreceli bolluğundaki farklılıklar önemsiz bulunmuştur. Sadece Erysipelotrichales'in geç saatlerde yemek yeme alışkanlığı olan ve olmayan bireyler arasında önemli ölçüde farklı olduğu bulunmuştur. Katılımcıların bağırsak mikrobiyotası profillerinde başka hiçbir parametre önemli bir fark göstermemiştir. Bu pilot çalışmada, Erysipelotrichales'in geç saatlerde yemek yeme alışkanlığı olan bireylerde daha bol olduğunu bulunmuştur (Mohammadi vd., 2022).

Metabolik sendromlu hastalarda uyku kalitesi, gece yeme davranışı ve bağırsak mikrobiyomu bileşimi arasındaki olası ilişkileri incelemeyi amaçlayan randomize kontrollü bir çalışmada, uyku kalitesinin değerlendirilmesi için Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi Anketi'ni (PSQI) ve gece yeme sendromunun davranışsal ve psikolojik semptomlarının değerlendirilmesi için Gece Yeme Anketi'ni (NEQ) dolduran 21 metabolik sendromlu hastanın (37-64 yaş; 16 kadın) verileri kullanılmıştır. Katılımcılardan ayrıca, 16S ribozomal RNA gen dizileme analizi için dışkı örnekleri de alınmıştır. Uyku kalitesi ve gece yeme sendromu benzer mikrobiyom profilleriyle ilişkilendirilmiştir. Suş düzeyinde, zayıf uyku kalitesi Verrucomicrobia ve Proteobacteria'nın daha yüksek göreceli bolluğuyla ancak Bacteroidetes'in daha düşük göreceli bolluğuyla ilişkili bulunmuştur. Alt suş düzeylerinde, zayıf uyku kalitesi Alistipes ve

Erysipelotrichaceae bolluğuyla ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde, Proteobacteria suşunun ve Alistipes cinsinin göreceli bolluğu gece yeme davranışıyla ilişkili bulunmuştur. Kısmi korelasyonlar, bakteri bolluğu ile gece yeme davranışı arasındaki ilişkilerin uyku kalitesinden bağımsız olmadığını ne sürmüştür (Belliki-Koyu vd., 2021).

### **Alkol Tüketimi ve Mikrobiyota**

#### **Alkolün Bağırsak Bariyer Fonksiyonuna Etkisi**

Bağırsak bariyeri, mikroorganizmalar ile epitel hücreleri arasındaki doğrudan teması en aza indirerek ve nüfuz eden bakterileri bağırsak bölgelerine hapsederek diğer konak dokularıyla temaslarını sınırlayarak fiziksel ve immünolojik olmak üzere iki önemli savunma işlevini sağlayan karmaşık bir sistemdir (Di Tommaso vd., 2021).

Bağırsak bariyeri, aşağıda açıklanan birkaç bileşenden oluşur.

Bunlardan ilki, enterositlerin sıkı bağlantılardan (okludin, zonula okludens, klaudinler), adheren ve desmozomlardan oluşan apikal bir bağlantı kompleksi sayesinde kapatıldığı epitel bariyeridir.

İkincisi, bakterilerin konak dokularına nüfuz etmesini de sınırlayan koruyucu bir tabaka oluşturan mukustur. Mukusun ana bileşenleri, goblet hücreleri tarafından üretilen glikoproteinler musinlerdir (MUC2 gibi).

Üçüncüsü, mikroorganizmaları öldüren veya etkisiz hale getiren ve homeostazı koruyan antimikrobiyal peptitlerdir.

Son olarak, tüm vücuttaki immünoglobulin (Ig) salgılayan hücrelerin %80'inden fazlasını içeren bağırsakla ilişkili lenfoid doku (GALT) da bağırsak bariyerinin önemli bir bileşenidir.

Ek olarak, bağırsak duvarı  $1 \times 10^8$  nörondan oluşan enterik sinir sistemi (ESS) adı verilen otonom bir sinir ağı içerir. ESS bağırsak hareketliliğini ve sıvı hareketini kontrol eder ve endokrin fonksiyonunu düzenler. Ayrıca, bağırsak bariyerinin mukozal bağışıklık hücreleriyle doğrudan iletişim kurar ve vagus siniri ve spinal sinirler aracılığıyla merkezi sinir sistemiyle (MSS) kapsamlı bir iletişim halindedir (Ma vd., 2018). Alkol maruziyeti bağırsak bariyer fonksiyonu değiştirir, bunun sonucunda bağırsak geçirgenliği artar, lümenal antijenlerin, özellikle lipopolisakkaritler (LPS) gibi bakteriyel endotoksinler portal dolaşıma taşınır (Di Vincenzo vd., 2024).

İkincisi alkol karaciğere ulaşabilir ve burada hepatositleri ve Kupffer hücrelerini aktive ederek sonunda karaciğer hasarına neden olur (Leclercq, 2014).

### **Alkolün Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Etkisi**

Alkol, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirebilir, çünkü alkol ve metabolitleri doğrudan veya dolaylı olarak bağırsak mikrobiyotasını etkiler. Örneğin, alkol bağırsak mikro çevresini değiştirerek bağırsak bakterilerinin çoğalmasını doğrudan veya dolaylı olarak engelleyebilir veya teşvik edebilir (Lowe vd., 2018).

Xiao vd., tarafından yapılan bir çalışmada, 16S rRNA dizilimi ile alkol maruziyetinin bağırsak mikrobiyotasının bolluğunu değiştirmediğini, ancak bağırsak mikrobiyotasının bileşimini önemli

ölçüde değiştirdiğini göstermektedir. 6-8 haftalık erkek C57BL/6 farelerinde alkol, *Lactobacillus*'un (veya *Sporolactobacillus*'un) göreceli bolluğunu azaltır ve *Allobaculum*'un cins düzeyinde göreceli bolluğunu artırır. Ancak bu çalışmada, 16S rRNA dizilimi, alkol tüketiminin bağırsak mikrobiyota türlerinin sayısını değiştirmediğini ortaya koymaktadır ve bu Shannon analiziyle doğrulanmıştır. Bağırsak bileşimindeki bu değişikliklere alkol yoksunluğu kaynaklı anksiyete eşlik etmektedir (Xiao vd., 2018).

Bjørkhaug vd., klinik bir çalışmayla alkolü aşırı tüketenlerin *Proteobacteria* suşunun ve *Sutterella*, *Holdemania* ve *Clostridium* cinslerinin göreceli bolluğunun daha yüksek olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, *Faecalibacterium* cinsinin göreceli bolluğu normal gruptakinden daha düşüktür (Bjørkhaug vd., 2019).

Mutlu vd., ALD'li hastaların *Proteobacteria* ve *Firmicutes* suşlarının ve *Gammaproteobacteria* sınıfının önemli ölçüde daha yüksek göreceli bolluğuna ve *Bacteroidetes* suşunun ve *Clostridia*, *Bacteroidetes* ve *Verrucomicrobiae* sınıfının göreceli bolluğunun daha düşük olduğunu göstermiştir (Mutlu vd., 2012).

Bu sonuçlardan, bağırsak mikrobiyotasının değiştiği ve bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki yukarıdaki değişikliklerin alkolün neden olduğu olumsuz etkilerle yakından ilişkili olduğu sonucuna varılabilir.

Genel olarak, alkole maruziyet bağırsak mikrobiyotasında *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Fusobacteria*, *Clostridium* ve *Lactococcus*'un göreceli bolluğunu artırır ve *Firmicutes* ve *Bacteroidetes*'in bolluğunu azaltır. Artan *Proteobacteria*,

Enterobacteriaceae ve Fusobacteria gram negatif bakterilerdir ve artan Lactococcus ve Clostridium gram pozitif bakterilerdir. Bağırsak mikrobiyotasında artış gösteren bakteriler esas olarak gram negatif bakterilerden oluşur ve bu da lipopolisakkaritlerin (LPS) neden olduğu inflamasyonun temelini oluşturur (Chen vd., 2022).

Bağırsak mikrobiyotasında insanlar üzerinde yararlı etkileri olan birçok yararlı bakteri vardır. Bu bakteriler arasında Lactobacillus, Bifidobacterium (Kim vd., 2018), Muribaculum intestinale (Smith vd., 2019), Ruminococcus (Serpa vd., 2010), Faecalibacterium prausnitzii (Sokol vd., 2008), Akkermansia ve Clostridium genera (Vascellari vd., 2020) bulunur. Lactobacillus ve Bifidobacterium, alkol kaynaklı gastrointestinal inflamasyonu ve bağırsak mikrobiyotası bileşimindeki değişiklikleri hafifletir (Kim vd., 2018).

Muribaculum intestinale (Smith vd., 2019), Ruminococcus (Serpa vd., 2010), Faecalibacterium prausnitzii (Sokol vd., 2008) ve Akkermansia ve Clostridium cinsi (Vascellari vd., 2020), bağırsak fonksiyonu, bağışıklık ve inflamasyon süreçlerinde rol oynayabilen kısa zincirli yağ asitleri (KZYA'leri) üretebilir (Hamer vd., 2008; Peng vd., 2009).

Faecalibacterium prausnitzii, NF-kB aktivasyonunu ve IL-8 üretimini inhibe ederek anti-inflamatuar etki gösterir (Sokol vd., 2008). Akkermansia muciniphila, alkol kaynaklı karaciğer hasarını, steatozu, nötrofil infiltrasyonunu ve sızdıran bağırsağı önler (Grander vd., 2018).

Ek olarak, bağırsakta Enterobacteriaceae (Kurita vd., 2020), Klebsiella (Hering vd., 2019), Lactococcus (Jiao vd., 2018),

Clostridium cluster XIVa (Llopis vd.,2016) dahil olmak üzere birçok zararlı bakteri vardır. Enterobacteriaceae, LPS üreterek kronik nöroinflamasyon sürecine katılabilir (Qin vd., 2007). Klebsiella, hücresel apoptozu aktive ederek ve sıkı bağlantı (TJs) proteinlerini etkileyerek bağırsak bariyerine zarar verir (Hering vd., 2019).

Lactococcus, bağırsak inflamasyon belirteçlerinin gen ekspresyonunu düzenleyerek inflamasyona neden olur (Jiao vd., 2018). Clostridium kümesi XIVa, insan monositlerini aktive ederek proinflamatuvar bir sitokin tepkisi başlatır (Llopis vd., 2016).

Sonuç olarak alkol kaynaklı bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, yararlı bakterilerde azalma ve zararlı bakterilerde artış olduğunu göstermektedir.

### **Farklı İçme Düzenleri ve Bağırsak Mikrobiyotası**

Bakteriyel takson bolluğunun analizi esas olarak filum ve cins düzeylerinde yansıtılır. İçme düzenleri kronik içme (kronik) ve yakın zamanda yoğun içme (akut) olarak ayrılır.

Akut ve kronik içme arasındaki düzenleri karşılaştırdığımızda bağırsak mikrobiyotasında bazı farklılıklar vardır (Yan vd., 2011; Ming vd., 2020). Kontrollerle karşılaştırıldığında, akut alkol tüketimi olan fareler üzerinde yapılan deneysel bir çalışma, Actinobacteria ve Verrucomicrobia filumlarının seviyelerini yukarı yönde düzenler ancak Firmicutes filumunun seviyesini aşağı yönde düzenler.

Ek olarak, akut alkol tüketimi Bacteroidales, Lachnospiraceae\_NK4A136\_group cinslerinin seviyelerini arttırır



ancak *Lactobacillus*, *Escherichia-Shigella* ve *Turicibacter*'in göreceli bolluğunu azaltır (Ming vd., 2020).

Kronik alkol tüketimi olan C57/B6 fareleri üzerinde yapılan bir çalışma, kronik alkol tüketiminin *Verrucomicrobia*, *Bacteroidetes*, *Bacteroides* cinsi ve *Akkermansia* cinsinin daha yüksek oranda göreceli bolluğuna sahip olduğunu ortaya koymuştur. Buna karşılık, *Firmicutes* filumu, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Lactobacillus* ve *Leuconostoc* cinsinin göreceli bolluğu normal gruptan daha düşüktür (Yan vd., 2011).

Bu nedenle, kronik ve akut içki içme bağırsak mikrobiyotasında hemen hemen aynı değişikliklere neden olur.

Akut alkol maruziyetinin neden olduğu bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler geçici ve geri döndürülebilirdir (Ming vd., 2020). Bununla birlikte, kronik alkol maruziyetinin bağırsak mikrobiyotasında kontrollerle karşılaştırıldığında çok belirgin olan tam değişikliklere yol açan daha ciddi etkileri vardır (Bjørkhaug vd., 2019).

### **Farklı İçme Dozları ve Bağırsak Mikrobiyotası**

Çalışmalar, farklı içme dozlarının farklı zamanlarda normal bağırsak mikrobiyotasına döneceğini ortaya koymuştur.

Kısa süreli (bir hafta) ve düşük dozda (0,8 g/kg/gün) alkol tüketen erkek C57BL/6J fareleri üzerinde yapılan deneysel bir çalışma (Lee vd., 2020), *Firmicutes* filumunun seviyelerinde bir artış ve *Bacteroidetes* filumunun seviyelerinde bir azalma olduğunu göstermiştir. Ek olarak, kısa süreli düşük doz alkol tüketimi,

Akkermansia muciniphila ve Barnesiella intestinihominis türlerini arttırırken, Muribaculum intestinale ve Turicibacter sanguinis türlerinin seviyelerini azaltmıştır.

Yüksek dozda (28% etanol-su, 10 hafta) alkol tüketen erkek Kunming fareleri üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, Actinobacteria, Proteobacteria ve Firmicutes suşlarının seviyelerinin yukarı yönde düzenlendiği, Bacteroidetes suşu seviyelerinin azaldığı bulunmuştur. Ek olarak, yüksek dozda alkol tüketimi Helicobacter cinsinin seviyelerini arttırırken, Lactobacillus seviyelerini azaltmıştır (Lin vd., 2020).

Kısa süreli ve düşük dozda alkol tüketiminin mikrobiyotaya etkileri, uygun probiyotikler (Lactobacillus, Sporolactobacillus ve Bifidobacterium gibi) ve faydalı işlevsel etkileri gösterilmiş müdahaleler (fermente pirinç likörleri ve kırmızı şarap polifenolleri gibi) uygulanarak geri kazanılabilir (Lee vd., 2020). Ancak, yüksek doz alkol tüketiminin neden olduğu bağırsak mikrobiyotasının bozulmasının iyileşmesi için daha uzun bir zaman ve daha karmaşık bir modifikasyon gerekli görülmektedir (Lin vd., 2020). Bu farklı sonuç, inflamasyon ve karaciğer hasarı gibi daha yüksek alkol konsantrasyonlarının daha şiddetli etkilerinden kaynaklanıyor olabilir (Leclercq vd., 2017). Daha yüksek dozda alkol tüketimi, vücutta daha uzun süreli ve daha büyük bir bozulma anlamına gelir.

Farklı içme dozlarının bağırsak mikrobiyotası bileşimini üzerine etkileri farklıdır. Bu etkiler, kısa süreli düşük doz alkol tüketimi ile yüksek doz alkol tüketiminin bağırsak mikrobiyotası bileşimindeki farklılıklarından görülebilir. Muhtemelen, alkol içme dozunu

değiştirmek, alkolün bağırsak mikrobiyotası bileşimi üzerindeki etkisini azaltarak alkol kullanım bozukluğu (AKB) için potansiyel bir tedavi hedefi olabilir.

Çeşitli araştırmalara dayanarak en güvenli alkol tüketim dozunun sıfır olduğu ortaya koyulmuştur (Griswold vd., 2018). Bu nedenle, alkol tüketicilerinin sağlıklı bir yaşam tarzı için yüksek dozda alkol tüketimine kıyasla daha düşük dozda tüketmeleri gerekmektedir.

## SONUÇ

Gece hayatı, alkol tüketimi, uyku düzensizliği ve gece geç saatlerde yemek yeme gibi birçok faktörü beraberinde getirdiğinden bağırsak mikrobiyotası üzerinde doğrudan etkilidir. Birçok alışma, alkolün türüne, kullanım sıklığına ve tüketim miktarına bağlı olarak bağırsak mikrobiyotasında disbiyozu yol açabileceğini göstermektedir. Çalışmalarda ayrıca, gece hayatından kaynaklanan uyku düzensizliğinin hem sirkadiyen ritmin bozulmasına hem de bağırsak mikrobiyotasında disbiyozu neden olabileceği ve insan sağlığını bozucu etkilerin ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.

Bundan başka, gece geç saatlerde yemek yemenin fizyolojik düzensizliğe ve bu düzensizliğe bağlı sirkadiyen ritmin bozulmasına ve mikrobiyal disbiyozusun gelişmesine neden olabileceği sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKÇA

- Adnan, D., Trinh, J., & Bishehsari, F. (2022). Inconsistent eating time is associated with obesity: A prospective study. *EXCLI Journal*, 21, 300-306. <https://doi.org/10.17179/excli2021-4324>
- Araújo, M. F. S., Lopes, X. D. F. D. M., Azevedo, C. V. M. D., Dantas, D. D. S., & Souza, J. C. D. (2021). Sleep quality and daytime sleepiness in university students: prevalence and association with social determinants. *Revista Brasileira de Educação Médica*, 45(02), e093. <https://doi.org/10.1590/1981-5271v45.2-20200182.ING>
- Asher, G., & Sassone-Corsi, P. (2015). Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell*, 161(1), 84-92. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.015>
- BaHamam, A. S., & Pirzada, A. (2023). Timing matters: the interplay between early mealtime, circadian rhythms, gene expression, circadian hormones, and metabolism—a narrative review. *Clocks & Sleep*, 5(3), 507-535. <https://doi.org/10.3390/clockssleep5030034>
- Bárbara, R., & Ferreira-Pêgo, C. (2020). Changes in eating habits among displaced and non-displaced university students. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(15), 5369. <https://doi.org/10.3390/ijerph17155369>
- Basolo, A., Bechi Genzano, S., Piaggi, P., Krakoff, J., & Santini, F. (2021). Energy balance and control of body weight: Possible effects of meal timing and circadian rhythm dysregulation. *Nutrients*, 13(9), 3276. <https://doi.org/10.3390/nu13093276>
- Bellikci-Koyu, E., Sarer-Yurekli, B. P., Akyon, Y., Ozgen, A. G., Brinkmann, A., Nitsche, A., ... & Buyuktuncer, Z. (2021).

Associations of sleep quality and night eating behaviour with gut microbiome composition in adults with metabolic syndrome. *Proceedings of the Nutrition Society*, 80(OCE2), E58. <https://doi.org/10.1017/S0029665121000707>

Benedict, C., Vogel, H., Jonas, W., Woting, A., Blaut, M., Schürmann, A., & Cedernaes, J. (2016). Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Molecular Metabolism*, 5(12), 1175–1186. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.10.003>

Bjørkhaug, S. T., Aanes, H., Neupane, S. P., Bramness, J. G., Malvik, S., Henriksen, C., & Valeur, J. (2019). Characterization of gut microbiota composition and functions in patients with chronic alcohol overconsumption. *Gut Microbes*, 10(6), 663–675. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1580097>

Bolier, L., Voorham, L., Monshouwer, K., Hasselt, N. V., & Bellis, M. (2011). Alcohol and drug prevention in nightlife settings: A review of experimental studies. *Substance Use & Misuse*, 46(13), 1569–1591. <https://doi.org/10.3109/10826084.2011.606868>

Chaput, J. P., Dutil, C., Featherstone, R., Ross, R., Giangregorio, L., Saunders, T. J., ... & Carrier, J. (2020). Sleep timing, sleep consistency, and health in adults: A systematic review. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 45(10), 232–247. <https://doi.org/10.1139/apnm-2020-0032>

Chen, G., Shi, F., Yin, W., Guo, Y., Liu, A., Shuai, J., & Sun, J. (2022). Gut microbiota dysbiosis: The potential mechanisms by which alcohol

- disrupts gut and brain functions. *Frontiers in Microbiology*, *13*, Article 916765. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.916765>
- Dao, M. C., Everard, A., Aron-Wisnewsky, J., Sokolovska, N., Prifti, E., Verger, E. O., ... & Hoyles, L. (2016). Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: Relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, *65*(3), 426-436. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308778>
- Dashti, H. S., Scheer, F. A., Saxena, R., & Garaulet, M. (2019). Timing of food intake: Identifying contributing factors to design effective interventions. *Advances in Nutrition*, *10*(4), 606-620. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy131>
- Di Tommaso, N., Gasbarrini, A., & Ponziani, F. R. (2021). Intestinal barrier in human health and disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(23), Article 12836. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312836>
- Di Vincenzo, F., Del Gaudio, A., Petito, V., Lopetuso, L. R., & Scaldaferri, F. (2024). Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: A narrative review. *Internal and Emergency Medicine*, *19*(2), 275-293. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03374-w>
- Dimova, E. D., Lekkas, P., Maxwell, K., Clemens, T. L., Pearce, J. R., Mitchell, R., ... & Shortt, N. K. (2023). Exploring the influence of local alcohol availability on drinking norms and practices: A qualitative scoping review. *Drug and Alcohol Review*, *42*(3), 691-703. <https://doi.org/10.1111/dar.13596>
- Erdkamp, P., Ryckbosch, W., & Scholliers, P. (2020). A swift overview of eating and drinking since Antiquity. In *Handbook of Eating and*

*Drinking: Interdisciplinary Perspectives* (pp. 31-53).  
[https://doi.org/10.1007/978-3-030-14504-0\\_116](https://doi.org/10.1007/978-3-030-14504-0_116)

- Gilmore, W., Symons, M., Liang, W., Graham, K., Kypri, K., Miller, P., & Chikritzhs, T. (2022). Association between bar closing time, alcohol use disorders, and blood alcohol concentration: A cross-sectional observational study of nightlife-goers in Perth, Australia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(12), Article 7026. <https://doi.org/10.3390/ijerph19127026>
- Grander, C., Adolph, T. E., Wieser, V., Lowe, P., Wrzosek, L., Gyongyosi, B., ... & Tilg, H. (2018). Recovery of ethanol-induced *Akkermansia muciniphila* depletion ameliorates alcoholic liver disease. *Gut*, *67*(5), 891-901. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313432>
- Hamer, H. M., Jonkers, D., Venema, K., Vanhoutvin, S., Troost, F. J., & Brummer, R. J. (2008). Review article: The role of butyrate on colonic function. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *27*, 104–119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x>
- Hering, N. A., Fromm, A., Bücker, R., Gorkiewicz, G., Zechner, E., Högenauer, C., ... & Troeger, H. (2019). Tilivalline-and tilimycin-independent effects of *Klebsiella oxytoca* on tight junction-mediated intestinal barrier impairment. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(22), Article 5595. <https://doi.org/10.3390/ijms20225595>
- Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., ... & Chen, Z. S. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *7*(1), 1-28. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>

URL-1:[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/alcohol/alcohol-action-plan/first-draft/global\\_alcohol\\_acion\\_plan\\_first-draft\\_july\\_2021.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/alcohol/alcohol-action-plan/first-draft/global_alcohol_acion_plan_first-draft_july_2021.pdf)

URL-2:<https://www.samhsa.gov/data/release/2022-national-survey-drug-use-and-health-nsduh-releases>

Jackson, M. L., Butt, H., Ball, M., Lewis, D. P., & Bruck, D. (2015). Sleep quality and the treatment of intestinal microbiota imbalance in chronic fatigue syndrome: A pilot study. *Sleep Science*, 8(3), 124-133. <https://doi.org/10.1016/j.slsci.2015.10.001>

Jaffar, H. M., Ahsan, W., Aqeel, K., Sajjad, R., Tariq, M., Ahmed, H., & Fatima, N. (2023). Effect of late-night eating on health: A survey from university students. *Agricultural Sciences Journal*, 5(2), 93-99. <https://doi.org/10.11648/j.asj.20230502.12>

Jiao, N., Baker, S. S., Nugent, C. A., Tsompana, M., Cai, L., Wang, Y., ... & Zhu, L. (2018). Gut microbiome may contribute to insulin resistance and systemic inflammation in obese rodents: A meta-analysis. *Physiological Genomics*, 50(4), 244-254. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00114.2017>

Kaczmarek, J. L., MUSAAD, S. M., & Holscher, H. D. (2017). Time of day and eating behaviors are associated with the composition and function of the human gastrointestinal microbiota. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(5), 1220-1231. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156380>

Kant, A. K., & Graubard, B. I. (2015). 40-year trends in meal and snack eating behaviors of American adults. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(1), 50-63.



<https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.06.354>

Kim, W. G., Kim, H. I., Kwon, E. K., Han, M. J., & Kim, D. H. (2018). Lactobacillus plantarum LC27 and Bifidobacterium longum LC67 mitigate alcoholic steatosis in mice by inhibiting LPS-mediated NF- $\kappa$ B activation through restoration of the disturbed gut microbiota. *Food & Function*, *9*, 4255–4265.

<https://doi.org/10.1039/C8FO00252E>

Kim, Y., Kwak, J. H., & Paik, J. K. (2022). Association of night eating habits with health-related quality of life (HRQoL) in university students. *Healthcare*, *10*(4), 640.

<https://doi.org/10.3390/healthcare10040640>

Kurita, N., Yamashiro, K., Kuroki, T., Tanaka, R., Urabe, T., Ueno, Y., ... & Hattori, N. (2020). Metabolic endotoxemia promotes neuroinflammation after focal cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *40*(12), 2505-2520.

<https://doi.org/10.1177/0271678X19899577>

Leclercq, S. (2014). New targets in the management of alcohol dependence: Which role for gut microbiota, gut barrier and immunity? (Doctoral dissertation, UCL-Université Catholique de Louvain).

Lee, E., & Lee, J. E. (2021). Impact of drinking alcohol on gut microbiota: Recent perspectives on ethanol and alcoholic beverage. *Current Opinion in Food Science*, *37*, 91-97.

<https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.10.001>

Leone, V., Gibbons, S. M., Martinez, K., Hutchison, A. L., Huang, E. Y., Cham, C. M., ... & Chang, E. B. (2015). Effects of diurnal variation of

gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell Host & Microbe*, 17(5), 681-689.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.006>

Liang, X., Bushman, F. D., & FitzGerald, G. A. (2015). Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(33), 10479-10484. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501305112>

Llopis, M., Cassard, A. M., Wrzosek, L., Boschhat, L., Bruneau, A., Ferrere, G., ... & Perlemuter, G. (2016). Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut*, 65(5), 830-839. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310585>

Lowe, P. P., Gyongyosi, B., Satishchandran, A., Iracheta-Vellve, A., Cho, Y., Ambade, A., & Szabo, G. (2018). Reduced gut microbiome protects from alcohol-induced neuroinflammation and alters intestinal and brain inflammasome expression. *Journal of Neuroinflammation*, 15, 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1328-9>

Ma, T. Y., Nighot, P., & Al-Sadi, R. (2018). Tight junctions and the intestinal barrier. In *Physiology of the gastrointestinal tract* (pp. 587-639). Academic Press.

Matenchuk, B. A., Mandhane, P. J., & Kozyrskyj, A. L. (2020). Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota. *Sleep Medicine Reviews*, 53, 101340. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2020.101340>

Mohammadi, Z., Bishehsari, F., Masoudi, S., Hekmatdoost, A., Stewart, D. A., Eghtesad, S., ... & Merat, S. (2022). Association between sleeping patterns and mealtime with gut microbiome: A pilot study. *Archives of Iranian Medicine*, 25(5), 279-284.

<https://doi.org/10.34172/aim.2022.46>

- Mutlu, E. A., Gillevet, P. M., Rangwala, H., Sikaroodi, M., Naqvi, A., Engen, P. A., ... & Keshavarzian, A. (2012). Colonic microbiome is altered in alcoholism. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 302(9), 966-978. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00380.2011>
- Neves, A. R., Albuquerque, T., Quintela, T., & Costa, D. (2022). Circadian rhythm and disease: Relationship, new insights, and future perspectives. *Journal of Cellular Physiology*, 237(8), 3239-3256. <https://doi.org/10.1002/jcp.30815>
- Noturnas, F. B. (2010). Perceived sleep among university students who attend nightclubs. *Neurobiologia*, 73, 4.
- Peng, L., Li, Z. R., Green, R. S., Holzman, I. R., & Lin, J. (2009). Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *The Journal of Nutrition*, 139, 1619–1625. <https://doi.org/10.3945/jn.109.104638>
- Poroyko, V. A., Carreras, A., Khalyfa, A., Khalyfa, A. A., Leone, V., Peris, E., ... & Gozal, D. (2016). Chronic sleep disruption alters gut microbiota, induces systemic and adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *Scientific Reports*, 6, 35405. <https://doi.org/10.1038/srep35405>
- Qin, L., Wu, X., Block, M. L., Liu, Y., Breese, G. R., Hong, J. S., ... & Crews, F. T. (2007). Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*, 55(5), 453-462. <https://doi.org/10.1002/glia.20467>

- Quigg, Z., Butler, N., Bates, R., Ross-Houle, K., & Bellis, M. A. (2019). STAD in Europe (Evaluation Report).
- Razak, N. H. A. (2018). Malaysian accommodation providers' understanding of halal hospitality: A thesis submitted in partial fulfilment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy in Marketing in the University of Canterbury (Doctoral dissertation, University of Canterbury).
- Serpa, J., Caiado, F., Carvalho, T., Torre, C., Gonçalves, L. G., Casalou, C., ... & Dias, S. (2010). Butyrate-rich colonic microenvironment is a relevant selection factor for metabolically adapted tumor cells. *Journal of Biological Chemistry*, 285(50), 39211-39223. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.156026>
- Smit, A. N., Broesch, T., Siegel, J. M., & Mistlberger, R. E. (2019). Sleep timing and duration in indigenous villages with and without electric lighting on Tanna Island, Vanuatu. *Scientific Reports*, 9(1), 17278. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53635-y>
- Smith, B. J., Miller, R. A., Ericsson, A. C., Harrison, D. C., Strong, R., & Schmidt, T. M. (2019). Changes in the gut microbiome and fermentation products concurrent with enhanced longevity in acarbose-treated mice. *BMC Microbiology*, 19(130), 1-16. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1494-7>
- Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermúdez-Humarán, L. G., Gratadoux, J. J., ... & Langella, P. (2008). Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the*

- National Academy of Sciences*, 105(43), 16731-16736.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0804812105>
- Soliz-Rueda, J. R., Cuesta-Marti, C., O'Mahony, S. M., Clarke, G., Schellekens, H., & Muguerza, B. (2024). Gut microbiota and eating behaviour in circadian syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.01.001>
- Thaiss, C. A., Levy, M., Korem, T., Dohnalová, L., Shapiro, H., Jaitin, D. A., ... & Elinav, E. (2016). Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations. *Cell*, 167(6), 1495-1510. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.042>
- Vascellari, S., Palmas, V., Melis, M., Pisanu, S., Cusano, R., Uva, P., ... & Manzin, A. (2020). Gut microbiota and metabolome alterations associated with Parkinson's disease. *Msystems*, 5(5), e00728-20. <https://doi.org/10.1128/msystems.00561-20>
- Vaughn, B. V., Rotolo, S., & Roth, H. L. (2014). Circadian rhythm and sleep influences on digestive physiology and disorders. *Chronophysiology and Therapy*, 4(3), 67-74. <http://dx.doi.org/10.2147/CPT.S44806>
- Xiao, H. W., Ge, C., Feng, G. X., Li, Y., Luo, D., Dong, J. L., ... & Fan, S. J. (2018). Gut microbiota modulates alcohol withdrawal-induced anxiety in mice. *Toxicology Letters*, 287, 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.01.021>
- Zhang, S. L., Bai, L., Goel, N., Bailey, A., Jang, C. J., Bushman, F. D., ... & Sehgal, A. (2017). Human and rat gut microbiome composition is maintained following sleep restriction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(8), 1564-1571. <https://doi.org/10.1073/pnas.1620673114>

Zhen, Y., Wang, Y., He, F., Chen, Y., Hu, L., Ge, L., ... & Wang, M. (2023). Homeostatic crosstalk among gut microbiome, hypothalamic and hepatic circadian clock oscillations, immunity, and metabolism in response to different light–dark cycles: A multiomics study. *Journal of Pineal Research*, 75(2), e12892. <https://doi.org/10.1111/jpi.12892>



ISBN: 978-6-25618-166-3



9 786256 181663