

Sağlık için Besin ve Beslenme

Editör
Pınar Sökölmez Kaya

BİDGE Yayınları

Sağlık İçin Besin ve Beslenme

Editör: Prof. Dr. Pınar Sökülmez Kaya

ISBN: 978-625-372-288-3

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.06.2024

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



ÖNSÖZ

Değerli okuyucular,

Sağlık, mutluluk ve huzur dolu bir yaşamın temel taşıdır. Bu yaşam tarzını sürdürebilmek için ise doğru beslenme büyük önem taşır. Besinler, vücudumuzun işlevlerini yerine getirebilmesi için gerekli olan enerjiyi ve besin maddelerini sağlar. Dolayısıyla, sağlıklı bir yaşam sürdürebilmek adına doğru beslenmeye dikkat etmek hayati öneme sahiptir. Günümüzde hızla değişen yaşam koşullarıyla birlikte beslenme alışkanlıkları da büyük oranda değişmiştir. Fast food kültürünün yaygınlaşması, iş temposunun artması ve hazır gıda tüketiminin artması gibi etkenler sağlıklı beslenmeyi zorlaştırmaktadır. Bunun sonucunda obezite gibi kronik rahatsızlıkların sayısı da hızla artmaktadır. Sağlık için doğru beslenmek ise dengeli ve çeşitli bir beslenme planını takip etmekten geçer. Proteinler, karbonhidratlar, yağlar gibi makrobesin öğelerinin yanı sıra vitaminler, mineraller ve antioksidanlar gibi mikrobesin öğelerinin de yeterli miktarda alınması gerekmektedir.

Bu kitap, size sağlık için doğru besin ve beslenme konusunda rehberlik etmek amacıyla hazırlandı. İçeriğimizde, pek çok hastalıkta beslenme tarzından, nasıl dengeli bir diyetin nasıl oluşturulacağına bunun için hangi besinleri tüketmeniz gerektiğine kadar pek çok faydalı bilgi bulacaksınız.

Bu kitapta sizlere sağlık için doğru beslenmenin önemi konusunda bilgi verilecektir. Sağlıklı bir beden ve zihne sahip olabilmek için bu kitabın size yol gösterici olmasını umuyoruz.

Sağlıklı beslenme alışkanlıkları kazanarak daha mutlu ve enerjik bir yaşam dilerim. Sağlıkla kalın!

Editör

Prof. Dr. Pınar Sökölmez Kaya

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	3
İÇİNDEKİLER	5
Nörodejenaratif Hastalıklarda Nutrisyonel Destek	7
Fatma Elif EROĞLU	7
Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) Hastalarında Diyet Yaklaşımları	36
Canan ASAL ULUS	36
Pınar SÖKÜLMEZ KAYA	36
Bariatrik Cerrahi ve Beslenme İlişkisi	52
İrem KURTULUŞ	52
Fatıma Berra MÜFTÜOĞLU	52
Nermin KABAK	52
İbrahim Hakkı ÇAĞIRAN	52
Yanık, Mikrobiyota ve Obezite.....	73
Canan ALTINSOY	73
Çiler ÖZENİR	73
Diabetes Mellitus ile Aralıklı Oruç Diyeti Etkileşimi	98
Aysu BUZ	98
Ayşe GÜNEŞ BAYIR	98
Sarkopeni ve Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı İlişkisinde Beslenmenin Rolü	141
Aziz KILINÇ	141
Ezgi TOPTAŞ BIYIKLI	141

Otizm Spektrum Bozukluğunda Mikrobiyota, Probiyotikler ve Prebiyotikler.....	170
İlayda TEKSÖZ.....	170
Ali Emrah BIYIKLI	170
.....	198

BÖLÜM I

Nörodejenaratif Hastalıklarda Nütrisyonel Destek

Fatma Elif EROĞLU¹

Giriş

Nörolojik hastalıkların etiyopatogenezi mekanizmaları henüz tam olarak belli olmamasına birlikte çok yönlü bir etkileşim içerisinde. Bu etkileşimleri oluşturan öğelerin (sosyal, çevresel, fizyolojik, anatomik ve genetik) rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu hastalarda besin alımında azalma (disfaji, gastrointestinal bozukluk, depresyon vb), ilaç ve hastalığa bağlı enerji tüketimindeki değişikliklerden dolayı malnütrisyon görülmektedir. Bu nedenle beslenme ve nörolojik hastalıklar arasında doğrudan bir ilişki olduğu belirtilmektedir (Camilleri, 2021). Bazı nütrisyonel faktörler nörolojik hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır. Nörolojik hastalığa sahip olan bireyler yetersiz ve dengesiz beslenmeye bağlı olarak nütrisyonel

¹ Öğr.Gör.Dr.,Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, Orcid: 0000-0003-0394-4640

bozukluk için risk altında olabilmektedir. Özellikle makro ve mikro besin öğeleri eksikliği ile protein-enerji yetersizliği ilişkilendirilmektedir (Gómez-Gómez ve Zapico, 2019). Ayrıca bu besin öğelerinin yetersizliğinde bağışıklık sistemi fonksiyonlarında azalma ortaya çıkmaktadır. Yeterli ve dengeli beslenmenin nörolojik hastalıkların önlenmesinde, hastalığın semptomlarının ilerlemesini azaltmada, yaşam kalitelerinin artmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca nörolojik hastalarda çok yaygın olarak nöroinflamasyon gözlemlenmektedir (De Marchi vd., 2024). Nöroinflamasyona karşı antiinflamatuvar ve antioksidan besin destekleri diyetlerinde tüketilmesi önerilmektedir. Bu besin desteklerinde mikro besin öğeleri (A, C, E, D ve B grubu vitaminleri ve Se, Fe, Cu, Zn, Mg gibi) yer alabilmektedir (Rai, Singh, Steinbusch vd., 2021). Ayrıca bu hastalarda Ketojenik ve Akdeniz diyeti gibi farklı diyet modellerinin nörolojik hastalıkların semptomlarında etkisinin olduğu düşünülmektedir (Dominguez vd., 2021; Caputi ve Giron, 2018). Bu bağlamda nörolojik hastalıkları olan bireylerde tedavi sürecinde tıbbi beslenme tedavisi önemli rol oynamaktadır. Bu derleme, demans, parkinson hastalığı, alzheimer, epilepsi ve multipl skleroz gibi kronik nörolojik hastalıklarda tıbbi beslenme tedavisi ile nütrisyonel beslenme desteğinin önemini vurgulamak ve konuya dikkat çekmek amacıyla değerlendirilmiştir

Nörolojik Hastalıkların Tanımı ve Epidemiyolojisi

Alzheimer hastalığı (AH), bilişsel ve fonksiyonel yeteneklerde azalma, epizodik hafıza ve dil becerileri kaybı, nöropsikiyatrik semptomlar ve erken ölümle karakterize ilerleyici ve geri dönüşü olmayan bir nörodejeneratif hastalıktır. Günümüzde demans dünya çapında yaklaşık 25 milyon bireyi etkilemekte ve

2050 yılına kadar yaşam beklentisinin artması nedeniyle bu hastalığa sahip en az 115.4 milyon kişinin olacağı tahmin edilmektedir. Alzhemir hastalığında en sık görülen demans türü olup ve %60-%80 arasında sıklıkta görülmektedir. AD'nin nedeni tam olarak anlaşılmamış olsa da biyokimyasal düzeyde ortaya çıkan bulgularından, amiloid-beta peptid (A β) birikimlerinin çoğalması ve beyinde tau proteininin nörofibriler yumaklarının oluşmasıyla ortaya çıkmaktadır (Xu Lou vd., 2023).

Demansın artan prevalansı dünya çapında var olan bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, 2015 yılında dünya çapında yaklaşık 48 milyon demans hastası yaşamakta ve her yıl yaklaşık 9.9 milyon kişiye yeni tanı konulduğu tahmin edilmektedir. Demans, ilerleyici bilişsel gerilemeyi ve bireyin günlük görevleri yerine getirme yeteneğini etkileyen davranış değişikliklerini neden olan bir sendromdur. Günümüzde demansın bilinen bir tedavisi olmadığından, risk altındaki bireylerde başlangıcının önlenmesi ve ilerlemesinin geciktirilmesi, klinik uygulamanın ve halk sağlığı alanının odak noktası olmaya devam etmektedir (Chowdhary vd., 2022).

Parkinson hastalığı (PH), alzheimer hastalığından (AH) sonra ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalıktır. İnsidansı 14/100.000 ve 65 yaş üstü popülasyonunda 160/100.000 yükselmektedir. Bu hastalığın yaşlı popülasyonda görülme sıklığı yüksektir. Parkinson hastalığı nöropatolojisi, lewy cisimcikleri dışındaki yanlış katlanmış protein α -sinüklerinin (α -sin) kaudat çekirdek, putamen ve bazal ganglion nöronlarında yaygın bölgesel birikimini içermektedir. Bu tür birikintiler, substantia nigra'da dopaminerjik nöron apoptozuna ve bunun sonucunda

nörotransmitter fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır (Bianchi vd., 2023).

PH'de titreme, bradikinezi, sertlik ve yürüme bozukluğu gibi motor semptomlar, hastalığın başlangıcında klinikte görülebilmektedir. Non-motor klinik özellikler nörodejenerasyonla ilişkilidir ve motor semptomların başlangıcından sonra hipozmi, kabızlık, depresyon ve uyku bozuklukları görülebilmektedir. PH'ın oluşmasında pestisitler ağır metaller, beyin tümörleri ve travmaları, beslenme alışkanlıkları, bazı viral enfeksiyon hastalıkları, metabolik stres, sigara ve bazı ilaçlar etkili olmaktadır (Willis vd., 2010). PH'nin başlamasını durdurabilecek veya ilerlemesini önleyebilecek etkili tedaviler şu anda mevcut değildir. Yalnızca semptomları hafifletmeye yönelik tedaviler mevcuttur (Rai vd., 2021).

Epilepsi dünyada %0.5-1 oranında ve yaşam boyu görülme sıklığı ise %1-3 olan en yaygın nörolojik hastalıklardan birisidir (Verrotti vd., 2020). Epilepsinin oluşumuna mutasyonlar, felç, kanser, travma ve status epileptikus dâhil yapısal beyin lezyonları, çeşitli enfeksiyonlar, metabolik defekt ve otoimmün aracılı inflamasyonlar sebep olmaktadır. Epilepsi, merkezi sinir sisteminde bazı nöronların ani, anormal ve hipersenkronize deşarjları sonucu pozitif veya negatif belirtilerle ortaya çıkan nöbetler halinde ortaya çıkar. Epilepside tekrarlayan nöbetler, artan nöronal uyarılabilirlik ve hipersenkroni ile ilişkilendirilmiştir ve genellikle etkileri çevresel faktörler tarafından değiştirilen genetik veya diğer beyin hasarlarından kaynaklanmaktadır. Epileptik nöbet, beyinde zaman zaman ortaya çıkan anormal elektriksel boşalımın sonucu olarak görülen geçici nörolojik disfonksiyon dönemidir. Nöbetlerde hızlı

baş ve göz hareketleri, kısa veya uzun süreli bilinç kaybı, kontrolsüz kas kasılmaları ve spazmlar olabilmektedir (Scheffer vd., 2017).

Multipl skleroz (MS), otoimmüniteyi ortaya çıkaran anormal periferik otoreaktif T lenfositlerin artışına bağlı olarak merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik ilerleyici demiyelinizan bir hastalığıdır. MS'in ana patofizyolojisi, bağışıklık hücreleri tarafından miyelin kılıfının hasar görmesi ve oligodendrositler tarafından miyelin üretiminde bozukluk ortaya çıkmaktadır (Al-Kuraishy vd., 2024). MS, dünyada yaklaşık olarak 2.5 milyondan fazla ve genç yetişkinde en sık görülen nörolojik hastalıktır. Birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi, MS'in prevalansı erkeklere kıyasla, 20-50 yaş aralığındaki genç yetişkin kadınlarda daha yüksektir. Teşhis ve tedavi zorluğu, hastalar arasındaki farklı klinik ve klinik bulgular görülmektedir. MS etiyolojisinde kalıtsal yatkınlık, enfeksiyonlar, yetersiz ve dengesiz beslenme, sigara kullanımı ve düşük D vitamini düzeyleri gibi çevresel faktörler yer almaktadır (Attfield vd., 2022).

Nörolojik Hastalıklarda Beslenme Sorunları

Parkinson, alzhemier ve demansı olan yaşlı bireyler sıklıkla beslenmeyle ilgili çeşitli sorunlarla karşılaşmaktadır. Bu bireylerde görülen hafıza ile ilgili sorunlar nedeniyle yemeğin alışverişinde, hazırlanmasında, tüketiminde zorluk yaşanmaktadır. Ayrıca demanslı bireylerde %13-%57'inde disfaji görülmektedir. Buna bağlı olarak gastrointestinal hastalıklarda sık görülen semptomlar (kabızlık, diyare, irritable bağırsak sendromu ve disbiyozis gibi) oluşmaktadır. Duyusal işlev bozuklukları, iştah ve tat kayıpları yeterli düzeyde besin alınmamasına neden olmaktadır. Örneğin açlık, ağrı, yorgunluk, ilaç kullanımı besin ve sıvı alımını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Sonuç olarak bu bireylerde ağırlık kaybı

ve yetersiz beslenme riski oluşmaktadır (Volkert vd., 2015). Bu durum ilerledikçe malnütrisyon görülmektedir. Malnütrisyon, besin alımı veya alımının eksikliği, protein- enerji dengesizliğine bağlı, vücut kompozisyonunun, vücut yağ ve kas kütlelerinin değişmesine neden olmaktadır. Buna bağlı olarak fiziksel ve zihinsel işlevlerin azalmasına ve hastalığın klinik semptomlarının kötüleşmesi durumu ortaya çıkmaktadır. Malnütrisyonu bağlı yetersiz ve dengesiz beslenmede mortalite ve morbite oranında artma olduğu bildirilmiştir (Agarwal vd., 2013). Bu hastalarda beslenmelerinde enerji, protein ve B₁₂ vitamini, folik asit, tiamin ve gibi makro ve mikro besin öğelerinin eksikliği, bilişsel bozulmaya ve mevcut fonksiyonel bozuklukların kötüleşmesine sebep olmaktadır. Kas kayıpları, işlevsel azalmaya ve kemik kırılabilirliğe neden olarak güç kaybıyla ve ölüm riski ile ilişkilendirilmektedir (Ten Cate vd., 2020).

Nörodejenaratif Hastalıklarda Akdeniz ve Ketojenik Diyetin Etkisi

Nörolojik hastalıkların beslenmesinde farklı diyetler (örneğin; ketojenik diyet ve akdeniz diyeti) önerilmektedir. Ketojenik diyet (KD), organizmada keton cisimciklerinin (β -hidroksibutirat, asetoasetat ve aseton) üretiminin artmasına ve ketoz durumuna bağlı bir beslenme modelidir. Bu diyetle, enerjiden gelen yağ oranı yüksek ve karbonhidrat oranı çok düşüktür (Kwon ve Kim, 2021). Ketoz durumu, oruç tutma veya çok düşük kalorili bir diyetin uygulanmasıyla ortaya çıkmaktadır. Hem açlık durumu hem de ketojenik diyet, yağ asitlerinin oksidasyonunun artmasına ve bu süreçte üretilen keton cisimciklerinin (β -hidroksibutirat, asetoasetat ve aseton) ana enerji substratı olarak kullanılmasına neden olmaktadır. Diyetin, makro besinleri; enerjinin %60-90'ı yağlar,

%5-10'u protein ve %20'sini karbonhidratlar oluşturmaktadır. Ayrıca günlük 50 g'ın ve daha azı karbonhidratlar ve 1.0-1.2,1.7 g/g protein tüketimi önerilmektedir (Zilberter ve Zilberter, 2020). Epilepsi hastalığı olan hayvanlarda yapılan çalışmada ketojenik diyetin, keton cisimcikleri ile alternatif bir enerji kaynağı sağlayarak beyin metabolizmasında glukozun kullanımını azalttığı gösterilmiştir. Bu bağlamda KD, açlık glisemisini ve insülin düzeyindeki dalgalanmaları önleyebilmektedir (Koch ve Weber, 2019). Xie ve ark yaptığı çalışmada, dirençli epilepsi olan bebeklerde KD'nin mikrobiyotada bulunan *Enterobacteriaceae* (*Escherichia* ve *Salmonella*) ve *Vibrio* gibi patojenik bakterileri azalttığı, SCFA üreten *Bacteroidetes* ve *Prevotella*'yı arttırdığı bulunmuştur. Ayrıca nöbet sıklığında %50 oranında azalma görülmüştür (Xie vd., 2017). Son zamanlarda alzheimer hastalığının tedavisinde ve önlenmesinde ketojenik diyetin rolü giderek artmaktadır. Hayvan çalışmasında KD'nin, AD'de bulunan nöropatolojik ve biyokimyasal süreçleri etkileyerek A β ve tau protein kümelerinin hacmini ve bunların toksisitesini azalttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle, KD'nin hastalığın daha yavaş ilerlemesini sağlayacağı ve buna bağlı bilişsel işlev kaybını azaltacağı düşünülmektedir (Ułamek-Kozioł ve Pluta, 2020). Parkinson hastalığında KD'nin, L-DOPA'nın biyoyararlanımını önemli ölçüde artırdığı gösterilmektedir. Bu durum, diyetle protein miktarının azalması ile ilişkilendirilmektedir. Bu yüzden PH'de farmakolojik tedavi ve KD uygulanması, hastalığın daha fazla ilerlemesini önleyebilmektedir (Caputi ve Giron, 2018). Ketojenik diyetin epilepsi, parkinson ve diğer nörolojik hastalıklarda olumlu etkilerinin yanı sıra özellikle alzheimer hastalığının yaygın semptomu

olan demansta beslenme tedavisinde uygulanmasının çeşitli potansiyel yarar mekanizmaları öne sürülmektedir. Ketozun, glutamat ve gama aminobütirik asit (GABA) metabolizmasını değiştirdiği ve artan GABA üretimi yoluyla gelişmiş inhibitör nörotransmisyona yol açtığı bilinmektedir. Bu mekanizma, demans üzerindeki etkisinden çok ketojenik diyetin nöbet önleyici etkileri ile bağlantı olduğu düşünülmektedir (Olson vd., 2018). Ketojenik diyetin bildirilen yan etkilerinde, çoğunlukla gastrointestinal problemler yer almaktadır. Bu problemler; kabızlık, mide bulantısı, kusma, ishal, yorgunluk ve açlığı içerir. Ek olarak, diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi riski nedeniyle diyabetli hastalarda ketojenik diyet dikkatli uygulanmalıdır. Hastalar ayrıca dehidrasyon, yetersiz beslenme ve buna bağlı elektrolit ve lipid anormallikleri riski altındadır. Nörolojik hastalar ketojenik bir diyet uygulanmasından sonra yan etkiler açısından yakından izlenmeli ve takip edilmelidir (Lin vd., 2017).

Akdeniz diyeti meyve, sebze, tam tahıllar, kuru baklagiller, yağlı tohumlar, zeytinyağı, ve deniz ürünleri oluşan bir beslenme modelidir. Akdeniz diyetinin sağlık yararları genel olarak polifenol içeriğine bağlanmaktadır. Polifenoller, vücudun doğal savunma sistemlerini düzenleyerek, serbest radikalleri stabilize ederek ve oksidatif hasarı azaltarak zihinsel sağlık üzerinde koruyucu etkiler göstermektedir. Ayrıca bilişsel süreçlerde yer alan spesifik hücresel sinyal yollarını modüle eden polifenoller ile nöroprotektif özellikler gözlenmiştir. Polifenoller taze sebze meyvelerde ve şarapta daha fazla miktarda bulunmaktadır (Petrella vd., 2021). Beyinde, yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklar sonucunda oksidatif hasar oluşumu daha sık görülmektedir. Akdeniz diyetindeki flavonoidler,

serbest radikallerin oluşumunu önler, antiinflamatuvar aktivite ve A β nörotoksitesine karşı korumayı sağlar. Akdeniz diyetinin içeriğindeki meyve, sebze, tam tahıllar, kuru baklagiller, yağlı tohumlar, zeytinyağı gibi besinlerin tüketiminde depresyonun şiddeti ile negatif korelasyon saptanmıştır. Bu besinlerde bulunan çoklu ve tekli doymamış yağ asitleri, folat, çinko, D vitamini, B vitaminleri, polifenollerin depresyon belirtilerini azaltmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Fakat diyetle şeker ve şeker içeren besinlerin, gazlı içeceklerin, rafine ve kızarmış besinlerin, işlenmiş etlerin ve yüksek doymuş yağlı besinlerin depresyon semptomlarını arttırdığı gösterilmektedir (Dominguez vd., 2021). Alzheimer hastalığı olan hayvan modelleri çalışmasında, kırmızı ahududu ve yaban mersini dâhil olmak üzere meyve özleri takviyesinin hafıza ile birlikte hipokampal sinyalizasyonu geliştirdiği gösterilmiştir (Burton-Freeman vd., 2016). Akdeniz diyetinde haftalık olarak 1-2 porsiyon balık tüketimi önerilmektedir. Balık, omega-3 yağ asidi için önemli bir besin kaynağıdır. Yapılan bir çalışmada ratlarda ölçülen plazma fosfatidilkolin DHA seviyelerinin, en yüksek DHA seviyelerine sahip ratlarda demans ve alzheimer hastalığına yakalanma riskinde %47 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu bağlamda hem balık tüketimi hem de balık yağından omega-3 tüketiminin, demansa karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (Tocher vd., 2019). New York'ta Washington Heights Inwood-Columbia Yaşlanma Projesi, 65 $\geq$ yaş bireylerden oluşan bir kohortta (n = 980), dört yıllık takipten sonra, günde ≤ 3 porsiyon şarap içmenin (ancak likör, bira veya toplam alkol hariç) alzheimer hastalığına yakalanma riskini %50 oranında azalttığı gözlemlenmiştir (Luchsinger vd., 2004). Bu sonuçlara paralel olarak Lai ve ark.

yaptığı çalışmada Akdeniz diyetinin temel bileşenleri olan yüksek meyve, sebze, balık ve tam tahıl tüketimi ile karakterize edilen sağlıklı bir beslenme düzenine yüksek uyum ile depresyon riskinde %16 oranında azalma olduğu bildirilmiştir (Lai vd., 2014).

Nörodejenaratif Hastalıklarda Makro ve Mikro Besin Öğelerinin Etkisi

Yağ asitleri, insan beyninin yapısında ve işlevinde etkin görev almaktadır. Alzheimer, parkinson, epilepsi, multipl skleroz gibi çeşitli hastalıklar ve bilişsel bozukluklar; değişen beyin dokularının yağ asidi bileşimi ile ilişkilendirilmektedir. Beyin lipit profili, diyet içeriğindeki yağ asitlerinden doğrudan etkilenmektedir. Bağırsak mikrobiyotası, bilişsel gelişimde rol oynayabilecek faydalı lipitlerin elde edilmesinde; özellikle de kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) kaynağı olarak bilinmektedir. Beyinde glikoz birincil yakıttır; bununla birlikte beyin hücreleri, amino asitler, keton cisimcikleri ve yağ asitleri dâhil olmak üzere enerji üretimi için alternatif substratları da kullanabilmektedir. SCFA'ların ve özellikle MCFA'ların (orta zincirli yağ asitlerinin) beyin enerji substratları olarak etkisi, giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Yağ asitleri ve metabolitleri, enerji substratları olarak işlev görmelerinin yanı sıra, antiinflamasyon ve gen üzerindeki değişiklikler ile birçok mekanizma yoluyla nöroprotektif etkiler göstermektedir (Ameen vd., 2022).

MCFA'lar, 6-12 karbon atomu içeren monokarboksilik asitlerdir ve birincil olarak orta zincirli trigliseritlerden (MCT) elde edilmektedir. Diyetten elde edilen MCT'ler, gastrointestinal kanalda lipazlar tarafından MCFA'lara parçalanır ve MCFA'lar, kana ve karaciğere taşınmak üzere bağırsak epitelinden absorbe

edilmektedir. MCT takviyesinin, ilaca dirençli epilepsi tedavisinde ve AD hastalarında hafif ve orta derecede bilişsel işlev bozukluğunu iyileştirmektedir. Ayrıca MCT'lerin diyet takviyesi, kan keton düzeylerinde ve beyindeki keton kullanımında önemli artışına neden olmaktadır. Özellikle kaprilik asit (C8) ve kaprik asit (C10) takviyesinin bilişsel işlev üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. Nöroblastoma hücrelerinde bu yağ asitlerinin inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltma ve β -oksidasyonu artırma eğiliminde olduğu bulunmuştur (MacDonald-Wicks vd., 2019).

Uzun zincirli yağ asitleri (LCFA), değişen doygunluk derecelerine sahip, 12-20 karbon uzunluğunda esterleşmemiş yağ asitleridir. LCFA'lar geniş kapsamlı biyolojik rollere sahiptir. Hücre zarlarının bileşenleri, enerji kaynakları ve sinyal molekülleri LCFA'lar aynı zamanda reseptörler, enzimler, iyon kanalları, membran reseptörleri yoluyla sinyal iletimi, G-protein bağlı reseptörlerin fonksiyonlarını modüle etmektedir. Beyin, araşidonik asit (ARA) (C20) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) gibi yüksek seviyelerde uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (LCPUFA) içermektedir (Ajith, 2018). Beyinde bilişsel işlev; yeterli ARA ve DHA seviyelerine ve beyindeki omega-3 ve omega-6 LCPUFA'ların metabolitleri arasındaki etkileşime bağlıdır. LCFA'ların diyetle alımı, depresif semptomlarının şiddeti arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Günlük diyetle 1-3.5 g/g tüketilmesi sonucunda terapötik etkilerinin olduğu belirtilmektedir. Diyetle omega-3 takviyesinin özellikle erken evrede olan AD'li hastalarda bilişsel iyileşme ve yaşam kalitesi üzerindeki yararlı etkileri bildirilmiştir (Grosso vd., 2016). Bu durum LCFA'lar ile bilişsel işlevler arasında pozitif bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir.

Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri gibi PUFA'lar, karbon zinciri omurgasında iki veya daha fazla çift bağ bulunan yağ asitleridir. Yapısal olarak, omega-3 ve omega-6 LCPUFA'lar, beyindeki yağ asitlerinin yaklaşık %30-35'ini oluşturmaktadır. Bu yağ asitleri yaşam boyunca beyin gelişimi ve işlevinde yer alan metabolik süreçler üzerinde önemli etkiler göstermektedir. Bununla birlikte, bu yağ asitleri insanlarda sentezleri sınırlı olduğu için diyetle veya takviye yoluyla tüketilmelidir (Wood vd., 2022). Omega-3: α -linolenik asit (ALA, C18:3), dokosaheksaenoik asit (DHA, C22:6) ve eikosapentaenoik asit (EPA, C20:5); omega-6: linoleik asit (LA, C18:2) ve araşidonik asit (ARA, C20:4) şeklinde sınıflandırılabilir. EPA ve DHA'nın besin kaynakları, özellikle balık ve balık yağları da dâhil olmak üzere deniz ürünleridir. Balık tüketiminin bilişsel performans üzerinde olumlu etkilerinin olduğu, balıkta yüksek konsantrasyonda bulunan LCPUFA'lar olmasından kaynaklı yüksek bilişsel performansla ilişkili olduğu saptanmıştır (Ajith, 2018). Literatürde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda balık tüketimi ile daha yavaş bilişsel bozukluk ve daha iyi bilişsel işlev arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Eskelinen vd., 2008; van Gelder vd., 2007). Fakat LCPUFA'nın bilişsel performans üzerindeki rolüne ilişkin mevcut literatürde halen bulgular net değildir.

A vitamini (retinol), aksonal büyüme ve nöral farklılaşmaya yardımcı, merkezi sinir sisteminin gelişiminde çok önemli bir rolü olan, yağda çözünen bir vitamindir. Düşük A vitamini serum seviyeleri ile alzheimer hastalığı arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmektedir. Hafif ve orta derecede bilişsel bozukluğu olan yaşlı hastalarda serum A vitamini düzeylerinde düşük olduğunu gösteren

bulgular da mevcuttur (Raszewski vd., 2016) Hayvan alışmalarında A vitamini ile alzheimer hastalığı ilerlemesi arasında bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Farelerle yapılan bir araştırmada A vitamininden yetersiz bir diyet, beyinde Aβ peptit üretimini ve Tau fosforilasyonunun artmasına neden olmuş ve bunun sonucunda öğrenme ve hafıza eksiklikleri meydana gelmiştir. (Reinhardt vd., 2016). Sonuç olarak, A vitamini takviyesinin, bilişsel gerilemeyi ve alzheimer hastalığı patolojisini azaltmada önemli bir rolünün olduğu belirtilmektedir. Ratlarda yapılan bir çalışmada 45 hafta boyunca A vitamini oranı düşük olan bir diyet uygulandığında, bu durum karaciğer ve serumdaki retinol konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltmış ve hafıza fonksiyonlarında kötüleşme saptanmıştır. Bu durum bağırsak mikrobiyal türlerindeki değişikliklerle, özellikle *Lactobacillus*'ta önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. *Lactobacillus*'un bağırsak mukozal bariyer fonksiyonunu artırma ve beyinde beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF)'yi indükleme yeteneğine sahip olduğu göz önüne alındığında, A vitamininin beyin-bağırsak ilişkisini düzenleyebileceği görölmüştür (Chen vd., 2021). Sonuç olarak literatürdeki veriler, A vitamininin güvenli bir dozda verildiğinde, antioksidan ve prokolinerjik etkileri aracılığıyla alzheimer hastalığı tedavisinde umut verici bir terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Japonya'da kohortta yapılan küçük bir kesitsel çalışmada, hem serum hem de lenfositlerdeki C vitamini, Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) skorları ile oldukça zayıf bir korelasyon göstermiştir. De Nuccio ve ark. yaptığı çalışmada, parkinson hastalığının fare modelinde sadece 10 gün boyunca oral yolla C vitamini tedavisinin, dopaminerjik nöronal kaybı önemli ölçüde

düşürdüğü ve NLRP3 inflammatuar aktivasyonunu ve IL-6, TNF gibi proinflammatuar mediatörleri azalttığı bildirilmiştir. (De Nuccio vd., 2021). Hayvan çalışmasının aksine insanlarda yapılan çalışmada, C vitamini ile bilişsel sağlık arasındaki ilişki ve C vitamininin nöroprotektif rolü ile henüz net bir bilgiye varılmamıştır. Hemşire Sağlığı Çalışması, C vitamini ve karotenoid alımının bilişsel sağlık üzerinde antioksidan alımının yararlı etkilerinin olmadığını tespit etmiştir. Büyük örneklemlili yapılan bir çalışmada, 6 yılı takiben yaşlılarda 500 mg/gün dozunda C vitamini desteğinin bilişsel işlevler üzerinde herhangi bir etkisi görülmemiştir (Group, 2004). Fakat, Küba’da yapılan kesitsel bir çalışma, alzheimer hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük serum C vitamini seviyelerinin olduğu bildirmiştir. Bu çelişkili sonuçlar, cinsiyet farklılıklarından ve genlerden kaynaklı olduğunu düşündürmektedir (Lanyau-Domínguez vd., 2021). Sonuç olarak C vitamininin beyin patolojisi üzerindeki etkileri için, cinsiyet ve etnik köken değişkenlerini göz önüne alan daha kontrollü klinik araştırmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

E vitamininin en çok bulunan formu olan α -tokoferol, bitkisel yağlar, kabuklu yemişler ve tohumlar gibi besin kaynaklarında bulunmaktadır. E vitamininin, nörodejenerasyona karşı koruyucu etkiler sağlayabilen antioksidan ve antiinflammatuar özellikler sergilediği gösterilmiştir (Morris vd., 2005). Alzheimer hastalarında beyin omurilik sıvısında (BOS) ve dolaşımdaki E vitamini seviyeleri daha düşüktür. AD hastalarında veya yaşa bağlı bilişsel gerilemeye sahip olan bireylerde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşük E vitamini konsantrasyonları gösterilmiştir (Casati vd., 2020). E vitamininin doğrudan koruyucu,

anti-AD etkileri yapılan kontrollü klinik çalışmada bildirilmiştir. Yapılan randomize çalışmada, 15 yıl boyunca 2000 IU/gün dozda a-tokoferol desteğinin, hafif ve orta şiddette alzheimer hastalarında kognitif bozulmayı geciktirmede plaseboya kıyasla önemli ölçüde etkili olduğu gösterilmiştir (Pavlik vd., 2010).

Tiamin, hücrenin büyümenin sürdürülmesinde yer alır ve besin maddelerinin enerjiye dönüştürülmesinde kritik bir rol oynar. Tiamin eksikliği, birincil semptomlarından biri hafıza kaybı olan Wernicke-Korsakoff sendromu gibi nörolojik bozukluklarla nedensel olarak bağlantılıdır. Yapılan bir çalışmada 12 ay boyunca benfotiamin tedavisinin, plasebo grubuna kıyasla alzheimer hastalarında bilişsel gerilemeyi geciktirdiğini ve klinik demans değerlendirmesine göre %77 oranında hastalığın ilerlemesini azalttığı bildirilmiştir (Chandrakumar vd., 2019).

Niasin (B₃ vitamini), esas olarak diyet ve takviye kaynakları yoluyla alınan temel bir besin ögesidir. Niasinin en yaygın iki formu, nikotinik asit ve nikotinamiddir. Niasin, mitokondride enerji elde edilmesinde, kolesterol, DNA sentezi ve onarımı dâhil olmak üzere kompleks lipidler yapısında önemli bir rol oynar ve antioksidan özelliklere sahiptir. Niasin eksikliği, depresyona ve hafıza kaybına yol açabilen bir durum olan Pellagra'ya neden olabilmektedir (Ji vd., 2024). Moutinho ve ark. yaptığı çalışmada, inaktive edilmiş HCAR2 taşıyan farelerin, FDA onaylı bir niasin formülasyonu olan Niaspan ile desteklenmesinin, nöronal distrofiyi ve nöronal hücre kaybını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Moutinho vd., 2022). Qin ve ark. yaptığı çalışmada genç yetişkin dönemi boyunca niasin alımının, yaşamın ilerleyen dönemlerinde daha iyi bilişsel performansla ilişkilendirilmektedir (Qin vd., 2017).

Piridoksin (B₆ vitamini), esas olarak meyvelerde, sebzelerde ve tahıllarda bulunan suda çözünen bir vitamindir. Aktif formu, piridoksal-5-fosfat (PLP)'dir. Kırmızı kan hücrelerinin sentezi, normal homosistein seviyelerinin korunması, bağışıklık fonksiyonunun ve sinir sisteminin desteklenmesi gibi işlevlerde görev almaktadır. Artmış plazma homosistein, demans gelişimi için güçlü bir risk faktörü olarak bilinmektedir. B₆ vitamini, homosisteini sisteine dönüştürerek düşük hücrel homosistein seviyelerini korur (Parra vd., 2018). Jannusch ve ark. yaptığı çalışma, 794 sağlıklı bireyde kandaki B₆ vitamini düzeyi ve bilişsel işlevler, kortikal katlanma ve fonksiyonel dinlenme durumu ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, serum B₆ düzeyleri ile beyindeki lokal kortikal katlanma arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur (Jannusch vd., 2017).

B₁₂ vitamini eksikliği, zayıf miyelinizasyonun sonucu olan karıncalanma ve uyuşma semptomları ile birlikte bozulmuş biliş ve hafıza ile ilişkilidir. Yüksek metilmalonik asit ve serum homosistein seviyeleri, serum vitamin B₁₂ eksikliğinin göstergesidir. Aynı zamanda yüksek homosistein seviyesinin alzheimer hastalığı ve inme ile pozitif ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir çalışma, B₁₂ vitamini replasman tedavisinin, bilişsel bozukluğu olan 202 bireyde 3 ay sonucunda hastaların %84'ünde belirgin semptomatik düzelme bildirirken, hastaların %78'inde Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) skorlarında da iyileşme olduğu tespit edilmiştir (Jatoi vd., 2020)

D vitamini, esas olarak kalsiyum ve fosfat homeostazını düzenleyerek sağlıklı kemik gelişimindeki rolü ile bilinen bir steroid hormondur. Bununla birlikte hücre farklılaşmasının düzenlemesi,

kardiyovasküler hastalık riskinin azaltması, bağışıklık sisteminin kontrol etmesi, oksidatif stres ve inflamasyonun azaltılması gibi etkileri de bulunmaktadır. Birçok çalışma kandaki D vitamini seviyeleri ile alzheimer veya demans gelişme riski arasında doğrudan bir ilişki olduğunu bildirilmiştir. Zhao ve ark. yaptığı çalışmada, başlangıçta demansı olmayan 65 yaşında olan 1750 bireyden 329 bireye demans teşhisi konulmuş ve en düşük D vitamini alımına sahip olanların demans gelişme riskinin en yüksek olduğu bulunmuştur (Zhao vd., 2020). Munger ve ark. yaptığı Hemşire Sağlık Çalışmasında diyetle D vitamini alımı daha yüksek olan kadınlarda (yaklaşık 700 IU/gün), daha az alım yapanlara kıyasla MS görülme sıklığı %33 daha düşük saptanmıştır. Ayrıca, D vitamini takviyesi kullanan (≥ 400 IU/g) kadınlarda MS gelişme riski, kullanmayanlara kıyasla %41 oranında azaldığı tespit edilmiştir (Munger vd., 2004). Daha yüksek 25(OH)₂D düzeyleri MS başlangıç riskinin daha düşük olduğunu düşündürmektedir. Serum vitamin D düzeyleri, MS'te lezyon sayılarının, nüks oranları azalması ve hastalığın prognozu ile pozitif ilişkilendirilmiştir (Sintzel vd., 2018).

K vitamini, nöral gelişim, antiapoptotik ve antiinflamatuvar yollarda görev alan, yağda çözünen bir vitamindir. K vitamininin iki doğal diyet formu; filokinon ve menakinonlardır. Koyu yeşil yapraklı sebzeler, fermente gıdalar, peynirler, yumurtalar ve etler, K vitamininin ana besin kaynaklarıdır. Sfingolipid metabolizmasında yer alan anahtar enzimlerini düzenlediği bilinmektedir. Sfingolipidlerin ekspresyonundaki değişikliğin, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Popa vd., 2021). Yapılan bir çalışmada daha yüksek miktarda K vitamini alımının

daha az hafıza semptomları ile ilişkisi saptanmıştır (Soutif-Veillon vd., 2016). Benzer şekilde NHANES çalışmasında, sebze tüketimi ile daha fazla K vitamini alımının, bilişsel performansla pozitif ilişki gösterilmiştir (Wang vd., 2022). K vitamini pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde görev alan, kemik gelişimi ve kalp sağlığı ile ilgili önemli etkileri olan yağda çözünen bir vitamindir. Kalsiyum, kemik ve dişlerin oluşumundan sorumlu ve vücutta en çok bulunan mineraldir. Vücutta, diş ve kemik oluşumunu desteklemekte ve güçlenmesini sağlamaktadır. Demans ve alzheimer hastalığı olan 231 yaşlı bireye 12 ay takiben Ca ve K vitamini takviyesi sonucunda hastaların kemik mineral yoğunluğu düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (Tamtaji vd., 2019).

E vitaminini ve selenyumu birlikte takviye olarak tüketen demanslı bireylerde yaklaşık 5 yıllık takip sonrasında demans insidansı üzerinde önemli bir önleyici etkiye sahip olmadığı gözlemlenmiştir. Parkinson hastalığında nörodejeneratif süreçte oksidatif stres ile A, C, E vitamini ve karotenoidler gibi antioksidan vitaminler arasındaki ilişkiye dair veriler hala kesin değildir (Kryscio vd., 2017). Başka bir yapılan randomize çalışmada, E vitamini veya koenzim Q10 ile takviyenin klinikte hiçbir faydalı kanıt göstermediğine dair sonuçlar mevcuttur. Bu nedenle bu vitaminlerin takviyesi ile öneriler halen belirsiz olup, insanlar üzerinde daha çok ve uzun süreli klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir (Burgos vd., 2018).

Çinko, merkezi sinir sisteminde (MSS) hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde rol oynamaktadır. Bir vaka kontrol çalışmasına göre, dirençli epilepsiye sahip çocukların sağlıklı çocuklardan önemli ölçüde daha düşük kan çinko seviyeleri tespit

edilmiştir. Bu bağlamda, düşük çinko seviyelerinin oksidatif stresi ve çinkonun glutasyon peroksidaz ve süperoksit dismutazın bir bileşeni olması nedeniyle nöbet görülme sıklığını arttırdığı düşünülmektedir (Seven vd., 2013).

Sonuç

Sonuç olarak, çeşitli nörodejenaratif bozukluklarda diyetle beslenme yaklaşımı, giderek daha fazla ilgi görmektedir. Yapılan çalışmalarda bulgular, diyetle bazı makro ve mikro besin öğelerinin eksikliğinin beyin dejenerasyonunu ve beyin fonksiyonlarında bozuklukları hızlandığını göstermiştir. Sağlıklı beslenme alışkanlıklarının ve diğer yaşam tarzı faktörlerin bilişsel bozulmayı önlemedeki faydasını açıklayabilecek mekanizmalar henüz tam olarak belli olmasa da yeterli ve dengenin beslenmenin önemi vurgulanmalıdır. Aynı zamanda bu hastalıklarda yaygın görülen beslenme sorunlarına yönelik tıbbi beslenme tedavisi önerilmelidir. Bu doğrultuda hastalara ve ailelerine beslenme eğitiminin uzman diyetisyenler tarafından verilmesi gerekmektedir. Bu verilen eğitimlerdeki bilgilerin desteklenmesi, insanları aktif ve sağlıklı bir yaşam tarzına yönlendirmede önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Beslenme ile nörodejenaratif hastalık arasındaki ilişkiyi değerlendiren uzun vadeli çalışmalarda, geniş popülasyonlarda spesifik neden-sonuç ilişkisi hala eksiktir. Bu yüzden bu konuda literatürde daha kapsamlı ve insanlar üzerinde daha uzun süreli yapılan klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakça

Agarwal, E., Miller, M., Yaxley, A., & Isenring, E. (2013). Malnutrition in the elderly: a narrative review. *Maturitas*, 76(4), 296-302.

Ajith, T. A. (2018). A recent update on the effects of omega-3 fatty acids in Alzheimer's disease. *Current clinical pharmacology*, 13(4), 252-260.

Al-Kuraishy, H. M., Jabir, M. S., Al-Gareeb, A. I., Saad, H. M., Batiha, G. E.-S., & Klionsky, D. J. (2024). The beneficial role of autophagy in multiple sclerosis: yes or no? *Autophagy*, 20(2), 259-274.

Ameen, A. O., Freude, K., & Aldana, B. I. (2022). Fats, friends or foes: investigating the role of short-and medium-chain fatty acids in Alzheimer's disease. *Biomedicines*, 10(11), 2778.

Attfield, K. E., Jensen, L. T., Kaufmann, M., Friese, M. A., & Fugger, L. (2022). The immunology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*, 22(12), 734-750.

Bianchi, V. E., Rizzi, L., & Somaa, F. (2023). The role of nutrition on Parkinson's disease: a systematic review. *Nutritional Neuroscience*, 26(7), 605-628.

Burgos, R., Bretón, I., Cereda, E., Desport, J. C., Dziewas, R., Genton, L., Gomes, F., Jesús, P., Leischker, A., & Muscaritoli, M. (2018). ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clinical Nutrition*, 37(1), 354-396.

Burton-Freeman, B. M., Sandhu, A. K., & Edirisinghe, I. (2016). Red raspberries and their bioactive polyphenols:

cardiometabolic and neuronal health links. *Advances in Nutrition*, 7(1), 44-65.

Camilleri, M. (2021). Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 131(4).

Caputi, V., & Giron, M. C. (2018). Microbiome-gut-brain axis and toll-like receptors in Parkinson's disease. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1689.

Casati, M., Boccardi, V., Ferri, E., Bertagnoli, L., Bastiani, P., Ciccone, S., Mansi, M., Scamosci, M., Rossi, P. D., & Mecocci, P. (2020). Vitamin E and Alzheimer's disease: The mediating role of cellular aging. *Aging clinical and experimental research*, 32, 459-464.

Chandrakumar, A., Bhardwaj, A., & 't Jong, G. W. (2019). Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 30(2), 153-162.

Chen, B.-W., Zhang, K.-W., Chen, S.-J., Yang, C., & Li, P.-G. (2021). Vitamin A deficiency exacerbates gut microbiota dysbiosis and cognitive deficits in amyloid precursor protein/presenilin 1 transgenic mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 753351.

Chowdhary, N., Barbui, C., Anstey, K. J., Kivipelto, M., Barbera, M., Peters, R., Zheng, L., Kulmala, J., Stephen, R., & Ferri, C. P. (2022). Reducing the risk of cognitive decline and dementia: WHO recommendations. *Frontiers in Neurology*, 12, 765584.

De Marchi, F., Vignaroli, F., Mazzini, L., Comi, C., & Tondo, G. (2024). New Insights into the Relationship between Nutrition and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Preventive and Therapeutic Perspectives. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 23(5), 614-627.

De Nuccio, F., Cianciulli, A., Porro, C., Kashyrina, M., Ruggiero, M., Calvello, R., Miraglia, A., Nicolardi, G., Lofrumento, D. D., & Panaro, M. A. (2021). Inflammatory response modulation by vitamin C in an MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Biology*, 10(11), 1155.

Dominguez, L. J., Di Bella, G., Veronese, N., & Barbagallo, M. (2021). Impact of Mediterranean diet on chronic non-communicable diseases and longevity. *Nutrients*, 13(6), 2028.

Eskelinen, M. H., Ngandu, T., Helkala, E. L., Tuomilehto, J., Nissinen, A., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2008). Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, 23(7), 741-747.

Gómez-Gómez, M. E., & Zapico, S. C. (2019). Frailty, cognitive decline, neurodegenerative diseases and nutrition interventions. *International journal of molecular sciences*, 20(11), 2842.

Grosso, G., Micek, A., Marventano, S., Castellano, S., Mistretta, A., Pajak, A., & Galvano, F. (2016). Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: A systematic review and meta-

analysis of observational studies. *Journal of Affective Disorders*, 205, 269-281.

Group, A.-R. E. D. S. R. (2004). Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 63(9), 1705-1707.

Jannusch, K., Jockwitz, C., Bidmon, H.-J., Moebus, S., Amunts, K., & Caspers, S. (2017). A complex interplay of vitamin B1 and B6 metabolism with cognition, brain structure, and functional connectivity in older adults. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 294202.

Jatoi, S., Hafeez, A., Riaz, S. U., Ali, A., Ghauri, M. I., & Zehra, M. (2020). Low vitamin B12 levels: an underestimated cause of minimal cognitive impairment and dementia. *Cureus*, 12(2).

Ji, K., Sun, M., Hong, Y., Li, L., Wang, X., Li, C., Yang, S., Du, W., Xu, K., & Zhou, H. (2024). Association of vitamin B1 intake with geriatric cognitive function: An analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) from 2011 to 2014. *Heliyon*, 10(7).

Koch, H., & Weber, Y. G. (2019). The glucose transporter type 1 (Glut1) syndromes. *Epilepsy & Behavior*, 91, 90-93.

Kryscio, R. J., Abner, E. L., Caban-Holt, A., Lovell, M., Goodman, P., Darke, A. K., Yee, M., Crowley, J., & Schmitt, F. A. (2017). Association of antioxidant supplement use and dementia in the prevention of Alzheimer's disease by vitamin E and selenium trial (PREADViSE). *JAMA neurology*, 74(5), 567-573.

Kwon, H. E., & Kim, H. D. (2021). Recent aspects of ketogenic diet in neurological disorders. *Acta Epileptologica*, 3, 1-7.

Lai, J. S., Hiles, S., Bisquera, A., Hure, A. J., McEvoy, M., & Attia, J. (2014). A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *The American journal of clinical nutrition*, 99(1), 181-197.

Lanyau-Domínguez, Y., Macías-Matos, C., Llibre-Rodríguez, J. d. J., Pita-Rodríguez, G. M., Suárez-Medina, R., Quintero-Alejo, M. E., Noriega-Fernández, L., Guerra-Hernández, M., Calvo-Rodríguez, M., & Sánchez-Gil, Y. (2021). Levels of vitamins and homocysteine in older adults with Alzheimer disease or mild cognitive impairment in cuba. *MEDICC review*, 22, 40-47.

Lin, A., Turner, Z., Doerrer, S. C., Stanfield, A., & Kossoff, E. H. (2017). Complications during ketogenic diet initiation: prevalence, treatment, and influence on seizure outcomes. *Pediatric neurology*, 68, 35-39.

Luchsinger, J. A., Tang, M. X., Siddiqui, M., Shea, S., & Mayeux, R. (2004). Alcohol intake and risk of dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(4), 540-546.

MacDonald-Wicks, L., McEvoy, M., Magennis, E., Schofield, P. W., Patterson, A. J., & Zacharia, K. (2019). Dietary long-chain fatty acids and cognitive performance in older Australian adults. *Nutrients*, 11(4), 711.

Morris, M. C., Evans, D. A., Tangney, C. C., Bienias, J. L., Wilson, R. S., Aggarwal, N. T., & Scherr, P. A. (2005). Relation of

the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *The American journal of clinical nutrition*, 81(2), 508-514.

Moutinho, M., Puntambekar, S. S., Tsai, A. P., Coronel, I., Lin, P. B., Casali, B. T., Martinez, P., Oblak, A. L., Lasagna-Reeves, C. A., & Lamb, B. T. (2022). The niacin receptor HCAR2 modulates microglial response and limits disease progression in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science translational medicine*, 14(637), eabl7634.

Munger, K. L., Zhang, S., O'reilly, E., Hernan, M., Olek, M., Willett, W., & Ascherio, A. (2004). Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 62(1), 60-65.

Olson, C. A., Vuong, H. E., Yano, J. M., Liang, Q. Y., Nusbaum, D. J., & Hsiao, E. Y. (2018). The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell*, 173(7), 1728-1741. e1713.

Parra, M., Stahl, S., & Hellmann, H. (2018). Vitamin B6 and its role in cell metabolism and physiology. *Cells*, 7(7), 84.

Pavlik, V. N., Doody, R. S., Rountree, S. D., & Darby, E. J. (2010). Vitamin E use is associated with improved survival in an Alzheimer's disease cohort. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 28(6), 536-540.

Petrella, C., Di Certo, M. G., Gabanella, F., Barbato, C., Ceci, F. M., Greco, A., Ralli, M., Polimeni, A., Angeloni, A., & Severini, C. (2021). Mediterranean diet, brain and muscle: olive polyphenols and resveratrol protection in neurodegenerative and

neuromuscular disorders. *Current Medicinal Chemistry*, 28(37), 7595-7613.

Popa, D.-S., Bigman, G., & Rusu, M. E. (2021). The role of vitamin K in humans: implication in aging and age-associated diseases. *Antioxidants*, 10(4), 566.

Qin, B., Xun, P., Jacobs Jr, D. R., Zhu, N., Daviglius, M. L., Reis, J. P., Steffen, L. M., Van Horn, L., Sidney, S., & He, K. (2017). Intake of niacin, folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 through young adulthood and cognitive function in midlife: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *The American journal of clinical nutrition*, 106(4), 1032-1040.

Rai, S. N., Singh, P., Steinbusch, H. W., Vamanu, E., Ashraf, G., & Singh, M. P. (2021). The role of vitamins in neurodegenerative disease: An update. *Biomedicines*, 9(10), 1284.

Rai, S. N., Singh, P., Varshney, R., Chaturvedi, V. K., Vamanu, E., Singh, M., & Singh, B. K. (2021). Promising drug targets and associated therapeutic interventions in Parkinson's disease. *Neural Regeneration Research*, 16(9), 1730-1739.

Raszewski, G., Chwedorowicz, R., Chwedorowicz, A., & Rothenberg, K. G. (2016). Homocysteine, antioxidant vitamins and lipids as biomarkers of neurodegeneration in Alzheimer's disease versus non-Alzheimer's dementia. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 23(1).

Reinhardt, S., OW Grimm, M., Stahlmann, C., Hartmann, T., Shudo, K., Tomita, T., & Endres, K. (2016). Rescue of hypovitaminosis a induces non-amyloidogenic amyloid precursor

protein (APP) processing. *Current Alzheimer Research*, 13(11), 1277-1289.

Seven, M., Basaran, S. Y., Cengiz, M., Unal, S., & Yuksel, A. (2013). Deficiency of selenium and zinc as a causative factor for idiopathic intractable epilepsy. *Epilepsy research*, 104(1-2), 35-39.

Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., & Moshé, S. L. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512-521.

Sintzel, M. B., Rametta, M., & Reder, A. T. (2018). Vitamin D and multiple sclerosis: a comprehensive review. *Neurology and therapy*, 7, 59-85.

Soutif-Veillon, A., Ferland, G., Rolland, Y., Presse, N., Boucher, K., Féart, C., & Annweiler, C. (2016). Increased dietary vitamin K intake is associated with less severe subjective memory complaint among older adults. *Maturitas*, 93, 131-136.

Tamtaji, O. R., Heidari-Soureshjani, R., Mirhosseini, N., Kouchaki, E., Bahmani, F., Aghadavod, E., Tajabadi-Ebrahimi, M., & Asemi, Z. (2019). Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, controlled trial. *Clinical Nutrition*, 38(6), 2569-2575.

Ten Cate, D., Ettema, R. G., Huisman-de Waal, G., Bell, J. J., Verbrugge, R., Schoonhoven, L., Schuurmans, M. J., Group, B. C. R., Zwakhalen, S., & Vermeulen, H. (2020). Interventions to

prevent and treat malnutrition in older adults to be carried out by nurses: a systematic review. *Journal of clinical nursing*, 29(11-12), 1883-1902.

Tocher, D. R., Betancor, M. B., Sprague, M., Olsen, R. E., & Napier, J. A. (2019). Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids, EPA and DHA: Bridging the gap between supply and demand. *Nutrients*, 11(1), 89.

Ułamek-Kozioł, M., & Pluta, R. (2020). To treat or not to treat Alzheimer's disease by the ketogenic diet? That is the question. *Neural Regeneration Research*, 15(5), 857-858.

van Gelder, B. M., Tijhuis, M., Kalmijn, S., & Kromhout, D. (2007). Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *The American journal of clinical nutrition*, 85(4), 1142-1147.

Verrotti, A., Iapadre, G., Di Francesco, L., Zagaroli, L., & Farello, G. (2020). Diet in the treatment of epilepsy: what we know so far. *Nutrients*, 12(9), 2645.

Volkert, D., Chourdakis, M., Faxen-Irving, G., Frühwald, T., Landi, F., Suominen, M. H., Vandewoude, M., Wirth, R., & Schneider, S. M. (2015). ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clinical Nutrition*, 34(6), 1052-1073.

Wang, A., Zhao, M., Luo, J., Zhang, T., & Zhang, D. (2022). Association of dietary vitamin K intake with cognition in the elderly. *Frontiers in Nutrition*, 9, 900887.

Willis, A. W., Sterling, C., & Racette, B. A. (2010). Conjugal Parkinsonism and Parkinson disease: a case series with

environmental risk factor analysis. *Parkinsonism & related disorders*, 16(3), 163-166.

Wood, A. H., Chappell, H. F., & Zulyniak, M. A. (2022). Dietary and supplemental long-chain omega-3 fatty acids as moderators of cognitive impairment and Alzheimer's disease. *European journal of nutrition*, 1-16.

Xie, G., Zhou, Q., Qiu, C.-Z., Dai, W.-K., Wang, H.-P., Li, Y.-H., Liao, J.-X., Lu, X.-G., Lin, S.-F., & Ye, J.-H. (2017). Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World journal of gastroenterology*, 23(33), 6164.

Xu Lou, I., Ali, K., & Chen, Q. (2023). Effect of nutrition in Alzheimer's disease: A systematic review. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1147177.

Zilberter, Y., & Zilberter, T. (2020). Glucose-sparing action of ketones boosts functions exclusive to glucose in the brain. *eneuro*, 7(6).

Zhao, C., Tsapanou, A., Manly, J., Schupf, N., Brickman, A. M., & Gu, Y. (2020). Vitamin D intake is associated with dementia risk in the Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP). *Alzheimer's & Dementia*, 16(10), 1393-1401.

BÖLÜM II

Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) Hastalarında Diyet Yaklaşımları

**Canan ASAL ULUS¹
Pınar SÖKÜLMEZ KAYA²**

Giriş

Alt ve üst motor nöron hastalığı olan amiyotrofik lateral skleroz (ALS) , Lou Gehrig hastalığı olarak da bilinmekte olup, omurilik ve beyin ile, üst ve alt motor nöronların dejenerasyonu ile karakterizedir. İlerleyici ve dejeneratif süreç göstererek ölüme götürmektedir (Grad ve ark., 2017; Masrori ve ark.,2020). ALS'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, oluşmasında pek çok etmenin rol aldığı düşünülmektedir. Oksidatif

¹ Öğr.Gör.Dr.,Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Orcid: 0000-0003-0170-976X

² 2Prof.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Orcid: 0000-0003-4865-4268.

stres, ailesel öykü, glutamat eksitotoksitesisi, aksonal transport bozukluğu, RNA bozuklukları, mitokondrial disfonksiyon, nöroinflamasyon vb olarak sıralanabilir (Marangoz ve Erdoğan, 2020). Hastalığın etkili bir tedavisi de yoktur. Genellikle hastaların semptomların başlamasından itibaren ortalama hayatta kalım sürelerinin 3-5 yıl olduğu bildirilmiştir (Armon;1994). Yeterli ve dengeli beslenme tüm hastalıklarda olduğu gibi nörolojik hastalıklar da son derece önemlidir. Bu derleme, ALS hastalarında diyet yaklaşımlarının önemini vurgulamak amacıyla değerlendirilmiştir.

Tanımı:

ALS; beyin ve omurilikte yer alan ve istemli kasları yöneten motor sinir hücrelerinin geri dönüşümsüz kaybına yol açan ilerleyici ve dejeneratif bir hastalıktır. Motor nöronlardan hangisi önce etkilendiyse, onların etkilediği kaslara ait klinik belirti ve bulgular oluşmaktadır. Hastalık bedenin bir tarafında daha fazla ortaya çıkmaktadır. Hastada sık görülen belirtiler arasında kas seyirmeleri ve kramplar, günlük yaşam aktivitelerinde zorlanma, yürüme güçlükleri ve düşmeler, ince el becerilerinde ilerleyici etkilenmeye bağlı günlük işlerinde zorlanma görülmektedir. Hastalık ilerledikçe konuşma ve yutmada güçlük, beslenmede zorlanma, nefes darlığı görülebilir. Ayrıca etkilenen kaslarda kas hacmi kaybına bağlı kas erimesi de görülür ([https : // noroloji. org.tr / TNDDData / Uploads / files / ALS_Dr_Kayihan_Uluc_Populer_Saglik_Dergisi_SAY % C 4 % B 0_79-22.pdf](https://noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/ALS_Dr_Kayihan_Uluc_Populer_Saglik_Dergisi_SAY%20C4%20B0_79-22.pdf)).

Epidemiyoloji

Son yıllarda yapılan araştırmada ALS insidansının yüz binde 0,6-3,8 iken prevalansının yüz binde 4,1-8,4 arasında arttığı

bildirilmiştir (Nelson ve ark.,2018; Jun ve ark.,2019). ALS hastalığının iki farklı türü olup; aileden genetik olarak aktarılmış türü familial ALS (fALS) ; Bilinen aile öyküsü olmayan sporadik ALS (sALS) şeklindedir. Hastaların %10'ununu fALS, %90'nı sALS oluşturmaktadır (Grad ve ark.,2017). Hastalığın başlangıç yaşı ailesel tipte ortalama 43-52 yaş olup, sporadik formlarda ise 58-63 yaş arasındadır. Erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Yıldırım ve ark.,2023).

ALS hastalığı tüm ırk ve etnik kökenleri etkilemektedir (Mehta ve ark.,2014). Hastalığın oluşmasında rol aldığı düşünülen etmenlerin başında kalıtım, glutamat eksitotoksitesisi, oksidatif stres, RNA bozuklukları, mitokondriyal disfonksiyon, nörotrofik faktörler, aksonal iletim bozukluğu, sinyal yollarında bozukluk, nöroenflamasyon, organeller arası işlev bozukluğu ve metabolik değişikliklerdir (Marangoz ve Erdoğan ,2020).

Klinik Bulgular

ALS'li hastalar genellikle ilerleyici motor konuşma bozukluğu, ardından disfaji ve genellikle duygu durumunda değişkenlik göstermektedir. Ayrıca hastalar solunum problemleri ile de başvurabilir (Kiernan ve ark., 2011). Hastalar açıklanamayan ağırlık kaybı ile de doktora başvurabilirler. Bu kişilerde yapılan çalışmalarda hipermetabolik olduğunu gösterilmiştir (Dupuis ve ark., 2011; Hardiman ve ark., 2017). Bazı hastalarda da omuz, kol, bacak veya dilde seyrime; kısık ses ile konuşma, kramplar, kas güçsüzlüğü, çiğneme ve yutma güçlükleri olmaktadır (Office of Communications and Public Liaison, 2021). Bu hastalarda bulber kasları etkilenerek ilerleyici genel olarak iştahsızlık, disfaji, dispne

ve gıda ve sıvı alımı azalmaktadır (Bouteloup ve ark.,2009; Mitsumoto ve ark.,2003).

Antropometrik parametreler

Hastaların Antropometrik değerlendirmelerinde vücut ağırlığı, boy uzunluğu, kol çevresi triseps deri kıvrım kalınlığı, kol kası çevresi, kol kas alanı ve kol yağ alanı gibi bazı parametreler dikkate alınmaktadır.

Ağırlık kaybı yüzdesi (WL), şu denkleme göre belirlenir; % $WL = (\text{normal vücut ağırlığı (kg)} - \text{şu andaki ağırlık (kg)}) / \text{normal vücut ağırlığı (kg)}$.

Değerlendirmede de % WL'si % 5 - 10 arasında olan kişiler yetersiz beslenmiş olarak kabul edilir; % WL'si %10'un üzerinde olanlar ise ciddi şekilde yetersiz beslenmiş olarak kabul edilir (Mahan ve ark.,2005).

Tedavisi

Şu ana kadar ALS için etkili bir tedavi yoktur ve mevcut farmakolojik tedavi oldukça sınırlıdır (Zhao ve ark.,2012). ALS tedavisi için farklı ilaçlar çalışılmış olmasına rağmen, sadece iki bileşik (riluzol ve edaravon) piyasaya çıkmıştır (Hardiman ve Van den Berg., 2017).

Fitoterapi

ALS gibi nörodejeneratif hastalıklarda Lavandula dentata L. çiçeklerinden ve Origanum syriacum L. yapraklarından elde edilen uçucu yağların olumlu sonuçlar gösterebileceği düşünülmektedir (Jaradat ve ark.,2019).

Bunların dışında *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc., *Dendrobium officinale* Kimura et Migo, *Cistanche deserticola* Y.C. Ma, *Aconitum carmichaeli* Debx. ve *Cinnamomum cassia* Presl türlerinden hazırlanan karışımların ALS hastalığına karşı olumlu etkiler ortaya koyduğu kanıtlanmıştır (Kumar ve ark.,2019). B erberin ve witaferin A gibi bitkilerden izole edilen çeşitli bileşiklerle de çalışmalar yapılmaktadır (Kumar ve ark.,2020; Urbi ve ark.,2019)

Diyet tedavileri

ALSli hastalar üzerinde Akdeniz diyeti, vegan diyeti, karnivor diyeti, paleo diyeti, ketojenik diyetin etkilerinin incelendiği çalışmalar yapılmıştır.

Akdeniz Diyeti ve ALS

Akdeniz Diyeti, antioksidanlar açısından son derece zengindir bu tür beslenme nöron ölümüyle ilişkili oksidatif stresi azalttığı bildirilmiştir (Caplliure-Llopis ve ark., 2020). Bu diyet türünün potansiyel bir amiloid agregasyon inhibitörü olan, nörodejenerasyonu azaltabilen polifenollerden zengin olan yüksek oranda zeytinyağı içermektedir. De Paola ve arkadaşlarının, 2016 yılında ALS fare modeli çalışmalarında, sızma zeytinyağı yağ özütünün, fare kültürlerinde nöroprotektif olarak etki ettiğini gösterilmiştir. Oliván ve arkadaşları, Farklı bir fare modeli çalışmalarında diyetlerine sızma zeytinyağı takviyesinin, ALS patolojik bulgularında iyileşme ile sonuçlandığını buldular. 2023 yılında Carrera-Julia ve arkadaşları tarafından İspanyol katılımcılar üzerinde pilot çalışma yapıldı. Bu çalışmada ALS hastalarında uygulanabilecek farklı diyet yaklaşımı yapılmıştır. Birincisi

antioksidanlar nikotinamid ribozid (NR) ve pterostilben (PTER) ile zenginleştirilmiş Akdeniz Diyeti ile hindistancevizi yağı ile birleştirilmiş ketojenik Akdeniz Diyeti. Çalışma sonunda ALS'li hastalarda antropometrik düzeyde önemli bir iyileşme gösterdiği görülmüştür. Hastalara eklenen NR ve PTER takviyesinin oksidatif stresi azaltabildiği; hindistancevizi yağının ise mitokondriyal disfonksiyonu hafifletebildiği vurgulanmıştır (Dellinger ve ark., 2017; Napolitano ve ark., 2019).ALS hastalarında antioksidanlar açısından zengin bir Akdeniz diyetinin etkilerini garantilemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Vegan Diyeti ve ALS

Vegan diyeti meyve, sebze ve tam tahıllar gibi bitki bazlı gıdalardan zengindir. Bu beslenme tarzı ALS gelişimiyle ilişkili kronik nöroinflamasyonu azaltabileceği düşünülmektedir (Masrori ve ark.,2020).Bu diyetle n-3 yağ asitleri açısından zengin olan avokado, keten tohumu ve ceviz gibi bitki bazlı sağlıklı yağlar ALS riskini düşüreceği düşünülmektedir (Yip ve ark.,2013). Japonya'da yürütülen bir ataştırma; ALS geliştirme riski ile sebze, meyve ve antioksidan alımı karşılaştırıldı. Çalışma sonunda meyve ve sebzeleri daha fazla tüketen bireylerin ALS riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu gösterildi (Okamoto ve ark., 2009) . Avokado, keten tohumu ve ceviz gibi ürünler omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinden oldukça zengindir. 1002082 katılımcı üzerinde yapılan kohort bir çalışmada, katılımcıların omega-6 ve omega-3 yağ asitlerinin alımı ALS geliştirme riski arasındaki bağlantıları incelemeye dahil edildi. Çalışma sonunda , daha yüksek omega-3 alımının ALS geliştirme riskini azalttığı ; omega-6 yağ alımının ALS riski ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (Fitzgerald ve

ark., 2014). Veldink ve ark., 2007' de yapılan 132 ALS hastası ve 220 sağlıklı kişi üzerinde vaka-kontrol çalışmasında, yüksek miktarda çoklu doymamış yağ asitleri ve E vitamini alımının ALS geliştirme riskinin önemli ölçüde azalttığını bulmuşlardır.

Karnivor Diyeti ve ALS

Karnivor diyeti, vegan diyetinin aksine, hayvansal ürünleri tüketirken bitki bazlı gıdaların çoğunu veya tamamını ortadan kaldırmaya dayanır. Yüksek oranda hayvansal ürün içeren diyetler, diğer besin eksikliklerinin yanı sıra yüksek miktarda doymuş yağ , düşük miktarda posa içermektedir (Lennerz ve ark., 2021). Karnivor diyeti ile yapılan bir çalışmada, özellikle hastalığın başlangıç aşamasında etten elde edilen yağ ve proteinlerin tüketiminin artırılmasının, ALS'li bireylerin yaşam süresini uzatabileceğini gösterilmiştir (Kim ve ark., 2020).

Paleo Diyeti ve ALS

Taş Devri diyeti olarak da adlandırılan Paleo diyeti, paleolitik çağda sıklıkla tüketilen bir beslenme modelidir (Jönsson ve ark., 2009). Yapılan çalışmalarda Paleo diyetiyle ALS semptomlarında iltihabı engellediği gösterilmiştir (Irish ve ark., 2017 ; Djuricic ve Calder ;2021). ALS ile paleo diyeti arasında olumlu bir ilişkinin varlığı için daha fazla yayına ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan çalışmalarda multipl skleroz gibi diğer nörolojik hastalıkları olan hastalarda paleo diyetinin NF-κB yolunun aktivasyonuna müdahale edebileceğini gösterilmiştir (Irish ve ark.,2017)

Ketojenik Diyet ve ALS

Ketojenik diyetlerin çeşitli nörodejeneratif durumları yönetmek için başarılı olduğu gösterilmiştir (Paoli ve ark., 2014). Yağ oranı yüksek ve karbonhidrat oranı düşük olan diyetlerin ALS riskini azaltabileceğini ve hastalığın ilerleme hızını yavaşlatabileceğini öne sürülmektedir (Paganoni ve ark.,2013; Yang ve Fan, 2017).

Zhao ve ark.. 2006'da ALS'li fareleri ketojenik diyet (KD) ile beslediler ve kontrol grubu ile motor performans, yaşam süresi ve motor nöron sayıları ölçülmüştür.çalışma sonucunda KD ile beslenen fareler, kontrol grubuna göre 25 gün sonra temel motor performansının %50'sini kaybettiği; vücut ağırlıklarında 4.6 g artış gösterdiği; omurilik kesitlerinde, KD ile beslenen hayvanlarda daha fazla motor nöron varlığı gösterilmiştir (Zhao ve ark., 2006). Başka bir çalışmada, yüksek yağlı bir diyetin ALS gelişmesinde rol alan oksidatif stresi artırabileceği ve sporadik ALS riskini artırabileceği bulunmuştur (D'Antona ve ark.,2021;Huisman ve ark., 2015). 2009 yılında başlanılan ve 2015 yılında sonlandırılan bir çalışmada ALS 'li bir hastaya 28 hafta boyunca PEG yoluyla KetoCal 4:1 enteral formülü (%80 yağ, %17 protein, %3 karbonhidrat) içeren bir diyeti uygulandı. Diyet süresince hasta 5 kg kilo kaybından sonra kilosu sabit kalmıştır. Çalışmada amyotrofik lateral skleroz fonksiyonel derecelendirme skalası, yaşam kalitesi puanları, diyet süresinde sabit olarak kaldığı ; lowa yorgunluk ölçeği puanında iyileşme görüldü ve yorgunluğunun azaldığı bildirilmektedir (Clawson ve ark., 2015).

Sonuç: ALS hastalarında yetersiz ve dengesiz beslenme çok görülmektedir. ALS hastaları, yutmayı kolaylaştırmak ve düzenli beslenmek için konusunda uzman olan beslenme ve diyet

uzmanından diyet danışmanlığı eğitimi almaları önerilmektedir. Hastanın durumu incelenerek omega 3 yağ asitlerinden zengin, antoksidan içeriği yüksek olan Akdeniz tipi diyet tedavilerinin beslenmelerinde yer alması son derece önemlidir.

Kaynakça

Armon C. Motor Neuron Disease. In: Gorelick PB, Alter M.(1994). editors. *Handbook of Neuroepidemiology*. Marcel Dekker; New York:407–54.

Bouteloup C, Desport JC, Clavelou P, et al. (2009).Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J Neurol*.256:1236-1242.

Caplliure-Llopis J, Peralta-Chamba T, Carrera-Juliá S, et al. (2020).Therapeutic alternative of the ketogenic Mediterranean diet to improve mitochondrial activity in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): A Comprehensive Review. *Food Sci Nutr*. 8(1):23–35. doi: 10.1002/fsn3.1324.

Carrera-Juliá S, Estrela JM, Zacarés M, et al. (2023).Effect of the Mediterranean diet supplemented with nicotinamide riboside and pterostilbene and/or coconut oil on anthropometric variables in amyotrophic lateral sclerosis. A pilot study. *Front Nutr*. 10:1232184. doi: 10.3389/fnut.2023.1232184. [

Clawson R, Kimball R, Kossoff E, Chaudry V. (2015).Use of a ketogenic diet in a patient with amyotrophic lateral sclerosis. Presented at 2015 Northeast ALS Consortium Meeting in Clearwater Florida.

D'Antona S, Caramenti M, Porro D, et al.(2021). Amyotrophic lateral sclerosis: A diet review. *Foods*. 10(12):3128. doi: 10.3390/foods10123128.

Dellinger RW, Santos SR, Morris M, et al. Repeat dose NRPT (nicotinamide riboside and pterostilbene) increases NAD+

levels in humans safely and sustainably: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.(2017). *NPJ Aging Mech Dis.* 3:17. doi: 10.1038/s41514-017-0016-9.

De Paola M, Sestito SE, Mariani A, et al.(2015). Synthetic and natural small molecule TLR4 antagonists inhibit motoneuron death in cultures from ALS mouse model. *Pharmacol Res.* 2016;103:180–187. doi: 10.1016/j.phrs.11.020.

Djuricic I, Calder PC. Beneficial Outcomes of Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Health: An Update for 2021. (2021). *Nutrients.* 13(7):2421. doi: 10.3390/nu13072421.

Dupuis, L., Pradat, P. F., Ludolph, A. C., & Loeffler, J. P.(2011). Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*,10(1), 7582.

Fitzgerald KC, O'Reilly ÉJ, Falcone GJ, et al. Dietary ω -3 polyunsaturated fatty acid intake and risk for amyotrophic lateral sclerosis.(2014). *JAMA Neurol.* 71(9):1102–1110. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1214.

Grad, L. I., Rouleau, G. A., Ravits, J., & Cashman, N. R.(2017). Clinical spectrum of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*,7(8), a024117.

Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio, A., Corr, E. M., Logroscino, G., Robberecht, W.& Van Den Berg, L. H.(2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-19.

Hardiman, O., & van den Berg, L. H.(2017). Edaravone: a new treatment for ALS on the horizon?. *The Lancet Neurology*.16(7), 490-491.

[https://noroloji.org.tr / TNDDData / Uploads /files /ALS_Dr_Kayihan_Uluc_Populer_Saglik_Dergisi_SAY %C4%B0_79-22.pdf](https://noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/ALS_Dr_Kayihan_Uluc_Populer_Saglik_Dergisi_SAY%C4%B0_79-22.pdf). Erişim tarihi: 8.07.2024 .

Huisman MHB, Seelen M, van Doormaal PTC, et al. (2015). Effect of presymptomatic body mass index and consumption of fat and alcohol on amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol*. 72(10):1155. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1584.

Irish A, Erickson C, Wahls T, et al.(2017). Randomized control trial evaluation of a modified Paleolithic dietary intervention in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a pilot study. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 7:1–18. doi: 10.2147/DNND.S116949.

Jaradat N, Hawash M, Zaid AN, Natsheh A-R, Yousef R, AbuHasan Q: The neuroprotective role of *Origanum syriacum* L. and *Lavandula dentata* L. essential oils through their effects on AMPA receptors.(2019). BioMed Research International.

Jönsson, T., Granfeldt, Y., Åhrén, B., Branell, U.C., Pålsson, G., Hansson, A., et al.(2009). Beneficial effects of a Paleolithic diet on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized cross-over pilot study. *Cardiovasc. Diabetol*,8, 1–14.

Jun KY, Park J, Oh KW, Kim EM, Bae JS, Kim I, Kim SH, (2019).Epidemiology of ALS in Korea using nationwide big data. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 90(4): 395-403.

Kiernan, M. C., Vucic, S., Cheah, B. C., Turner, M. R., Eisen, A., Hardiman, O., & Zoing, M. C. (2011).Amyotrophic lateral sclerosis. *The lancet*, 377(9769), 942955.

Kim B, Jin Y, Kim SH, et al. (2020).Association between macronutrient intake and amyotrophic lateral sclerosis prognosis. *Nutr Neurosci*. 23(1):8–15. doi: 10.1080/1028415X.2018.1466459.

Kumar V, Gupta P, Hassan MI, (2019).Mechanism and implications of traditional Chinese medicine in amyotrophic lateral sclerosis therapy. *Journal of Proteins and Proteomics*. 10(2): 131-147.

Kumar S, Phaneuf D, Julien JP (2020).Withaferin-a treatment alleviates tar DNA-binding protein-43 pathology and improves cognitive function in a mouse model of ftld. *Neurotherapeutics*. 1-11.

Lennerz BS, Mey JT, Henn OH, et al.(2021). Behavioral characteristics and self-reported health status among 2029 adults consuming a “carnivore diet.” *Curr Dev Nutr*. 5(12):nzab133. doi: 10.1093/cdn/nzab133.

Mahan K, Stump SE. Krause (2005). alimentos, nutrição e dietoterapia. Ed.11. São Paulo:Roca, 535-569.

Marangoz, A. D., & Erdoğan, Ç. (2020). Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) Hastalığının Patogenezi. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 13(2), 477-484.

Masrori P, Van Damme P.(2020). Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol*. 27(10):1918–1929. doi: 10.1111/ene.14393.

Mehta, P., Kaye, W., Raymond, J., Wu, R., Larson, T., Punjani, R., & Horton, K.(2018). Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis—United States, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(7), 216.

Mitsumoto H, Davidson M, Moore D, et al.(2003). ALS ve bulbar disfonksiyonlu hastalarda perkütan endoskopik gastrostomi (PEG). *Amyotrofik Lateral Skler Diğer Motor Nöron Bozukluğu*, 4:177-185.

Napolitano G, Fasciolo G, Di Meo S, et al.(2019). Vitamin E Supplementation and Mitochondria in Experimental and Functional Hyperthyroidism: A Mini-Review. *Nutrients*. 11(12):2900. doi: 10.3390/nu11122900.

Nelson LM, Topol B, Kaye W, Williamson D, Horton DK, Mehta P, Wagner T (2018). Estimation of the prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the United States using national administrative healthcare data from 2002 to 2004 and capture-recapture methodology. *Neuroepidemiology*. 51: 149-157.

Office of Communications and Public Liaison, Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Fact Sheet. National Institute of

Neurological Disorders and Stroke, (Erişim Tarihi: 08.07.2024),
<https://www.ninds.nih.gov>

Okamoto K, Kihira T, Kobashi G, et al. (2009). Fruit and vegetable intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *Neuroepidemiology*. 32(4):251–256. doi: 10.1159/000201563.

Oliván S, Martínez-Beamonte R, Calvo AC, et al. (2014). Extra virgin olive oil intake delays the development of amyotrophic lateral sclerosis associated with reduced reticulum stress and autophagy in muscle of SOD1G93A mice. *J Nutr Biochem*. 25(8):885–892. doi: 10.1016/j.jnutbio.2014.04.005.

Paganoni S, Wills AM.(2013). High-fat and ketogenic diets in amyotrophic lateral sclerosis. *J Child Neurol*. 28(8):989–992. doi: 10.1177/0883073813488669.

Paoli A, Bianco A, Damiani E, et al. (2014). Ketogenic Diet in Neuromuscular and Neurodegenerative Diseases. *BioMed Res Int*. 2014:1–10. doi: 10.1155/2014/474296.

Urbi B, Owusu MA, Hughes I, Katz M, Broadley S, Sabet A (2019).Effects of cannabinoids in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) murine models: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurochemistry* ,149(2):284-297.

Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, et al.(2007). Intake of polyunsaturated fatty acids and vitamin E reduces the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 78(4):367–371. doi: 10.1136/jnnp.2005.083378.

Yang LP, Fan DS.(2017). Diets for patients with amyotrophic lateral sclerosis: Pay attention to nutritional intervention. *Chin Med J (Engl)*, 130(15):1765–1767. doi: 10.4103/0366-6999.211549.

Yıldırım Z., Toktaş D,N, Demir Ö, Gül Z, Şen B. (2023). Amyotrofik Lateral Skleroz Patofizyolojisi ve Tedavi Yaklaşımları, Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy,43(1), 50-69.

Yip PK, Pizzasegola C, Gladman S, et al.(2013). The omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid accelerates disease progression in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*. 8(4):e61626. doi: 10.1371/journal.pone.0061626.

Zhao, W., Varghese, M., Vempati, P., Dzhun, A., Cheng, A., Wang, J., ...& Pasinetti, G. M. (2012). Caprylic triglyceride as a novel therapeutic approach to effectively improve the performance and attenuate the symptoms due to the motor neuron loss in ALS disease. *PloS one*, 7(11), e49191.

BÖLÜM III

Bariatrik Cerrahi ve Beslenme İlişkisi

İrem KURTULUŞ¹
Fatıma Berra MÜFTÜOĞLU²
Nermin KABAK³
İbrahim Hakkı ÇAĞIRAN⁴

Giriş

Obezite genel tanımıyla enerji alımı ve harcanması arasındaki dengenin bozulmasıyla oluşan ve vücutta aşırı yağ birikimiyle sonuçlanan kronik bir inflamasyon durumudur (Gülcan & Özkan, 2006). Pek çok tanımlama kriteri uygulanabilir ancak günümüzde en yaygın yöntem beden kitle indeksi (BKİ) ve bel

¹ Diyetisyen, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

² Diyetisyen, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

³ Diyetisyen, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

⁴ Doktor Öğretim Üyesi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

çevresi ölçümünün bir arada kullanılmasıdır (Yaman & Son Erenoğlu, 2019). BKİ vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m²) bölünmesi ile hesaplanır. Beden kitle indeksinin 25 ve üzerinde olmasıyla obezite tanımlanır (Sonneville & Duggan, 2021).

Ülkemizde obez hasta sayısı giderek artmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu 2022 sağlık araştırması verilerine göre kadınların %23,6'sının obez ve %30,9'unun obez öncesi, erkeklerin ise %16,8'inin obez ve %40,4'ünün obez öncesi olduğu görüldü. Aynı şekilde dünyada da obez hastaların artış gösterdiği çalışmalarla kanıtlanmıştır (TÜİK, 2022).

Obezite tek başına önemli bir sağlık sorunu olabildiği gibi pek çok metabolik olaya neden olarak ciddi hastalıkları da beraberinde getirebilir (Güngör, 2019a). Bunlardan en önemli olanları diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve bazı kanser türleridir (Altun, 2014). Obezite bu hastalıklara neden olabildiği gibi bazı hastalıklarda obeziteye neden olabilmektedir. Bu kısır döngünün farkına geç varıldığından dolayı tedavilere geç kalınabilmekte veya beklenen sonuçlar alınmayabilmektedir (Kılıç & Özdoğan, 2022). Obezite tek başına mortalite ve morbiditeyi arttırmak için yeterli bir nedendir (Baygut, 2022). Her daim bunun göz önünde bulundurulması ve teşhisinden hemen sonra tedavisine başlanması gerekmektedir. Ancak henüz obezite tedavisi yeterli ve beklenen gelişim gösterememiştir (Yaman & Son Erenoğlu, 2019). Obezite tedavisinde ilk basamak olarak diyet ve davranış değişikliklerinin yanı sıra farmakolojik tedaviyi içeren yaşam tarzı müdahaleleri uygulanır. Eğer bu müdahaleler yetersiz kalırsa ikinci basamak tedaviye geçilir (Güngör, 2019b). İkinci basamak olan cerrahi tedavisi uzmanlar tarafından belirlenen kriterlere uygun olan

hastalara önerilebilir. Öncelikli kriter hastanın kesinlikle ilk basamağı denemiş ve başarısız olmuş olmasıdır (Kayar & Utku, 2013). Diğer kriterler arasında BKİ'nin 40 ve üzeri olması ya da BKİ'nin 35 ve üzeri olup ayrıca bir komorbiditesinin bulunmasıdır (Güngör, 2019c). Bariatrik cerrahi ameliyatları minimal invazif yöntemlerle uygulanmaktadır (Altun et al., 2014). Yaşam tarzını değiştirebilecek ve kriterleri sağlayan hastaların bariatrik cerrahi prosedürlerini düşünmeye yönelmesi sağlanabilir (Serter, 2003).

Ameliyatlar etki mekanizmasına göre iki gruba ayrılır; bunlar kısıtlayıcı ve emilim bozucudur. Kısıtlayıcı olanlar mide kapasitesini azaltarak hastanın daha az besin almasına neden olur. Emilim bozucu olan yöntem ise bağırsakların besin emilimini azaltmaya yönelik bir operasyondur (Güngör, 2019a).

Obez hastalarında sıklıkla karşılaşılan yetersiz ve dengesiz beslenme bariatrik cerrahi operasyonunun öncesinde ve sonrasında da dikkat edilmesi gereken önemli durumlardan biridir (Ayer et al., 2020). Obez hastalarda cerrahi geçirsinler veya geçirmesinler makro ve mikro besin öğelerinin eksikliği yaşanabilmektedir. Ancak cerrahi geçirenlerin emilim bozuklukları açısından daha yüksek risk altında olduğu düşünülmektedir (Yıldız & Ersoy, 2015).

Bu makalede amacımız bariatrik cerrahi ve beslenme ilişkisinin incelenmesidir.

1.Bariatrik Cerrahi

Bariatrik cerrahi, obeziteyi tedavi etmek için kullanılan birçok cerrahi prosedürü içeren bir tedavi yöntemidir. Bu yöntem, beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleriyle sonuç alınamadığında uygulanır (Ünal et al., 2019). Genellikle mide büyüklüğünü

azaltarak veya sindirim sisteminin diğer kısımlarında değişiklik yaparak yaşam standartlarını arttırmak ve kilo kaybını hedeflemek için yapılan işlemlerdir (Güngör, 2019a). Farklı yöntemler kullanılarak uygulanabilir. Bunlar arasında gastrik bypass, mide bandı ve tüp mide ameliyatları bulunmaktadır (Güngör, 2019c). Her bir yöntem, farklı prensiplere dayanır ve farklı sonuçlar elde etmeyi amaçlar. Fakat asıl amaç morbid obezite veya obeziteye bağlı sağlık sorunları yaşayan bireylerin kilo vermesini sağlamaktır. Bir diğer amaç da obezitenin yol açabileceği diğer hastalıkların riskini azaltmaktır (Güven, 2019). Bariatrik cerrahisinin endikasyonları ve kontraendikasyonları Tablo-1 'de gösterilmiştir (Güngör, 2019c).

Tablo-1

ENDİKASYONLAR	KONTRAENDİKASYONLAR
Beden Kütle İndeksi (BKİ) değerinin 40 kg/m ² üzerinde olması.	Fazla kilolu olmayan bireylerde
BKİ değerinin 35 kg/m ² üzerinde ve obeziteye bağlı bir sağlık sorunun olması (örneğin, hipertansiyon, diyabet, uyku apnesi).	Hayatta kalması 5 yıldan az olması beklenen bireylerde
Birinci basamak tedaviyi uygulayıp başarısız olması	Bağımlılığı olan hastalarda (alkol ve uyuşturucu)
	Psikolojik hastalığı olan bireylerde
	Cerrahiye bağlı oluşan komplikasyonların hastanın obezitesine bağlı oluşan komplikasyonlardan daha yüksek olduğu durumlarda

2.Bariatrik Cerrahi ve Obezite

Obezite, vücutta aşırı yağ birikimi sonucu oluşan bir sağlık durumudur (Ayer et al., 2020). Aşırı kilo artışı, metabolik sendrom, kalp hastalıkları, diyabet gibi birçok sağlık sorununa neden olabilir (Kılıç & Özdoğan, 2022). Genel tanımıyla obezite yetersiz fiziksel aktivite ve dengesiz beslenme alışkanlıklarıyla ilişkilidir. (Karaca & Yılmaz Önal, 2020) Obezite tedavisinde, diyet, egzersiz, davranış değişikliği programları ve bazen cerrahi müdahale gibi multidisipliner yaklaşımlar kullanılabilir (Gülcan & Özkan, 2006). Uzmanlar, hastaların bireysel ihtiyaçlarına ve sağlık durumlarına göre tedavi planları belirler. Amacı, kilo kaybını sağlamak ve obeziteye bağlı sağlık sorunlarını azaltmaktır (Dizlek & Çatal, 2018).

3.Bariatrik Cerrahi Öncesi Beslenme

Preoperatif dönemde beslenme planı için bir standart yokken 2008 yılında Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği (ASMBS) yayımladığı rehberle bu konuya belirli bir standart getirmeye çalışmıştır. Yayımlanan bu rehber en son 2016 yılında güncellenmiştir (Parrott et al., 2017). Rehberde göre; preoperatif dönemde ilk olarak hastaların beslenme durumunu detaylı olarak incelenmesidir. Bu incelemenin içinde öncelikle hastanın antropometrik ölçümleri ve klinik laboratuvar ölçümleri yapılır. Ardından hastanın besin tüketim kaydı alınır ve tükettiği enerji miktarı hakkında bilgi sahibi olunur (Kademligil & Genç, 2021).Harcadığı enerji hakkında da bilgi sahibi olmak için fiziksel aktivite durumu sorgulanır. İkinci basamakta hastalara uygulanacak beslenme eğitimi planlanmalıdır. Üçüncü basamak ve sonrasında ameliyat sonrası beslenme durumu takip edilir, kan bulgularının

düzenli takibi yapılır. Buna bağlı olarak gerekli diyet düzenlemeleri ve vitamin-mineral takviyeleri sağlanır (Aills et al., 2008). Obezite hastaların yüksek enerjili diyet tüketmelerine rağmen ciddi besin ögesi eksiklikleri olabilir. En sık görülen besin ögesi eksiklikleri D vitamini, demir, B12 ve B9 dur (Güngör, 2019a). Preoperatif dönemde hastalara sağlıklı beslenme programları uygulanarak besin ögesi eksikliklerinin tamamlanması gerekir (Mechanick et al., 2013). Postoperatif dönemde hastaların sağlıklı beslenmeye ve ameliyat sürecine adaptasyonunu sağlamak için beslenme planının düzenlenmesi gerekmektedir (Yıldız & Ersoy, 2015). Bu yüzden hastaların en az 6 ay önce kullanıyorsa sigarayı bırakmaları ve bu konuda çaba göstermeleri beklenmektedir (Güçlü et al., 2017).

Preoperatif dönemde beslenme planı konusunda belirli bir standart olmamasına rağmen çoğunlukla ameliyat öncesinde her hastanın kilo vermesi istenir (Yaman & Son Erenoğlu, 2019). Bu yüzden de hastalara 2-4 hafta boyunca çok düşük kalorili diyetler verilir. Verilen bu diyetler ile karaciğerin küçülmesine bağlı olarak biriken yağ ve karbonhidratın azalması sağlanır (Taşpınar Ünsal, 2018). Ancak diyabetli hastalarda bu çok düşük enerjili diyetlerin hipoglisemiye neden olabileceği göz önünde bulundurularak kan glukozu takip altında tutulmalıdır (Yılmaz, 2018).

4.Bariatrik Cerrahi Sonrası Beslenme

Bariatrik cerrahi öncesi beslenme önemli olduğu kadar sonrasındaki beslenme de oldukça önem taşır (Taşpınar Ünsal, 2018). Doku iyileşmesini hızlandırmak, kas kaybını engellemek, yeterli besin öğelerinin alımını sağlamak için bir beslenme planı oluşturulmalıdır. Hazırlanan beslenme planı cerrahi sonrası yaşam için oldukça önemlidir (Karaca & Yılmaz Önal, 2020). Cerrahi işlem

sonrası görülen komplikasyonları en aza indirmek, doğru beslenme önerileri ile sağlanmaktadır. Bu komplikasyonlar Tablo 2’de gösterilmiştir (Yaman & Son Erenoğlu, 2019).

Tablo-2

KOMPLİKASYONLAR	
Enfeksiyon	Diyare
Kanama	Steatore
Ülser	Kusma
Yara iyileşmesi sorunu	Hipoglisemi
Tromboemboli	Safra taşı
Dumping sendromu	Reflü

Bariatrik cerrahi sonrası hasta ve onu takip eden multidisipliner ekibin birlikte hareket etmesi bu sürecin sağlıklı ve kararlı bir şekilde ilerlemesi için oldukça önemlidir. (Batar & Alphan, 2019) Multidisipliner ekip önerilerini, hastanın ameliyat öncesi ve sonrası durumunu tümüyle göz önüne alarak yapmalıdır. Ekibin amacı hastanın daha iyi bir yaşam standardı elde etmesine katkıda bulunmak ve hastanın bundan sonraki yaşamında sağlıklı beslenme alışkanlıklarını öğrenebilmesini sağlamaktır (Kushner & Sorensen, 2015). Bariatrik cerrahi sonrası 5 aşamalı bir diyet tedavisi uygulanmaktadır. Bunlar; berrak sıvı, tam sıvı, püre, yumuşak ve katı yiyecekler diyeti olarak ayrılır (Karaca & Yılmaz Önal, 2020). Berrak sıvı diyet, cerrahi sonrası ilk 2 gün uygulanan diyettir (Yaman & Son Erenoğlu, 2019). Bu diyet; su, et suları, protein destekleri, karbonatsız, şekersiz bitki çayları, tanesiz komposto suları ve kafeinsiz içecekler önerilir. Bu sıvıları tüketirken pipet

kullanılmamalı ve tüketim hızına dikkat edilmelidir (Kushner & Sorensen, 2015). Tam sıvı diyetler ise az miktarda şeker, su, yağsız et/tavuk suyu, kafeinsiz kahve, açık çay, yağsız süt, badem sütü, soya sütü, laktozsuz süt, yağsız yoğurt, yağsız peynirin eklendiği diyetlerdir ve bir hafta kadar uygulanmaktadır (Kademligil & Genç, 2021). Püre diyetinde hastaları lokmaları küçük çiğneme konusunda teşvik edilir. Katı gıdalar diyete eklendiğinde püre kıvamında olmasına dikkat edilmelidir. Bu diyet yaklaşık 2 hafta sürmektedir (Güngör, 2019c). Yumuşak diyet normal beslenmeye geçilmeden önceki son diyetdir. Besinler ezilmeden bolca çiğnenerek tüketilebilir. Doğanmış et, balık, yumurta, iyi pişirilmiş yumuşak sebzeler, ezilmiş patates, kremasız çorbalar önerilir (Güngör, 2019b). Katı yiyecekler diyeti, cerrahi sonrası beslenmenin son diyetidir. Bu diyetle hastanın alması gereken enerji ve besin öğeleri yaşam tarzı, ağırlığı dikkate alınarak hesaplanır ve daha fazla acıktığı bu dönemde başlanır, hayat boyu devam eder (Batar & Alphan, 2019). Bu dönemde dumping sendromu gibi komplikasyonlar yaşamamak için tek başına karbonhidrat içeren öğün tüketmek yerine, mide boşalmasını geciktiren lif ve protein gibi kompleks besin grupları bir arada tüketilmelidir (Karaca & Yılmaz Önal, 2020). Bu diyetler Tablo-3’de gösterilmiştir.

Tablo-3

	BERRAK SIVI	TAM SIVI	PÜRE YUMUŞAK	KATI
MİKTAR	30-60 ml/saat	60 ml/saat	60-90 ml/6 saat	600-900 ml/gün
SÜRE	24-48 saat	10-14 gün	10-14 gün	Hayat boyu
BESİNLER	Su, et suları, protein destekleri, karbonatsız, şekersiz bitki çayları, tanesiz komposto suları ve kafeinsiz içecekler, Hindistan cevizi suyu yarı yarıya sulandırılmış	Şeker, su, yağsız et/tavuk suyu, kafeinsiz kahve, açık çay, yağsız süt, badem sütü, soya sütü, laktozsuz süt, yağsız yoğurt, yağsız peynirin	Doğranmış et, balık, yumurta, iyi pişirilmiş yumuşak sebzeler, ezilmiş patates, kremasız çorbalar	Tolere edebildiği ölçüde katı yiyecekler diyete eklenmeli.

a.Sıvı Alımı

Ameliyat sonrası ilk gün saat başı 30-60 ml sıvı alımı yapılmalıdır (Yaman & Son Erenoğlu, 2019).Daha sonra bu miktar 30-60 dakikalık sürede 230 ml sıvı olacak şekilde arttırılarak sonuç olarak hedeflenen sıvı alımına ulaşılır. Hedeflenen sıvı alımı ilk

hafta günlük 1,5-2 litre arasında değişmekle beraber hastanın tolerasyonuna göre ayarlanabilir (Taşpınar nsal, 2018). Her zaman alınan sıvıların oda ısısında olmasına dikkat edilmeli ve yudum yudum içilmesine zen gösterilmelidir (Handzlik-Orlik et al., 2015).

b.Protein Alımı

Vücudumuzun temel yapı taşı olan proteinlerin bariatrik cerrahi operasyonundan sonra emilim metabolizmalarında oluşabilecek sorunlardan veya yıkımının fazla olmasından dolayı protein malnütrisyonu gözlemlenebilir (Karaca & Yılmaz nal, 2020). Cerrahi sonrası kişinin alması gereken protein miktarı belirlenirken yaşına ve kilosuna bakıldığı kadar iyileşme süresine göre de değişmektedir (Güngör, 2019b). Vücut ağırlık kaybı istendiğinden dolayı enerji kısıtlanmasına rağmen protein genellikle tüm cerrahi operasyon geçiren hastalarda arttırılır (Erim Burak et al., 2021). Hastalarda komplikasyon olmadığı sürece 60-80 g/gün veya 1.0-1.5 g/kg protein tüketimi ve bu proteinin gn başına 30 gram şeklinde olması önerilmektedir.(17,18)

5.Bariatrik Cerrahi Sonrası Gıda İntoleransı

Vücutta bazı besin maddelerinin sindirilememesi veya emilememesi sonucunda gıda intoleransı oluşur ve bu bariatrik cerrahi operasyonundan sonra da sık rastlanan bir durumdur (Akoğlu & Oruç, 2018). Bariatrik cerrahi sonrası gıda intoleransı nedenleri Tablo-4’de özetlenmiştir (Fujioka et al., 2011).

Tablo-4

Hızlı yeme, yetersiz çiğneme, yemek sırasında sıvı-gıda alımı	Postoperatif dönemde koku ve tat hassasiyeti
Anormal özefagus motilitesi, hızlanmış mide boşalması, azalmış gastrik asit sekresyonu	Kademeli olarak değişen diyet sürecine uyum sağlayamama
Bariatrik tekniğin türü	Dumping sendromu

Gıda intoleransına en çok neden olan besinler kırmızı et, lif, pirinç, süt ve süt ürünleridir. Kırmızı et, sindirimden sorumlu olan pepsin enzimideki değişiklikten dolayı tolere edilmesi en zor gıdalardandır (Metabolizma & Derneği, 2019). Lif, iyi çiğneme yetersizliğinden dolayı nişastalı ve lifli sebzelere karşı intolerans olabilir ve bunun sebebi de bağırsak geçiş süresinin uzamasından kaynaklıdır (Grosse & Cope, 2019). Pirinç, pişirme sırasında bozulan amilaz etkisi ile hidrasyonu ve jelatinleşmesi sonucu operasyon sonrasında erken dönemde görülür (Busetto et al., 2018). Laktaz enziminin salınımının azalması sonucu laktoz intoleransı görülebilir bu yüzden süt ve süt ürünleri tüketimine dikkat edilmelidir (Yıldız & Ersoy, 2015b).

Postoperatif dönemde gıda intoleransını riskini azaltmak için yemekler yemek süresi en az 20 dakika olacak şekilde küçük porsiyonlarda çok çiğnenerek yenmelidir Tolere edilemeyen besinler tespit edilerek diyetten çıkarılmalı ve tüketilmesi için

zorlanmamalıdır. Mide kapasitesi düşünülerek katı-sıvı besinler bir arada tüketilmemelidir (Ağbaba & Ateş Özcan, 2020).

6.Bariatrik Cerrahi ve Bağırsak Mikrobiyotası

Doğumdan itibaren vücutta mutualist ilişki içinde olan mikroorganizmalar birlikte yaşamaya başlar. (Ünal Özen & Akyol Mutlu, 2022)Mikroorganizmaların çoğunlukla bulundukları yerler deri, mukozal boşluklar olmakla beraber büyük çoğunluğunun gastrointestinal sistemde bulunduğu da unutulmamalıdır (Özdemir & Büyüktuncer Demirel, 2019). Gastrointestinal sistemdeki bu mikroorganizma yoğunluğuna bağırsak mikrobiyotası denir (Ratsika et al., 2021).Normal veya sezaryen doğum, ek gıdaya erken başlanması, antibiyotik kullanımı gibi etkenler doğumdan itibaren bağırsak mikrobiyotasını etkiler (Li et al., 2011).Obezler ile zayıf bireylerin mikrobiyotaları incelendiğinde ise zayıflarda Bacteroidetes filumu yüksek, Actinobacteria filumu düşük düzeyde bulunmuştur (Turnbaugh et al., 2009). Firmicutes filumun normal ve obez bireylerde birbirine yakın düzeylerde olmasına rağmen zayıflama diyeti uygulanmasından sonra obez bireylerin mikrobiyotasındaki miktarı azalmıştır (Özdemir & Büyüktuncer Demirel, 2019).Bariatrik cerrahi gastrointestinal sistem üzerindeki etkisi sonucuyla bağırsak mikrobiyotası üzerinde değişikliğe yol açar. Postoperatif dönemdeki inflamasyon, sindirim sistemi enzimleri ve hormonlarının değişimi sonucu oluşan yeni bağırsak florası hastanın yaşam kalitesi için yakından takip edilmeli ve iyileştirilmelidir (Ünal Özen & Akyol Mutlu, 2022).

7.Bariatrik Cerrahi Sonrası Yetersizlikler

Postoperatif dönemde az miktarda besin alımı, kusma, malabsorbsiyon gibi nedenlerden dolayı vitamin ve mineral eksiklikleri görülebilir. Bunlardan en sık görülenleri; demir, B12, folat, kalsiyum, bakır, D vitamini eksiklikleridir (Busetto et al., 2018).

a.Malnütrisyon

Malnütrisyon tüketilen makro ve mikro besin öğelerinin ihtiyacımız olan enerjiyi karşılayamam durumunu ifade eden metabolik bir olaydır. Malnütrisyon sonucu vücut ağırlık kaybı, sistem bozuklukları gibi eksiklikler ortaya çıkabilir (Selçuk, 2012).

b.Makro ve Mikro Besin Ögesi Yetersizlikleri

Operasyon geçiren hastalarda yetersiz besin alımı ve malabsorbsiyondan dolayı protein malnütrisyonu görülme sıklığı yüksektir (Ayer et al., 2020).

Lipitlerin operasyon yöntemine göre malabsorbsiyon sıklığı değişse de hastalarda genellikle safra tuzu salgısında ve enzim aktivitesinde azalma görülür. Buna ek olarak steatore de eşlik eder (Metabolizma & Derneği, 2019b).

En önemli enerji kaynaklarımızdan olan karbonhidratların emiliminin operasyondan etkilenmesi sonucunda dumping sendromu görülebilir (Aills et al., 2008)

8.Bariatrik Cerrahi Sonrası Hasta Sonuçları

Bariatrik cerrahi operasyonlarındaki temel hedef olan vücut ağırlığının azaltılması ilk 2 yılda maksimum düzeyde görülürken, devam eden dönemlerde de ağırlık kaybının iyi korunduğu ve ağırlık

kaybının devam ettiği gözlemlenmiştir (Douglas et al., 2015). İlk 5 yıla kadar BKİ'nin düştüğu ama ileri yaşlarda bu düşüşün daha yavaş olduğu görülmüştür (Marek et al., 2017).

Bariatrik cerrahinin beklenen sonuçları dışında bazı beklenmeyen sonuçları da olabilir. Bunlardan görölme sıklığı en çok olan hipertansiyondur. Yaş skalası arttıkça komorbiditelerin görölme sıklığı da o oranda artmaktadır (Helene Steyer Magáli Costa Oliveira Mara Regina Ferreira Gouvêa Isabel Cristina Echer et al., 2016). Post operatif dönemde diyabet, dumping sendromu, bağırsak hareketlerinde yavaşlama, kusma, depresyon, solunum güçlüğu, reflü gibi görülen komplikasyonlardandır (Willson et al., 2015).

Genel olarak her birey ve her müdahalenin özel olduğu, sürecinin ve sonuçlarının pek çok faktörden etkilendiği unutulmamalı bu yüzden her operasyon sonucunun aynı olması beklenmemelidir. Etkileyen en önemli faktörlerden olan hasta psikolojisinin cerrahiden sonraki dönemlerde anksiyete, motivasyon kaybı ve utanç duygusuna yönelme eğilimi içinde olduğu göz ardı edilmemelidir. Multidisipliner ekibin başarılı olması ve hastanın fizyolojik uygunluğu dışında hastanın operasyon psikolojisini iyi yönetebiliyor olması operasyonun başarıyla sonuçlanmasını sağlayabilir (Dizlek & Çatal, 2018).

Sonuç

Obezite her geçen gün artmakta ve sağlık açısından büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Bariatrik cerrahi multidisipliner yaklaşımla birlikte hastaların yaşam kalitesini artırmak ve obezite ile ilişkili komplikasyonları azaltmak için etkili bir yöntem olarak görölmektedir. Bariatrik cerrahi de her birey tektir, her operasyon

kişiy e özeldir ve bu süreci her birey farklı yaşar. Bununla birlikte, hastanın preoperasyon döneminde değ erlendirilmesi, postoperasyon döneminin takibi ve uzun vadeli sonuçların izlenmesi gibi önemli alanlarda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu operasyonu geçirip başarılı olan hastaların yanı sıra başarısız olan hastalarda olduğu gözden kaçırılmamalıdır. Başarısız olan hastaların ilk beş yılı geçirdikten sonra ağı rlık kazanımının başlayabildiğı görölmüştür. Bariatrik cerrahide asıl başarı multidisipliner ekibin başarısına ek hastanın sağı klıkla beslenme ve yaşama alışkanlıklarını devam ettirmesine bağı lıdır.

Bu derlemede bariatrik cerrahi ve beslenme ilişkisini inceleyerek yapılacak olan çalış maların ve klinik uygulamaların yönlendirilmesinde bir katkı sağı lamaktır.

Kaynakça

Ağbaba, N., & Özcan, B. A. (2020). Bariatrik cerrahi sonrası gıda intoleransı. Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi, 2(1), 16-21.

Aills, L., Blankenship, J., Buffington, C., Furtado, M., & Parrott, J. (2008). ASMBS allied health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient. Surgery for obesity and related diseases, 4(5), S73-S108.

Akoğlu A, Oruç M. Metabolik gıda intoleransları. Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Derg. 2018;22(2):284-295.

Alphan, M. E., & Batar, N. (2019). Effect of nutrient intake on some biochemical parameters in the first six months after sleeve gastrectomy.

Altun, H., Karip, A. B., & Çelik, H. K. Bariatrik Cerrahi.

Ayer, Ç., Özkan, D., & Tohtak, G. K. (2020). Bariatrik Cerrahi Sonrası Makro Ve Mikro Besin Ögesi Yetersizlikleri. Güncel Gastroenteroloji, 24(2), 99-102.

Bariatrik Cerrahi Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara, Miki Matbaacılık, p.95, 2018

Baygut, Hatice (2022). Sağlık & bilim 2022: beslenme-1. İstanbul:efe akademi (1).

Erim, B., Ergene, E., & Hecer, C. (2021). Bariatrik Cerrahi ve Uzun Dönem Beslenme Sorunları. Anadolu Bil Meslek Yüksekokulu Dergisi, 16(63), 133-149.

Busetto, L., Dicker, D., Azran, C., Batterham, R. L., Farpour-Lambert, N., Fried, M., ... & Yumuk, V. (2018). Obesity

management task force of the European Association for the study of obesity released “Practical Recommendations for the Post-Bariatric Surgery Medical Management”. *Obesity surgery*, 28, 2117-2121.

Dizlek, d., & Çatal, E. (2018). Morbid obezitede bariatrik cerrahi sonrası hasta sonuçları. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 6(2), 501-512.

Douglas, I. J., Bhaskaran, K., Batterham, R. L., & Smeeth, L. (2015). Bariatric surgery in the United Kingdom: a cohort study of weight loss and clinical outcomes in routine clinical care. *PLoS medicine*, 12(12), e1001925.

Fujioka, K., DiBaise, J. K., & Martindale, R. G. (2011). Nutrition and metabolic complications after bariatric surgery and their treatment. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 35(5 Suppl), 52S–9S.

Grosse, C. S., & Cope, V. C. (2019). Dietary fibre intake and bowel habits after bariatric surgery: a structured literature review. *Obesity Surgery*, 29, 2247-2254.

Gülcan, E., & Özkan, A. (2006). Obezite. *Journal of Science and Technology of Dumlupınar University* (010), 185-194.

Güngör. (2019). Obezitenin tedavisinde geçmiş ve güncel bariatrik cerrahi uygulamaları. *Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 7(2), 697-705.

Güngör, Ş. (2019). Bariatrik Cerrahide Beslenme Yönetimi. *Beslenme Ve Diyet Dergisi*, 47(3), 76–84.

Güven, B. (2019). Complications of bariatric surgery and nursing care. *Journal of Education and Research in Nursing*, 16(2), 139-143.

Handzlik-Orlik, G., Holecki, M., Orlik, B., Wyleżoł, M., & Duława, J. (2015). Nutrition management of the post-bariatric surgery patient. *Nutrition in Clinical Practice*, 30(3), 383-392.

Kademligil, D. A., & Genç, V. Obezite Cerrahisi ve Sonrası.

Karaca, G., & Önal, H. Y. Bariatrik Cerrahi Sonrası Beslenme Önerileri.

Kayar, H., & Utku, Semra (2013). Çağımızın hastalığı obezite ve tedavisi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(2).

Kılıç, K., & Özdoğan, Y. (2022). Obezite Paradoksu. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1), 164-172.

Kushner, R. F., & Sorensen, K. W. (2015). Prevention of weight regain following bariatric surgery. *Current obesity reports*, 4, 198-206.

Li, J. V., Ashrafian, H., Bueter, M., Kinross, J., Sands, C., le Roux, C. W., ... & Holmes, E. (2011). Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. *Gut*, 60(9), 1214-1223.

Marek, R. J., Ben-Porath, Y. S., van Dulmen, M. H., Ashton, K., & Heinberg, L. J. (2017). Using the presurgical psychological evaluation to predict 5-year weight loss outcomes in bariatric surgery patients. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 13(3), 514-521.

McGraw, C. A., & Wool, D. B. (2015). Bariatric surgery: three surgical techniques, patient care, risks, and outcomes. *AORN journal*, 102(2), 141–152.

McGraw, C. A., & Wool, D. B. (2015). Bariatric surgery: three surgical techniques, patient care, risks, and outcomes. *AORN journal*, 102(2), 141–152.

Mechanick, J. I., Youdim, A., Jones, D. B., Garvey, W. T., Hurley, D. L., McMahon, M. M., Heinberg, L. J., Kushner, R., Adams, T. D., Shikora, S., Dixon, J. B., Brethauer, S., American Association of Clinical Endocrinologists, Obesity Society, & American Society for Metabolic & Bariatric Surgery (2013). Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity* (Silver Spring, Md.), 21 Suppl 1(0 1), S1–S27.

Metabolizması, L., & Grubu, H. Ç. (2018). Bariatrik cerrahi kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, 1-96.

Özdemir, A. (2019). Bariatrik Cerrahi Geçiren Hastalarda Bağırsak Mikrobiyotası ve Metabolik Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.

Özen, G. Ü., & Mutlu, A. A. (2022). Bariatrik Cerrahi Uygulamaları ve Bağırsak Mikrobiyotası İlişkisi: Probiyotik ve Prebiyotik Kullanımının Etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 50(2), 83-91.

Parrott, J., Frank, L., Rabena, R., Craggs-Dino, L., Isom, K. A., & Greiman, L. (2017). American Society for Metabolic and Bariatric Surgery integrated health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient 2016 update: micronutrients. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 13(5), 727-741.

Selçuk, H. (2012). Malnütrisyon ve önemi. *Güncel gastroenteroloji*, 16(2), 158-62.

Serter, R. (2004). *Obezite atlası*. Ankara, Karakter Color Basımevi.

Sonneville, K., & Duggan, C. (2013). *Manual of Pediatric Nutrition*, 5e. PMPH USA.

Steyer, N. H., Oliveira, M. C., Gouvêa, M. R. F., Echer, I. C., & Lucena, A. D. F. (2016). Clinical profile, nursing diagnoses and nursing care for postoperative bariatric surgery patients. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 37, e5017.

Taşpınar, G. N. Obezite cerrahisi öncesi uygulanan düşük kalorili diyetin erken dönem komplikasyonlar ve ağırlık kaybı ile ilişkisinin retrospektif değerlendirilmesi (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunencko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., ... & Gordon, J. I. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *nature*, 457(7228), 480-484.

Türkiye İstatistik Kurumu. (2022). *Sağlık Araştırması 2022*.

Ünal, Ş., Sevinçer, G. M., & Maner, A. F. (2019). Prediction of Weight Regain After Bariatric Surgery by Night Eating,

Emotional Eating, Eating Concerns, Depression and Demographic Characteristics. Turkish Journal of Psychiatry, 30(1).

Willson, T. D., Gomberawalla, A., Mahoney, K., & Lutfi, R. E. (2015). Factors influencing 30-day emergency visits and readmissions after sleeve gastrectomy: results from a community bariatric center. Obesity surgery, 25(6), 975–981.

Yaman,Ç. & Son Erenoğlu, N (2019). Beslenme obezite ve toplum sağlığı. İstanbul: Güven Plus Grup A.Ş. Yayınları.

Yıldız, G., & Ersoy, G. (2015). Bariatrik Cerrahi Sonrası Beslenme Yetersizlikleri ve Diyet Tedavileri. Beslenme ve Diyet Dergisi, 43(2), 166-173.

Yılmaz, M. (2018). Süper Obez Olgularda Cerrahi Tedavi Tek Seçenek Değildir. Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi, 2(2), 85-92.

BÖLÜM IV

Yanık, Mikrobiyota ve Obezite

**Canan ALTINSOY
Çiler ÖZENİR**

Yanığın Bağırsak Fizyolojisi ve Mikrobiyota Üzerine Etkisi

Yanık yaralanmaları, etkilenen bireyde sistemik ve lokalize yanıtları tetikleyen ani travmatik olaylardır. Yanık yaralanmasının ardından yanığın ciddiyetiyle ilişkili bir inflamatuvar yanıt ortaya çıkmaktadır. Şiddetli yanıklar, yaralanmadan sonraki birkaç saat içinde düzensiz bir inflamatuvar yanıt ve ardından hipermetabolik bir duruma neden olmaktadır. İnflamasyonun kademeli artışıyla pro-inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde oluşan problemler, artan endotel disfonksiyon, derin vazodilatasyon, sıvı geçişi ve kan akışının yanlış yönelimiyle ortaya çıkan veya doğuştan gelen immün sistemin kronik aktivasyonu sonucu gelişen sistemik inflamatuvar yanıt, trilyonlarca bakteri hücrelerine ev sahipliği yapan gastrointestinal sistem (GİS) de dahil olmak üzere tüm vücuda ve organlara nüfuz etmektedir (Beishuizen & ark., 2007; Hoisington &

ark., 2024). Yanık yaralarının GİS’de mezenterik vazokonstrüksiyona neden olduğu ve hipoksik ortam yarattığı gösterilmiştir (Stevenson & ark., 2017). Kanın bu dokulara reperfüzyonu, oksijen seviyelerinde büyük değişimlere, hücresel strese, nekroza ve nihayetinde epitelyal bariyerin bozulmasına neden olur. Bağırsak geçirgenliğinde artış ile birlikte bakteriler mezenterik lenf düğümlerine yerleşirler (Earley & ark., 2015). Uzun bir süre GİS’in kullanılamaması nedeniyle paralitik ileus gelişebilir (Metin & ark, 2021). Kullanılan opiatlar ve sedatiflerin gastrointestinal fonksiyonu daha da baskılamasıyla yanık hastalarında kabızlık sıklıkla görülebilir. Ayrıca hastalarda tüple beslenme ve uzun süreli antibiyotik kullanımı nedeniyle diyare gelişebilir. Yaralanma sonrası akut fazda ortaya çıkan sepsis nedeniyle gastrik ileus gelişebilir (Ng & ark., 2016). Yanık hastalarının %10-52’sinde gecikmiş gastrik boşalma (gastroparezi) mevcuttur ve bu durum özellikle yaralanmanın erken evresinde enerji alımını düşürür ve vitamin mineral yetersizliklerine neden olabilir (Guo & ark., 2019).

Gastrointestinal sistem vücuttaki en büyük mukozal yüzeydir ve çevresel toksinler ile patojenlere karşı bir bariyer sağlarken besin emilimini de düzenlemektedir. Ciddi bir kutanöz yanık yaralanmasının ardından, GİS başlangıçtaki hipoksiden, devamında gelen serbest radikal hasarından ve inflamasyondan olumsuz etkilenir ve bu durum gastrointestinal bariyer bütünlüğüne zarar verir (Luck & ark., 2021). Bağırsak epitel bariyeri, bakterilerin aşırı büyümesini ve istilasını önleyen antimikrobiyal peptitleri ve epitel hücrelerin birbirleriyle yakın ilişkisini sağlayan sıkı bağlantı proteinlerini içerir. Bu bileşenler bağırsak epitel hücrelerini, enterik enfeksiyonları önleyen fiziksel bir bariyer haline getirir. Klaudinler

gibi sıkı bağlantı proteinleri bağırsak geçirgenliğinin korunmasında büyük öneme sahiptir. Sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunun değiştiği hastalıkların, bakteriyel ürünlerin dolaşıma translokasyonu ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Zhou & ark., 2019; Peng & ark., 2022). Earley & ark. çalışmasında yanık yaralanmasını takiben klaudin-4 ve klaudin-8'in ekspresyonunda önemli bir düşüş olduğu bildirilmiştir (Earley & ark., 2015). Bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulması patojenlerin aşırı artmasına neden olmakta ve patojenlerin konağı istila etmesine izin veren fizyolojik koşullara ortam sağlamaktadır. Ciddi bir yanık sonrası özellikle ilk gün gram negatif aerobik bakteriler GİS'i işgal edebilir. Kommensal bakteriler, bakteriyel translokasyonda, intestinal bariyer disfonksiyonunda, enfeksiyonların artışında ve sepsiste kilit rol oynamaktadır (Corcione & ark., 2019). Yanık yarasının en zararlı etkisi, cildin doğal koruyucu bariyerini kaybetmesidir. Yanık, hastalarda immün sistemi baskıladığından enfeksiyon gelişimi kolaylaşmaktadır. Enfeksiyonlar, son 50 yılda daha başarılı bir şekilde yönetilse de, yanık yaralanması nedenli mortalitenin en önde gelen nedenlerinden biridir (Capek & ark., 2018). Ayrıca, uzun süreli hastanede kalış, üriner kataterler, endotrakeal entübasyon, inhalasyon yaralanması, arterial kanallar ve santral venöz yola erişim enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Enfeksiyonların erken tespiti ve tedavisi sonuçları iyileştirir. Bu nedenle yaralanma sonrasında ve tedavi sırasında konakçı mikrobiyomunda meydana gelen değişikliklerin anlaşılması, bağırsak sağlığının öneminin kavranması yanık hastalarının tedavisine yardımcı olabilir (Lima & ark., 2021).

Yanık ve GİS etkileşiminde önemli bir faktör de bağırsak mikrobiyotasıdır. Gastrointestinal sistemde bulunan karmaşık bir mikroorganizma topluluğu olan bağırsak mikrobiyotası, GİS'in ötesinde çeşitli fizyolojik süreçleri etkileyen, insan sağlığının dinamik ve temel bir bileşenidir (Grond & ark., 2018). Bağırsak mikrobiyomunun bileşimi ve biyoçeşitliliği ilaç kullanımı, enfeksiyon ve şiddetli travma gibi çeşitli nedenlerden etkilenebilir. Yanık hastaları enfeksiyonlar ve antimikrobiyal ilaçların yüksek düzeyde reçetelenmesi nedeniyle yüksek riskli bir popülasyondur (Lachiewicz & ark., 2017; Moiemmen & ark., 2017; Lavrentieva & ark., 2017). Çoklu ilaca dirençli bakterileri tedavi etmede kullanılan antibiyotikler, yanık merkezlerinde tedavisi zor patojenlerin yaygınlaşmasına ve antimikrobiyal direncin gelişmesine ve tüm bunların sonucunda sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasının oluşmasına yol açabilir. Ayrıca diyet gibi çevresel faktörler de mikrobiyotanın çeşitliliğini ve kompozisyonunu etkilemektedir (Beckman & ark., 2018). Ratlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar yanık yarasının hem ebb hem de flow fazında mikrobiyata değişimini incelediklerinde, atipik mikrobiyotanın sistemik inflamatuvar yanıtı etkileyebileceğini göstermiştir (MacConmara & ark., 2011). Yanık öncesi kişi sağlıklı bir mikrobiyotaya sahip olsa bile sıcaklık, inhalasyon yaraları, hastanede kalma süresinin uzaması, invaziv prosedürler, çoklu ilaca dirençli bakteri kolonizasyonu, sepsis veya septik şok ile birlikte deri, akciğer ve bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde değişimler olabilir. Deride *Firmicutes*, *Proteobacteria* (*Enterobacteriaceae*), *Acinetobacteria* miktarında; akciğerlerde *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* miktarında; bağırsak florasında ise *Bacteroidetes*,

Proteobacteria (*Escherichia* spp., *Shigella* spp.), *Firmicutes* miktarında artış gözlemlenmektedir (Corcione & ark., 2020). Earley & ark., (2015), yanıkta değişen mikrobiyota üzerine ilk defa bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma hem insan hem deney hayvanlarında yürütülmüş olup, yanık yaralanmasının bağırsak mikrobiyotasında değişime ve gram negatif aerobik bakterilerin bolluğunda ve bağırsak geçirgenliğinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Hem *Enterobacteriaceae*'nin hem de bağırsak geçirgenliğindeki artışın yanık yaralanması sonrası bakteriyel enfeksiyonların kaynağı olabileceği, *Enterobacteriaceae*'nin mezenterik lenf düğümlerine translokasyonunun ve sistemik gram-negatif bakteriyeminin, yanık hastalarında sepsis ve çoklu organ yetmezliğine yol açabileceği bildirilmiştir (Earley & ark., 2015). Shimizu & ark. çalışmasında (2015) büyük yanığı olan 5 hasta klinik olarak takip edilmiş, bağırsak mikrobiyotasını değerlendirmek için hastalardan dışkı örnekleri alınmıştır. Yanık sonrası sağ kalan 4 kişide yararlı bakterilerin özellikle *Bifidobacterium* 'ların sayısının başlangıçta azaldığı fakat hastaların prognozu iyileştikçe bu bakterilerin artış gösterdiği, benzer şekilde propiyonik ve bütirik asit gibi kısa zincirli yağ asitlerinin normalden daha düşük seviyelere indiği, ancak hayatta kalanlarda iyileşme sonrasında artma eğilimi gösterdiği bulunmuştur. Bağırsak yetmezliği ve sepsis gelişen hastada ise bakterilerin sayısının ciddi şekilde azaldığı görülmüştür. *Pseudomonas* ve *Candida* gibi patojenik bakterilerin sayısı hayatta kalanlarda artmaya devam etmezken, ölen hastada ise patojen bakterilerin sayısı artmıştır. Bu araştırmada ilk kez yanık yaralanmasını takiben bağırsak bütünlüğünün korunmasında bağırsak mikrobiyomunun önemi belirtilmiş ve anormal bağırsak

mikrobiyotasının sistemik inflamatuvar yanıt ve çoklu organ yetmezliği sendromu üzerinde etkisi olabileceği gösterilmiştir (Shimizu & ark., 2015). Kuethe & ark. (2016) ratlar üzerinde yürüttükleri çalışmalarında, yanık yaralanmasının mikrobiyotaya olan etkisi araştırılmıştır. Yanık yaralanması sonrası aerobik ve anaerobik bakterilerde azalma, kolon geçirgenliğinde artış, bütirat üreten bakteriler olan *R. Gnavus*, *C. Eutactus* ve *Roseburia* türlerinde önemli bir azalmanın yanı sıra kolonik bütiratta da düşüş gözlemlenmiştir. Bu araştırmada ayrıca dışkı naklinin kolon geçirgenliğinde yanık kaynaklı oluşan değişiklikleri iyileştirdiği gösterilmiştir (Kuethe & ark., 2016). Bir başka çalışmada, ciddi yanık sonrası bağırsak mikrobiyomunun dinamik değişimini incelemek için şiddetli yanık yaralanması olan 7 hasta, 6 hafta boyunca takip edilmiş ve belirli zamanlarda alınan dışkı örneklerinden bağırsak mikrobiyotasındaki değişim 16S rRNA dizileme teknolojisi kullanılarak tespit edilmiştir. Yanık yaralanması sonrası erken aşamada (2-4 hafta arası) bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinin ve bileşiminin belirgin şekilde değiştiği ve daha sonra normal seviyeye döndüğü, yanık sonrası erken aşamada mikrobiyomun çoğunluğunu fırsatçı patojen cinsi *Enterococcus* ve *Escherichia* oluştururken çalışmanın sonucunda yararlı bir bakteri cinsi olan *Bacteroides*'in oluşturduğu görülmüştür. Enteral nütrisyonun, özellikle enteral nütrisyonu iyi tolere edebilen hastalarda bağırsak mikrobiyotasının iyileşmesini destekleyebileceği belirtilmiştir (Wang & ark., 2017). Ciddi yanık hastalarında, faydalı bakteriler olan *Bacteroides*'in artışı ve enfeksiyon ve sepsisle ilişkilendirilen fırsatçı patojenler olan *Enterococcus* ve *Escherichia*'nın azalması, hastaların iyileşme

sürecini tahmin edebilecek önemli bir gösterge olabilir (Wang & ark., 2017).

Chen & ark çalışmasında (2023) farelerde yanık modeli oluşturulmuş ve yanık öncesi, 1, 3, 5, 7, 14, 21, 28. günlerde farelerden dışkı örnekleri toplanmış ve 16S rRNA yöntemiyle analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda bağırsak mikrobiyom zenginliğinin yanık sonrası 7. günden itibaren azaldığı, bağırsaktaki ana bakteri yapısının zamanla değiştiği, yanık sonrası 28. günde ise mikrobiyom kompozisyonunun yanık öncesi seviyeye geri döndüğü bildirilmiştir. *Lachnospiraceae bacterium NK4A136* gibi bazı probiyotikler yanıktan sonra azalmış ancak daha sonraki iyileşme döneminde eski haline dönmüştür. Buna karşılık, potansiyel patojenik bakterileri içerdiği bilinen proteobakterilerin tam tersi bir eğilim gösterdiği bulunmuştur. Zha & arkadaşlarının çalışmasında (2023) yanık modeli oluşturulan farelerde yanık sonrası 1-10. günlerde bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikleri analiz etmek için 16S rRNA dizilimi kullanılmıştır, 1, 5 ve 10. günlerde toplanan numuneler üzerinde metagenomik sıralama yapılmıştır. Çalışma sonucunda farelerde yanık yaralanmasının ardından 3. günde mukus bariyerinin bozulduğu ve bakteriyel translokasyonun meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca farelerdeki bağırsak mikrobiyotası, yanık yaralanmasını takip eden 1-3. günler arasında önemli ölçüde bozulmuş, hastalık ilerledikçe yavaş yavaş normale dönmüştür. Araştırmanın bir diğer önemli bulgusu da yanık yaralanmasının kolonik mukus bariyerinin bozulmasına yol açtığı ve bazı komensal ve patojenik bakterilerin glikozit hidrolazlar, flagella, internalinler vb. yoluyla müsin bozulmasına katılabileceğidir. Depresif belirtilerin yanık sonrası en sık görülen psikolojik bozukluk olduğu

bildirilmektedir (Ali ve Pervaiz, 2019). Ancak ciddi yanık yaralanmalarını takiben depresyon ve stres bozukluklarına yatkınlığın altında yatan mekanizma belirsizdir. Chen & arkadaşlarının (2024) çalışmasında, bağırsak mikrobiyotasının depresyon ve yanık yaralanmaları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır. Yanık modeli oluşturulan farelerde yanıkların daha uzun sürmesiyle birlikte depresyon belirtilerinin giderek daha şiddetli hale geldiği, farelerde yanık öncesi ve sonrasında bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde önemli farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Çekumdaki zonula okludens-1'in (ZO-1) ekspresyonu, yanık farelerde bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulduğunu gösteren bir downregülasyon sergilemiştir. Çalışmanın sonraki aşamasında yanık farelerde dışkı mikrobiyotasının depresif tip davranışlar üzerindeki etkisi incelenmiştir. Depresif olan ve olmayan farelerde dışkı mikrobiyotası nakledildikten sonra depresyon semptomlarının iyileştiği ve TNF- α , IL-6 ve IL-10 ekspresyonunun normal seviyelere döndüğü gözlemlenmiştir. Depresyonu olmayan farelere depresif farelerden dışkı nakledilmesiyle bu farelerde hem inflamatuvar parametrelerde artış olmuş ve hem de depresif belirtiler ortaya çıkmıştır (Chen & ark., 2024). Travis & ark. çalışmasında ise genç ve yaşlı farelerde yanık yaralanması modeli oluşturulmuş ve yaştaki artış ile yanık hasarının mikrobiyotada değişime neden olup olmadığı ve mikrobiyotadaki değişikliklerin nöroinflamasyon ile korele olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştır. Yaşlı ve yanık yaralanması olan farelerin kontrol grubuna kıyasla *Akkermansia* da dahil olmak üzere bağırsak koruyucu bakteri türlerinde ciddi bir azalmaya neden olduğu ve bağırsak geçirgenliğinde artışın meydana geldiği gösterilmiştir. Dikkat çekici bir diğer bulgu da

Akkermansia'daki kaybın beyindeki nöroinflamatuvar belirteçlerin ekspresyonunda artış ile ilişkili bulunmasıdır (Travis & ark., 2023).

Kısa zincirli yağ asitleri enerji sağlayan, bağışıklık tepkilerini modüle eden, bağırsak bariyer bütünlüğünü modüle eden bakteriyel metabolitlerdir. Yapılan çalışmalarda ciddi yanık yaralanmasından sonra kısa zincirli yağ asidi üretiminde yer alan bazı tür bakterilerin azaldığı gösterilmiştir (Earley & ark., 2015; Shimizu & ark., 2015). Ciddi yanıklarda yaralanmanın hemen ardından ve yaralanmadan sonraki 7 güne kadar fekal içerikteki kısa zincirli yağ asitlerinin özellikle bütiratın azaldığı bildirilmiştir (Rice & ark., 2017; Kuethe & ark., 2016; Feng & ark., 2019) Huang & arkadaşlarının sıçanlarda yürüttükleri çalışmalarında, yanık yaralanması sonrası erken aşamada gastrointestinal mikrobiyomun etkilenip etkilenmediğini araştırmak için, yanık yaralanmasından önce ve sonra hayvanlardan dışkı örnekleri toplanmış ve örnekler 16S rRNA dizilimi kullanılarak analiz edilmiştir. Gastrointestinal mikrobiyomdaki toplam tür sayısının yanık yaralanması sonrası erken dönemde değişmediği fakat *Firmicutes*'lerin *Bacteroidetes*'lere oranının, bütirat üreten bakterilerin ve *Laktobasil*'lerin bolluğunun yanık yaralanması sonrası azaldığı, öte yandan *Escherichia* ve *Shigella* gibi fırsatçı patojenik bakterilerin yanık sonrası daha fazla bulunduğu belirtilmiştir (Huang & ark., 2017). Kuethe & ark çalışmasında da yanık yaralanmasının bütirat üreten *R. gnavus*, *C. eutactus* ve *Roseburia* cinslerinde ciddi azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Lima & ark. çalışmasında, yoğun bakıma kabul edilen 10 yanık hastasından 1, 3,7, 14, 21, 28. günlerde mikrobiyotadaki değişimi tespit etmek için perinatal ve rektal bölgelerinden örnekler alınmıştır. Çalışmada bağırsak

mikrobiyal profilinin zaman içinde değiştiği ancak örnek tür sayısının etkilenmediği gösterilmiştir (Lima & ark., 2021). Bu bulgu, bağırsak mikrobiyal profilinin zaman içinde değiştiğini ancak örnek tür sayısı ve çeşitliliğin bu popölasyonda etkilenmediğini göstermektedir (Lima & ark., 2021).

Yanık hastalarında bağırsak mikrobiyomundaki değişimi inceleyen çalışmalar arttıkça bağırsak mikrobiyotasına yönelik müdahalelerin etkinliğini değerlendiren çalışmalar da artmıştır. Salehi & ark. randomize çift kör çalışmasında, hidrolize kollajenin tek başına ya da balık yağıyla kombininin bağırsak mikrobiyotasındaki değişime etkisini incelemek amaçlanmıştır. 2. ve 3. derecede yanığı olan 57 hasta 2 hafta boyunca 40 gr hidrolize kollajen+10 ml ayçiçek yağı, 40 gr hidrolize kollajen+10 ml balık yağı ve plasebo almak üzere rastgele 3 gruba ayrılmıştır. Çalışma sonucunda bağırsak mikrobiyotasında ölçülen bakteri konsantrasyonunda önemli bir fark ortaya çıkmamıştır. Bununla birlikte balık yağı takviyesinin bağırsakta önemli bir miktar *Bifidobacterium* konsantrasyonunun azalmasını önlediği bildirilmiştir. Yanık hastalarında bağırsak mikrobiyotasına yönelik yapılan müdahalelerin bağırsak mikrobiyotasını ve majör yanıklarda klinik sonuçları iyileştirmedeki rolüne dair daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Salehi & ark., 2024). Gao & arkadaşlarının sıçanlarda yürüttükleri çalışmalarında, bir prebiyotik olan inülinin yanık yaralanması sonrası bağırsak mikrobiyota bozukluklarına ve iskelet kası atrofisine etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda müdahale grubunda kontrol grubuna göre *Firmicutes* ve *Actinobacteria*’nın arttığı, *Proteobakteri*’lerin bolluğunun azaldığı, inülinin yanık kaynaklı bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozisi düzenlediği

gösterilmiştir (Gao & ark., 2024). Benzer şekilde yanık hastalarında destekleyici tedaviye yönelik yapılan çalışmalar, probiyotik takviyesi ve yüksek sıvı resüsitasyonunun bağırsak homeostazı için faydalı olabileceğini göstermiştir (Zhang & ark., 2020; McIntyre & ark., 2020). Yine de diyare ve malabsorpsiyon riski göz önünde bulundurularak, yanık hastalarında GİS'e yönelik desteklerin rutin kullanımını önerebilmek için ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Fleming ve ark., 2019).

Yanık hasarına bağlı olarak gelişen düzensiz inflamatuvar yanıt ve artan bağırsak geçirgenliği, bağırsaktaki mikrobiyal toplulukları etkilerken, bağırsak mikrobiyotasındaki düzensizlik de bağışıklık yanıtını değiştirebilir (Wang & ark., 2017; Gao & ark., 2024). Bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler, mukozal bağışıklık yanıtını ve bağırsak epitel bariyerini olumsuz etkileyebilir. Sağlıklı bağırsak mikrobiyomu, mikrobiyal kolonizasyona direnerek kommensal fırsatçı patojenleri kontrol altında tutan fizyolojik bir mikrobiyal bariyer görevi görür. Bu nedenle yaralanma sonrasında bağırsak mikrobiyomunun nasıl değiştiğini ve bu kommensal bakterilerin bağırsak bariyeri işlev bozukluğunu, bakteriyel translokasyonu ve nihayetinde yaralanma sonrası sepsis gelişiminde oynadığı rolü anlamak önemlidir (Earley & ark., 2015). Yanık hastalarında mikrobiyota-yara iyileşmesi etkileşimi oldukça yeni ve yanıt verilmesi gereken pek çok soruyu içinde barındıran bir konudur. Mikrobiyota bileşiminin yara iyileşmesini olumlu ya da olumsuz etkileyebilme mekanizmasının aydınlatılmasıyla mikrobiyota yanıklı hastalar için terapötik bir perspektiften ele alınabilecektir (Corcione & ark., 2020; Luck & ark., 2021).

Obezite ve Obezite İlişkili Hastalıkların Yanık Hastalarının Tedavisi ve Klinik Sonuçları Üzerine Etkisi

Obezite ve obezite ile ilişkili hastalıklar yanık yaralanması sonrası tedavi sürecini etkilemektedir. Obez hastalarda şiddetli yanıklara patofizyolojik yanıt artmaktadır. Ayrıca sıvı resüsitasyonu, perioperatif yönetim ve yara iyileşmesinde zorluklarla karşılaşmaktadır (Tapking & ark., 2019). Obezite yanık yaralanması sonucu çıktılara olumsuz etki edebildiği gibi yanık yaralanması durumu da obeziteye ve ilişkili hastalıklara neden olabilir. Obez yanık hastalarında inhalasyon yanığı, pulmoner ödem ya da devamında akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gelişmesi, pulmoner arter direncinin artmasıyla sağ ventriküler disfonksiyonuna neden olabilir. İnflamatuvar mediatörlerin salınımındaki artış, kalp debisini azalması, kalp atış hızının artmasıyla kardiyovasküler bozukluklar ve kardiyojenik şok gelişebilir. Ciddi yanık yaralanması sonrası hastalarda kardiyovasküler rahatsızlıklar 5 yıla kadar sürebilir (Duke & ark., 2017). Çocukluktaki ciddi yanıkların ileride kardiyovasküler sorunların göstergesi olabileceği gösterilmiştir. Obezitenin, ciddi yanıkları takiben bozulan kardiyak fonksiyonları daha da olumsuz etkileyebileceği belirtilmektedir (Tapking & ark., 2019).

Obezitenin obstrüktif uyku apne sendromu, solunum kaslarında dejenerasyon ile ilişkili olduğu ve obezitenin akciğerlerde artan mekanik çalışma ile birlikte solunum kaslarına aşırı yük bindirdiği bilinmektedir. Ayrıca obez hastalar ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu nedeniyle sıklıkla solunum desteğine ihtiyaç duyarlar (Vest & ark., 2019). İnhalasyon yaralanması yaş ve yanık şiddetinin artmasıyla birlikte ölüm riski

yaratmaktadır (Bedri & ark., 2017). Ciddi yanık yaralanmalarını takiben solunum yolu yaralanmaları obez hastalarda zaten dezavantajlı akciğerleri daha da kötü duruma itebilir (Jehan & ark., 2017). Şiddetli yanık yaralanmasını takiben görülen bir diğer komplikasyon da pnömonidir. Pnömoni yanık hastalarında mortalitenin nedenlerinden biridir. Yanık yaralanması sonrası gelişen kılcal sızıntı ile birlikte sıvı resüsitasyonu da solunum yetmezliğine ve pulmoner ödeme yol açabilir (Liodaki & ark., 2015). Obez hastalar normal ağırlıktaki hastalara göre mekanik ventilasyona daha çok ihtiyaç duymaktadır. Fazla kilo nedeniyle solunum sistemi baskılanmış obez hastada, ciddi yanıklarla birlikte inhalasyon hasarının varlığı solunum yönetimini zorlaştırmakta ve pulmoner emboli için risk yaratmaktadır (Tapking & ark., 2019).

Obez hastalarda yetersiz hareket kabiliyeti nedeniyle kan akışının yavaşlaması, kronik proinflatuar durum, fibrinojen ve K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin ve trombosit aktivasyonunun artması, artan endotel disfonksiyon, tromboembolik riskte artışa neden olmaktadır. Yanık hastalarında immobilizasyon ve venöz staz, tromboembolizm gelişimi için risk yaratmaktadır. Vücut yüzey alanı büyüklüğü, yoğun bakımda kalış süresinin uzaması, artan yaş, obezite ve yanık yarasındaki enfeksiyon venöz tromboembolizm için risk faktörüdür. Yanık yaralanması olan obez hastalarda tromboembolik komplikasyonlardan kaçınmak için gerekli önlemler alınmalıdır (Pannucci & ark., 2017).

Son yıllarda yağ dokusunun inaktif bir doku olmadığı, bağışıklık sistemi üzerinde etkileri olabilen endokrin bir organ olduğu kabul edilmektedir. Leptin ve interlökin-6 gibi inflamatuvar mediatörlerin adipoz dokudan salınması nedeniyle obez hastalar

kronik proinflatuar stres altında kabul edilmektedir (Chen & ark., 2017). Şiddetli yanık yaralanması olan hastalar obezite, diabetes mellitus ve malnütrisyon nedeniyle gittikçe kötüleşebilen uzun süreli bir bağışıklık tepkisi yaşarlar. Şiddetli yanıklar hücrel ve humoral savunmanın zarar görmesi ile birlikte bağışıklık sisteminin baskılanmasına neden olmaktadır (Clark & ark., 2017). D vitamini eksikliğinin obeziteyle ilişkili olduğu bilindiğinden obez yanık yaralanmalı hastalarda D vitamini düzeyleri takip edilip eksiklik takviye edilebilir (Walsh & ark., 2017).

Obezitenin diyabet, insülin direnci, uyku bozuklukları, bazı kanserler, infertilite, hepatik ve renal disfonksyon gibi bir dizi hastalıkla ilişkili olsa da artan beden kütle indeksi (BKİ) değerin bazı hastalık durumlarında, mortalite üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir. Bu durum “obezite paradoksu” olarak adlandırılan bir fenomen ile açıklanmaktadır. Hafif şişman ve 1. derece obez hastaların, normal kilolu ve düşük kilolu hastalara kıyasla yüksek sağ kalım gösterdiği, 2. ve 3. derece obez olmanın ise mortalitede artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Flegal & ark., 2013). Yanık hastalarında da artan BKİ değerlerinin mortalitede azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Dünya Sağlık Örgütü BKİ sınıflamasına göre 1. derece obez grubundaki hastalar, normal BKİ kategorisindeki hastalara göre daha düşük mortalite göstermektedir. Obezite paradoksunun, yanık hastalarında yapılan çalışmalarla doğrulanmasının mortaliteyi azaltacak stratejilerin gelişimi için önemli olduğu düşünülmektedir (Lester & ark., 2020).

Yanık yaralanması olan obez hastalarda metabolik sendrom, diyabet gibi hastalıklar sık görüldüğünden, bu hastalarda glisemik kontrol güç olabilir. Bu durum obez yanık hastalarının tedavisinde

zorluk yaratmaktadır. Obez hastaların iyi beslendiğine dair bir inanç vardır. Hâlbuki bu hastalar yağ kütlesi ile kas kütlesi arasındaki dengenin kas kütlesi aleyhine bozulması ile karakterize olan sarkopenik obezite açısından risk altındadır. Yapılan çalışmalar obez hastaların yüksek yağ kütlesine rağmen ciddi malnütrisyon riskine sahip olduğunu göstermiştir (Rossi & ark., 2019). Obez yanık hastaların beslenme durumunun değerlendirilmesinde zorluklar mevcuttur. Enerji gereksinimi hesaplanırken gerçek veya ideal vücut ağırlığını kullanmak konusu belirsizdir (Mendez-Romero & ark., 2018). Yağ kütlesi metabolik olarak daha az aktif olduğundan, mevcut ağırlığın kullanımının besinsel gereksinimlerin fazla tahminine yol açabileceği, ideal vücut ağırlığı kullanımında ise eksikliğe neden olabileceği düşünülmektedir. Bazı yanık merkezleri düzeltilmiş vücut ağırlığı kullandıklarını belirtmiştir. Makul bir yöntem olarak kabul edilse de rutin kullanım için henüz kanıt yoktur (Goutos, 2014). Amerikan Parenteral ve Enteral Nütrisyon Derneği (ASPEN) sarkopenik obezitesi olan kritik hastalarda hipokalorik, yüksek proteinli diyet önerse de yanık hastalarındaki hipermetabolik durum göze alındığında hipokalorik bir diyet obez yanık hastalarında güvenli değildir (Choban & ark., 2013).

Kritik hastalarda yüksek kan glikozu seviyelerinin daha kötü prognozla ilişkili olduğu bilindiğinden aşırı beslenmeden kaynaklanan iyatrojenik hiperglisemiyi önlemek hayati önem taşır. Yağ deposunun fazlalığı hiperglisemi ve insülin direncine yatkınlığı arttırdığından obez hastalarda aşırı beslenmeden kaçınmak daha da önemli hale gelir (Smith & ark., 2013; Bray and Bouchard, 2020). Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN), yanık hastalarında düşük yağ içerikli diyet önermektedir (toplam enerji

alımının $\leq 30\%$) (Rousseau & ark., 2013). ESPEN ve ASPEN kılavuzlarında obez yanık hastaları ile ilgili bir öneriye rastlanmamıştır. Obez yanık hastalarının besinsel gereksinimlerini hesaplamak için diğer yanık hastalarından farklı bir öneri bulunmamaktadır. Obez yanık hastalarında gereksinimleri belirleyebilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bilimsel kanıtlara dayalı bireyselleştirilmiş tedaviyi sağlamak için artan obezite prevalansı da düşünülerek yeni stratejiler geliştirilmelidir (Tapking & ark., 2019).

Yanık, Bağırsak Mikrobiyotası ve Obezite Etkileşimi

Obezite ve yanık yaralanmaları, bağırsak mikrobiyotası üzerinde önemli etkileri olabilen karmaşık durumlardır. Araştırmalar, obezitenin bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle ilişkili olduğunu, disbiyoz ve mikrobiyal kompozisyonda değişikliklere yol açtığını göstermiştir (Duranti & ark., 2017; Puljiz ve ark., 2023). Yanık hastalarında da bağırsak mikrobiyomunda değişiklikler gözlenmekte, yanık yaralanmaları bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda önemli değişikliklere neden olmaktadır (Earley & ark., 2015; Huang & ark., 2017; Beckmann & ark., 2018). Bağırsak mikrobiyotasındaki bu değişikliklerin, özellikle obezite ve yanık yaralanmaları bağlamında, hastanın prognozu üzerinde etkileri olabilir. Çalışmalar obezite ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki karmaşık ilişkiyi vurgulamış ve obezitenin gelişiminde genetik, diyet, yaşam tarzının yanı sıra bağırsak mikrobiyotasının da rolünü vurgulamıştır (Moreno-Indias & ark., 2016). Ayrıca, obezitenin pro-enflamatuar etkileri yanık yaraları bağlamında gösterilmiştir ve bu da obezitenin yanık hastalarında halihazırda bulunan inflamasyonu şiddetlendirebileceğini

göstermektedir (Nie & ark., 2020). Sonuç olarak, obezite, yanık yaralanmaları ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki çok yönlüdür. Obezite, yanık yaralanmalarının mevcudiyetinde daha da kötüleşebilen disbiyoz ve inflamasyona yol açabilir. Öte yandan yanık hastalarında değişen bağırsak mikrobiyotası iyileştirilmediği takdirde, hastada tedavi sonrası obezite ve/veya obezite ile ilişkili sağlık problemleri görülebilir. Yanık hastalarının bağırsak sağlığının tedavi süresince ve sonrasında takibinin yapılması ve yanık hastalarının obezite gelişimi açısından takip edilmesi yararlı olabilir. Yanık, bağırsak mikrobiyotası ve obezite arasındaki etkileşimi anlamak, obezitesi ve yanık yaralanması olan hastalarda sonuçları iyileştirmede hedefe yönelik tedavi geliştirmek için önemlidir.

Kaynakça

Ali, H., & Pervaiz, M. (2019). Depression in adults post burn injury: A descriptive study conducted in the burn centre of a tertiary care hospital in Karachi. *Ann Burns Fire Disasters*, 32(1), 33-36.

Beckmann, N., Pugh, A. M., & Caldwell, C. C. (2018). Burn injury alters the intestinal microbiome's taxonomic composition and functional gene expression. *PloS One*, 13(10), e0205307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205307>

Bedri, H., Romanowski, K. S., Liao, J., et al. (2017). A National Study of the Effect of Race, Socioeconomic Status, and Gender on Burn Outcomes. *Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association*, 38(2), 161-168.

Beishuizen, A., Groeneveld, A. J., & Vermes, I. (2007). Hypotension, hypovolemia, and septic shock.

Bray, G. A., & Bouchard, C. (2020). The biology of human overfeeding: A systematic review. *Obesity Reviews*, 21(e13040).

Capek, K. D., Sousse, L. E., Hundeshagen, G., et al. (2018). Contemporary Burn Survival. *Journal of the American College of Surgeons*, 226(3), 453-463.

Chen, L., Deng, H., Cui, H., et al. (2017). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(7204-7218).

Chen, L. J., Liu, Y., Yang, J. W., Lin, Y., Hsu, C., Zhang, K. K., ... & Wang, Q. (2023). Microbial community succession in the

intestine of mice with deep partial-thickness burns. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1140440.

Choban, P., Dickerson, R., Malone, A., et al. (2013). A.S.P.E.N. Clinical Guidelines. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 37(714-744).

Clark, A., Imran, J., Madni, T., et al. (2017). Nutrition and metabolism in burn patients. *BURNS TRAUMA*, 5.

Corcione, S., Lupia, T., & Rosa, F. (2020). Microbiome in the setting of burn patients: implications for infections and clinical outcomes. *Burns & Trauma*, 8. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaa033>

Duke, J. M., Randall, S. M., Fear, M. W., et al. (2017). Long term cardiovascular impacts after burn and non-burn trauma: A comparative population-based study. *Burns*, 43(1662-1672).

Duranti, S., Ferrario, C., Sinderen, D., Ventura, M., & Turrone, F. (2017). Obesity and microbiota: an example of an intricate relationship. *Genes & Nutrition*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s12263-017-0566-2>

Earley, Z. M., Akhtar, S., Green, S. J., et al. (2015). Burn injury alters the intestinal microbiome and increases gut permeability and bacterial translocation. *PloS One*, 10(e0129996).

Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H., et al. (2013). Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*, 309(71-82).

Fleming, D., Jiang, Y., Opoku, K., et al. (2019). Prophylactic Probiotics in Burn Patients: Risk versus Reward. *Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association*, 40(953-960).

Gao, S., Zhao, X., Leng, Y., & Xia, Z. (2024). Dietary supplementation with inulin improves burn-induced skeletal muscle atrophy by regulating gut microbiota disorders. *Scientific Reports*, 14(1), 2328.

Goutos, I. (2014). Nutritional care of the obese adult burn patient: A UK survey and literature review. *Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association*, 35(199-211).

Grond, K., Sandercock, B. K., Jumpponen, A., & Zeglin, L. H. (2018). The avian gut microbiota: community, physiology and function in wild birds. *Journal of Avian Biology*, 49(11). <https://doi.org/10.1111/jav.01788>

Hoisington, A. J., Choy, K., Khair, S., Dyamenahalli, K. U., Najarro, K. M., Wiktor, A. J., ... & Kovacs, E. J. (2024). Recent alcohol intake impacts microbiota in adult burn patients. *Alcohol*, 118(25-35).

Huang, G., Sun, K., Yin, S., Jiang, B., Chen, Y., Gong, Y., ... & Peng, Y. (2017). Burn injury leads to increase in relative abundance of opportunistic pathogens in the rat gastrointestinal microbiome. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1237.

Jehan, S., Zizi, F., Pandi-Perumal, S. R., et al. (2017). Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications for Public Health. *Sleep Med Disord*, 1(19).

Kueth, J. W., Armocida, S. M., Midura, E. F., Rice, T. C., Hildeman, D. A., Healy, D. P., & Caldwell, C. C. (2016). Fecal microbiota transplant restores mucosal integrity in a murine model of burn injury. *Shock*, 45(6), 647-652.

Lachiewicz, A. M., Hauck, C. G., Weber, D. J., Cairns, B. A., & van Duin, D. (2017). Bacterial infections after burn injuries: impact of multidrug resistance. *Clin Infect Dis*, 65(12), 2130-2136. <https://doi.org/10.1093/cid/cix682>

Lavrentieva, A. (2017). Antibiotic stewardship in burn patients: from theory to reality and vice versa. *Burns*, 43(6), 1364-1366. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.11.018>

Lester, E. L. W., Dvorak, J. E., Maluso, P. J., et al. (2020). Obesity paradox in the burn patient. *Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association*, 41(30-32).

Lima, K. M., Davis, R. R., Liu, S. Y., Greenhalgh, D. G., & Tran, N. K. (2021). Longitudinal profiling of the burn patient cutaneous and gastrointestinal microbiota: a pilot study. *Scientific Reports*, 11(1), 10667.

Liodaki, E., Kalousis, K., Mauss, K. L., et al. (2015). Epidemiology of pneumonia in a burn care unit: the influence of inhalation trauma on pneumonia and of pneumonia on burn mortality. *Ann Burns Fire Disasters*, 28(128-133).

Luck, M. E., Herrnreiter, C. J., & Choudhry, M. A. (2021). Gut microbial changes and their contribution to post-burn pathology. *Shock*, 56(3), 329-344.

MacConmara, M. P., Tajima, G., O'Leary, F., et al. (2011). Regulatory T cells suppress antigen-driven CD4 T cell reactivity following injury. *Journal of Leukocyte Biology*, 89(137-147).

Mendez-Romero, D., Clark, A. T., Christie, A., et al. (2018). Weight changes and patterns of weight measurements in hospitalized burn patients: a contemporary analysis. *Burns Trauma*, 6, 30.

Moiemen, N. S., & ISBI guideline committee. (2017). Antibiotic stewardship in burns patients: ISBI guidelines. *Burns*, 43(6), 1366. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.12.009>

Moreno-Indias, I., Sánchez-Alcoholado, L., Pérez-Martínez, P., Andrés-Lacueva, C., Cardona, F., Tinahones, F., & Queipo-Ortuño, M. (2016). Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. *Food & Function*, 7(4), 1775-1787. <https://doi.org/10.1039/c5fo00886g>

Ng, J. W., Cairns, S. A., & O'Boyle, C. P. (2016). Management of the lower gastrointestinal system in burn: A comprehensive review. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*, 42(4), 728–737. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2015.08.007>

Nie, C., Yu, H., Wang, X., Li, X., Wei, Z., & Shi, X. (2020). Pro-inflammatory effect of obesity on rats with burn wounds. *PeerJ*, 8, e10499. <https://doi.org/10.7717/peerj.10499>

Pannucci, C. J., Obi, A. T., Timmins, B. H., et al. (2017). Venous Thromboembolism in Patients with Thermal Injury: A Review of Risk Assessment Tools and Current Knowledge on the Effectiveness and Risks of Mechanical and Chemical Prophylaxis. *Clinics in Plastic Surgery*, 44(573-581).

Peng, H., Liu, J., Zhang, Q., Shen, Y., Wang, Z., Zhou, F., & Yu, Q. (2022). Calycosin improves intestinal mucosal barrier function after gastrectomy in rats through alleviating bacterial translocation, inflammation, and oxidative stress. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2022/7412331>

Puljiz Z, Kumric M, Vrdoljak J, et al. (2023). Obesity, Gut Microbiota, and Metabolome: From Pathophysiology to Nutritional Interventions. *Nutrients*. 2023;15(10):2236.

Rossi, A. P., Rubele, S., & Zamboni, M. (2019). Chapter 6 - Sarcopenic Obesity. In S. Walrand (Ed.), *Nutrition and Skeletal Muscle* (pp. 83-92). Academic Press.

Rousseau, A.-F., Losser, M.-R., Ichai, C., & Berger, M. M. (2013). ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. *Clinical Nutrition*, 32(497-502).

Salehi, S., Hosseinzadeh-Attar, M. J., Alipoor, E., Dahmardehei, M., Yaseri, M., Emami, M. R., & Siadat, S. D. (2024). Effects of hydrolyzed collagen alone or in combination with fish oil on the gut microbiome in patients with major burns. *Burns*, 50(2), 444-453.

Shimizu, K., Ogura, H., Asahara, T., Nomoto, K., Matsushima, A., Hayakawa, K., & Shimazu, T. (2015). Gut microbiota and environment in patients with major burns – a preliminary report. *Burns*, 41(3), e28-e33. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.10.019>

Stevenson, A. W., Randall, S. M., Boyd, J. H., Fear, M. W., & Wood, F. M. (2017). Burn leads to long-term elevated admissions to hospital for gastrointestinal disease in a West Australian population based study. *Burns*, 43(665-673).

Tapking, C., Houschyar, K. S., Rontoyanni, V. G., et al. (2019). The Influence of Obesity on Treatment and Outcome of Severely Burned Patients. *Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association*, 40(996-1008).

Vest, M. T., Newell, E., Shapero, M., Christensen, M., Evans, T., & Moynihan, J. (2019). Energy balance in obese, mechanically ventilated intensive care unit patients. *Nutrition*, 66, 48-53.

Walsh, J. S., Bowles, S., & Evans, A. L. (2017). Vitamin D in obesity. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 24(389-394).

Wang, X., Yang, J., Tian, F., et al. (2017). Gut microbiota trajectory in patients with severe burn: A time series study. *Journal of Critical Care*, 42, 310-316. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.08.020>

Zhang, D., Zhu, C., Fang, Z., Xu, G., Wang, Y., Zhong, Q., & Li, Q. (2020). Remodeling gut microbiota by *Clostridium butyricum* (C. butyricum) attenuates intestinal injury in burned mice. *Burns*, 46(1373-1380).

Zhou, Z., Bian, C., Luo, Z., Guille, C., Ogunrinde, E., Wu, J., ... & Jiang, W. (2019). Progesterone decreases gut permeability through upregulating occludin expression in primary human gut tissues and caco-2 cells. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44448-0>

BÖLÜM V

Diabetes Mellitus ile Aralıklı Oruç Diyeti Etkileşimi

Aysu BUZ¹
Ayşe GÜNEŞ BAYIR²

Giriş

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunda veya insülin etkisine dirençte veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan, karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmasındaki ilişkili anormalliklerle birlikte ortaya çıkan, kronik hiperglisemi ile belirgin bir grup metabolik hastalıktır [1]. Tipik semptomlar (polidipsi, poliüri) en az 3500 yıl önce Mısır metinlerinde tanımlanmış ve "diyabet" terimi -Yunancada sifon anlamına geliyordu- MS 1. yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus tarafından kullanılmıştı. İdrarın tatlı tadı MS 5. yüzyılda Hindistan'da fark edilmiş ve bu özellik, 1675

¹ Aysu BUZ, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul/Türkiye, Orcid: 0009-0002-6126-0183, aysubuz75@gmail.com

² Doç. Dr. Ayşe GÜNEŞ BAYIR, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul/Türkiye, Orcid: 0000-0002-9993-7850, agunes@bezmialem.edu.tr

yılında İngiltere'den Dr. Thomas Willis tarafından hastalığın "Diabetes Mellitus" olarak adlandırılmasına katkıda bulunmuştur. Mellitus Latince bal anlamına gelir. 19. yüzyılda kimya ve deneysel tıptaki gelişmelerle birlikte tatlılığın glikozdan kaynaklandığı ve hastalıkta pankreastaki hücrelerin büyük rol oynadığı anlaşıldı. William Osler, Tıp İlkeleri ve Uygulaması'nda diyabetin farklı fenotiplerini tanımladı [2].

DM, önemli morbidite ve mortaliteye neden olan küresel bir salgındır. En sık görülen DM, tip 1 diyabet (T1DM) ile benzer semptomlara sahip olan tip 2 diyabettir (T2DM). Ancak daha az belirgin olduğundan erken evrelerde teşhis edilmesi zordur. T2DM'nin yönetimi genellikle aralıklı oruç (IF) gibi diyet müdahaleleri yoluyla elde edilebilecek kilo ve glisemik kontrole dayanır [3]. Dünya çapında tip 2 diyabetli insan sayısının artmasıyla birlikte diyet değişiklikleri kan şekeri, kilo ve kardiyovasküler risk faktörü yönetimi için temel bir terapötik yaklaşım sağlamaktadır. Aralıklı oruç diyeti (IF diyeti), klasik günlük kalori azaltımına bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. IF diyetine yönelik yaklaşımlar, gıda tüketimini günün belirli saatleriyle sınırlamaktan alternatif gün orucuna kadar uzanmaktadır. İnsülinle tedavi edilen T2DM'li kişiler genellikle kilo alma sorunuyla mücadele eder, bu da insülin direncinin üstesinden gelmek için gereken insülin dozlarının arttırılması, daha fazla kilo alımına yol açan ve sonuçta daha yüksek kardiyovasküler riskle sonuçlanan kısır bir döngüye neden olur [4].

1. Diabetes Mellitus (Diyabet, DM)

1.1 Diabetes Mellitus'un Tanımı

Diyabet vücutta insülin eksikliği ya da yokluğu nedeniyle ortaya çıkan, yeterli insülin olsa bile insülinin gereken düzeyde çalışmaması nedeniyle kan şekerinin yüksek olmasıyla karakterize kronik bir hastalıktır [5]. Diyabet, morbidite ve mortalitesi yüksek kronik metabolik hastalıklardan biridir [6]. Zamanında önlem alınmazsa ve kan şekeri kontrol altına alınmazsa bu durum özellikle damarlara çok zarar verir. Şekerin toksik etkileri gözler, böbrekler, sinir uçları, kalp, beyin ve bacaklardaki kan damarları dahil olmak üzere birçok organ ve dokuya kalıcı olarak zarar verebilir. Bu nedenle diyabetin erken teşhisi, ciddi hasarların önlenmesi açısından önemlidir [7].

DM ile ilgili bilgilere ilk olarak 3000 yıl önce bahsi geçen kaynaklarda rastlanmaktadır. Bu hastalığın çok eski zamanlara dayandığı düşünülmektedir. Diyabet kelimesi Yunanca diabeinein kelimesinden gelmektedir. Anlamı ise insanların çok fazla su içmesi ile idrara çıkmalarındaki artış olarak açıklanmaktadır. İdrarın tatlı olması sebebi ile sonradan bal anlamına gelen Latince 'Mellitus' kelimesi eklenmiştir [8].

Diyabetli hastaların büyük çoğunluğu (%95) Tip 2 diyabete (T2DM) sahiptir ve çoğunlukla yetişkinlerdir (20-79 yaş arası), ancak son yıllarda gençlerde (20 yaş ve altı) T2DM insidansı artış göstermektedir. Bu endişe verici yükselişin esas olarak çocuklukta obezite oranındaki çarpıcı artışa bağlı olduğu düşünülüyor. Aslında obezite (vücut kitle indeksinin 30 kg/m²'den büyük olması olarak

tanımlanır) T2DM gelişimi için önemli bir bağımsız risk faktörüdür [9].

1.2 Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi

Diyabet, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) Diyabet Atlası'na göre 20-79 yaş arası yetişkinlerde diyabet prevalansı 2021 yılında 537 milyon, bu sayı 2045 yılında 783 milyona ulaşacaktır. 1980 ile 2004 yılları arasında artan obezite, hareketsiz yaşam tarzı ve yaşlanan nüfus nedeniyle T2DM insidansı ve prevalansı arttı. Diyet hastalık yükünde önemli bir faktördür. Kötü beslenme Tip 2 Diyabet gelişimine katkıda bulunmaktadır. Diyet değişiklikleri de dahil olmak üzere yaşam tarzı müdahaleleri, T2DM'de bozulmuş açlık glukozunun ve bozulmuş glukoz toleransının ilerlemesini önlemede önemli bir rol oynamaktadır [10].

1998 Türkiye Diyabet Prevalansı ve Epidemiyoloji Araştırması'nda (TURDEP-I) diyabet prevalansı %7,2 iken, 2010 TURDEP-II çalışmasında bu oran %13,7'ye çıkmıştır. Araştırma sonuçlarına göre diyabet görülme sıklığı kadınlarda %17,2, erkeklerde ise %16,0'dır. Diyabet prevalansı kentsel kesimde %17,0, kırsal kesimde ise %15,5'tir. Ülkemizde diyabet görülme oranının en düşük olduğu bölge %14,5 ile kuzey bölgesi iken, en yüksek oran ise %18,2 ile doğu bölgesinde görülüyor. TURDEP-II çalışmasının sonuçlarına göre yaş, yaşanılan yer, bel çevresinin geniş olması, beden kitle indeksinin artması, eğitim düzeyinin düşük olması ve hipertansiyon varlığı diyabet riskini arttırmaktadır [11].

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı gibi, DM'nin her türü son yıllarda dünya çapında katlanarak arttı [12]. Bu hastalığın

prevalansı düşük ve orta gelirli ülkelerde hızla artmaya devam ederken, yüksek gelirli ülkelerde aynı şekilde davranmıyor. Hastalığın 2019'da 1,5 milyon ölümün doğrudan nedeni olduğu, 2012'de ise 2,2 milyon kişinin hiperglisemi nedeniyle öldüğü tahmin ediliyor [13].

Eldeki veriler ve öngörüler göz önüne alındığında diyabet sadece ülkemizde değil, dünya çapında da bir salgın haline gelmiştir. Diyabetin artmasının temel nedenleri hareketsizlik, kötü beslenme ve bunlarla doğru orantılı olarak artan obezitedir. Bu artışa rağmen, önleyici tedbirler, uygun müdahalelerle diyabetin etkilerinin ve diyabete bağlı komplikasyonların çoğunun önlenmesi veya geciktirilmesi unutulmaması gereken bir konudur [14].

1.3 Diabetes Mellitus için Tanı Kriterleri

Günümüzde diyabet tanısı konulması için 4 kriter kullanılmaktadır [15]. Hiperglisemi semptomları ile birlikte kan glukozu 200 mg/dl veya üzerinde ise diyabet tanısı konulur. Asemptomatik belirtileri taşıyan bireylerde diyabet tanısı aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığında konulur [15]:

- Açlık Plazma Glikozu ≥ 126 mg/dL
- Oral Glukoz Tolerans Testinde (OGTT) 2.saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL
- HbA1c $\geq 6,5$

1.4 Diabetes Mellitus'ta Klinik Bulgular

Ağız kuruluğu, noktüri, poliüri, polidipsi, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma gibi klasik semptomları olduğu gibi bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, kaşıntı, tekrarlayan mantar

enfeksiyonları ya da inatçı enfeksiyonlar gibi daha az görülen semptomları da olabilmektedir. Tedavi edilmeyen diyabetin en sık görülen semptomları poliüri, polidipsi ve polifajidir [6]. T1DM’de semptomlar hızlı bir şekilde (haftalar veya aylar) gelişebilirken, tip 2 diyabette genellikle çok daha yavaş gelişir ve hafif olabilir veya hiç olmayabilir. Diğer bulgular arasında bulanık görme, baş ağrısı, yorgunluk, kesiklerin yavaş iyileşmesi ve ciltte kaşıntı yer alır. Göz merceğindeki glikozun emilmesi, şeklinin değişmesine neden olur ve diyabet hastalarında uzun süreli yüksek tansiyonun neden olabileceği görme değişiklikleriyle sonuçlanabilir. Diyabette meydana gelebilecek bir dizi deri döküntüsü, toplu olarak diyabetik dermadromlar olarak bilinir. Görme kaybı potansiyeli olan retinopati, böbrek yetmezliğine yol açan nefropati, ayak ülseri, ampütasyon ve Charcot eklemi riski taşıyan periferik nöropati, gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlara ve cinsel işlev bozukluğuna neden olan otonom nöropati, diyabetin uzun vadeli komplikasyonlarından bazılarıdır. Diyabetli hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler, periferik arteriyel ve ayrıca serebrovasküler hastalık insidansı yüksektir. Diyabetli kişilerde sıklıkla hipertansiyon ve vücutlarında lipoprotein metabolizmasında anormallikler görülür [17].

1.5 Diabetes Mellitus’un Sınıflandırılması

Diyabet aşağıdaki 4 genel kategoriye ayrılmaktadır [18]:

1. Tip 1 diyabet (T1DM): yetişkinlik döneminde latent otoimmün diyabet de dahil olmak üzere genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan otoimmün hücre tahribatı oluşumu

2. Tip 2 diyabet (T2DM): sıklıkla insülin direncinin arka planında beta (β) hücreleri tarafından yeterli insülin salgılanmasında ilerleyici kayıplar

3. Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleri, örneğin monogenik diyabet sendromları: yenidoğan diyabeti ve gençlerde erişkinlik döneminde başlayan diyabet gibi), ekzokrin pankreas hastalıkları (kistikfibroz ve pankreatit gibi) ve ilaç veya kimyasal maddelerin diyabeti tetiklediği durumlarda (glukokortikoid kullanımı, HIV/AIDS tedavisinde veya organ nakli sonrasında olduğu gibi) oratay çıkar.

4. Gestasyonel diyabet: gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen ve gebelikten önce açıkça belirgin olmayan diyabet tipidir.

1.5.1 Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 Diyabet (T1DM), pankreas β hücrelerinin T hücresi aracılı yıkımı ile karakterize, insülin sentezi ve salgılanmasında eksiklikle sonuçlanan, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden çok faktörlü bir otoimmün bozukluktur [19]. T1DM, çocukluk çağında başlayan ve ekzojen insülin ile tedavi gerektiren bir insülin eksikliği hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar çoğunlukla çocuklara ve ergenlere odaklanmış ve farklı coğrafi bölgeler arasında görülme sıklığının büyük farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Erişkin başlangıçlı T1DM ile ilgili çalışmalar çok daha azdı ancak artık bunun çocuklukta başlayan T1DM kadar yaygın olduğunu görmekteyiz. Bununla birlikte, dünya genelinde toplam diyabet prevalansının %5'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. T1DM gelişimi için risk faktörleri ağırlıklı olarak

pediatrik popölasyonda incelenmiştir ve tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik risk karmaşıktır ve çok genç yaşta teşhis konulanlarda daha belirgin bir şekilde gözlenir [20].

Şu anda artan küresel T1DM görülme sıklığının 20 yılda %50 artarak 2030 yılına kadar 55 milyona ulaşması bekleniyor. Bunlar arasında çocukluk çağı T1DM görülme sıklığının yıllık ortalama artış hızı %3-4 civarındadır. Gelişmekte olan ölkelerde T1DM'nin yıllık görülme sıklığı da sürekli artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü istatistiklerine göre T1DM, Navalılar, Sardunyalılar ve Kuveytliler arasında daha yaygınken, Asyalılar ve Latin kökenlilerde çok daha az görülüyor. Klinik verilere göre yeni tanı alan T1DM'li çocukların %10-20'sinde birinci derece aile öyküsü bulunmaktadır. Tek yumurta ikizlerinde T1DM rastlanma oranı %30-40 iken çift yumurta ikizlerinde rastlanma oranı sadece %6-8'dir. Bu durum T1DM patogeneğinde genetik faktörlerin önemli rol oynadığını göstermektedir [21]. T1DM'de viral veya bakteriyel enfeksiyon, gıdadaki kimyasal toksinler, otoimmün reaksiyona neden olan tanımlanamayan bileşen ve altta yatan genetik yatkınlık da tetikleyici rol oynayabilir;

1.5.2 Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), dünya çapında endişe verici oranlara ulaşan kronik bir sağlık durumudur. Yirmi yıldan biraz daha uzun bir süre önce, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), dünya çapında 151 milyon yetişkinin T2DM hastası olduğunu tahmin eden ilk Diyabet Atlası'nı yayınlamıştır. T2DM'nin neden olduğu doğrudan sağlık harcamalarının miktarı 2007'de 232 milyar ABD doları iken 2019'da bu rakamın 760 milyar ABD dolarına yükseldiği tahmin edilmektedir. T2DM'nin sağlık sonuçları ciddi ve

zayıflatıcıdır; sıklıkla erken ölüme ve iş verimliliğinde azalmaya neden olur. Şu anda, T2DM vakalarının yaklaşık %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir ve tahminler, önümüzdeki yıllarda bu bölgelerde en keskin artışların meydana gelmeye devam edeceğini göstermektedir. T2DM'nin dünya çapındaki artışını durdurmak, ekonomik maliyetleri azaltmak ve bireylerin ve toplumların sağlık ve refahını iyileştirmek açısından büyük önem taşımaktadır [22].

T2DM'nin nedeni karmaşıktır ve çok sayıda risk faktöründen etkilendiği bilinmektedir; Bunlardan bazıları yaş ve genetik gibi değiştirilemez, diğerleri ise sağlıklı beslenme kalıplarını ve yeterli fiziksel aktivite seviyelerini takip etmek gibi yaşam tarzı değişiklikleriyle değiştirilebilir. Son yıllarda, T2DM'de meydana gelen artış büyük ölçüde yaşam tarzı değişikliklerine bağlıyor. Yirmi birinci yüzyılın başından bu yana, özellikle T2DM'nin en hızlı şekilde arttığı bazı bölgeler, gıda ve yapıli çevreyi etkileyen serbest ticaret anlaşmalarının uygulanması ve yaygın kentleşme yoluyla büyük yapısal düzenlemelere uğradı. Yüksek miktarda kırmızı ve işlenmiş et, rafine karbonhidrat ve serbest şeker alımıyla karakterize edilen Batı tarzı diyet modeli, dünya çapında giderek daha popüler hale geldi ve T2DM riskiyle güçlü bir şekilde ilişkilendirildi. Motorlu ulaşım ve hareketsiz mesleklerdeki artışlar nedeniyle, fiziksel aktivite seviyeleri de popülasyonlar arasında azaldı. Bu faktörlerin kombinasyonu, diğer sosyoekonomik ve kültürel etkilerle birlikte, T2DM için iyi bilinen bir risk faktörü olan aşırı kilo ve obezitede artışlara yol açmıştır [23].

Küresel olarak, 20-79 yaş arası diyabetli kişilerin yaklaşık yarısı (%50) hastalıklarının farkında değildir, ancak bu oran dünya

bölgesine ve sistematik veya fırsatçı tarama fırsatlarına göre değişmekte olup, yüksek gelirli ülkelerde genel olarak tanı konmamış üçte bir ile daha fazla arasında değişmektedir. Düşük gelirli ülkelerde %75'ten fazlasına teşhis konulamamaktadır [24].

T2DM, tipik olarak değişen derecelerde insülin direnciyle birlikte insülin salgılayan β hücresi fonksiyonunun ilerleyici bir şekilde bozulmasından kaynaklanan hiperglisemi ile karakterizedir. Bu iki temel patogenetik mekanizmaya genellikle uygunsuz hiperglukagonemi ve bozulmuş inkretin yanıtı gibi diğer glikoregülatör bozukluklar eşlik eder. Pankreas başlangıçta orantılı olarak insülin sekresyonunu artırarak bunu telafi edebildiğinden insülin direnci tek başına T2DM gelişimini tetiklemek için nadiren yeterlidir. Bununla birlikte, uzun süreli hiperinsülinemi, β hücreleri üzerinde, glisemik bir uyarıya karşı akut (birinci faz) insülin salgı yanıtını bozan ve sonunda daha sonraki (ikinci aşama) insülin yanıtını bozan bir strese neden olur. Bu nedenle yetersiz insülin sekresyonu, T2DM'li çoğu hasta için önemli bir patogenetik bileşendir. Yaşlanma, hem insülin sekresyonunun eksikliğini vurgulayan azalmış β hücre fonksiyonu yoluyla doğrudan, hem de obezite ve diğer risk faktörleri yoluyla insülin direncini artırarak dolaylı olarak T2DM patogeneze katkıda bulunur. Örneğin, yaşlanma sırasında β hücrelerinin yaşlanması ve β hücre duyarlılığının azalması, insülin direncinin yetersiz telafisi nedeniyle T2DM'ye duyarlılığı artırır [25].

Bir zamanlar yirminci yüzyılda çoğunlukla yaşlı yetişkinlerle sınırlı olan T2DM, artık yirmi birinci yüzyılın en büyük küresel sağlık krizidir ve her ne kadar prevalansı ve insidansı yetişkinlerde en hızlı artışı gösterse de T2DM çocuklarda ve

ergenlerde giderek daha fazla görülmektedir. Diyabetten kaynaklanan erken ölüm oranı 2000-2016 döneminde %5 arttı. T2DM'nin tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturduğunu ve T2DM'li kişilerde kardiyovasküler (KV) olayların, artan erken ölüm riskinin önemli bir nedeni olduğunu ve dünya çapında insan sağlığına yönelik giderek artan bir tehdit haline geldiğini belirtmek gerekir. T2DM ile ilişkili başlıca KVH'ler arasında iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, felç, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı yer alır ve bu durumlar hastaların en az %50'sinde ölümle sonuçlanabilir [26].

1.5.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) için ilk tanı kriterleri 55 yıl önce yayınlanmıştır. Kriterler, Boston Şehir Hastanesi'nde doğum öncesi bakım alan seçilmiş bir grup hamile kadında (toplam 752) hamilelik sırasında yapılan 100 gramlık oral glukoz tolerans testinin (OGTT) sonuçlarından geliştirildi. Açlık halinde ve glikoz yükünün tüketilmesinden 1, 2 ve 3 saat sonra her numune için venöz tam kan glikoz konsantrasyonlarının ortalaması ve standart sapması (SD) hesaplandı. Ortalamanın 2 SD'sine eşit veya daha büyük değerler anormal kabul edildi ve testin anormal olarak adlandırılması için 2 veya daha fazla değer yükseltilmesi gerektiğine karar verildi. Bu test kriterleri, hamilelik sırasında 100 g OGTT yaptırdıktan sonra 8 yıl boyunca seri olarak takip edilen 1013 kadına uygulandığında, takip sırasında diyabet gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkiliydi. Glikoz konsantrasyonları daha sonra çağdaş analitik yöntemler için plazma glukoz değerlerine yaklaşmak amacıyla bu çalışmada ölçülen tam kan değerlerinden tahmin edildi. GDM'li olduğu tespit edilen kadınların sonraki yıllarda tip 2 diyabet (T2DM) gelişimi

açısından yüksek risk altında olduğu belgelenmiş ve kabul edilmiştir [27].

Hamilelik sırasında başlayan veya ilk kez hamilelik sırasında fark edilen glikoz intoleransı olarak tanımlanan GDM, dünya çapındaki gebeliklerin yaklaşık %9-25'ini etkileyen yaygın bir doğum öncesi durumdur ve oranları çalışma poplasyonlarına ve tanı kriterlerine bağlı olarak dalgalanmaktadır. GDM, annenin pankreatik β -hücre fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olarak bozulmuş glukoz toleransı ile karakterize olup, bunun sonucunda insülinin gebelik sırasında glukoz homeostazisini düzenlemede yetersizliği ile ortaya çıkar [28].

Hamilelik sırasında gestasyonel diyabet (GDM) gelişen kadınlarda, gebelik öncesinde pankreas β hücre defektleri ve artmış insülin direnci gibi metabolik fonksiyon bozukluklarına dair kanıtlar vardır. Yüksek gelirli lkelerde GDM gelişen kadınlardan çoğu aşırı kilolu veya obezdir ve bu da inflamatuvar bir ortamla ilişkilidir [29].

1.5.4 Spesifik Nedenlere Bağlı Diabetes Mellitus

Tip 1 veya tip 2 diyabetin kesin tanısı konulamıyorsa sekonder veya monogenik diyabet dşnlmelidir. Sekonder diyabet, bir dizi özel nedenden dolayı ortaya çıkabilir. En sık rastlanan spesifik diyabet tipi, ‘Gençlerde Erişkin Tipi Diyabet’ (MODY: Maturity-Onset Diabetes of Young) olarak karşıkımıza çıkmaktadır. MODY, insüline bağımlı olmayan Tip 2 diyabetin monogenik bir alt tipidir. β -hücre disfonksiyonuna bağlı olarak gelişir, bu hücrelerdeki bazı kromozomların gen mutasyonu sonucu oluşur. Tip 2 diyabetten farklı olarak insülin direnci ve obezite görülmediği gibi tip 1 diyabet gibi de otoimmün hastalıklar

görülmemektedir. MODY'nin temel özelliklerinden biri, 25 yaşı'n altındakilerde ortaya çıkması ve ketoasidozun görülmemesidir. C-peptid seviyeleri yeterli olduğu sürece en az beş yıl boyunca insüline ihtiyaç duymazlar. Hafif ila orta dereceli hiperglisemiyle karakterize MODY'nin bilinen 13 tipi vardır. En sık görülen türü, MODY3, hepatosit nükleer faktör-1 α mutasyonudur. MODY3 sıklıkla tip 1 diyabetle karışabilmektedir. Ayırıcı özellik olarak C-reaktif protein düzeyine bakılmalıdır. İnsülin direnci olmayan genç diyabet hastalarında, Hastalığın sülfonilüre ilaçlarıyla ilişkili olması durumunda MODY'den şüphelenilebilir [30].

1.6 Pre-Diabetes Mellitus

Prediyalet, glikoz düzeyleri diyabet kriterlerini karşılamayan ancak normal kabul edilemeyecek kadar yüksek olan kişiler için kullanılan terimdir. Prediyaletli hastalar, IFG ve/veya IGT ve/veya A1C'nin %5,7-6,4 (39-47 mmol/mol) varlığıyla tanımlanır. Prediyalet, kendi başına bir klinik durum olarak görülmemelidir, daha ziyade diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin artması olarak görülmelidir. Prediyalet obezite (özellikle abdominal veya visseral obezite), yüksek trigliserit ve/veya düşük HDL kolesterol ile dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkilidir [31].

1.7 Diabetes Mellitus Risk Faktörleri

T1DM'nin kesin nedenleri henüz açıklığa kavuşturulmamış olsa da hastalığın olası genetik bileşeni literatürde güçlü bir şekilde desteklenmektedir. Son çalışma verilerine göre, karmaşık diyet proteinlerinin yüksek alımı gibi beslenme alışkanlıklarının, çocukluk döneminde hızlı kilo alımı gibi fetal ve perinatal

faktörlerin, anne yaşı ve doğum ağırlığının yanı sıra çeşitli patojenlere maruz kalmanın, bu hastalıkta önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

T2DM'nin gelişimi, çeşitli değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleriyle yüksek oranda ilişkilidir. Bunlar arasında fazla kiloluluk ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve obezite ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) en güçlü olanlardır. Ayrıca, sınırlı fiziksel aktivite, hareketsiz davranış, yüksek kalori alımı ve sigara içimi dahil olmak üzere belirli beslenme alışkanlıkları, T2DM'nin şu anda yüksek olan prevalans oranlarına katkıda bulunmaktadır. Öte yandan artan yaş, erkek cinsiyet ve ailede DM öyküsü, DM için değiştirilemeyen önemli risk faktörleridir. Ayrıca GDM'li kadınların, normoglisemik hamileliği olan kadınlara kıyasla, yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde T2DM'ye yakalanma riskinin daha yüksek (yaklaşık 7 kat) olduğunu gösteren kanıtlar vardır [32,33]. Yapılan bir çalışmaya göre, 45 yaş ve üstü 38.000 ABD'li kadın sağlık profesyonelinin 6,9 yıllık bir takibinin yapıldığı Kadın Sağlığı Çalışmasında, haftada 2-3 saat yürüyüş yaptığını bildiren katılımcılarda DM gelişme olasılığı, yürümeyenlere göre %34 daha azdı [34].

Düşük lif içeren ancak yüksek glisemik indeks (GI) içeren diyetin diyabetin başlangıcıyla pozitif ilişkili olduğu düşünülmektedir. Serbest yağ asitlerinin insülin direnci ile T2DM arasında önemli bir bağlantı olduğuna dair kanıtlar vardır. En zararlı özelliği yüksek fruktoz yükü olan alkolsüz içecekler ve buna bağlı olarak karaciğer üzerindeki metabolik etkiler obeziteye neden olabilir ve vücut kitle indeksini (BMI) artırarak T2DM'ye yol açabilir [35].

1.8 İnsülinin Tanımı ve Etkinliği

İnsülin vücutta glikoz ve enerji depolamanın önemli bir düzenleyicisidir ve fiziksel ve kimyasal dengeyi koruyan bir sakinlik durumu olan homeostazı sağlar. İnsülin insan vücudunun metabolizmasının düzenleyici temel hormonlarından biridir. İnsülinin asıl etkisi kan şekerini düşürmektir. Kan şekerini kontrol etmenin anahtarı insülinin sentezi ve salgılanmasıdır. İnsülin, pankreastaki Langerhans adacıklarının beta hücrelerinde sentezlenir. İnsülinin keşfi için çok uzun zamandır süregelen araştırmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların nedeni insülin eksikliği veya fazlalığından kaynaklanan hastalıklardır. İnsülin direnci, bu hastalıkların kaynağı ve gelişmesi esnasında organizmada birçok değişikliğe sebep olmaktadır. Vücutta insülin direnci gelişmeye başladığında klinik belirtiler hemen ortaya çıkmayabilir [36].

İnsülinin işlevi, iskelet kası ve yağ dokusu gibi insülin hedef dokularında glukoz alımını uyararak ve karaciğerden glukoz çıkışını inhibe ederek kan glukoz düzeylerini homeostatik bir aralıkta tutmaktır [37].

Glikoz, insanların yedikleri yiyeceklerden aldıkları bir şeker türüdür. Glikoz, vücutta dolaşan kanda bulunur. İnsan beyni ve vücudu enerji için glikoz kullanır. Yemek yedikten sonra yediğimiz yiyeceklerden oluşan şeker kana karışır. Glikoz öğünler arasında endojen kaynaklardan kullanılır ve karaciğerdeki glikojen depolarından salınır. İnsan vücudu uzun süre aç kaldığında, amino asitler ve yağ asitleri karaciğer ve böbreklerde glukoneogenez yoluyla glikoza dönüştürülür. Bu sayede vücut, kanda belli bir düzeyde glikoz bulunduğundan emin olur [38].

1.9 Diabetes Mellitus Komplikasyonları

1.9.1 Akut Komplikasyonlar

1.9.1.1 Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA), diyabetli kişilerde en sık görülen akut hiperglisemik acil durumdur. DKA, insülin eksikliğinin mutlak (yani tamamen yokluğu) veya göreceli

(yani keton üretimini baskılayacak düzeyde olmaması) ve buna eşlik eden karşı düzenleyici hormonların yükselmesinin bir sonucudur ve genellikle hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketoz (kanda veya idrarda yüksek keton seviyeleri; serum keton konsantrasyonunun >3.0 mmol/l olması), üçlüsüne neden olur. DKA çoğunlukla kontrolsüz tip 1 diyabetli kişilerde görülür, ancak aynı zamanda kötü kontrol edilen tip 2 diyabetli yetişkinlerde de ortaya çıkabilir. Her ne kadar herhangi bir hastalık veya fizyolojik stres DKA'yı hızlandırabilse de, en sık görülen nedenler enfeksiyonlar, özellikle idrar yolu enfeksiyonları ve gastroenterittir [39].

1.9.1.2 Hipoglisemi

Hipoglisemi, Diabetes Mellitus'un (DM) sıklıkla ortaya çıkan ve diyabetli hastalarda zararlı etkilere neden olan bir komplikasyonudur. Amerikan Diyabet Derneği'ne göre hipoglisemi, kan şekeri düzeyinin <70 mg/dL'ye ulaşması olarak tanımlanır. Temel olarak, hipoglisemi meydana geldiğinde karşı düzenleyici mekanizmalar oluşmaya başlar ve herkesin farklı bir eşik değeri vardır. Tip 1 diyabetik hastalarda şiddetli hipoglisemi prevalansı hasta başına yılda 0,2-3,2 atak iken tip 2 diyabetik hastalarda hasta başına yılda 0,1-0,7'dir. Hafif hipogliseminin tanınması genellikle zordur, çünkü diyabetik hastalar hipoglisemi ataklarını fark etmemiş

veya hatırlamamıştır, özellikle de hipoglisemi insidansı bir haftadan uzun süredir yaşanmışsa.

Uluslararası Hipoglisemi Çalışma Grubuna göre hipoglisemi üç tipe ayrılır:

1. Kan şekeri seviyesi 70 mg/dL ise hipoglisemi uyarısı
2. Kan şekeri <54 mg/dL ise klinik olarak anlamlı hipoglisemi
3. Şiddetli hipoglisemi, kan şekeri düzeylerinin belirli bir sınırı yoktur ancak bilişsel bozukluğa neden olur ve bu durumdan kurtulmak için dışarıdan yardım gerektirir.

Hipogliseminin başka bir sınıflandırması, hipogliseminin meydana geldiği yere dayanmaktadır. Hipoglisemi, hastanın ana başvuru nedeninin hipoglisemi olması durumunda primer hipoglisemi olarak adlandırılırken, sekonder hipoglisemi ise hastaneye yatış sırasında ortaya çıkan veya bazı çalışmalarda yatan hasta hipoglisemisi olarak tanımlanmıştır [40].

Hipoglisemi ayrıca pankreas veya adacık dışı hücre tümörleri, otoimmün durumlar, organ yetmezliği, endokrin hastalık, doğuştan metabolizma hataları, diyet toksinleri, alkol tüketimi, stres, enfeksiyonlar ve çeşitli durumlar (sepsis, açlık, aşırı egzersiz gibi) gibi bazı nadir nedenlerden de kaynaklanabilir. Erken adrenalerjik semptomlar; solgunluk, terleme, sarsıntı, açlık, endişe/anksiyete, sinirlilik, baş ağrısı, baş dönmesidir. Nöroglükopenik belirtiler ise; bilinç bulanıklığı, konuşma bozukluğu, mantıksız veya kontrolsüz davranış, oryantasyon bozukluğu, nöbetler, gözbebeği yavaşlığı, zararlı uyaranlara yanıtın azalmasıdır [41].

1.9.1.3 Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma

Nonketotik hiperglisemik hiperozmolar durum (NKHHS), ciddi ketoasidoz olmaksızın şiddetli hiperglisemi, hiperozmolarite ve dehidrasyon ile karakterize, yaşamı tehdit eden bir durumdur. Tahmini insidansı düşük olmasına rağmen, NKHHS diyabetli hastaların tüm hastaneye başvurularının %1'ini oluşturur ve %20'ye varan genel mortalite oranına sahiptir. NKHHS, serbest yağ asidi mobilizasyonunu ve ketogenezi inhibe etmek için yeterli insülinin olduğu, ancak hücrelere glikoz taşınmasını arttırmaya yetmeyen insülin talebi ve bulunabilirliği arasındaki dengesizlikten kaynaklanır [42].

HHS'nin patogenezi, diyabetik ketoasidozdan farklıdır; çünkü ozmotik diürez ve belirgin ketozis/ketonemi yokluğu nedeniyle daha şiddetli derecede dehidrasyon mevcuttur. Dolaşımdaki hepatik insülin konsantrasyonunun daha yüksek olması, HHS'li hastalarda anlamlı ketozun olmamasını kısmen açıklayabilir. HHS ile başvuran hastalarda serbest yağ asitleri, kortizol, büyüme hormonu ve glukagon konsantrasyonları diyabetik ketoasidoz ile başvuranlara göre daha düşüktür. Hızlandırıcı faktörler arasında pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonları veya serebrovasküler hastalık, miyokard enfarktüsü veya travma gibi diğer akut durumlar yer alır. Yaşlanmayla birlikte değişen susama mekanizmaları veya sıvılara erişememe nedeniyle yetersiz sıvı alımının olduğu ortamlarda HHS riski artar [43].

1.9.2 Kronik Komplikasyonlar

Diyabet, vücutta sırasıyla makrovasküler ve mikrovasküler sistemler olarak adlandırılan büyük ve küçük kan damarlarının uzun

sürelı hasar görmesi ile ilişkilidir. Her ne kadar koroner ve serebrovasküler arterler de dahil olmak üzere makrovasküler sistemde hiperglisemiye bağlı hasar diyabetli bireylerde önde gelen ölüm nedeni olsa da böbrek, gözler ve sinirlerdeki mikrovasküler ağda hiperglisemiye bağlı hasar çok daha yaygındır ve ayrıca mortalite üzerinde önemli bir etkisi vardır [44].

1.9.2.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar

1.9.2.1.1 Cinsel Bozukluk

T2DM hastalarında cinsel işlev bozukluğu, bu durumun yaşam kalitesi üzerindeki yüksek etkisine rağmen sıklıkla gözden kaçan bir komplikasyondur. Diyabetik hastalarda erektil disfonksiyonun (ED) patogenezi çok karmaşıktır ve DM'ye atfedilen vaskülopatik, nöropatik ve hormonal değışikliklerin bir karışımıdır. Mikroanjiyopati, otonomik nöropati ve makroanjiyopatinin bir belirtisidir ve sonuç olarak ED, erken müdahale ve daha iyi sonuçlara olanak sağlayan diyabetik komplikasyonlar için erken bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. ED, başarılı cinsel ilişki için yeterli penis ereksiyonunu sağlayamama ve/veya sürdürememenin kalıcı veya tekrarlayan yetersizliği olarak tanımlanır. Tanı konulabilmesi için semptomun en az 3 ay boyunca mevcut olması gerekir. Çeşitli çalışmalarda ED prevalansı diyabetik erkeklerde %35-90 arasında değışmektedir. Bu geniş aralık, bu çalışmalardaki metodoloji ve popülasyon özelliklerindeki farklılıklara bağlanabilir. Daha önce yapılan gözlemsel çok merkezli prospektif bir çalışmada, yeni tanı almış T2DM hastaları ED varlığı açısından değerlendirilmiştir. %33,3'ünde ED rapor edilmiş, %19,4'ünde hafif, %15,4'ünde hafif-orta, %10,4'ünde orta ve %21,6'sında şiddetli ED rapor edilmiştir;

bu da ED'nin T2DM'nin erken evrelerinde mevcut olabileceği gerçeğini vurgulamaktadır [45].

1.9.2.1.2 Diyabetik Retinopati

Hiperglisemi, retinadaki kan damarlarında ilerleyici hasara neden olabilir ve bu da kanamaya, retina dekolmanına ve körlüğe yol açabilir. Diyabetik retinopatinin farklı bir formu, klinik olarak anlamlı makula ödemi olarak tanımlanan makulaya doğrudan hasar verilmesini içerir. Diyabetik retinopati, diyabetli bireylerde ~ %35'lik genel prevalansı ile en sık görülen diyabet komplikasyonudur ve dünya çapında etnik gruplar ve toplumlar arasında geniş farklılıklar göstermektedir. Ayrıca, diyabetik retinopati, ABD, İngiltere ve Galler'de yetişkinlerde körlüğün önde gelen nedenidir. Diyabetik retinopatinin şiddeti; diyabetin süresi, tanı yaşı, HbA1c düzeyi, kan basıncı, insülin kullanımı ve proteinüri varlığı ile ilişkilidir [44].

Hipergliseminin başlangıcından sonra retinopatinin gelişmesinin en az 5 yıl süreceği tahmin edildiğinden, tip 1 diyabetli hastalarda diyabet tanısını takip eden 5 yıl içinde ilk dilate ve kapsamlı göz muayenesi yapılmalıdır. Yıllardır tanı konulamamış diyabet hastası olan ve tanı anında diyabetik retinopati görülme riski önemli olan tip 2 diyabetli hastaların, tanı anında öncelikle dilate ve kapsamlı bir göz muayenesi yaptırmaları gerekir. Gebelik, diyabetik retinopatinin hızlı ilerlemesi ile ilişkilidir. Önceden tip 1 veya tip 2 diyabeti olan ve gebelik planlayan veya gebe kalan kadınlara, diyabetik retinopati gelişme ve/veya ilerleme riski konusunda danışmanlık verilmelidir. Ayrıca yoğun glisemik yönetimin hızlı bir şekilde uygulanması gerekir. Gestasyonel diyabet gelişen kadınların hamilelik sırasında göz muayenesine ihtiyacı yoktur ve hamilelik

sırasında diyabetik retinopati gelişme riskinin yüksek olduğu görülmektedir [46].

1.9.2.1.3 Nöropati

Diyabetik nöropatiler, farklı klinik belirtileri olan heterojen bir grup hastalıktır. Diyabetli hastada nöropatinin erken tanınması ve uygun tedavisi önemlidir. Diyabetli hastalarda diyabetik olmayan nöropatiler mevcut olabilir ve tedavi edilebilir. Semptomatik diyabetik nöropati için çok sayıda tedavi seçeneği mevcuttur. Diyabetik periferik nöropatinin %50'ye kadarı semptomatik olabilir. Tanınmazsa ve koruyucu ayak bakımı uygulanmazsa hastalar, duyuarsız ayaklarının yaralanma riskiyle karşı karşıya kalır. Otonom nöropatinin tanınması ve tedavisi semptomları iyileştirebilir, sekelleri azaltabilir ve yaşam kalitesini iyileştirebilir [47].

1.9.2.1.4 Nefropati

Diyabetik nefropati (DN), diyabetin (DM) en sık görülen ve ciddi komplikasyonlarından biridir ve diyabetik hastalarda artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. ABD'de son dönem böbrek hastalığı için tedaviye başlayan diyabet hastalarının sayısı 2000'de 40.000'den 2014'te 50.000'in üzerine çıktı. Çin'de DN'nin görülme sıklığı ve prevalansı da son on yılda önemli ölçüde arttı. Çin'de kronik böbrek hastalığı (KBH) olan tahmini diyabet hastalarının sayısı 24,3 milyona ulaşıyor. Genel olarak, diyabetin yaygınlığı küresel olarak, özellikle gelişmekte olan ülkelerde hızla artıyor. Diyabet prevalansının artmasıyla birlikte, DN'nin önlenmesine yönelik klinik stratejide acil bir iyileşme olmazsa, DN prevalansının da artacağı tahmin edilmektedir. DN, diyabetli hastaların yaklaşık

üçte birinde birkaç yıla kadar değişebilen latent dönemlerden sonra gelişir [48].

1.9.2.1.5 Diyabetik Ayak

Diyabetik ayak, diyabetli hastalarda alt ekstremitede nörolojik anormallikler ve çeşitli derecelerde periferik arter hastalığı ile ilişkili derin dokularda enfeksiyon, ülserasyon ve/veya tahribat varlığı olarak tanımlanır [49].

Diyabetli yaklaşık dört kişiden birinde yaşamları boyunca diyabetik ayak ülseri gelişecektir. Diyabetik ayak ülseri geliştirme riski ve hastaneye yatış, alt ekstremitte amputasyonu ve mortalite gibi komplikasyonların gelişimi ile ilişkili faktörler hastayla, uzuvla veya ülserle ilişkili olabilir [50].

Diyabette amputasyonların ve ayak ülserlerinin %50'ye varan oranının etkili tanımlama ve eğitim ile önlenebileceği gösterilmiştir. Ayak sorunları hem tip 1 hem de tip 2 diyabette ortaya çıkar ve bir hastanın yaşam boyu ayak ülseri geliştirme riskinin %30 kadar yüksek olabileceği tahmin edilmektedir. Ülserler erkeklerde ve 60 yaş üstü hastalarda daha sık görülür. Ayak ülserleri beyaz bireylerde Asyalı veya Afrika-Karayıplı hastalara göre daha yaygındır. Ayak ülserinin aynı zamanda sosyal yoksunlukla da ilişkili olduğu görülmektedir. Ayak lezyonları tip 2 diyabetin başlangıç özelliği olabilir, dolayısıyla nedeni belirlenemeyen ayak ülseri olan her hasta diyabet açısından taranmalıdır [51].

1.9.2.2 Makrovasküler Komplikasyonlar

1.9.2.2.1 Periferik Arter Hastalığı

PAH, alt ekstremitte arterlerinin aterosklerotik tıkalıcı hastalığıdır. PAH sıklıkla klodikasyonla kendini gösterir ancak alt

ekstremitte amputasyonu da sonuçlanabilir. Yüksek ve düşük gelirli ülkelerden 112.027 katılımcıyı içeren sistematik bir inceleme, 2000-2010 arasındaki on yılda PAH ile yaşayan kişilerin sayısında %23,5'lik bir artış olduğunu tahmin etmektedir ve şu anda bu, T2DM'de KVV'nin en yaygın başlangıç belirtisidir. Diyabetli 1,9 milyon kişi üzerinde yakın zamanda yapılan bir kohort çalışmasında, hastaların %16,2'si ilk kardiyovasküler tablo olarak PAH ile başvurdu.

Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde, kadınlar erkeklere kıyasla daha yüksek PAH oranları gösterdi. Hastaların sonucu PAH ile birliktelik, eşlik eden komplikasyonlara, ileri yaşa, sigara kullanımına ve glisemik kontrole bağlıdır. Değişen metabolizma, alt ekstremitte bypass cerrahisi ve amputasyona daha fazla ihtiyaç duyulması ve damar cerrahisi sonrasında daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [52].

1.9.2.2.2 Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH), sıklıkla diyabetle ilişkilendirilen yaygın bir makrovasküler komplikasyondur. Bu ilişki çeşitli boyutları kapsamakta ve birçok temel mekanizmayı bünyesinde barındırmaktadır. Diyabetin varlığı, aterosklerozun ilerlemesini hızlandırır. Bu da anjinal veya daha ciddi durumlarda miyokard enfarktüsüne neden olabilir. Diyabetik bireylerin, genellikle kalp krizi olarak bilinen miyokard enfarktüsü yaşama riski yüksektir. Bu artan risk, ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon gibi çeşitli faktörlere bağlanabilir. Ayrıca bireyler sıklıkla tipik semptomlarla karşılaşmakta ve tanı koymada zorluk yaratmaktadır. Göğüs ağrısı veya rahatsızlık hissi ile kendini gösteren bir durum olan anjina, diyabetli bireylerde sıklıkla görülür.

Bu durum, koroner arter hastalığına (KAH) bağılı olarak miyokardiyuma giden kan akışının azalmasına bağlanabilir.

Diyabetli bireylerde koroner arter hastalığı (KAH) için risk faktörleri arasında hem hipertansiyon, dislipidemi ve sigara gibi geleneksel faktörler hem de glisemik kontrol ve diyabetin süresi gibi diyabete özgü faktörler yer alır. Erken teşhisin önemi göz ardı edilemez ve tarama yöntemleri olarak stres testleri, koroner anjiyografi ve koroner kalsiyum skorlamasından yararlanmak zorunludur. Yönetim stratejileri, kalp sağlığına özgü bir diyetle bağılı kalmak, düzenli egzersiz yapmak ve sigarayı bırakmak gibi yaşam tarzı değişikliklerini içerir [53].

1.9.2.2.3 Serebrovasküler Hastalık

Makrovasküler ve mikrovasküler durumlar DM hastalarında karmaşık serebrovasküler durumlara neden olur. DM vakalarında beyin arter bozuklukları patogeneze ve anatomiye bağılı olarak iskemik serebrovasküler hastalık ve hemorajik serebrovasküler hastalık olarak sınıflandırılabilir. Serebrovasküler hastalıklar; iskemik felçler, intraserebral hemorajik felçler, anevrizmalar, arteriovenöz malformasyonlar, kalp durması ve fonksiyonel arter fonksiyon bozukluğu ve arter demansı, tıkalı ve stenotik karotid arterler gibi nörolojik hastalıklar dahil olmak üzere beynin kan damarlarını etkileyen karmaşık ve farklı nörolojik bozukluklardır.

Uzun süreli tedavi edilmeyen DM, ciltte mikronjiyum, hipoksik ve iskemik hasara neden olur, bu da apopleksi olasılığını artırır ve yetersiz kanın neden olduğu kortikal lezyonları şiddetlendirir. Diyabetik hastalarda görülme sıklığı DM olmayan

hastalara göre 2-6 kat daha fazladır ve komplikasyonları ve buna bağlı prevalans çok daha fazladır [54].

1.10 Diabetes Mellitus Tedavisi

Diyabet tedavisinde başarı, farklı unsurların koordineli bir şekilde bir araya getirilmesiyle elde edilebilir. Medikal tedavinin yanında, tıbbi beslenme tedavisi (TBT) uygulanması, fiziksel aktivite ve egzersiz programı oluşturulması ve hastaya diyabet hastalığı hakkında bilgi ve eğitim verilmesi tedavinin farklı bileşenlerini oluşturmaktadır. Tedavi sırasında optimal glisemik kontrolün sağlanması ancak yaşam tarzı değişiklikleriyle uzun vadede faydalı olabilir [55].

1.10.1 Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tıbbi beslenme tedavisi (TBT), diyabet tedavisinin önemli, ayrılmaz bir parçasıdır ve beslenme tedavisi sürecinin kanıta dayalı bir uygulamasıdır. Amerikan Beslenme ve Diyetetik Akademisi tarafından tanımlandığı üzere TBT; hastalığın önlenmesi, geciktirilmesi veya yönetilmesiyle sonuçlanan beslenme değerlendirmesi/yeniden değerlendirme, beslenme analizi, beslenme müdahalesi ve beslenme izleme ve izlemenin bileşenlerinden biri veya birkaçının sağlanmasıdır. Akademi, TBT'nin Beslenme Terminolojisi Referans Kılavuzu'nda tanımlandığı gibi, besin ve/veya besin öğelerinin, beslenme eğitimi, beslenme danışmanlığı ve beslenme bakımının koordinasyonu olmak üzere tüm beslenme müdahalesi alanlarını kullandığını bildirmektedir.

Beslenme tedavi süreci (BTS) diğer bir ifade ile TBT uygulama aşamaları, yüksek kalitede beslenme tedavisi sağlamaya yönelik sistematik bir yaklaşımdır. Birbiriyle ilişkili dört farklı

bileşenden oluşur; i) beslenme değerlendirmesi, ii) beslenme tanısı, iii) beslenme müdahalesi ve iv) beslenmenin izlenmesi ve değerlendirilmesi.

Her adım bir öncekini temel alıp üzerine kurulsa da süreç doğrusal değildir. Bu aşamaların uygulanması diyetisyen ve diyabet hastasının iletişim içinde olmasını, iş birliğini gerektirir.

Diyetisyenlerin gıda ve beslenme konusunda gelişmiş bilgiye sahip olması, eleştirel düşünme becerisine sahip olması, tedaviyi planlarken kanıtları ve etiği dikkate alması, tedavi boyunca uygun kayıtları tutması ve tedavinin etkinliğini değerlendirmesi gerekir [56].

1.10.2 İlaç Tedavisi

İlaç tedavisinin temel amacı gün boyu kan şekeri dalgalanmalarını azaltmak ve değerleri normale yakın tutmaktır. Bunun dışında komplikasyonların önlenmesi de önemlidir. Daha önceki çalışmalar, iyi glisemik kontrol ile uzun vadeli klinik sonuç arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. T1DM'de insülin eksikliği olduğundan medikal tedavi insülin tedavisidir. T2DM'de ise sakıncalı bir durum olmadığı sürece öncelik metformindir. Ancak metformin tolere edilemiyorsa, zıt etki durumu varsa veya hastadan hızlı yanıt gereken durumlarda tedaviye sülfonilüre grubu veya glinid grubu bir ilaç ile başlanılabilir. Hiperglisemi semptomları olan ve başlangıç HbA1c değeri %10'un üzerinde olan hastalarda insülin tedavisine başlanmalıdır. Mümkünse insülin tedavisine ek olarak metformin de verilmelidir [57].

1.10.3 Yaşam Tarzı Değişikliği ve Egzersiz

Yaşam tarzı yönetimi; tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel yönden aktiflik, psikososyal bakım öğelerinden oluşur ve öz yönetim eğitimi ile desteklenir. Tanısı konulmuş hastaların başarılı tedavisini sağlamak için tanı sırasında, yıllık olarak ve herhangi bir komplikasyon durumunda olmak üzere üç farklı zamanda eğitim verilmektedir. Diyabet yönetiminin önemli bir parçası olan egzersiz, insülin duyarlılığını artırabilir. Bu sayede T2DM'li hastalarda OAD dozunun azaltılmasında etki sağlanabilir [58]. Düzenli fiziksel egzersizin yalnızca insülin direncini azaltarak ve insülin sekresyonunu teşvik ederek glisemiye iyileştirmede değil, aynı zamanda T2DM'li hastalarda kardiyovasküler hastalık ve obezite riskini azaltmada da etkili olduğu kanıtlanmıştır [59].

2. Aralıklı Oruç (=Intermittent Fasting) (IF) Diyeti

2.1 Aralıklı Oruç Diyetinin Tanımı

Aralıklı oruç, son yıllarda kilo vermek için en popüler diyetlerden biri olarak ortaya çıktı. Diyet, temel anlamda, yeme dönemleri ile yememe dönemlerinin dönüşümü olarak tanımlanabilir. Aralıklı orucun popüleritesindeki hızlı artışın bir nedeni, diyetin basitliği olabilir. Bu rejim, bireylerin mevcut yeme düzenlerini büyük ölçüde elden geçirmelerini veya kilerlerindeki tüm yiyecekleri değiştirmelerini gerektirmiyor. Üstelik aralıklı oruç, bireylerin yiyecek gruplarından veya belirli makro besinlerden kaçınmasını veya katılımcıların kalorileri her gün dikkatli bir şekilde izlemesini gerektirmez. Bu özellikler diyetin tolere edilebilirliğini büyük oranda arttırabilir ve bu rejimlerin bu kadar geniş çapta benimsenmesinin nedeni olabilir. Aralıklı orucun artan popüleritesine rağmen, yalnızca bir avuç araştırma bu diyetlerin insanlar üzerindeki sağlık yararlarını inceledi. Genel olarak bu ön

bulgular, orucun kilo kontrolüne ve metabolik hastalıkların azaltılmasına yardımcı olabileceğini gösteriyor. Aralıklı orucun metabolik sağlığı iyileştirebileceği mekanizmalardan bazıları arasında serbest radikal üretiminin azalması, stres direncinin artması, glikoz regülasyonunu iyileştirmesi ve inflamasyonun bastırılması yer alır [60]. Aralıklı orucun, kilo kaybı ile birlikte kardiyometabolik risk faktörlerinde ve glikoz metabolizmasında iyileşmeler gibi fizyolojik sağlık yararları olduğu bulunmuştur.

Aralıklı oruç rejimleri genellikle üç türe kategorize edilir:

- 1) Alternatif gün orucu
- 2) 5:2 diyeti
- 3) Zaman kısıtlamalı beslenme

ADF, bir günlük tamamen gıdadan uzak durma ve bir gün sınırsız yeme arasında geçiş yapmayı içerir.

5:2 diyeti, enerji alımının haftada ardışık olmayan iki gün boyunca kadınlarda 500 kalori ve erkeklerde 600 kalori ile sınırlandırılmasını ve haftanın geri kalanında sınırsız beslenmeyi içerir. TRE biraz farklıdır, çünkü her gün aynı rutini takip etmeyi, belirli bir saat aralığı içinde yemek yemeyi ve geri kalan saatlerde oruç tutmayı içerir. Örneğin, her gün yalnızca 8 saatlik bir aralıkta yemek yemeye izin verilen 16:8 diyeti [61].

2.2 Aralıklı Oruç Diyetinin Türleri

2.2.1 Alternatif Gün Orucu

Alternatif gün orucu, 'bayram günü' ile dönüşümlü bir 'oruç günü' içerir. Oruç günlerinde bireyler, 'sıfır kalorili alternatif gün orucu' olarak adlandırılan sadece su tüketmeyi tercih edebilir veya

alternatif olarak bireyler, 'modifiye alternatif gün orucu' olarak adlandırılan enerji ihtiyaçlarının %25'ini (günde yaklaşık 500 kcal) tüketebilirler. Oruç öğünü tek seferde tüketilebilir veya elde edilen kilo kaybının derecesi etkilenmeden güne yayılabilir. Oruç günü yemeğinin zamanlaması isteğe bağlıdır. Bununla birlikte, bireyler genellikle aileleri veya arkadaşlarıyla akşam yemeği yemek gibi alışılmış sosyal yeme alışkanlıklarına katılabilmek için yemeği akşam yemeği saatinde tüketmeyi tercih etmektedirler. Bayram günlerinde bireyler, tüketilen yiyeceklerin türü veya miktarı konusunda herhangi bir kısıtlama olmaksızın serbestçe yemek yiyebilirler [62].

2.2.2. Zaman Kısıtlı Beslenme

Zaman kısıtlı beslenmede (TRF), günlük gıda tüketimi 4 ila 12 saatlik bir pencereyle sınırlandırılır ve ardından geri kalan süre boyunca oruç tutulur. Ortalama açlık süreleri genellikle 16 saattir ve beslenme dönemleri diğer 8 saatte, genellikle uyandıktan sonraki günün erken saatlerinde gerçekleşir. Çoğu IF protokolünün aksine, kalori alımı azaltılarak veya azaltılmadan uygulanabilir. Böylece, normal diyetle istenildiği kadar enerji alımına izin verir ve gıda alımını sınırlamaz veya diyet kompozisyonunu değiştirmez [63]. Zaman kısıtlı orucun, enerji kısıtlamasını desteklemediğini, aslında alışılmış diyet alımını sürdürmenin ve sadece enerji alımının zamanlamasını kısıtlamanın teşvik edilmesi gerektiğini belirtmek önemlidir [64].

2.2.3 '5:2 Diyeti'

'5:2' diyeti, 7 günlük bir döngü etrafında çerçevelenir; burada haftanın 2 gününde şiddetli enerji kısıtlaması (enerji

gereksinimlerinin ~%25'inin tüketilmesi) uygulanır ve geri kalan 5 gününde isteğe bağlı olarak yemeye izin verilir. '5:2' diyetinden kaynaklanan kilo kaybı ve vücut kompozisyonu değişiklikleri genel olarak sürekli günlük enerji kısıtlamalarıyla karşılaştırılabilir ve metabolik sağlıkta benzer iyileşmelere yol açar. '5:2' diyetinin etkilerinin daha belirgin olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Günlerce şiddetli enerji kısıtlaması ardı ardına gerçekleştirilir. Bu yaklaşımın, benzer kilo kaybı ve yağ kütlesi azalmasıyla sonuçlanan günlük enerji kısıtlamasıyla karşılaştırıldığında, insülin duyarlılığında ve tokluk lipemisinde daha büyük iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir. IF ile ilgili bazı metabolik adaptasyonların uzun süreli tam oruç tutmadan kaynaklandığı düşünülmektedir; ancak '5:2' diyetinde 'oruç' günlerinde küçük bir öğüne izin verilmesi nedeniyle oruç süreleri kısaltılıyor, dolayısıyla kesintisiz oruç süresi genellikle bilinmiyor [65]. Yapılan çalışmalarda 5:2 modelinde; toplam enerji alımı, bel çevresi, kan basıncı, trigliseridler ve HDL kolesterolde olumlu gelişmeler sağladığı gözlemlenmiştir [64].

2.3 Aralıklı Oruç Diyetinin Riskleri

Aralıklı orucun en acil riski, hipoglisemiyle ilişkili antidiyabetik ilaçlar, özellikle insülin (hem prandiyal hem de bazal) ve sülfonilüreler (kısa etkili meglitinidler dahil) kullanan hastalarda hipoglisemi potansiyelidir. Diğer tüm antidiyabetik ilaçlar, monoterapi olarak veya insülin veya sülfonilüreler olmadan kombinasyon terapisinde kullanıldığında, hipoglisemi ile nadiren ilişkilidir ve bu nedenle risk, yine de göz önünde bulundurulması gereken önemli ölçüde daha azdır. Vitamin ve mineral yetersizliği de ortaya çıkabilir ve hastanın haftada kaç gün oruç tuttuğuna ve yemek yediği günlerde ne yediğine bağlı olarak vitamin ve/veya

mineral takviyesi almayı gerektirebilir. Diğer riskler arasında yetersiz enerji alımıyla ilgili çeşitli potansiyel zararlar ve bazıları da dehidrasyondan kaynaklanmaktadır. Bunlar, diyabet hastası olup olmadığına bakılmaksızın aralıklı oruç tutan herkeste meydana gelebilecek güvenlik olaylarını içerir. Bu tür olumsuz olaylar arasında baş dönmesi, mide bulantısı, uykusuzluk, senkop, düşme, migren baş ağrısı, günlük aktiviteleri kısıtlayan güçsüzlük ve aşırı açlık sancıları sayılabilir. Diyabet dahil kronik bir hastalığın varlığı, koroner arter hastalığı, kararsız anjina, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, geçirilmiş miyokard enfarktüsü, geçirilmiş felç veya geçici iskemik atak gibi diğer hastalıklar gibi, bu olumsuz olayların çoğunun yaşanma riskini artırabilir. Çoğu kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner emboli, astım, periferik vasküler tromboembolizm, kronik böbrek hastalığı ve potansiyel olarak diğer durumlar. Bu kronik hastalıklara sahip kişilerin oruca tepkisi hakkında çok az şey biliniyor, bu nedenle mutlaka oruç tutmamaları gerektiği anlamına gelmiyor, ancak oruç nedeniyle risklerinin nasıl değiştiği belirsizdir ve bu popülasyonlarda çalışmalar yapılması gerekmektedir [66].

Sonuç ve Öneriler

Yapılan bir çalışmada otuz altı diyabet hastasına aralıklı oruç uygulanmış, üç ay ve bir yıl sonra ise bu sonuçlar karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucunda ise bu otuz altı hastanın yüzde doksanında diyabet ilacına ihtiyacı azalmıştır. Bu kişilerin yüzde elli beşinde ise tam bir diyabet remisyonu sağlanmıştır. Yani diyabet ilaçlarını bıraktılar ve bu tam bir yıl sürdü. Bu hastalar üç ayda ortalama altı kilogram verdiler ve bunu bir yıl boyunca korudular. Diyabet hastalarında kilo kaybı kan şekerini düzenliyor, diyabet ilaçlarına

olan ihtiyacı azaltıyor, HbA1c yani üç aylık ortalama kan şekerini azaltıyor ve diyabet remisyonunu sağlıyor. Yani bu çalışma ile aslında aralıklı oruç kan şekerini düşüreceği için diyabet hastalarına uygun değildir düşüncesi yıkılmış oluyor.

Tarihsel olarak diyabet hastalığının aşırı yemek yemekten kaynaklandığı iyi bilinen bir gerçektir. Aynı şekilde normal düzeylerde aç kalarak da diyabetin gerilediği gözlemlenmiştir. Kaynaklarda 1800 ve 1900'lü yıllarda doktorların hastalarını bu şekilde tedavi ettiğini ve bu başarının uzun yıllar çok ses getirdiğini görmekteyiz. 1950'lerden sonra ise diyabet için geliştirilen bazı ilaçların ve insülinin hayatımıza girmesiyle bu tedavi yöntemi arka planda kalmış ve unutulmuştur. Diyabetin bu ilaçlarla tedavisi 50-60 yıldır sürmektedir ve her gün yeni bir tedavi gelişmekte ve gündeme gelmektedir. Ama geldiğimiz noktada tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de diyabet prevalansı giderek artış göstermektedir. Bu ilaçlarla laboratuvar sonuçları düzeltilebilmektedir ancak hastalık olduğu yerde durmaktadır. İlaçlar kan şekerini dengede tutuyor ama diyabetin komplikasyonları hala devam etmektedir.

Yemek yenildikten 3-4 saat sonra kan şekeri, kan insülin düzeyi düşmeye başlar. Aynı şekilde insülin direnci azalmaya başlar. Kan şekeri belirli bir noktaya düşünce karaciğer ve kaslarda biriktirdiğimiz depo şeker olan glikojen kullanılmaya başlar. Aralıklı orucun 10-12. saatinde metabolizma yağ yakma moduna girer ve önce kandaki trigliserid yağları sonra da karaciğerdeki yağları yakmaya başlar. Böylece insülin direncinde azalma olur. Aralıklı orucun 14-15. saatinde hücrelerimizde otofaji başlar. Otofaji hücrelerimizin kendi kendini yemek anlamında olup lizozomların hücre içinde yaptıkları bir temizliktir ve geri dönüşüm hareketidir.

İnsülin direncine neden olan hücresel yağların da bu lizozom tarafından temizlenmesidir. Yani hücrelerimizdeki yağlanma azalınca insülin direnci kırılır ve hücrelerimiz daha verimli çalışmaya başlar. Buna paralel olarak da insülin direncinin kırılmasıyla diyabet hastalığında gerileme başlar.

Şu an elimizdeki verilerle dahi diyabet hastalarına aralıklı orucun önerilmesi yanlış olmaz. Diyabet hastaları için aralıklı orucu kesin bir şekilde önermek için daha kesin sonuçlara ve yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynakça

[1] Ojo, T. K., Joshua, O. O., Ogedegbe, O. J., Oluwole, O., Ademidun, A., & Jesuyajolu, D. (2022). Role of Intermittent Fasting in the Management of Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*, 14(9), e28800.

[2] Mekala, K. C., & Bertoni, A. G. (2020). Epidemiology of diabetes mellitus. In *Transplantation, bioengineering, and regeneration of the endocrine pancreas* (pp. 49-58). Academic Press.

[3] Zaki, H. A., Iftikhar, H., Abdalrubb, A., Al-Marri, N. D. R., Abdelrahim, M. G., Fayed, M., Elgassim, M. A. M., & Elarref, M. A. (2022). Clinical Assessment of Intermittent Fasting With Ketogenic Diet in Glycemic Control and Weight Reduction in Patients With Type II Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 14(10), e30879.

[4] Obermayer, A., Tripolt, N. J., Pferschy, P. N., Kojzar, H., Aziz, F., Müller, A., Schauer, M., Oulhaj, A., Aberer, F., Sourij, C., Habisch, H., Madl, T., Pieber, T., Obermayer-Pietsch, B., Stadlbauer, V., & Sourij, H. (2023). Efficacy and Safety of Intermittent Fasting in People With Insulin-Treated Type 2 Diabetes (INTERFAST-2)-A Randomized Controlled Trial. *Diabetes care*, 46(2), 463–468.

[5] Canbolat, Ö., Ekenler, Ş., & Polat, Ü. (2022). (CANBOLAT, EKENLER and POLAT 2022) *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 29(1), 143-148

[6] Korkmaz, M., & Kaplan, K. (2023). Şeker hastalığı teşhisi ve önerilen modellerinin karşılaştırılması. *Niğde Ömer*

Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi, 12(1), 1-1. (CANBOLAT, EKENLER and POLAT 2022)

[7] Başer, B. Ö., Yangın, M., & Sarıdaş, E. S. (2021). Makine öğrenmesi teknikleriyle diyabet hastalığının sınıflandırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 25(1), 112-120.

[8] Doğan, M. B. (2020). Şeker hastalığı tedavisinde kullanılan insulin (INS) geninin hayvan türlerindeki gen uyumunun tespiti (Master's thesis, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü).

[9] Rachdaoui N. (2020). Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(5), 1770.

[10] Bayram, S., Çalışkan, H., & Altuner, A. D. (2022). Tip 2 Diyabetli Bireylerde Duygusal İştah, Akdeniz Diyetine Uyum ve Metabolik Kontrol Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(2), 177-187.

[11] Eroğlu, N. (2017). Tip 2 diyabetli hastalarda eğitimin diyabet öz yönetim ve öz etkililiklerine etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı (Doctoral dissertation, Doktora tezi, İstanbul: Haliç Üniversitesi).

[12] Glovaci, D., Fan, W., & Wong, N. D. (2019). Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Current cardiology reports*, 21(4), 21.

[13] Suryasa, I. W., Rodríguez-Gámez, M., & Koldoris, T. (2021). Health and treatment of diabetes mellitus. *International Journal of Health Sciences*, 5(1).

[14] Bayraktar, A. K. (2019). Tip 2 diyabetli bireylere mobil telefonları aracılığı ile uzaktan verilen video eğitiminin etkinliğinin incelenmesi (Master's thesis, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

[15] Demir, F. (2019). *Geriatrik diyabetli hastalarda proprioseptif egzersizlerin etkinliği* (Master's thesis, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

[16] Uygur, M. M., & Yavuz, D. G. (2017). Diyabet tanısı ve sınıflandırılması. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics*, 3(3), 120-129.

[17] Balaji, R., Duraisamy, R., & Kumar, M. P. (2019). Complications of diabetes mellitus: A review. *Drug Invention Today*, 12(1).

[18] 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), S17–S38.

[19] Akil, A. A., Yassin, E., Al-Maraghi, A., Aliyev, E., Al-Malki, K., & Fakhro, K. A. (2021). Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *Journal of translational medicine*, 19(1), 137.

[20] Vanderniet, J. A., Jenkins, A. J., & Donaghue, K. C. (2022). Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Current cardiology reports*, 24(10), 1455–1465.

[21] Lu, X., & Zhao, C. (2020). Exercise and Type 1 Diabetes. *Advances in experimental medicine and biology*, 1228, 107–121.

[22] Mukhtar, Y., Galalain, A., & Yunusa, U. (2020). A modern overview on diabetes mellitus: a chronic endocrine disorder. *European Journal of Biology*, 5(2), 1-14.

[23] Tinajero, M. G., & Malik, V. S. (2021). An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 50(3), 337–355.

[24] Forouhi, N. G., & Wareham, N. J. (2019). Epidemiology of diabetes. *Medicine*, 47(1), 22-27.

[25] Bellary, S., Kyrou, I., Brown, J. E., & Bailey, C. J. (2021). Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(9), 534-548.

[26] Ma, C. X., Ma, X. N., Guan, C. H., Li, Y. D., Mauricio, D., & Fu, S. B. (2022). Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovascular diabetology*, 21(1), 74.

[27] Szmuiłowicz, E. D., Josefson, J. L., & Metzger, B. E. (2019). Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 48(3), 479–493.

[28] Alejandro, E. U., Mamerto, T. P., Chung, G., Villavieja, A., Gaus, N. L., Morgan, E., & Pineda-Cortel, M. R. B. (2020). Gestational diabetes mellitus: a harbinger of the vicious cycle of diabetes. *International journal of molecular sciences*, 21(14), 5003.

[29] McIntyre, H. D., Catalano, P., Zhang, C., Desoye, G., Mathiesen, E. R., & Damm, P. (2019). Gestational diabetes mellitus. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 47.

[30] Gündeş Kut, S. (2022). *Deneyisel Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Arı Sütünün DNA Koruyucu Etkinliği* (Master's thesis, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

[31] American Diabetes Association (2021). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care*, 44(Suppl 1), S15–S33.

[32] Moradi-Lakeh, M., Forouzanfar, M. H., El Bcheraoui, C., Daoud, F., Afshin, A., Hanson, S. W., Vos, T., Naghavi, M., Murray, C. J., Mokdad, A. H., & Global Burden of Disease Collaborators on Eastern Mediterranean Region and Diabetes (2017). High Fasting Plasma Glucose, Diabetes, and Its Risk Factors in the Eastern Mediterranean Region, 1990-2013: Findings From the Global Burden of Disease Study 2013. *Diabetes care*, 40(1), 22–29.

[33] Lovic, D., Piperidou, A., Zografou, I., Grassos, H., Pittaras, A., & Manolis, A. (2020). The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Current vascular pharmacology*, 18(2), 104–109.

[34] Glovaci, D., Fan, W., & Wong, N. D. (2019). Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Current cardiology reports*, 21(4), 21.

[35] Alam, S., Hasan, M. K., Neaz, S., Hussain, N., Hossain, M. F., & Rahman, T. (2021). Diabetes Mellitus: insights from epidemiology, biochemistry, risk factors, diagnosis, complications and comprehensive management. *Diabetology*, 2(2), 36-50.

[36] Doğan, M. B. (2020). Şeker hastalığı tedavisinde kullanılan insulin (INS) geninin hayvan türlerindeki gen uyumunun tespiti (Master's thesis, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü).

[37] Rachdaoui N. (2020). Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(5), 1770.

[38] Aydın İ., Şeker ve Diyabet, Göller Bölgesi Aylık Hakemli Ekonomi ve Kültür Dergisi, 2013, 1(9), 25-28.

[39] Dhatariya, K. K., Glaser, N. S., Codner, E., & Umpierrez, G. E. (2020). Diabetic ketoacidosis. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 40.

[40] Pratiwi, C., Mokoagow, M. I., Made Kshanti, I. A., & Soewondo, P. (2020). The risk factors of inpatient hypoglycemia: A systematic review. *Heliyon*, 6(5), e03913.

[41] Kalra, S., Mukherjee, J. J., Venkataraman, S., Bantwal, G., Shaikh, S., Saboo, B., ... & Ramachandran, A. (2013). Hypoglycemia: The neglected complication. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 17(5), 819.

[42] Rossi, S., Romoli, M., Urbinati, G., Benini, M., Russo, M., D'Anna, L., ... & Foschi, M. (2022). Acute stroke-like deficits associated with nonketotic hyperglycemic hyperosmolar state: an

illustrative case and systematic review of literature. *Neurological Sciences*, 43(8), 4671-4683.

[43] French, E. K., Donihi, A. C., & Korytkowski, M. T. (2019). Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *Bmj*, 365.

[44] Cole, J. B., & Florez, J. C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature reviews. Nephrology*, 16(7), 377–390.

[45] Faselis, C., Katsimardou, A., Imprialos, K., Deligkaris, P., Kallistratos, M., & Dimitriadis, K. (2020). Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current vascular pharmacology*, 18(2), 117–124.

[46] American Diabetes Association (2021). 11. Microvascular Complications and Foot Care: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care*, 44(Suppl 1), S151–S167.

[47] American Diabetes Association (2020). 11. Microvascular Complications and Foot Care: *Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes care*, 43(Suppl 1), S135–S151.

[48] Samsu N. (2021). Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *BioMed research international*, 2021, 1497449.

[49] Eleftheriadou, I., Kokkinos, A., Liatis, S., Makrilakis, K., Tentolouris, N., Tentolouris, A., & Tsapogas, P. (2019). *Atlas of the diabetic foot*. John Wiley & Sons.

[50] Monteiro-Soares, M., Russell, D., Boyko, E. J., Jeffcoate, W., Mills, J. L., Morbach, S., ... & International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). (2020). Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36, e3273.

[51] Boulton, A. J. (2019). The diabetic foot. *Medicine*, 47(2), 100-105.

[52] Dal Canto, E., Ceriello, A., Rydén, L., Ferrini, M., Hansen, T. B., Schnell, O., ... & Beulens, J. W. (2019). Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *European journal of preventive cardiology*, 26(2_suppl), 25-32.

[53] Zakir, M., Ahuja, N., Surksha, M. A., Sachdev, R., Kalariya, Y., Nasir, M., ... & Ali, M. (2023). Cardiovascular complications of diabetes: from microvascular to macrovascular pathways. *Cureus*, 15(9).

[54] Mezil, S. A., & Abed, B. A. (2021). Complication of diabetes mellitus. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 1546-1556.

[55] Bayraktar, A. K. (2019). Tip 2 diyabetli bireylere mobil telefonları aracılığı ile uzaktan verilen video eğitiminin etkinliğinin incelenmesi (Master's thesis, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

[56] Özer, E. (2019). Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisinin Uygulanması ve Diyetisyenin Sorumlulukları. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47, 5-14.

[57] Akca, E. (2021). Diyabet Okulu Eğitimlerinin Diyabetli Bireylerin Öz Etkililik Düzeylerine Etkisinin Değerlendirilmesi-İzmir İli Urla İlçesi Örneği (Master's thesis, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

[58] Tunay, F. N. (2022). Tip 2 Diyabetli Kadınların Beslenme Okuryazarlık Düzeyi Ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi: Iğdır İli Örneği (Master's thesis, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

[59] Yang, D., Yang, Y., Li, Y., & Han, R. (2019). Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus: From mechanism to orientation. *Annals of nutrition and metabolism*, 74(4), 313-321.

[60] Varady, K. A., Cienfuegos, S., Ezpeleta, M., & Gabel, K. (2021). Cardiometabolic Benefits of Intermittent Fasting. *Annual review of nutrition*, 41, 333–361.

[61] Elsworth, R. L., Monge, A., Perry, R., Hinton, E. C., Flynn, A. N., Whitmarsh, A., Hamilton-Shield, J. P., Lawrence, N. S., & Brunstrom, J. M. (2023). The Effect of Intermittent Fasting on Appetite: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 15(11), 2604.

[62] Varady, K. A., Cienfuegos, S., Ezpeleta, M., & Gabel, K. (2022). Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. *Nature reviews. Endocrinology*, 18(5), 309–321.

[63] Joaquim, L., Faria, A., Loureiro, H., & Matafome, P. (2022). Benefits, mechanisms, and risks of intermittent fasting in

metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Journal of physiology and biochemistry*, 78(2), 295–305.

[64] Köktürk, S. N., & Yardımcı, H. (2021). Aralıklı Oruç ve Bazı Hastalıklar Üzerine Etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*, 6(4).

[65] Clayton, D. J., Varley, I., & Papageorgiou, M. (2023). Intermittent fasting and bone health: a bone of contention?. *The British journal of nutrition*, 130(9), 1487–1499.

[66] Grajower, M. M., & Horne, B. D. (2019). Clinical Management of Intermittent Fasting in Patients with Diabetes Mellitus. *Nutrients*, 11(4), 873.

BÖLÜM VI

Sarkopeni ve Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı İlişkisinde Beslenmenin Rolü

**Aziz KILINÇ¹
Ezgi TOPTAŞ BIYIKLI²**

1. Giriş

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) alkol tüketimi ve karaciğer hastalığının diğer etiyolojik faktörlerinin (inflamatuvar hastalık, ilaç gibi) yokluğunda hepatositlerde artmış trigliserit birikimi ile karakterize metabolik bir karaciğer hastalığıdır (Seo & ark., 2020). Kardiyovasküler, hepatik ve onkolojik sekelleri olan NAYKH tedavi edilmediğinde daha ağır evrelere ilerleyebilen bir hastalıktır (Kalafati & ark., 2019). Sarkopeni ise kas kütlesi, kas gücü ve kas performansı kaybı ile karakterize bir durumdur.

¹ Doktora öğrencisi., Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı, Ankara/Türkiye, Orcid: 0000-0002-6526-9102

² Dr. Öğr. Üyesi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya/Türkiye, Orcid: 0000-0002-9277-100X

Geçmişte sarkopeni, yaşlanmanın doğal bir süreci olarak görülmekte iken günümüzde sıklıkla tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili progresif bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Seo & ark., 2020). Sarkopeni, %30-70 prevalansı ile NAYKH ile ilişkili en yaygın komplikasyonlardan biridir (Gonzalez & ark., 2021). Sarkopeni ve NAYKH, insülin direnci, obezite, kronik inflamasyon, hormonal düzensizlikler ve sedanter yaşam tarzı gibi ortak patofizyolojik süreçleri paylaşır (Seo & ark., 2020). Sarkopeni ve özellikle sarkopenik obezite varlığında NAYKH prognozu daha da kötüleşir (Arrese & ark., 2022). Sarkopenik hastalar metabolik bozukluk, uzun hastanede kalış süresi, gecikmiş yara iyileşmesi, düşme ve kötü cerrahi sonuçlar açısından daha yüksek risk altındadır (Mikolasevic & ark., 2020). NAYKH patofizyolojisi kas kaybını artırır. Sarkopenik hastalarda ise NAYKH başlangıcı, sarkopenik olmayan hastalara kıyasla karaciğer problemlerini ağırlaştırır (Arrese & ark., 2022). NAYKH’de sarkopeni yönetimi beslenme, fiziksel aktivite ve farmakolojik müdahaleleri içeren multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Bu nedenle iki hastalık arasındaki etkileşim mekanizmaları açısından beslenmenin rolünün anlaşılması önemlidir (Allen & ark., 2021).

2. Sarkopeni ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ilişkisine yön veren mekanizmalar

İnsülin direnci, büyüme hormonu (BH) ve diğer hormonal düzensizlikler, santral obezite, sistemik inflamasyon, miyokinler, miyostatin ve adiponektin homeostazı, D vitamini gibi besin ögesi eksiklikleri, hepatokinler, katabolik faktörlerin hepatik üretimi ve fiziksel hareketsizlik gibi NAYKH ve sarkopeninin altında yatan

mekanizmalar arasında önemli bir örtüşme ve karmaşık bir etkileşim vardır (Mikolasevic & ark., 2020, Li, Ahmed & Kim, 2019).

2.1. İnsülin direnci

Karaciğer ve iskelet kası insülinin hedef organlarıdır. İnsülin direnci aşırı vücut yağından kaynaklı olarak dolaşımda artan serbest yağ asitleri ile birlikte iskelet kasındaki yağ infiltrasyonunun bir sonucudur (Mikolasevic & ark., 2020). İskelet kası glikoza ek olarak lipidleri de enerji kaynağı olarak kullanabilir. Artan lipid yükü ve serbest yağ asidi akışı ise insülin sinyalini bozar (Arrese & ark., 2022). İskelet kasının lipid metabolitlerine artan maruziyeti sonucu kas dokusunda serin/treonin protein kinazların serbest yağ asitleri tarafından fosforilasyonu insülin sinyal yolağını bloke ederek insülin direnci gelişimine katkıda bulunabilir (Yaman & ark., 2020).

İnsülin protein metabolizmasında önemli bir rol oynar. Dokularda aminoasitlerin taşınmasını teşvik eder, protein sentezini destekler ve proteolizi baskılar (Zambon Azevedo & ark., 2022). İskelet kasında insülin direnci proteolizi şiddetlendirir ve kasta protein sentezinin azalması yoluyla iskelet kası kaybına katkıda bulunur. İnsülin direnci ayrıca BH inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir (Li, Kim & Ahmed, 2020). İskelet kası kütlesi üzerinde önemli etkisi olan insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF-1) sinyali insülin direnci varlığında azalır. Düşük IGF-1 seviyeleri ayrıca karaciğer yağlanması ile ilişkilendirilmiştir (Hashimoto & ark., 2016). Diğer yandan, azalmış kas kütlesi insülin direncini teşvik eder. İnsüline bağımlı glikoz taşıyıcı GLUT-4' ün ekspresyonu ile iskelet kasları, glikoz homeostazının önemli bir düzenleyicisidir. İnsülin duyarlılığının veya kas kütlesinin azalması durumunda, glikoz alımı bozulur. Sonuç olarak, karaciğerde glikozun triağılglicerole

dönüşümünde artış olur (Mikolasevic & ark., 2020, Li, Kim & Ahmed, 2020). Bu da hepatosteatoza yol açar. Bu süreç hepatik insülin direncinden sorumludur. NAYKH hastalarında karaciğere yağ infiltrasyonunun hepatik insülin direncinden ziyade iskelet kası insülin direncine bağlı olduğu bildirilmiştir (Mikolasevic & ark., 2020). Hiperinsülinemi varlığında adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin dışarı akışı, karaciğer tarafından yağ alımının artmasına neden olur. Ayrıca insülin lipogenezi aktive etmeye devam ederek hepatik trigliserit birikimini artırır. Kronik hiperinsülinemi durumunda adipoz doku inflamasyonunda ve başta tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin üretimi yoluyla oluşan hepatik insülin direncinde bir artış olur. Bu durum birçok organda ektopik yağ birikimine yol açar (Arrese & ark., 2022).

2.2. Obezite, adipoz doku ve adipokinler

Adipoz doku çeşitli adipokinlerin salgılanması yoluyla karaciğer ve kas ile etkileşime girebilir (Mikolasevic & ark., 2020, Zambon Azevedo & ark., 2022). Adipoz doku inflamasyonu proinflamatuvar sitokinlerin artan sekresyonuna neden olur. Bu sitokinlerden TNF- α insülin reseptör aktivitesine müdahale ederken IL-6 insülin sinyalini ve glikoz alımını bloke ederek insülin direncinin kötüleşmesine yol açar. Ayrıca TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler adiponektin seviyesini düşürür (Mikolasevic & ark., 2020). Vücut fenotipleri (standart, sadece obezite, sadece sarkopeni, sarkopenik obezite) ile obezitenin eşlik ettiği ve obezitenin eşlik etmediği NAYKH arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan kesitsel bir çalışmada sarkopenik obezite ile obezitenin eşlik etmediği NAYKH arasında anlamlı bir

ilişki olduğu bulunmuştur. Ayrıca sadece obezite fenotipi ile obezitenin eşlik ettiği NAYKH arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Kashiwagi & ark., 2020). Kas büyümesi ve farklılaşmasını engelleyen miyostatin ekspresyonunun, obez bireylerde insülin direnci ile pozitif ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Allen & ark., 2021).

Adipoz dokudan lipid metabolizmasını, insülin duyarlılığını ve karaciğer yağ infiltrasyonunu düzenleyen adipokinler salınır. İnflamasyonlu yağ dokusundan artan leptin salgılanması, azalan enerji harcaması, dislipidemi, obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir (Mikolasevic & ark., 2020). Hiperleptinemi ayrıca karaciğer inflamasyonu ve fibrozunu kolaylaştırır. Dolaşımdaki leptin düzeylerinin NAYKH hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin karaciğer hasarının şiddeti ile pozitif ilişki gösterdiği bildirilmiştir (Arrese & ark., 2022, Zambon Azevedo & ark., 2022). Leptin, iskelet kasında adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinazı doğrudan aktive eder, anabolik yolları tutar ve katabolizmayı artırır (Arrese & ark., 2022). Yağ dokusuna ek olarak, leptin iskelet kasları tarafından da salgılanabilir. Leptin miyokin olarak salgılandığında karaciğer koruyucu bir madde gibi hareket eder. Ancak sarkopeni varlığı karaciğer üzerindeki dolaylı koruyucu etkilerini ve otokrin anabolik etkilerini sınırlar (Mikolasevic & ark., 2020). Adiponektin ise yağ birikimi ile negatif ilişkilidir. İskelet kası ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırır. İskelet kasında yakıt substratı olarak serbest yağ asitlerinin öncelikli kullanımını teşvik ederek yağ asidi oksidasyonunu destekler. Ayrıca anti-inflamatuar etki göstererek hepatik inflamasyon ve hücre hasarına karşı koruyucu bir rol üstlenir (Zambon Azevedo & ark.,

2022). Düşük adiponektin seviyesi, karaciğer ve kas hücrelerinde azalmış insülin sinyalinin yanı sıra azalmış yağ asidi beta oksidasyonu ile ilişkilidir (Mikolasevic & ark., 2020). Yapılan bir kohort çalışmada sarkopenik hastalarda sarkopenik olmayan katılımcılara kıyasla serum leptin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek, adiponektin düzeylerinin ise düşük olduğu bulunmuştur (Li & ark., 2019).

2.3. Kronik inflamasyon

Kronik inflamasyon TNF- α , IL-6 ve C-reaktif protein gibi proinflamatuvar mediatörlerin plazmada artışının bir sonucudur (Arrese & ark., 2022). Obeziteye bağlı artan yağ dokusu, makrofajların ve diğer inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu kolaylaştıran adipokinlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olur (Allen & ark., 2021). NAYKH’de artmış serbest yağ asidi oksidasyonu da dolaylı olarak proinflamatuvar sitokinlerin artmış üretimine neden olur (Mikolasevic & ark., 2020). Makrofaj aracılı inflamasyon insülin direncinin bir nedeni olarak kabul edilir. Makrofaj fenotipi M1 olarak değiştirildiğinde TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler serbest kalarak miyositlerde toksik etkilere ve sarkopeniye neden olur. Bu sitokinlerin programlanmış hücre ölümünü ve filament proteinlerinin proteazomal bozunmasını artırarak kas atrofisini indüklediği bildirilmiştir (Zambon Azevedo & ark., 2022). Çin’li bireylerle yapılan bir kohort çalışmada sarkopenik hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum TNF- α , TNF benzeri zayıf apoptoz indükleyicisi ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin seviyelerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu rapor edilmiştir (Li & ark., 2019). İnflamatuvar sitokinler aynı zamanda de novo lipogenezi destekler ve

insülin sinyalini azaltabilen intrahepatik seramid düzeylerini artırır. Böylece kronik inflamasyon ve oksidatif stres gelişimi, kas-karaciğer ekseninin düzensizliğini şiddetlendirerek kas kütlesi kaybına neden olur. Aynı zamanda NAYKH ilerlemesinde nedensel bir rol oynar (Zambon Azevedo & ark., 2022).

2.4. Hepatokinler

Hepatokinler, metabolik süreçlerde otokrin, parakrin ve endokrin sinyalleme yoluyla etki gösteren karaciğer tarafından salgılanan proteinlerdir. Hepatokin sekresyonunun karaciğer yağlanmasına yanıt olarak belirgin değişikliklere uğradığı rapor edilmiştir (Zambon Azevedo & ark., 2022). Steatozun neden olduğu hepatik endoplazmik retikulum stresi, kas yıkımını indükleyen hepatokinlerin salgılanmasını uyarabilir (Kim & ark., 2019).

Anjiopietin benzeri protein 4, karaciğer ve yağ dokusunda üretilir. Lipidlerin plazma seviyelerini artırarak karaciğer yağlanmasına neden olabileceği bildirilmiştir (Zambon Azevedo & ark., 2022). Fetuin-A, karaciğer ve iskelet kasındaki insülin reseptörü tirozin kinazın bir inhibitörüdür. Plazma fetuin-A seviyelerinin, artmış karaciğer yağ içeriği, erken ateroskleroz gelişimi ve metabolik sendrom riski ile pozitif ilişkili olduğu bilinmektedir. Fetuin-A ayrıca adiponektin üretiminin inhibisyonu yoluyla insülin direnci ve inflamasyonu indükler (Arrese & ark., 2022, Zambon Azevedo & ark., 2022). Bir başka hepatokin olan follistatinin (FST) dolaşımdaki seviyelerinin düzenlenmesinde glukagon/ insülin oranı etkilidir. Glukagon FST için uyarıcıdır. Buna karşın insülin, hepatositte FST salgılanmasını inhibe eder (Arrese & ark., 2022). Follistatin, miyostatin aktivitesini engelleyen spesifik bir inhibitördür. Hepassosinin (HPS) karaciğerde insülin direncine

aracılık ederek hepatik lipid birikimini artırdığı bildirilmiştir (Zambon Azevedo & ark., 2022). Ayrıca, hepatositlerde artan HPS seviyeleri, epidermal büyüme faktörü reseptörü /c-Jun N-terminal kinazlar (JNK) yolu aracılığıyla iskelet kasında da insülin direncini indükler (Arrese & ark., 2022, Zambon Azevedo & ark., 2022).

Ekspresyonunun vücut ağırlığı, karaciğer yağlanması şiddeti ve insülin direnci ile pozitif ilişkili olduğu bildirilen lökosit hücre kaynaklı kemotaksin 2, miyositlerde JNK'yi aktive eder ve insülin sinyalini bozar (Arrese & ark., 2022, Zambon Azevedo & ark., 2022). Selenoprotein P (SelP), hepatositlerde ve miyositlerde glikoz metabolizmasının regülasyonunun bozulmasına ve insülin direncine yol açar (Arrese & ark., 2022). Bununla birlikte, SelP'yi kodlayan genin karaciğere özgü delesyonu, kas ve karaciğerde insülin sinyalini artırarak tüm vücut glikoz toleransını geliştirir. Andropin insülin direnci, adipozite ve karaciğer yağlanması üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu bildirilen bir hepatokindir. Düşük andropin seviyelerinin, vücut yağ kütlelerinde artış, hepatik steatoz, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklar ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Zambon Azevedo & ark., 2022). Bu hepatokinlere ek olarak kastaki protein turnoveri karaciğer tarafından salınan metilglioksal veya ürik asit gibi çeşitli prokatabolik moleküllerden de etkilenebilir (Kim & ark., 2019).

2.5. Miyokinler

İskelet kası, NAYKH'nin patofizyolojik mekanizmalarında yer alan miyokinleri salgılar. Egzersize yanıt olarak artan miyonektin, irisin ve IL-6 gibi miyokinler obezitenin neden olduğu lipid birikimini ve insülin direncini önleyerek NAYKH gelişimine karşı koruyucu etki gösterir (Arrese & ark., 2022). İrisinin NAYKH

şiddeti ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir (Lee & Kim, 2020). İrisin ve IL-6, karaciğerde yağ asidi beta oksidasyonunu artırır. Kas kaybı ile her iki koruyucu miyokin salgısının da azalması beklenir. İnflamasyon ve hareketsizlik durumunda iskelet kası miyostatin üretir (Mikolasevic & ark., 2020). Miyostatin miyoblast farklılaşması ve proliferasyonunun inhibisyonuna yol açan sinyal yolağını aktive eder (Arrese & ark., 2022). Böylece proteolitik yolların aktivasyonu ve protein sentezinin inhibisyonu yoluyla kas büyümesini ve farklılaşmasını engeller. Miyostatin ayrıca artmış yağ kütlesi ve azalmış adiponektin salınımı ile ilişkilidir (Mikolasevic & ark., 2020). Miyostatin seviyelerinin vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BKİ), bel ve kalça çevresi ile pozitif ilişkili olduğu, aerobik egzersizden sonra azalma gösterdiği bildirilmiştir (Arrese & ark., 2022).

Miyostatin reseptörünün kronik inflamasyon varlığında kolajen sentezleyen ve hepatik fibrozu teşvik eden hepatik stellat hücrelerde (HSC) bulunması, bu reseptörün kas ve karaciğer dokuları arasındaki bağlantıda önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Ancak karaciğerde artmış yağ içeriğinin iskelet kaslarında miyostatin üretimini aktive ederek sarkopeniyi teşvik edip etmediği veya sarkopeninin HSC'nin miyostatin ile ilişkili aktivasyonu ile karaciğer fibrozunu teşvik edip etmediği hala bilinmemektedir (Mikolasevic & ark., 2020, Cruz & ark., 2019). Bununla birlikte miyostatinin adipoz doku kütlesini artırarak adiponektin sekresyonunun azalmasına yol açacağı hipotezi göz önüne alındığında, sarkopeninin karaciğer yağlanması tetikleyicisi olabileceği görüşü daha çok kabul görmektedir (Tovo & ark., 2017).

2.6. Hormonlar

Testosteron kas protein sentezini destekleyen güçlü bir anabolizan hormondur. Düşük testosteron seviyelerinin sarkopeni, insülin direnci ve NAYKH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Seo & ark., 2020, Hashimoto & ark., 2016). Östrojenin de hem kas hem de karaciğer metabolizmasında önemli roller oynadığı bilinmektedir (Hashimoto & ark., 2016). Obezite hipogonadizme neden olabilmektedir. Hipogonadizm ise TNF- α ve IL-6'yı artırarak sarkopenik obeziteye katkıda bulunur. Benzer şekilde, menopoz dönemindeki kadınlarda, düşük östrojen ve yüksek androjen seviyeleri sarkopenik obeziteyi teşvik eder (Zambon Azevedo & ark., 2022).

İnsülin benzeri büyüme faktörü BH uyarılmasına yanıt olarak karaciğer tarafından dolaşıma salınır (Arrese & ark., 2022). Yaşlanma, ektopik yağ birikimi ve yüksek seviyede serbest yağ asidi maruziyeti BH seviyelerinde bir düşüşe neden olur. Bu ise daha düşük IGF-1 seviyelerine ve kaslarda bozulmuş protein sentezine yol açar (Allen & ark., 2021, Zambon Azevedo & ark., 2022). IGF-1 sinyali, iskelet kaslarının oluşumunda, korunmasında ve yenilenmesinde önemli bir rol oynar (Himoto & ark., 2020). Plazma IGF-1 seviyeleri, yağsız vücut kütlesi ve kas aktivitesi ile pozitif, yağ kütlesi ile negatif ilişkilidir. Ayrıca, azalmış BH ve IGF-1 seviyeleri, karaciğerde ektopik yağ birikimini destekleyerek NAYKH gelişimine katkıda bulunur (Zambon Azevedo & ark., 2022).

Kortizol stres durumunda glukoneogenez ve glikojenoliz yoluyla kan şekerini yükseltmek için metabolizmayı etkiler. Periferik yağ depolarından lipoliz ve kastan protein yıkımı yoluyla hepatik glikoz sentezi için substratlar sağlanır. Kortizol seviyeleri

yükseldiğinde artmış viseral yağlanma ile birlikte vücut yağ dağılımı ve insülin sinyalizasyonu bozulur. Kronik kortizol yüksekliği olan bireyler karaciğerde ektopik yağ birikimi nedeniyle NAYKH gelişimine eğilimlidirler. Kas düzeyinde hiperkortizolemi sarkopeni ve miyosteatoz gelişimini tetikler (Arrese & ark., 2022, Mahan & Raymond, 2017).

2.7. Sedanter yaşam tarzı

Sarkopeni NAYKH seyrini olumsuz etkiler. Bu nedenle, NAYKH ile ilişkili sarkopeniyi önlemek veya iyileştirmek için terapötik müdahaleler gereklidir. Egzersiz sarkopeni yönetiminde önemli bir tedavi bileşenidir (Arrese & ark., 2022). Fiziksel hareketsizlik kas kütlesini azaltarak hem miyokin üretimine hem de miyokinlerin kas kaybının ve intrahepatik yağ birikiminin önlenmesi üzerindeki etkilerine müdahale eder. Egzersiz hepatik ve kas insülin direncini destekleyici fetuin-A'nın salgılanmasında azalmayı ve miyostatin inhibitörü FST salgılanmasında artışı teşvik eder (Mikolasevic & ark., 2020). Direnç egzersizi iskelet kası liflerinin güç üretme kapasitesini geliştirir, insülin duyarlılığını artırır ve anabolik uyaranlara karşı kasları duyarlı hale getirir. Aerobik ve direnç egzersizi dolaşımdaki inflamatuvar biyobelirteçleri aşağı yönlü regüle eder. Ek olarak aerobik egzersiz, miyostatinin salınımını baskılar (Arrese & ark., 2022). Egzersizin NAYKH hastalarında sarkopeni bileşenlerine etkisinin incelendiği sistematik derleme ve meta analiz çalışmasında dayanıklılık ve kombine antrenmanın, fiziksel performansı olumlu yönde etkilediği, yağsız vücut kütlesi üzerinde ise hiçbir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Gonzalez & ark., 2021).

2.8. Beslenme

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında sarkopeni yalnızca insülin direnci, kronik inflamasyon ve hormonal etmenlerle değil aynı zamanda beslenmeyle de ilişkilidir (Himoto & ark., 2020). Yağ (özellikle doymuş yağ), fruktoz ve sükroz içeriği yüksek bir diyetin NAYKH oluşumunda önemli bir rol oynadığı rapor edilmiştir (Zambon Azevedo & ark., 2022, Han & ark., 2023). Benzer şekilde sarkopeniyi önlemek için yağ ve fruktoz alımının sınırlı, protein alımının ise yeterli olduğu diyetler önerilmektedir (Li, Ahmed & Kim, 2019). Yeterli protein alımının NAYKH seyri üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Oliveira & ark., 2016, Markova & ark., 2017). Biyolojik değeri yüksek protein tüketiminin kas kütesini, gücünü ve işlevini geliştirebileceği bildirilmiştir (Arrese & ark., 2022). Bununla birlikte hayvansal proteinler aromatik aminoasitler açısından zengindir. Aromatik aminoasitler iskelet kası tarafından metabolize edilemediği için amonyaktaki artışa bağlı olarak kronik karaciğer hastalarında hepatik ensefalopati şiddetinde artışa katkıda bulunabilir. Bitkisel proteinler ise dallı zincirli aminoasitler (DZAA) açısından zengin olup her bir mol DZAA için bir mol amonyağı ortadan kaldırarak faydalı bir etki gösterir (Allen & ark., 2020).

Gece ara öğünü tüketiminin kas anabolizmasını destekleyebileceği bildirilmiştir. Özellikle sirozlu hastalarda gece boyu aç kalmanın glukoneogenezi ve katabolik durumu hızlandığı rapor edilmiştir. Artan glukoneogenez aminoasitlerin enerji kaynağı olarak kullanılmasına ve iskelet kası DZAA konsantrasyonunun azalmasına neden olur (Allen & ark., 2020). DZAA'lar protein sentezini uyaran ve otofajiyi azaltan rapamisin kompleksi 1'in

memeli hedefini (mTORC1) aktive ettiğinden kronik karaciğer hastalığında serum DZAA konsantrasyonlarının azalmasıyla sarkopeninin ilerleme olasılığı daha yüksektir (Iwaki & ark., 2023). Bir hücrel stres durumu yaratan aminoasit yoksunluğu, genel kontrol olarak baskılanamayan 2 (GCN2) aktivasyonuna neden olur. Bu durum protein sentezinde azalmaya ve aktive edici transkripsiyon faktörü 4 (ATF-4)' ün artışına yol açar. ATF4'ün aktivasyonu, mTORC1 sinyalinin inhibisyonuna yol açarak amino asit seviyelerini geri kazanma ve koruma girişiminde otofajiye destekler (Allen & ark., 2020). GCN-2/ATF-4 yolunun aynı zamanda yağ asidi sentaz aktivitesini azaltırken lipolizi artırdığı bilinmektedir (Ampong & ark., 2020). Düşük aminoasit seviyelerinin karaciğerde lipid metabolizmasının düzenlenmesinde kilit bir rol oynayan peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör alfa (PPAR α) ekspresyonunu azalttığı rapor edilmiştir. PPAR α 'nın yukarı yönlü regülasyonu hepatosteatozun önlenmesinde olumlu bir etkiye sahiptir (Ampong & ark., 2020, Freidoony & Kong, 2014). Bu nedenle hastaların üç ana öğün ve gerektiğinde ara öğünler tüketerek uzun süreli açlıktan kaçınmaları önerilir. En uzun açlık süresinin gece olması nedeniyle gece ara öğünü ve kahvaltı tüketimine daha fazla önem verilmelidir. Yüksek proteinli (yaklaşık 20 gram) ve yüksek kalorili (günlük enerji ihtiyacının %30'u) kahvaltı tüketilmesinin bilişsel işlevler üzerinde faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir. Gece ara öğününde DZAA tüketilmesinin yağsız vücut kütleinde ve nitrojen dengesinde iyileşme ile güvenli ve uygun maliyetli bir müdahale olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte potansiyel yan etkiler arasında reflü, artan insülin direnci ve

uyku döngüsünde bozukluklar yer alır (Allen & ark., 2020, El Sherif & ark., 2019).

Protein sentezinin kritik düzenleyicileri olan lösin ve arginin gibi amino asitlerin diyetle yetersiz olması NAYKH'de zayıf kas fonksiyonuna katkıda bulunabilir (Kim & ark., 2019). Lösin kas protein sentezinin uyarılmasını sağlayan en güçlü aminoasittir (Arrese & ark., 2022). Lösin GCN2 aktivitesinin inhibisyonu yoluyla hiperamonyemi indüklü mTORC sinyalinin baskılanmasını tersine çevirebilir (Allen & ark., 2020). Arginin ise kas dokusuna kan akışını artıran ve yağ asidi oksidasyonunu destekleyen bir aminoasittir (Zambon Azevedo & ark., 2022).

Enerji alımının kısıtlanması NAYKH hastalarında vücut ağırlık kaybı sağlamasının yanında metabolik profilde de olumlu değişimler sağlar (Chakravarty & ark., 2020). Bununla birlikte enerji kısıtlaması, enerji açığını telafi etmek için kas proteininin parçalanmasına neden olabilir (Bu, 2022). Sarkopenik obezitesi olan hastalarda kas kütlesini koruyup yağ kütlesinde azalma sağlayabilmek için orta derecede hipokalorik bir diyet (günlük enerji gereksiniminin 500-800 kcal altında) önerilmektedir (El Sherif & ark., 2019). Kanıtlar, yüksek sodyum içeren diyetin endojen fruktoz üretimini teşvik ederek sarkopeni ve yağlı karaciğer hastalığına yol açabilen leptin direncini hızlandırdığını desteklemektedir. Ayrıca artmış sodyum alımının insülin direnci için bir risk faktörü olduğu, proinflamatuvar sitokinleri modüle ederek karaciğer fibrozunu aktive edebileceği bildirilmiştir (Han & ark., 2023). Alkolün kas gücü ve fonksiyonu üzerindeki bileşik etkisi nedeniyle sarkopeni varlığında alkol alımından uzak durulmalıdır (El Sherif & ark., 2019).

D vitamini reseptörü, karaciğer ve iskelet kasları da dahil olmak üzere çeşitli hücrelerden eksprese edilir. D vitamini pankreas ve hedef dokularda insülin reseptörlerinin ekspresyonunu düzenler. Kasta, miyoblast proliferasyonu ve farklılaşmasında, iskelet kası büyümesinde ve inflamasyonun baskılanmasında önemli bir rol oynar. NAYKH’de D vitamini eksikliği, inflamasyon aracılı yolların teşvik edilmesi ve karaciğer fibrozunun şiddetlenmesi yoluyla hastalığın kötüleşmesine katkıda bulunur (Mikolasevic & ark., 2020, Zambon Azevedo & ark., 2022). Obezite varlığından bağımsız olarak sarkopenili bireylerde D vitamini seviyelerinin oldukça düşük olduğu, D vitamini takviyesinin sarkopeniyi iyileştirebileceği rapor edilmiştir (Zambon Azevedo & ark., 2022). Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) rehberinde tüm kronik karaciğer hastalarının plazma D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi ve D vitamini eksikliği olan hastaların oral D vitamini takviyesi alması önerilmektedir (European Association for the Study of the Liver [EASL], 2018). Bir antioksidan olan C vitamini de hem sarkopeni hem de NAYKH’nin patofizyolojik süreçlerinde önemli bir ajandır. Diyetle alınan ve dolaşımdaki C vitamini seviyelerinin iskelet kası kütlesi ile pozitif yönde ilişkili olduğu bildirilmiştir (Lewis & ark., 2020). NAYKH hastalarında ise C vitamini takviyesinin karaciğer fonksiyon testlerini, glukoz metabolizmasını ve adiponektin seviyelerini iyileştirdiği gözlenmiştir (He & ark., 2021).

Omega-3 yağ asitlerinin hepatik lipit metabolizması, yağ asidi oksidasyonu ve pro-inflamatuar yolların baskılanmasındaki rolleri nedeniyle karaciğer yağlanmasına karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (Kargulewicz, Stankowiak-Kulpa & Grzymisławski,

2014). Ayrıca mevcut veriler haftada 2 porsiyon omega-3 açısından zengin yağlı balık (somon, sardalya, uskumru, ton balığı gibi) tüketiminin kas anabolizmasını destekleyebileceğine işaret etmektedir (Therdyothin, Phiphophatsanee & Isanejad, 2023).

Kalsiyum eksikliği hiperinsülinemi ve hepatosteatoz gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (Ali & Petrovsky, 2019). Sistemik derleme çalışmasında ise bu mineralin kas kütleini pozitif yönde etkilediği ve sarkopeninin önlenmesine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (van Dronkelaar & ark., 2018).

Kronik karaciğer hastalığında sarkopeni tedavisi için L-karnitin kullanımının faydalı olabileceği önerilmiştir. L-karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyon için mitokondriye taşınmasından sorumlu bir amindir. Bu durum adenozin trifosfat (ATP) üretiminde artış sağlar (Allen & ark., 2020). Hiperamonyemi trikarboksilik asit döngüsüne müdahale ederek ATP ve kas protein sentezinin azalmasına neden olur (Iwaki & ark., 2023). Hiperamonyemi varlığında kanda artan amonyağın oluşturabileceği nörotoksisiteyi önlemek amacıyla iskelet kasına amonyak girişi artmaktadır (Allen & ark., 2020). Bu nedenle NAYKH sirozu olan hastalarda sarkopeni varlığı, ensefalopati gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (El Sherif & ark., 2019). NAYKH sirozu olan hastalarda L-karnitin takviyesinin, kas krampları ve yorgunlukta iyileşmenin yanı sıra amonyak seviyesinde azalma sağladığı, kas kaybının baskılanmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Allen & ark., 2020).

3. Sarkopeni ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ilişkisine yönelik çalışmalar

Tip 2 diyabeti olan 4210 katılımcı ile yürütülen kesitsel bir çalışmada sarkopenisi olan erkeklerde sarkopenisi olmayan erkeklerle kıyasla NAYKH görülme riski 1.58 kat daha yüksek bulunurken kadınlarda böyle bir ilişki gözlenmemiştir (Seo & ark., 2019). Tip 2 diyabetli hastalarla yapılan bir başka çalışmada da iskelet kası kütle indeksi erkeklerde hepatosteatoz derecesi ile anlamlı şekilde negatif ilişkili bulunurken kadınlarda bu ilişki gözlenmemiştir (Hashimoto & ark., 2016). New York'ta 166 katılımcı ile yapılan bir çalışmada NAYKH olan hastaların kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı şekilde daha düşük psoas ve lomber kas kütlelerine sahip olduğu bulunmuştur (Yerragorla & ark., 2020). Yirmi-60 yaş arası 3510 katılımcı ile yürütülen bir çalışmada her iki cinsiyet için de sarkopenisi olanlarda sarkopenisi olmayanlara kıyasla karaciğer yağlanması derecesi anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (Dai & ark., 2021). Bir başka çalışmada ise iskelet kası kütle indeksinin en düşük çeyrekliğinde en yüksek çeyrekliğine kıyasla NAYKH görülme riski 5.16 kat daha yüksek bulunmuştur (Hong & ark., 2014).

El kavrama gücü üst ekstremitelerin kas kuvvetinin basit, non-invaziv bir belirteçidir. Geniş bir örneklem üzerinde yapılan bir çalışmada el kavrama gücünün en yüksek çeyrekliğinde en düşük çeyrekliğine kıyasla NAYKH görülme riski %33 daha düşük bulunmuştur (Meng & ark., 2016). Post menopozal kadınlar ve 50 yaş üzeri erkekler ile yapılan bir çalışmada NAYKH olan erkeklerde ve kadınlarda düşük kas gücüne sahip olma riski NAYKH olmayanlara kıyasla sırasıyla 2.51 ve 2.34 kat daha yüksek

bulunmuştur (Kim & ark., 2019). Kesitsel bir çalışmada el kavrama gücü ile hepatik steatoz indeksi arasında negatif bir ilişki gözlenmiştir (Lee & ark., 2022). Güney Koreli 19-80 yaş arası 8000 katılımcı ile yürütülen bir çalışmada el kavrama gücündeki bir standart sapmalık azalmanın NAYKH görülme riskini %47 artırdığı bildirilmiştir (Lee, 2018). Kesitsel bir çalışmada her iki cinsiyet için de düşük kas kütlesi NAYKH görülme riski ile bağımsız şekilde pozitif ilişkili bulunmuştur. Ancak düşük kas gücü sadece erkeklerde NAYKH ile bağımsız şekilde ilişkili bulunmuştur. Genetik yatkınlık ve farklı yaşam tarzlarına ek olarak, yaşla birlikte bazal hormon seviyelerinde görülen değişimlerin erkekler ve kadınlar arasında bu zıt sonuca yol açabileceği bildirilmiştir (Wang & ark., 2021).

Sarkopeninin NAYKH'nin histolojik şiddeti ile ilişkisini incelemek amacıyla yapılan çalışmalarda sarkopeninin karaciğer yağlanması derecesinde artış ve ileri evre fibroz riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Cruz & ark., 2019, Koo & ark., 2017, Wijarnpreecha & ark., 2019). Sarkopeni ileri evre NAYKH'nin yanı sıra mortalite için de bağımsız bir risk faktörüdür. Yirmi sekiz bin bireyin yaklaşık 7 yıl süreyle izlendiği prospektif bir çalışmada NAYKH ve sarkopenisi olan hastaların her iki hastalığı da bulunmayanlara göre 2.18 kat daha fazla dönemsel ölüm riski taşıdığı bulunmuştur (Moon, Koo & Kim, 2021). Bir başka çalışmada ise NAYKH ve sarkopenisi olmayanlara kıyasla her iki hastalığı da olanlarda yaklaşık 15 yıllık takip süresinde kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm riski 2.17 kat daha yüksek bulunmuştur. Ancak NAYKH'nin sarkopenisi olmayan bireylerde tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler mortalite açısından bir risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (Sun & ark., 2021). Prospektif bir

başka çalışmada NAYKH popülasyonunda sarkopeni varlığı kardiyak-spesifik mortalite oranında %320 artışla ilişkilendirilmiştir (Golabi & ark., 2020).

Beslenme ve besin öğelerinin bu iki hastalık arasındaki ilişkide oynadığı rolü inceleyen bazı çalışmalar da mevcuttur (Himoto & ark., 2020, Han & ark., 2023, Bu, 2022). Yapılan bir çalışmada NAYKH olan erkeklerde enerji alımının el kavrama gücü ile anlamlı bir pozitif ilişkiye sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca NAYKH hastalarında her iki cinsiyet için de el kavrama gücünün en düşük çeyrekliğinden en yüksek çeyrekliğine doğru gidildikçe günlük protein alımı (gram) ve enerjinin yağdan gelen yüzdesinin anlamlı şekilde artış, günlük karbonhidrat alımının (gram) ise anlamlı şekilde azalış eğiliminde olduğu görülmüştür (Bu, 2022). Bir başka çalışmada yüksek sodyum alımının NAYKH ve sarkopeni riskini önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir (Han & ark., 2023). NAYKH hastalarıyla yapılan bir çalışmada mevcut tüketimden daha düşük protein ve yağ alımı yoluyla toplam enerji alımının azaltılmasının 6 aylık takip süresi sonunda karaciğer işlev bozukluklarını iyileştirdiği ancak iskelet kası kütlesini de azalttığı bulunmuştur. Buna karşın karbonhidrat ve yağ alımının sınırlandırılması yoluyla toplam enerji alımının azaltılmasının NAYKH hastalarında iskelet kası kütlesini değiştirmeden serum alanin aminotransferaz seviyeleri ve vücut yağ kütlesini anlamlı şekilde azalttığı bildirilmiştir. Başlangıçtaki lösin, protein ve karbonhidrat alımı ile serum çinko ve D vitamini seviyelerinin ise iskelet kası kütle indeksi ile anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır (Himoto & ark., 2020). Elli yaş üzeri 5396 katılımcı ile yürütülen bir çalışmada düşük serum D vitamini seviyelerinin erkeklerde

sarkopeni, NAYKH ve NAYKH hastalarında sarkopeni riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Kadınlarda ise D vitamini seviyeleri sarkopeni ile ilişkili bulunurken NAYKH ile ilişkili bulunmamıştır (Hong & ark., 2022). NAYKH hastalarında protein alımı ve sarkopeni ilişkisini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada düşük protein alan grupta (<0.8 g/kg/gün) yüksek protein alan gruba (>1.2 g/kg/gün) kıyasla sarkopeni riski anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (Hong & ark., 2021). Yüksek fruktoz içeriğine sahip batı tarzı bir diyetin 16 hafta boyunca uygulanmasının farelerde karaciğer trigliserit içeriğini artırdığı, kas liflerinin boyutunu ve kas gücünü azalttığı bulunmuştur. Ayrıca 16 haftalık müdahalenin sonunda inflamatuvar belirteçlerde anlamlı değişimler gözlenmezken IGF-1 seviyelerinin azaldığı, hormon seviyesindeki bu azalmanın NAYKH ile ilişkili sarkopeninin patogenezinde rol oynayabileceği rapor edilmiştir (Cabrera & ark., 2016).

4. Sonuç

Sarkopenin önlenmesi ve tedavisi NAYKH seyri açısından önemli bir role sahiptir. NAYKH'de kas kütlesi ve kas gücünün değerlendirilmesi ciddi klinik sonuçlar açısından daha yüksek risk altında olan hastaları tanımlamaya izin verecektir. Şu anda NAYKH veya sarkopeni için onaylanmış bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. NAYKH'de sarkopeni yönetimi beslenme, fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişikliklerini optimize etmeyi içerir. Bu nedenle tedavinin hepatolog, diyetisyen ve fizyoterapisti içeren multidisipliner bir ekiple yürütülmesi önemlidir.

NAYKH'de ağırlık kaybının derecesi, karaciğer histolojisindeki iyileşme derecesi ile orantılıdır. Ancak NAYKH'de

sarkopeni prevalansının artmış olması nedeniyle bu hasta grubunda düşük enerjili diyet uygulamasına dikkatle yaklaşılmalıdır. Diyet müdahaleleri sırasında hastaların vücut ağırlığı ve karaciğer fonksiyon testlerinin yanı sıra iskelet kası kütleindeki değişimler de takip edilmelidir. Sarkopeniyi önlemek için diyetle yeterli protein alımının sağlanmasına dikkat edilmelidir. Hastalarda yetersizlik mevcutsa D vitamini takviyesi yapılmalıdır. İnsülin direnci NAYKH ve sarkopeni yönetiminin ayrılmaz bir parçası olduğundan, glikoz intoleransı veya diyabeti olanlarda glisemik kontrolün optimize edilmesi önemlidir. Diyetin sodyum içeriğinin azaltılması da kardiyovasküler hastalık riskine karşı hassas olan NAYKH ve sarkopenili hastalarda uygun diyet müdahalesinin sağlanması açısından faydalı olacaktır.

Kaynakça

Ali, E. S., & Petrovsky, N. (2019). Calcium Signaling As a Therapeutic Target for Liver Steatosis. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 30(4), 270–281.

Allen, S. L., Quinlan, J. I., Dhaliwal, A., Armstrong, M. J., Elsharkawy, A. M., Greig, C. A. ... Breen, L. (2021). Sarcopenia in chronic liver disease: mechanisms and countermeasures. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 320(3), G241-G257.

Ampong, I., Watkins, A., Gutierrez-Merino, J., Ikwuobe, J. ve Griffiths, H. R. (2020). Dietary protein insufficiency: an important consideration in fatty liver disease? *Br J Nutr*, 123(6), 601-609.

Arrese, M., Cabello-Verrugio, C., Arab, J. P., Barrera, F., Baudrand, R., Guarda, F. J. ... Cabrera, D. (2022). Sarcopenia in the setting of nonalcoholic fatty liver. *Metab Target Organ Damage*, 2(1), 1-23.

Bu, S. Y. (2022). Association of energy intake with handgrip strength in Korean adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Nutr Health*, 55(6), 684-698.

Cabrera, D., Ruiz, A., Cabello-Verrugio, C., Brandan, E., Estrada, L., Pizarro, M. ... Arrese, M. (2016). Diet-induced nonalcoholic fatty liver disease is associated with sarcopenia and decreased serum insulin-like growth factor-1. *Dig Dis Sci*, 61(11), 3190-3198.

Chakravarthy, M. V., Waddell, T., Banerjee, R. ve Guess, N. (2020). Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease: Current perspectives. *Gastroenterol Clin North Am*, 49(1), 63-94.

Cruz, J. F., Ferrari, Y. A. C., Machado, C. P., Santana, N. N., Mota, A. V. H. ve Lima, S. O. (2019). Sarcopenia and severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol*, 56(4), 357-360.

Dai, S., Guo, W., Shu, D. ve Chen, F. (2021). Sarcopenia associated with nonalcohol fatty liver disease (NAFLD) and fibrosis among adults in the United States: National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES 2017–2018). *Gut*, 70(Suppl 2), A1-A150.

El Sherif, O., Dhaliwal, A., Newsome, P. N. ve Armstrong, M. J. (2020). Sarcopenia in nonalcoholic fatty liver disease: new challenges for clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 14(3), 197-205.

European Association for the Study of the Liver (EASL). (2018). EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*, 1-22.

Freidoony, L. ve Kong, I. D. (2014). Practical approaches to the nutritional management of nonalcoholic fatty liver disease. *Integr Med Res*, 3(4), 192-197.

Golabi, P., Gerber, L., Paik, J. M., Deshpande, R., de Avila, L. ve Younossi, Z. M. (2020). Contribution of sarcopenia and physical inactivity to mortality in people with non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep*, 2(6), 1-12.

Gonzalez, A., Valero-Breton, M., Huerta-Salgado, C., Achiardi, O., Simon, F. ve Cabello-Verrugio, C. (2021). Impact of exercise training on the sarcopenia criteria in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Transl Myol*, 31(1), 1-15.

Han, E., Kim, M. K., Im, S. S., Kim, H. S., Kwon, T. K. ve Jang, B. K. (2023). High sodium intake, as assessed by urinary sodium excretion, is associated with nonalcoholic fatty liver disease or sarcopenia. *Gut Liver*, 17(3), 456-465.

Hashimoto, Y., Osaka, T., Fukuda, T., Tanaka, M., Yamazaki, M. ve Fukui, M. (2016). The relationship between hepatic steatosis and skeletal muscle mass index in men with type 2 diabetes. *Endocr J*, 63(10), 877-84.

He, Z., Li, X., Yang, H., Wu, P., Wang, S., Cao, D. ... Luo, X. (2021). Effects of Oral Vitamin C Supplementation on Liver Health and Associated Parameters in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *Frontiers in nutrition*, 8, 745609.

Himoto, T., Miyatake, K., Maeba, T. ve Masaki, T. (2020). Verification of the nutritional and dietary factors associated with skeletal muscle index in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 1-10.

Hong, H. C., Hwang, S. Y., Choi, H. Y., Yoo, H. J., Seo, J. A., Kim, S. G. ... Choi, K. M. (2014). Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology*, 59(5), 1772-8.

Hong, J., Shin, W. K., Lee, J. W. ve Kim, Y. (2021). Relationship between protein intake and sarcopenia in the elderly with nonalcoholic fatty liver disease based on the fourth and fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Metab Syndr Relat Disord*, 19(8), 452-459.

Hong, J., Shin, W. K., Lee, J. W., Lee, S. Y. ve Kim, Y. (2022). Associations of serum vitamin D level with sarcopenia, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and sarcopenia in NAFLD among people aged 50 years and older: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey IV-V. *Metab Syndr Relat Disord*, 20(4), 210-218.

Iwaki, M., Kobayashi, T., Nogami, A., Saito, S., Nakajima, A. ve Yoneda, M. (2023). Impact of sarcopenia on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*, 15(4), 1-13.

Kalafati, I. P., Borsa, D., Dimitriou, M., Revenas, K., Kokkinos, A. ve Dedoussis, G. V. (2019). Dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease in a Greek case-control study. *Nutrition*, 61,105-110.

Kargulewicz, A., Stankowiak-Kulpa, H., & Grzymisławski, M. (2014). Dietary recommendations for patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Przegląd gastroenterologiczny*, 9(1), 18–23.

Kashiwagi, K., Takayama, M., Fukuhara, K., Shimizu-Hirota, R., Chu, P. S., Nakamoto, N. ... Kanai, T. (2020). A significant association of non-obese non-alcoholic fatty liver disease with sarcopenic obesity. *Clin Nutr ESPEN*, 38, 86-93.

Kim, B. J., Ahn, S. H., Lee, S. H., Hong, S., Hamrick, M. W., Isales, C. M. ... Koh, J.-M. (2019). Lower hand grip strength in older adults with non-alcoholic fatty liver disease: a nationwide population-based study. *Aging (Albany NY)*, 11(13), 4547-4560.

Koo, B. K., Kim, D., Joo, S. K., Kim, J. H., Chang, M. S., Kim, B. G. ... Kim, W. (2017). Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *J Hepatol*, 66(1), 123-131.

Lee, K. (2018). Relationship between handgrip strength and nonalcoholic fatty liver disease: Nationwide surveys. *Metab Syndr Relat Disord*, 16(9), 497-503.

Lee, Y. H. ve Kim, S. U. (2020). Sarcopenia: an emerging risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int*, 14(1), 5-7.

Lee, S. B., Kwon, Y. J., Jung, D. H. ve Kim, J. K. (2022). Association of muscle strength with non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults. *Int J Environ Res Public Health*, 19(3), 1-10.

Lewis, L. N., Hayhoe, R. P. G., Mulligan, A. A., Luben, R. N., Khaw, K. T., & Welch, A. A. (2020). Lower Dietary and Circulating Vitamin C in Middle- and Older-Aged Men and Women Are Associated with Lower Estimated Skeletal Muscle Mass. *The Journal of nutrition*, 150(10), 2789–2798.

Li, A. A., Ahmed, A. ve Kim, D. (2019). Impact of sarcopenia on the progression of nonalcoholic fatty liver disease: a frequently forgotten association. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 8(3), 260-261.

Li, C. W., Yu, K., Shyh-Chang, N. G., Li, G. X., Jiang, L. J., Yu, S. L., ... Li, D. J. (2019). Circulating factors associated with sarcopenia during ageing and after intensive lifestyle intervention. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 10(3), 586-600.

Li, A. A., Kim, D. ve Ahmed, A. (2020). Association of sarcopenia and NAFLD: An overview. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 16(2), 73-76.

Mahan, K. L. ve Raymond, J. L. (2017). *Krause's Food& The Nutrition Care Process* (Fourteenth Edition). Canada: Elsevier Inc.

Markova, M., Pivovarova, O., Hornemann, S., Sucher, S., Frahnw, T., Wegner, K. ... Pfeiffer, A. F. H. (2017). Isocaloric diets high in animal or plant protein reduce liver fat and inflammation in individuals with type 2 diabetes. *Gastroenterology*, 152(3), 571-585.

Meng, G., Wu, H., Fang, L., Li, C., Yu, F., Zhang, Q., ... Niu, K. (2016). Relationship between grip strength and newly diagnosed nonalcoholic fatty liver disease in a large-scale adult population. *Sci Rep*, 6, 1-7.

Mikolasevic, I., Pavic, T., Kanizaj, T. F., Bender, D. V., Domislovic, V. ve Krznaric, Z. (2020). Nonalcoholic fatty liver disease and sarcopenia: Where do we stand? *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 1-12.

Moon, J. H., Koo, B. K. ve Kim, W. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease and sarcopenia additively increase mortality: a Korean nationwide survey. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 12(4), 964-972.

Oliveira, C. P., de Lima Sanches, P., de Abreu-Silva, E. O. ve Marcadenti, A. (2016). Nutrition and physical activity in nonalcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Res*, 2016, 1-13.

Seo, D. H., Lee, Y. H., Park, S. W., Choi, Y. J., Huh, B. W., Lee, E. ... Cha, B.-S. (2020). Sarcopenia is associated with non-alcoholic fatty liver disease in men with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 46(5), 362-9.

Sun, X., Liu, Z., Chen, F. ve Du, T. (2021). Sarcopenia modifies the associations of nonalcoholic fatty liver disease with all-cause and cardiovascular mortality among older adults. *Sci Rep*, 11(1), 1-10.

Therdyothin, A., Phiphophatsanee, N., & Isanejad, M. (2023). The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Sarcopenia: Mechanism of Action and Potential Efficacy. *Marine drugs*, 21(7), 399.

Tovo, C. V., Fernandes, S. A, Buss, C. ve de Mattos, A. A. (2017). Sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease: Is there a relationship? A systematic review. *World J Hepatol*. 9(6), 326-332.

van Dronkelaar, C., van Velzen, A., Abdelrazek, M., van der Steen, A., Weijs, P. J. M., & Tieland, M. (2018). Minerals and Sarcopenia; The Role of Calcium, Iron, Magnesium, Phosphorus, Potassium, Selenium, Sodium, and Zinc on Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Older Adults: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(1), 6–11.e3.

Wang, Y. M., Zhu, K. F., Zhou, W.J., Zhang, Q., Deng, D. F., Yang, Y. C. ... Yang, Y. M. (2021). Sarcopenia is associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in Zhejiang Province, China: a cross-sectional observational study. *BMC Geriatr*, 21(1): 1-9.

Wijarnpreecha, K., Kim, D., Raymond, P., Scribani, M. ve Ahmed, A. (2019). Associations between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in the USA. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 31(9), 1121-1128.

Yaman, M., Kişimiroğlu, C., Uğur, H., Belli, İ. ve Özgür, B. (2020). Aşırı beslenmeye bağlı oluşan insülin direncinin biyokimyasal gelişimi ve AMP-ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK)'ın fonksiyonu. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 20, 67-76.

Yerragorla, P., Nepal, P., Nekkalapudi, D., Andreias, L., Ahmed, S., Dabas, R. ... Bergasa, N. V. (2020). Prevalence of sarcopenia in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol Open Access*, 11(4), 153-155.

Zambon Azevedo, V., Silaghi, C. A., Maurel, T., Silaghi, H., Ratzu, V. ve Pais, R. (2022). Impact of sarcopenia on the severity of the liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Front Nutr*, 8, 1-17.

BÖLÜM VII

Otizm Spektrum Bozukluğunda Mikrobiyota, Probiyotikler ve Prebiyotikler

İlayda TEKSÖZ¹
Ali Emrah BIYIKLI²

Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OBS); sosyal iletişim ve etkileşimde kalıcı eksiklikler görülen nörogelişimsel bir bozukluktur. Bu hastalığa sahip bireyler; sosyal ve duygusal karşılık vermede, sözlü ve sözsüz iletişimsel davranışlarda, ilişki geliştirme, sürdürme ve anlamada eksikliklere sahiptir. Aynı zamanda bu bireylerin davranışları, ilgi alanları ve aktiviteleri kısıtlı-tekrarlayıcı olma eğilimindedir. Bu bireylerde kalıplaşmış ve tekrarlayıcı motor hareketler, nesne kullanımı ya da konuşmalar, aynılıkta ısrar, rutinlere esnek olmayan bir bağlılık, olağan dışı nesnelere

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Orcid: 0009-0005-4086-3788

² Doktor Öğretim Üyesi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Orcid: 0000-0003-2254-2348

odaklanmada kısıtlılık, duyuşal girdi veya çevresel olaylara hiper/hipoaktivite görülebilir. Bu hastalığın ciddiyeti; sosyal iletişim ve davranışlara gereken desteğin miktarına göre belirlenir. Otizm belirtileri erken gelişimsel dönemde mevcuttur ancak her zaman tam olarak ortaya çıkmayabilir veya maskelenebilir (APA,2013). Amerika’da her 36 çocuktan biri otizmlidir. Yıllar içinde OSB’nun erken tanılanmasında olumlu değışiklikler olurken COVID-19 pandemisi bu erken tanılamayı çarpıcı şekilde azaltmıştır. Otizmin tanılanma olasılığı küçük yaş çocuklarda daha yüksektir. Ayrıca tanı konulma olasılığı erkek çocuklarda kız çocuklarına göre 4 kat daha fazladır (Shaw&ark.,2023, Maenner&ark.,2023).

Son zamanlarda otizmle ilgili yapılan çalışmaların bazıları otizm ve mikrobiyota ilişkisine odaklanmaktadır (Lewandowska, Figlerowicz&Mazur, 2023).

Mikroorganizmalar yüzyıllardır bilim insanların ilgisini çekmektedir. Eskiden sadece zararlı etkileri bilinen ve sadece mikroskopla görüntülenebilen mikroorganizmalar; gelişen teknoloji, teknikler ve son yirmi yılda yapılmış çalışmalarla çok daha farklı kazanımlara kapı açmıştır. Bu kazanımlardan biri de mikrobiyota kavramının ortaya çıkmasıdır. Mikrobiyota; mikrobiyal topluluklardan oluşur. Bu mikrobiyal topluluklar; bağırsaklar, cilt, meme kanalları, solunum yolu hatta son kanıtların desteklediği gibi dolaşım dahil hemen hemen tüm vücut bölümlerinde kolonize olur. Bu topluluklar dinamiktir. Temelde, çevresel ve genetik olarak şekillendirilmiş duyarlı koşullar altında homeostazdan hastalıkların ilerlemesine kadar geniş bir alanda rol oynarlar. Sindirim ve fermentasyon, besin emiliminin uyarılması, endokrin regülasyon, vitamin üretimi, bağışıklık yanıtının hazırlanması rol oynadıkları

alanların bazılarıdır. İntestinal mikrobiyota; insan vücudundaki hücre sayısı kadar mikrobiyal hücre bulundurur ve bu hücreler insan hücrelerine kıyasla 100-150 kat daha fazla genetik çeşitliliğe sahiptir. İntestinal mikrobiyotanın sahip olduğu bu muazzam genetik kapasite ve mikrobiyotanın etkili olduğu olaylar bu alana ilgiyi daha da arttırmıştır. Bu alanda yapılan araştırmalar hem yıllık olarak toplanan ampirik veri miktarında hem de metodolojik yaklaşımlardaki sürekli iyileştirmeler yoluyla gelişmeye devam etmektedir (Pierre,2022).

İnsan-mikroorganizma tanışması yaşamın erken dönemlerinde başlar. Doğum öncesi dönemde anne kaynaklı ilk mikroorganizmalar vücuda alınır. Daha sonra doğum ve emzirme sırasında karşılaşılan maternal mikroorganizmalar mikrobiyota oluşumunu destekler. Gelişmekte olan mikrobiyota yaşamın ilk 3 yılında kendi evrimine uğrar. Bu süre zarfında mikrobiyotanın daha stabil kalacak kısmı kurulur. Doğum şekli yenidoğanın mikrobiyota gelişiminde etki gösteren önemli faktörlerdendir. Sezaryen doğum ile doğan bebekler, yetişkin mikrobiyotasında baskın ve çekirdek (daha stabil) olan türlerle daha geç tanışmaktadır. Bu bebekler sonraki hayatlarında alerji, astım ve diyabet gibi hastalıklarla daha sık karşılaşmaktadır. Annenin gebelik yaşı, bebeğin doğum zamanı gibi faktörler de mikrobiyotayı etkilemektedir. Bunlara ek olarak genetik ve çevresel faktörler de çekirdek mikrobiyotanın oluşumunda rol oynamaktadır. Genetik geçmişimizden farklı olarak intestinal mikrobiyota yaşamın ilk iki yılında ve muhtemelen hamilelik boyunca doğum öncesi diyet yoluyla değiştirilebilir olduğundan bağırsak mikrobiyotası ile konakçı arasındaki erken

etkileşimi anlamak özellikle bebekler ve küçük çocuklar için yeni terapötik müdahale yolları açmaktadır (Borre&Moloney,2014).

İntestinal mikrobiyota insandan insana büyük değişimler göstermesine rağmen yapılan çalışmalarla nispeten stabil olan birkaç yüz mikroorganizma grubu ortaya konulmuştur. Bu gruplardan en baskınları; *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* 'lerdir. Daha sonra *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* ve diğer türler gelmektedir (Eckburg&ark.,2005, Matsuki&Li,2014). Yapılan çalışmalar bu mikroorganizmalar ile insan arasındaki ilişkinin sadece kommensalite değil, daha çok iki tarafında yarar gördüğü simbiyotik bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu ilişkide mikroorganizmalar; sindirilmemiş polisakkaritlerin fermentasyonu, biyoasit bileşiklerinin sentezi ve dönüşümü, bağışıklık sisteminin olgunlaşması, patojenik enfeksiyonlardan koruma, intestinal morfoloji ve anjiyogenezin değişimi, enerji homeostazı, adiposit üretimi (dolayısıyla obezite) ve konağının davranışlarını etkileyici rollere sahiptir (Matsuki&Li,2014).

İntestinal mikrobiyotanın konağın davranışları üzerine etkili olduğu ilk olarak 2004 yılında Backhed ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; mikroorganizma barındırmayan (MB) fareler ile konvansiyonel (K) farelerin lokomotor aktiviteleri arasındaki farklılıkla gözlemlenmiştir (Backhed&ark.,2004). Daha sonra 2011 yılında Heijtz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; GF fareler ile belirli patojenlerden arındırılmış, normal mikrobiyotaya sahip (NMS) farelerin anksiyete benzeri davranışları ve motor aktiviteleri detaylı olarak ölçülerek davranışsal farklılıkları karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda MB farelerin NMS farelere göre motor aktivitelerinin yüksek ve anksiyete benzeri

davranışlarının az olduğu bulunmuştur. MB farelerin yaşamlarının erken döneminde bağırsak mikrobiyotasına maruz kalması durumunda bu farklılığın kaybolduğu ve NMS fareler ile benzer davranışlar gösterdikleri belirtilmiştir. Mikrobiyota kolonizasyonunun motor kontrol ve anksiyete benzeri davranışlarında rol alan nöronları etkilediği gösterilmiştir (Heijtz&ark.,2011). Bu ve benzeri çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının nöronlar, beyin gelişimi, çeşitli psikiyatrik davranışlar üzerinde etkili olduğunu göstermiş ve bu alanda yeni çalışmaların devamlılığını sağlamıştır (Matsuki&Li,2014).

2019 yılında Sharon ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; OSB olan ve tipik gelişime sahip insan donörlerden alınan bağırsak mikrobiyotası GF farelere nakledilmiştir. OSB olan bireylerin mikrobiyotası ile kolonize edilen fareler otizm benzeri tekrarlayıcı davranışlar göstermiş ve sosyal iletişim-etkileşimleri bozulmuştur (Sharon&ark.,2019). 2017 yılında Kang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 18 OSB olan çocuğa mikrobiyota transfer terapisi uygulanmıştır. Bu çalışmanın 2019 yılında yayınlanan takip raporunda gastrointestinal sistem semptomlarındaki çoğu iyileşmenin tedaviden 2 yıl sonra bile korunduğu ve otizmle ilgili semptomların tedavi bitiminden sonra daha da iyileştiği bildirilmiştir (Kang&ark.,2017, Kang&ark.,2019). Bunlar gibi birçok çalışmadan elde edilen sonuçlardan yola çıkılarak OSB olan bireylerin bağırsak mikrobiyotasında çeşitli değişiklikler olduğu ve bu değişikliklerin hem gastrointestinal hem nörodavranışsal semptomlar üzerinden bireyleri etkilediği görülmektedir (Fattorusso&ark.,2019).

Bu kitap bölümünde; OSB'na sahip çocuklarda tespit edilen mikrobiyota değişiklerine, probiyotik ve prebiyotiklerin mikrobiyota üzerindeki etkilerine ve OSB'na sahip bireylerde probiyotik, prebiyotik takviyesi ile elde edilen sonuçlara yer verilmiştir.

Otizmde Mikrobiyota Değişimleri

Tablo 1'de görüldüğü gibi yapılan çeşitli çalışmalar; dışkı mikrobiyotasını çeşitli yöntemlerle incelenerek OSB'na sahip çocukların mikrobiyotasının sağlıklı çocuklardan farklı olduğunu ve belirli bakteri gruplarında değişiklikler olduğunu göstermektedir.

Finegold ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; otizimli ve sağlıklı çocukların dışkı mikroflorası incelenmiştir. Çalışmaya; 33 otizimli çocuk, 7 otizm belirtisi göstermeyen kardeş ve 8 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Katılımcıların dışkı örnekleri toplanmış ve bir pyrosekans (bTEFAP) işlemi kullanılarak dışkı örnekleri analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda otizimli çocukların dışkı mikroflorasında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Özellikle *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* filumları arasında önemli farklar saptanmıştır. Otizimli çocuklarda *Bacteroidetes* seviyeleri yüksek bulunurken, kontrol grubunda *Firmicutes* daha baskın bulunmuştur. *Desulfovibrio* türleri ve *Bacteroides vulgatus*, özellikle şiddetli otizme sahip çocukların dışkılarında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. *Actinobacterium* ve *Proteobacterium* filumları da otizm ve kontrol grupları arasında küçük ama anlamlı farklılıklar göstermiştir (Finegold&ark.,2010).

De Angelis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma; OSB olan çocukların dışkı mikrobiyotası ve metabolomunu sağlıklı çocuklarla karşılaştırmayı amaçlamıştır. Yaygın gelişimsel bozukluk (YGB) gösteren 10 çocuk, OSB olan 10 çocuk ve 10 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Çocukların yaşları 4-10 yaş arası olup, cinsiyet dağılımları 14 erkek, 16 kız şeklindedir. Çalışmada; bu çocukların dışkı örnekleri toplanmış, mikrobiyota ve metabolitler analiz edilmiştir. YGB ve OSB olan çocuklarda, sağlıklı gelişim gösteren çocuklara göre farklı mikrobiyota ve metabolit profilleri tespit edilmiştir. OSB olan çocuklarda, sağlıklı çocuklara göre *Clostridia*, *Bacteroidetes*, *Desulfovibrio* ve *Sutterella* türlerinde artış, *Firmicutes* ve *Verrucomicrobia* türlerinde azalma gözlemlenmiştir (De Angelis&ark.,2013).

Tomova ve arkadaşları tarafından Slovakya'daki otizmli çocukların gastrointestinal mikrobiyotasındaki değişiklikleri ve mikrobiyotanın otizm gelişimindeki rolünü belirlemek adına bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın katılımcıları; OSB olan 10 çocuk, 9 kardeş ve 10 sağlıklı çocuktan oluşmaktadır. Araştırma metodu olarak dışkıda gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) uygulanmıştır. Otizmli çocukların dışkı mikrobiyotasında *Bacteroidetes/Firmicutes* oranında azalma ve *Lactobacillus* türlerinin miktarında artış gözlemlenmiştir. Ayrıca, otizm şiddeti ile *Desulfovibrio* türlerinin miktarı arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (Tomova&ark.,2015).

Strati ve arkadaşları; dışkıda 16S rRNA prosekanslama yöntemi kullanarak sağlıklı çocuklar ve OSB olan çocukların dışkı mikrobiyotalarını karşılaştırmıştır. OSB olan bireylerde *Firmicutes/Bacteroidetes* oranında artış saptanmıştır. Ayrıca OSB

olan bireylerde, bağırsak mantar topluluğunun yapısında da farklılıklar bulunmuştur. Özellikle *Candida* cinsinin bolluğu, OSB olan bireylerde daha yüksek bulunmuştur. Kabızlık durumu, otistik ve nörotipik bireylerde farklı bağırsak bakteri dağılımlarıyla ilişkilendirilmiştir. Kabız otistik bireylerde *Escherichia/Shigella* ve *Clostridium* kümelerinin bolluğu yüksek bulunmuştur (Strati&ark.,2017).

Rose ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise; OSB olan ve gastrointestinal semptomları (GİS) bulunan çocukların bağışıklık yanıtları ve mikrobiyota profillerini incelenmiştir. 3-17 yaş aralığındaki çocuklar; OSB olan ve düzensiz bağırsak alışkanlıkları olan, OSB olan ancak GİS olmayan, tipik gelişim gösteren ve GİS olan ve tipik gelişim gösteren ve GİS olmayan çocuklar olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Katılımcılardan kan ve dışkı örnekleri toplanmış, periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC) izole edilmiş ve sitokin üretimi için uyarılmıştır. Dışkı örnekleri mikrobiyal kompozisyon analizi için kullanılmıştır. Mikrobiyom analizleri, OSB olan ve tipik gelişim gösteren çocuklar arasında GİS' na bağlı olarak mikrobiyal kompozisyonda farklılıklar olduğunu göstermiştir. *Bacteriodaceae*, *Lachnospiraceae*, *Prevotellaceae* ve *Ruminococcaceae* gruplarında GİS olan otizmlili çocuklarda, GİS olan sağlıklı çocuklara kıyasla artışlar tespit edilmiştir (Rose&ark.,2018).

Tablo 1.OSB’nda Mikrobiyota Değişimleri

ÇALIŞMA	ÜLKE	ÇALIŞMA GRUBU	METOT	OSB’NDA SONUÇ
Finegold ve ark. (2010)	ABD	33 OSB olan çocuk, 7 sağlıklı kardeş, 8 sağlıklı çocuk (2-13 yaş)	Dışkıda BTEFAP	<i>Bacteroides</i> , <i>Proteobacteria</i> <i>Desulfovibrio</i> artış↑, <i>Firmicutes</i> , <i>Actinobacteria</i> azalış↓
De Angelis ve ark. (2013)	İtalya	10 OSB olan çocuk,10 YGB olan çocuk,10 sağlıklı çocuk (4-10 yaş)	Dışkıda bTEFAP, 16S rRNA ve rDNA	<i>Clostridia</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Desulfovibrio</i> ve <i>Sutterella</i> artış ↑, <i>Firmicutes</i> ve <i>Verrucomicrobia</i> azalış↓
Tomova ve ark. (2015)	Slovakya	10 OSB olan çocuk,9 OSB olmayan kardeş,10 sağlıklı çocuk (Yaşlar gruPlarda farklı)	Dışkıda gerçek zamanlı PCR	<i>Bacteroides/ Firmicutes</i> azalış↓ <i>Lactobacillus spp</i> , <i>Disulfovibrio spp</i> artış↑
Strati ve ark. (2017)	İtalya	40 OSB olan çocuk,40 sağlıklı çocuk (Yaşlar gruPlarda farklı)	Dışkıda 16S rRNA prosekans-lama	<i>Firmicutes/ Bacteroides</i> artış↑
Rose ve ark. (2018)	ABD	21 OSB ve GİS (+),29 OSB ve GİS (-) ,7 sağlıklı ve GİS (+),34 sağlıklı ve GİS (-) (3-17 yaş)	Dışkıda 16S rRNA prosekans-lama	<i>Bacteriodaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Prevotellaceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i> artış ↑(GİS + grup)

Probiyotikler Mikrobiyotayı Nasıl Etkiler?

Probiyotik; kelime olarak Latince ve Yunancadan türetilmiştir. İlk tanımı 1965 yılında yapılmış olup yıllar içinde bu tanımlamalar değişmiştir. Probiyotik tanımlamalarda önceleri; mikroorganizmalarda büyümeyi sağlayan faktörler şeklinde ifadeler yer alırken daha sonra konak ve bağırsak kavramları, konağa fayda sağlayan canlı mikrobiyal yem, tek veya karışık mikroorganizma kültürü, mikrobiyal gıda takviyesi gibi kavramlar tanımlamalara dahil edilmiştir. 2000'lerin başlarında ise bu tanımlamalar daha da detaylandırılmış ve hastalık riskini azaltma, bağışıklık sistemini modüle etme, yarar sağlamak için yeterli miktarda olma gibi kavramlar çeşitli tanımlamalara dahil edilmiştir (Lee&Margolles,2009, El-Dalatony&Li,2020).

Probiyotikler; probiyotiğin tipi, günlük dozu, alım sıklığı, alım zamanı (yemek öncesi, sonrası, sonrası), alım şekli (fermente yiyecekler, içecekler, kapsül, toz vb.) gibi faktörler açısından çeşitli farklılıklarla insanlara uygulanmıştır. Bu uygulamalar probiyotiklerin insan sağlığında etkili olabilmesi için bazı koşullar gerektiğini ortaya çıkartmıştır. Probiyotiklerin gastrointestinal bölgede etkili olabilmesi için canlılığının önemli olduğu belirtilmiştir. Uygulama yönteminin etkisinin minimum olduğu ve dozajın probiyotik etkinliği üzerinde önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır. Probiyotiklerin mukozal reseptörlere iyi yapışması ve kolonize olabilmesi için öğünler arasında ve sıvı ortamda kullanılması önerilmektedir. Gastrointestinal koşullar tarafından denatüre olan probiyotiklerin daha yüksek dozlarda uygulanması gerektiği belirtilmektedir. Probiyotiklerin etkili dozları hakkında spesifik uygulamalar için daha fazla araştırma yapılması gerektiği

vurgulanmaktadır. Bu bilgiler, probiyotik etkilerinin mekanizmaları ve organizmalar ile konakçı arasındaki etkileşim konusunda önemli ipuçları sağlamaktadır (Lee&Margolles,2009).

Dünya sağlık örgütü yönergelerinin gösterdiği kanıtlara göre mikroorganizmaların probiyotik etkileri tür/suş seviyesinde olduğundan bu seviyede bir tanımlamaya ihtiyaç duyulmaktadır. Probiyotik olduğu varsayılan yeni suşların izolasyonu ve karakterizasyonu için bir prosedür uygulanmaktadır. Bu karakterizasyonda probiyotiklerin çeşitli fonksiyonel özellikler göstermeleri beklenmektedir. Bu özellikler arasında; gastrik koşullara yani asit ve safraya direnç, insan epitel hücreleri ve/veya mukusa bağlılık, potansiyel patojenlere karşı mikrobiyal aktivite, patojen tutunmanın değiştirilmesi veya inhibe edilmesi, immün sistem modülasyonu, safra tuz hidrolaz aktivite ve glikosidaz aktiviteler bulunmaktadır (Lee&Margolles,2009).

Probiyotik kullanımıyla intestinal mikrobiyotada gerçekleştirilen değişiklikler birçok insan ve hayvan hastalıklarının tedavisinde ön plana çıkmaktadır. Başlıca patentli probiyotik mikroorganizmalar; *Lactobacillus (acidophilus, paracasei, casei, plantarum, crispatus, reuteri, rhamnosus, gasseri, bulgaricus)*, *Bifidobacterium (longum, breve, catenulatum, bifidum ve animalis)* ve *S. Boulardii* gibi laktik asit bakterileri türleridir. *Bacillus (subtilis, coagulans, laterosporus)* ve *Enterococcus faecium* gibi mikroorganizmaların potansiyel kullanımı da ayrıca çalışılmıştır. Tüm bu mikroorganizmalar arasında en yaygın kullanılanları *Lactobacillus ve Bifidobacteria'* lardır (Lee&Margolles,2009, El-Dalatony&Li,2020).

Lactobacillus cinsine ait suşlar, bağırsak mikrobiyotasını doğrudan etkileyerek mukozal bariyerlerin etkinliğini artırır ve patojenlerin mukozal bariyerlerden geçmesini engeller. Bu sayede bağışıklık tepkisinin korunmasına yardımcı olarak, gastrointestinal sisteme ait çeşitli hastalıkların tedavisine katkı sağlarlar (El-Dalatony&Li,2020). Bu bakteri cinsine ait *Lactobacillus acidophilus* NCFM suşunun intestinal mikrobiyotaya etkisini inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sağlıklı yetişkinler üzerinde yapılan araştırmada, suşun fekal laktobasil sayısını arttırdığı ve baskın hale getirdiği belirtilmektedir (Hope&Larsen,2009, Sui&ark.,2002). Bu suşun, insan bağırsaklarında hayatta kalabildiği ve *Bifidobacterium* seviyelerini artırabildiği görülmüştür (Ouwehand&ark.,2009). Ayrıca, *Candida albicans* ile enfekte fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, *L. acidophilus* NCFM'nin sistemik kandidiyazis insidansını azalttığı ve sağkalımı artırdığı sonucuna varılmıştır (Wanger&ark.,1997, Wanger&ark.,1998). Bu suşun, farelerde *Citrobacter rodentium*'un neden olduğu sorunlara karşı da koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir (Varcoe&ark.,2003). Ek olarak *L. acidophilus* NCFM suşunun 4 farklı suş ile kombinasyonunun insanlarda antibiyotik tedavisi sonrası bağırsak mikrobiyotasını stabilize ettiği (Engelbrektson&ark.,2006) ve çözünür lif, glutamin kombinasyonu ile birlikte ishalin iyileşmesine yardımcı olabileceği gözlemlenmiştir (Heiser&ark.,2004). Ayrıca, bağırsak tümörleri ile ilişkilendirilen enzim aktivitelerinde azalmaya neden olduğu ve bağırsak metabolizmasını olumlu yönde etkilediği de belirtilmiştir (Dunn&ark.,1998, Simenhoff&ark.,1996).

Bifidobacterium cinsine ait suşlar safra tuzlarına direnç göstererek potansiyel probiyotikler olarak kabul edilmektedir. B.

infantis, B. breve, B. adolescentis, B. longum, B. bifidum, B. animalis subsp animalis ve B. animalis subsp lactis gibi suşlar ticari marka isimleriyle kullanılmaktadır. Bu probiyotik bakteriler kabızlık, ishal, bağırsak iltihabı ve kolon ülserlerinin tedavisinde etkili olabilmektedir. Ayrıca gıda alerjileri, radyasyona bağlı diyare, egzama ve kolesterol seviyesi konularında da faydalı olabildikleri bilinmektedir (El-Dalatony&Li,2020). Bifidobacterium longum BL46 ve BL2C ile yapılan iki klinik müdahale çalışması, bu suşların yaşlı deneklerin bağırsak mikrobiyotasında olumlu değişikliklere neden olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmalar, BL2C ve BL46 tüketiminin bağırsak mikrobiyotasında doğal olarak bulunan Bifidobacterium türleri üzerinde sinerjik etkilere yol açtığını ortaya koymuştur. Bu etkilerin bağırsaklık fonksiyonundaki değişikliklerle ilişkili olduğu belirtmiştir (Lahtinen&ark.,2009, Ouwehand&ark.,2008).

Prebiyotikler Mikrobiyotayı Nasıl Etkiler?

Prebiyotikler, bağırsak mikrobiyotasında çeşitli yararlı bakterilere karbon ve enerji kaynağıdır. Temelde bu özellikleriyle bağırsak sağlığına destekler. Özellikle *Bifidobacterium* gibi belirli bağırsak mikrobiyotası türlerinin büyümesinde daha etkilidirler. Çünkü *Bifidobacterium* bakterileri, sindirilemeyen oligosakkaritler gibi prebiyotik karbonhidratlarda iyi büyüme göstermektedir ve diğer bağırsak mikrobiyotası türlerine kıyasla daha etkili bir şekilde bu karbonhidratları metabolize etmektedir (Critten&Playne,2009).

Prebiyotik tüketimi; bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu değiştirebilmektedir. Özellikle fruktanlar, fruktoligosakkaritler (FOS), inülin, galaktooligosakkaritler (GOS) ve laktuloz gibi prebiyotiklerin *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus*

ların çoğalmasını teşvik ettiği görülmüştür. Bu da bağırsak sağlığını destekleyen bir etkiyi beraberinde getirmektedir (Critten&Playne,2009).

Prebiyotikler ayrıca bağırsak mikrobiyotasının metabolik aktivitelerini düzenleyerek etki göstermektedir. Kısa zincirli yağ asitleri üretimini artırmaları bağırsak sağlığını desteklemelerini sağlayan etkilerindendir. Ayrıca, prebiyotiklerin sindirim sistemi sağlığını desteklediği, bağırsakta mineral emilimini artırdığı ve enfeksiyonları önleyici etkileri olduğu da gözlemlenmiştir (Critten&Playne,2009).

Otizimde Probiyotik/ Prebiyotik Takviyesi Çalışmaları

Tablo 2’de görüldüğü gibi yapılan çeşitli çalışmalar; probiyotik ve prebiyotik takviyelerinin OSB olan çocuklarda yarattığı etkileri incelemiştir.

Billeci ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya; 46 çocuk (35 erkek, 11 kız) dahil edilmiş ve hepsinin OSB tanısı DSM-5 kriterlerine göre konmuştur. Çalışmada 6 ay süren çift-kör, randomize kontrollü bir deneme yapılmıştır. Probiyotik grubuna *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* içeren De Simone Formülasyonu (Vivomixx®/Visbiome®) probiyotik karışımı, plasebo grubuna ise plasebo verilmiştir. Probiyotik grubundaki çocuklarda, elektroensefalografi (EEG) ölçümlerinde beta ve gama bantlarında güç azalması ve aynı bantlarda tutarlı artışlar gözlemlenmiştir. Bu değişiklikler, tipik beyin aktivitesine doğru bir kayma olduğunu düşündürmüştür (Billeci&ark.,2023).

Kong ve arkadaşları tarafından OSB olan bireylerde probiyotik ve oksitosin kombinasyon tedavisinin etkilerini incelemek için randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir pilot çalışma yapılmıştır. Katılımcılar 3-20 yaş arası, 35 OSB hastasından oluşmakta olup bu hastalara 28 hafta boyunca günlük olarak *Lactobacillus plantarum* PS128 probiyotiği veya plasebo verilmiştir. 16. haftadan itibaren her iki grup da oksitosin almaya başlamıştır. Çalışma sonuçlarına göre; probiyotik ve oksitosin kombinasyon tedavisi alan grup, plasebo alan gruba göre Sorun Davranışlar Kontrol Listesi (ABC), Sosyal Tepkisellik Ölçeği (SRS) skorlarında ve Klinik Global İzlenim (CGI) ölçeğinde önemli iyileşmeler göstermiştir (Kong&ark.,2021).

Santocchi ve arkadaşları tarafından OSB olan okul öncesi çocuklarda probiyotik takviyesinin gastrointestinal, duyuşal ve temel semptomlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek için randomize kontrollü bir deney yapılmıştır. OSB tanısı almış 85 çocuk probiyotik ve plasebo grubuna rastgele atanmıştır. Probiyotik grubuna 6 ay boyunca De Simone Formülasyonu verilmiştir. Çalışmada; probiyotiklerin OSB olan çocuklarında temel semptomlar üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamamıştır. Ancak, gastrointestinal semptomları olmayan probiyotik alan grupta, plasebo alan gruba kıyasla Otizm Tanısal Gözlem Programı (ADOS) skorlarında anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Gastrointestinal semptomları olan çocuklarda ise probiyotik alan grup, plasebo alan gruba göre bazı gastrointestinal semptomlarda, adaptif işlevlerde ve duyuşal profillerde daha fazla iyileşme göstermiştir (Santocchi&ark.,2020).

Wang ve arkadaşları; OSB olan çocukların bağırsak mikrobiyotası ve nörotransmitter düzeylerindeki değişiklikleri incelemek amacıyla iki aşamalı bir çalışma yapmıştır. İlk aşamada; OSB olan 26 çocuk ve normal gelişim gösteren 24 çocuk arasında bağırsak mikrobiyotası profilleri, dışkıda kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) ve plazma nörotransmitterleri karşılaştırılmıştır. İkinci aşamada ise OSB olan çocuklar probiyotik ve FOS takviyesi (n=16) veya plasebo (n=10) aldıktan önce ve sonra mikrobiyota profilleri, SCFA ve nörotransmitterleri ölçülmüştür. Çalışmanın ikinci aşamasından elde edilen sonuçlar; probiyotik ve FOS müdahalesi sonrası OSB olan çocukların mikrobiyotasında faydalı bakterilerde artış, şüpheli patojen bakterilerde azalma, OSB ve gastrointestinal semptomlarda önemli düzelme ile ilişkilendirilmiştir (Wang&ark.,2020).

Liu ve arkadaşları; Tayvan’da yaşları 7-15 arasında değişen OSB olan erkek çocuklar üzerinde *Lactobacillus plantarum* PS128 adlı probiyotiğin etkilerini incelemiştir. Çalışma; randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir tasarıma sahip olup dört hafta sürmüştür. Katılımcılar, OSB tanısını doğrulayan belgeleri sağlamışlardır. PS128 probiyotiğinin özellikle 7-12 yaş arası çocuklarda karşı gelme/direnci azalttığı ve bunu ölçmek için kullanılan ölçeğin (SNAP-IV) toplam puanında anlamlı bir iyileşme sağladığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, PS128 grubunda anksiyete ve kural ihlali davranışlarında düşüş eğilimi belirlenmiştir (Liu&ark.,2019).

Grimaldi ve arkadaşları; prebiyotiklerin OSB’na etkisini değerlendiren bir çalışma yapmıştır. Çalışmaya OSB tanısı almış 30 çocuk katılmıştır. Katılımcılara 6 hafta boyunca Bimuno® galaktooligosakkarit (B-GOS®) prebiyotiği verilmiştir. B-GOS®

müdahalesi sonrasında, sosyal davranışlarda iyileşme, *Lachnospiraceae* ailesinde artış ve dışkı ve idrar metabolitlerinde önemli değişiklikler gözlemlenmiştir (Grimaldi&ark.,2018).

Kaluzna ve Blaszczyk'nin yaptığı çalışmada; otizmli 22 çocuğun idrarındaki D-arabinitol (DA) seviyesi ve D-/L-arabinitol (DA/LA) oranı incelenmiştir. Bu çocuklara *Lactobacillus acidophilus* içeren bir probiyotik tedavisi 2 ay boyunca günde 2 kez oral yolla uygulanmıştır. Probiyotik tedavi sonrası DA ve DA/LA oranlardaki değişimler araştırılmıştır. Tedavi öncesi yüksek olan oranların tedavi sonrası önemli oranda azaldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca probiyotik kullanımının, çocukların konsantrasyon yeteneği ve emirlere uyma becerilerinde önemli iyileşmelere yol açtığı görülmüştür (Kaluzna&Blaszczyk,2012).

Tablo 2.OSB’nda Probiyotik/Prebiyotik Takviyesi Çalışmaları

ÇALIŞMA	ÜLKE	ÇALIŞMA GRUBU	MÜDAHALE	MÜDAHALE SÜRESİ	SONUÇ
Billeci ve ark. (2023)	İtalya	46 OSB olan çocuk (18-72 ay)	De Simone Formülasyonu probiyotik karışımı	24 hafta (6 ay)	Beyinsel aktivitelerde iyileşme
Kong ve ark. (2021)	ABD	35 OSB olan birey (3-20 yaş)	<i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 probiyotiği	28 hafta	Davranış tepki ve izlenim ölçeklerinde iyileşme
Santocchi ve ark. (2020)	Çin	85 OSB olan çocuk (Ort. 4,2 yaş)	De Simone Formülasyonu probiyotik karışımı	24 hafta (6 ay)	Otizm tanısı gözlem skorlarında azalma, Gastrointestinal semptomlarda iyileşme
Wang ve ark. (2020)	Çin	26 OSB olan çocuk (3-9 yaş)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> ve <i>Lactobacillus paracasei</i> içeren probiyotik karışımı ve FOS	4-9 hafta (30-108 gün)	Faydalı bakterilerde artış, şüpheli patojen bakterilerde azalma, OSB ve gastrointestinal semptomlarda düzelme
Liu ve ark. (2019)	Tayvan	80 OSB olan çocuk (7-15 yaş)	<i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 probiyotiği	4 hafta	Karşı gelme ve direnmede azalma
Grimaldi ve ark. (2018)	Birleşik Krallık	30 OSB olan çocuk (4-11 yaş)	Bimuno® galaktooligosakkarit (B-GOS®) prebiyotiği	6 hafta	Sosyal davranışlarda iyileşme, <i>Lachnospiraceae</i> ailesinde artış, metabolitlerinde değişiklikler
Kaluzna ve Blaszczyk (2012)	Polonya	22 OSB olan çocuk (4-10 yaş)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> içeren probiyotik	8 hafta (2 ay)	DA/LA oranlarında azalma, konsantrasyon yeteneği ve istenilenleri yerine getirme becerisinde artış

Sonuç

Otizmli çocukların dışkı mikrobiyotası üzerine yapılan araştırmalar, bu çocukların mikrobiyotasının sağlıklı çocuklardan farklı olduğunu ve belirli bakteri gruplarında değişiklikler olduğunu göstermiştir. Araştırmalar; OSB olan çocuklar ve sağlıklı çocukların dışkı mikroflorası arasında, özellikle *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* filumları arasında önemli farklar olduğunu ortaya koymuştur. Otizmli çocuklarda *Bacteroidetes* seviyeleri yüksekken, sağlıklı çocuklarda *Firmicutes* daha baskın bulunmuştur. Ayrıca, *Desulfovibrio* türleri ve *Bacteroides vulgatus*'un otizmin şiddeti ile ilişkili olduğu görülmüştür. Otizmli çocuklarda *Clostridia*, *Sutterella*, *Lactobacillus*'ta artış, *Verrucomicrobia*'da azalma olduğu tespit edilmiştir. Bağırsak mantar topluluğu açısından ise, OSB olan çocuklarda özellikle *Candida* cinsinin bolluğu görülmektedir. Gastrointestinal semptomları (GİS) olan ve olmayan OSB'li çocuklar arasında da mikrobiyal kompozisyonda farklılıklar görülmektedir. GİS olan otizmli çocuklarda bazı mikrobiyal gruplarda görülen ekstra artış dikkat çekicidir. Bu farklılıklar, OSB'nin anlaşılması ve tedavisinde mikrobiyotanın potansiyel rolünü daha iyi kavramak için önemli ipuçları sunmaktadır.

OSB ile mikrobiyota arasındaki ilişkinin kurulmasının ardından, probiyotik ve prebiyotik takviyelerinin OSB'de ne gibi değişiklikler sağlayabileceği konusu gündeme gelmiş ve bu alanda yapılan çalışmalar artmıştır. OSB'de probiyotik ve prebiyotik takviyesinin etkilerini inceleyen çalışmalar, bu takviyelerin beyin aktivitesi, davranışsal semptomlar ve gastrointestinal sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. EEG ölçümlerindeki değişiklikler, tipik beyin aktivitesine doğru bir kayma olduğunu

düşündürmektedir. Probiyotik ve oksitosin kombinasyon tedavisi OSB semptomlarında iyileşme sağlamaktadır. Probiyotik takviyesi, gastrointestinal semptomları olmayan çocuklarda Otizm Tanısal Gözlem Programı skorlarında düşüşe yol açarken, gastrointestinal semptomları olan çocuklarda bazı semptomlarda iyileşme göstermektedir. Ayrıca, probiyotik ve FOS takviyesi sonrası gözlemlenen faydalı bakterilerde artış ve şüpheli patojen bakterilerde azalma; OSB ve gastrointestinal semptomlarda önemli düzelme ile ilişkilendirilmiştir. Probiyotiklerin, özellikle 7-12 yaş arası çocuklarda karşı gelme/direnci azalttığı ve anksiyete ve kural ihlali davranışlarında düşüş eğilimi gösterdiği belirlenmiştir. Prebiyotiklerin sosyal davranışlarda iyileşme sağladığı ve probiyotik tedavisinin çocukların konsantrasyon yeteneği ve emirlere uyma becerilerinde iyileşmelere yol açtığı görülmüştür. Bu bulgular, OSB tedavisinde probiyotik ve prebiyotiklerin potansiyel faydalarını göstermektedir.

Otizm spektrum bozukluğunda gerçekleşen mikrobiyota değişiklikleri ve probiyotik/prebiyotik gibi mikrobiyota kompozisyonunu değiştirme etkisi bulunan yardımcılarla bu değişikliklerin düzeltilmesi, bu düzelme sonucu gözlemlenen değişiklikler bu nörogelişimsel bozukluktan mustarip hastaların ve ailelerinin hayat kalitesini etkileyecek büyük farklar yaratabilir. Özellikle bu tip bozukluklar ömür boyu sürdüğünden ve kesin bir tedavisi olmadığından bu alanda bulunan her gelişme çok değerlidir ve üzerinde daha fazla durulması gereken konulardandır. OSB’ nda gerçekleşen mikrobiyota değişiklikleri ve bunun için probiyotik/prebiyotik kullanımı üzerinde daha fazla çalışma yapılmasına teşvik edilmesi gereken bir konudur. Bu zamana kadar

elde edilen sonuçlar bu teşviğin karşılıksız kalmayacağını göstermektedir. İleride yapılacak çalışmalardan elde edilecek sonuçlar ve o sonuçlarla bu bireylere uygulanılacak tedavilerin yaratacağı etkiler insanlık için heyecan vericidir.

Kaynakça

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101: 15718–15723.

Billeci L, Callara AL, Guiducci L, Prosperi M, Morales MA, Calderoni S, et al. (2023). A randomized controlled trial into the effects of probiotics on electroencephalography in preschoolers with autism. *Autism*, 27:117–32.

Borre YE, Moloney RD. (2014). The Impact of Microbiota on Brain and Behavior: Mechanisms & Therapeutic Potential. In Lyte M, Cryan JF (Eds.), *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease* (1st ed., pp.373-404). USA: Springer.

Crittenden R, Playne MJ. (2009). Prebiotics. In Lee YK, Salminen S (Eds.), *Hand book of probiotics and prebiotics* (2nd ed., pp.535-582). USA: Wiley.

De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, De Giacomo A, Serrazanetti I, et al. (2013). Fecal Microbiota and Metabolome of Children with Autism and Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified. *Plos One*, 8(10):1-18.

Dunn SR, Simenhoff ML, Ahmed KE, Gaughan WJ, Eltayeb BO, Fitzpatrick M-ED, et al. (1998). Effect of oral administration of

freeze-dried *Lactobacillus acidophilus* on small bowel bacterial overgrowth in patients with end stage kidney disease. Reducing uremic toxins and improving nutrition. *Int. Dairy J*, 8: 545–553.

Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. (2005). Diversity of the human intestinal microbial microbiota. *Science*, 308(5728): 1635–1638.

El-Dalatony MM, Li X. (2020). Introduction to Probiotics and Their Potential Health Benefits. In Li X, Liu P (Eds.), *Gut Remediation of Environmental Pollutants: Potential Roles of Probiotics and Gut Microbiota* (1st ed., pp.81-108) Singapore: Spinger.

Engelbrektson AL, Korzenik JR, Sanders ME, Clement BG, Leyer G, Klaenhammer TR, and Kitts CL. (2006). Analysis of treatment effects on the microbiological ecology of the human intestine. *FEMS Microb. Ecol*, 57: 239–250.

Fattorusso A, Di Genova L, Dell’Isola GB, Mencoroni E, Esposito S. (2019). Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients*, 11: 1-24.

Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD, et al. (2010). Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*, 16: 444-453.

Grimaldi R, Gibson GR, Vulevic J, Giallourou N, Castro-Mejía JL, Hansen LH, et al. (2018). A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome*, 6:133.

Heijtz RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Bjorkholm B, Samuelsson A, et al. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108: 3047–3052.

Heiser CR, Ernst JA, Barrett JT, French N, Schultz M, and Dube MB. (2004). Probiotics, soluble fiber, and L-glutamine (GLN) reduce nelfinavir (NFV)- or lopinavir/ritonavir (LPV/r)- related diarrhea. *J. Int. Assoc. Physicians AIDS Care*, 3(4): 121–129.

Hope C, Larsen CN. (2009). Commercially Available Humanprobiotic Microorganisms. In Lee YK, Salminen S (Eds.), *Hand book of probiotics and prebiotics* (2nd ed., pp. 441-532). USA: Wiley.

Kałużna-Czaplińska J, Błaszczyk S. (2012). The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition*, 28:124–6.

Kang DW, Adams JB, Coleman DM, Pollard EL, Maldonado J, McDonough-Means S, et al. (2019). Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep*, 9: 1-9.

Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. (2017). Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*, 5(1): 1-16.

Kong XJ, Liu J, Liu K, Koh M, Sherman H, Liu S, et al. (2021). Probiotic and oxytocin combination therapy in patients with

autism spectrum disorder: a randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial. *Nutrients*, 13:51552.

Lahtinen SJ, Tammela L, Korpela J, Parhiala R, Ahokoski H, Mykkanen H, and Salminen S. (2009). Probiotics modulate the *Bifidobacterium* microbiota of elderly nursing home residents. *Age*, 31:59-66.

Lee YK, Margolles A. (2009). Probiotic Microorganisms. In Lee YK, Salminen S (Eds.), *Hand book of probiotics and prebiotics* (2nd ed., pp.1-176). USA: Wiley.

Lewandowska-Pietruszka Z, Figlerowicz M, Mazur-Melewska K. (2023). Microbiota in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci*, 24: 1-31.

Liu YW, Liong MT, Chung YE, Huang HY, Peng WS, Cheng YF, et al. (2019). Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on children with autism spectrum disorder in Taiwan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, 11:820.

Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al. (2023). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years. *MMWR Surveill Summ*, 72 (No.SS-2): 1-14.

Matsuki T, Li H. (2014). Function of the human gut microbiota. In Marchesi JR (Ed.), *The human microbiota and microbiome* (1st ed., pp.90-106). UK: CABI.

Ouwehand AC, Bergsma N, Parhiala R, Gueimonde M, Lahtinen SJ, Pitkala KH, and Salminen S. (2008). *Bifidobacterium* microbiota and parameters of immune function in elderly subjects. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*, 53: 18–25.

Ouwehand AC, Tiihonen K, Saarinen M, Putaala H, and Rautonen N. (2009). Influence of a combination of *Lactobacillus acidophilus* NCFM and lactitol on healthy elderly: intestinal and immune parameters. *Br. J. Nutr*, 101: 367-375.

Pierre JF. (2022). Introduction and background to microbiome research. In Pierre JF (Ed.), *Metabolism of nutrients by gut microbiota* (pp.1-17). UK: Royal Society of Chemistry.

Rose DR, Yang H, Serena G, Sturgeon C, Ma B, Careaga M, et al. (2018). Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms. *Brain Behav Immun*, 70: 354–368.

Santocchi E, Guiducci L, Prosperi M, Calderoni S, Gaggini M, Apicella F, et al. (2020). Effects of probiotic supplementation on gastrointestinal, sensory and core symptoms in autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Front Psych*, 11:550593.

Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, Gandal MJ, Wang B, Kim YM, et al. (2019). Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell*, 177(6): 1600-1618.

Shaw KA, Bilder DA, McArthur D, et al. (2023). Early identification of autism spectrum disorder among children aged 4 years. *MMWR Surveill Summ*, 72 (No.SS-1): 1-15.

Simenhoff ML, Dunn SR, Zollner GP, Fitzpatrick ME, Emery SM, Sandine WE, et al. (1996). Biomodulation of the toxic and nutritional effects of small bowel bacterial overgrowth in end-

stage kidney disease using freeze-dried *Lactobacillus acidophilus*. Miner. Electrolyte Metab, 22(1–3): 92–96.

Strati F, Cavealieri D, Alabense D, et al. (2017). New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. Microbiome, 5:24-35.

Sui J, Leighton S, Busta F, and Brady L. (2002). 16S ribosomal DNA analysis of the faecal lactobacilli composition of human subjects consuming a probiotic strain *Lactobacillus acidophilus* NCFM. J. Appl. Microbiol, 93: 907–912.

Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, et al. (2015). Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. Physiol Behav, 138: 179-87.

Varcoe JJ, Krejcarek G, Busta F, and Brady L. (2003). Prophylactic feeding of *Lactobacillus acidophilus* NCFM to mice attenuates overt colonic hyperplasia. J. Food Prot, 66(3): 457–465.

Wagner RD, Pierson C, Warner T, Dohnalek M, Farmer J, Roberts L, et al. (1997). Biotherapeutic effects of probiotic bacteria on candidiasis in immunodeficient mice. Infect. Immun, 65(10): 4165–4172.

Wagner RD, Warner T, Roberts L, Farmer J, Dohnalek M, Hilty M, and Balish E. (1998). Variable biotherapeutic effects of *Lactobacillus acidophilus* isolates on orogastric and systemic candidiasis in immunodeficient mice. Rev. Iberoam Micol, 15: 271–276.

Wang Y, Li N, Yang JJ, Zhao DM, Chen B, Zhang GQ, et al. (2020). Probiotics and fructooligosaccharide intervention

modulate the microbiota-gut brain axis to improve autism spectrum reducing also the hyper-serotonergic state and the dopamine metabolism disorder. Pharmacol Res, 157:104784.

