

Beslenme Kaynaklı İnflamasyon ve Bağırsak Sağlığı

Editör
GÖKHAN DEGE



BİDGE Yayınları

Beslenme Kaynaklı İnflamasyon ve Bağırsak Sağlığı

Editör: GÖKHAN DEGE

ISBN: 978-625-372-994-3

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

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



Son yıllarda beslenme ile inflamasyon arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması, bağırsak sağlığının yalnızca gastrointestinal sistemle sınırlı olmayan, sistemik sağlık üzerinde belirleyici bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Bağırsak epitel bütünlüğü, intestinal mikrobiyota ve bağışıklık sistemi arasındaki karmaşık etkileşimler; inflamatuvar bağırsak hastalıkları, gastrointestinal kanserler, kardiyometabolik hastalıklar ve hipertansiyon gibi birçok kronik hastalığın patogeneğinde merkezi bir konuma sahiptir. Bu bağlamda beslenme, hem inflamatuvar süreçlerin tetikleyicisi hem de terapötik bir araç olarak öne çıkmaktadır.

Bu kitap bölümü, beslenme kaynaklı inflamasyonun bağırsak sağlığı üzerindeki etkilerini güncel bilimsel veriler ışığında ele almayı amaçlamaktadır. Kurkumin ve resveratrol gibi biyoaktif bileşenlerin antiinflamatuvar ve koruyucu potansiyelleri, ultra işlenmiş besinlerin ve gıda katkı maddelerinin intestinal inflamasyon ve mikrobiyota üzerindeki olumsuz etkileriyle birlikte bütüncül bir çerçevede değerlendirilmiştir. Ayrıca, mikrobiyotanın modülasyonu ve beslenme temelli tedavi yaklaşımları, güncel klinik ve deneysel çalışmalar doğrultusunda tartışılmıştır.

Bölümlerde yer alan konular; gastrointestinal kanserler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, intestinal mikrobiyota değişimleri ve sistemik inflamasyonla ilişkili hipertansiyon gibi farklı ancak birbiriyle bağlantılı klinik tabloları kapsamaktadır. Bu yönüyle eser, beslenme inflamasyon bağırsak eksenini yalnızca teorik düzeyde değil, klinik uygulamalara ışık tutacak şekilde ele almaktadır.

Bu kitabın; beslenme ve diyetetik, hemşirelik, tıp ve sağlık bilimlerinin ilgili alanlarında çalışan akademisyenler, araştırmacılar ve klinisyenler için güncel, bütüncül ve yol gösterici bir kaynak olacağı düşünülmektedir. Alanın gelişimine katkı sunan tüm yazarlara emekleri için teşekkür eder, bu çalışmanın bilimsel üretime değerli bir katkı sağlamasını temenni ederiz.

İÇİNDEKİLER

MİKROBİYOTA MODÜLASYONU VE BESLENME TEDAVİLERİ	1
<i>MUHAMMED YUSUF ÇAĞLAR</i>	
KURKUMİN VE GASTROİNTESTİNAL KANSERLER	24
<i>HÜSNA YILMAZ TEKİN, EZGİ TOPTAŞ BIYIKLI</i>	
ULTRA İŞLENMİŞ BESİNLER VE İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI	43
<i>BEHİYE MANGAR AY, EZGİ TOPTAŞ BIYIKLI</i>	
GIDA KATKI MADDELERİN İNTESTİNAL MİKROBİYOTA ÜZERİNE ETKİLERİ	55
<i>SEVTAP KABALI</i>	
RESVERATROLÜN HİPERTANSİYON ÜZERİNE ETKİLERİ	76
<i>MUSTAFA KAÇAR</i>	

BÖLÜM 1

MİKROBİYOTA MODÜLASYONU VE BESLENME TEDAVİLERİ

1. Yazar Adı-(Muhammed Yusuf Çağlar)¹

Giriş

İnsan bağırsak mikrobiyotası, trilyonlarca mikroorganizmadan oluşan ve genetik içeriği itibarıyla insan genomunu katbekat aşan, “unutulmuş organ” olarak da adlandırılan bir ekosistemdir (Qin et al., 2010; Turnbaugh et al., 2007). Optimal bir mikrobiyal denge, kısa zincirli yağ asitleri (short-chain fatty acids, SCFA’lar) üretimi, bağırsak bariyer bütünlüğünün korunması, immün sistemin “eğitimi” ve konak metabolizmasının ince ayarı için kritik öneme sahiptir (Flint, Scott, Louis, & Duncan, 2012; Al-Khazaleh ve ark., 2024).

Beslenme, mikrobiyota yapısını değiştiren en güçlü çevresel faktörlerden biridir. Liften zengin, bitki ağırlıklı ve Akdeniz tipi diyet örüntüleri faydalı bakteri gruplarını ve SCFA üretimini artırırken; yüksek doymuş yağ, rafine karbonhidrat ve düşük lif içeren Batı tarzı diyetlerin disbiyozise ve sistemik inflamasyon

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Orcid: 0000-0002-5270-6756

artışına yol açtığı gösterilmiştir (Perrone & D'Angelo, 2025; Ramasinghe et al., 2025).

Bu bölümün amacı; (i) bağırsak mikrobiyotasının yapı ve fonksiyonlarını özetlemek, (ii) disbiyozis ve hastalık ilişkisini ortaya koymak, (iii) diyet, prebiyotikler, probiyotikler, sinbiyotikler, postbiyotikler ve FMT gibi yaklaşımlarla mikrobiyota modülasyonunu tartışmak ve (iv) klinik nutrisyon uygulamalarında beslenme tedavilerinin mikrobiyota eksenli yeniden çerçevelenmesine katkı sunmaktır.

Bağırsak Mikrobiyotası: Yapı ve Fonksiyon

Kompozisyon ve ekolojik ilkeler

Sağlıklı erişkin bağırsak mikrobiyotası, başlıca Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria ve Verrucomicrobia filumlarından bakterileri içerir (Qin et al., 2010). Doğum şekli, emzirme, antibiyotik kullanımı ve erken çocukluk diyetleri mikrobiyota kolonizasyonunu şekillendirirken; erişkin dönemde başlıca belirleyici unsur, uzun dönem beslenme tarzıdır (Valdes, Walter, Segal, & Spector, 2018).

Mikrobiyota ekolojisinde “rezilyans” ve “redundancy” gibi kavramlar önemlidir. Farklı bireylerde tür kompozisyonu farklı olsa da, fonksiyonel gen setleri büyük ölçüde benzerdir. Ancak kronik yüksek yağlı ve düşük lifli diyetler, fonksiyonel çeşitliliği azaltan ve inflamatuvar potansiyeli artıran disbiyotik profillere yol açabilmektedir (Tilg & Moschen, 2014).

Mikrobiyal metabolitler ve SCFA’lar

Kolonik bakteriler, çözünür lifler ve dirençli nişasta gibi fermente edilebilir karbonhidratlardan asetat, propiyonat ve bütirat başta olmak üzere SCFA üretir. Bütirat, kolonositlerin temel enerji kaynağı olup, mukozal bariyer bütünlüğü ve antiinflamatuvar yanıt

açısından kilit bir metabolittir (Flint et al., 2012; Al-Khazaleh ve ark., 2024).

SCFA'lar, G protein-bağlı reseptörler (GPR41, GPR43) üzerinden enerji homeostazı, iştah regülasyonu ve immün fonksiyonlar üzerinde sistemik etkiler oluşturur. Ayrıca safra asidi dönüşümü, triptofan metabolizması ve kısa zincirli yağ asitlerinin epigenetik etkileri gibi pek çok yolak, mikrobiyota–konak etkileşiminde rol oynar (Smolinska, Popescu, & Zemelka-Wiacek, 2025).

Mikrobiyota–konak etkileşim ağları

Bağırsak mikrobiyotası; bağırsak–beyin, bağırsak–karaciğer, bağırsak–akciğer ve bağırsak–deri eksenleri üzerinden uzak organlarla çift yönlü iletişim hâlinedir. Bu eksenler aracılığıyla mikrobiyota, nörotransmitter üretimi, hipotalamo–hipofizer–adrenal (HPA) aks aktivitesi, glukoz ve lipid metabolizması, inflamasyon ve oksidatif stres üzerinde etkili olur (Al-Khazaleh ve ark., 2024; Ramasinghe et al., 2025).

Disbiyozis ve Hastalık İlişkisi

Obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet

Obezite ve metabolik sendromda Firmicutes/Bacteroidetes oranında artış, bazı proinflamatuvar taksonlarda çoğalma ve butirat üretici türlerde azalma bildirilmiştir (Tilg & Moschen, 2014; Valdes et al., 2018). Mikrobiyota kaynaklı lipopolisakkarit (LPS) translokasyonu ve “metabolik endotoksemi”, düşük dereceli inflamasyon ve insülin direnciyle ilişkilidir.

Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotik müdahalelerin, metabolik sendromlu bireylerde bel çevresi, insülin direnci ve inflamatuvar belirteçler üzerinde kısmi iyileşmeler sağlayabildiği; ancak etki büyüklüklerinin orta düzeyde ve çalışmalarda heterojen

olduğu bildirilmektedir (Chen et al., 2024; Liu et al., 2025; Hosseini et al., 2024).

Gastrointestinal hastalıklar

Çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), irritabl bağırsak sendromu (IBS) ve *Clostridioides difficile* enfeksiyonunda belirgin disbiyozis paternleri tanımlanmıştır. İBH’de mikrobiyal çeşitlilik azalmakta, mukus tabakasını parçalayan ve potansiyel patojenik türler artmaktadır (Tilg & Moschen, 2014). IBS’de ise genellikle hafif disbiyozis, gaz ve kısa zincirli yağ asidi üretiminde dengesizlik ve visseral hipersensitiviteye katkı söz konusudur (Valdes et al., 2018).

Rekürren *C. difficile* enfeksiyonunda fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), standart antibiyotik tedavisine kıyasla yüksek kür oranlarıyla ön plana çıkmıştır (Baunwall et al., 2021; Van Prehn et al., 2021).

Nöropsikiyatrik ve diğer sistemik durumlar

Depresyon, anksiyete, otizm spektrum bozukluğu ve nörodejeneratif hastalıklarda bağırsak mikrobiyota profillerinde değişiklikler bildirilmiş; ancak nedensellik ilişkileri henüz netleşmemiştir. Mikrobiyota kaynaklı triptofan metabolitleri, kısa zincirli yağ asitleri ve sitokin profili üzerinden “bağırsak–beyin eksen”ne aracılık ettiği düşünülmektedir (Al-Khazaleh ve ark., 2024).

Beslenme ile Mikrobiyota Modülasyonu

Diyet örüntüleri: Akdeniz diyeti, bitki ağırlıklı diyetler ve Batı tarzı diyet

Akdeniz diyeti; zeytinyağı, sebze, meyve, tam tahıl, baklagil, kuruyemiş, balık ve fermente gıdalar açısından zengin; kırmızı ve işlenmiş et, rafine şeker ve doymuş yağ açısından görece kısıtlı bir

örüntüdür. Bu diyet, Faydalı bakteri gruplarını ve SCFA üretimini destekleyerek mikrobiyota çeşitliliğini artırmakta; inflamasyonu azaltmakta ve metabolik profil üzerinde olumlu etkiler yaratmaktadır (Perrone & D'Angelo, 2025; Vázquez-Cuesta et al., 2024; Lauria et al., 2025).

Bitki ağırlıklı diyetler (plant-based) benzer şekilde lif, polifenol ve fito-bileşen zenginlikleri nedeniyle mikrobiyotayı olumlu yönde modüle etmektedir (Ramasinghe et al., 2025).

Buna karşın Batı tarzı diyetlerin mikrobiyal çeşitliliği azalttığı, mukus tabakasını incelttiği ve disbiyozise yol açtığı gösterilmiştir (Tilg & Moschen, 2014).

Diyetsel lifler, dirençli nişasta ve polifenoller

Çözünür lifler (örneğin inülin, fruktooligosakkaritler, beta-glukanlar) ve dirençli nişasta, yararlı bakteriler tarafından fermente edilerek SCFA üretimini artırır; bu da kolon pH'ını düşürerek patojenlerin çoğalmasını engeller ve bariyer bütünlüğünü güçlendirir (Flint et al., 2012; Smolinska et al., 2025).

Polifenoller (örneğin flavonoidler, fenolik asitler) ise hem mikrobiyota tarafından metabolize edilen hem de mikrobiyota kompozisyonunu şekillendiren biyoaktif bileşiklerdir. Polifenolden zengin diyetlerin, Akkermansia muciniphila ve çeşitli butirat üretici türleri destekleyerek metabolik fayda sağlayabileceği bildirilmektedir (Kimble et al., 2023; Perrone & D'Angelo, 2025).

Fermente gıdalar

Yoğurt, kefir, turşu, kimchi, tempeh gibi fermente gıdalar; canlı mikroorganizmalar ve mikrobiyal metabolitler içermeleri nedeniyle mikrobiyota modülasyonunda önemli beslenme öğeleridir. Düzenli fermente gıda tüketiminin mikrobiyal çeşitliliği artırdığı ve inflamasyon belirteçlerini azalttığına dair kanıtlar artmaktadır (Al-Khazaleh ve ark., 2024; Bostan et al., 2025).

Hedefe Yönelik Mikrobiyota Modölatörleri

Beslenme örüntüsü ve genel diyet modeli, mikrobiyotayı şekillendiren ana çerçeveyi belirlerken; prebiyotikler, probiyotikler, sinbiyotikler, postbiyotikler ve fekal mikrobiyota transplantasyonu gibi daha “hedefe yönelik” modölatörler, belirli klinik amaçlar doğrultusunda daha güçlü ve yönlendirilmiş müdahaleler sunar. Bu ajanlar, mikrobiyotanın kompozisyonunu, metabolit profilini ve konak immün yanıtını spesifik biçimde değiştirmeyi hedefler (Gibson et al., 2017; Smolinska, Popescu, & Zemelka-Wiacek, 2025).

Bu bölümde sırasıyla prebiyotikler, probiyotikler, sinbiyotikler ve postbiyotikler; tanım, etki mekanizması, klinik kullanım alanları, doz-süre ve güvenlik boyutlarıyla ayrıntılı biçimde ele alınmaktadır.

Prebiyotikler

Tanım ve temel özellikler

Prebiyotikler, konak tarafından sindirilemeyen ancak seçici olarak belirli yararlı mikroorganizmalar tarafından fermente edilen, böylece mikrobiyota kompozisyonu ve/veya aktivitesi üzerinden konak sağlığına fayda sağlayan bileşiklerdir (Gibson et al., 2017). Geleneksel olarak bu kategoriye inülin, fruktooligosakkaritler (FOS), galaktooligosakkaritler (GOS) ve dirençli nişasta gibi karbonhidrat yapıları bileşikler dahil edilirken; güncel ISAPP konsensusu, bu tanımın polifenoller ve bazı şeker alkollerini de içerecek şekilde genişleyebileceğini vurgulamaktadır (Gibson et al., 2017; Smolinska et al., 2025).

Prebiyotiklerin temel özellikleri; (i) üst gastrointestinal sistemde sindirilmemeleri, (ii) kolona ulaşmaları, (iii) belirli yararlı bakteri grupları tarafından seçici olarak fermente edilmeleri ve (iv) bu fermentasyon sonucunda ölçülebilir sağlık yararı sağlamalarıdır.

Mekanizmalar

Prebiyotiklerin başlıca etkileri şu mekanizmalar üzerinden açıklanabilir:

- **Seçici substrat etkisi:** Bifidobacterium ve bazı Lactobacillus türleri gibi yararlı bakterilerin büyümesini ve metabolik aktivitesini artırır (Gibson et al., 2017).
- **SCFA üretimi:** Fermentasyon sonucunda asetat, propiyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri üretilir; bunlar bağırsak bariyeri, immün modülasyon ve enerji metabolizmasında rol oynar (Flint, Scott, Louis, & Duncan, 2012; Smolinska et al., 2025).
- **pH değişimi:** Luminal pH'nın düşmesi, potansiyel patojenlerin çoğalmasını baskılar.
- **Bariyer ve immün yanıt:** Bütirat başta olmak üzere SCFA'lar, sıkı bağlantı (tight junction) proteinlerini destekleyerek bağırsak geçirgenliğini azaltır ve proinflamatuvar sitokin üretimini baskılar (Smolinska et al., 2025).

Klinik kullanım alanları

Prebiyotik takviyeler; metabolik sendrom, tip 2 diyabet, obezite, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, dislipidemi ve polikistik over sendromu (PKOS) gibi durumlarda sıklıkla çalışılmıştır (Chen et al., 2024; Razmpoosh et al., 2025). Meta-analizler, prebiyotik ve sinbiyotik müdahalelerin:

- Bel çevresi, BKİ ve vücut ağırlığında hafif–orta düzeyde azalma,
- Açlık glukozu, HbA1c, insülin direnci (HOMA-IR) göstergelerinde iyileşme,

- Trigliserid ve LDL-kolesterol düzeylerinde düşüş,
- Bazı inflamatuvar belirteçlerde (CRP, TNF- α) azalma sağlayabildiğini göstermektedir (Chen et al., 2024; Hosseini et al., 2024; Razmpoosh et al., 2025).

PKOS’lu kadınlarda yapılan randomize kontrollü çalışmalar, prebiyotik veya sinbiyotik kombinasyonların bel çevresi, hiperlipidemi ve hiperandrojenizm ile ilişkili bazı parametrelerde iyileşmeye katkı sağlayabileceğini bildirmiştir (Razmpoosh et al., 2025).

Doz, süre ve güvenlik

Çalışmalarda kullanılan prebiyotik dozları genellikle 2–20 g/gün aralığındadır. Daha yüksek dozlarda flatulans, abdominal distansiyon ve kramplar görülebilir; bu nedenle “düşük dozla başla, kademeli artır” yaklaşımı pratikte önem taşır (Gibson et al., 2017).

Genel popülasyonda prebiyotiklerin güvenlik profili iyi kabul edilir; ancak ağır İBH alevlenmesi, ciddi immün yetmezlik veya ciddi malabsorpsiyon sendromlarında dikkatli olunmalı, bireysel tolerans mutlaka değerlendirilmelidir.

Probiyotikler

Tanım ve suş özgüllüğü

Probiyotikler, “yeterli miktarda alındığında konak sağlığına yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanır (Gibson et al., 2017). Sıklıkla kullanılan türler arasında:

- *Lactobacillus* (*Lactiplantibacillus* *plantarum*, *Lactacaseibacillus* *rhamnosus*, *L. reuteri* vb.),
- *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. bifidum*, *B. breve* vb.),
- *Saccharomyces boulardii*,

- Bazı *E. coli* ve *Bacillus* suşları yer alır (Kezer et al., 2025).

Probiyotik etkilerin **suş düzeyinde** olduğu unutulmamalıdır. Örneğin *L. rhamnosus* GG ile *L. rhamnosus*'un diğer suşları aynı klinik etkiye sahip olmayabilir. Bu nedenle ürün etiketi üzerinde tür ve suşun tam adının (ör. *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG ATCC 53103) yer alması önemlidir.

Etki mekanizmaları

Probiyotiklerin olası etki mekanizmaları şunlardır (Kezer et al., 2025; Smolinska et al., 2025):

- **Kolonizasyon direnci:** Patojenlere karşı niş ve besin rekabeti; antimikrobiyal maddeler (bakteriyosinler, organik asitler) üretimi.
- **Bariyer fonksiyonunun güçlendirilmesi:** Mukus üretimini ve sıkı bağlantı proteinlerini artırarak bağırsak geçirgenliğini azaltma.
- **İmmün modülasyon:** T-hücre yanıtlarını, sitokin profilini ve IgA üretimini dengeleyerek inflamasyonu düzenleme.
- **Metabolit üretimi:** SCFA, vitaminler ve biyoaktif bileşikler üretimi.

Endikasyonlar

Probiyotiklerin etkinliği “hastalık, suş ve doz” üçlüsü üzerinden değerlendirilmelidir. Görece daha güçlü kanıtın bulunduğu bazı alanlar:

- **Antibiyotik ilişkili diyare:** Çeşitli *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *S. boulardii* suşlarının, antibiyotik

ilişkili diyare riskini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir.

- **Rekürren *C. difficile* enfeksiyonu:** FMT'ye ek veya alternatif yaklaşımlar arasında bazı probiyotik kombinasyonlar denenmektedir; ancak buradaki kanıt FMT kadar güçlü değildir (van Prehn et al., 2021; Baunwall et al., 2021).
- **İBS ve fonksiyonel GIS bozuklukları:** Bazı suşlar (örneğin *B. infantis* 35624, *L. plantarum* 299v) şişkinlik, ağrı ve dışkılama düzeni üzerinde iyileşme sağlayabilmektedir; ancak etki büyüklüğü küçük–orta düzeydedir (Valdes et al., 2018).
- **Metabolik sendrom ve obezite:** Meta-analizler, probiyotik/sinbiyotik takviyelerin bel çevresi, HOMA-IR, trigliserit ve CRP üzerinde mütevazı iyileşmeler sağlayabileceğini göstermektedir (Liu et al., 2025; Chen et al., 2024; Hosseini et al., 2024; Basafa-Roodi et al., 2024).

Güvenlik ve risk grupları

Sağlıklı bireylerde probiyotiklerin güvenli olduğu genel olarak kabul edilmekle birlikte; ciddi immün yetmezlik, ileri derecede kritik hastalık, santral venöz kateter varlığı ve kalıcı kalp kapak hastalıklarında, probiyotik bakterilere bağlı bakteriyemi veya fungemi olguları bildirilmiştir (Kezer et al., 2025). Bu nedenle riskli gruplarda probiyotik kullanımında hekim onayı ve dikkatli izlem önem taşır.

Ayrıca ürün kalite kontrolü, canlı hücre sayısı ve kontaminasyon riski gibi üretim süreçlerinin de güvenlik açısından kritik olduğu unutulmamalıdır.

Sinbiyotikler

Tanım ve rasyonel

Sinbiyotikler, prebiyotik ve probiyotik bileşenlerin, probiyotik suşun gastrointestinal sistemdeki yaşam şansını ve aktivitesini artıracak şekilde bir araya getirildiği ürünlerdir (Gibson et al., 2017). Örneğin Bifidobacterium suşları ile FOS/GOS kombinasyonu, teorik olarak “besin + bakteri” eşleşmesini optimize etmeyi hedefler.

Sinbiyotik yaklaşımın temel rasyoneli, probiyotiğin kolonizasyon potansiyelini artırmak ve prebiyotik substratı doğrudan bu suşun metabolizmasına yönlendirmektir (Smolinska et al., 2025).

Metabolik ve endokrin hastalıklarda sinbiyotikler

Metabolik sendrom ve tip 2 diyabette sinbiyotik uygulamalarını inceleyen randomize kontrollü çalışmaların sistematik derleme ve meta-analizleri, sinbiyotiklerin:

- Vücut ağırlığı ve BKİ’de azalma,
- Açlık glukozu, HbA1c ve HOMA-IR’de iyileşme,
- Serum trigliserit ve LDL-kolesterol düzeylerinde düşüş,
- CRP ve bazı proinflamatuvar sitokinlerde azalma sağlayabildiğini göstermektedir (Chen et al., 2024; Liu et al., 2025; Hosseini et al., 2024; Dolatkah et al., 2025).

Etki büyüklükleri genellikle küçük veya orta düzeydedir; ancak multifaktöriyel bir hastalık grubunda bu etkiler klinik açıdan anlamlı olabilir.

Yaşlı ve kardiyovasküler riski yüksek tip 2 diyabet hastalarında yürütülen bir çalışmada, multi-spesies sinbiyotik preparatın vücut ağırlığı, lipid profili ve insülin direnci üzerinde faydalı etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (Dolatkah et al., 2025).

Diğer endikasyonlar

Sinbiyotikler; non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kanser tedavisine bağlı yan etkiler, İBH ve IBS gibi alanlarda da araştırılmaktadır. Ancak bu alanlardaki kanıtlar heterojen ve çoğu küçük ölçekli çalışmalara dayalıdır. Bu nedenle sinbiyotikler, şu aşamada çoğunlukla yardımcı/komplemanter bir terapi olarak değerlendirilmelidir.

Postbiyotikler

Kavramsal çerçeve

Postbiyotikler, canlı mikroorganizma içermeyen; ancak mikroorganizmaların metabolitlerini, hücre duvarı bileşenlerini, enzimlerini veya hücre lizati ürünlerini içeren preparatlardır (Smolinska et al., 2025). Bu bileşikler, canlı bakteri gerektirmeden mikrobiyota-konak etkileşimine benzer sinyal yollarını aktive edebilir.

Örnek postbiyotik bileşenler arasında:

- SCFA karışımları (özellikle bütirat),
- Peptidoglikan fragmanları, lipoteikoik asit,
- Bazı bakteriyosin ve enzimler,
- Bakteri lizati ürünleri sayılabilir.

Avantajları

Postbiyotiklerin probiyotiklere kıyasla bazı teorik avantajları vardır:

- Canlı mikroorganizma içermemesi, immünsüprese veya kritik hastalarda enfeksiyon riskini azaltabilir.
- Stabilite ve raf ömrü, canlı preparatlara göre daha öngörülebilirdir.

- Doz standardizasyonu ve farmasötik formülasyon açısından avantaj sağlayabilir (Smolinska et al., 2025; Al-Khazaleh ve ark., 2024).

Klinik potansiyel ve kanıt düzeyi

Postbiyotik alanı hâlen gelişmekte olup; şu an için güçlü randomize kontrollü veri sayısı sınırlıdır. Hayvan çalışmalarında ve erken faz insan çalışmalarında bütirat içeren preparatların bağırsak bariyer fonksiyonunu güçlendirdiği, mukozal inflamasyonu azalttığı ve bazı metabolik göstergeleri iyileştirdiği bildirilmiştir (Smolinska et al., 2025; Al-Khazaleh ve ark., 2024).

Gelecekte postbiyotiklerin, özellikle yüksek enfeksiyon riski olan veya probiyotik kullanımı sakıncalı hasta gruplarında, mikrobiyota konak etkileşimini hedefleyen güvenli bir alternatif veya tamamlayıcı yaklaşım olarak daha fazla önem kazanması beklenmektedir.

Yeni Nesil Modülatörler ve Kişiselleştirme Perspektifi

Prebiyotik, probiyotik, sinbiyotik ve postbiyotiklere ek olarak, literatürde “yeni nesil” mikrobiyota modülatörleri olarak adlandırılabilen bazı yaklaşımlar da gündemdedir:

- **Yeni jenerasyon probiyotikler:** *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* gibi spesifik butirat üretici veya bariyer destekleyici türlerin, kişiselleştirilmiş probiyotik olarak kullanımı üzerindeki çalışmalar artmaktadır (Valdes et al., 2018).
- **Hedefe yönelik prebiyotikler:** Belirli bakteri türlerini veya fonksiyonel yolları seçici olarak uyarmayı hedefleyen, moleküler açıdan tasarlanmış prebiyotikler geliştirilmekte; bu yaklaşım özellikle multi-omik ve yapay zekâ tabanlı modellerle entegre edildiğinde önem kazanacaktır (Smolinska et al., 2025).

- **Bakteriyofajlar ve mikrobiyal ekosistem mühendisliği:** Spesifik patojenleri hedefleyen faj kokteylleri ile komensal floraya zarar vermeden “hedefe yönelik dekolonizasyon” sağlanması teorik olarak mümkündür; ancak klinik uygulama henüz başlangıç aşamasındadır.

Bu yeni modölatörlerin, multi-omik profillemeye ve yapay zekâ ile bütünleştirilmesi; belirli hastalık fenotipleri için yüksek derecede kişiselleştirilmiş mikrobiyotaya odaklı beslenme tedavilerinin önünü açacaktır. Ancak bu alandaki çalışmaların büyük bölümü erken fazdadır ve uzun dönem güvenlilik verilerine ihtiyaç devam etmektedir.

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT)

Tanım ve mekanizma

FMT, sağlıklı bir donörden alınan fekal materyalin belirli işlemlerden geçirilerek alıcıya (oral kapsül, nazoduodenal/nazojejunal sonda, kolonoskopi veya lavman yoluyla) aktarılması işlemidir. Amaç, alıcı bağırsak mikrobiyotasını “yeniden kolonize” ederek disbiyozisi düzeltmek ve patojenik organizmaları baskılamaktır (Baunwall et al., 2021).

Endikasyonlar ve güncel kılavuzlar

Çoklu rekürren *C. difficile* enfeksiyonu, güncel kılavuzlarda FMT için en güçlü kanıt düzeyine sahip endikasyondur (van Prehn et al., 2021; Baunwall et al., 2021; Avellaneda et al., 2021; NICE, 2022).

Standart antibiyotik tedavisi sonrasında FMT uygulanan hastalarda kür oranlarının %80–90'lara ulaşabildiği bildirilmiştir (Baunwall et al., 2021).

İBH, IBS, karaciğer hastalıkları, metabolik sendrom ve nöropsikiyatrik hastalıklarda FMT'nin potansiyel rolü araştırılmakla birlikte, bu alanlarda kanıtlar çelişkili ve sınırlıdır. Uzun dönem güvenilirlik, donör taraması, patojen ve direnç genleri transferi gibi konular hâlen tartışmalıdır (Baunwall et al., 2021).

Klinik Durumlara Özgü Mikrobiyota Odaklı Beslenme Tedavileri

Metabolik sendrom ve obezite

Metabolik sendromlu ve obez bireylerde; liften zengin, bitki bazlı, Akdeniz tipi bir beslenme planı, işlenmiş gıdalar ve serbest şekerlerin kısıtlanmasıyla birlikte birincil müdahale stratejisi olmalıdır (Valdes et al., 2018; Perrone & D'Angelo, 2025).

Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri; probiyotik veya sinbiyotik takviyelerin bel çevresi, HOMA-IR, trigliserid ve CRP gibi parametrelerde sınırlı ancak istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlayabildiğini göstermektedir (Liu et al., 2025; Chen et al., 2024; Hosseini et al., 2024; Basafa-Roodi et al., 2024).

Ancak çalışma heterojenitesi nedeniyle rutin klinik kullanım için net doz ve tür önerileri yapmak güçtür.

Tip 2 diyabet

Tip 2 diyabette düşük glisemik indeksli, liften zengin Akdeniz benzeri diyetler, hem glisemik kontrol hem de mikrobiyota kompozisyonu üzerinde olumlu etkiler göstermektedir (Lauria et al., 2025; Kimble et al., 2023).

Sinbiyotik preparatların yaşlı ve yüksek kardiyovasküler riskli tip 2 diyabet hastalarında vücut ağırlığı, lipid profili ve insülin direnci üzerinde fayda sağlayabildiği bildirilmiştir (Dolatkhah et al., 2025).

İBH, IBS ve diğer gastrointestinal durumlar

İBH’de düşük FODMAP diyetleri bazı semptomları hafifletebilse de, mikrobiyota çeşitliliğini azaltma riski nedeniyle uzun dönem uygulanmaları önerilmemektedir (Tilg & Moschen, 2014). Bazı probiyotik suşların özellikle ülseratif kolit ve pouchit tedavisinde yararlı olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. IBS’de ise probiyotik, lif modifikasyonu ve gerektiğinde düşük FODMAP yaklaşımı kombinasyonları bireyselleştirilmiş olarak değerlendirilmektedir (Valdes et al., 2018).

Nöropsikiyatrik bozukluklar

“Mikropsikobiyotikler” olarak adlandırılan bazı probiyotik suşların, hafif–orta şiddette depresyon ve anksiyete semptomları üzerinde küçük–orta düzeyde iyileşmeler sağlayabildiği öne sürülmüştür; ancak kanıt tabanı heterojendir ve henüz standart tedavilerin yerine geçecek düzeyde değildir (Al-Khazaleh ve ark., 2024).

Lif ve polifenolden zengin diyetler, inflamasyon ve oksidatif stres üzerinden dolaylı olarak da olsa beyin sağlığını destekleyebilir.

Klinik Uygulamada Diyetisyen Perspektifi

Değerlendirme

Mikrobiyota odaklı beslenme tedavisi planlanırken ayrıntılı beslenme öyküsü, gastrointestinal semptomlar, ilaç/antibiyotik kullanımı, komorbiditeler ve yaşam tarzı faktörleri kapsamlı biçimde değerlendirilmelidir. Mikrobiyota analiz testleri (16S rRNA, shotgun metagenomik vb.) klinik pratiğe giderek daha fazla girmekle birlikte, bu testlerin yorumlanması hâlen güç ve standardizasyonu sınırlıdır (Valdes et al., 2018; Al-Khazaleh ve ark., 2024).

Bireyselleştirilmiş planlama

Temel prensipler; işlenmiş gıdaların azaltıldığı, lif, bitkisel besinler ve fermente gıdaların artırıldığı, enerji dengesi ve klinik duruma göre makro–mikro besin dağılımının ayarlandığı bir plan oluşturmak olmalıdır. Prebiyotik ve probiyotik takviyeler, klinik kanıt, hasta toleransı ve maliyet göz önünde bulundurularak seçilmelidir.

İzlem ve hasta eğitimi

Mikrobiyota modülasyonu zamana yayılan dinamik bir süreç olduğundan, beslenme tedavilerinin etkisi orta–uzun vadede izlenmelidir. Hasta eğitimi; diyetin sürdürülebilirliği, probiyotik/prebiyotik ürünlerin doğru kullanımı ve aşırı/yanlış takviye kullanımının riskleri konusunda kritik öneme sahiptir.

Sınırlılıklar, Etik Boyut ve Gelecek Araştırmalar

Kanıt kalitesi ve heterojenite

Mikrobiyota modülasyonu ve beslenme tedavileri alanındaki literatür, çalışma tasarımları, örneklem büyüklükleri, müdahale türleri ve izlem süreleri açısından oldukça heterojendir. Bu durum, meta-analizlerde çelişkili sonuçlara ve klinik rehberler için net öneriler üretmekte zorluklara yol açmaktadır (Smolinska et al., 2025; Chen et al., 2024).

Mikrobiyota testleri ve kişisel veri güvenliği

Ticari mikrobiyota testlerinin klinik faydası tartışmalı olup, bu testler üzerinden yapılan popüler “kişiselleştirilmiş diyet” uygulamalarının çoğu bilimsel kanıt temelli değildir. Ayrıca mikrobiyom verileri, kişisel sağlık bilgilerinin bir parçası olarak gizlilik ve veri güvenliği açısından hassas kabul edilmelidir.

Sonuç

Türkiye nüfusunun beslenme alışkanlıkları, genetik yapısı ve çevresel maruziyetleri, batı toplumlarından farklıdır. Akdeniz diyeti,

geleneksel Anadolu mutfağı ve bölgesel fermente gıdaların mikrobiyota üzerindeki etkilerini değerlendiren, Türkiye’ye özgü geniş örneklemli kohort ve müdahale çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Mikrobiyota modülasyonu, beslenme ve diyetetik pratiğinde giderek daha merkezi bir konum kazanmaktadır. Lif ve bitki ağırlıklı beslenme, Akdeniz tipi diyet örüntüleri, fermente gıdalar, prebiyotikler, probiyotikler, sinbiyotikler, postbiyotikler ve seçilmiş durumlarda FMT gibi yaklaşımlar; bağırsak mikrobiyotasını ve dolayısıyla konak sağlığını olumlu yönde etkileyebilecek araçlar sunmaktadır.

Bununla birlikte, hangi hastada, hangi kombinasyonun, hangi doz ve sürede en etkili olduğu soruları büyük ölçüde yanıtlanmamış durumdadır. Bu nedenle beslenme uzmanları, mevcut kanıtları eleştirel bir bakış açısıyla değerlendirirken, temel prensip olarak sürdürülebilir, kültürel olarak uygun ve kanıta dayalı beslenme modellerini esas almalıdır.

Gelecekte multi-omik yaklaşımların ve yapay zekâ destekli modellerin mikrobiyota verisiyle entegrasyonu, daha rafine ve bireyselleştirilmiş beslenme stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. Ancak bu teknolojilerin klinik pratiğe güvenli ve adil biçimde yansıtılması için güçlü metodolojiye sahip, iyi tasarlanmış uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

Kaynakça

Aljasir, S., Eid, N. M., Volpi, E. V., & Tewfik, I. (2024). Nutrigenomics-guided lifestyle intervention programmes: A critical scoping review with directions for future research. *Clinical Nutrition ESPEN*, 64, 296-306. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.10.149>

Al-Khazaleh, A. K., Dang, V. B., Dissanayake, I. H., Eladwy, R. A., Jaye, K. M., Chang, D., & Bhuyan, D. J. (2025). Gut Microbiome, Prebiotics, Probiotics, and Postbiotics in Neurocognitive and Neurodegenerative Diseases. In *Traditional, Complementary, and Integrative Medicine for Neurocognition* (pp. 259-281). CRC Press.

Basafa-Roodi, P., Jazayeri, S., Hadi, F., Paghaleh, S. J., Khosravi-Darani, K., & Malakouti, S. K. (2024). Effects of synbiotic supplementation on the components of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC psychiatry*, 24(1), 669. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-06061-y>.

Baunwall, S. M. D., Lee, M. M., Eriksen, M. K., Mullish, B. H., Marchesi, J. R., Dahlerup, J. F., & Hvas, C. L. (2021). Danish national guideline for the treatment of *Clostridioides difficile* infection and use of faecal microbiota transplantation. *Journal of Hospital Infection*, 111, 123–134. <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1922749>

Bostan, Z. Z., Aygün, B. B., & Çergel, E. (2025). Probiotics and diet quality: modulation of gut microbiota on intestinal infection and inflammation. *Precision Nutrition*, 4(4), e00128. <https://doi.org/10.1097/PN9.0000000000000128>

Chen, T., Wang, J., Liu, Z., & Gao, F. (2024). Effect of supplementation with probiotics or synbiotics on cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome: a systematic review and

meta-analysis of randomized clinical trials. *Frontiers in endocrinology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1282699>

Dolatkhah, N., Nourizadeh, E., Aghamohammadzadeh, N., Yahyavi, S., Eslamian, F., & Hashemian, M. (2025). The promising effects of a multi-species synbiotic preparation on metabolic profile in elderly patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition & Diabetes*. <https://doi.org/10.1038/s41387-025-00408-4>

Flint, H. J., Scott, K. P., Louis, P., & Duncan, S. H. (2012). The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 9(10), 577–589. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.156>

Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., ... Reid, G. (2017). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(8), 491–502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>

Hosseini, F., Pourjam, M., Mirzaeian, S., Karimifar, M., Feizi, A., Entezari, M. H., & Saraf-Bank, S. (2024). Appetite sensation improvement by synbiotic supplementation in patients with metabolic syndrome: A randomized controlled clinical trial. *Food science & nutrition*, 12(7), 4772–4782. <https://doi.org/10.1002/fsn3.4124>

Kezer, G., Paramithiotis, S., Khwaldia, K., Harahap, I. A., Čagalj, M., Šimat, V., ... & Esatbeyoglu, T. (2025). A comprehensive overview of the effects of probiotics, prebiotics and synbiotics on the gut-brain axis. *Frontiers in Microbiology*, 16, 1651965. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1651965>

Kimble, R., Gouinguenet, P., Ashor, A., Stewart, C., Deighton, K., Matu, J., ... & Mathers, J. C. (2023). Effects of a mediterranean diet on the gut microbiota and microbial metabolites: A systematic review of randomized controlled trials and observational studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(27), 8698-8719. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2057416>

Lauria, F., Formisano, A., Dello Russo, M., Quaglia, C., Giacco, R., Russo, G. L., Spagnuolo, C., & Vitale, M. (2025). *Mediterranean diet, gut microbiota, and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of intervention trials*. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2025.104433>

Liu, X., Tong, Y., Qin, J., & Zhao, Y. (2025). *Efficacy and safety of probiotic and synbiotic supplementation in metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis*. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 35(9), 104100. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2025.104100>

NICE. (2022). Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridioides difficile* infection (MTG71). London: National Institute for Health and Care Excellence.

Perrone, P., & D'Angelo, S. (2025). Gut microbiota modulation through Mediterranean diet foods: Implications for human health. *Nutrients*, 17(6), 948.

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., Xie, Y., Tap, J., ... Ehrlich, S. D. (2010). *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing*. *Nature*, 464(7285), 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>

Ramasinghe, C., Bordiga, M., & Xu, B. (2025). A comprehensive review of the triangular relationship among diet, gut microbiota, and aging. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(18), 8785. <https://doi.org/10.3390/ijms26188785>

Razmpoosh, E., Sivanandy, M. S., & Ehrlich, A. M. (2025). The effect of prebiotics, alone or as part of synbiotics, on cardiometabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomedicines*, 13(1), 177. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13010177>

Smolinska, S., Popescu, F.-D., & Zemelka-Wiacek, M. (2025). A review of the influence of prebiotics, probiotics, synbiotics, and postbiotics on the human gut microbiome and intestinal integrity. *Journal of Clinical Medicine*, 14(11), 3673. <https://doi.org/10.3390/jcm14113673>

Tilg, H., & Moschen, A. R. (2014). *Microbiota and diabetes: An evolving relationship*. *Gut*, 63(9), 1513–1521. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306928>

Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., & Gordon, J. I. (2007). The Human Microbiome Project. *Nature*, 449(7164), 804–810. <https://doi.org/10.1038/nature06244>

Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*, 361, k2179. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>

Van Prehn, J., Reigadas, E., Vogelzang, E. H., Bouza, E., Hristea, A., Guery, B., ... & Kuijper, E. J. (2021). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile*

infection in adults. *Clinical Microbiology and Infection*, 27, S1-S21.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.038>

Vázquez-Cuesta, S., Lozano García, N., Rodríguez-Fernández, S., Fernández-Avila, A. I., Bermejo, J., Fernández-Avilés, F., Muñoz, P., Bouza, E., & Reigadas, E. (2024). Impact of the Mediterranean diet on the gut microbiome of a well-defined cohort of healthy individuals. *Nutrients*, 16(6), 793.

BÖLÜM 2

KURKUMİN ve GASTROİNTESTİNAL KANSERLER

**Hüsna YILMAZ TEKİN¹
Ezgi TOPTAŞ BIYIKLI²**

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Orcid: 0009-0002-9737-6049

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

Giriş

Gastrointestinal kanserler, dünya çapında yüksek insidans ve mortalite oranlarıyla karakterize olup, küresel halk sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Küresel Kanser İstatistikleri 2022 verilerine göre, mide kanseri yaklaşık 1 milyon yeni vaka ve 659.000 ölüm ile dünya genelinde en sık görülen kanserler arasında beşinci sırada yer alırken; kolorektal kanser 1,9 milyonu aşkın yeni vaka ve 902.000 ölüm ile sırasıyla üçüncü en sık görülen ve ikinci en fazla ölüme yol açan kanserdir (Bray & ark., 2024). Bu veriler, gastrointestinal sistem malignitelerinin küresel ölçekte oluşturduğu yükün ağırlığını açıkça ortaya koymaktadır.

Geleneksel olarak, gastrointestinal kanserlerin tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi gibi yöntemler kombine edilerek kullanılmaktadır. Ancak bu tedavi yaklaşımları; önemli yan etkileri, toksisite sorunları ve özellikle ileri evre olgularda gelişen kemorezistans nedeniyle sınırlı kalabilmektedir. Bu durum, araştırmacıları daha düşük toksisiteye sahip, çoklu hücrel sinyal yollarını hedefleyebilen ve mevcut tedavilere yardımcı (adjuvan) nitelik taşıyabilecek doğal bileşiklere yönlendirmiştir (Deng & ark., 2022; Fan & ark., 2022). Son yıllarda bu ilginin merkezinde, geleneksel tıbbi bitkilerden elde edilen ve biyoaktivitesi kanıtlanmış doğal monomer bileşikler yer almaktadır. Bu doğal ajanlar arasında en fazla dikkat çekenlerden biri, Zerdeçal (*Curcuma longa* veya *Curcuma domestica*) bitkisinin aktif bileşeni olan kurkumindir.

Zingiberaceae familyasına ait Zerdeçal; Hindistan, Çin ve Endonezya gibi bölgelerde yaygın olarak yetiştirilen, geleneksel tedavi sistemlerinde uzun süredir kullanılan önemli bir bitkidir (Stanić, 2017; Prasad, Tyagi & Aggarwal, 2014). Kurkumin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin ve siklokurkumin gibi

analogları içeren kurkuminoid ailesinin temel üyesidir (Çeliker & Özdemir, 2023; Imran & ark., 2023).

Klinik öncesi ve klinik çalışmalar kurkuminin yüksek bir güvenlik profiline sahip olduğunu göstermiş ve bu nedenle ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından “Genel Olarak Güvenli Kabul Edilir” (GRAS) sınıfına dahil edilmiştir (Mashayekhi-Sardoo & ark., 2021). Antioksidan, antiinflamatuvar ve çok yönlü antikanser aktiviteleri ile bilinen kurkumin özellikle gastrointestinal kanserlerde terapötik potansiyeli nedeniyle kapsamlı biçimde araştırılmaktadır (Morshedi & ark., 2021; Sarıyer & Aksu, 2020). Kurkuminin; hücre proliferasyonunu baskıladığı, hücre döngüsünü durdurduğu, apoptozu uyardığı, inflamasyon ve oksidatif stresi azaltarak tümör gelişimini engellediği çok sayıda çalışmada rapor edilmiştir. Kolorektal kanserde COX-2, PGE2 ve M1G gibi biyobelirteçler üzerindeki düzenleyici etkileri; özofagus skuamöz hücreli karsinomunda JAK2/STAT3 ve Notch-1 sinyal yollarının inhibisyonu; hücre canlılığı ve invazyon kapasitesinin azalması gibi bulgular, kurkuminin geniş kapsamlı antikanser mekanizmalarını desteklemektedir. Bununla birlikte kurkuminin düşük çözünürlüğü ve sınırlı biyoyararlanımı, bu etkilerin klinik uygulamalara tam olarak yansımaları engellemektedir. Bu nedenle son yıllarda nanopartikül taşıyıcılar, polimerik sistemler, lipid bazlı formülasyonlar ve kombinasyon terapileri ile biyoyararlanımın artırılmasına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır (Çeliker & Özdemir, 2023; Imran & ark., 2023).

Bu kitap bölümünde, kurkuminin antikanser aktivitelerine aracılık eden biyolojik mekanizmalar ve mide, kolorektal ve özofagus kanserler üzerindeki terapötik etkileri ele alınacaktır.

Kurkumin

Zerdeçal (*Curcuma longa* veya *Curcuma domestica*), Zingiberaceae (zencefilgiller) familyasına ait, köksapı baharat olarak kullanılan, Hindistan, Çin ve Endonezya'da yaygın olarak yetiştirilen çok yıllık bir bitkidir. Etli ve turuncu rizomları ile bilinen bu bitki, halk arasında köri tozu, Hint safranı veya sarı pancar olarak da adlandırılır. Zerdeçal, köksapından izole edilen birkaç önemli bileşik içerir; bunların en önemlisi ana aktif bileşik olan kurkumindir (Stanić, 2017). Kurkumin kurkuminoid ailesinin bir üyesi olup, yüzyıllardır geleneksel ilaçlarda kullanılmaktadır (Prasad, Tyagi & Aggarwal, 2014). Kurkuminoidler ailesi; kurkuminin yanı sıra demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin ve yakın zamanda tanımlanan siklokurkumin bileşiklerini de kapsamaktadır (Stanić, 2017). Önceki çalışmalar kurkumini klinik öncesi ve klinik değerlendirmelere dayanarak güvenli bir ajan olarak belirlemiş ve kurkuminoidler ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından “Genel Olarak Güvenli Olarak Kabul Edilmiştir” (GRAS) olarak onaylanmıştır (Mashayekhi-Sardoo & ark., 2021). Kurkumin antiinflamatuvar, hipoglisemik, antioksidan, yara iyileştirici ve antimikrobiyal etkilere sahiptir. Ayrıca, kemoterapiye duyarlılığı artırma (kemosensitizasyon), doğrudan kemoterapötik etki ve radyoterapiye duyarlılığı artırma (radyosensitizasyon) özellikleri de gösterdiği belirtilmiştir (Goel & Aggarwal, 2010; Gupta & ark., 2010; Nishiyama & ark., 2005; Sharma, 1976; Sharma, Kulkarni & Chopra, 2006; Sidhu & ark., 1998).

Kurkuminin Antikanser Etkisi

Kurkumin, çok yönlü biyolojik aktiviteleri sayesinde kanserin oluşumu, ilerlemesi ve yayılımını baskılayıcı özellikler göstermektedir. Özellikle gastrointestinal sistem (GIS) kanserlerinde yapılan çalışmalar, kurkuminin birden çok farklı yol ile antikanser etkiler ortaya koyduğunu göstermektedir. Kurkuminin

antikanser aktivitesini sergilediği başlıca etki mekanizmaları arasında apoptozu indüklemek ve çeşitli hücrel sinyalleri baskılayarak tümörlerin çoğalmasını ve yayılmasını engellemek yer alır (Tomeh, Hadianamrei & Zhao, 2019).

Kurkuminoidler, antikanser ve antiinflatuar özelliklerinin yanı sıra, antioksidan aktivitelerini büyük ölçüde diketon yapılarının metal iyonları ile şelat oluşturma yeteneği sayesinde göstermektedir. Cu^{2+} , Fe^{2+} ve Pb^{2+} gibi bazı metal iyonlarının varlığı, bu şelatlama kapasitesini artırarak antioksidan etkiyi güçlendirebilir (Dairam & ark., 2007). Kurkuminin yapısal özellikleri, özellikle metoksi grubunun konjugasyon durumu ve diketon yapısının pH'a bağlı olarak keto ve enol formları arasında dönüşebilmesi, bu biyolojik aktivitelerin düzeyini belirleyebilir (Bernabé-Pineda & ark., 2004). Ancak yapılan bazı çalışmalar, NF- κ B baskılanması ve tümör büyümesinin inhibisyonu ile antioksidan aktivite arasında doğrudan bir ilişki bulunmadığını göstermektedir (Gupta & ark., 2017). Tüm bu biyolojik avantajlarına karşın kurkuminin klinik ve farmakolojik uygulamaları, düşük su çözünürlüğü nedeniyle önemli ölçüde kısıtlanmaktadır. Bu özellik, bileşiğin oral yoldan biyoyararlanımını azaltmakta ve kimyasal stabilitesinin düşük olmasına yol açmaktadır. Bir diğer engel ise kurkuminin hücrel alımının düşük olmasıdır. Hidrofobik özelliği nedeniyle, kurkumin molekülü hücre zarına nüfuz etme ve zar lipidlerinin yağ asidi zincirlerine hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimler yoluyla bağlanma eğilimindedir; bu da sitoplazma içinde kurkuminin düşük düzeyde bulunmasına neden olur (Tomeh, Hadianamrei & Zhao, 2019).

Kurkumin ve Kolorektal Kanseri

Kurkuminin kolorektal kanser üzerindeki potansiyel terapötik etkileri, son yıllarda yapılan çok sayıda prelinik ve klinik çalışmada araştırılmış; bu doğal bileşiğin antikanser özellikleri literatürde giderek daha fazla dikkat çekmeye başlamıştır. Sharma

ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kolon veya rektumda ileri evre adenokarsinom tanısı alan hastalarda kurkuminin etkileri incelenmiştir. Çalışmada kurkumin farklı dozlarda (0.45–3.6 g/gün) verilmiş ve plazma, idrar ile dışkıda kurkumin ve metabolitlerinin düzeyleri ölçülmüştür. Sonuç olarak kurkumin metabolitlerinin vücutta tespit edildiği, ancak hiçbir dozda doz sınırlayıcı toksisite gözlemlenmediği bildirilmiştir (Sharma & ark., 2004).

Garcea ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kurkuminin kolorektal kanser üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmada, kurkuminin kanserli dokularda COX-2 seviyelerini düşürmediği, yani COX-2 enzimini inhibe etmediği bildirilmektedir. Bununla birlikte, kurkumin tedavisi sonrasında kanserli doku örneklerinde oksidatif DNA hasarının bir göstergesi olan M1G düzeylerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. M1G seviyelerindeki bu düşüşün, kurkuminin antioksidan aktivite göstererek DNA hasarını azalttığını ve böylece bazı kanser hücrelerinin zarar görmesini engelleyebileceğini düşündürdüğü belirtilmektedir. Ancak, COX-2 seviyelerinde bir değişiklik gözlenmemiştir, bu da kurkuminin bu mekanizma üzerinden etkili olmadığı anlamına gelmektedir. Kurkuminin kolorektal kanser tedavisinde antioksidan etki sağladığı ancak COX-2 inhibisyonu üzerinden etki göstermediği gözlemlenmiştir (Garcea & ark., 2005).

Plummer ve arkadaşları tarafından yürütülen diğer bir çalışmada, kurkuminin COX-2 aktivitesini inhibe ettiğini ve bu etkinin PGE2 seviyelerini düşürdüğü ortaya konmuştur. PGE2, vücutta iltihaplanma süreçlerine katkıda bulunan bir moleküldür ve genellikle COX-2 enzimi tarafından üretilir. Bu yüzden, COX-2'nin inhibe edilmesi, PGE2'nin üretiminin azalmasına yol açabilmektedir. Bu etkilerin doz bağımlı olduğu gözlemlenmiştir. (Plummer & ark., 2001).

Carroll ve arkadaşları tarafından kolorektal kanserin önlenmesi amacıyla ağız yoluyla kurkumin kullanımının etkileri

incelenmiştir. Bu çalışmada, kurkuminin kolorektal kanserin önlenmesindeki etkisi araştırılmıştır, ancak PGE2 ve 5-HETE gibi kanserle ilişkili bileşenlerde bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Bu bulgu, kurkuminin sözkonusu biyomarkerlar üzerinde doğrudan bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, 4 g kurkumin tedavisi ile ACF sayısında anlamlı bir azalma meydana gelmiştir. Bu da, kurkuminin sistemik etkileri sayesinde kanser öncesi lezyonların sayısının azaldığını ve bunun, kurkuminin biyoaktif metabolitleriyle sağlandığını düşündürmektedir. 2 g kurkumin tedavisinde herhangi bir etkili değişiklik gözlemlenmemiştir, bu da dozun etkisinin doz bağımlı olduğunu, yani daha yüksek dozun daha fazla etki yarattığını göstermektedir (Carroll & ark., 2011). Çalışmada kurkuminin kolorektal kanser üzerindeki potansiyel terapötik etkileri incelenmiş ve tedavi sürecinde çeşitli biyomarkerlerde önemli değişiklikler meydana geldiği gösterilmiştir. Sonuçlar, kurkuminin antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra, kanser hücrelerinde apoptoz süreçlerini artırıcı rolünü de vurgulamaktadır. TNF- α serum düzeylerinde gözlemlenen anlamlı azalma ve p53 ile Bax protein ifadelerindeki artış, kurkuminin kolorektal kanser hücrelerinin hayatta kalmasını zorlaştıran etkilerini desteklemektedir. Ayrıca, kurkuminin Bcl-2 ifadesini inhibe etmesi, kanser hücrelerinin hayatta kalmasını engelleyici bir mekanizma sunmaktadır. Bu bulgular, kurkuminin kolorektal kanser tedavisinde ilave bir terapötik ajan olarak kullanım potansiyelini işaret etmektedir. Bununla birlikte, klinik uygulamaları için daha fazla çalışmaya ve dozaj optimizasyonuna ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir (He & ark., 2011).

Kurkumin ve Mide Kanseri

Zheng ve arkadaşlarının çalışmasında, kurkuminin mide kanseri hücreleri üzerindeki antiproliferatif ve proapoptotik etkileri değerlendirilmiştir. Kurkumin tedavisi, mide kanseri hücrelerinde belirgin hücre ölümü ve hücre büyümesinde azalma ile

sonuçlanmıştır. Özellikle 20 μM 'lik kurkumin dozu, 10 μM 'lik doza kıyasla daha güçlü büyüme baskılayıcı ve hücre ölümü artırıcı etki göstermiştir. LDH salınımı ve CCK-8 testleriyle bu etkiler doğrulanmıştır. Ayrıca kurkuminin, otofaji ile ilişkili LC3B, ATG5, ATG7 ve Beclin 1 gibi proteinlerin ekspresyonunu artırdığı ve böylece GC hücrelerinde otofajiyi indüklediği gösterilmiştir. Bu bulgular, kurkuminin mide kanseri hücrelerinde hem apoptoz hem de otofaji yoluyla antikanser etki gösterdiğini ortaya koymaktadır (Zheng & ark., 2024).

Ham ve arkadaşlarının çalışmasında, mide kanser hücrelerinin CAF'lar (kanser ilişkili fibroblastlar) tarafından salgılanan maddeler nedeniyle kemoterapiye karşı direnç geliştirdiğini ve bu direncin temel olarak JAK/STAT3 sinyal yolunun aktifleşmesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Araştırmalar, CAF'ların salgıladığı sitokin ve kemokinlerin (örneğin IL-6, IL-8) bu yolu tetiklediğini ve kanser hücrelerinin bu sayede ilaçlara karşı dayanıklılık kazandığını ortaya koymuştur. Ancak, doğal bir bileşik olan kurkuminin bu sinyal yolunu engellediği ve böylece kanser hücrelerinin kemoterapiye olan duyarlılığını artırdığı bulunmuştur. Hayvan deneylerinde de, kurkumin ile kemoterapinin birlikte kullanılmasıyla tümör büyümesinin anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Sonuç olarak, bu çalışma CAF'ların kemoresistansı tetikleyen bu sinyal yolunu durdurmak için kurkumin gibi doğal ürünlerin kullanılabileceğini ve böylece kemoterapi başarısının artırılabilceğini öne sürmektedir (Ham & ark., 2022).

Tong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kurkuminin bu kanser hücrelerinin büyümesini, koloni oluşumunu ve göçmesini engellediği gösterilmiştir. Özellikle yüksek dozlarda, kurkuminin hücrelerde reaktif oksijen türleri (ROS) seviyelerini artırdığı ve bu artışın sitokrom mitokondriyal hasarı, DNA hasarı ve hücre apoptozuna yol açtığı saptanmıştır. Kurkuminin, hücre içerisinde oluşan DNA hasarını ve epigenetik değişiklikleri tetikleyerek tümör

hücrelerinin ölümüne katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır (Tong & ark., 2020).

Jakubek ve arkadaşlarının literatür taraması yaparak oluşturduğu derleme makalesinde, kurkuminin mide kanseri tedavisinde önemli bir potansiyele sahip olduğu ve çeşitli stratejiler kullanılarak bu potansiyelin artırılabilceği belirtilmiştir. Özellikle, düşük biyoyararlanım ve çözünürlük gibi sorunları aşmak için gelişmiş ilaç teslim sistemleri, nanoteknoloji tabanlı formülasyonlar ve kimyasal modifikasyonlar gibi yöntemlerin kullanılması önerilmektedir. Ayrıca, kurkuminin diğer tedavi ajanlarıyla kombinasyon halinde kullanılması, terapötik etkinliği ve tedavi başarısını artırabilir. Bu yaklaşımların, kurkuminin antitümör etkilerini güçlendirmesi ve mide kanseri tedavisinde daha etkili ve güvenli bir seçenek haline gelmesine katkı sağlayacağı vurgulanmaktadır (Jakubek & ark., 2019).

Kurkumin ve Özofagus Kanseri

Özofagus kanserlerinde cerrahi tedavilerin yan etkileri nedeniyle sağkalım oranları düşük kalmaktadır. Ameliyat sonrası pnömoni, akciğer komplikasyonları, yutak ve kalp zarı iltihabı gibi ciddi sorunlar görülmektedir. Bu nedenle tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir (Toptaş & Alagöz, 2016).

Kurkuminin özofagus skuamöz hücreli karsinom (ESCC) hücrelerinde Janus kinaz 2 (JAK2) aktivitesini baskılayarak STAT3 sinyal yolunu inhibe ettiği gösterilmiştir. JAK2'nin inhibisyonu, STAT3 protein aktivasyonunun engellenmesine yol açmakta ve bu durum kanser hücrelerinde büyüme ve hayatta kalma sinyallerinin azalmasına neden olmaktadır. Bu mekanizma aracılığıyla kurkumin, ESCC hücrelerinde proliferasyonu durdurur ve apoptozu artırarak hücre ölümünü teşvik ettiği bildirilmektedir. Dolayısıyla, kurkuminin JAK2/STAT3 yolunu hedeflemesi, özofagus kanserinin tedavisinde potansiyel bir anti-tümör strateji olarak

değerlendirilmektedir (Liu & ark., 2018). Başka bir araştırmada, kurkuminin özofagus skuamöz hücreli karsinom (ESCC) hücrelerinde Notch-1 sinyal yolunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Kurkumin tedavisi, Notch-1 yolunun önemli bileşenleri olan Jagged-1 ve Hes-1 genlerinin ekspresyon seviyelerini anlamlı şekilde azaltmaktadır. Notch-1 sinyal yolunun baskılanması, ESCC hücrelerinde büyüme ve koloni oluşumunun azalmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu bulgular, kurkuminin Notch-1 sinyal yolunu hedef alarak kanser hücrelerinin çoğalma ve yayılmasını engellediğini ve böylece özofagus kanseri tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini göstermektedir (Subramaniam & ark., 2012).

Kurkuminin epigallokateşin-3-gallat ve lovastatin ile kombinasyon halinde kullanıldığında, özofagus skuamöz hücreli karsinom hücrelerinde hücre canlılığını ve invazyon yeteneğini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgu, sözkonusu ajanların birlikte kullanılmasının tedavi etkinliğini artırabileceğini ve ESCC'ye karşı daha etkili bir terapi stratejisi sunabileceğini ortaya koymaktadır (Ye & ark., 2012).

Kurkuminin Biyoyararlanımı

Kurkumin, *Curcuma longa* bitkisinden elde edilen ve güçlü antioksidan, antiinflamatuvar ve antikanserojen özellikleriyle bilinen doğal bir polifenoldür. Ancak, kurkuminin terapötik etkilerini sınırlayan en büyük engel düşük biyoyararlanımıdır (Liu & ark., 2016). Bu düşük biyoyararlanım; suda çözünürlüğünün yetersizliği, gastrointestinal sistemde hızlı metabolizmaya uğraması, karaciğerden hızlı eliminasyonu ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması gibi çeşitli farmakokinetik sınırlamalara dayanmaktadır (Tabanelli, Brogi & Calderone, 2021). Kurkuminin biyoyararlanımını artırmak için bazı yöntemler mevcuttur. Bunlardan bir tanesi piperin ile kullanımıdır. Piperin, karabiberde

bulunan bir alkaloiddir. Kurkumin ile birlikte alındığında, karaciğerdeki glukuronidasyon enzimlerini inhibe ederek kurkuminin metabolik yıkımını azaltır. Piperin ile birlikte verilen kurkuminin biyoyararlanımı yaklaşık %2000 oranında artmaktadır (Shoba & ark., 1998). Lipit taşıyıcı sistemler; liposomlar, solid lipid nanopartiküller ve nanoemülsiyonlar gibi lipid bazlı sistemler, kurkuminin çözünürlüğünü ve hücre içi alımını artırmaktadır. Bu sistemler sayesinde hem emilim oranı yükselmekte hem de gastrointestinal ortamda daha uzun süre stabil kalmaktadır (Anand & ark., 2007). Nanoteknolojik uygulamalar kapsamında; polimerik nanopartiküllerle kurkuminin polimerik bir matris içine enkapsüle edilmesi, bileşiğin çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını önemli ölçüde artırmaktadır. Benzer şekilde, yüksek dallanma derecesine sahip polimerik yapılar olan dendrimerler, kurkuminin hem çözünürlüğünü artırmakta hem de hücre membranlarından geçişini kolaylaştırmaktadır (Yallapu, Jaggi & Chauhan, 2012). Diğer taraftan, siklodekstrin kompleksleri, suda az çözünen kurkumin moleküllerini kapsülleyerek onların gastrointestinal sistemde çözünürlüğünü ve emilim oranını artırır. Siklodekstrinlerin iç boşluğu lipofilik, dış yüzeyi ise hidrofilik olduğundan, kurkumin gibi hidrofobik bileşikler için ideal taşıyıcılar olarak görev yaparlar. Son olarak, kurkuminin biyoyararlanımını etkileyen bir diğer önemli unsur da bağırsak mikrobiyotasıdır. Mikrobiyota, kurkuminin metabolik aktivasyonunda önemli bir rol oynar. Bu nedenle, kurkuminin prebiyotik ya da probiyotik bileşenlerle birlikte kullanılması, bağırsak geçirgenliğini ve emilimini artırarak biyoaktifliğini olumlu yönde etkileyebilir. Bu üç yaklaşım da kurkuminin klinik etkinliğini artırmaya yönelik umut verici stratejiler olarak vurgulanmaktadır (Cutrignelli & ark., 2014; Pluta, Januszewski & Ułamek-Kozioł, 2020).

Sonuç

Kurkuminin birçok çalışmada gastrointestinal kanserlere karşı umut verici terapötik etkileri gösterilmiştir. Kolorektal kanserde COX-2, PGE₂ ve 5-HETE gibi bazı biyobelirteçlerde belirgin bir değişiklik oluşturmada da yüksek doz uygulamalarında ACF sayısını azaltarak tümörögenез üzerinde baskılayıcı etki gösterdiği; bazı hastalarda TNF- α düzeylerini düşürdüğü ve p53 ile Bax ekspresyonunu artırarak apoptozu destekleyebildiği görülmüştür. Mide kanseri modellerinde oksidatif stres ve inflamasyonu azaltabilmektedir. Özofagus kanserinde JAK2/STAT3 ve Notch-1 sinyal yollarını inhibe ederek proliferasyonu azaltabileceği, antitümör etki sağlayabileceği gösterilmiştir. Ayrıca epigallokateşin-3-gallat ve lovastatin gibi ajanlarla kombine edilmesi olumlu etkisini artırmıştır.

Kurkuminin potansiyel olumlu etkilerinin yanında literatürde in vitro ve klinik öncesi modellerin gerçek hasta popülasyonlarını yeterince temsil edemediği görülmüştür. Kurkuminin klinik etkinliğinin daha net ortaya konulabilmesi için, genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve yaşam kalitesi gibi sonuç ölçütlerini içeren klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, tedaviye yanıtı öngörebilecek biyobelirteçlerin tanımlanması ve doğrulanması, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını destekleyecektir. Kurkuminin kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedavilerle olası sinerjik etkilerini araştıran çalışmalar, bu doğal bileşiğin modern onkolojik yaklaşımlara nasıl entegre edilebileceğini ortaya koyma açısından önem taşımaktadır. Bu bağlamda, kurkuminin hem tek başına hem de kombine tedavilerdeki rolünü inceleyen ileri düzey klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakça

Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6), 807–818. Doi: 10.1021/mp700113r.

Bernabé-Pineda, M., Ramírez-Silva, M. T., Romero-Romo, M., González-Vergara, E., & Rojas-Hernández, A. (2004). Determination of acidity constants of curcumin in aqueous solution and apparent rate constant of its decomposition. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 60(5), 1091–1097. Doi: 10.1016/S1386-1425(03)00342-1.

Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263.

Carroll, R. E., Benya, R. V., Turgeon, D. K., Vareed, S., Neuman, M., Rodriguez, L., ... Brenner, D. E. (2011). Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer Prevention Research*, 4(3), 354–364. Doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0098.

Cutrignelli, A., Lopodota, A., Denora, N., Iacobazzi, R. M., Fanizza, E., Laquintana, V., ... Franco, M. (2014). A new complex of curcumin with sulfobutylether- β -cyclodextrin: Characterization studies and in vitro evaluation of cytotoxic and antioxidant activity on HepG-2 cells. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(12), 3932–3940. Doi: 10.1002/jps.24200.

Çeliker, R., & Özdemir, Z. Ö. (2023). Zerdeçal (Curcuma longa) bitkisindeki aktif maddeler ve ekstraksiyon yöntemleri. *Bütünleyici ve Anadolu Tıbbı Dergisi*, 4(4), 45–62. Doi:

10.53445/batd.1309452.

Dairam, A., Limson, J. L., Watkins, G. M., Antunes, E., & Daya, S. (2007). Curcuminoids, curcumin, and demethoxycurcumin reduce lead-induced memory deficits in male Wistar rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(3), 1039–1044. Doi: 10.1021/jf063446t.

Deng, S., Gu, J., Jiang, Z., Cao, Y., Mao, F., Xue, Y., ... Cai, K. (2022). Application of nanotechnology in the early diagnosis and comprehensive treatment of gastrointestinal cancer. *Journal of Nanobiotechnology*, 20(1), 415. Doi: 10.1186/s12951-022-01613-4.

Fan, Y., Zhang, X., Tong, Y., Chen, S., & Liang, J. (2022). Curcumin against gastrointestinal cancer: A review of the pharmacological mechanisms underlying its antitumor activity. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 990475.

Garcea, G., Berry, D. P., Jones, D. J., Singh, R., Dennison, A. R., Farmer, P. B., ... Gescher, A. J. (2005). Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14(1), 120–125. Doi: 10.1158/1055-9965.120.14.1.

Goel, A., & Aggarwal, B. B. (2010). Curcumin, the golden spice from Indian saffron, is a chemosensitizer and radiosensitizer for tumors and chemoprotector and radioprotector for normal organs. *Nutrition and Cancer*, 62(7), 919–930. Doi: 10.1080/01635581.2010.509835.

Gupta, A. P., Khan, S., Manzoor, M. M., Yadav, A. K., Sharma, G., Anand, R., & Gupta, S. (2017). Anticancer curcumin: natural analogues and structure-activity relationship. In *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 54, pp. 355–401). Doi: 10.1016/B978-0-444-63929-5.00010-3.

Gupta, S. C., Kim, J. H., Prasad, S., & Aggarwal, B. B. (2010). Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals. *Cancer and Metastasis Reviews*, 29(3), 405–434. Doi: 10.1007/s10555-010-9235-2.

Ham, I. H., Wang, L., Lee, D., Woo, J., Kim, T. H., Jeong, H. Y., ... Hur, H. (2022). Curcumin inhibits the cancer associated fibroblast derived chemoresistance of gastric cancer through the suppression of the JAK/STAT3 signaling pathway. *International Journal of Oncology*, 61(1), 85. Doi: 10.3892/ijo.2022.5375.

He, Z. Y., Shi, C. B., Wen, H., Li, F. L., Wang, B. L., & Wang, J. (2011). Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin. *Cancer Investigation*, 29(3), 208–213. Doi: 10.3109/07357907.2010.550592.

Imran, M., Saeed, F., Alsagaby, S. A., Imran, A., Ahmad, I., El Ghorab, A. H., & Al Jbawi, E. (2023). Curcumin: recent updates on gastrointestinal cancers. *CyTA-Journal of Food*, 21(1), 502–513. Doi: 10.1080/19476337.2023.2245009.

Jakubek, M., Kejík, Z., Kaplánek, R., Hromádka, R., Šandriková, V., Sýkora, D., ... Král, V. (2019). Strategy for improved therapeutic efficiency of curcumin in the treatment of gastric cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 118, 109278. Doi: 10.1016/j.biopha.2019.109278.

Liu, W., Zhai, Y., Heng, X., Che, F. Y., Chen, W., Sun, D., & Zhai, G. (2016). Oral bioavailability of curcumin: problems and advancements. *Journal of Drug Targeting*, 24(8), 694–702. Doi: 10.3109/1061186X.2016.1157883.

Liu, Y., Wang, X., Zeng, S., Zhang, X., Zhao, J., Zhang, X., ... Tian, F. (2018). The natural polyphenol curcumin induces

apoptosis by suppressing STAT3 signaling in esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 37, 1–12. Doi: 10.1186/s13046-018-0959-0.

Mashayekhi-Sardoo, H., Mashayekhi-Sardoo, A., Roufogalis, B. D., Jamialahmadi, T., & Sahebkar, A. (2021). Impact of curcumin on microsomal enzyme activities: Drug interaction and chemopreventive studies. *Current Medicinal Chemistry*, 28(34), 7122–7140. Doi: 10.2174/0929867328666210329123449.

Morshedi, K., Borran, S., Ebrahimi, M. S., Masoud khooy, M. J., Seyedi, Z. S., Amiri, A., ... Fallah, M. (2021). Therapeutic effect of curcumin in gastrointestinal cancers: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*, 35(9), 4834–4897. Doi: 10.1002/ptr.7119.

Nishiyama, T., Mae, T., Kishida, H., Tsukagawa, M., Mimaki, Y., Kuroda, M., ... Kitahara, M. (2005). Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(4), 959–963.

Plummer, S. M., Hill, K. A., Festing, M. F., Steward, W. P., Gescher, A. J., & Sharma, R. A. (2001). Clinical development of leukocyte cyclooxygenase 2 activity as a systemic biomarker for cancer chemopreventive agents. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 10(12), 1295–1299.

Pluta, R., Januszewski, S., & Ułamek-Kozioł, M. (2020). Mutual two-way interactions of curcumin and gut microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 1055. Doi: 10.3390/ijms21031055.

Prasad, S., Tyagi, A. K., & Aggarwal, B. B. (2014). Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice.

Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association, 46(1), 2–18. Doi: 10.4143/crt.2014.46.1.2.

Sariyer, E. T., & Aksu, B. M. (2020). Kurkumin ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 4(3), 194–205. Doi: 10.34084/bshr.801830.

Sharma, O. P. (1976). Antioxidant activity of curcumin and related compounds. *Biochemical Pharmacology*, 25(15), 1811–1812. Doi: 10.1016/0006-2952(76)90421-4.

Sharma, R. A., Euden, S. A., Platton, S. L., Cooke, D. N., Shafayat, A., Hewitt, H. R., ... Steward, W. P. (2004). Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clinical Cancer Research*, 10(20), 6847–6854. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0744.

Sharma, S., Kulkarni, S. K., & Chopra, K. (2006). Curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*), ameliorates diabetic nephropathy in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33(10), 940–945. Doi: 10.1111/j.1440-1681.2006.04468.x.

Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R., & Srinivas, P. S. (1998). Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Medica*, 64(4), 353–356. Doi: 10.1055/s-2006-957450.

Sidhu, G. S., Singh, A. K., Thaloor, D., Banaudha, K. K., Patnaik, G. K., Srimal, R. C., & Maheshwari, R. K. (1998). Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair and Regeneration*, 6(2), 167–177.

Stanić, Z. (2017). Curcumin, a compound from natural sources, a true scientific challenge—a review. *Plant Foods for Human*

Nutrition, 72(1), 1–12. Doi: 10.1007/s11130-016-0590-1.

Subramaniam, D., Ponnuram, S., Ramamoorthy, P., Standing, D., Battafarano, R. J., Anant, S., & Sharma, P. (2012). Curcumin induces cell death in esophageal cancer cells through modulating Notch signaling. *PLoS One*, 7(2), e30590. Doi: 10.1371/journal.pone.0030590.

Tabanelli, R., Brogi, S., & Calderone, V. (2021). Improving curcumin bioavailability: Current strategies and future perspectives. *Pharmaceutics*, 13(10), 1715. Doi: 10.3390/pharmaceutics13101715.

Tomeh, M. A., Hadianamrei, R., & Zhao, X. (2019). A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), 1033. Doi: 10.3390/ijms20051033.

Tong, R., Wu, X., Liu, Y., Liu, Y., Zhou, J., Jiang, X., ... Ma, L. (2020). Curcumin-induced DNA demethylation in human gastric cancer cells is mediated by the DNA-damage response pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 2543504. Doi: 10.1155/2020/2543504.

Toptaş, B., & Alagöz, Z. (2016). Kurkumin ve analoglarının antikanserojen etkileri. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 40(2), 58–82. Doi: 10.1501/Eczfak_0000000584.

Yallapu, M. M., Jaggi, M., & Chauhan, S. C. (2012). Curcumin nanoformulations: A future nanomedicine for cancer. *Drug Discovery Today*, 17(1–2), 71–80. Doi: 10.1016/j.drudis.2011.09.009.

Ye, F., Zhang, G. H., Guan, B. X., & Xu, X. C. (2012). Suppression of esophageal cancer cell growth using curcumin, epigallocatechin-3-gallate and lovastatin. *World Journal of*

Gastroenterology, 18(2), 126–135. Doi: 10.3748/wjg.v18.i2.126.

Zheng, X., Liu, J., Hu, W., Jiang, B., Zhou, X., Zhang, M., & Song, M. (2024). Curcumin induces autophagy-mediated ferroptosis by targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in gastric cancer. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 35(8), 625–633. Doi: 10.5152/tjg.2024.23526.

BÖLÜM 3

ULTRA İŞLENMİŞ BESİNLER VE İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

BEHİYE MANGAR AY¹

EZGİ TOPTAŞ BIYIKLI²

Giriş

Günümüzde diyet alışkanlıklarındaki değişim ve fiziksel aktivite düzeylerindeki azalma, obezite başta olmak üzere tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok kronik hastalığın görülme sıklığının artmasına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Özellikle şeker, tuz ve trans yağ açısından zengin, enerjisi yoğun hazır gıdaların tüketiminin yaygınlaşması, bu küresel sağlık sorunlarının başlıca etmenleri arasında kabul edilmektedir (Popkin & Ng, 2022). Fast food, işlenmiş et ürünleri ve şekerli içecekler gibi belirli gıda gruplarının tüketiminin obezite, tip 2 diyabet ve kanser gibi birçok hastalığın yanında artmış ölüm riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Qin & ark., 2020; Zhang & ark., 2023; Neuenschwander & ark., 2019).

Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) (crohn hastalığı, ülseratif kolit) da insidansı dünya genelinde artış göstermektedir. Bu artışta beslenme alışkanlıklarının önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Özellikle yüksek yağ, omega-6 yağ asitleri, et ve şekerli içecek tüketimi, hastalık riskini artırmaktadır. Ayrıca, emülgatörler ve renklendiriciler gibi gıdalara eklenen besin dışı maddeler, hayvan ve hücre çalışmalarıyla bağırsak iltihabına ve metabolik bozulmalara neden olabilecek potansiyel risk faktörleri olarak gösterilmektedir (Chen & ark., 2023; Ng & ark., 2017). Epidemiyolojik çalışmalar, diyet ile İBH riski arasında bir ilişki olduğuna dair güçlü kanıtlar sunmuştur. Ancak, önceki çalışmaların bir sınırlılığı, bireysel besin öğelerine odaklanmaları ve bu nedenle doğrudan diyet önerilerinde bulunulamamasıdır. Diyet kalıplarını inceleyen çalışmalar, bireysel gıdaların tüketim sıklığına göre Batı diyeti veya Akdeniz diyeti gibi yerleşik diyet indekslerini kullanmıştır. Gıdaların işlenme düzeyinin diyet ve İBH ilişkisindeki rolü üzerinde yeterince durulmadığı görülmüştür (Khalili & ark., 2018; Khalili & ark., 2020).

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Orcid: 0009-0001-0783-4695

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

Son yıllarda, yiyeceklerin besin içeriklerine göre değil, işlenme derecelerine göre sınıflandırılması ön plana çıkmıştır. Bu amaçla farklı sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Bu sınıflandırma sistemlerinden bazıları; NOVA sınıflandırma sistemi, Siga sınıflandırma sistemi; Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), North Carolina Üniversitesi (UNC) ve Uluslararası Gıda Bilgi Konseyi (IFIC) tarafından önerilen sistemlerdir (Gibney & Forde, 2022; Davidou & ark., 2020). En yaygın kullanılanı NOVA sınıflandırma sistemidir ve işlenmemiş veya minimum düzeyde işlenmiş gıdalar, işlenmiş mutfak bileşenleri, işlenmiş besinler ve ultra işlenmiş besinler olmak üzere dört kategoriden oluşmaktadır (Monteiro & ark., 2010). NOVA sınıflandırma sistemi, besin işleme biyobelirteçleri kullanılarak doğrulanmış ve orta düzeyde korelasyonlar göstermiştir (Huybrechts & ark., 2022). NOVA sınıflandırmasının avantaj ve dezavantajlarından bağımsız olarak, yüksek derecede işlenmiş besinlerin insan sağlığına özellikle zararlı olabileceği öne sürülmüştür (Monteiro & Astrup, 2022).

Bu kitap bölümünde, ultra işlenmiş besinlerin inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) üzerindeki etkileri, bağırsak bariyerine zarar verebilecek bileşenler ve diyet müdahalelerinin hastalık yönetimindeki rolü açıklanacaktır.

Ultra İşlenmiş Besinler

Ultra-işlenmiş kavramının, “abur cubur” ya da “boş kalori” gibi değer yüklü terimlerle örtüştüğü yönünde görüşler bulunmaktadır; bazı araştırmacılar ultra-işlenmiş gıdaları bu tür kavramlarla eşdeğer biçimde değerlendirmektedir (Fardet, 2018; Popkin, Adair & Ng, 2012). Örneğin, Monteiro ultra-işlenmiş gıdaları “doğası gereği sağlıklı” olarak tanımlamıştır (Monteiro & ark., 2019). Fardet ise ultra-işlemenin “enerji bakımından zengin ancak koruyucu mikro besinler ve lif bakımından fakir, yani ‘boş’ kaloriler içeren sağlıklı gıdalar” ürettiğini ifade etmiştir (Fardet, 2018).

Ultra-işlenmiş olarak sınıflandırılan gıdalar genellikle zayıf besin profillerine sahiptir. İşlenmiş gıdaların sınıflandırılmasına ilişkin tartışmalara rağmen, reformülasyon ve yeni ürün geliştirme yoluyla daha sağlıklı seçenekler sunmak mümkün olabilmektedir (Sadler & ark., 2021). Endüstriyel işlemenin sağlık riskleri, diyet kalitesi ve kronik hastalıklarla ilgili kaygılar, farklı işlenmiş gıda kategorilerini birbirinden ayıran gıda sınıflandırma sistemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Özellikle NOVA sınıflandırma sistemi “ultra-işlenmiş” gıda terimini ortaya koymuştur (Moubarac & ark., 2014).

NOVA, en yaygın kullanılan sınıflandırma sistemidir ve Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından da benimsenmiştir (Monteiro & ark., 2019). Dört kategori içeren bu sistemde, NOVA’ya göre UİB sayılan besinler arasında; gazlı içecekler, tatlı, yağlı veya tuzlu paketli atıştırmalıklar, şekerlemeler, bisküviler, hamur işleri ve kekler, margarin ve diğer sürülebilir ürünler, şekerli kahvaltılık gevrekler, hazır yemekler, işlenmiş et, tavuk veya balık ürünleri (nugget, sosis, burger ve hot dog), toz ya da paketli çorbalar, eriştelere ve tatlılar yer almaktadır (Whelan & ark., 2024) (Tablo 1).

Tablo 1: NOVA Sınıflandırması

Grup	Tanım	Örnekler	İşlem Türleri
Grup 1	İşlenmemiş veya minimum düzeyde işlenmiş besinler	Meyve, sebze, süt, işlenmemiş et, yumurta	Yıkama, kurutma, dondurma, pastörizasyon, doğrama
Grup 2	İşlenmiş mutfak malzemeleri	Yağ, şeker, tuz	Presleme, rafinasyon, öğütme, kurutma
Grup 3	İşlenmiş besinler	Ekmek, peynir, konserve sebzeler	Tuzlama, fermentasyon (alkolsüz), pişirme, paketlenme
Grup 4	Ultra işlenmiş besinler (UİB)	Gazlı içecekler, hazır yemekler, soslar, paketli atıştırmalıklar	Hidrojenasyon, hidrolizasyon, ekstrüzyon, fraksiyonlama, katkı maddesi ekleme (renklendirici, tatlandırıcı, emülgatör vs.)

Kaynak: Monteiro C. A. (2009). Nutrition and health. The issue is not food, nor nutrients, so much as processing. Public health nutrition, 12(5), 729–731. <https://doi.org/10.1017/S1368980009005291>

UİB’ler dünya genelinde diyetlerde yaygın olarak tüketilmektedir, ancak ülkeler arasında önemli farklılıklar vardır. 20 ülkede 1.378.454 katılımcının yer aldığı 99 çalışmayı içeren sistematik bir derleme, yetişkinlerde UİB tüketiminin enerji alımına katkısının %10 (İtalya) ile %59,7 (ABD) arasında değiştiğini bildirmiştir. Zaman serisi çalışmaları, UİB tüketiminde artış eğilimlerini göstermektedir: Kanada’da toplam enerji alımındaki oran 1938’de %24,4 iken 2001’de %54,9’a yükselmiştir; İsveç’te 1960 ile 2010 arasında %142’lik bir artış görülmüştür; ABD’de 2–19 yaş arası gençlerde bu oran 1999’da %61,4 iken 2018’de %67’ye çıkmıştır (Moubarac & ark., 2014; Juul & Hemmingsson, 2015; Wang & ark., 2021).

UİB tüketimi ülkeler ve zaman dilimleri arasında olduğu kadar bireyler arasında da değişkenlik göstermektedir. Daha yüksek UİB tüketimi ile ilişkili faktörler arasında demografik özellikler (cinsiyet [kadın], yaş [genç], gelir düzeyi [düşük], eğitim düzeyi [düşük], yalnız yaşama), vücut yapısı ve davranışsal özellikler (vücut kitle indeksi [fazla kilolu ve obez], fiziksel aktivite [düşük], yeme alışkanlıkları [yemek sırasında ekran süresinin uzun olması]) yer almaktadır (Schnabel & ark., 2019; Ruggiero & ark., 2021).

Daha yüksek UİB tüketimi, daha yüksek enerji yoğunluğu, serbest şeker, yağ ve doymuş yağ alımı ile birlikte; daha düşük protein, diyet lifi ve çeşitli mikro besin öğeleri alımıyla ilişkilendirilmiştir (Marrón-Ponce & ark., 2019; Martini & ark., 2021; Griffin & ark., 2021). Ayrıca, UİB tüketimi diyet kalıplarıyla da ilişkilidir: vejetaryen ve vegan bireylerde daha yüksektir; diyet kalite skoru yüksek olanlarda ve ulusal beslenme kılavuzlarına veya Akdeniz diyetine uyan bireylerde ise daha düşüktür (Gehring & ark. 2021; Julia & ark. 2023). Diyetler bireysel farklılıklar göstermektedir; örneğin, yüksek UİB tüketimi olan biri bu besinleri genellikle çörekler, kekler, hazır yemekler ve burgerlerden alıyorsa, bu kişinin besin alımı ve diyet kalitesi, aynı miktarda UİB tüketimi

olan ancak bunu tam buğday ekmeği, meyveli yoğurtlar ve güçlendirilmiş kahvaltılık gevreklerden alan birine göre oldukça farklıdır (Hess & ark 2023).

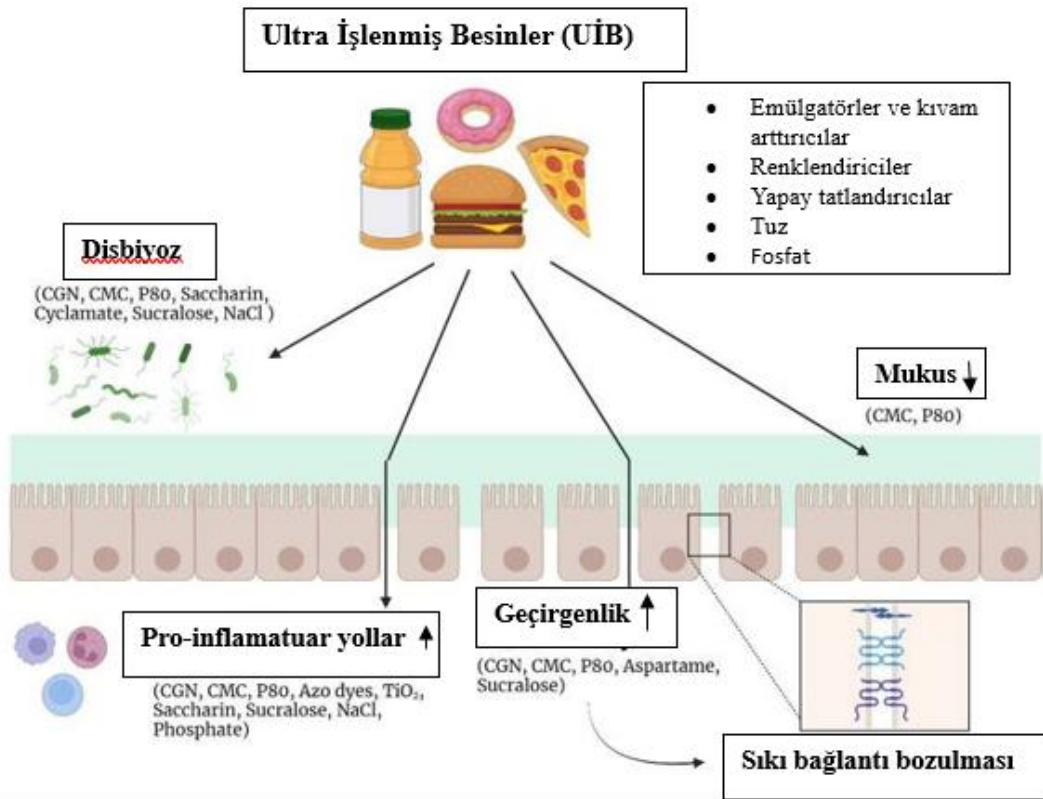
İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Bağırsak Bariyerinin Rolü

Gastrointestinal bağışıklık sistemi, bağırsakta bulunan zararlı mikroorganizmalara karşı koruma sağlarken, yararlı mikroorganizma ve besinlere tolerans gösterir. Bağırsak bariyeri; patojenleri engelleyen mikrobiyota profili, bakterilerin yapışmasını önleyen ve antimikrobiyal moleküller içeren mukus tabakası, sıkı bağlantılarla birbirine bağlı epitel hücreleri ve bağışıklık hücrelerinden oluşur (Martini & ark., 2017; Gomaa, 2020).

İBH’de bağırsak bariyeri zarar görmektedir. Hastalarda mikrobiyal çeşitlilik azalır, faydalı bakteriler azalırken, zararlı bakteriler artar. Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) üretimi bozulur, mukus tabakası incelir ve MUC2 üretimi azalır. Bu durum, bakterilerin mukusa yapışmasını kolaylaştırır ve bağırsak geçirgenliği artar. Sonuçta, mikroorganizmalar bağışıklık hücreleriyle daha fazla temas eder, bağışıklık sistemi aktive olur ve bağırsakta iltihap oluşur (Ni & ark., 2017).

Bağırsak bariyerinin bozulmasının İBH ve çölyak hastalığı, irritabl bağırsak sendromu (İBS) gibi diğer hastalıklarla ilişkili olmasına rağmen, bunun hastalıkların nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu henüz net değildir (Camilleri & ark., 2012). Bu nedenle, bağırsak bariyerinin bir veya daha fazla bileşenini etkileyebilecek maddelerin belirlenmesi önemlidir. Ultra işlenmiş besinlerin (UİB) besin dışı bileşenlerinin bağırsak bariyerini olumsuz etkileyebileceğine dair kanıtlar artmaktadır (Şekil 1). Bu bileşenler doğrudan mukus tabakası, epitel hücreleri veya bağışıklık hücreleri ile etkileşime girerek bağırsak geçirgenliğini artırabilir ve/veya inflamatuvar yolları tetikleyebilir. Öte yandan, mikrobiyota bileşimini ve/veya fonksiyonunu değiştirerek bağırsak homeostazını dolaylı olarak da etkileyebilirler (Vissers & ark., 2022).

Şekil 1: Ultra işlenmiş besinler ve bağırsak bariyeri etkileşimi



Kaynak: Vissers, E., Wellens, J., & Sabino, J. (2022). Ultra-processed foods as a possible culprit for the rising prevalence of inflammatory bowel diseases. *Frontiers in medicine*, 9, 1058373. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1058373>

Ultra İşlenmiş Besinlerin Bağırsak Bariyeri Üzerine Etkisi

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları nötrofiller, makrofajlar, T ve B hücreleri ve dendritik hücreler gibi inflamatuvar hücrelerin lamina propriaya göçü ile karakterizedir. Bu hücreler, pro-inflamatuvar sitokinler, proteolitik enzimler ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretir; bu da karın ağrısı, ishal, kanlı dışkı, kilo kaybı ve bağırsak ülserasyonları gibi semptomlara neden olur. Ultra işlenmiş besinlerin ve içeceklerin yüksek tüketimi, bağırsak mikrobiyotasını önemli ölçüde değiştirerek, pro-inflamatuvar sinyal yollarını tetikler, oksidatif stresi artırır ve DNA hasarına yol açar. Emülgatörler, gıda boyaları ve koruyucular gibi ultra işlenmiş diyetin önemli bileşenleri, bakteriyel çeşitliliği azaltır, mukus üretimini ve KZYA sentezini düşürür, bu da pro-inflamatuvar medyatörlerin, IL-12, IL-1 β , IL-17 gibi sitokinlerin ve myeloperoksidaz aktivitesinin artışına, IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin azalmasına neden olmaktadır (D S Freitas, & da Silva, 2025).

Emülsifiyerler ve Kıvam Artırıcılar

Emülsifiyerler, ultra işlenmiş besinlerin (UİB) yaygın olarak kullanılan katkı maddeleridir ve gıdanın raf ömrünü, dokusunu ve tadını iyileştirmek için eklenir. Ancak yapılan çalışmalar, bu maddelerin bağırsak bariyerinin tüm bileşenlerini olumsuz etkileyerek inflamatuvar bağırsak hastalığı gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Bancil & ark., 2021). Özellikle karboksimetilselüloz (CMC) ve karragenan (CGN) gibi sentetik emülsifiyerler, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini bozmakta, faydalı bakteri çeşitliliğini azaltmakta ve mukus tabakasını inceltmektedir. Ayrıca bu maddeler, bağırsak geçirgenliğini artırmakta ve bağışıklık sisteminin aşırı uyarılmasına neden olarak inflamasyonu tetikleyebilmektedir (Halmos & ark., 2019).

Hayvan modellerinde bu emülsifiyerlerin, özellikle genetik olarak inflamasyona yatkın farelerde kolit gelişimini hızlandırdığı görülmüştür. Sağlıklı farelerde ise düşük dereceli inflamasyon belirtileri gözlenmiştir (Chassaing & ark., 2015). İnsanlarda ise, emülsifiyer tüketiminin kısıtlanmasının semptomlarda, hastalık kontrolünde ve yaşam kalitesinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Ancak bu etkilerin doğrulanması için daha geniş kapsamlı ve kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (Day & ark., 2022).

Gıda boyaları: Azo boyalar

Sentetik gıda boyaları, Batı tipi diyetlerde yaygın olarak kullanılır ve yiyeceklerin görünümünü iyileştirmeyi amaçlar. Şekerlemeler, süt ürünleri ve gazlı içecekler gibi ürünlerde bulunurlar. Ancak bu boyaların inflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) gelişimindeki rolü hakkında henüz yeterli bilgi yoktur. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, Red 40 (Kırmızı 40) ve Yellow 6 (Sarı 6) gıda boyaları insan tüketimi için güvenli kabul edilmektedir (World Health Organization, 2021).

Ancak He ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Red 40 ve Yellow 6 gibi azo boyalarının, IL-23'ün aşırı üretildiği farelerde İBH benzeri kolit oluşturabildiği gösterilmiştir. Bu etki, belirli bakteriler tarafından üretilen bir metabolit aracılığıyla gerçekleşmekte ve IFN- γ ile bağlantılıdır. IL-23 yolunun İBH ile ilişkili olması nedeniyle, bu boyaların İBH hastalarında hastalığı kötüleştirebileceği düşünülmektedir (He & ark., 2021).

Gıda Renklendiricileri: Titanyum Dioksit

Titanyum dioksit (TiO₂), gıda ürünlerine beyazlık ve parlaklık kazandırmak için kullanılan bir katkı maddesidir ve E171 olarak bilinir. Şekerleme, sakız, beyaz soslar gibi ürünlerde yaygın olarak bulunur. Gıda sınıfı TiO₂'nin önemli bir kısmı nanoparçacıklardan oluşur ve yapılan çalışmalar bu parçacıkların bağırsaktaki Peyer plaklarında birikerek iltihaba yol açabileceğini göstermektedir (Barreau & ark., 2021). Bir deney hayvanı modelinde, gıda sınıfı titanyum dioksitin (TiO₂) kısa

vadede bağıışıklık hücrelerinde baskılayıcı etkiler gösterdiği, uzun vadede ise kolonda düşük dereceli inflamasyona yol açtığı gözlemlenmiştir (Bettini & ark., 2017).

Yapay Tatlandırıcılar

Son yıllarda sukraloz, aspartam ve sakkarin gibi yapay tatlandırıcıların kullanımı artmıştır. Bunlar, besinlerin enerji değerini azaltmak için tercih edilir. Aşırı şeker tüketimi obezite ve metabolik sorunlara yol açarken, yapay tatlandırıcılar daha yoğun tat verir ve düşük kalorilidir (Vissers & ark., 2022).

İn vitro çalışmalarda yapay tatlandırıcıların bağırsak bariyerini etkileyerek iltihabı tetikleyebileceği bulunmuştur. Yüksek dozda aspartam ve sakkarin, bağırsak hücrelerinde hücre ölümü ve apoptoza yol açarken, düşük dozlarda bariyer geçirgenliğini artırmıştır. Ayrıca, aspartam reaktif oksijen türlerini çoğaltarak sıkı bağlantı proteini kladin 3'ün azalmasına neden olmuştur. Sakkarin ve siklamat ise bağırsaktaki mikroorganizma sayısını ve yararlı kısa zincirli yağ asidi üretimini azaltmıştır (Shil & ark., 2020).

Hayvan çalışmalarında sakkarin, glukoz toleransını etkileyen disbiyozise yol açmıştır. Uzun süre sakkarin verilen farelerde bağırsak mikrobiyotasında inflamatuvar metabolitler artmış ve mikrobiyota kaynaklı karaciğer iltihabı gelişmiştir. Sukraloz ise bakteriyel pro-inflamatuvar genlerin ifadesini artırmış ve DSS ile indüklenen kolit şiddetini artırmıştır. Ancak, başka bir fare çalışması sakkarin takviyesinin kolit aktivitesini bağırsak bakteri sayısını azaltarak iyileştirdiğini bulmuştur (Sünderhauf & ark., 2020; Li & ark., 2020). Şimdiye kadar yapılan insan çalışmaları bazı yapay tatlandırıcıların mikrobiyota ve inflamasyonda değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir, ancak insanlarda elde edilen veriler tutarlı değildir ve çoğu çalışma sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılmıştır. Bu durum, aspartam ve diğer tatlandırıcıların gerçekten pro-inflamatuvar mı yoksa kanserojen mi olduğunu ve bu tatlandırıcıların çıkarılmasının bazı bağırsak hastalıklarını yönetip yönetemeyeceğini kesin olarak belirlemek için yeterli güce sahip randomize kontrollü çalışmalar ve mekanistik araştırmaların gerekliliğini vurgulamaktadır (Whelan & ark., 2024).

Tuz

UİB'lerde önemli miktarda bulunan eklenmiş tuz, İBH artışıyla ilişkilendirilmesine rağmen, hastalığın oluşumundaki rolü yeterince araştırılmamıştır. Yeni çalışmalar, yüksek sodyumun bağıışıklık sistemini bozarak monosit ve T hücresi aracılı inflamasyonu artırdığını, M2 makrofajlar ve Treg gibi düzenleyici mekanizmaları zayıflattığını göstermektedir. Ayrıca aşırı tuzun beyin, eklemler ve özellikle bağırsak dahil pek çok bölgede kronik inflamasyonu kötüleştirdiğine dair artan kanıtlar bulunmaktadır (Kuang & ark., 2023).

Fosfat

Ultra işlenmiş gıdalarda bulunan inorganik fosfat, bazı gıda katkı maddeleri (emülgatörler-sodyum fosfat, pH dengeleyiciler-fosforik asit, besin takviyeleri-dikalsiyum fosfat) yoluyla diyetle dahil olur. Yapılan bir çalışmada, yüksek fosfat alımının hem hücre kültürlerinde hem de hayvanlarda bağırsak iltihabını artırdığı gösterilmiştir. Fosfat, reaktif oksijen türleri ve pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak NF-κB iltihap yolunu aktive eder. Hayvanlarda yüksek fosfat alımı, kolonik hasarı şiddetlendirmiştir. Ancak, bu bulguların insanlar için geçerliliğini değerlendirmek adına daha fazla araştırma gereklidir (Sugihara & ark., 2017).

Ultra İşlenmiş Besinlerin Diyetle Kısıtlanmasına Dair Kanıtlar

Gastrointestinal hastalıkların tedavisinde UİB (ultra işlenmiş besinler) ve gıda katkı maddelerinin kısıtlanmasına yönelik diyetler genellikle İBH hastalarına odaklanmıştır. Bu yaklaşım, daha çok epidemiyolojik ve hayvan çalışmalarıyla desteklenmektedir. Bununla birlikte, sağlıklı

bireylerde yapay tatlandırıcı kısıtlamasının etkisini inceleyen bir çalışma da bulunmaktadır. Bu alandaki müdahaleler, yalnızca UİB veya belirli katkı maddelerini hedefleyen çalışmalar, bu maddelerle birlikte başka bileşenleri de kısıtlayan diyetler ve UİB/katkı maddesi alımını dolaylı olarak azaltan genel diyetleri kapsamaktadır (Mendoza-Martínez & ark., 2022; Whelan & ark., 2024). Diyet müdahalelerinin etkisinin yorumlanması, dahil edilen hasta popülasyonunun, müdahalenin türünün, uygulama biçiminin, körleme yöntemlerinin ve kontrol grubunun yanı sıra incelenen sonuçların dikkatli analizini gerektirir. Örneğin, İBH hastalarının çoğunda aktif bağırsak iltihabı olmaksızın işlevsel gastrointestinal semptomlar görülür. Diyetle besin alımının değiştirilmesi bu tür semptomlar üzerinde belirgin etki yaratabilir, ancak bu mutlaka altta yatan iltihabın iyileştiği anlamına gelmez. Bu nedenle, düşük FODMAP diyeti sessiz (remisyondaki) İBH hastalarında işlevsel semptomları iyileştirebilirken, hastalığın aktivitesini etkilemez (Vasant & Ford, 2020; Cox & ark., 2020).

Crohn hastalığı dışlama diyeti (CDED), mikrobiyotaya ve bağırsak sağlığına olumsuz etkisi olabilecek bileşenleri azaltmak amacıyla tasarlanmış bir diyetdir ve genellikle kısmi enteral beslenme (PEN) ile birlikte uygulanır (Levine & ark., 2019). CDED, hayvansal yağlar; süt ve süt ürünleri; gluten; kırmızı ve işlenmiş etler; basit şekerler ve emülgatörler, yapay tatlandırıcılar, sülfidler, karragenan ve taurin gibi çeşitli gıda katkı maddeleri dâhil olmak üzere belirli diyet bileşenlerine maruziyetten kaçınmayı veya bu maruziyeti azaltmayı içerir. Buna karşılık CDED, kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi için substrat görevi gören lif ve belirli nişastaları sağlamak amacıyla zorunlu besinlerin tüketimini de içerir. Ayrıca mikrobiyota kompozisyonunu iyileştirmek ve intestinal geçirgenliği azaltmak için düşük yağlı hayvansal protein kaynaklarını da diyetine entegre eder (Correia & ark., 2024).

Sonuç

Ultra işlenmiş besinlerin (UIB) tüketimi, modern diyetin giderek daha büyük bir kısmını oluşturmaktadır ve bu durum inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) açısından önemli etkiler doğurabilir. Besin dışı katkı maddeleri, yapay tatlandırıcılar, emülsifiyerler, renklendiriciler ve aşırı tuz gibi bileşenlerin bağırsak bariyerini bozarak inflamasyonu tetikleyebileceği yönündeki kanıtlar giderek artmaktadır. Özellikle emülsifiyerler, gıda boyaları ve yapay tatlandırıcılar üzerine yapılan araştırmalar, bu bileşenlerin bağırsak mikrobiyotasını ve bağışıklık sistemini etkileyerek İBH riskini artırabileceğini göstermektedir.

Bununla birlikte, epidemiyolojik çalışmalar ve klinik araştırmalar, ultra işlenmiş besinlerin doğrudan İBH gelişimine sebep olup olmadığı konusunda kesin sonuçlar ortaya koymamıştır. Mevcut kanıtlar, UIB tüketiminin genel diyet kalitesini düşürebildiğini ve bağırsak sağlığını dolaylı olarak etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, Crohn hastalığı dışlama diyeti (CDED) gibi beslenme müdahaleleri, hastalık yönetimi açısından umut verici olabilir, ancak bu diyetlerin etkinliği konusunda daha fazla kontrollü klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sağlıklı ve dengeli bir diyetin sürdürülmesi hem İBH hastaları hem de genel popülasyon için bağırsak sağlığını korumada önemli bir role sahiptir. Gelecekteki araştırmalarda, besin işleme sürecinin biyolojik etkilerinin ve İBH ile ilişkilendirilen diyetel mekanizmaların daha kapsamlı değerlendirilmesi önerilmektedir.

Kaynakça

- Bancil, A. S., Sandall, A. M., Rossi, M., Chassaing, B., Lindsay, J. O., & Whelan, K. (2021). Food Additive Emulsifiers and Their Impact on Gut Microbiome, Permeability, and Inflammation: Mechanistic Insights in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis*, 15(6), 1068–1079. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa254>
- Barreau, F., Tisseyre, C., Ménard, S., Ferrand, A., & Carriere, M. (2021). Titanium dioxide particles from the diet: involvement in the genesis of inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. *Particle and fibre toxicology*, 18(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s12989-021-00421-2>
- Bettini, S., Boutet-Robinet, E., Cartier, C., Coméra, C., Gaultier, E., Dupuy, J., Naud, N., Taché, S., Grysan, P., Reguer, S., Thieriet, N., Réfrégiers, M., Thiaudière, D., Cravedi, J. P., Carrière, M., Audinot, J. N., Pierre, F. H., Guzylack-Pirou, L., & Houdeau, E. (2017). Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. *Scientific reports*, 7, 40373. <https://doi.org/10.1038/srep40373>
- Camilleri, M., Madsen, K., Spiller, R., Greenwood-Van Meerveld, B., & Verne, G. N. (2012). Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterology and motility*, 24(6), 503–512. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01921.x>
- Chassaing, B., Koren, O., Goodrich, J. K., Poole, A. C., Srinivasan, S., Ley, R. E., & Gewirtz, A. T. (2015). Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*, 519(7541), 92–96. <https://doi.org/10.1038/nature14232>
- Chen, J., Wellens, J., Kalla, R., Fu, T., Deng, M., Zhang, H., Yuan, S., Wang, X., Theodoratou, E., Li, X., & Satsangi, J. (2023). Intake of Ultra-processed Foods Is Associated with an Increased Risk of Crohn's Disease: A Cross-sectional and Prospective Analysis of 187 154 Participants in the UK Biobank. *Journal of Crohn's & colitis*, 17(4), 535–552. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac167>
- Correia, I., Oliveira, P. A., Antunes, M. L., Raimundo, M. D. G., & Moreira, A. C. (2024). Is There Evidence of Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) in Remission of Active Disease in Children and Adults? A Systematic Review. *Nutrients*, 16(7), 987. <https://doi.org/10.3390/nu16070987>
- Cox, S. R., Lindsay, J. O., Fromentin, S., Stagg, A. J., McCarthy, N. E., Galleron, N., Ibraim, S. B., Roume, H., Levenez, F., Pons, N., Maziers, N., Lomer, M. C., Ehrlich, S. D., Irving, P. M., & Whelan, K. (2020). Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology*, 158(1), 176–188.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.024>
- D S Freitas, R., & da Silva, J. (2025). Impact of ultra-processed foods on human health: A comprehensive review of genomic instability and molecular mechanisms. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 137, 112800. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2025.112800>
- Davidou, S., Christodoulou, A., Fardet, A., & Frank, K. (2020). The holistico-reductionist Siga classification according to the degree of food processing: an evaluation of ultra-processed foods in French supermarkets. *Food & function*, 11(3), 2026–2039. <https://doi.org/10.1039/c9fo02271f>

Day, A. S., Yao, C. K., Costello, S. P., Ruszkiewicz, A., Andrews, J. M., Gibson, P. R., & Bryant, R. V. (2022). Therapeutic Potential of the 4 Strategies to Sulfide-Reduction (4-SURE) Diet in Adults with Mild to Moderately Active Ulcerative Colitis: An Open-Label Feasibility Study. *The Journal of nutrition*, 152(7), 1690–1701. <https://doi.org/10.1093/jn/nxac093>

Fardet A. (2018). Characterization of the Degree of Food Processing in Relation With Its Health Potential and Effects. *Advances in food and nutrition research*, 85, 79–129. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2018.02.002>

Gehring, J., Touvier, M., Baudry, J., Julia, C., Buscail, C., Srouf, B., Hercberg, S., Péneau, S., Kesse-Guyot, E., & Allès, B. (2021). Consumption of Ultra-Processed Foods by Pesco-Vegetarians, Vegetarians, and Vegans: Associations with Duration and Age at Diet Initiation. *The Journal of nutrition*, 151(1), 120–131. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa196>

Gibney, M. J., & Forde, C. G. (2022). Nutrition research challenges for processed food and health. *Nature food*, 3(2), 104–109. <https://doi.org/10.1038/s43016-021-00457-9>

Gomaa E. Z. (2020). Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek*, 113(12), 2019–2040. <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>

Griffin, J., Albaloul, A., Kopytek, A., Elliott, P., & Frost, G. (2021). Effect of ultraprocessed food intake on cardiometabolic risk is mediated by diet quality: a cross-sectional study. *BMJ nutrition, prevention & health*, 4(1), 174–180. <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2020-000225>

Halmos, E. P., Mack, A., & Gibson, P. R. (2019). Review article: emulsifiers in the food supply and implications for gastrointestinal disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 49(1), 41–50. <https://doi.org/10.1111/apt.15045>

He, Z., Chen, L., Catalan-Dibene, J., Bongers, G., Faith, J. J., Suebsuwong, C., DeVita, R. J., Shen, Z., Fox, J. G., Lafaille, J. J., Furtado, G. C., & Lira, S. A. (2021). Food colorants metabolized by commensal bacteria promote colitis in mice with dysregulated expression of interleukin-23. *Cell metabolism*, 33(7), 1358–1371.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.04.015>

Hess, J. M., Comeau, M. E., Casperson, S., Slavin, J. L., Johnson, G. H., Messina, M., Raatz, S., Scheett, A. J., Bodensteiner, A., & Palmer, D. G. (2023). Dietary Guidelines Meet NOVA: Developing a Menu for A Healthy Dietary Pattern Using Ultra-Processed Foods. *The Journal of nutrition*, 153(8), 2472–2481. <https://doi.org/10.1016/j.tjn.2023.06.028>

Huybrechts, I., Rauber, F., Nicolas, G., Casagrande, C., Kliemann, N., Wedekind, R., Biessy, C., Scalbert, A., Touvier, M., Aleksandrova, K., Jakszyn, P., Skeie, G., Bajracharya, R., Boer, J. M. A., Borné, Y., Chajes, V., Dahm, C. C., Dansero, L., Guevara, M., Heath, A. K., ... Levy, R. B. (2022). Characterization of the degree of food processing in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: Application of the Nova classification and validation using selected biomarkers of food processing. *Frontiers in nutrition*, 9, 1035580. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1035580>

Julia, C., Baudry, J., Fialon, M., Hercberg, S., Galan, P., Srouf, B., Andreeva, V. A., Touvier, M., & Kesse-Guyot, E. (2023). Respective contribution of ultra-processing and nutritional quality of foods to the overall diet quality: results from the NutriNet-Santé study. *European journal of nutrition*, 62(1), 157–164. <https://doi.org/10.1007/s00394-022-02970-4>

Juul, F., & Hemmingsson, E. (2015). Trends in consumption of ultra-processed foods and obesity in Sweden between 1960 and 2010. *Public health nutrition*, 18(17), 3096–3107. <https://doi.org/10.1017/S1368980015000506>

Khalili, H., Chan, S. S. M., Lochhead, P., Ananthakrishnan, A. N., Hart, A. R., & Chan, A. T. (2018). The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 15(9), 525–535. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0022-9>

Khalili, H., Håkansson, N., Chan, S. S., Chen, Y., Lochhead, P., Ludvigsson, J. F., Chan, A. T., Hart, A. R., Olén, O., & Wolk, A. (2020). Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies. *Gut*, 69(9), 1637–1644. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319505>

Kuang, R., O'Keefe, S. J. D., Ramos Del Aguila de Rivers, C., Koutroumpakis, F., & Binion, D. G. (2023). Is Salt at Fault? Dietary Salt Consumption and Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*, 29(1), 140–150. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac058>

Levine, A., Wine, E., Assa, A., Sigall Boneh, R., Shaoul, R., Kori, M., Cohen, S., Peleg, S., Shamaly, H., On, A., Millman, P., Abramas, L., Ziv-Baran, T., Grant, S., Abitbol, G., Dunn, K. A., Bielawski, J. P., & Van Limbergen, J. (2019). Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*, 157(2), 440–450.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.021>

Li, X., Liu, Y., Wang, Y., Li, X., Liu, X., Guo, M., Tan, Y., Qin, X., Wang, X., & Jiang, M. (2020). Sucralose Promotes Colitis-Associated Colorectal Cancer Risk in a Murine Model Along With Changes in Microbiota. *Frontiers in oncology*, 10, 710. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00710>

Marrón-Ponce, J. A., Flores, M., Cediel, G., Monteiro, C. A., & Batis, C. (2019). Associations between Consumption of Ultra-Processed Foods and Intake of Nutrients Related to Chronic Non-Communicable Diseases in Mexico. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 119(11), 1852–1865. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2019.04.020>

Martini, D., Godos, J., Bonaccio, M., Vitaglione, P., & Grosso, G. (2021). Ultra-Processed Foods and Nutritional Dietary Profile: A Meta-Analysis of Nationally Representative Samples. *Nutrients*, 13(10), 3390. <https://doi.org/10.3390/nu13103390>

Martini, E., Krug, S. M., Siegmund, B., Neurath, M. F., & Becker, C. (2017). Mend Your Fences: The Epithelial Barrier and its Relationship With Mucosal Immunity in Inflammatory Bowel Disease. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 4(1), 33–46. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.03.007>

Mendoza-Martínez, V. M., Zavala-Solares, M. R., Espinosa-Flores, A. J., León-Barrera, K. L., Alcántara-Suárez, R., Carrillo-Ruiz, J. D., Escobedo, G., Roldan-Valadez, E., Esquivel-Velázquez, M., Meléndez-Mier, G., & Bueno-Hernández, N. (2022). Is a Non-Caloric Sweetener-Free Diet Good to Treat Functional Gastrointestinal Disorder Symptoms? A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 14(5), 1095. <https://doi.org/10.3390/nu14051095>

Monteiro C. A. (2009). Nutrition and health. The issue is not food, nor nutrients, so much as processing. *Public health nutrition*, 12(5), 729–731. <https://doi.org/10.1017/S1368980009005291>

Monteiro, C. A., & Astrup, A. (2022). Does the concept of "ultra-processed foods" help inform dietary guidelines, beyond conventional classification systems? YES. *American Journal of Clinical Nutrition*, 116(6), 1476–1481. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac176>

Monteiro, C. A., Cannon, G., Levy, R. B., Moubarac, J. C., Louzada, M. L., Rauber, F., Khandpur, N., Cediel, G., Neri, D., Martinez-Steele, E., Baraldi, L. G., & Jaime, P. C. (2019). Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public health nutrition*, 22(5), 936–941. <https://doi.org/10.1017/S1368980018003762>

Monteiro, C. A., Levy, R. B., Claro, R. M., Castro, I. R., & Cannon, G. (2010). A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. *Cadernos de saude publica*, 26(11), 2039–2049. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2010001100005>

Moubarac, J. C., Parra, D. C., Cannon, G., & Monteiro, C. A. (2014). Food Classification Systems Based on Food Processing: Significance and Implications for Policies and Actions: A Systematic Literature Review and Assessment. *Current obesity reports*, 3(2), 256–272. <https://doi.org/10.1007/s13679-014-0092-0>

Neuenschwander, M., Ballon, A., Weber, K. S., Norat, T., Aune, D., Schwingshackl, L., & Schlesinger, S. (2019). Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. *BMJ (Clinical research ed.)*, 366, 12368. <https://doi.org/10.1136/bmj.12368>

Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet (London, England)*, 390(10114), 2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)

Ni, J., Wu, G. D., Albenberg, L., & Tomov, V. T. (2017). Gut microbiota and IBD: causation or correlation?. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(10), 573–584. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.88>

Popkin, B. M., & Ng, S. W. (2022). The nutrition transition to a stage of high obesity and noncommunicable disease prevalence dominated by ultra-processed foods is not inevitable. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 23(1), e13366. <https://doi.org/10.1111/obr.13366>

Popkin, B. M., Adair, L. S., & Ng, S. W. (2012). Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition reviews*, 70(1), 3–21. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00456.x>

Qin, P., Li, Q., Zhao, Y., Chen, Q., Sun, X., Liu, Y., Li, H., Wang, T., Chen, X., Zhou, Q., Guo, C., Zhang, D., Tian, G., Liu, D., Qie, R., Han, M., Huang, S., Wu, X., Li, Y., Feng, Y., ... Zhang, M. (2020). Sugar and artificially sweetened beverages and risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *European journal of epidemiology*, 35(7), 655–671. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00655-y>

Ruggiero, E., Esposito, S., Costanzo, S., Di Castelnuovo, A., Cerletti, C., Donati, M. B., de Gaetano, G., Iacoviello, L., Bonaccio, M., & INHES Study Investigators (2021). Ultra-processed food consumption and its correlates among Italian children, adolescents and adults from the Italian Nutrition & Health Survey (INHES) cohort study. *Public health nutrition*, 24(18), 6258–6271. <https://doi.org/10.1017/S1368980021002767>

Sadler, C. R., Grassby, T., Hart, K., Raats, M., Sokolović, M., & Timotijevic, L. (2021). Processed food classification: Conceptualisation and challenges. *Trends in Food Science & Technology*, 112, 149–162. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.02.059>

Schnabel, L., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Touvier, M., Srouf, B., Hercberg, S., Buscail, C., & Julia, C. (2019). Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France. *JAMA internal medicine*, 179(4), 490–498. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.7289>

Shil, A., Olusanya, O., Ghufoor, Z., Forson, B., Marks, J., & Chichger, H. (2020). Artificial Sweeteners Disrupt Tight Junctions and Barrier Function in the Intestinal Epithelium through Activation of the Sweet Taste Receptor, T1R3. *Nutrients*, 12(6), 1862. <https://doi.org/10.3390/nu12061862>

Sugihara, K., Masuda, M., Nakao, M., Abuduli, M., Imi, Y., Oda, N., Okahisa, T., Yamamoto, H., Takeda, E., & Taketani, Y. (2017). Dietary phosphate exacerbates intestinal inflammation in experimental colitis. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 61(2), 91–99. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.16-117>

Sünderhauf, A., Pagel, R., Künstner, A., Wagner, A. E., Rupp, J., Ibrahim, S. M., Derer, S., & Sina, C. (2020). Saccharin Supplementation Inhibits Bacterial Growth and Reduces Experimental Colitis in Mice. *Nutrients*, 12(4), 1122. <https://doi.org/10.3390/nu12041122>

Vasant, D. H., & Ford, A. C. (2020). Functional gastrointestinal disorders in inflammatory bowel disease: Time for a paradigm shift?. *World journal of gastroenterology*, 26(26), 3712–3719. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i26.3712>

Vissers, E., Wellens, J., & Sabino, J. (2022). Ultra-processed foods as a possible culprit for the rising prevalence of inflammatory bowel diseases. *Frontiers in medicine*, 9, 1058373. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1058373>

Wang, L., Martínez Steele, E., Du, M., Pomeranz, J. L., O'Connor, L. E., Herrick, K. A., Luo, H., Zhang, X., Mozaffarian, D., & Zhang, F. F. (2021). Trends in Consumption of Ultraprocessed Foods Among US Youths Aged 2-19 Years, 1999-2018. *JAMA*, 326(6), 519–530. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.10238>

Whelan, K., Bancil, A. S., Lindsay, J. O., & Chassaing, B. (2024). Ultra-processed foods and food additives in gut health and disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 21(6), 406–427. <https://doi.org/10.1038/s41575-024-00893-5>

World Health Organization. (2021). *Evaluation of certain food additives: Eighty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (WHO Technical Report Series, No. 1027). Geneva: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations.

Zhang, X., Liang, S., Chen, X., Yang, J., Zhou, Y., Du, L., & Li, K. (2023). Red/processed meat consumption and non-cancer-related outcomes in humans: umbrella review. *The British journal of nutrition*, 130(3), 484–494. <https://doi.org/10.1017/S0007114522003415>

BÖLÜM 4

GIDA KATKI MADDELERİNİN İNTESTİNAL MİKROBİYOTA ÜZERİNE ETKİLERİ

1. Sevtap KABALI¹

Giriş

Beslenme düzeni, besin üretim ve tüketim süreçlerindeki gelişmelere paralel olarak şekillenmektedir. Besin tüketimi, fizyolojik ihtiyacın giderilmesinin yanında sosyal bir işlev de üstlenmektedir. Küresel nüfusla birlikte ürünlerin coğrafi hareketliliğindeki artış, gıda muhafazasına yönelik yeni tekniklerin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Bu bağlamda, gıdaların raf ömrünün uzatılması sürecinde ürünlerin karakteristik aromatik özelliklerinin korunması, besin değeri ve yapısal bütünlüğün muhafaza edilmesi ve mikrobiyal kontaminasyonun önlenmesi konusunda bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin seçiminde, gıda güvenliğinin sağlanmasıyla birlikte besinlerin organoleptik özellikleri ve besinsel kalitenin korunması kritik önem taşımaktadır (Küşümler ve Özgün, 2020:2334).

¹ Öğr. Gör. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Orcid: 0000-0003-4524-8205

Besinlerin üretiminden tüketimine kadar olan süreçte gıda katkı maddeleri, ürünlerin tadını, rengini, yapısını, lezzetini ve diğer duyuşal özelliklerini muhafaza etmek ve geliştirmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Gıda katkı maddeleri, işlevlerine göre koruyucu, yapıyı geliştirici ve aroma verici olarak sınıflara ayrılmaktadır (Yurttagül ve Ayaz, 2008:727). Kullanılma amacına göre seçilen gıda katkı maddelerinin sağılık üzerinde bazı etkileri söz konusudur. Özellikle tatlandırıcılar, emülgatörler, anti-mikrobiyal ajanlar, nanopartiküller ve organik çözücüler gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılmakta olup, bu gıda katkı maddelerinin bağırsak bariyer fonksiyonlarını bozduğı ve bağırsak geçirgenliğini arttırdığı belirtilmiştir. Ayrıca artan bağırsak geçirgenliğinin otoimmün hastalıklara neden olabileceğı ifade edilmiştir (Körkoca ve Bahşı, 2021:26).

Son dönemde gıda katkı maddelerinin olası yan etkilerine ilişkin artan kaygılar, gıda endüstrisini daha güvenilir seçenekler aramaya yöneltmiştir. Yapılan incelemeler, tatlandırıcıların bağırsaktaki mikrobiyal denge üzerinde değışikliklere neden olabileceğini göstermektedir (Sambu vd., 2022:6829409). Literatürde besin öğelerinin ve sekonder metabolitlerin intestinal mikrobiyota üzerindeki etkilerini araştıran kapsamlı çalışmalar mevcut olmakla birlikte, gıda katkı maddelerinin mikrobiyota dengesi üzerindeki potansiyel etkilerine ilişkin veriler halen sınırlıdır (Mendeş ve Arslan, 2024:24). Bu çalışmada, gıda katkı maddelerinin intestinal mikrobiyota üzerine sağılık etkilerinin değıerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gıda Katkı Maddeleri

Tarihsel kökeni oldukça eskiye dayanan gıda katkı maddeleri, günümüzde gıda üretiminde önemli bir yer tutmaktadır. Yaklaşık 3500 yıl önce Antik Mısır'da renk verici maddelerin gıdalarda katkı amacıyla kullanıldığı bilinmektedir. Benzer şekilde,

Çin’de doğal boyaların gıda hazırlığında kullanımının M.Ö. 2600’lü yıllara, Hindistan’da ise M.Ö. 2500’lü yıllara kadar uzandığı tarihsel kaynaklarda yer almaktadır (Sarıcan vd., 2024:91). Tarihsel süreç içerisinde kullanılan katkı maddelerinin hem çeşitliliğinde hem de içeriğinde belirgin bir artış yaşandığı gözlemlenmiştir. Özellikle 19. yüzyıldan itibaren gıda katkı maddelerinin kullanımında hızlı bir artış meydana gelmiş; ancak bu maddelerin kontrolsüz şekilde kullanılması durumunda sağlık açısından olumsuz sonuçlar doğurabileceği de ortaya konmuştur (Körkoca ve Bahşi, 2021:26; Sarıcan vd., 2024:91).

Tarım ve Orman Bakanlığı’nın (Türk Gıda Kodeksi, 2013) tanımına göre gıda katkı maddeleri; “Besleyici özelliği bulunsun ya da bulunmasın, tek başına gıda olarak tüketilemeyen ve gıdanın temel bileşeni olarak değerlendirilmesi mümkün olmayan; üretim, işleme, hazırlama, ambalajlama, taşıma ya da depolama gibi çeşitli aşamalarda, belirli bir teknolojik işlevi yerine getirmek amacıyla gıdaya eklenen ve bu süreçlerin sonunda doğrudan ya da dolaylı şekilde ürünün bileşenlerinden biri hâline gelen madde” olarak tanımlanmıştır. Ayrıca gıda katkı maddelerinin, temelde üç temel özelliği bulunmaktadır: İlk olarak, bu maddeler tek başına gıda olarak tüketilemezler. Örneğin, bir koruyucu madde veya renklendiriciyi tek başına besin olarak almak mümkün değildir. İkincisi, genellikle besleyici bir değer taşımazlar. Buna örnek olarak vitamin veya mineral gibi besin öğeleri içermezler ve gıdanın besin değerini artırma amacı güdülemez. Üçüncüsü, gıdaların doğal ve karakteristik bileşenleri arasında yer almaz. Örneğin, bir meyvenin kendine has rengini veya tadını oluşturan doğal bileşenlerden farklıdırlar (Yılmaz ve Dal Yılmaz, 2022:495).

Besinlerin işlenmesi ve ambalajlanması gibi üretimden tüketim aşamalarına kadar birçok üründe gıda katkı maddelerinin yer alması, bazı sağlık sorunlarına karşı kaygıyı da beraberinde getirmektedir (Wu vd., 2022:8497). Bu maddelerin farmakokinetik

ve toksikolojik özelliklerini tespit etmek için çeşitli güvenlik değerlendirmeleri yapılmaktadır (Chauhan vd., 2021:202). Son yıllarda, gıda katkı maddelerinin insan sağlığı üzerindeki metabolik etkilerinin araştırılması bilimsel çalışmaların odağı haline gelmiştir (Cox vd., 2020:726).

Gıda Katkı Maddeleri ile İlgili Yasal Düzenlemeler

Besinlerin içerisinde bir veya birden fazla gıda katkı maddesi yer alabilmektedir. Fakat taze işlenmiş ürünlerinde, sadece koruyucu olarak adlandırılan gıda katkı maddelerinin kullanımına izin verilmektedir (Körkoca ve Bahşı, 2021:26). Bunun yanı sıra, sebze ve meyveler kolay bozulmaları nedeniyle fazla kayba uğradığı için bu durum hukuki düzenlemelerin hayata geçirilmesini gerekli kılmıştır (Ünlü ve Bayır, 2022:55).

Gıda katkı maddelerinin nitelikleri ve besinlerde hangi dozda kullanılacağı uluslararası platformlarda değerlendirilen bir konudur. Bu maddelerin güvenilirliği bilimsel araştırmaların, deneylerin, analizlerin ve ölçümlerin kontrollü bir ortamda yapıldığı özel donanımlı çalışma alanında deney hayvanları kullanılarak incelenmektedir. Yapılan güvenlik testlerinde, deney hayvanlarına uygulanan dozun yarısının ölüme yol açtığı belirlenmiş ve bu doz LD50 olarak adlandırılmıştır. Bunun yanı sıra, hiçbir zararlı etki gözlemlenmediği en yüksek doz seviyesi olan NOAEL'in (Gözlemlenebilir Yan Etki Olmayan Seviye) yüzde biri bir birey için kilogram başına günlük alınabilecek maksimum katkı maddesi miktarı (ADI) olarak ifade edilmiştir. Ancak, bu maddeler için belirlenen kullanım dozu kabul edilse de sık ve bir seferde fazla tüketim miktarı vücut sistemlerinin doğal işleyişine zarar verebilmektedir (Trasande vd., 2018:e20181410).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) gibi sorumlu kuruluşlar, ayrıntılı sistematik araştırmaların sonucunda gıda katkı maddelerinin tüketim

sınırlarını belirlemektedir. Bu uluslararası standartlar referans alınmakla birlikte, her ülke kendisinin belirlediği miktarları da kullanabilmektedir. Türkiye’deki düzenlemeler ise uluslararası kriterlere uyumlu şekilde Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği kapsamında yürürlüğe konmuştur. Bu yasal düzenlemelerde, hangi gıda katkı maddesinin ne miktarda eklenebileceği açıkça tanımlanmıştır. Ancak bu kimyasal maddelerinin kontrolsüz eklenmesi veya amacının dışında tüketilmesi konusundaki endişeler, çeşitli kuruluşların oluşmasına sebep olmuştur. Birleşmiş Milletler bünyesinde WHO ve Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) iş birliğiyle kurulan Kodeks Alimentarius Komisyonu (CAC), Ortak Uzmanlar Komitesi (JECFA) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) gibi kurumlar, bu tür kaygıları gidermek ve gıda güvenliğini sağlamak amacıyla günümüzde yasal düzenlemeler konusunda aktif rol üstlenmektedir (Partridge vd., 2019:329).

Gıda Katkı Maddelerinin Sınıflandırılması

Gıda katkı maddeleri kullanım gerekçesine göre temelde dört gruba ayrılmaktadır. Birinci grup, ürünlerin mikrobiyal bozulmasını önleyerek raf ömrünü uzatan koruyucu maddelerden oluşur. İkinci grup, besinlerin duysal özelliklerini iyileştiren renklendiriciler, tatlandırıcılar ve aroma arttırıcıları kapsar. Üçüncü grup, üretim süreçlerini kolaylaştıran emülgatörler, stabilizatörler ve kıvam düzenleyiciler gibi teknolojik yardımcı maddelerdir. Son olarak, dördüncü kategoride vitaminler, mineraller ve diğer besin öğeleri gibi gıdaların besin değerini artıran katkı maddeleri yer almaktadır. Bu sınıflandırma, gıda teknolojisi uygulamalarında katkı maddelerinin spesifik fonksiyonlarını anlamak ve uygun kullanım stratejileri geliştirmek açısından önemli bir çerçeve sunmaktadır. Her bir kategori, gıda ürünlerinin kalite parametrelerini optimize ederken aynı zamanda gıda güvenliği standartlarının sağlanmasına katkıda bulunmaktadır (Çelik Atalay ve Sağdıçoğlu Celep, 2024:1).

Koruyucu Gıda Katkı Maddeleri

Bu grup, besinlerin belli standartlarda ve gereksinimlere uygunluğunu ve stabilitesini koruyup taze ürünlerin, dağıtımını için belirtilen koşullar içerisinde depolanabileceği önerilen maksimum süreyi sağlarlar. Besinlere ilave edilen koruyucu katkı maddeleri atmosferik etkenler, mikrobiyal kontaminasyonlar ve mikroskobik küf türlerinin sebebiyet verdiği bozulma sürecini geciktirir (Küşümler ve Özgün, 2020:2334). Bunlar işlevlerine göre başlıca iki kategoriye ayrılmaktadır:

- Antimikrobiyaller: Gıdaların patojen mikroorganizmalar, fungal sporlar, fermente edilmiş olan ürünün siyah ya da yeşile benzer bir küf oluşturmamasını önlemek, raf ömrünü uzatmak, kendi rengini ve tadını korumak için kullanılan maddelerin arasında nitrat (E251) ve nitrit (E250) en dikkat çekici olanlarıdır (Alan ve Öksüztepe, 2020:44; Boğa ve Binokay, 2010:141).
- Antioksidanlar: Besinlerde istenmeyen koku ve aroma, enzimatik kararmalar, rengin solması ve oksidatif yapının değişmesi gibi durumların önüne geçilmesi için yağ içeriği yüksek besinlerde tercih edilen bu maddeler oksidasyonu yavaşlatarak raf ömrünün uzatılmasında rol oynar. Besinlerdeki bu reaksiyonlar yağların, renklendiricilerin ve bazı vitaminlerin parçalanması durumunda ortaya çıkmaktadır (Alan ve Öksüztepe, 2020:44).

Yapısal Özellikleri Geliştiren Gıda Katkı Maddeleri

Besinlerin hazırlanması, yapısı ve pişirme özelliğini değiştirme ve geliştirme özelliğine sahip katkı maddeleridir. Bu maddeler beş farklı kategoride incelenmektedir:

pH ayarlayıcılar: Asitlik durumunun düzenlenmesinde kullanılır. Bu maddeler besinin pH düzeyini düşürerek patojen bakterilerin üremesini durdurucu etki gösterirler (Alan ve Öksüztepe, 2020:44; Boğa ve Binokay, 2010:141).

- Topaklanmayı önleyiciler: Toz halindeki gıda ürünlerinin fiziksel özelliğini sağlamak amacıyla kullanılan katkı maddeleridir. Özellikle tuz, pudra şekeri, baharat karışımları, hazır paketli çorbalar ve süt tozu gibi higroskopik ürünlerde akışkanlığı korumak ve topraklanmayı engellemek için formülasyonlara eklenir. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan maddeler arasında alüminyum silikat (E554) ve trikalsiyum fosfat (E341) yer almaktadır (Alan ve Öksüztepe, 2020:44).
- Emülgatörler: Gıda sistemlerinde yüzey gerilimini düşürerek su ve yağ gibi birbirine karışmayan maddelerin homojen olarak dağılımını sağlayan maddelerdir. Endüstride yaygın kullanılan emülgatörlere lesitin (E322) ve sorbitan monostearat (E491) örnek verilebilir (Alan ve Öksüztepe, 2020:44; Boğa ve Binokay, 2010:141).
- Stabilizörler ve kıvam arttırıcılar: Su ve yağın bağımsız bir şekilde birbirinden kopmasını önlemek ve ürün dokusunu iyileştirmek için kullanılır. Stabilizörler (E400-E499 serisi), emülsiyon halindeki ürüne yapı kazandırır. Jelleştirici ajanlar olarak, pektin (E440), keçiyoynuzu zıncısı (E410) ve karragenan (E407) gibi polisakkaritler jel formasyonu ile ürünlere istenen tekstürü kazandırır. Stabilize edici hidrokolloidler olarak da ksantan gum (E415), jelatin (E441) ve agar (E406) gibi maddeler viskozite artışı sağlayarak ürün stabilitesini geliştirir (Alan ve Öksüztepe, 2020:44; Boğa ve Binokay, 2010:141).
- Diğer Fonksiyonel Gıda Katkı Maddeleri: Renk sabitleyiciler (E500-E599), besinin renginin korunmasını sağlar ve kalıcılığını artırır. Askorbik asit (E300), oksidasyonu önleyerek renk kaybını engeller. Sodyum nitrit (E250), et ürünlerinde renk stabilizasyonunu sağlar. Ek olarak, kimyasal kabartıcılar da karbondioksit açığa çıkarır ve çoğunlukla hamur işlerinde kullanılır (Alan ve Öksüztepe, 2020:44; Boğa ve Binokay, 2010:141).

Aroma ve Renk İyileştirici Gıda Katkı Maddeleri

Bu maddeler, besinlere istenen aromatik özellikleri kazandırmak ya da renk tonunun oluşmasını sağlayarak ürünün görüntüsünü iyileştirmek için kullanılmaktadır. Gıda endüstrisinde aroma verici olarak en yaygın kullanılan monosodyum glutamattır (MSG) ve fazla miktarda tüketimi sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Diğer taraftan içecekler, şekerlemeler, dondurma çeşitleri, jel ürünler, fırıncılık ürünleri, aromalı toz içecekler, sakızlar, gofret ve krema dolgulu bisküviler gibi pek çok işlenmiş üründe ise renklendiriciler kullanılmaktadır (Alan ve Öksüztepe, 2020:44; Küşümler ve Özgün, 2020:2334).

Besin Ögesi Koruyucu ve Zenginleştirici Gıda Katkı Maddeleri

Besinlerin işlenme sürecinde birçok mikro besin ögesinin kaybını ve doğada karışık halde bulunan veya kimyasal yolla elde edilen, inorganik maddelerin kayıplarını telafi etmek için kullanılmaktadır. Tüm bu gıda katkı maddeleri, CAC tarafından belirlenen spesifikasyonlara uygun olarak formüle edilmekte ve kullanım limitleri bilimsel verilerle desteklenmektedir. Bu sistem, gıda güvenliği ile teknolojik gereksinimler arasında optimal dengeyi sağlamayı hedeflemektedir (Laudisi vd., 2019:2334).

Gıda Katkı Maddelerinin Genel Sağlık Üzerindeki Potansiyel Etkileri

Modern gıda üretim aşamalarında yaygın olarak kullanılan sentetik bileşiklerin biyolojik sistemler üzerindeki potansiyel etkileri yüksek oranda kanıtlanmıştır. Son dönemde yapılan bilimsel çalışmalarda bu durum ilgi odağı haline gelmiş özellikle MSG, tartrazin ve sodyum benzoat gibi maddelerin klinik çalışmalarda; endokrin bozucu, nörotoksik ve immünojenik nitelik sergilediği gözlemlenmiştir. Ancak, gıda katkı maddeleri için “insan sağlığına zararlıdır” şeklinde net bir ifadeye yer verilmemiştir. Belirli bitki köklerinde doğal olarak bulunan bir veya daha fazla sayıda hidroksil grubunun bağlanmış olduğu bir

benzen halkası içeren bileşikler grubunun karsinojenik aktiviteyi baskılayıcı etkileri bilinirken, oksidatif stres karşıtı bileşik olarak kullanılan yapay fenol türevlerinin ise kanserin lezyon gelişiminin erken evrelerini etkileyebildiği gösterilmiştir (Sarıcan vd., 2024:91).

Yapılan araştırmalarda, çocukların sıklıkla tükettikleri yiyeceklerin içinde bisfenoller, fitatlar, perfloroalkil kimyasalları, perkloratlar, pestisitler, nitratlar, nitritler, yapay gıda boyaları, MSG ve aspartam olduğu belirlenmiştir (Savin vd., 2022:13452). Önceki çalışmalar, kimyasal maddeleri ve yapay gıda boyalarının çocuk sağlığı üzerindeki potansiyel riskler oluşturabildiğini göstermektedir. Çocukluk çağında hiperaktivite ilgili yapılan bir çalışmada, bu gıda maddelerinin bireyin aşırı hareketli olmasına, uzun süre sakin bir şekilde duramamasına, sürekli bir iç huzursuzluk hissetmesine ve dikkatini toplayamamasına sebep olduğu gözlemlenmiştir (McCann vd., 2007:1560). Tartarazin adlı gıda boyasının davranışlar üzerindeki gücünün incelendiği çift kör bir araştırmada, söz konusu maddenin çocuklarda hiperaktivite düzeyini artırdığı tespit edilmiştir (Schab ve Trinh, 2004:423). Diğer taraftan, kırmızı gıda renginin değerlendirildiği bir araştırmada immünolojik reaksiyonlarla sonuçlanabileceği belirlenmiş. Fareler üzerinde yapılan başka araştırmalarda ise birçok kanser çeşidinin aspartam tüketimi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Soffritti vd., 2014:383).

Serbest radikaller, besinlerin parçalanması, kirli havaya veya radyasyona maruz kalma gibi durumlarda vücutta üretilen moleküllerdir. Antioksidanlar serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu kapsamda, vücuda alınan antioksidanlar doğal ve sentetik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Doğal antioksidanlar arasında A, C ve E vitaminleri, koenzim Q ve fenolik bileşikler yer almaktadır. Yapay antioksidanlar arasında ise bütillenmiş hidroksianisol (BHA),

bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) ve gallatlar bulunmaktadır. BHA ve BHT gibi yapay antioksidanlar, kahvaltılık gevrekler, kek karışımları, sakızlar, içecek karışımları ve işlenmiş patatesler gibi çeşitli gıda ürünlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. BHA ve BHT'nin kronik spontan ürtiker ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Babbel vd., 2021:8). Bu antioksidanlar, vücutta birikme özellikleri taşıdığı için, düşük miktarlarda güvenli kabul edilseler de uzun süreli kullanımları toksik etkilere yol açabilmektedir. Antioksidanların vücutta birikmesi, ciltte kızarıklık ve kaşıntı, ürtiker, egzama, solunum güçlüğü, hapşırma, mide-bağırsak rahatsızlıkları ve hiperkinezi gibi çeşitli sağlık sorunlarına neden olabilmektedir (Körkoca ve Bahşi, 2021:26).

İntestinal Mikrobiyota

Sindirim sisteminde vücuttaki toplam ökaryotik hücre sayısının on ile yüz katı kadar mikroorganizma yer almaktadır. Bakterilerin yoğunlukta olduğu bu kanal; anaerobik bakteriler, virüsler, mantarlar, protozoalar gibi vücudun farklı kısımlarında yaşamaya uyum sağlamış farklı işlevsel rollere sahip (kommensal, simbiyotik ve patojenik) mikrobiyal türlerdir. Bu mikroorganizmalar vücutta bir organ gibi işlev gören karmaşık ekosisteme sahiptir. Bu yapı, “intestinal mikrobiyota” olarak adlandırılmaktadır. Mikrobiyal toplulukların filogenetik dağılımları incelendiğinde, Bacteroidetes, Firmicutes ve Actinobacteria şubelerinin baskın olduğu görülmektedir (Alagöz, 2017:115). Bacillus ve Serratia türlerinin dopamin üretimindeki rolü, bağırsak-beyin eksenini üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır. Ayrıca, Lactobacillus acidophilus'un endokannabinoid sistem üzerinde modülatör etki göstererek beyin sapındaki CB1/CB2 reseptör ekspresyonunu arttırdığı belirlenmiştir (Şahin, 2022:80). Mikrobiyal kolonizasyonun sürecinde dair yapılan araştırmalar, doğum anında hijyenik olduğu düşünülen infantil döneme ait gastrointestinal sistemde mikroorganizma yerleşiminin aslında

rahim ağzının tam açılmasından bebeğin doğumuna kadar geçen süreci başladığını göstermektedir (Zhu vd., 2017: 53829). Ayrıca, besinlerin intestinal mikrobiyota üzerinde belirleyici etkisi olduğu, mikrobiyotada bulunan mikroorganizmaların besin bileşenlerini parçalayarak veya vitamin sentezleyerek fonksiyon gördüğü bilinmektedir. Yaşamın ilk besini olan anne sütü, mikrobiyota oluşumunda kritik bir rol oynamaktadır. Ek gıdalara geçişle birlikte intestinal mikrobiyota gelişimini sürdürmekte ve birey 2–3 yaşına ulaştığında, mikrobiyota yapısı, çeşitliliği ve fonksiyonları yetişkin bir bireyin mikrobiyotasına benzer özellikler kazanmaktadır (Çakmak ve İnkaya, 2021:96; Zhu vd., 2017: 53829).

İntestinal Mikrobiyotanın Modülasyonunda Beslenmenin Önemi

Beslenme tarzı intestinal mikrobiyota kompozisyonunun belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Diyet içeriğindeki değişimler, mikrobiyal bileşenlerin yoğunluğu üzerinde doğrudan etki oluşturmaktadır. İntestinal mikrobiyotanın temel bileşenleri arasında yer alan Bacteroidetes ve Actinobacteria filumlarının oranı, bireyin beslenme alışkanlıkları, yaş, çevresel etkenler ve fizyolojik durumlarına bağlı olarak farklılık göstermektedir (Koca vd., 2024:160). Anne sütü, intestinal mikrobiyotanın şekillenmesinde rolü olan ilk ve en temel bileşendir. Anne sütünün içeriğinde hem prebiyotik özellikteki oligosakkaritler hem de probiyotik bakteriler (Bifidobacterium ve Lactobacillus) yer almaktadır. Bunun yanı sıra, anne sütünün sahip olduğu prebiyotikler, antimikrobiyal enzimler (lizozom), demir bağlayıcı proteinler (laktoferrin), immünoglobulinler (antikorlar) ve inflamatuvar medyatörler (sitokinler) bağırsak ortamında Bifidobacterium bolluğunu arttırdığı ifade edilmiştir (Amanpour vd., 2022:50).

Yapılan çalışmalarda, intestinal mikrobiyotanın besin alımı sonucunda oluşan değişimlere hızlı cevap geliştirdiğini ortaya koymuştur (Koca vd., 2024:160; Li vd., 2025:43). Ayrıca, et ürünleri veya posadan zengin sebze türleri ile beslenmenin intestinal mikrobiyota üzerinde değişikliklere neden olabileceği belirtilmiştir (Koca vd., 2024:160).

Actinobacteria, Bacteroidetes ve Firmicutes gibi bağırsakta yoğun bulunan bakteriler, sindirilemeyen karbondhidratların parçalanması sonucu açığa çıkan enerjiyi kullanmaktadır. Gıda endüstrisinde yaygın kullanılan emülgatörler ve yapay tatlandırıcıların, konak organizmadaki mikrobiyal dengeyi bozarak insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatiye neden olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (Roca-Saavedra vd., 2018:69).

Polifenoller bitkisel gıdalarda doğal olarak bulunan ve güçlü antioksidan yapıya sahip kimyasal bileşiklerdir. Genellikle meyveler, sebzeler, çay, kahve ve kakao gibi yiyeceklerin içerisinde yer alır. Polifenol içeriği yüksek bir diyetle beslenmenin Bifidobacterium ve Lactobacillus gibi yararlı bakterilerin gelişimine katkı sağladığı; zararlı bakterilerin ise çoğalmasını baskıladığı gözlemlenmiştir (Li et al., 2025).

Gıda Katkı Maddelerinin İntestinal Mikrobiyota zerine Etkileri

Gıda katkı maddelerinin kullanım dozu ve sıklığına bağlı olarak intestinal mikrobiyota kompozisyonu üzerinde bazı etkileri bulunmaktadır. Özellikle tatlandırıcı ve emlsifier özellikteki katkı maddelerinin intestinal mikrobiyotayı olumsuz yönde etkilediği ve metabolik hastalıkların gelişimine yol açabileceği belirtilmiştir. Katkı maddeleri ile mikrobiyota arasındaki ilişkiyi

destekleyen deneysel verilerin çoğu, fareler üzerindeki farmakolojik ve hastalık modellerinden elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada 11 hafta boyunca yapay tatlandırıcı eklenen yemlerle beslenen farelerde glukoz intoleransında artış gözlemlenmiştir (Suez vd., 2014:181). Başka bir fare çalışmasında ise, 12 hafta boyunca emülsifiyer verilen farelerde intestinal mikrobiyotanın değişmesiyle birlikte obezite ve metabolik sendromun arttığı saptanmıştır (Chassaing vd., 2015:92). Ancak, deney hayvanları ile insanların mikrobiyota bileşimi, bağışıklık sistemi, beslenme ve metabolizma açısından farklılıklar göstermektedir. İnsan bağırsak modellemeleri, sağlık riski ya da etik sorunlar olmadan, zararlı olabilecek küçük bileşiklerin etkilerini incelemeye olanak tanımaktadır. Bu yüzden, piyasadaki birçok gıda katkı maddesinin insan mikrobiyotası üzerindeki etkilerini araştırmak için in vitro modellemelerin kullanıldığı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (Eroğlu ve Ayaz, 2018:311).

Tatlandırıcılar

Gıda katkı maddelerinden biri olan tatlandırıcılar, besinlerden fazla miktarda enerji alımını sınırlandırmak ve besinleri tat olarak daha ilgi çekici hale getirmek için ilave edilen bileşenlerdir. Toplamda 372 çalışmanın incelendiği bir meta-analiz çalışmasında tatlandırıcıların obezite, diyabet, kanser ve nörolojik hastalıklarla ilişkisi araştırılmıştır. Sonuçlarda tatlandırıcıların olumsuz etkileri bildirilse de bazı çalışmalarda tatlandırıcılar ve hastalık insidansı arasında bir ilişkiye rastlanmadığı rapor edilmiştir. Bu nedenle, tatlandırıcıların sağlık üzerindeki etkileri konusunda net yargılara varılamamakla birlikte önerilen sınırlar içinde tüketilmeleri gerektiği vurgulanmıştır (Toews vd., 2019: 4718).

Bazı araştırmalar, tatlandırıcıların vücut ağırlığının yönetiminde etkili olabileceğini ortaya koymuştur. Ancak diğer bilimsel verilerde tatlandırıcıların sindirim sisteminde glukoz

metabolizmasını etkileyerek metabolik faaliyetlere katıldığı belirtilmiştir. Özellikle tatlandırıcıların intestinal mikrobiyotayı ve mikrobiyotanın metabolik yollarını etkilediği rapor edilmiştir (Bayram ve Öztürkcan, 2020:1030). Güncel bir çalışmada, farelerde aspartam kullanımının intestinal mikrobiyotaya etkisi değerlendirilmiştir. Aspartam verilen farelerin intestinal mikrobiyotasında belirgin değişiklikler olduğu ve Firmicutes/Bacteroidetes oranının arttığı gözlemlenmiştir. Bu oranın yükselmesinin diyabet gibi metabolik hastalıklara neden olarak bireylerin aşırı tatlandırıcı tüketiminin potansiyel riskler taşıyabileceği vurgulanmıştır (Palmnäs vd., 2014:e109841).

Emülsifiye Edici Gıda Katkı Maddeleri

Gıda katkı maddelerinden biri olan emülsifiyerler, gıdaların stabilitesini sağlamak, yapısal özelliklerini ve lezzetini geliştirmek amacıyla kullanılmaktadır (Halmos vd., 2019:41). Bu maddelerden birkaçı yapay bulunmasını aksine çoğunlukla doğal olarak bulunurken; diğer yandan karboksi metil selüloz (CMC) ve polisorbat-80 (P80) gibi emülsifiyerler doğal bileşiklerden kimyasal yollarla elde edilmektedir (Bayram ve Öztürkcan, 2020:1030).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada deney grubuna 12 hafta süreyle %1'lik CMC ve P80 çözeltileri uygulanmıştır ve intestinal doku ve mikrobiyota üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarında P80'in toplam bakteri popülasyonunu değiştirmedeği, ancak bağırsak mukus tabakasında belirgin incelmeye neden olduğu saptanmıştır. Bu durum, mikrobiyal-epitelyal etkileşimlerin artmasına ve bağırsak adezyon florasında kompozisyonel değişikliklere neden olmuştur. Daha da önemlisi, P80 uygulanan grupta bağırsak geçirgenliğinde artış, lipopolisakkarit ve flagellin seviyelerinde yükselme tespit edilmiştir. Bu bulgular, emülgatörlerin intestinal bariyer

fonksiyonunu bozarak düşük dereceli sistemik inflamasyonu tetikleyebileceğini ve sonuçta obezite ile metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Chassaing vd., 2015:92).

Diğer Gıda Katkı Maddeleri

Benzoik Asit ($C_7H_6O_2$), benzen halkasına bağlı bir karboksilik grup içeren aromatik bir bileşiktir. Gıda endüstrisinde sıkça kullanılan benzoik asit ve tuzları, mikrobik büyümeyi engellediği için tercih edilmektedir. Su içinde daha iyi çözünen asidik formdaki benzoik asit tuzları ise daha yaygın kullanılmaktadır. Bununla birlikte, benzoik asit ve tuzları, orofasiyal granülomatozisin (ağız çevresi ve yüzde granülasyon yapan hastalıklar) alevlenmesiyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, benzoik asit, sindirim mukozasında tahrişe neden olabilir ve ADI değerinin aşılması, bulantı, baş ağrısı, yemek borusunda yanma hissi ve sindirim sorunları gibi sağlık problemlerine yol açabilir. Benzoik asidin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri ise dikkatle ele alınması gereken bir konudur. Literatürde, benzoik asidin sadece zararlı mikroorganizmaları değil, bağırsak sağlığı için önemli olan faydalı bakterileri de olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir. Özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin büyümesini azaltabileceği, bunun da mikrobiyal dengeyi bozarak disbiyozis riskini artırabileceği ifade edilmiştir (Bayram ve Öztürkcan, 2020:1030).

Sonuç

Gıda katkı maddeleri, günümüzde besinlerin duyuşal özelliklerini geliştirmek için birçok alanda kullanılmaktadır. Ancak bu olumlu yönlerinin yanında olumsuz etkileri de bulunmaktadır. Literatürdeki çalışmalarda gıda katkı maddelerinin canlı üzerindeki etkileri daha çok deney hayvanları üzerinde araştırılmış ve insanlar üzerinde yapılan çalışmaların sayısı ise oldukça sınırlı sayıda kalmıştır. Deney hayvanı çalışmalarında gıda katkı maddelerinin

intestinal mikrobiyotaya zarar vererek disbiyozise neden olabileceği ifade edilmiştir. Fakat elde edilen bulguların insan fizyolojisi üzerinde denenmemesinden dolayı kesin bir sonuca varmak mümkün değildir. Bu nedenle, insan üzerinde yapılacak kontrollü ve uzun süreli çalışmalar, gıda katkı maddelerinin mikrobiyota üzerindeki etkilerini daha net ortaya koyabilmek için gereklidir. Gıda katkı maddelerinin tümü insan sağlığına zarar vermemektedir. Güvenli bir şekilde tüketimi gerçekleştirildiğinde potansiyel yararları olabileceği göz ardı edilmemelidir. Bu maddeler besinin kalitesini ve güvenilirliğini artırmak adına kullanılmakta; ancak bazen diğer kimyasallarla ve uygun olmayan çok yüksek dozlarda tüketilmesi sağlık açısından risk oluşturmaktadır. Özellikle çocuklarda bu risk oranı daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bundan dolayı, gıda katkı maddelerinin zararlı etkilerini en aza indirmek için hem üreticilerin hem de tüketicilerin sorumlulukları bulunmaktadır. Üreticiler, katkı maddelerin sadece ihtiyacı olduğu durumlarda, yasal olarak belirlenmiş sınırlar dâhilinde ve teknolojik gerekliliklere uygun şekilde kullanılmalı; ürünlerin etiketi aracılığıyla güvenilir bilgi içeriği ile sunulmalıdır. Tüketiciler ise, bilinçli bir alışveriş yaparak ve ürün etiketini dikkatli bir şekilde okuyarak gıda katkı maddeleri hakkında bu süreçte katkı sağlamalıdır. Son olarak, intestinal mikrobiyotanın korunması için çeşitli ve tüm besin öğelerinden yararlanabilecek şekilde dengeli bir beslenme düzeninin hayatın bir parçası haline getirilmesi gerekmektedir. Ek olarak, gıda katkı maddelerinin intestinal mikrobiyota üzerindeki etkilerini inceleyen bilimsel ve geniş örneklemlili insan çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Kaynakça

Alagöz, A.N. (2017). Mikrobiyota ve nörodejenerasyon. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research, Special Issue*, 115-122.

Alan, S., ve Öksüztepe, G. (2020). Gıda katkı maddeleri ve süt endüstrisinde kullanılan antimikrobiyaller. *Bozok Veterinary Sciences*, 1(1-2), 44-50.

Amanpour, A., Kahraman, S., Karakaş, P. E., ve Çelik, F. (2022). Kolorektal kanser, bağırsak mikrobiyotası ve beslenme. *Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 4(1), 50-59.

Babbel, J., Ramos, C., Wangberg, H., Luskin, K., ve Simon, R. (2021). Adverse reactions to food additives. *Journal of Food Allergy*, 3(1), 8-23.

Bayram, H.M., ve Öztürkcan, A. (2020). Gıda Katkı Maddelerinin Mikrobiyota Üzerine Etkisi. *Gıda*, 45(5), 1030-1046.

Boğa, A., ve Binokay, S. (2010). Gıda katkı maddeleri ve sağlığını etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 19(3), 141-154.

Chassaing, B., Koren, O., Goodrich, J.K., Poole, A.C., Srinivasan, S., Ley, R.E., ve Gewirtz, A.T. (2015). Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*, 519(7541), 92-96.

Chauhan, S.S., Sachan, D.K., ve Parthasarathi, R. (2021). FOCUS-DB: An Online Comprehensive Database on Food Additive Safety. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(1), 202-210.

Cox, S., Sandall, A., Smith, L., Rossi, M., ve Whelan, K. (2020). Food additive emulsifiers: a review of their role in foods, legislation and classifications, presence in food supply, dietary

exposure, and safety assessment. *Nutrition Reviews*, 79(6), 726-741.

Çakmak, B., ve İnkaya, B. (2021). Mikrobiyotanın Hastalıklar Üzerindeki Etkisi. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 45(1), 96-108.

Çelik Atalay, E., ve Sağdıçoğlu Celep, A.G. (2024). Gıda Katkı Maddeleri ve Genetik Etkileri. *Gıda*, 49(1), 1-24.

Eroğlu, E.İ., ve Ayaz, A. (2018). Gıda katkı maddelerinin sağlık üzerine etkileri: risk değerlendirme. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 46(3), 311-319.

Halmos, E.P., Mack, A., ve Gibson, P.R. (2019). Emulsifiers in the food supply and implications for gastrointestinal disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 49(1), 41-50.

Koca, M., Koca, E.E., ve Turhan, E.Ü. (2024). Beslenme ve fiziksel aktivitenin bağırsak mikrobiyotası ile ilişkisi. *Food and Health*, 10(2), 160-168.

Körkoca, A., ve Bahşi, Ş. (2021). Gıda Katkı Maddeleri ve Sağlık. *Muş Alparslan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(1), 26-32.

Küşümler, A.S., ve Özgün, D. (2020). Gıda katkı maddelerinin sağlık üzerine etkileri. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 2(1), 22-26.

Laudisi, F., Stolfi, C., ve Monteleone, G. (2019). Impact of food additives on gut homeostasis. *Nutrients*, 11(10), 2334.

Li, H., Liang, J., Han, M., ve Gao, Z. (2025). Polyphenols synergistic drugs to ameliorate non-alcoholic fatty liver disease via signal pathway and gut microbiota: A review. *Journal of Advanced Research*, 68, 43-62.

McCann, D., Barrett, A., Cooper, A., Crumpler, D., Dalen, L., Grimshaw, K., Prince, E. (2007). Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *The lancet*, 370(9598), 1560-1567.

Mendeş, B., ve Arslan, E. K. (2024). Gıda Katkı Maddesi Olarak Kullanılan Yapay Tatlandırıcıların Bağırsak Mikrobiyotasına Etkileri. *Akademik Et ve Süt Kurumu Dergisi*, (7), 24-29.

Palmnäs, M. S. A., Cowan, T. E., Bomhof, M. R., Su, J., Reimer, R. A., Vogel, H. J., Shearer, J. (2014). Low-Dose Aspartame Consumption Differentially Affects Gut Microbiota-Host Metabolic Interactions in the Diet-Induced Obese Rat. *Plos One*, 9(10), e109841.

Partridge, D., Lloyd, K.A., Rhodes, J.M., Walker, A.W., Johnstone, A.M., ve Campbell, B.J. (2019). Food additives: Assessing the impact of exposure to permitted emulsifiers on bowel and metabolic health - introducing the FADiets study. *Nutrition Bulletin*, 44(4), 329-349.

Roca-Saavedra, P., Mendez-Vilabrille, V., Miranda, J.M., Nebot, C., Cardelle-Cobas, A., Franco, C.M., ve Cepeda, A. (2018). Food additives, contaminants and other minor components: effects on human gut microbiota—a review. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 74(1), 69-83.

Sambu, S., Hemaram, U., Murugan, R., ve Alsofi, A.A. (2022). Toxicological and Teratogenic Effect of Various Food Additives: An Updated Review. *BioMed Research International*, 2022(1), 6829409.

Sarıcan, S.Y., Beyter, N., ve Yılmaz, İ. (2024). Gıda Katkı Maddeleri ve Sağlık Etkileri. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 12(1), 91-99.

Savin, M., Vrkatić, A., Dedić, D., Vlaški, T., Vorgučin, I., Bjelanović, J., ve Jevtic, M. (2022). Additives in children's nutrition—A review of current events. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(20), 13452.

Schab, D.W., ve Trinh, N.-H.T. (2004). Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 25(6), 423-434.

Soffritti, M., Padovani, M., Tibaldi, E., Falcioni, L., Manservigi, F., ve Belpoggi, F. (2014). The carcinogenic effects of aspartame: The urgent need for regulatory re-evaluation. *Am J Ind Med*, 57(4), 383-397.

Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaïss, C.A., Maza, O., Weinberger, A. (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*, 514(7521), 181-186.

Şahin, İ.N. (2022). Gut-Beyin Ekseni, Nörodejeneratif Hastalıklar Ve Mikrobiyatanın Etkileri. *İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(2), 80-84.

Türk Gıda Kodeksi. (2013). Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/06/20130630-4.htm> adresinden 8 Nisan 2025 tarihinde alınmıştır.

Toews, I., Lohner, S., de Gaudry, D.K., Sommer, H., ve Meerpohl, J.J. (2019). Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-

analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. *bmj*, 364, k4718

Trasande, L., Shaffer, R.M., Sathyanarayana, S., Health, C.O.E., Lowry, J. A., Ahdoot, S., Woolf, A.D. (2018). Food Additives and Child Health. *Pediatrics*, 142(2), e20181410.

Ünlü, D., ve Bayır, A. G. (2022). Koruyucu gıda katkı maddeleri ve sağlığa etkisi. *Akademik Et ve Süt Kurumu Dergisi*, (4), 55-68.

Wu, L., Zhang, C., Long, Y., Chen, Q., Zhang, W., ve Liu, G. (2022). Food additives: From functions to analytical methods. *Critical reviews in food science and nutrition*, 62(30), 8497-8517.

Yılmaz, T., ve Dal Yılmaz, Ü. (2022). Determining the Knowledge Level of Students on Food Additives. *Cyprus Journal of Medical Sciences*, 7(4):495-500.

Yurttagül, M., ve Ayaz, A. (2008). Katkı maddeleri: yanlışlar ve doğrular. (pp. 1-32). Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın.

Zhu, X., Han, Y., Du, J., Liu, R., Jin, K., ve Yi, W. (2017). Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget*, 8(32), 53829-53838.

BÖLÜM 5

RESVERATROLÜN HİPERTANSİYON ÜZERİNE ETKİLERİ

1. MUSTAFA KAÇAR¹

Giriş

Hipertansiyon

Hipertansiyon, dünya çapında önde gelen morbidite ve mortaliteye sebep olan ciddi, kronik bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl 7.5 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır, bu da küresel ölümlerin %12.8'ine karşılık gelir(Kiliçkap et al., 2018).

Hipertansiyon; kalp hastalıkları, inme, böbrek hastalığı, erken ölüm gibi durumlarla ilişkili olup sağlık ve ekonomi olarak önemli bir yük oluşturmaktadır. Bununla birlikte hipertansiyon önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır(Sözmen et al., 2015)

Yüksek tansiyonu olan kişilerin %95'i primer hipertansiyon, %5'inde parankimal böbrek hastalığı, renal arter stenozu, aşırı aldosteron salınımı, feokromasitoma ve uyku apnesi gibi bir nedene bağlı sekonder hipertansiyon görülmektedir. Kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin %45'inden, inmeye bağlı ölümlerin %51'ine hipertansiyonun sebep olduğu bilinmektedir. Erişkinlerde hipertansiyon prevalansı %35–46 arasında olduğu bildirilmektedir. Hipertansiyon prevalansının yüksekliğinin toplumlarda yaşlı nüfusun artışı, obezitenin artışı ve diyetle tuz alımının fazlalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur(Çakan, 2017)

Vücuttaki hemen hemen her organ sistemini etkileyen, potansiyel olarak ölümcül birçok komplikasyonla ilişkilidir ve klinik bir problem olmaya devam etmektedir. Hastaların %90'ından fazlasında, hipertansiyon gelişme sebebi bilinmemektedir. Hipertansiyon, on yıllardır yoğun araştırmaların odak konusu olmasına rağmen, kesin etiyojisi belirsizliğini korumaktadır. Bu durum, genetik, fizyolojik ve çevresel unsurlar arasındaki etkileşimlerin ürünü olan hastalığın karmaşık ve çok faktörlü doğasından kaynaklanmaktadır. Mevcut tedavi yöntemleri hastalığın temel nedeninin aksine, hipertansiyonun ana semptomu olan yüksek arteriyel kan basıncını kontrol etmek üzere tasarlanmıştır(Çıracı & Kalafat, 2021; Hamza & Dyck, 2014).

Hipertansiyonda Tanı Kriteri

Hipertansiyonun farkına varılmaması ya da etkili tedaviye başlanamaması nedeniyle kişiler önlenemez olumsuz etkilerden kurtulamamaktadır. Hipertansiyonun tanı kriterinde 18 yaşından büyük kişilerde sistolik kan basıncı 140 mmHg, diyastolik kan basıncını 90 mmHg'nin altında olması

¹ Dr(PhD), Serbest Araştırmacı , Orcid: 0000-0002-3941-9293

normal kabul edilir, yaşı 80 den büyük olan kişilerde sistolik kan basıncı 150mmHg'ye kadar normal kabul edilir(Sözmen et al., 2015).

Genel popülasyonda kan basıncı düzeyine göre sınıflandırma Tablo 1 de gösterilmektedir(Kiliçkap et al., 2018).

TABLO 1:KAN BASINCI DÜZEYİNE GÖRE HİPERTANSİYON SINIFLANDIRMASI

Sınıflama	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Optimal	< 120	< 80
Normal	120–129	80–84
Yüksek Normal	130–139	85–89
Evre 1 Hipertansiyon	140–159	90–99
Evre 2 Hipertansiyon	160–179	100–109
Evre 3 Hipertansiyon	≥ 180	≥ 110
İzole Sistolik HT	≥ 140	< 90

Resveratrol

Resveratrol (3,5,4-trihidroksi-trans-stilben), bitkiler tarafından doğal olarak üretilen bir polifenol molekülüdür ve patojenlerin çoğalmasını önleyen bir fitoaleksinin işlevi görür. Resveratrol bir ultraviyole (UV) koruyucu görevi görür ve patojenlerin enfeksiyonu, yaralanması ve abiyotik streslere karşı bir savunma bileşiğidir(Hou et al., 2019).

Resveratrol ilk olarak beyaz karaca otunun (*Veratrum grandiflorum* O. Loes) köklerinden izole edildi. 1963 yılında *Polygonum cuspidatum*'un köklerinde bulunmuştur. Başlangıçta bir fitoaleksinin olarak nitelendirilen resveratrol, 1992 yılına kadar yeterli ilgi görmedi(Singh et al., 2019).

Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çalışan bilim insanları tarafından yaşamı uzatan ilaç olarak sunulmasının ardından popülerliği hızla artan resveratrolün farklı organ ve dokularda etkili olduğu yapılan araştırmalarda ortaya koyulmasına rağmen bu etkilerin mekanizmaları tam olarak açıklanamamaktadır(Mirhadi et al., 2021).

Resveratrolün Besinsel Kaynakları

Doğada 100'den fazla bitkisel kaynaktan bulunmaktadır, fakat bu kaynakların çok az kısmı yenilebilir resveratrol kaynağıdır. Farklı bitkilerde bulunan resveratrol miktarı; iklimsel durum, mantar enfeksiyonları, ultraviyole (UV) ışığa maruz kalma ve şarap yapım süreçleri gibi sebeplere bağlı olarak değişmektedir. Üzüm, çilek, yer fıstığı ve kırmızı şarap önemli resveratrol kaynaklarıdır. Kaynaklardan biri olan kırmızı şarap, kullanılan üzüm ve kabuğundaki yüksek resveratrol miktarı nedeniyle resveratrolün en önemli diyet kaynağı olarak kabul edilmektedir.(Çıracı & Kalafat, 2021)

Resveratrolün faydası nedeniyle, sürdürülebilir bir resveratrol kaynağı gereklidir. Şu anda, ticari resveratrolün çoğunluğu *Polygonum cuspidatum*'dan ekstrakte edilmektedir. Resveratrol, ravent köklerinde, yaban mersini, yer fıstığında ve özellikle kırmızı üzümlerin kabuğunda ve üzüm suyu ve kırmızı şarap gibi türevlerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur(H. Li et al., 2012). Diğer resveratrol içeren besinler tablo 2 de gösterilmiştir.

TABLO 2: BESİNLER VE RESVERATROL MİKTARI

<i>Besin</i>	<i>Resveratrol Miktarı</i>
<i>Kırmızı üzüm şarabı</i>	<i>0.27 mg/100 mL</i>
<i>Roze üzüm şarabı</i>	<i>0.12 mg/100 mL</i>
<i>Beyaz üzüm şarabı</i>	<i>0.04 mg/100 mL</i>
<i>Kızılcık</i>	<i>1.92 mg/100 g</i>
<i>Yabanmersini</i>	<i>1.57 mg/100 g</i>
<i>Çilek</i>	<i>0.67 mg/100 g</i>
<i>Siyah üzüm</i>	<i>0.35 mg/100 g</i>
<i>Yeşil üzüm</i>	<i>0.15 mg/100 g</i>

Hipertansiyon Tedavisinde Resveratrol Etki Mekanizmaları

Resveratrol, hipertansiyon, ateroskleroz, inme, miyokardiyal iskemi ve iskemi-reperfüzyon hasarı, kalp hipertrofisi ve diyabetik kardiyomiyopati, kemoterapinin neden olduğu kardiyotoksisite ve aritmi gibi kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etki göstermektedir. Resveratrolun hastalık ve koruyucu etki gösterdiği durumlarda SIRT1, AMPK, renin ajiyotensin sistem üzerine etkileri vardır(Y. R. Li et al., 2018).

SIRT 1

Sirtuin protein ailesinin en önemli üyelerinden biri olan SIRT1, NAD⁺ bağımlı bir deasilaz enzimidir. Bu enzim, proteinlerdeki asetil gruplarını uzaklaştırarak hücre içi enerji dengesinin ve stres yanıtlarının düzenlenmesinde kritik roller üstlenir. SIRT1 ekspresyonundaki değişiklikler, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar ve yaşlanma süreçleri gibi pek çok konuda belirleyicidir (Gracia-Sancho et al., 2010).

Resveratrol, SIRT1'i aktive ederek bu mekanizmaları destekler ve özellikle kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucudur. SIRT1 aktivasyonu, damar endotel fonksiyonunun iyileştirilmesini, inflamasyonun baskılanmasını ve oksidatif stresin azaltılmasını mümkün kılar. Hayvan modelleri ve in vitro çalışmalar, resveratrol aracılı SIRT1 aktivasyonunun kalp yetersizliği ve diyabetik kardiyomiyopati gibi durumlarda mitokondriyal fonksiyonları artırdığını, hücre ve doku bütünlüğünü koruduğunu görülmüştür (Hosoda et al., 2023).

Ayrıca, SIRT1 aktivasyonu damar endotel hücrelerinde koruyucu gen ekspresyon programlarını harekete geçirerek vasküler sağlığı destekler ve kan basıncının düzenlenmesine katkıda bulunur. İnsan çalışmaları henüz sınırlı ve etkiler doz ile müdahale süresine bağlı olsa da, resveratrolün SIRT1 aracılığıyla kardiyovasküler koruma sağladığı literatürde giderek daha fazla destek bulunmaktadır. Bu mekanizmalar, resveratrolün hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler bozukluklarda potansiyel faydalarının moleküler temelini oluşturur (Thompson et al., 2014).

AMPK

AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK), hücrelerde enerji dengesini koruyan merkezi bir protein kinazdır. Enerji tüketiminin yüksek olduğu durumlarda aktive olur ve enerji üreten yolları desteklerken enerji harcayan süreçleri baskılar. Bu özelliği ile AMPK, metabolik homeostazı

sürdürmek ve inflamatuvar yanıtları kontrol etmek için kritik bir besin sensörü olarak kabul edilir(Lan et al., 2017)

Resveratrol, AMPK aktivasyonunu artırarak hücrel ve vasküler koruyucu etkiler sağlar. Bu etki, resveratrolün LKB1 kinazı üzerinden AMPK'yı doğrudan aktive etmesi veya hücre içi AMP/ATP oranını değiştirerek dolaylı yoldan tetiklenmesiyle ortaya çıkar (Price et al., 2012; Han et al., 2008). Aktive olan AMPK, endotelial nitrik oksit üretimini artırarak damarların gevşemesini ve kan basıncının düşmesini destekler. Aynı zamanda reaktif oksijen türleri üretimini azaltarak oksidatif stresi hafifletir ve inflamasyonu kontrol altına alır(Thompson et al., 2014).

AMPK, SIRT1 ile etkileşime girerek metabolik ve vasküler koruma sağlayan bir döngü oluşturur. Bu mekanizmalar, resveratrolün hipertansiyon tedavisinde sağladığı kardiyovasküler faydaların temelini oluşturur ve hücrel enerji dengesinin korunmasını destekler (Lan et al., 2017)

Renin-Anjiyotensin Sistem

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS), kardiyovasküler homeostazın ve kan basıncının düzenlenmesinde görevli hormonal bir mekanizmadır. RAS, böbreklerden salgılanan renin ile başlar. Renin, karaciğerde sentezlenen anjiyotensinogen proteinini anjiyotensin I'e dönüştürür. Anjiyotensin I, akciğerlerde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılığıyla anjiyotensin II'ye çevrilir. Anjiyotensin II, güçlü bir vazokonstriktör olarak damar düz kasını daraltır, aldosteron salgısını artırır ve böbreklerde sodyum ile su tutulmasını uyarır. Bu mekanizmalar, kan hacmini ve kan basıncını yükselterek sistemik homeostazı düzenler(Paz Ocaranza et al., 2020).

RAS'in aşırı aktivasyonu, hipertansiyonun gelişiminde ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde kritik bir rol oynar. Yüksek anjiyotensin II seviyeleri, damar duvarında inflamasyonu artırır, oksidatif stres üretimini tetikler ve endotel disfonksiyonuna yol açar. Bu etkiler, hipertansiyon ve kardiyovasküler remodelingi tetikleyerek uzun vadede organ hasarına katkıda bulunur (Satou et al., 2018).

Son yıllarda resveratrol gibi doğal bileşiklerin, RAS aktivitesini modüle ederek kardiyovasküler sistemi koruduğu gösterilmiştir. Resveratrol, anjiyotensin II üretimini ve AT1 reseptör sinyallerini baskılayarak vazokonstriksiyonu azaltabilir, böylece hipertansiyon riskini düşürebilir. Bu bulgular, RAS'in sadece bir kan basıncı düzenleyici mekanizma değil, aynı zamanda kardiyovasküler koruma için potansiyel bir terapötik hedef olduğunu ortaya koymaktadır (Çiçek et al., 2019).

Resveratrol Ve Güvenli Kullanım Dozu

Resveratrol genel olarak kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahiptir. İnsan çalışmalarında, tek dozda 5 gram'a kadar karşı ciddi advers etki bildirilmemiştir; bu dozda bile ciddi toksisite görülmemiştir. Ancak, günlük alım 1 g'nin üzerine çıktığında hafif veya orta derecede gastrointestinal yan etkiler (mide rahatsızlığı, ishal, karın ağrısı, şişkinlik) bildirilmiştir(Breuss et al., 2019).

Crowell ve ark. yaptığı çalışmada resveratrol 3000 mg/kg/gün yüksek konsantrasyonda kullanıldığında renal toksisiteye neden olmuştur, Fransada yapılan başka bir çalışmada 60 mg/kg/gün resveratrolün büyümeyi inhibe ettiği görülmüştür (Mukherjee et al., 2010).

2025 yılında yayımlanan sistematik bir derleme-metaanaliz çalışması ise, yetişkinlerde resveratrol takviyesinin (genel olarak 500 mg/gün ve üzeri dozlarda) böbrek fonksiyon

parametrelerinde (BUN, kreatinin, GFR) hafif iyileşmeler sağlayabildiğini göstermiş — toksisite değil, potansiyel fayda bildirmiştir (Hajhashemy et al., 2025).

Bu veriler ışığında, resveratrol kullanımında günlük 500 mg–1 g aralığının insanlarda genellikle iyi tolere edilen bir doz düzeyi olduğu söylenebilir. Daha yüksek dozlarda özellikle uzun süreli kullanımlarda gastrointestinal sorunlar ve potansiyel böbrek / karaciğer etkileri izlenmeli; bu tür kullanımlar kontrollü olmalı ve hasta/hedef popülasyona göre yeniden değerlendirilmelidir(Çıracı & Kalafat, 2021).

Sonuç ve Öneriler

Geçmişten günümüze sessiz katil olarak bilinen hipertansiyonu kontrol altına almak için alternatif yöntemler test edilmiş ve kullanılmıştır bu alternatif yöntemlerden bir tanesi de resveratrol'dür(Mirhadi et al., 2021).

Tomé-Carneiro ve arkadaşlarının 75 kişinin katıldığı üçlü kör, randomize, paralel, doz-yanıtlı, plasebo kontrollü, 1 yıllık takip çalışmasında resveratrol açısından zengin olan üzüm takviyesinin hastalarda inflamatuvar ve fibrinolitik durumu iyileştirdiği gözlenmiştir(Tomé-Carneiro et al., 2012).

Zamora-Ros ve arkadaşlarının yüksek KVH riskli bireyleri (479 erkek ve 521 kadın) içeren geniş bir kesitsel çalışmada şarap ve resveratrol tüketiminin KV risk faktörleri ile arasındaki ilişki incelendiğinde, kan lipid profillerinde, açlık kan glukozunda ve kalp atış hızında faydalı değişikliklerle ilişkilendirilmiştir, bu da resveratrol alımının KVH risk faktörlerini azaltmaya yardımcı olabileceğini düşündürmektedir(Zamora-Ros et al., 2012).

Huang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, günde 300 mg'dan fazla resveratrol alan bireylerde resveratrol tedavisi toplam kolesterolü, sistolik kan basıncını ve açlık glikozunu önemli ölçüde azalttığı görülmüştür(Huang et al., 2016).

Resveratrolün ve hipertansiyon başta olmak üzere diğer hastalıklar üzerine etkileri araştırıldığında, gelecek için ümit vaat eden sonuçlara ulaşılmıştır, bunun yanında resveratrolün hızlı metabolize olması gibi durumlardan dolayı uzun süreli etkileri üzerine daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Kaynakça

- Breuss, J. M., Atanasov, A. G., & Uhrin, P. (2019). Resveratrol and its effects on the vascular system. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7). <https://doi.org/10.3390/ijms20071523>
- Çakan, F. Ö. (2017). Hypertension in the elderly. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*, 45, 29–31. <https://doi.org/10.5543/tkda.2017.95554>

- Çiçek, Z., Akıllıoğlu, K., Doğan, A., Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ç., & Anabilim Dalı, F. (2019). Lokal ve Sistemik Renin Anjiyotensin Sistemi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 28(4), 259–269. <https://doi.org/10.17827/aktd.495976>
- Çıracı, E., & Kalafat, T. (2021). Resveratrolün Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri. *Journal of Nutrition and Dietetics*, 1–9. <https://doi.org/10.33076/2021.bdd.1362>
- Gracia-Sancho, J., Villarreal, G., Zhang, Y., & Garcia-Cardena, G. (2010). Activation of SIRT1 by resveratrol induces KLF2 expression conferring an endothelial vasoprotective phenotype. *Cardiovascular Research*, 85(3), 514–519. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp337>
- Hajhashemy, Z., Ziaei, R., Bagherniya, M., & Sahebkar, A. (2025). Effects of resveratrol supplementation on renal function in adults: a systematic review and dose–response meta-analysis. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04314-5>
- Hamza, S. M., & Dyck, J. R. B. (2014). Systemic and renal oxidative stress in the pathogenesis of hypertension: Modulation of long-term control of arterial blood pressure by resveratrol. *Frontiers in Physiology*, 5 AUG. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00292>
- Hosoda, R., Nakashima, R., Yano, M., Iwahara, N., Asakura, S., Nojima, I., Saga, Y., Kunimoto, R., Horio, Y., & Kuno, A. (2023). Resveratrol, a SIRT1 activator, attenuates aging-associated alterations in skeletal muscle and heart in mice. *Journal of Pharmacological Sciences*, 152(2), 112–122. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2023.04.001>
- Hou, C. Y., Tain, Y. L., Yu, H. R., & Huang, L. T. (2019). The effects of resveratrol in the treatment of metabolic syndrome. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20030535>
- Huang, H., Chen, G., Liao, D., Zhu, Y., Pu, R., & Xue, X. (2016). The effects of resveratrol intervention on risk markers of cardiovascular health in overweight and obese subjects: a pooled analysis of randomized controlled trials. In *Obesity Reviews* (Vol. 17, Issue 12, pp. 1329–1340). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/obr.12458>
- Kiliçkap, M., Barçın, C., Göksülük, H., Karaaslan, D., Özer, N., Kayıkçioğlu, M., Ural, D., Yılmaz, M. B., Abacı, A., Arıcı, M., Altun, B., Tokgözoğlu, L., & Şahin, M. (2018). Data on prevalence of hypertension and blood pressure in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*, 46(7), 525–545. <https://doi.org/10.5543/tkda.2018.15679>
- Lan, F., Weikel, K., Cacicedo, J., & Ido, Y. (2017). Resveratrol-Induced AMP-Activated Protein Kinase Activation Is Cell-Type Dependent: Lessons from Basic Research for Clinical Application. *Nutrients*, 9(7), 751. <https://doi.org/10.3390/nu9070751>
- Li, H., Xia, N., & Förstermann, U. (2012). Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol. In *Nitric Oxide - Biology and Chemistry* (Vol. 26, Issue 2, pp. 102–110). <https://doi.org/10.1016/j.niox.2011.12.006>
- Li, Y. R., Li, S., & Lin, C. C. (2018). Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. In *BioFactors* (Vol. 44, Issue 1, pp. 69–82). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1002/biof.1400>

- Mirhadi, E., Roufogalis, B. D., Banach, M., Barati, M., & Sahebkar, A. (2021). Resveratrol: Mechanistic and therapeutic perspectives in pulmonary arterial hypertension. In *Pharmacological Research* (Vol. 163). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105287>
- Mukherjee, S., Dudley, J. I., & Das, D. K. (2010). Dose-dependency of resveratrol in providing health benefits. In *Dose-Response* (Vol. 8, Issue 4, pp. 478–500). <https://doi.org/10.2203/dose-response.09-015.Mukherjee>
- Paz Ocaranza, M., Riquelme, J. A., García, L., Jalil, J. E., Chiong, M., Santos, R. A. S., & Lavandero, S. (2020). Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nature Reviews. Cardiology*, 17(2), 116–129. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0244-8>
- Satou, R., Penrose, H., & Navar, L. G. (2018). Inflammation as a Regulator of the Renin-Angiotensin System and Blood Pressure. *Current Hypertension Reports*, 20(12), 100. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0900-0>
- Singh, A. P., Singh, R., Verma, S. S., Rai, V., Kaschula, C. H., Maiti, P., & Gupta, S. C. (2019). Health benefits of resveratrol: Evidence from clinical studies. In *Medicinal Research Reviews* (Vol. 39, Issue 5, pp. 1851–1891). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/med.21565>
- Sözmen, K., Ergör, G., & Ünal, B. (2015). Hipertansiyon sıklığı, farkındalığı, tedavi alma ve kan basıncı kontr olünü etkileyen etmenler. *Dicle Medical Journal / Dicle Tip Dergisi*, 42(2). <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2015.02.0558>
- Thompson, A. M., Martin, K. A., & Rzućidlo, E. M. (2014). Resveratrol induces vascular smooth muscle cell differentiation through stimulation of SirT1 and AMPK. *PloS One*, 9(1), e85495. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085495>
- Tomé-Carneiro, J., González, M., Larrosa, M., Yáñez-Gascón, M. J., García-Almagro, F. J., Ruiz-Ros, J. A., García-Conesa, M. T., Tomás-Barberán, F. A., & Espín, J. C. (2012). One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. *American Journal of Cardiology*, 110(3), 356–363. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.03.030>
- Zamora-Ros, R., Urpi-Sarda, M., Lamuela-Raventós, R. M., Martínez-González, M. Á., Salas-Salvadó, J., Arós, F., Fitó, M., Lapetra, J., Estruch, R., & Andres-Lacueva, C. (2012). High urinary levels of resveratrol metabolites are associated with a reduction in the prevalence of cardiovascular risk factors in high-risk patients. *Pharmacological Research*, 65(6), 615–620. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.03.009>

GEÇİCİ KAPAK

*Kapak tasarımı
devam ediyor.*