# BESLENME VE DİYETETİKTE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR:

## KLİNİK BESLENME VE SAĞLIK ARAŞTIRMALARI

EDİTÖR
DR. ÖĞR. ÜYESİ GÖKHAN DEGE













BİDGE Yayınları

**BİDGE Yayınları**

**Beslenme ve Diyetetikte Güncel Yaklaşımlar: Klinik Beslenme Ve Sağlık Araştırmaları**

**Editör:** Dr. Öğr. Üyesi Gökhan DEGE

**ISBN:** 978-625-5474-46-9

1. Baskı
Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL
Yayınlama Tarihi: 2026-10-25
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

# ÖNSÖZ

Sağlık bilimleri alanında yaşanan bilimsel ve teknolojik gelişmeler, hastalıkların oluşum mekanizmalarının daha kapsamlı biçimde anlaşılmasına, koruyucu sağlık yaklaşımlarının geliştirilmesine ve bireye özgü tedavi stratejilerinin önem kazanmasına katkı sağlamaktadır. Özellikle beslenme, metabolizma, endokrin sistem, nörolojik hastalıklar, inflamasyon ve oksidatif stres arasındaki karmaşık etkileşimlerin aydınlatılması, güncel bilimsel araştırmaların önemli odak noktalarını oluşturmaktadır. Bu doğrultuda farklı disiplinlerden elde edilen bilimsel bilgilerin bir araya getirilmesi, sağlık sorunlarının bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirilmesine ve kanıta dayalı yaklaşımların geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

Bu kitap, beslenme ve sağlık bilimlerinin güncel araştırma alanlarını disiplinler arası bir perspektifle ele alan özgün bilimsel çalışmaları bir araya getirmektedir. Kitap kapsamında; poliendokrin metabolik over sendromu ile D vitamini arasındaki ilişki, sürdürülebilir gıda sistemlerinde yeni nesil omega-3 kaynakları, aspartamın nörolojik, bilişsel ve davranışsal etkileri, stevianın diyabet üzerindeki rolü ve dijital sağlık uygulamaları bağlamında farkındalıklı yeme müdahaleleri gibi güncel konular değerlendirilmektedir. Ayrıca multipl sklerozda Akdeniz diyetinin olası etkileri, kanser hastalarında hidroksi metil bütirat, glutamin ve arjinin desteğinin beslenme durumu üzerindeki etkileri ile çölyak hastalığında beslenme yaklaşımları ele alınmaktadır.

Kitapta yer alan çalışmalar yalnızca klinik beslenme ve metabolik hastalıklarla sınırlı kalmayıp hücresel ve moleküler düzeyde gerçekleşen biyolojik süreçlere de odaklanmaktadır. Siklofosfamid ile indüklenen akut sistitte oksidatif stres, inflamasyon ve ürotelyal hasarın moleküler temellerinin yanı sıra hurma çekirdeği polifenollerinin Nrf2, NF-κB ve AMPK sinyal yolakları üzerinden değerlendirilen biyokimyasal etkileri de incelenmektedir. Böylece beslenme bileşenlerinin, biyoaktif maddelerin ve çeşitli çevresel etkenlerin fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerle ilişkisi, farklı araştırma alanlarından elde edilen bulgular ışığında tartışılmaktadır.

Eserde ele alınan konular, günümüzde giderek önem kazanan koruyucu sağlık hizmetleri, sürdürülebilir beslenme modelleri, kronik hastalıkların yönetimi ve moleküler mekanizmaların anlaşılması açısından dikkat çekici bir bilimsel çeşitlilik sunmaktadır. Beslenme ve sağlık arasındaki ilişkinin yalnızca makro ve mikro besin ögeleri üzerinden değil; hücresel sinyal mekanizmaları, metabolik düzenleme, inflamatuvar süreçler, nörolojik işlevler ve davranışsal faktörler çerçevesinde değerlendirilmesi, kitabın disiplinler arası niteliğini güçlendirmektedir.

Bu kitabın temel amacı, farklı uzmanlık alanlarında yürütülen akademik çalışmaları ortak bir bilimsel zeminde buluşturarak güncel literatüre katkı sağlamak, araştırmacılara yeni bakış açıları kazandırmak ve gelecekte gerçekleştirilecek bilimsel çalışmalara kaynak oluşturmaktır. Bu yönüyle eser; akademisyenler, araştırmacılar, lisansüstü öğrenciler, diyetisyenler, hekimler ve sağlık bilimlerinin farklı alanlarında çalışan profesyoneller için yararlı bir başvuru kaynağı olma potansiyeli taşımaktadır.

Kitabın hazırlanmasına bilimsel birikimleri, araştırmaları ve değerli katkılarıyla destek veren tüm bölüm yazarlarına içtenlikle teşekkür ederiz. Bilimsel bilginin paylaşılması ve geliştirilmesi yönündeki ortak çabanın bir ürünü olan bu eserin, sağlık bilimleri alanındaki akademik çalışmalara katkı sağlamasını ve yeni araştırmalara ilham vermesini temenni ederiz.

**Saygılarımla,**

**Editör Dr. Öğr. Üyesi Gökhan DEGE**

**Ekim 2026**

# İÇİNDEKİLER

MULTİPL SKLEROZ (MS) HASTALIĞINDA AKDENİZ DİYETİNİN ETKİLERİ ..... 1

*NİLDEM KIZILASLAN, ASUDE ÖZDİVRİK*

KANSERLİ HASTALARDA HİDROKSİ METİL BÜTİRAT, GLUTAMİN VE ARJİNİN DESTEĞİNİN BESLENME DURUMU ÜZERİNE ETKİLERİ ..... 23

*EDA PARLAK, MENDANE SAKA*

SİKLOFOSFAMİDLE İNDÜKLENEN AKUT SİSTİT: OKSİDATİF STRES, İNFLAMASYON VE ÜROTELYAL HASARIN MOLEKÜLER TEMELLERİ ..... 51

*KATIP KORKMAZ*

SÜRDÜRÜLEBİLİR GIDA SİSTEMLERİNDE YENİ NESİL OMEGA-3 KAYNAKLARI ..... 71

*AYŞEN BABACAN, ŞEYMA SÜNBÜL*

NEUROLOGICAL, COGNITIVE AND BEHAVIORAL EFFECTS OF ASPARTAME AND ITS RELATIONSHIP WITH NEUROLOGICAL DISEASES ..... 95

*FATMA KAYIKCI HEKİM*

# BÖLÜM 1

# MULTİPL SKLEROZ (MS) HASTALIĞINDA AKDENİZ DİYETİNİN ETKİLERİ

**Nildem KIZILASLAN[1], Asude ÖZDİVRİK[2]**

## Giriş

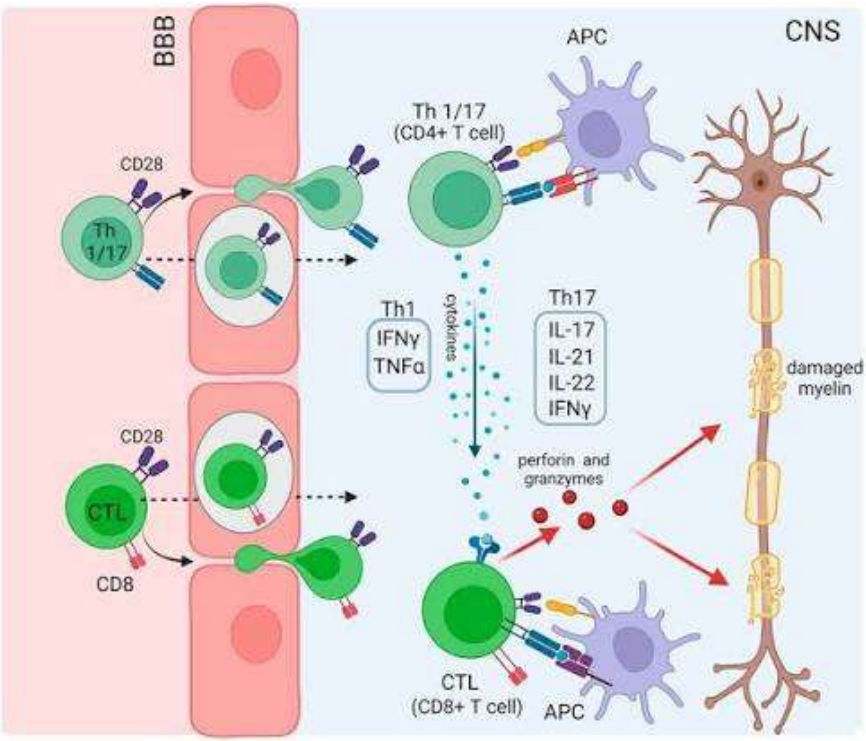
Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sistemini etkileyen, inflamasyon, demiyelinizasyon ve nöroaksonal hasarla seyreden kronik bir hastalıktır. Hastalığın klinik seyri bireyler arasında farklılık gösterebilir; yorgunluk, görme sorunları, kas güçsüzlüğü, yürüme güçlüğü, spastisite ve mesane-bağırsak işlevlerine ilişkin sorunlar yaşam kalitesini etkileyebilir (Çetişli Korkmaz ve ark., 2021; Öztürk ve ark., 2017). MS tedavisinde hastalık modifiye edici ilaçlar ve semptom yönetimi temel yaklaşımı oluşturmakla birlikte, beslenme ve diğer yaşam tarzı etmenlerinin destekleyici rolü de giderek daha fazla araştırılmaktadır. Son yıllarda tıbbi anlamda ilerlemelerin beraberinde hastaların tıbbi tedaviye uyum sağlamalarının yanında diyet yaklaşımlarına açık oluşları ve yaşam kalitelerindeki sekteleri gidermek için motivasyonlarının varlığı sayesinde özellikle beslenme gibi destekleyici ve tamamlayıcı tedaviler önem kazanmıştır. Bu bağlamda Akdeniz diyeti; doğal, dengeli ve antiinflamatuar içeriği sayesinde MS'li bireylerde umut vaat eden bir beslenme modeli olarak değerlendirilmektedir. Bu bölümde, Akdeniz diyetinin MS hastalığı üzerindeki olası etkileri bilimsel veriler ışığında incelenecektir. (Öztürk, Aytaç, Kızılay, & Sindel, 2017)

[1] Doç. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Orcid: 0000-0001-9862-3393

[2] Stajyer Diyetisyen, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Orcid: 0009-0005-1069-8646

**Multipl Skleroz (MS) Hastalığının Tanımı ve Genel Özellikleri**

MS, çoğunlukla genç erişkin dönemde ortaya çıkan, santral sinir sistemini etkileyen kronik, otoimmün ve demiyelinizan karakterde bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde miyelin kılıfların, oligodendrositlerin ve daha sınırlı düzeyde aksonlar ile nöronların hasarı söz konusudur. Bu süreçte CD4+ T helper 1 (Th1) ve Th17 hücreleri, miyelin kılıf bileşenlerini yabancı antijenler olarak tanıyarak miyeline yönelik otoimmün bir yanıt geliştirmektedir. (Öztürk, Aytaç, Kızılay, & Sindel, 2017)




*(Sundaresan, Shirafkan, Ripperger, & Rattay, 2023)*

MS'de sık görülen semptomlar; yorgunluk, görme bozuklukları, yürüyüş bozuklukları, kas güçsüzlüğü, kas sertliği veya kas spazmları, mesane ve bağırsak problemleridir. (Çetişli Korkmaz, Can Akman, & Doğru Hüzmeli, 2021)

MS'te, lezyonlar genellikle inflamatuar süreçlerle uyumludur. Çeşitli viral enfeksiyon, beyin hasarı gibi çevresel etmenler, fiziksel hareketsizlik, obezite, sigara, düşük D vitamini seviyesi hastalığın gelişiminde etkilidir. (Karaağaç, Eriman, Doğan, & Bayramoğlu, 2021) Genetik faktörlerin MS etiyolojisinde etkisi düşük olmakla birlikte çevresel faktörlerin baskın olduğu ve tanı sonrası yaşam tarzında değişikliğin hastalığın seyrinde daha etkin olduğu gözlenmiştir. (Kamanlı & Bilici, 2021)

Bazı MS hastaları sakatlık yaşarken, bazılarında ise hafif semptomlar görülmektedir. MS seyrinin bu heterojenliği son yıllarda değiştirilebilen diyetsel faktörlere olan ilgiyi arttırmıştır. (Özkarabulut, Onur, & Yaşar, 2018)

**Akdeniz Diyeti ve Temel Bileşenleri**

Akdeniz diyeti; sağlıklı ve dengeli bir beslenme modelidir. Akdeniz diyetinde sınırlı kırmızı et tüketimi önerilirken, balık tüketimi ön plandadır; yemeklerle birlikte ılımlı düzeyde alkol tüketimine de yer verilebilir. Bu besinlerin önerilen miktarlarda birlikte tüketilmesi, Akdeniz diyetinin yeterli ve dengeli bir beslenme modeli olmasını sağlamakta ve sağlık üzerinde potansiyel koruyucu etkiler oluşturabilmektedir. (Barbaros & Kabaran, 2014)

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda ilk olarak Akdeniz diyetinin kalp damar hastalıklarından koruyucu özellikleri olduğu görülmüştür. Daha sonra yapılan diğer çalışmalarda Akdeniz diyetinin tip 2 diyabet, obezite ve kanser riskini azalttığı belirlenmiştir. Bunlara ek olarak, Akdeniz diyetinin yaşam süresinin uzaması ile ilişkili olduğu ve Akdeniz diyetine uyum sonucu kalp hastalıkları, kanser gibi sağlık sorunları nedeni ile yaşanan ölümlerin %10-20 oranında azalma gösterdiği belirlenmiştir. Tüm bu özellikleri göz önüne alındığında Akdeniz diyeti sağlığın korunmasını ve yaşam kalitesinin artmasını sağladığı görülmüştür. (Barbaros & Kabaran, 2014)

*Akdeniz Diyetinin Bileşenleri*

Baklagilllerin haftada en az 3 porsiyon olacak şekilde tüketilmesi önerilmektedir.

Tam tahıl kaynaklarının günde ortalama 8 porsiyon tüketilmesi önerilmektedir.

İyi protein kaynağı olan balık tipik Akdeniz Diyetinde haftada 4-5 porsiyon tüketildiği bildirilmiştir.

Sebze ve meyvelerin günlük tüketim miktarları sırası ile sebzeler için ortalama 2-3 porsiyon, meyveler için ise 4-6 porsiyon olduğu belirtilmiştir.

*(Barbaros & Kabaran, 2014)*

Tipik Akdeniz Diyetinde yağdan sağlanan enerjinin %35-40'ını bu besinler oluşturmaktadır. Yağ içeriğinin büyük bir kısmı tekli ve çoklu doymamış yağ asitlerinden oluşmaktadır.

Akdeniz Diyetinde kırmızı şarap, ılımlı düzeyde ve genellikle yemeklerle birlikte tüketilmesi önerilen isteğe bağlı bir durumdur. Miktar kadınlar için günde 1 kadeh, erkekler için ise günde 1-2 kadehtir.

Şarap tüketimi, kalp sağlığına faydalı olduğu düşünülen resveratrol içeriği nedeniyle tercih edilir. Tipik Akdeniz Diyetinde zeytinyağı tüketimi genellikle 25-50 ml/gün arasındadır.

Tipik Akdeniz Diyetinde zeytinyağı tüketimi genellikle 25-50 ml/gün arasındadır.

*(Barbaros & Kabaran, 2014)*

## Akdeniz Diyetinin Antioksidan ve Antiinflamatuar Özellikleri

Akdeniz diyeti; zeytinyağı, sebze, meyve, tam tahıl, kurubaklagil, yağlı tohumlar ve balık gibi besin öğelerinden zengin yapısı sayesinde yüksek miktarda polifenol, vitamin, mineral ve tekli doymamış yağ asitleri içerir: Bu bileşenler oksidatif stresi azaltarak hücresel hasarı sınırlar ve inflamatuar yanıtı baskılar. (Gantenbein & Kanaka-Gantenbein, 2021)

Özellikle sızma zeytinyağı ve bitkisel kaynaklı besinlerde bulunan polifenollerin serbest radikalleri nötralize ettiği, NF-κB gibi inflamasyonla ilişkili yolakları baskıladığı ve böylece hem antioksidan hem de antiinflamatuar etki gösterdiği bildirilmektedir. (Trajkovska-Broach & Trajkovska Petkoska, 2021)

Akdeniz diyetine yüksek uyumun C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve diğer inflamasyon belirteçlerinde azalma ile ilişkili olduğu; (Wu, Chen, & Tsai, 2021) bunun da kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve kronik inflamasyonla ilişkili diğer hastalıklara karşı koruyucu etki sağlayabileceği belirtilmektedir. (Razquin & Martinez-Gonzalez, 2019)

## Akdeniz Diyetinin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

Akdeniz diyetiyle alınan vitaminler, mineraller, lif ve polifenoller vücudun savunma mekanizmasının daha dengeli çalışmasına yardımcı olur. (Ecarnot & Maggi, 2024) Özellikle bağırsak sağlığını olumlu yönde etkileyerek yararlı bakterilerin çoğalmasını destekler, bu da bağışıklık sisteminin güçlenmesinde önemli bir rol oynar. (Pérez-Cano, 2022) Aynı zamanda vücutta düşük düzeyde seyreden iltihaplanmayı azaltarak bağışıklık yanıtının daha düzenli olmasına katkı sağlar. Yapılan çalışmalar, Akdeniz diyetine düzenli olarak uyum sağlayan bireylerde inflamasyonla ilişkili bazı belirteçlerin azaldığını ve bağışıklık fonksiyonlarının olumlu yönde etkilendiğini göstermektedir. (Koelman, Rodrigues, & Aleksandrova, 2022)

Bu nedenle Akdeniz diyeti, yalnızca sağlıklı beslenme açısından değil, bağışıklık sisteminin korunması ve desteklenmesi açısından da önemli bir beslenme yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir. (Ecarnot & Maggi, 2024)

**Akdeniz Diyetinin MS Semptomları Üzerinde Olası Etkisi**

Multipl skleroz (MS) hastalığında, beslenmenin sakatlık gelişimine karşı potansiyel bir koruyucu faktör olarak rolüne yönelik ilgi giderek artmakta olsa da, bu konuya ilişkin kesin kanıtlar henüz sınırlı düzeydedir. (Katz Sand, Levy, Fitzgerald, Sorets, & Sumowski, 2023) Bununla birlikte, mevcut bulgular beslenmenin yalnızca MS sonuçlarıyla ilişkili kardiyometabolik komorbiditeler üzerindeki etkileri aracılığıyla değil, aynı zamanda doğrudan immünomodülatör ve nöroprotektif mekanizmalar üzerinden de hastalık sürecini etkileyebileceğini ortaya koymaktadır.

Diyet kaynaklı metabolitler ile bağırsak mikrobiyotası tarafından diyet alımına yanıt olarak sentezlenen metabolitlerin immün sistemi modüle ettiği, periferik dolaşıma geçerek çok sayıda aşağı akım biyolojik yolak üzerinde etkili olduğu ve hatta kan-beyin bariyerini aşabildiği bildirilmektedir. Bu bağlamda, Akdeniz diyetinin MS prognozu ile olumsuz ilişkili olduğu bilinen kardiyometabolik durumların önlenmesi de dâhil olmak üzere, genel sağlık sonuçlarında iyileşme ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. MS'li bireylerin değerlendirilmesinde bireyin bütüncül sağlık durumunun göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Ayrıca preklinik çalışmalar, omega-3 yağ asitleri ve antioksidan içeriği yüksek besinler gibi Akdeniz diyetinin temel bileşenlerinin, MS bağlamında potansiyel nöroprotektif yararlar sağlayabileceğini göstermektedir. (Katz Sand, Levy, Fitzgerald, Sorets, & Sumowski, 2023)

Üç kontrol grubu üzerinde yapılan çalışmada, Akdeniz diyeti uygulayan hastaların beslenmesi iyileştikçe yaşam kaliteleri de

iyileşmiş ve bunun tersine, hastaların fiziksel sağlıkları (MSIS-29 ölçeği) iyileştikçe fonksiyonel bozuklukları azalmıştır. Sağlıklı ve dengeli bir diyet, daha hafif semptomlar ve hastalık ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir. (Metaxouli, Tsiou, Dokoutsidou, & Margari, 2025)

## Akdeniz Diyetinin Sınırlılıkları ve Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Akdeniz Diyeti, kavramsal olarak diyet olarak adlandırılsa da "kısa süreli bir diyet" olarak düşünülmemeli, bir yaşam tarzı olarak görülmelidir. Ancak hayatımızda her kavramda olduğu gibi Akdeniz diyetinde de kaçınılması gereken bazı durumlar, uygulanmasını zorlaştıracak faktörler ve uygulamaması gereken gruplar mevcuttur:

Porsiyon kontrolü: Sağlıklı olsa da zeytinyağı, kuruyemişler ve avokado gibi yiyecekler yüksek kalorilidir. Bu nedenle porsiyonlar kontrol edilmezse kilo artışına neden olabilir.

Demir ve B12 eksikliği: Balık tüketimi yeterli düzeyde değilse (haftada 2–3 kez) ve özellikle kırmızı et tüketimi kısıtlanıyorsa demir, çinko ve B12 vitamini eksiklikleri oluşabilir.

Maliyet: Taze balık, kaliteli sızma zeytinyağı ve taze sebze ve meyvelere sürekli erişim maliyetli olabilir.

Alkol kullanımı: Akdeniz diyetiyle birlikte genellikle ölçülü kırmızı şarap tüketimi önerilse de bu öneri herkes için uygun değildir. Sağlık açısından alkol tüketimine başlanması önerilmez.

Temel yağ kaynağı zeytinyağı: Tereyağı, margarin ve kuyruk yağı gibi doymuş yağlar yerine sızma zeytinyağı tercih edilmelidir.

Öğünlerin içeriği: Öğünlerin temeli sebzeler, meyveler, tam tahıllar (esmer pirinç, yulaf), baklagiller ve kuruyemişlerden oluşmalıdır.

Pişirme yöntemleri: Kızartma yerine haşlama, fırınlama veya buğulama yöntemleri kullanılmalıdır.

Kaçınılması gereken besinler: Rafine şekerler, paketli gıdalar, trans yağlar ve beyaz unla yapılmış gıdalar (beyaz ekmek, makarna) diyetten çıkarılmalı veya tüketimleri sınırlandırılmalıdır.

## Akdeniz Diyetinin Bireyselleştirilmesi ve Özel Durumlarda Dikkat Edilmesi Gerekenler

Akdeniz diyeti, sağlıklı ve dengeli beslenmeyi destekleyen bir beslenme modeli olmakla birlikte, bazı hastalıklar ve özel beslenme gereksinimleri olan bireylerde dikkatli uygulanmalıdır. Bu nedenle diyetin kişinin sağlık durumuna ve bireysel ihtiyaçlarına göre düzenlenmesi önemlidir.

Akdeniz diyetinde yer alan tam buğday, ekmek ve makarna gibi gluten içeren besinler, çölyak hastaları ve gluten tüketmemesi gereken bireyler için uygun değildir. Bu besinlerin yerine glutensiz alternatifler tercih edilmelidir.

Baklagiller, balık ve sebzelerden gelen protein ve potasyum miktarı, özellikle ileri evre böbrek hastalığı bulunan bireylerde dikkatle değerlendirilmelidir. Diyet, böbrek fonksiyonlarına göre düzenlenmelidir.

Zeytinyağı ve kuruyemiş gibi sağlıklı yağların yüksek miktarda tüketilmesi, safra kesesi taşı veya diğer safra kesesi sorunları bulunan bireylerde şikâyetleri artırabilir. Bu nedenle yağ tüketiminin miktarına dikkat edilmelidir.

Akdeniz diyeti balık ve süt ürünleri de içerebildiğinden, vegan ve vejetaryen bireylerin diyeti kendi beslenme tercihlerine göre uyarlamaları gerekmektedir. Özellikle protein, B12 vitamini, demir ve omega-3 yağ asitlerinin yeterli alımına dikkat edilmelidir.

Özetle, Akdeniz diyeti uygulanmadan önce bireyin sağlık durumu ve beslenme alışkanlıkları değerlendirilmeli ve mutlaka bir diyetisyenden yardım alınmalıdır.

## MS Hastalığında Akdeniz Diyetinin Etkileri Üzerine Yapılmış Çalışmalar

Moravejolahkami ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen sistematik derleme ve meta-analizde, Akdeniz diyetinin multipl skleroz (MS) hastalarında beden kütle indeksi (BKİ) ve yorgunluk şiddeti üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Ortalama hastalık süresi 8,5 yıl olan toplam 540 hastayı kapsayan beş randomize kontrollü çalışmanın incelendiği araştırmada, Akdeniz diyetinin BKİ üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağladığı belirlenmiştir (ağırlıklı ortalama fark: −0,88 kg/m²; %95 güven aralığı: −1,68 ile −0,08; p=0,030). Yorgunluk şiddetinde ise azalma yönünde bir eğilim gözlenmesine rağmen bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (ağırlıklı ortalama fark: −8,29; %95 güven aralığı: −16,74 ile 0,16; p=0,054). Bu bulgular, Akdeniz diyetinin MS hastalarında beden kütle indeksinin kontrolüne katkı sağlayabileceğini düşündürmekle birlikte, yorgunluk üzerindeki etkilerinin kesin olarak ortaya konulabilmesi için daha geniş örneklemli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. (Moravejolahkami, Shakibaei, Sharma, Mohammadnezhad, & Devarakonda, 2024)

Kong ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen sistematik derleme ve meta-analizde, Akdeniz diyetinin relapsing-remitting multipl skleroz (RRMS) hastalarında atak sıklığı, engellilik düzeyi ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Dimetil fumarat (DMF) tedavisi alan toplam 1118 hastayı kapsayan yedi çalışmanın incelendiği meta-analizde, Akdeniz diyetinin uygulanmasının atak riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (OR=0,69; %95 GA: 0,60–0,78;

p<0,00001). Ayrıca, Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS) puanlarında da anlamlı bir azalma saptanmıştır (ortalama fark: −0,53; %95 GA: −0,81 ile −0,25; p=0,0002). Bununla birlikte, yaşam kalitesinin fiziksel ve zihinsel sağlık bileşenlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterilememiştir. Bu bulgular, Akdeniz diyetinin DMF tedavisiyle birlikte uygulanmasının RRMS hastalarında atak sıklığının azaltılması ve engellilik düzeyinin iyileştirilmesi açısından destekleyici bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir. Ancak yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin netleştirilebilmesi için daha kapsamlı ve yüksek kaliteli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (Kong, Kong, Wen, Yang, & Tang, 2025)

Bohlouli ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen randomize kontrollü çalışmada, modifiye Akdeniz diyetinin relapsing-remitting multipl skleroz (RRMS) hastalarında diyetin inflamatuvar potansiyeli, yorgunluk şiddeti ve engellilik düzeyi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmaya toplam 180 hasta dahil edilmiş ve altı aylık beslenme müdahalesinin ardından 147 hastanın verileri analiz edilmiştir. Modifiye Akdeniz diyeti uygulanan grupta Diyetsel İnflamatuvar İndeks (DII) puanının 2,38 ± 0,21'den −1,87 ± 0,86'ya gerilediği ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p<0,001). Benzer şekilde, Modifiye Yorgunluk Etki Ölçeği (MFIS) toplam puanında 72,4 ± 17,2'den 63,9 ± 14,2'ye anlamlı bir azalma saptanmıştır (p<0,001). Buna karşılık, Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS) puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (p=0,334). Bu bulgular, modifiye Akdeniz diyetinin RRMS hastalarında beslenmenin inflamatuvar potansiyelini ve yorgunluk düzeyini azaltmada destekleyici bir yaklaşım olabileceğini, ancak engellilik düzeyi üzerindeki etkilerinin ortaya konulabilmesi için daha uzun süreli ve geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. (Bohlouli, ve diğerleri, 2022)

Katz Sand ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen gözlemsel çalışmada, Akdeniz diyetine uyum ile multipl skleroz (MS) hastalarında objektif engellilik düzeyi ve hasta tarafından bildirilen semptomlar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Araştırmaya 18–65 yaş aralığında toplam 563 MS hastası dahil edilmiştir. Katılımcıların Akdeniz diyetine uyumu Akdeniz Diyetine Uyum Ölçeği (MEDAS), nörolojik işlevsellikleri ise Multipl Skleroz Fonksiyonel Bileşik Ölçeği (MSFC) kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, Akdeniz diyetine daha yüksek düzeyde uyumun daha iyi nörolojik işlevsellik ve daha düşük objektif engellilik düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğu belirlenmiştir. MEDAS puanındaki her bir puanlık artışın, MSFC ile değerlendirilen işlevsel bozulmaya ilişkin olasılık oranında yaklaşık %15 azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (OR=0,85; %95 GA: 0,779–0,928). Ayrıca, diyete daha yüksek uyum gösteren bireylerde hasta tarafından bildirilen engellilik, yürüme güçlüğü, yorgunluk ve psikolojik belirtiler açısından daha olumlu sonuçlar saptanmıştır. Bu bulgular, Akdeniz diyetine uyumun MS hastalarında nörolojik işlevselliğin korunması ve hastalıkla ilişkili semptom yükünün azaltılması açısından potansiyel bir öneme sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, araştırmanın gözlemsel tasarımı nedeniyle nedensel bir ilişki kurulamamakta ve bu sonuçların doğrulanması için uzunlamasına ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (Katz Sand, Levy, Fitzgerald, Sorets, & Sumowski, 2023)

Guglielmetti ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen gözlemsel çalışmada, Akdeniz diyetine uyum ile multipl skleroz (MS) hastalığının şiddeti arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Araştırmaya başlangıçta 130 hasta dahil edilmiş, dışlama kriterleri ve eksik veriler nedeniyle 106 hastanın sonuçları analiz edilmiştir. Katılımcılar Akdeniz diyetine uyum düzeylerine göre düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Diyete uyum Medi-Lite

skoru, hastalık şiddeti ise Multipl Skleroz Şiddet Skoru (MSSS) temel alınarak değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda, Akdeniz diyetine yüksek düzeyde uyum gösteren hastalarda hafif ve orta şiddette MS görülmesine ilişkin olasılık oranının, düşük uyum gösteren hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (OR=6,18; %95 GA: 1,44–26,59). Ayrıca yüksek diyet uyumuna sahip bireylerin tam tahıllar, sebzeler, meyveler, baklagiller, balık ve zeytinyağı tüketimlerinin daha yüksek olduğu, lif ve yararlı yağ asitlerini de daha fazla tükettikleri saptanmıştır. Bununla birlikte, Akdeniz diyetini oluşturan besin gruplarının hiçbirinin tek başına hastalık şiddetiyle anlamlı ilişki göstermemesi, beslenme modelinin bütüncül etkisinin önemine işaret etmektedir. Bu bulgular, Akdeniz diyetine yüksek uyumun MS hastalarında daha düşük hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak araştırmanın gözlemsel tasarımı nedeniyle nedensel bir ilişki kurulamamakta ve diyetin hastalık ilerlemesi üzerindeki etkilerinin belirlenebilmesi için ileriye dönük klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (Guglielmetti, ve diğerleri, 2023)

Uygun Özel ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen retrospektif kesitsel çalışmada, Akdeniz diyetine uyum ve besin gruplarının tüketimi ile multipl skleroz (MS) hastalarında engellilik düzeyi ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Araştırmaya 18–65 yaş aralığında, en az iki yıldır MS tanısıyla takip edilen 95 hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların Akdeniz diyetine uyumu Akdeniz Diyetine Uyum Ölçeği (MEDAS), engellilik düzeyi Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS), yaşam kalitesi ise Multipl Skleroz Yaşam Kalitesi-54 Ölçeği (MS-QoL-54) kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, Akdeniz diyetine uyumun hastalık progresyonundan bağımsız olarak engellilik düzeyi ile yaşam kalitesinin fiziksel ve mental sağlık bileşenleriyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Özellikle progresif MS hastalarında diyete uyum ile EDSS puanı ve mental sağlık bileşeni

arasındaki ilişkinin ön plana çıktığı bildirilmiştir. Besin grupları açısından değerlendirildiğinde, günlük süt ve yağlı tohum tüketimi ile EDSS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca günlük meyve tüketiminin mental yaşam kalitesiyle, sebze tüketiminin ise hem fiziksel hem de mental yaşam kalitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, Akdeniz diyetine uyumun ve belirli besin gruplarının tüketiminin MS hastalarında engellilik düzeyi ve yaşam kalitesi açısından önem taşıyabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, çalışmanın kesitsel tasarımı nedeniyle nedensel bir ilişki kurulamadığından, bu sonuçların ileriye dönük ve randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. (Uygun Özel, Bayram, & Kılınç, 2024)

Dakanalis ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen kesitsel çalışmada, Akdeniz diyetine uyum ile multipl skleroz (MS) hastalarında engellilik düzeyi, yaşam kalitesi, fiziksel aktivite, depresif belirtiler ve beslenme durumunu yansıtan biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Araştırmaya 18–64 yaş aralığında toplam 558 MS hastası dahil edilmiştir. Akdeniz diyetine uyum MedDietScore, engellilik düzeyi Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS), yaşam kalitesi MS Yaşam Kalitesi-54 Ölçeği (MSQOL-54), depresif belirtiler Beck Depresyon Envanteri-II (BDI-II) ve fiziksel aktivite düzeyi Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ) kullanılarak değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda, Akdeniz diyetine daha yüksek düzeyde uyum gösteren bireylerde ileri düzey engellilik sıklığının daha düşük, fiziksel aktivite düzeyinin ve yaşam kalitesinin ise daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca yüksek diyet uyumunun daha düşük depresif belirti sıklığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çok değişkenli regresyon analizinde, düşük Akdeniz diyeti uyumunun ileri düzey engellilik (EDSS ≥5) ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu (RR=2,26; %95 GA: 2,06–2,37; p=0,0009), yüksek

diyet uyumunun ise daha iyi yaşam kalitesiyle ilişkisini koruduğu bildirilmiştir (RR=1,95; %95 GA: 1,71–2,19; p=0,0011). Bunun yanı sıra, Akdeniz diyetine yüksek uyum gösteren bireylerde fazla kiloluluk ve obezite sıklığının daha düşük olduğu, ferritin ve albümin gibi bazı beslenme göstergelerinin daha olumlu düzeylerde bulunduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, Akdeniz diyetine uyumun MS hastalarında engellilik düzeyi, yaşam kalitesi ve genel sağlık durumu açısından destekleyici bir beslenme yaklaşımı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, çalışmanın kesitsel tasarımı nedeniyle nedensel bir ilişki kurulamamakta ve Akdeniz diyetinin hastalık progresyonu üzerindeki etkilerinin belirlenebilmesi için uzunlamasına ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (Dakanalis, ve diğerleri, 2024)

## Sonuç ve Öneriler

MS hastalarında beslenme planı; semptomlar, fiziksel aktivite düzeyi, gastrointestinal sorunlar, yutma güçlüğü, yorgunluk durumu ve eşlik eden hastalıklara göre bireyselleştirilmelidir. Diyetin uygulanmasında porsiyon kontrolüne dikkat edilmeli; özellikle zeytinyağı, kuruyemiş ve benzeri enerji yoğun besinler kontrollü tüketilmelidir. Balık tüketiminin yetersiz olduğu durumlarda demir, B12 ve çinko gibi ögeler açısından risk oluşabileceğinden düzenli beslenme değerlendirmesi yapılmalıdır. Maliyet, besine erişim, alışkanlıklar ve sürdürülebilirlik gibi faktörler göz önünde bulundurularak kişiye uygun, uygulanabilir bir plan oluşturulmalıdır. Yeterli sıvı alımı, düzenli öğün planı ve bağırsak sağlığını destekleyen lif tüketimi, özellikle medikal tedavinin yan etkilerinde yer alan konstipasyon gibi sık görülen gastrointestinal sorunların yönetiminde önem taşımaktadır. Hastaların beslenme durumunun belirli aralıklarla izlenmesi; vücut ağırlığı, iştah durumu, kas kaybı riski ve olası mikrobesin yetersizlikleri açısından değerlendirilmesi yararlı olacaktır. Tıbbi beslenme tedavisinin yanında hekimin uygun gördüğü tedaviye

uygun şekilde beslenilmeli, diyetisyen desteği alınıyorsa mutlaka iletişim kurulmalıdır. (Örn. Atak esnasında verilen kortizon tedavisi) Rutin kan testlerine göre kullanılan takviyeler aksatılmamalı, kan tetkikleri mutlaka zamanında yaptırılmalıdır. MS'li bireylerde beslenme değerlendirmesi; vücut ağırlığı değişimi, kas kütlesi ve beslenme yetersizliği riski, bağırsak işlevleri, sıvı alımı, yutma güçlüğü, fiziksel aktivite ve eşlik eden hastalıkları kapsamalıdır. Beslenme planı, kişinin gereksinimleri ve tercihleri doğrultusunda diyetisyen desteğiyle bireyselleştirilmeli; vitamin ve mineral takviyeleri gelişigüzel değil, klinik gereksinim ve uygun değerlendirmeye göre ele alınmalıdır. MS'li bireylerde yürütülen çalışmalar, Akdeniz diyetine daha yüksek uyumun BKİ, yorgunluk, yaşam kalitesi ve bazı engellilik göstergeleriyle olumlu yönde ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bulgular tüm klinik sonuçlarda tutarlı değildir ve özellikle gözlemsel araştırmalar nedensellik kurmaya elverişli değildir.

Mevcut kanıtlar, Akdeniz diyetinin MS ataklarını önlediği veya hastalık progresyonunu durdurduğu sonucuna varmak için yeterli değildir. Bu nedenle Akdeniz diyeti, hastalık modifiye edici tedavilerin ya da hekim tarafından planlanan tedavinin yerine konulmamalı; genel sağlık ve beslenme yeterliliğini destekleyen tamamlayıcı bir yaklaşım olarak ele alınmalıdır. Akdeniz diyetinin MS'nin klinik seyri üzerindeki etkilerini netleştirmek için daha geniş örneklemli, uzun süreli ve iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynakça

Barbaros, B., & Kabaran, S. (2014). Akdeniz diyeti ve sağlığı koruyucu etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, *42*(2), 140–147. https://www.beslenmevediyetdergisi.org/index.php/bdd/article/view/177

Bohlouli, J., Namjoo, I., Borzoo-Isfahani, M., Poorbaferani, F., Moravejolahkami, A. R., Clark, C. C. T., & Hojjati Kermani, M. A. (2022). Modified Mediterranean diet v. traditional Iranian diet: Efficacy of dietary interventions on dietary inflammatory index score, fatigue severity and disability in multiple sclerosis patients. *British Journal of Nutrition*, *128*(7), 1274–1284. https://doi.org/10.1017/S000711452100307X

Çetişli Korkmaz, N., Can Akman, T., & Doğru Hüzmeli, E. (2021). Multipl skleroz. K. Armutlu (Ed.), *Nörolojik fizyoterapide klinik ölçümler ve değerlendirmeler* içinde (ss. 75–82). Türkiye Klinikleri. https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-multipl-skleroz-91743.html

Dakanalis, A., Tryfonos, C., Pavlidou, E., Vadikolias, K., Papadopoulou, S. K., Alexatou, O., Vorvolakos, T., Chrysafi, M., Fotiou, D., Mentzelou, M., Serdari, A., Chatzidimitriou, M., Dimoliani, S., Tsourouflis, G., & Giaginis, C. (2024). Associations between Mediterranean diet adherence, quality of life, and mental health in patients with multiple sclerosis: A cross-sectional study. *Journal of Personalized Medicine*, *14*(2), Article 199. https://doi.org/10.3390/jpm14020199

Ecarnot, F., & Maggi, S. (2024). The impact of the Mediterranean diet on immune function in older adults. *Aging Clinical and Experimental Research*, *36*(1), Article 117. https://doi.org/10.1007/s40520-024-02753-3

Gantenbein, K. V., & Kanaka-Gantenbein, C. (2021). Mediterranean diet as an antioxidant: The impact on metabolic health and overall wellbeing. *Nutrients*, *13*(6), Article 1951. https://doi.org/10.3390/nu13061951

Guglielmetti, M., Al-Qahtani, W. H., Ferraris, C., Grosso, G., Fiorini, S., Tavazzi, E., Greco, G., La Malfa, A., Bergamaschi, R., & Tagliabue, A. (2023). Adherence to Mediterranean diet is associated with multiple sclerosis severity. *Nutrients*, *15*(18), Article 4009. https://doi.org/10.3390/nu15184009

Kamanlı, B., & Bilici, S. (2021). Multipl sklerozlu hastalarda güncel diyet yaklaşımları. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, *49*(3), 75–83. https://doi.org/10.33076/2021.BDD.1499

Karaağaç, T., Eriman, E., Doğan, H., & Bayramoğlu, A. (2021). Multiple skleroz beslenme tedavisinde güncel yaklaşımlar. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, *8*(2), 48–58. https://dergipark.org.tr/tr/pub/erusaglik/article/924113

Katz Sand, I., Levy, S., Fitzgerald, K., Sorets, T., & Sumowski, J. F. (2023). Mediterranean diet is linked to less objective disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *29*(2), 248–260. https://doi.org/10.1177/13524585221127414

Koelman, L., Rodrigues, C. E., & Aleksandrova, K. (2022). Effects of dietary patterns on biomarkers of inflammation and immune responses: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Advances in Nutrition*, *13*(1), 101–115. https://doi.org/10.1093/advances/nmab086

Kong, J., Kong, J., Wen, S., Yang, K., & Tang, J. (2025). Efficacy of the Mediterranean diet in the treatment of multiple sclerosis (RRMS): A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *104*, Article 106739. https://doi.org/10.1016/j.msard.2025.106739

Metaxouli, K., Tsiou, C., Dokoutsidou, E., & Margari, N. (2025). Nutritional intervention in patients with multiple sclerosis, correlation with quality of life and disability—A prospective and quasi-experimental study. *NeuroSci*, *6*(1), Article 4. https://doi.org/10.3390/neurosci6010004

Moravejolahkami, A. R., Shakibaei, M., Sharma, M., Mohammadnezhad, M., & Devarakonda, S. L. S. (2024). Effect of Mediterranean diet on body mass index and fatigue severity in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Heliyon*, *10*(18), Article e37705. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37705

Özkarabulut, A. H., Onur, H. N., & Yaşar, İ. (2018). Multiple skleroz (MS) hastalığı öncesi ve sonrası beslenme alışkanlıklarının karşılaştırılması, yeterli ve dengeli beslenmenin MS ataklarına olan etkisinin irdelenmesi. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (6), 535–550. https://doi.org/10.38079/igusabder.431655

Öztürk, S., Aytaç, G., Kızılay, F., & Sindel, M. (2017). Multipl skleroz. *Akdeniz Tıp Dergisi*, *3*(3), 137–147. https://doi.org/10.17954/amj.2017.86

Pérez-Cano, F. J. (2022). Mediterranean diet, microbiota and immunity. *Nutrients*, *14*(2), Article 273. https://doi.org/10.3390/nu14020273

Razquin, C., & Martinez-Gonzalez, M. A. (2019). A traditional Mediterranean diet effectively reduces inflammation and improves cardiovascular health. *Nutrients*, *11*(8), Article 1842. https://doi.org/10.3390/nu11081842

Sundaresan, B., Shirafkan, F., Ripperger, K., & Rattay, K. (2023). The role of viral infections in the onset of autoimmune diseases. *Viruses*, *15*(3), Article 782. https://doi.org/10.3390/v15030782

Trajkovska-Broach, A., & Trajkovska Petkoska, A. (2021). Mediterranean diet ingredients: Their antioxidant and anti-inflammatory potential. *Austin Journal of Biotechnology & Bioengineering*, *8*(2), Article 1114. https://austinpublishinggroup.com/biotechnology-bioengineering/fulltext/ajbtbe-v8-id1114.php

Uygun Özel, S., Bayram, S., & Kılınç, M. (2024). The relationship between dietary profile and adherence to the Mediterranean diet with EDSS and quality of life in multiple sclerosis patients: A retrospective cross-sectional study. *Nutritional Neuroscience*, *27*(4), 404–412. https://doi.org/10.1080/1028415X.2023.2201026

Wu, P.-Y., Chen, K.-M., & Tsai, W.-C. (2021). The Mediterranean dietary pattern and inflammation in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Nutrition*, *12*(2), 363–373. https://doi.org/10.1093/advances/nmaa116

# BÖLÜM 2

# KANSERLİ HASTALARDA HİDROKSİ METİL BÜTİRAT, GLUTAMİN VE ARJİNİN DESTEĞİNİN BESLENME DURUMU ÜZERİNE ETKİLERİ

**EDA PARLAK[1], MENDANE SAKA[2]**

## Giriş

Kanser, hücrelerin genetik olarak dönüşmesi, çoğalma hızının artması ve apoptozun yavaşlaması ya da ortadan kalkması sonucu anormal hücrelerin kontrolsüz biçimde çoğaldığı ve diğer dokulara yayılabildiği bir hastalık grubudur. Kanserin tedavisi cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik ve immünolojik tedavilerin birlikte kullanıldığı çok disiplinli bir süreçtir ve bu sürecin başarısı hastanın beslenme durumuyla yakından ilişkilidir (Muscaritoli et al., 2021).

Malnütrisyon kanser hastalarında sık görülen bir sorundur; hem tümörün varlığının hem de cerrahi ve medikal kanser tedavilerinin sonucudur. Yaşam kalitesini ve tedavi toksisitesini olumsuz etkiler ve kanser hastalarının en fazla %10–20'sinin ölümünün tümörün kendisinden çok malnütrisyonun sonuçlarına bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Buna karşın kanserle ilişkili malnütrisyon klinik uygulamada hâlâ büyük ölçüde geç fark edilmekte ve uygun şekilde tedavi edilmemektedir (Muscaritoli et

[1]Dr. Öğr. Üyesi, Toros Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik, ORCID: 0000-0003-1452-1547
[2]Emekli Prof. Dr., Başkent Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik, ORCID: 0000-0002-5516-426X

al., 2021). Kanserli hastalarda ağırlık kaybının önlenmesi uzun yıllardır önem verilen bir konudur (May et al., 2002). Bu nedenle malnütrisyonun tanıdan itibaren erken saptanması ve tedavi süreci boyunca düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir (Muscaritoli et al., 2021).

Kas proteolizini etkileyen üç besinsel substrat olarak hidroksi metil bütirat (HMB), glutamin (GLN) ve arjinin (ARJ) tanımlanmıştır (Clark et al., 2000). Ancak Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği'nin (ESPEN) güncel pratik rehberi, kas kütlesini artırmak amacıyla dallı zincirli veya diğer amino asitlerin ya da metabolitlerin takviyesini önermek için yeterli ve tutarlı klinik veri bulunmadığını belirtmekte, bu değerlendirme kapsamında HMB'nin RTOG 0122 çalışmasını da tartışmaktadır (Muscaritoli et al., 2021). HMB'nin kanser hastalarındaki etkilerini inceleyen yakın tarihli bir sistematik derleme ise sınırlı sayıda çalışmaya dayanmakla birlikte kas kütlesi ve işlevi üzerinde yararlı bir etki olabileceğini bildirmektedir (Prado et al., 2022). Dolayısıyla bu takviyelerin yeri hâlâ tartışmalıdır.

Bu derleme, kanserli hastalarda tıbbi beslenme tedavisini, HMB, GLN ve ARJ gereksinimlerini güncel kanıtlar doğrultusunda ele alarak, bu takviyelerin hastaların beslenme durumları ve kanser kaşeksisi üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

## Genel Bilgiler

### Kanserin Önemi ve Epidemiyolojisi

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (IARC) GLOBOCAN 2022 tahminlerine göre 2022 yılında dünyada yaklaşık 20 milyon yeni kanser olgusu görülmüş ve 9.7 milyon kişi kanser nedeniyle yaşamını yitirmiştir. Yaşam boyu kanser gelişme riskinin her beş kişiden yaklaşık birinde bulunduğu, yıllık yeni olgu sayısının ise 2050 yılında 35 milyona ulaşabileceği öngörülmektedir. Dünya bölgeleri arasında kanserin insidans hızı

dört ila beş kat farklılık göstermekte, akciğer kanseri hem en sık tanı konan hem de en sık ölüme yol açan kanser türü olarak bilinmektedir. Sigara kullanımı, obezite ve enfeksiyon gibi temel risk etmenlerinin önlenmesinin çok sayıda yeni olguyu önleyebileceği vurgulanmaktadır (Bray et al., 2024). Neoplastik hastalıklar dünyada ikinci sıradaki ölüm nedenidir (Muscaritoli et al., 2021).

**Kanser ve Beslenme**

Kanserle ilişkili malnütrisyon; yetersiz besin alımı, değişmiş metabolizma ve inflamasyonun birlikte yol açtığı, vücut kompozisyonunu ve işlevi bozan bir durumdur (Muscaritoli et al., 2021). Kanserli hastaların %19.3'ünde ağır malnütrisyon görülmektedir. Bu oran, birçok çalışmanın sonuçları bir araya getirilerek hesaplanmıştır. Yakın yıllarda yapılan çalışmalarda oranın daha düşük çıktığı bildirilmiştir (Hosseini et al., 2025). Kaşeksi sıklığı ise 125 çalışmayı (137.960 hasta) kapsayan bir sistematik derlemede %33 olarak saptanmıştır. Kullanılan tanı ölçütlerine bağlı olarak bu oran %13.9 ile %56.5 arasında değişmektedir (Takaoka et al., 2024).

Ülkemizde ayaktan kemoterapi alan 170 erişkin hastada yapılan bir çalışmada NRS-2002 ile hastaların %34.1'inde malnütrisyon riski bildirilmiştir (Köse et al., 2022). Küresel Malnütrisyon Liderlik Girişimi (GLIM) ölçütleriyle tanı konan malnütrisyonun kanserde sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir: 15 kohort çalışmasının sonuçlarını birleştiren bir meta-analizde, malnütrisyon sıklığı çalışmalara göre %22 ile %88 arasında değişmiştir. Malnütrisyonu olan hastalarda ölüm riski, diğer faktörler de hesaba katıldığında yaklaşık 1.85 kat daha yüksek bulunmuştur (%95 güven aralığı: 1.50–2.29) (Peng et al., 2022).

**Kanser Kaşeksisi**

Uluslararası uzlaşıya göre kanser kaşeksisi, konvansiyonel beslenme desteğiyle tam olarak geri döndürülemeyen, iskelet kası kaybının (yağ kütlesi kaybıyla birlikte ya da değil) sürdüğü ve ilerleyici işlevsel bozulmaya yol açan çok faktörlü bir sendromdur; patofizyolojisi azalmış besin alımı ile anormal metabolizmanın değişken birleşiminden kaynaklanan negatif protein ve enerji dengesiyle karakterizedir (Fearon et al., 2011). Aynı derlemenin 26 çalışmayı kapsayan meta-analizinde, Fearon ölçütleriyle kaşeksisi olan hastalarda ölüm riski kaşeksisi olmayanlara göre 1.58 kat daha yüksek bulunmuştur (Takaoka et al., 2024). Kaşeksiyi tümüyle geri döndüren onaylı bir ilaç tedavisi ise bulunmamaktadır (Roeland et al., 2020).

Kaşeksi ileri evre kanserli hastaların yaklaşık %80'inde görülür ve prognozu belirleyen önemli etmenlerden biridir (Fujii et al., 2025). Klinik önemi yalnızca ağırlık kaybından değil, kas kaybının tedavi toleransını, işlevsel bağımsızlığı ve yaşam süresini olumsuz etkilemesinden kaynaklanır; bu nedenle erken saptanması ve çok yönlü ele alınması önemlidir (Fujii et al., 2025; Soria Rivas et al., 2024).

Normal koşullarda hipotalamusun arkuat nukleusundaki özelleşmiş nöronlar besin alımını dengelemekle görevlidir. Tümöre karşı bir immün yanıt olarak salgılanan interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α), bu nörokimyasal dengeyi bozar. Bu sitokinler, proopiomelanokortin (POMC) ve kokain ve amfetaminle düzenlenen transkript (CART) nöronlarını aktive ederek doygunluk hissi oluşturur; nöropeptit Y (NPY) ve aguti ile ilişkili peptit (AgRP) nöronlarını inhibe ederek enerji eksikliğine rağmen iştahı baskılar. Yağ dokusundan salgılanan leptin iştahı azaltıp istirahat enerji tüketimini artırırken, gastrointestinal sistemde sentezlenen ghrelin ters yönde etki eder (Peixoto da Silva et al., 2020).

Kaşeksi yalnızca iştahsızlıktan kaynaklanmaz. Vücutta yaygın bir sistemik inflamasyon vardır ve bu süreç kas ile yağ

dokusunun yıkımını artırır. Bu nedenle besin alımı artırılsa bile ağırlık kaybı tam olarak düzelmez (Ferrer et al., 2023). Basit açlıkta ise durum farklıdır. Açlıkta kayıp daha çok yağ dokusunda görülür ve yeterli besin alındığında düzelir. Kaşeksiyi basit açlıktan ayıran temel fark budur (Fearon et al., 2011; Ferrer et al., 2023).

**Karbonhidrat Metabolizması**

Kaşekside anormal insülin yanıtı, insülin direnci ve dolaşan insülin düzeyinde azalma bildirilmiştir; bu değişiklikler lipolizi ve katabolik durumu artırabilir (Ferrer et al., 2023; Weber et al., 2022). ESPEN rehberi, insülin direnci olan kanser hastalarında kas hücrelerinde glikoz alımı ve oksidasyonunun bozulduğunu, yağ kullanımının ise normal ya da artmış olduğunu belirtmekte ve ağırlık kaybı olan, insülin direnci bulunan hastalarda enerjinin yağdan gelen oranının artırılmasını önermektedir (Muscaritoli et al., 2021).

**Lipit Metabolizması**

Hiperlipidemi ve lipit kaynaklarının azalması kanserli hastalarda yağ metabolizmasındaki başlıca bozukluklardır. Kaşeksi sürecinde adipoz dokuda lipoliz artar; hormona duyarlı lipaz (HSL) ve adipoz trigliserit lipaz (ATGL) gibi lipolitik enzimlerin ve çinko-alfa-2-glikoprotein (ZAG), interlökin-6 (IL-6), lösemi inhibitör faktör (LIF) ve büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF15) gibi tümör ve inflamasyon kaynaklı aracıların bu süreçte rol oynadığı, lipogenezin ise bazı çalışmalarda azaldığı bildirilmiştir (Weber et al., 2022). ESPEN rehberi, yağın kanser hastalarında etkin biçimde mobilize edildiğini ve yakıt olarak kullanıldığını belirtmektedir (Muscaritoli et al., 2021).

**Protein Metabolizması**

Kaşekside protein kaybının en çok görüldüğü yer iskelet kasıdır. Kas kaybı, protein sentezi ile yıkımı arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. Kasta protein yıkımı üç ana sistem

aracılığıyla artar: ubikuitin-proteazom, otofaji-lizozom ve kalpain sistemleri. Bu süreci birçok hücre içi sinyal yolu etkiler. Bunlar; insülin/insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)–protein kinaz B (AKT)–rapamisinin mekanistik hedefi (mTOR) sinyal yolu, inflamatuar sitokinler, miyostatin/aktivin A ve glukokortikoidlerdir (Dave & Patel, 2023; Martin et al., 2023). Protein dönüşüm hızı ve ubikuitin-proteazom sisteminin düzenlenmesi, insan ve hayvan modellerinde birbirinden farklıdır. Bu nedenle deneysel bulguları klinik uygulamaya aktarırken dikkatli olmak gerekir (Martin et al., 2023). Bununla birlikte ESPEN rehberine göre kanserli hastalarda kas protein sentezi bozulmamıştır. Hastaların kası, diyetle alınan amino asitlere yanıt vermeye devam eder. Bu hastaların protein gereksinimi, genç ve sağlıklı bireylere göre yalnızca biraz daha yüksektir (Muscaritoli et al., 2021). Dolayısıyla kas kaybında artmış yıkımın ve inflamasyonun, sentezdeki azalmaya göre ne kadar baskın olduğu halen tartışmalıdır. Glutamin gibi bazı amino asitlerin düzeyleri ise kanserli hastalarda düşebilmektedir (Muranaka et al., 2024).

**Kanser Kaşeksisinin Sınıflandırılması**

Kaşeksi prekaşeksi, kaşeksi ve refrakter (dirençli) kaşeksi olmak üzere üç evrede ele alınır; evreler her hastada sırayla ilerlemeyebilir (Tablo 1). Evrelemede vücut ağırlık kaybı yüzdesi, beden kütle indeksi (BKİ), sarkopeni varlığı, anoreksi durumu ve sistemik inflamasyon birlikte değerlendirilir (Fearon et al., 2011); güncel rehberler de aynı üç evreli yaklaşımı benimsemektedir (Soria Rivas et al., 2024).

*Tablo 1. Kanser kaşeksisinin evreleri*

| Evre | Ölçütler ve klinik özellikler |
|---|---|
| Prekaşeksi | Ağırlık kaybı ≤%5; anoreksi ve metabolik değişiklikler (glikoz intoleransı) |

| Evre | Ölçütler ve klinik özellikler |
|---|---|
| Kaşeksi | Ağırlık kaybı >%5; ya da BKİ <20 kg/m² ve ağırlık kaybı >%2; ya da sarkopeni ve ağırlık kaybı >%2; çoğunlukla azalmış besin alımı ve sistemik inflamasyon |
| Refrakter kaşeksi | Hastalığın hızla ilerlediği, antikanser tedaviye yanıtın alınamadığı, genel durumun düşük olduğu ve beklenen yaşam süresinin kısa olduğu evre |

Kaynak: Fearon et al. (2011) esas alınarak hazırlanmıştır.

## Kanserde Beslenme Bozukluklarının Etiyolojisi ve Fizyopatolojisi

Kanser hastasında beslenme bozukluğuna yol açan nedenler metabolik olmayan ve metabolik nedenler olarak iki grupta toplanır. Birinci grup, besin alımını azaltan belirtilerdir. Bunlar iştahsızlık, tat ve koku değişiklikleri, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, mukozit (ağız ve sindirim yolunun iç yüzeyinde iltihap), disfaji (yutma güçlüğü), tümöre bağlı mekanik tıkanıklık ve depresyondur. Bu belirtiler metabolizmadan kaynaklanmaz. İkinci grup ise metabolik değişikliklerdir. Tümör ve vücudun tümöre verdiği iltihabi (inflamatuar) yanıt metabolizmayı bozar. Anoreksi-kaşeksi sendromunun temelinde bu değişiklikler yatmaktadır (Muscaritoli et al., 2021; Peixoto da Silva et al., 2020). Kemoterapi ve radyoterapi de iştahsızlık, bulantı ve mukozit yoluyla besin alımını daha da azaltabilmektedir (Muscaritoli et al., 2021). Bu ayrım, kaşeksinin oluşum mekanizmasına göre sınıflandırılmasına da temel oluşturur: Tümöre ve konağın tümöre yanıtına bağlı metabolik değişiklikler (sitokin aracılı inflamasyon, artmış kas proteolizi ve lipoliz, insülin direnci) kaşeksinin birincil bileşenini, besin alımını engelleyen semptomlar ise ikincil bileşenini oluşturur; ikincil bileşen besin alımının iyileştirilmesiyle düzeltilebilmektedir (Muscaritoli et al., 2021; Peixoto da Silva et al., 2020).

Enerji harcaması konusunda çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. Kanserli hastalarda istirahat enerji harcaması,

sağlıklı kontrol grubuna göre bazı çalışmalarda değişmemiş, bazılarında artmış, bazılarında ise azalmıştır. Vücut ağırlık kaybı görülen hastaların yaklaşık yarısı hipermetaboliktir; ancak ileri kanserde fiziksel aktivitedeki azalma nedeniyle toplam enerji harcaması sağlıklı bireylere göre düşük bulunabilir. Ağırlık kaybı performans düşüklüğüne, yaşam kalitesinde bozulmaya ve enfeksiyon eğiliminde artışa yol açıp tedavi toleransını azaltabilmektedir (Muscaritoli et al., 2021).

**Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi**

ESPEN rehberi, kanser tanısı konduğu andan itibaren üç şeyin düzenli izlenmesini önermektedir: besin alımı, ağırlık değişimi ve BKİ. Tarama sonucu pozitifse daha ayrıntılı bir değerlendirme gerekir. Bu değerlendirmede besin alımı, beslenmeyi etkileyen belirtiler, kas kütlesi, fiziksel performans ve sistemik inflamasyon ölçülebilir (nesnel ve sayısal) yöntemlerle incelenmelidir (Muscaritoli et al., 2021). Beslenme değerlendirmesi tek seferlik bir işlem değildir. Kanserin evresi, uygulanan tedavi ve semptomlar zamanla değiştiğinden tarama tedavi başlamadan önce yapılmalı ve tedavi süreci boyunca düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır (Trujillo et al., 2024). Özellikle kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi gibi besin alımını etkileyen dönemlerde vücut ağırlığı, besin alımı ve semptomlar yakından izlenmelidir (Muscaritoli et al., 2021).

Beslenme riski taramasında kullanılan araçlar genellikle dört konuyu sorgular: son dönemdeki ağırlık kaybı, besin alımı, BKİ ve hastalığın şiddeti. Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği'nin (ASPEN) sistematik derlemesi, ayaktan izlenen yetişkin kanser hastaları için altı aracın geçerli kesme noktalarına sahip olduğunu bildirmiştir. Bu araçlar şunlardır: Mini Nütrisyonel Değerlendirme (MNA), Malnütrisyon Tarama Aracı (MST), Malnütrisyon Evrensel Tarama Aracı (MUST), Nütrisyonel Risk Taraması-2002 (NRS-2002), NUTRISCORE ve Hasta Tarafından

Oluşturulan Subjektif Global Değerlendirme Kısa Formu (PG-SGA SF) (Trujillo et al., 2024).

Tarama sonucu pozitif çıktığında malnütrisyon tanısı için Malnütrisyonda Küresel Liderlik Girişimi (GLIM) ölçütleri kullanılabilir. GLIM tanıyı iki adımda koyar. İlk adımda geçerli bir tarama aracıyla malnütrisyon riski saptanır. İkinci adımda, hastada en az bir fenotipik ölçüt (vücut ağırlık kaybı gibi görülebilir, ölçülebilir bir bulgu) ile en az bir etiyolojik ölçüt (besin alımının azalması ya da inflamasyon gibi nedene işaret eden bir durum) birlikte bulunuyorsa malnütrisyon tanısı konur. Tanı konulduktan sonra malnütrisyonun şiddeti derecelendirilir (Tablo 2) (Cederholm et al., 2019).

*Tablo 2. GLIM malnütrisyon tanı ölçütleri*

| Ölçüt grubu | Ölçüt | Orta düzey (Evre 1) | Ağır düzey (Evre 2) |
|---|---|---|---|
| Fenotipik | İstemsiz vücut ağırlık kaybı | Son 6 ayda %5–10 ya da 6 aydan uzun sürede %10–20 | Son 6 ayda >%10 ya da 6 aydan uzun sürede >%20 |
| Fenotipik | Düşük BKİ | <20 kg/m² (<70 yaş); <22 kg/m² (≥70 yaş) | <18.5 kg/m² (<70 yaş); <20 kg/m² (≥70 yaş) |
| Fenotipik | Azalmış kas kütlesi | Hafif-orta azalma (geçerli yöntemlerle) | Ağır azalma (geçerli yöntemlerle) |
| Etiyolojik | Azalmış besin alımı veya emilimi | Gereksinimin ≤%50'si (>1 hafta) ya da herhangi bir azalma (>2 hafta); emilimi etkileyen bir durum | — |
| Etiyolojik | İnflamasyon / hastalık yükü | Akut hastalık/yaralanma ya da kronik hastalığa bağlı inflamasyon | — |

Kaynak: Cederholm et al. (2019) esas alınarak hazırlanmıştır. Tanı için en az bir fenotipik ve bir etiyolojik ölçüt gerekir.

Kas kütlesi ve kas işlevi farklı yöntemlerle değerlendirilir. Kas kütlesini ölçmek için antropometri, biyoelektrik impedans analizi (BIA), çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA), bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) görüntüleme kullanılabilir. Kas işlevi ise el kavrama gücü, yürüme hızı ve zamanlı kalk-yürü testi gibi performans ölçümleriyle değerlendirilir (Cruz-Jentoft et al., 2019). Serum albümin, prealbümin ve transferrin gibi visseral proteinler uzun süre beslenme durumunun göstergesi olarak kullanılmıştır. Ancak ASPEN pozisyon belgesi, bu proteinlerin beslenme durumundan çok inflamasyonu yansıttığını ve vücut proteini ya da kas kütlesinin göstergesi olarak kullanılmaması gerektiğini bildirmektedir (Evans et al., 2021).

Sarkopeni, kas kütlesi ve kas gücünün yaygın ve ilerleyici biçimde kaybedildiği bir durumdur. Avrupa uzlaşısında tanının ana ölçütü düşük kas gücüdür. Kas kütlesi ve fiziksel performans ise tanıyı doğrulamak ve ciddiyetini belirlemek için kullanılır (Cruz-Jentoft et al., 2019). Kanserde düşük kas kütlesi, vücut ağırlığı kaybından bağımsız olarak kötü sonuçlarla ilişkilidir. Kolorektal kanserli hastalarda yapılan bir meta-analizde sarkopeni hastaların yaklaşık %34'ünde saptanmıştır. Sarkopenisi olan hastalarda ölüm riski 1.72 kat, hastalıksız sağ kalım açısından risk ise 1.42 kat daha yüksek bulunmuştur (He et al., 2023).

Bilgisayarlı tomografide L3 düzeyinde ölçülen iskelet kası indeksi ve kas yoğunluğu, kanserde kas kütlesini değerlendirmek için sık kullanılan yöntemlerdir. Yedi solid tümör türünde 160 çalışmayı kapsayan bir sistematik derlemede düşük iskelet kası indeksinin ortanca sıklığı %43, düşük kas yoğunluğununki ise %49.4 olarak bulunmuştur. Her iki bulgu da tedavi amacı küratif olmayan hastalarda küratif olanlara göre daha sık görülmüştür (sırasıyla %48.4'e karşı %40.7 ve %55.3'e karşı %37.8) (McGovern et al., 2021). Düşük kas kütlesi kanser hastalarında yaygın olduğundan, beslenme durumunun yalnızca vücut ağırlığı ve BKİ ile

izlenmesi kas kaybını gözden kaçırabilmekte; bu nedenle hem izlemde hem de beslenme müdahalelerinin etkinliği değerlendirilirken kas kütlesi ve işlevine ayrıca bakılması gerekmektedir (Cruz-Jentoft et al., 2019; Muscaritoli et al., 2021).

**Kanserde Beslenme Destek Ürünleri**

Tıbbi beslenme tedavisinin amacı beslenme durumunu iyileştirmek, ağırlık ve kas kaybını önlemek, tedavi toleransını ve yaşam kalitesini artırmaktır. ESPEN rehberi, bireysel olarak ölçülmediğinde kanser hastalarının toplam enerji harcamasının sağlıklı bireylere benzer varsayılmasını (25–30 kkal/kg/gün) ve protein alımının 1 g/kg/gün üzerinde, mümkünse 1.5 g/kg/gün kadar olmasını önermektedir. Beslenme desteğine diyet danışmanlığı ve oral beslenme destek ürünleriyle başlanması, yetersiz kalındığında enteral, bu da yeterli veya uygulanabilir olmadığında parenteral beslenmeye geçilmesi önerilir. Malnütrisyonlu veya risk altındaki hastalarda beslenme tedavisinin vücut ağırlığını ve enerji alımını iyileştirdiği, ancak sağ kalım üzerindeki etkisinin gösterilemediği belirtilmektedir (Muscaritoli et al., 2021). Beslenme tedavisinin basamakları ve temel öneriler Tablo 3'te özetlenmiştir.

*Tablo 3. Kanser hastalarında beslenme tedavisinin basamakları*

| Basamak | Uygulama | Temel öneri |
|---|---|---|
| 1. Tarama ve değerlendirme | Tanıdan itibaren besin alımı, ağırlık değişimi ve BKİ izlemi; tarama pozitifse kas kütlesi, fiziksel performans ve inflamasyonun değerlendirilmesi | Düzenli ve nesnel izlem |
| 2. Diyet danışmanlığı | Bireysel enerji ve protein hedeflerinin belirlenmesi; beslenmeyi etkileyen semptomların yönetimi | Enerji 25–30 kcal/kg/gün; protein >1 g/kg/gün, mümkünse 1.5 g/kg/güne kadar |
| 3. Oral beslenme destek ürünleri | Diyet danışmanlığına rağmen gereksinimin karşılanamadığı durumlarda | Enerji ve protein alımının artırılması |

| Basamak | Uygulama | Temel öneri |
|---|---|---|
| 4. Enteral beslenme | Oral alımın yetersiz kaldığı ve sindirim sistemi işlevsel olan hastalarda | Oral yolla yeterli beslenme sağlanamıyorsa |
| 5. Parenteral beslenme | Enteral yolun yeterli ya da uygulanabilir olmadığı durumlarda | ASCO: ileri evre kaşekside rutin önerilmez |

Kaynak: Muscaritoli et al. (2021) ve Roeland et al. (2020) esas alınarak hazırlanmıştır. ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği; BKİ: beden kütle indeksi.

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) rehberi, kaşeksi yönetiminde diyetisyen değerlendirmesini makul bulur, ancak diyet danışmanlığının yararına dair kanıtı zayıf sayar. İleri evre kaşektik hastaların çoğunda rutin enteral veya parenteral beslenmeyi önermez. İsteyen hastalarda kısa süreli kortikosteroid veya progesteron analoğu denenebileceğini belirtir (Roeland et al., 2020). Ghrelin reseptör agonisti anamorelin, iştahı, vücut ağırlığını ve yağsız kütleyi artırmıştır. Ancak el kavrama gücü ve yürüme testi gibi işlevsel sonuçları düzeltememiştir. İlacın onay durumu ülkeler arasında farklıdır (Fujii et al., 2025). Bu nedenle kaşeksi için en etkili yaklaşımın beslenme, egzersiz ve ilaç tedavisini içeren erken, çok yönlü bakım olduğu kabul edilmektedir (Fujii et al., 2025).

Cerrahi hastalarında ESPEN rehberi, geleneksel perioperatif bakım alan üst gastrointestinal sistem kanseri hastalarında ARJ, omega-3 yağ asitleri ve nükleotid içeren oral veya enteral immünonütrisyonu güçlü düzeyde önermektedir (Muscaritoli et al., 2021). Randomize çalışmaların meta-analizinde perioperatif immünonütrisyonun, bu hastalarda enfeksiyöz komplikasyonları azalttığı görülmüştür (Matsui et al., 2024). Baş-boyun kanserli hastalarda radyoterapi ve kemoterapi sırasında immünonütrisyonun etkisini inceleyen bir sistematik derleme (20 çalışma, 1.535 hasta), beslenme durumunun korunması açısından olumlu eğilimler bildirmiştir. Ancak çalışmalar birbirinden farklı olduğu için kanıt kesin sayılmamıştır (Tan et al., 2022).

Oral yolla verilen beslenme destek ürünleri, diyet danışmanlığına rağmen enerji ve protein gereksiniminin karşılanamadığı hastalarda alımı artırmak için kullanılır (Muscaritoli et al., 2021). Solid tümör nedeniyle ameliyat edilen hastalarda 12 randomize çalışmayı (2.268 katılımcı) kapsayan bir meta-analizde beslenme destek ürünlerinin operasyon sonrası vücut ağırlık kaybını azalttığı gözlenmiştir (Liu et al., 2025). Bu ürünlerin hacmi, lezzeti ve hastanın bunları tüketebilmesi, etkinliği belirleyen pratik etmenlerdir. Nitekim HMB, ARJ ve GLN karışımıyla yapılan çalışmalarda, hastaların ürünü kullanmakta zorlanması ve lezzet sorunları sonuçları sınırlamıştır (Muscaritoli et al., 2021; Pascoe et al., 2021).

Bu bulgular, tek bir besin ögesine odaklanmanın yerine beslenme, fiziksel aktivite ve gerektiğinde ilaç tedavisini birleştiren yaklaşımların daha gerçekçi bir hedef olduğunu düşündürmektedir (Dave & Patel, 2023; Fujii et al., 2025). Ağırlık ya da yağsız vücut kütlesindeki artışın her zaman işlevsel iyileşmeye dönüşmediği, bu nedenle çalışmalarda tedavinin etkisini değerlendirmek amacıyla kullanılan sonuç ölçütlerinin dikkatle seçilmesi gerekmektedir (Fujii et al., 2025).

**Hidroksi Metil Bütirat (HMB)**

HMB, esansiyel dallı zincirli amino asit olan lösinin bir metabolitidir ve spor beslenmesinde kas hasarını azaltmak ve performansı desteklemek amacıyla uzun süredir kullanılmaktadır. Lösinin yaklaşık %5'i sitozolde HMB'ye dönüşür; bu nedenle etkili kabul edilen 3 g HMB'yi sağlayabilmek için yaklaşık 60 g lösin almak gerekir. Vücutta günlük ortalama 0.2–0.4 g HMB doğal olarak sentezlenmektedir (Kaczka et al., 2019). Kanser hastalarında kullanımına ilişkin klinik veriler ise sınırlı sayıdaki çalışmaya dayanmaktadır (Prado et al., 2022).

## HMB'nin Etki Mekanizmaları

HMB'nin etkisinin kas hücre zarının bütünlüğünün korunmasına, kas protein yıkımının yavaşlatılmasına, hücre ölümünün azaltılmasına ve mTOR yolu aracılığıyla kas protein sentezinin uyarılmasına dayandığı ileri sürülmektedir; Büyüme hormonu (GH)/insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ekseninin uyarılması ve kas kök hücrelerinin çoğalma ve farklılaşmasının desteklenmesi de olası mekanizmalar arasında sayılmaktadır (Kaczka et al., 2019). Bu mekanizmalar büyük oranda sporcu ve deneysel verilere dayanmakta, kanser kaşeksisindeki klinik doğrulama sınırlı kalmaktadır (Prado et al., 2022).

## HMB'nin Güvenirliği ve Sağlığa Olası Etkileri

HMB'nin kanser hastalarındaki etkisini inceleyen 15 çalışmalık bir sistematik derlemede, kaliteli çalışmaların çoğu kas kütlesi, kas işlevi ve sağ kalım açısından yarar bildirmiştir. Ancak kanıt sınırlıdır (Prado et al., 2022). Kanser dışı gruplarda ise sonuçlar daha çok kas gücü üzerinde yoğunlaşmıştır. Yaşlılarda HMB ve HMB içeren ürünler kas gücünü artırmıştır (Lin et al., 2022). Sarkopenili hastalarda el kavrama gücü artmış, ancak sonuçlar çalışmalar arasında çok farklı olduğu için kesin değildir. Yürüme hızında ve yağsız kütlede anlamlı fark bulunmamıştır (Su et al., 2024). Şemsiye derlemede ise HMB'nin yağsız yumuşak doku kütlesine etkisi tutarsız bulunmuş, derlemelerin çoğu etki göstermemiştir (Phillips et al., 2022).

## HMB Dozu ve Kullanımı

HMB'nin kanserli hastalarda güvenliğine ilişkin veriler sınırlıdır; HMB/ARJ/GLN karışımının kullanıldığı NOURISH çalışmasında ciddi bir yan etki bildirilmemiş, ancak ürünün lezzeti ürüne uyumu sınırlamıştır (Pascoe et al., 2021). ESPEN rehberi olağan HMB dozunu günde 3 g olarak belirtmektedir; ancak kanser

hastaları için kanıta dayalı bir doz ve süre önerisi bulunmamaktadır (Muscaritoli et al., 2021; Prado et al., 2022).

**Glutamin (GLN)**

Glutamin, şarta bağlı esansiyel bir amino asittir; birçok doku tarafından sentezlenir, ancak hastalık ve stres durumlarında kullanımı artar. Hücre metabolizmasında biyosentez için karbon ve azot sağlamakta, immün hücrelerin işlevi için önemli olmakta ve bağırsak mukozasının bütünlüğünü desteklemektedir (Muranaka et al., 2024; Yoo et al., 2020). Kanserli hastalarda GLN düzeyi düşebilmektedir; bunda tümör ve diğer hızlı çoğalan hücrelerin GLN'i yoğun kullanması ve tümör hücrelerinin bu amino asit için bağışıklık hücreleriyle rekabet etmesi rol oynayabilir. Düşük GLN düzeyinin immün hücre ve bağırsak işlevlerini olumsuz etkileyebileceği ileri sürülmektedir (Muranaka et al., 2024).

**Glutaminin Sağlığa Olası Etkileri**

Glutamin takviyesinin kanser tedavisine bağlı yan etkilerdeki yeri tartışmalıdır. ESPEN rehberine göre şu durumlarda GLN takviyesini önermek için yeterli ve tutarlı veri yoktur: radyoterapiye bağlı mukozit, enterit, özofajit veya cilt toksisitesi; kemoterapi ya da hedefe yönelik tedavi sırasında görülen yan etkiler; yüksek doz kemoterapi ile kök hücre nakli (Muscaritoli et al., 2021). Rehberin değerlendirdiği sistematik derlemede sonuçlar birbiriyle çelişmektedir. Kemoterapi, radyoterapi veya kemoradyoterapi alan hastaları kapsayan 15 çalışmanın 11'inde ağızdan alınan GLN'nin mukozit üzerinde olumlu etkisi bildirilmiştir. Ancak plasebo kontrollü altı ileriye dönük çalışmanın yalnızca ikisinde yarar görülmüştür (Muscaritoli et al., 2021).

Güncel bir derleme, GLN'nin mukozit yönetimine katkı sağlayabileceğini, ancak sonuçların karışık ve ishal üzerindeki kanıtın tutarsız olduğunu bildirmektedir (Muranaka et al., 2024). Baş-boyun kanserinde altı randomize çalışmanın (441 hasta) meta-

analizinde, ağızdan GLN mukozit sıklığını değiştirmemiş, yalnızca opioid kullanımını azaltmıştır (Shuai et al., 2020). Başka bir sistematik derleme, GLN'nin ağır mukozit sıklığını azaltabileceğini ve başlangıcını geciktirebileceğini, ancak genel sıklığı değiştirmediğini bildirmektedir (Tan et al., 2022).

**Glutamin Dozu ve Kullanımı**

Kanser hastalarında GLN için yerleşik bir doz önerisi yoktur. Çalışmalarda ağızdan, gargara olarak ve damar yoluyla farklı dozlarda kullanılmıştır. ESPEN rehberi doz önermemekte, yalnızca küçük çalışmalarda günde 16 g GLN'li ağız gargarası ve 0.3 g/kg/gün intravenöz GLN uygulandığını belirtmektedir (Muscaritoli et al., 2021).

**Glutamin Takviyesi ve Tümör Güvenliği**

Glutamin, tümör biyolojisi açısından ayrıca dikkat gerektirir. Birçok kanser hücresi çoğalmak için GLN'ye bağımlıdır. Kirsten sıçan sarkomu viral onkogen homoloğu (KRAS) ve miyelositomatozis onkogeni (MYC) gibi onkogenler (kanser gelişimini tetikleyen genler) ile fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K)/protein kinaz B (AKT)/mTOR sinyal yolu bu bağımlılığı artırır. Glutamini hedef alan tedaviler (glutaminaz inhibitörleri, taşıyıcı blokerleri ve GLN benzerleri) incelenmiştir. Ancak kanser hücreleri metabolizmasını değiştirebildiği için bu yaklaşımların etkinliği sınırlı kalabilmiştir (Muranaka et al., 2024; Yoo et al., 2020).

Hayvan ve hücre düzeyindeki (preklinik) çalışmalarda GLN takviyesi, vücudun tümöre karşı bağışıklık yanıtını güçlendirmiştir. Buna karşın takviyenin tümör büyümesini destekleyebileceği ve sürmekte olan tedavilerle etkileşebileceği için dikkatli olunması gerektiği belirtilmektedir (Muranaka et al., 2024). ESPEN rehberi de GLN'nin tümör yanıtına etkisi hakkında bilgi eksikliği olduğunu vurgulamaktadır. Rehber, kök hücre nakli hastalarında GLN'nin

daha yüksek nüks oranlarıyla ilişkilendirildiği bir çalışmaya da değinmekte ve güvenlik sorunu çözülmeden öneri yapılamayacağını belirtmektedir (Muscaritoli et al., 2021).

Glutaminin etkisi tümör çevresindeki hücre tipine göre değişir. Glutaminden oluşan alfa-ketoglutarat (α-KG), makrofajlarda bağışıklığı baskılayan alternatif aktive makrofaj (M2) fenotipini destekler. Glutaminazın engellenmesi ise tip 17 yardımcı T (Th17) hücrelerinin gelişimini kısıtlar, tip 1 yardımcı T (Th1) hücrelerini destekler. Tümörün içine giren lenfositler (tümör infiltre lenfositler) de GLN antagonistlerine tümör hücrelerinden farklı yanıt verebilir (Claiborne & Leone, 2022). Glutamin yalnızca tümör hücrelerinin değil, bağışıklık hücrelerinin de yakıtıdır. Bu nedenle takviyenin tümör üzerindeki sonuçlarını önceden kestirmek zordur.

**Arjinin (ARJ)**

Arjinin, yarı esansiyel (şarta bağlı esansiyel) bir amino asittir. Vücut normal koşullarda gereksinimini büyük ölçüde kendisi karşılayabilmektedir. Stres, travma ve sepsis gibi durumlarda ise gereksinim artabilmektedir. Arjinin, protein sentezinin yanı sıra nitrik oksit (NO), poliamin, prolin ve kreatin yapımında da kullanılmaktadır.

Arjinin metabolizması, makrofaj, dendritik hücre ve T hücrelerinin işlevini düzenlemektedir. Bu sayede bağışıklık yanıtını hem iltihabı artıran (proinflamatuar) hem de iltihabı azaltan (antiinflamatuar) yönde şekillendirebilmektedir. L-arjininden NO oluşumu, vücudun tümör hücrelerine ve hücre içinde yaşayan mikroorganizmalara karşı kullandığı savunma mekanizmalarından biridir (Martí i Líndez & Reith, 2021).

**Arjininin Sağlığa Olası Etkileri**

Arjininin klinik kanıtı büyük oranda cerrahi hastalardaki çok bileşenli immünonütrisyon formüllerine dayanmaktadır. Bu formüller ARJ, omega-3 yağ asitleri ve nükleotidleri birlikte

içermektedir; üst gastrointestinal sistem kanseri cerrahisindeki ve baş-boyun kanserindeki etkileri "Kanserde Beslenme Destek Ürünleri" başlığı altında özetlenmiştir (Matsui et al., 2024; Muscaritoli et al., 2021; Tan et al., 2022). Ancak formüllerin içeriği birden fazla bileşenden oluştuğu için ARJ'nin tek başına etkisi bu çalışmalardan ayırt edilememektedir.

Tümör mikroçevresinde ARJ tükenmesi, T hücrelerinin çoğalmasını, aktivasyonunu ve sitokin üretimini bozmaktadır. Bu tükenmede özellikle miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücrelerin ve M2 benzeri makrofajların salgıladığı arginaz 1 enzimi rol oynamaktadır. Glioma modellerinde bu durum bir ikilem olarak tartışılmaktadır. Arjinin yoksunluğu tümör hücrelerini aç bırakmayı hedeflemekte, ancak aynı zamanda T hücrelerinin işlevini de kısıtlayabilmektedir. Arjinin takviyesi ise T hücrelerinin metabolizmasını desteklemekte, ancak tümörü de besleyebilmektedir (Hou et al., 2022). Bu temel bilim bulguları klinik beslenme takviyesine doğrudan uyarlanamamaktadır. Yine de ARJ'nin bağışıklık yanıtı ve tümör biyolojisi üzerinde çift yönlü etkisi olduğunu göstermektedir (Hou et al., 2022; Martí i Líndez & Reith, 2021).

Glutamin, HMB ve ARJ takviyelerinin temel özellikleri Tablo 4'te karşılaştırılmıştır.

*Tablo 4. Hidroksi metil bütirat, glutamin ve arjinin takviyelerinin karşılaştırılması*

| Özellik | HMB | GLN | ARJ |
|---|---|---|---|
| Niteliği | Lösin metaboliti | Şarta bağlı esansiyel amino asit | Yarı esansiyel amino asit |
| Olası etki | Kas protein yıkımının azalması; mTOR yoluyla protein sentezinin uyarılması | Bağırsak ve immün hücrelere yakıt; glutatyon öncülü | NO ve poliamin sentezi; immün yanıtın düzenlenmesi |

| Özellik | HMB | GLN | ARJ |
|---|---|---|---|
| Kanserde klinik kanıt | Sınırlı ve tutarsız | Mukozit ve toksisitede tutarsız | Cerrahide çok bileşenli immünonütrisyon formüllerinde yararlı |
| Doz bilgisi | Çalışmalarda sık 3 g/gün | Yerleşik doz önerisi yok | Tek başına yerleşik doz önerisi yok |
| Dikkat edilecek noktalar | Kanser hastalarında doz ve süre belirsiz | Tümör biyolojisine ilişkin güvenlik soruları | Tümör mikroçevresinde çift yönlü etki |

Kaynak: Kaczka et al. (2019), Martí i Líndez ve Reith (2021), Matsui et al. (2024), Muranaka et al. (2024), Muscaritoli et al. (2021), Prado et al. (2022) ve Yoo et al. (2020) esas alınarak hazırlanmıştır. NO: nitrik oksit; mTOR: rapamisinin mekanistik hedefi.

## Hidroksi metil bütirat, Arjinin ve Glutamin Kombinasyonu

Hidroksi metil bütirat, ARJ ve GLN karışımı, kas protein yıkımını azaltıp sentezini destekleyebileceği varsayımıyla kanser kaşeksisinde incelenmiştir (Pascoe et al., 2021). Randomize kontrollü bir çalışmada 472 kaşektik kanser hastasında karışım, sekiz hafta boyunca izonitrojenöz bir kontrol karışımıyla karşılaştırılmıştır. Hastaların uyum sağlamakta zorlanması nedeniyle yalnızca %37'si protokolü tamamlamıştır. Gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (Muscaritoli et al., 2021). Daha yakın tarihte, ileri evre akciğer kanserli hastalarda NOURISH çalışması yürütülmüştür. Bu çalışma açık etiketli, çok merkezli, randomize bir faz II çalışmasıdır. Hedef 96 hasta iken yalnızca 38 hasta randomize edilebilmiş, katılımın yavaş olması ve hastaların kısmen uyum sağlaması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. On ikinci haftada tedavi başarısı (hastanın yaşıyor olması ve yağsız vücut kütlesi kaybının %5'i aşmaması) HMB/ARJ/GLN grubunda %16, kontrol grubunda %47 bulunmuştur (olasılık oranı [OR] 0.21; %95 güven aralığı: 0.045–0.96). Yağsız kütlede ve el kavrama gücünde gruplar arasında fark gösterilememiştir. Ürünün lezzeti nedeniyle ürünü sürdüren hasta sayısı da sınırlı kalmıştır (Pascoe et

al., 2021). Bu çalışmaların tasarımı, etkinin üç bileşenden hangisine bağlı olduğunun ayrıştırılmasına olanak vermemektedir. Seçilmiş kanıtlar Tablo 5'te özetlenmiştir.

*Tablo 5. Hidroksi metil bütirat, glutamin ve arjinin ile ilgili seçilmiş güncel kanıtlar*

| Kaynak | Tasarım ve örneklem | Başlıca bulgu |
|---|---|---|
| Prado et al. (2022) | Sistematik derleme; kanserde HMB; 15 çalışma (6 RKÇ) | Daha yüksek kaliteli çalışmalarda kas kütlesi (4/4), kas işlevi (2/2) ve sağ kalım (5/7) için yarar; kanıt sınırlı |
| Phillips et al. (2022) | Şemsiye derleme; 15 sistematik derleme | Yağsız yumuşak doku kütlesine etki heterojen; çoğu derleme etki bulmamış ya da sonuç belirsiz |
| Lin et al. (2022) | Meta-analiz; yaşlılarda HMB; 9 RKÇ, 896 kişi | Kas gücünde artış |
| Su et al. (2024) | Meta-analiz; sarkopenide HMB; 6 çalışma | El kavrama gücünde artış; yürüme hızı ve yağsız vücut kütlesinde fark yok |
| Shuai et al. (2020) | Meta-analiz; baş-boyun kanserinde oral GLN; 6 RKÇ, 441 hasta | Oral mukozit insidansında fark yok; opioid kullanımında azalma |
| Matsui et al. (2024) | Meta-analiz; üst GİS kanseri cerrahisinde perioperatif immünonütrisyon (ARJ dâhil çok bileşenli) | Enfeksiyöz komplikasyonlarda azalma |
| RTOG 0122 (Muscaritoli et al., 2021) | RKÇ; kaşektik kanser; HMB/ARJ/GLN; 472 hasta | Protokolü tamamlayan %37; gruplar arasında anlamlı fark yok |
| Pascoe et al. (2021) | Açık etiketli RKÇ faz II; ileri akciğer kanseri; HMB/ARJ/GLN; 38 hasta | 12. hafta tedavi başarısı %16 ve %47; yağsız kütle ve el kavrama gücünde fark yok; düşük uyum |

Kaynak: İlgili çalışmalardan yazarlar tarafından derlenmiştir. HMB: hidroksi metil bütirat; ARJ: arjinin; GLN: glutamin; RKÇ: randomize kontrollü çalışma; GİS: gastrointestinal sistem.

**Sonuç**

Sonuç olarak; HMB, GLN ve ARJ takviyelerinin kanserli hastalarda beslenme durumu ve kaşeksi üzerindeki yararı henüz kanıtlanmamıştır. HMB için olumlu işaretler vardır ancak kanıt tutarsızdır. Glutaminin mukozit ve diğer yan etkilerdeki etkisi kesin değildir ve tümör biyolojisine ilişkin güvenlik soruları sürmektedir. Arjinin ise yalnızca cerrahi hastalarda, çok bileşenli formüllerin bir parçası olarak yarar sağlamıştır. Üç maddenin karışımıyla yapılan güncel randomize çalışmalar da yarar gösterememiştir.

Bu nedenle klinik uygulamada öncelik, malnütrisyonun erken saptanması, diyet danışmanlığı, ağızdan beslenme destek ürünleri, gerektiğinde sonda ile beslenme ve fiziksel aktivitedir. Bu takviyeler rutin olarak önerilmemelidir. Kullanılacaksa hasta bazında karar verilmeli ve sonuçlar izlenmelidir. Gelecek çalışmaların randomize kontrollü olması, yeterli süre ve uyumu sağlaması, standart doz kullanması, kas kütlesini ve işlevini doğrudan ölçmesi ve inflamasyon göstergelerini de değerlendirmesi önerilir. Ürünlerin lezzetinin ve kabul edilebilirliğinin iyileştirilmesi de gereklidir.

**Kaynakça**

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. https://doi.org/10.3322/caac.21834

Cederholm, T., Jensen, G. L., Correia, M. I. T. D., Gonzalez, M. C., Fukushima, R., Higashiguchi, T., Baptista, G., Barazzoni, R., Blaauw, R., Coats, A. J. S., Crivelli, A., Evans, D. C., Gramlich, L., Fuchs-Tarlovsky, V., Keller, H., Llido, L., Malone, A., Mogensen, K. M., Morley, J. E., ... Compher, C. (2019). GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition, 38*(1), 1–9. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002

Claiborne, M. D., & Leone, R. (2022). Differential glutamine metabolism in the tumor microenvironment – Studies in diversity and heterogeneity: A mini-review. *Frontiers in Oncology, 12*, Article 1011191. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1011191

Clark, R. H., Feleke, G., Din, M., Yasmin, T., Singh, G., Khan, F. A., & Rathmacher, J. A. (2000). Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using β-hydroxy β-methylbutyrate, glutamine, and arginine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 24*(3), 133–139. https://doi.org/10.1177/0148607100024003133

Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., & Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. (2019). Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing, 48*(1), 16–31. https://doi.org/10.1093/ageing/afy169

Dave, S., & Patel, B. M. (2023). Deliberation on debilitating condition of cancer cachexia: Skeletal muscle wasting. *Fundamental & Clinical Pharmacology, 37*(6), 1079–1091. https://doi.org/10.1111/fcp.12931

Evans, D. C., Corkins, M. R., Malone, A., Miller, S., Mogensen, K. M., Guenter, P., & Jensen, G. L. (2021). The use of visceral proteins as nutrition markers: An ASPEN position paper. *Nutrition in Clinical Practice, 36*(1), 22–28. https://doi.org/10.1002/ncp.10588

Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., Jatoi, A., Loprinzi, C., MacDonald, N., Mantovani, G., Davis, M., Muscaritoli, M., Ottery, F., Radbruch, L., Ravasco, P., Walsh, D., Wilcock, A., Kaasa, S., & Baracos, V. E. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *The Lancet Oncology, 12*(5), 489–495. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7

Ferrer, M., Anthony, T. G., Ayres, J. S., Biffi, G., Brown, J. C., Caan, B. J., Cespedes Feliciano, E. M., Coll, A. P., Dunne, R. F., Goncalves, M. D., Grethlein, J., Heymsfield, S. B., Hui, S., Jamal-Hanjani, M., Lam, J. M., Lewis, D. Y., McCandlish, D., Mustian, K. M., O'Rahilly, S., ... Janowitz, T. (2023). Cachexia: A systemic consequence of progressive, unresolved disease. *Cell*, *186*(9), 1824–1845. https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.028

Fujii, H., Yamada, Y., Iihara, H., Kobayashi, R., & Suzuki, A. (2025). Anamorelin in the management of cancer cachexia: Clinical efficacy, challenges, and future directions. *Anticancer Research, 45*(3), 865–881. https://doi.org/10.21873/anticanres.17475

He, J., Luo, W., Huang, Y., Song, L., & Mei, Y. (2023). Sarcopenia as a prognostic indicator in colorectal cancer: An updated meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, *13*, Article 1247341. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1247341

Hosseini, S. M., Salari, N., Darvishi, N., Siahkamari, Z., Rahmani, A., Shohaimi, S., Faghihi, S. H., & Mohammadi, M. (2025). Prevalence of severe malnutrition in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Health, Population and Nutrition, 44*(1), Article 252. https://doi.org/10.1186/s41043-025-01006-x

Hou, X., Chen, S., Zhang, P., Guo, D., & Wang, B. (2022). Targeted arginine metabolism therapy: A dilemma in glioma treatment. *Frontiers in Oncology, 12*, Article 938847. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.938847

Kaczka, P., Michalczyk, M. M., Jastrząb, R., Gawelczyk, M., & Kubicka, K. (2019). Mechanism of action and the effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation on different types of physical performance – A systematic review. *Journal of Human Kinetics, 68*(1), 211–222. https://doi.org/10.2478/hukin-2019-0070

Köse, B., Özdemir, M., Yeşil, E., & Gül, E. (2022). Ayaktan kemoterapi alan erişkin hastalarda malnütrisyon riskinin ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi: Bir retrospektif çalışma. *Turkiye Klinikleri Journal of Health Sciences, 7*(4), 935–943. https://doi.org/10.5336/healthsci.2022-88427

Lin, Z., Zhao, A., & He, J. (2022). Effect of β-hydroxy-β-methylbutyrate (HMB) on the muscle strength in the elderly population: A meta-analysis. *Frontiers in Nutrition, 9*, Article 914866. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.914866

Liu, Y., Wu, Z., Shao, T., Zheng, W., & Huang, J. (2025). Application of oral nutritional supplements to control body weight loss in postoperative patients suffering from solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition, 12*, Article 1476463. https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1476463

Martí i Líndez, A.-A., & Reith, W. (2021). Arginine-dependent immune responses. *Cellular and Molecular Life Sciences, 78*(13), 5303–5324. https://doi.org/10.1007/s00018-021-03828-4

Martin, A., Gallot, Y. S., & Freyssenet, D. (2023). Molecular mechanisms of cancer cachexia-related loss of skeletal muscle mass: Data analysis from preclinical and clinical studies. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 14*(3), 1150–1167. https://doi.org/10.1002/jcsm.13073

Matsui, R., Sagawa, M., Inaki, N., Fukunaga, T., & Nunobe, S. (2024). Impact of perioperative immunonutrition on postoperative outcomes in patients with upper gastrointestinal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients, 16*(5), Article 577. https://doi.org/10.3390/nu16050577

May, P. E., Barber, A., D'Olimpio, J. T., Hourihane, A., & Abumrad, N. N. (2002). Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of β-hydroxy-β-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *The American Journal of Surgery, 183*(4), 471–479. https://doi.org/10.1016/S0002-9610(02)00823-1

McGovern, J., Dolan, R. D., Horgan, P. G., Laird, B. J., & McMillan, D. C. (2021). Computed tomography-defined low skeletal muscle index and density in cancer patients: Observations from a systematic review. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 12*(6), 1408–1417. https://doi.org/10.1002/jcsm.12831

Muranaka, H., Akinsola, R., Billet, S., Pandol, S. J., Hendifar, A. E., Bhowmick, N. A., & Gong, J. (2024). Glutamine supplementation as an anticancer strategy: A potential therapeutic alternative to the convention. *Cancers, 16*(5), Article 1057. https://doi.org/10.3390/cancers16051057

Muscaritoli, M., Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T. S., Strasser, F., ... Bischoff, S. C. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. *Clinical Nutrition, 40*(5), 2898–2913. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005

Pascoe, J., Jackson, A., Gaskell, C., Gaunt, C., Thompson, J., Billingham, L., & Steven, N. (2021). Beta-hydroxy beta-methylbutyrate/arginine/glutamine (HMB/Arg/Gln) supplementation to improve the management of cachexia in patients with advanced lung cancer: An open-label, multicentre, randomised, controlled phase II trial (NOURISH). *BMC Cancer, 21*, Article 800. https://doi.org/10.1186/s12885-021-08519-8

Peixoto da Silva, S., Santos, J. M. O., Costa e Silva, M. P., Gil da Costa, R. M., & Medeiros, R. (2020). Cancer cachexia and its pathophysiology: Links with sarcopenia, anorexia and asthenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 11*(3), 619–635. https://doi.org/10.1002/jcsm.12528

Peng, D., Zong, K., Yang, H., Huang, Z., Mou, T., Jiang, P., & Wu, Z. (2022). Malnutrition diagnosed by the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria predicting survival and clinical outcomes of patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition, 9*, Article 1053165. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1053165

Phillips, S. M., Lau, K. J., D'Souza, A. C., & Nunes, E. A. (2022). An umbrella review of systematic reviews of β-hydroxy-β-methyl butyrate supplementation in ageing and clinical practice. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 13*(5), 2265–2275. https://doi.org/10.1002/jcsm.13030

Prado, C. M., Orsso, C. E., Pereira, S. L., Atherton, P. J., & Deutz, N. E. P. (2022). Effects of β-hydroxy β-methylbutyrate (HMB) supplementation on muscle mass, function, and other outcomes in patients with cancer: A systematic review. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 13*(3), 1623–1641. https://doi.org/10.1002/jcsm.12952

Roeland, E. J., Bohlke, K., Baracos, V. E., Bruera, E., Del Fabbro, E., Dixon, S., Fallon, M., Herrstedt, J., Lau, H., Platek, M., Rugo, H. S., Schnipper, H. H., Smith, T. J., Tan, W., & Loprinzi, C. L. (2020). Management of cancer cachexia: ASCO guideline.

*Journal of Clinical Oncology, 38*(21), 2438–2453. https://doi.org/10.1200/JCO.20.00611

Shuai, T., Tian, X., Xu, L.-L., Chen, W.-Q., Pi, Y.-P., Zhang, L., Wan, Q.-Q., & Li, X.-E. (2020). Oral glutamine may have no clinical benefits to prevent radiation-induced oral mucositis in adult patients with head and neck cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Nutrition, 7,* Article 49. https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00049

Soria Rivas, A., Escobar Álvarez, Y., Blasco Cordellat, A., Majem Tarruella, M., Molina Mata, K., Motilla de la Cámara, M., Muñoz Sánchez, M. D. M., Zafra Poves, M., Beato Zambrano, C., & Cabezón Gutierrez, L. (2024). SEOM clinical guidelines for cancer anorexia-cachexia syndrome (2023). *Clinical and Translational Oncology, 26*(11), 2866–2876. https://doi.org/10.1007/s12094-024-03502-8

Su, H., Zhou, H., Gong, Y., Xiang, S., Shao, W., Zhao, X., Ling, H., Chen, G., Tong, P., & Li, J. (2024). The effects of β-hydroxy-β-methylbutyrate or HMB-rich nutritional supplements on sarcopenia patients: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine, 11,* Article 1348212. https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1348212

Takaoka, T., Yaegashi, A., & Watanabe, D. (2024). Prevalence of and survival with cachexia among patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Nutrition, 15*(9), Article 100282. https://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100282

Tan, S. E., Abdul Satar, N. F., & Abdul Majid, H. (2022). Effects of immunonutrition in head and neck cancer patients undergoing cancer treatment – A systematic review. *Frontiers in Nutrition, 9,* Article 821924. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.821924

Trujillo, E. B., Kadakia, K. C., Thomson, C., Zhang, F. F., Livinski, A., Pollard, K., Mattox, T., Tucker, A., Williams, V.,

Walsh, D., Clinton, S., Grossberg, A., Jensen, G., Levin, R., Mills, J., Singh, A., Smith, M., Stubbins, R., Wiley, K., ... Spees, C. K. (2024). Malnutrition risk screening in adult oncology outpatients: An ASPEN systematic review and clinical recommendations. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 48*(8), 874–894. https://doi.org/10.1002/jpen.2688

Weber, B. Z. C., Arabaci, D. H., & Kir, S. (2022). Metabolic reprogramming in adipose tissue during cancer cachexia. *Frontiers in Oncology, 12,* Article 848394. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.848394

Yoo, H. C., Yu, Y. C., Sung, Y., & Han, J. M. (2020). Glutamine reliance in cell metabolism. *Experimental & Molecular Medicine, 52*(9), 1496–1516. https://doi.org/10.1038/s12276-020-00504-8

# BÖLÜM 3
# Siklofosfamidle İndüklenen Akut Sistit: Oksidatif Stres, İnflamasyon ve Ürotelyal Hasarın Moleküler Temelleri

**Katip KORKMAZ**[1]

## 1. Giriş

Siklofosfamid, çok sayıda neoplastik hastalığın ve romatolojik durumun tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir alkilleyici ajandır (Emadi ve ark., 2009; Matz ve Hsieh, 2017). İlacın en önemli yan etkilerinden biri, idrarla atılan toksik metaboliti akroleinin yol açtığı hemorajik sistittir (Matz ve Hsieh, 2017). Akroleinin ürotelyumda birikmesi, siklofosfamid kullanımına eşlik eden ürotoksik tabloyu başlatır (Sherif, 2020). Hemorajik sistit, oksazafosforinlerin farmakoterapisinin güvenliğini ve etkinliğini belirgin biçimde sınırlayan bir komplikasyondur. Bu tablo basit bir kimyasal irritasyon değil, akroleinin tetiklediği ve immün hücrelerin aktivasyonu ile çok sayıda proinflamatuvar aracının salınımının izlediği karmaşık bir inflamatuvar yanıttır (Dobrek ve Thor, 2012). Patogenezde oksidatif stres, inflamasyon, immün sistem, apoptoz, DNA fragmantasyonu, üroplakinler ve purinerjik sinyal gibi birbirine bağlı mekanizmalar rol oynamaktadır (Sherif, 2020). Mesane inflamasyonu ürotelyal bariyer bütünlüğünün bozulmasıyla birlikte seyretmektedir (Taidi ve ark., 2022). Deneysel düzlemde, kemirgenlere intraperitoneal siklofosfamid uygulanmasıyla oluşturulan kimyasal sistit, mesane inflamasyonunun en sık kullanılan modellerinden biridir (Wang, Z.-Y. ve ark., 2009). Bu model, interstisyel sistit/mesane ağrısı sendromunun birçok özelliğini taşıdığı için klinik olarak da anlamlı kabul edilmektedir (Hughes ve ark., 2014; Taidi ve ark., 2022). Bu bölümde siklofosfamidin biyotransformasyonundan başlayarak akroleinin moleküler hedefleri, oksidatif stres ve antioksidan savunma, inflamatuvar sinyal yolakları, ürotelyal bariyer hasarı ve nörojenik inflamasyon bileşeni ele alınmakta ve deneysel model kurulumu ile koruyucu ve terapötik yaklaşımlar mekanizma temelinde değerlendirilmektedir.

[1] Arş. Gör. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Trabzon, Türkiye. ORCID: 0000-0002-3326-9255

## 2. Siklofosfamidin Biyotransformasyonu ve Akrolein Oluşumu

Siklofosfamid, hücresel enzimlerle aktifleştirilinceye kadar etkisiz bir ön ilaçtır (Emadi ve ark., 2009). Uygulanan dozun yaklaşık %70–80'i, başlıca CYP2B6 ve daha az ölçüde CYP2C19 ile CYP3A4 tarafından 4-hidroksisiklofosfamide dönüştürülür (Helsby ve ark., 2019; Mangó ve ark., 2023). Bu metabolit, açık zincirli tautomeri aldofosfamid ile denge halinde bulunur ve hücrelere difüzyonla geçmektedir (Emadi ve ark., 2009). 4-hidroksisiklofosfamidin bir bölümü CYP3A4 aracılığıyla inaktif 4-ketosiklofosfamide çevrilmektedir (Helsby ve ark., 2019). Aldofosfamidin kimyasal ayrışması, aktif metabolit fosforamid mustard ile toksik yan ürün akroleini açığa çıkarmaktadır (Mangó ve ark., 2023; Sherif, 2020). Fosforamid mustard ilacın sitotoksik etkisinden sorumluyken, akrolein başlıca toksik etkilerin kaynağıdır (Emadi ve ark., 2009). Detoksifikasyonun ana yolu, aldofosfamidin aldehit dehidrogenaz tarafından inaktif karboksifosfamide yükseltgenmesi olup bu reaksiyonda başlıca sorumlu izoform ALDH1A1'dir (Emadi ve ark., 2009; Mangó ve ark., 2023). ALDH1A1'i yüksek düzeyde eksprese eden hücreler siklofosfamide görece dirençli olup düşük düzeyde eksprese eden hücreler ise duyarlıdır (Emadi ve ark., 2009). Ürotoksisitenin anatomik nedeni, akroleinin idrarla atılarak ürotelyumda birikmesidir (Sherif, 2020). Hastalar siklofosfamid aldığında akrolein, idrar depolanması boyunca mesanede toplanır ve mesane duvarıyla uzun süreli teması steril bir inflamasyon oluşturur (Wang, R. ve ark., 2021).

**Tablo 1.** Siklofosfamidin başlıca metabolitleri, oluşum basamakları ve biyolojik rolleri

| **Metabolit** | **Oluşum basamağı** | **Biyolojik rol** |
|---|---|---|
| 4-Hidroksisiklofosfamid | CYP2B6 başta olmak üzere CYP450 hidroksilasyonu (Helsby ve ark., 2019) | Başlıca metabolik yol; aldofosfamid ile dengede (Emadi ve ark., 2009) |
| Aldofosfamid | 4-OH tautomerizasyonu (Emadi ve ark., 2009) | Ayrışma ara ürünü (Emadi ve ark., 2009) |
| Fosforamid mustard | Aldofosfamidin kimyasal ayrışması (Mangó ve ark., 2023) | Sitotoksik/antitümör etki (Emadi ve ark., 2009) |
| Akrolein | Aldofosfamidin kimyasal ayrışması (Mangó ve ark., 2023) | Ürotelyal toksisite, hemorajik sistit (Matz ve Hsieh, 2017) |
| 4-Ketosiklofosfamid | CYP3A4 ile ikincil metabolizma (Helsby ve ark., 2019) | İnaktif metabolit (Helsby ve ark., 2019) |
| Karboksifosfamid | ALDH1A1 ile yükseltgenme (Emadi ve ark., 2009) | İnaktif atılım ürünü (Mangó ve ark., 2023) |

## 3. Akroleinin Ürotelyal Hücrelerdeki Moleküler Hedefleri

Akrolein, doymamış aldehitler arasında en güçlü elektrofildir (Shi ve ark., 2011). Biyolojik etkileri, GSH ile protein sistein, histidin ve lizin kalıntıları ve nükleofilik DNA bazları gibi hücresel nükleofillerle kovalent tepkimeye girmesinden kaynaklanmaktadır (Cai ve ark., 2009). Hücresel düzeyde akrolein maruziyeti DNA ve protein addüksiyonu, oksidatif stres, mitokondriyal bozulma, membran hasarı, ER stresi ve immün işlev bozukluğu gibi çeşitli toksik etkiler oluşturmaktadır (Moghe ve ark., 2015).

**3.1. Glutatyon tüketimi:** Akrolein, glutatyon rezervlerini tüketerek, glutatyonun yeniden oluşumunu engelleyerek ve koruyucu enzimleri inaktive ederek hücrenin antioksidan sistemlerini aşabilmektedir. Akroleinin glutatyon redüktazı doğrudan inaktive etmesi, GSH'nin yeniden indirgenmesini engeller ve hücrenin oksidatif strese dayanma kapasitesini daha da bozmaktadır (Shi ve ark., 2011). Akrolein öncelikle glutatyonun sülfhidril gruplarıyla hızla tepkimeye girerek merkaptürik asit oluşturur ve bu ürün idrarla atılır; böylece glutatyon kaybı üzerinden hücresel oksidatif strese doğrudan neden olmaktadır (Mohammad ve ark., 2012).

**3.2. Protein addüktleri:** Akrolein, proteinlerde sistein, histidin ve lizin kalıntılarına bağlanarak karbonil türevleri oluşturur ve protein oligomerizasyonunu teşvik etmektedir (Shi ve ark., 2011). Lizin kalıntılarıyla oluşan Nε-(3-formil-3,4-dehidropiperidino)-lizin (FDP-lizin) addüktü, akrolein maruziyetinin başlıca kararlı belirteçlerinden biridir. Kovalent protein modifikasyonları protein işlev kaybına, yanlış katlanmaya, çapraz bağlanmaya veya agregasyona yol açabilmektedir (Cai ve ark., 2009).

**3.3. Mitokondriyal işlev bozukluğu (hepatosit verisi):** Aşağıdaki bulgular insan primer hepatositleri ve hepatoma hücrelerinde elde edilmiştir. Ürotelyal hücrelerde doğrudan gösterilmiş değildir ve mekanizma benzerliği varsayımıyla okunmalıdır. Bu hücrelerde akrolein maruziyeti hücre içi glutatyonu ve toplam antioksidan kapasiteyi hızla azaltmış, JNK, p42/44 ve p38 MAP kinazlarını aktive etmiştir. Maruziyet ayrıca mitokondriyal bütünlüğü bozmuş, proapoptotik protein salınımına ve ATP tükenmesine yol açmıştır. Akroleinin mitokondriyal geçirgenlik geçişini tetiklemesi, birden çok hücre ölüm mekanizmasının devreye girmesiyle ilişkilendirilmektedir (Mohammad ve ark., 2012).

**3.4. DNA hasarı:** Akrolein, DNA'nın nükleofilik bazlarıyla tepkimeye girerek ekzosiklik addüktler oluşturmaktadır (Shi ve ark., 2011). DNA addüksiyonu, akroleinin hücresel düzeydeki başlıca zarar mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir (Moghe ve ark., 2015).

**3.5. Mesna ile detoksifikasyon:** Mesna, oksazafosforinlerin akrolein başta olmak üzere ürotoksik metabolitleriyle idrarda tepkimeye girerek kararlı ve ürotoksik olmayan bileşikler oluşturmaktadır. Mesna plazmada hızla dimesnaya yükseltgenir, dimesna glomerülden süzülür ve böbrek tübüllerinde glutatyon sistemi aracılığıyla kısmen mesnaya indirgenerek idrara serbest tiyol olarak salınmaktadır (Cancer Care Ontario, t.y.). İntravenöz uygulamadan sonra mesna ve dimesnanın yarı ömürleri sırasıyla yaklaşık 0,36 ve 1,17 saat olup 24 saat içinde dozun yaklaşık %32'si mesna, %33'ü dimesna olarak idrarla atılmaktadır (DrugBank, t.y.). Bu farmakokinetik, koruyucu etkinin idrar yollarında yoğunlaşmasını sağlamakta ve mesna tüm hastalarda hemorajik sistiti önleyememekte olup etkinliğini artırmak için alternatif ajan ve ek yaklaşım arayışları devam etmektedir (Cancer Care Ontario, t.y.).

## 4. Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma

Siklofosfamid sistitinde oksidatif stres, hem reaktif tür üretiminin artması hem de antioksidan savunmanın zayıflamasıyla gelişmektedir (Sherif, 2020).

### 4.1. Reaktif tür üretimi ve nitrozatif stres

Oksidatif stresle üretilen reaktif oksijen türleri (ROS) mesane işlev bozukluğuna yol açmaktadır (Ni ve ark., 2021). Siklofosfamid uygulanan sıçanların mesanesinde nitrik oksit (NO) düzeyleri artar ve bu artışa TNF-α ile IL-6 yükselmesi eşlik etmektedir (Hassanein ve ark., 2021). Genç sıçanlarda intravezikal akrolein uygulaması, 24 saat sonra mesanede iNOS ifadesini, nitrit/nitrat ve IL-6 düzeylerini artırmıştır. Ayrıca iNOS inhibitörü ve IL-6 nötralize edici antikor, artmış iNOS ifadesini, mesane ağırlığı artışını ve hemorajik sistiti geri çevirmiştir. Bu bulgular IL-6 ile düzenlenen iNOS/NO sinyalinin detrüsör kasılmasının baskılanmasına katıldığını düşündürmektedir (Wang, C.-C. ve ark., 2013). Deneysel koruyucu çalışmalarda mesane NO içeriğinin azaltılması, doku hasarının hafiflemesiyle birlikte gitmektedir.

### 4.2. Lipid peroksidasyonu

Siklofosfamid uygulaması mesane dokusunda malondialdehit (MDA) düzeyini yükseltir (Hassanein ve ark., 2021). Koruyucu ajanlarla yapılan çalışmalarda mesane MDA düzeyindeki düşüş, GSH, SOD ve katalaz düzeylerindeki artışla birlikte raporlanmıştır (Sherif, 2020). Siklofosfamid verilen farelerde mesane dokusunda lipid peroksidasyonunun ve ferroptotik belirteçlerin arttığı gösterilmiştir (Mao ve ark., 2025).

### 4.3. Antioksidan savunma

Mesane dokusunda MDA, SOD ve GSH-Px düzeyleri, oksidatif stresin standart göstergeleri olarak spektrofotometrik yöntemlerle ölçülmektedir (Ni ve ark., 2021). Siklofosfamid verilen hayvanlarda bu dengenin bozulduğu, koruyucu tedavinin ise glutatyon, SOD ve glutatyon-S-transferaz düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (Hassanein ve ark., 2021). Akroleinin glutatyon rezervini tüketmesi ve glutatyon redüktazı inaktive etmesi, bu tükenişin hücresel temelini oluşturmaktadır (Shi ve ark., 2011).

### 4.4. Nrf2/HO-1 ekseni

Oksidatif strese yanıt olarak Keap1'in inaktivasyonu, Nrf2'nin Keap1'den ayrılmasını ve çekirdeğe taşınmasını sağlamaktadır. Çekirdekte Nrf2–sMaf kompleksi hedef genlerin promotör bölgesindeki antioksidan yanıt elemanına bağlanarak HO-1, NQO1, glutatyon redüktaz ve SOD gibi antioksidan genlerin ifadesini başlatmaktadır. Siklofosfamidle sistit oluşturulan yabani tip ve Nrf2 geni nakavt farelerle yapılan karşılaştırmada, Nrf2 yolağının antioksidan genleri uyararak ve oksidatif stresi baskılayarak mesane hasarını ve işlev bozukluğunu hafiflettiği bildirilmiştir (Ni ve ark., 2021). Deneysel koruyucu çalışmalarda mesane Nrf2, NQO-1 ve HO-1 protein düzeylerinin artışı, MDA düşüşüyle birlikte gözlenmiştir (Sherif, 2020). Nrf2'nin güçlendirilmesi, TLR-4/NF-κB sinyalinin baskılanmasıyla eş zamanlı olarak hemorajik sistiti önleyebilmektedir (Hassanein ve ark., 2021).

## 5. İnflamatuvar Sinyal Yolakları

### 5.1. TLR-4 ve NF-κB

Siklofosfamid uygulanan sıçanların mesanesinde TLR-4, NF-κB p65, JAK1 ve STAT3 ifadesi artmaktadır. Bu değişikliklere MDA, NO, TNF-α ve IL-6 artışı ile IL-10 azalması eşlik etmektedir. TLR-4/NF-κB ve JAK1/STAT3 sinyalinin baskılanması, histopatolojik değişiklikleri ve inflamatuvar aracıları azaltarak hemorajik sistiti önlemektedir (Hassanein ve ark., 2021). Siklofosfamidle sistit oluşturulan farelerde NF-κB ve iNOS ifadesinin azalması, hastalık şiddetinin hafiflemesiyle birlikte görülmüştür (Kiran ve ark., 2022).

### 5.2. NLRP3 inflamazomu

NLRP3 ve NLRC4 ile bağlanma ortakları ASC ve NAIP mesanede, başlıca ürotelyumda ifade edilmektedir. Mesane lümenine NLRP3 veya NLRC4'ü uyaran PAMP ya da DAMP'lerin verilmesi kaspaz-1 aktivitesini uyarmaktadır. İnflamazom oluşumu prokaspaz-1'i kaspaz-1'e kesmekte, olgun kaspaz-1 ise pro-IL-1β'yı işleyerek olgun IL-1β'nın salınmasına yol açmaktadır. Siklofosfamid (150 mg/kg, i.p.) ile oluşturulan sistitte NLRP3 inhibisyonu mesane işlev bozukluğunu engellemektedir. Siklofosfamidin, DAMP'lerin NLRP3'ü aktive etmesi için gerekli olan P2X7 kanallarını aktive ettiği de gösterilmiştir (Hughes ve ark., 2014). NLRP3 inhibitörü dapansutril uygulanan farelerde IL-1β, NLRP3, kaspaz-1, NF-κB ve iNOS ifadesi azalmıştır (Kiran ve ark., 2022). Düşük doz siklofosfamid modelinde ise Nlrp6 ve Casp11 mRNA düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (Wang, R. ve ark., 2021).

### 5.3. Sitokinler ve immün hücreler

Siklofosfamid uygulaması mesanede TNF-α ve IL-6 düzeylerini artırırken antiinflamatuvar IL-10'u azaltmaktadır (Hassanein ve ark., 2021). Deneysel koruyucu çalışmalarda mesane miyeloperoksidaz (MPO) düzeyindeki düşüş ve IL-10 düzeyindeki artış, hasarın hafiflemesiyle birlikte raporlanmıştır (Sherif, 2020). Mast hücreleri çok sayıda inflamatuvar aracı içerir ve çeşitli inflamatuvar mesane hastalıklarının gelişimi ile sürmesinde rol oynamaktadır (Wang, Z.-Y. ve ark., 2009). Siklofosfamidle oluşturulan

sistitte mast hücresi sayısının kontrol grubuna göre yaklaşık 3,5 kat arttığı gösterilmiştir (Bao ve ark., 2019).

### 5.4. COX-2/PGE2

Siklofosfamidle oluşturulan sistitte mesanede COX-2 ifadesi artar ve bu artış mesane hiperrefleksisine katkıda bulunur. İmmünohistokimyada COX-2 boyanmasının suburotelyumda arttığı ve dendritik hücre/makrofaj belirteci CD86 ile birlikte yerleştiği gösterilmiştir (Klinger ve ark., 2007). COX-2 ve EP4 ifadesinin baskılanması, farelerde siklofosfamide bağlı sistit semptomlarını hafifletmektedir. İntravezikal botulinum toksin A'nın PGE2 ve COX-2 artışını önleyerek mesane aşırı aktivitesini baskıladığı bildirilmiştir (Bao ve ark., 2019). Mast hücreleri, PAR-2 aktivasyonu ve ürotelyum/suburotelyumda artan COX-2 ifadesi arasında işlevsel etkileşimler bulunmaktadır. Mast hücresi triptazının aktive ettiği PAR-2, aferent nöronlardan CGRP ve substans P gibi proinflamatuvar nöropeptitlerin salınmasını tetikler (Wang, Z.-Y. ve ark., 2009).

## 6. Ürotelyal Bariyer Hasarı ve Hücre Ölümü

Kan-idrar geçirgenlik bariyeri başlıca yüzeyel ürotelyal hücrelerin apikal plazma membranının özelleşmesiyle sağlanmakta ve bu membran ürotelyal plaklardan oluşmaktadır. Üroplakinler, işlevsel geçirgenlik bariyerinin oluşumunda ve görevlerinin sürdürülmesinden sorumludur (Romih ve ark., 2014). Şemsiye hücre tabakası ise antiadezif özellikleri olan bir glikozaminoglikan (GAG) tabakası, üre ve su geçirgenliği düşük apikal membran ve geçirimsiz sıkı bağlantılardan oluşan çok bileşenli bir bariyer oluşturmaktadır (Montalbetti ve ark., 2015).

**6.1. GAG tabakası:** Ürotelyal hücre yüzeyinde glikoprotein ve proteoglikanlardan oluşan kalın bir müköz tabaka olup su moleküllerinin gömülü olduğu hidrofilik yapısıyla bariyer işlevi görmektedir. Bu tabaka koruyucu işlevini yitirdiğinde ürotelyal geçirgenlik artmaktadır. Siklofosfamid dahil çeşitli etkenler ürotelyal GAG kaybına neden olabilir ve bu kalkanın bozulması subepitelyal inflamasyona yol açmaktadır. GAG tabakasının dışarıdan yerine konması, bu nedenle bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelmektedir (Lazzeri ve Van Kerrebroeck, 2016).

**6.2. Sıkı bağlantılar:** Akrolein, ürotelyal hücre canlılığını ve transepitelyal elektriksel direnç (TEER) ile ölçülen bariyer işlevini anlamlı biçimde azaltmaktadır. Akrolein maruziyetinde ZO-1 immünoreaktivitesinin parçalandığı, yani sıkı bağlantı yapısının bozulduğu belirtilmiştir (Taidi ve ark., 2022). Siklofosfamidle oluşturulan fare sistit modelinde ise ZO-2 ifadesinin azaldığı ve mesane ürotelyum kalınlığı ile işeme aralığının düştüğü bildirilmiştir (Chen, Y.-H. ve ark., 2018). İnterstisyel sistit/ağrılı mesane sendromu hastalarında ZO-1 ifadesinin azalması, epitelyal bariyer işlev bozukluğuyla uyumludur. Deneysel olarak por oluşturan klaudin-2'nin aşırı ifade edilmesi, şemsiye hücre sıkı bağlantı bariyerinden katyon geçişini artırarak tek başına sistiti tetikleyebilmektedir (Montalbetti ve ark., 2015).

**6.3. Hücre ölüm biçimleri:** Ürotelyal hücre kaybı tek bir mekanizmaya indirgenmemelidir. Tablo 2'de hangi belirtecin ölçüldüğü ve bu ölçümün ne kadarını desteklediği özetlenmekte ve satırlar ölçülen belirteçle sınırlı olup apoptoz mekanizmasının kesinleştiği anlamına gelmemelidir.

**Tablo 2.** Siklofosfamid/akrolein modellerinde hücre hasarı belirteçleri ve kapsamı

| **Mekanizma** | **Model / sistem** | **Ölçülen belirteç ve kapsamı** |
|---|---|---|
| Apoptoz | Fare mesanesi (koruyucu ajan çalışmaları) (Sherif, 2020); akroleinle muamele edilen sıçan primer pelvik nöronları (Wang, R. ve ark., 2021); insan hepatositleri (Mohammad ve ark., 2012) | TUNEL pozitifliğindeki azalma (Sherif, 2020) ve nöron kültüründe apoptoz (Wang, R. ve ark., 2021); hepatositlerde proapoptotik protein salınımı (Mohammad ve ark., 2012) |
| İnflamazomla ilişkili yanıt | Sıçan, tek doz siklofosfamid (150 mg/kg, i.p.), 24 saat (Hughes ve ark., 2014) | Kaspaz-1 aktivitesi, sitokin işlenmesi ve sistometrik değişiklikler ölçülmüştür; bu ölçümler inflamazom işlevini gösterir, belirli bir hücre ölüm biçimini (ör. piroptoz) doğrudan kanıtlamaz (Hughes ve ark., 2014) |
| Ferroptoz | Fare, siklofosfamid modeli (Mao ve ark., 2025) | Mesane dokusunda lipid peroksidasyonu ve ferroptotik belirteçlerin artması (Mao ve ark., 2025) |

Siklofosfamid verilen farelerde diyet kısıtlamasının bu tabloyu hafiflettiği; mekanizma olarak hepatik $H_2S$ sentez enzimlerinin ve $H_2S$ üretiminin arttığı gösterilmiştir. $H_2S$

sentezinin PAG ve AOAA ile baskılanması sistiti ağırlaştırmış, $H_2S$ vericisi diallil trisülfit ise mesane patolojisini belirgin biçimde iyileştirmiştir (Mao ve ark., 2025).

## 7. Nörojenik İnflamasyon, Ağrı ve Mesane İşlev Bozukluğu

Akut sistitin başlıca klinik belirtileri idrar sıklığı ve sıkışma hissi olup siklofosfamid kemoterapisinde bu tablo akrolein oluşumuna bağlı kimyasal sistitten kaynaklanmaktadır (Chen, Z. ve ark., 2016).

**7.1. Reseptör düzeyinde duyarlılaşma:** Akrolein, bilinen bir TRPA1 agonistidir. Siklofosfamidle sistit oluşturulan sıçanlarda TRPA1, mRNA ve protein ifadesi hem mesane mukozasında hem de L6-S1 dorsal kök ganglionlarında artmakta olup bu artış dorsal kök ganglionlarında daha belirgindir. TRPA1'in intratekal antagonistlerle bloke edilmesi aferent sinir aktivitesini azaltmakta ve inflamasyona bağlı detrüsör aşırı aktivitesini hafifletmektedir (Chen, Z. ve ark., 2016). Mesane aferentlerindeki TRPA1, siklofosfamid sistiti modelinde kalıcı hiperaljeziye katkıda bulunan bir iyon kanalıdır (DeBerry ve ark., 2015). Ürotelyal bariyer hasarında rol oynayan P2X7 reseptörü, ürotelyumda yoğun biçimde görülmektedir (Taidi ve ark., 2022).

**7.2. Nöropeptitler ve nörotrofinler:** Siklofosfamidle oluşturulan sistitte mesanede PACAP, VIP, substans P ve galanin transkriptlerinin ifadesi değişmektedir. NGF, sistitli insan ve hayvanların mesanesinde ve idrarında artmaktadır. Mesanede uygulanması veya aşırı ifadesi sistitle uyumlu işlev değişiklikleri oluşturmaktadır. Ayrıca, NGF sinyalinin bozulması mesane işlevinde düzelmeyle ilişkili olup TrkA ile p75NTR inhibisyonu siklofosfamid sistiti modelinde mesane işlevini iyileştirmektedir. NGF aracılı etkiler arasında mesane mast hücrelerinin uyarılması, lokal nöroinflamatuvar yanıtların düzenlenmesi ve nöropeptit/reseptör sistemleri ile iyon kanallarının ifadesinin artması sayılmaktadır (Hsiang ve ark., 2023). PAR-2 aktivasyonunun aferent nöronlardan CGRP ve substans P salınımını tetiklemesi, mast hücresi-sinir etkileşiminin moleküler karşılığıdır (Wang, Z.-Y. ve ark., 2009).

**7.3. Sinir hasarı ve işlevsel sonuçlar:** Düşük doz siklofosfamid modelinde mesanede inflamasyon ve nöroinflamasyon bulgularında hasar saptanmış ve mekanik çekilme eşiği azalmıştır. Siklofosfamid uygulaması, mesanenin gerilmeye karşı toplam aferent

aktivitesini anlamlı biçimde artırmaktadır (Wang, R. ve ark., 2021). Siklofosfamid verilen farelerde idrar sıklığı ve sıkışma ile ağrı duyarlılaşması, kasılma gücünde azalma ve mesane ödeminin arttığı görülmüştür (Ni ve ark., 2021).

## 8. Deneysel Modeller ve Değerlendirme Yöntemleri

### 8.1. İndüksiyon protokolleri

Kemirgenlerde i.p. siklofosfamid enjeksiyonuyla oluşturulan kimyasal sistit, mesane inflamasyonunun en sık kullanılan deneysel modellerinden biridir (Wang, Z.-Y. ve ark., 2009). İnflamazom çalışmalarında sistit 150 mg/kg i.p. siklofosfamid ile oluşturulmuştur (Hughes ve ark., 2014). Oksidatif stres ve inflamasyon çalışmalarında 200 mg/kg tek doz siklofosfamid uygulanan sıçan protokolleri kullanılmıştır (Hassanein ve ark., 2021). Doğal ürünlerle yapılan koruyucu çalışmaların çoğunda da 150 mg/kg tek doz i.p. uygulama tercih edilmiştir. Düşük doz protokoller, mesanede sinir hasarı ve işlevsel aşırı aktiviteyi incelemek için kullanılmaktadır (Sherif, 2020). Bu bölümün konusu akut tablo olduğundan, aktarılan her bulgunun uygulama rejimi ve değerlendirme zamanı birlikte okunmalıdır. Akut kanıtların çoğu tek doz uygulamayı izleyen ilk 24 saatte toplanmıştır; örneğin inflamazom çalışmasında sıçanlara tek doz 150 mg/kg siklofosfamid verilmiş ve son nokta ölçümleri 24. saatte yapılmıştır (Hughes ve ark., 2014; Hirshman ve ark., 2020). Düşük doz veya tekrarlayan uygulama protokolleriyle elde edilen sinir hasarı ve kronikleşme bulguları ayrı bir kanıt kümesidir ve akut tabloya doğrudan aktarılmamalıdır (Wang, R. ve ark., 2021). Modelin temsil ettiği şey, akroleine bağlı kimyasal ürotelyal hasardır; interstisyel sistitin bazı işlevsel ve histolojik özelliklerini taklit edebildiği için bu alanda da kullanılmaktadır (Kiran ve ark., 2022). Etkiler mesaneyle sınırlı değildir: sıçanlarda siklofosfamide bağlı sistit, hipokampusta kaspaz-1 aktivitesinde artış, kan-beyin bariyerinde bozulma ve mikroglia aktivasyonu ile birlikte depresyon benzeri davranışlara yol açmıştır. Bu merkezi değişiklikler NLRP3 inhibisyonu ve mesna ile önlenebildiğinden, mesanedeki hasara ikincil kabul edilmektedir (Hirshman ve ark., 2020). Yine de etiyolojisi tanımlı ve akut bir kimyasal hasar modeli olması, bulguların etiyolojisi belirsiz ve kronik seyirli klinik interstisyel sistite genellenebilirliğini sınırlamaktadır.

### 8.2. İşlevsel ve davranışsal ölçümler

**a. Sistometri:** Kontrol ve sistitli hayvanlarda işeme refleksi ve aferent yolakların değerlendirilmesi ile yapılmaktadır (Chen, Z. ve ark., 2016).

**b. İşeme davranışı:** İşeme aralığının ölçülmesi; siklofosfamid verilen farelerde bu değer anlamlı biçimde azalmaktadır (Chen, Y.-H. ve ark., 2018).

**c. Mekanik duyarlılık:** Abdominal mekanik çekilme eşiğinin ölçülmesi; sistit modelinde eşik değer düşmektedir (Wang, R. ve ark., 2021).

**d. Ağrı duyarlılaşması ve kasılma:** İdrar sıklığı/sıkışma, ağrı duyarlılaşması ve kasılma gücündeki azalmanın birlikte değerlendirilmesidir (Ni ve ark., 2021).

### 8.3. Histopatoloji ve görüntüleme

Siklofosfamid uygulanan sıçanlarda yaygın nekrotik değişiklikler, mukoza diziliminde bozulma, fokal hemorajik alanlar, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ödem gözlenmektedir (Hassanein ve ark., 2021). Ürotelyum kalınlığındaki azalma morfometrik olarak ölçülebilmektedir (Chen, Y.-H. ve ark., 2018). Mast hücreleri, kesitlerin toluidin mavisi ile boyanması ve ardışık alanlarda sayılmasıyla değerlendirilir (Bao ve ark., 2019). İmmünohistokimya, COX-2 gibi hedeflerin doku kompartmanlarındaki yerleşimini ve hücresel kaynağını göstermek için kullanılır (Klinger ve ark., 2007). ZO-1 ve ZO-2 gibi sıkı bağlantı proteinlerinin yerleşimi immün boyama ile, düzeyi ise Western blot ile doğrulanmaktadır (Taidi ve ark., 2022; Chen, Y.-H. ve ark., 2018).

### 8.4. Biyokimyasal ve moleküler analizler

Analizlerde Tablo 3, hangi ölçümün ne gösterdiğini özetlemektedir. Protein veya mRNA ifadesindeki değişim, yolakla ilişkili bir değişimi gösterirken aktivasyon iddiası için enzim aktivitesi, işlenmiş/aktif protein biçimleri veya işlevsel çıktılar ayrıca ölçülmelidir.

**Tablo 3.** Siklofosfamid sistiti çalışmalarında sık kullanılan biyokimyasal ve moleküler ölçümler

| Analiz hedefi | Yöntem | Yorumu |
|---|---|---|
| MDA, SOD, GSH-Px | Spektrofotometri (Ni ve ark., 2021) | Lipid peroksidasyonu ve antioksidan kapasite (Ni ve ark., 2021) |

| | | |
|---|---|---|
| GSH, glutatyon-S-transferaz | Biyokimyasal ölçüm (Hassanein ve ark., 2021) | Tiyol rezervi ve detoksifikasyon kapasitesi (Hassanein ve ark., 2021) |
| NO (nitrit/nitrat) | Biyokimyasal ölçüm (Hassanein ve ark., 2021; Wang, C.-C. ve ark., 2013) | Nitrozatif stres yükü (Wang, C.-C. ve ark., 2013) |
| MPO | Doku aktivite ölçümü (Sherif, 2020) | Nötrofil infiltrasyonu (Sherif, 2020) |
| TNF-α, IL-6, IL-10 | Sitokin ölçümü (Hassanein ve ark., 2021) | İnflamatuvar/antiinflamatuvar denge (Hassanein ve ark., 2021) |
| NLRP3, pro-IL-1β ifadesi | Protein/gen ifadesi (Kiran ve ark., 2022) | İnflamazomla ilişkili değişiklik (Kiran ve ark., 2022) |
| Kaspaz-1 aktivitesi, olgun IL-1β | Aktivite ve işlenmiş protein ölçümü (Hughes ve ark., 2014) | İnflamazom işlevinin doğrudan göstergesi (Hughes ve ark., 2014) |
| Nlrp6, Casp11 | mRNA ifadesi (Wang, R. ve ark., 2021) | Alternatif inflamazomla ilişkili değişiklik (Wang, R. ve ark., 2021) |
| Nrf2, HO-1, NQO1 | Protein/gen ifadesi (Ni ve ark., 2021; Sherif, 2020) | Sitoprotektif yanıtla ilişkili değişiklik (Ni ve ark., 2021) |
| TLR-4, NF-κB p65, JAK1, STAT3 | Protein ifadesi (Hassanein ve ark., 2021) | İnflamatuvar sinyalle ilişkili değişiklik (Hassanein ve ark., 2021) |
| Ferroptotik belirteçler, lipid peroksidasyonu | Biyokimyasal/protein ölçümü (Mao ve ark., 2025) | Ferroptoza yatkınlık (Mao ve ark., 2025) |
| ZO-1 / ZO-2, TEER | İmmün boyama, Western blot, TEER (Taidi ve ark., 2022; Chen, Y.-H. ve ark., 2018) | Bariyer bütünlüğü (Taidi ve ark., 2022) |

### 8.5. Metodolojik uyarılar

Kullanılan doz ve uygulama rejimi sonuçları belirlediği için protokolün açık raporlanması gerekli olup aynı modelde 150 ile 200 mg/kg tek doz ve düşük doz şemaları farklı şiddette tablolar oluşturmaktadır (Hughes ve ark., 2014; Hassanein ve ark., 2021; Wang, R. ve ark., 2021). Klinik mesna şemaları insan oksazafosforin rejimlerine göre tanımlandığından, kemirgen protokollerine doğrudan aktarılamaz ve koruyucu kol tasarımında kullanılan doz ve oran açıkça belirtilmelidir (Cancer Care Ontario, t.y.). Nrf2 gibi yolakların katkısını ayırt etmek için gen nakavt hayvan kolları kullanılabilmektedir (Ni ve ark., 2021). Hücresel mekanizmaların doğrulanmasında, modelin yanında akroleinle doğrudan muamele edilen primer ürotelyal hücre veya nöron kültürleri tamamlayıcı kanıt sağlamaktadır (Taidi ve ark., 2022; Wang, R. ve ark., 2021).

### 8.6. Raporlama standartları

Hayvan çalışmalarının raporlanmasında ARRIVE 2.0 kılavuzunun temel unsurları karşılanmalıdır. Bunlar arasında grupların nasıl oluşturulduğunu gösteren randomizasyon yöntemi, histopatolojik skorlama ve davranış ölçümlerinin kör değerlendirici tarafından yapılması, örneklem büyüklüğünün gerekçesi, birincil sonlanım ölçütünün önceden tanımlanması ile dahil etme ve dışlama ölçütlerinin açıkça bildirilmesi yer almaktadır. Siklofosfamid modelinde bu unsurlar özellikle önemli olmakta, mesane ağırlığı ve histopatolojik skor gibi sık kullanılan sonlanımlar değerlendirici yanlılığına açıktır ve ilacın miyelosupresif etkisi nedeniyle hayvan kaybı ya da dışlama olasılığı yüksektir (Percie du Sert ve ark., 2020).

## 9. Koruyucu ve Terapötik Yaklaşımlar

### 9.1. Mesna ve standart korunma

Mesna, oksazafosforine bağlı hemorajik sistitin önlenmesinde en yaygın kullanılan üroprotektif ajandır ve akroleini nötralize ederek etki göstermektedir (Matz ve Hsieh, 2017). İdrardaki ürotoksik metabolitlerle tepkimeye girerek kararlı ve ürotoksik olmayan bileşikler oluşturmaktadır. Klinik dozlar oksazafosforin (siklofosfamid veya ifosfamid) dozunun yüzdesi olarak tanımlanır. Monografide kısa ifosfamid infüzyonları bağlamında tarif edilen intravenöz bolus şemasında 0., 4. ve 8. saatlerde oksazafosforin dozunun %20'si verilir ve oksazafosforin dozu değiştiğinde bu oran korunmaktadır. Bu şema, sürekli infüzyon rejimlerine, diğer uygulama yollarına veya deneysel kemirgen protokollerine doğrudan aktarılamaz. Oral biyoyararlanımı yaklaşık %50 olduğundan oral doz genellikle intravenöz dozun iki katı olup mesna hemorajik sistiti tüm hastalarda önleyememektedir ve bazı olgularda alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir (Cancer Care Ontario, t.y.).

## 9.2. Mekanizma hedefli deneysel stratejiler

**Tablo 4.** Siklofosfamid sistiti modellerinde denenen mekanizma hedefli yaklaşımlar ve bildirilen etkileri

| Hedef mekanizma | Örnek ajan/yaklaşım | Bildirilen etki |
|---|---|---|
| Akrolein nötralizasyonu | Mesna (Matz ve Hsieh, 2017; Cancer Care Ontario, t.y.) | Ürotoksik metabolitlerle kararlı bileşik oluşumu (Cancer Care Ontario, t.y.) |
| Oksidatif stres ve Nrf2 | Edaravon, sıçan (Hassanein ve ark., 2021); Nrf2 nakavt fare karşılaştırması (Ni ve ark., 2021) | MDA/NO azalması ve antioksidan artışı (Hassanein ve ark., 2021); mesane hasarının hafiflemesi (Ni ve ark., 2021) |
| TLR-4/NF-κB ve JAK1/STAT3 | Edaravon, sıçan (Hassanein ve ark., 2021) | İnflamatuvar aracıların ve sinyal proteinlerinin baskılanması (Hassanein ve ark., 2021) |
| iNOS/IL-6 ekseni | iNOS inhibitörü, IL-6 nötralize edici antikor, sıçan (Wang, C.-C. ve ark., 2013) | iNOS ifadesi, mesane ağırlığı ve hemorajik sistitin gerilemesi (Wang, C.-C. ve ark., 2013) |
| NLRP3 inflamazomu | Dapansutril, fare (Kiran ve ark., 2022); NLRP3 inhibisyonu, sıçan (Hughes ve ark., 2014) | IL-1β, kaspaz-1 ve iNOS ifadesinde azalma (Kiran ve ark., 2022); mesane işlev bozukluğunun engellenmesi (Hughes ve ark., 2014) |
| COX-2/PGE2 | C-fikosiyanin, intravezikal botulinum toksin A (Bao ve ark., 2019) | COX-2/EP4 baskılanması ve semptomların hafiflemesi (Bao ve ark., 2019) |
| TRPA1 | HC-030031, A-967079 (intratekal), sıçan (Chen, Z. ve ark., 2016) | Aferent aktivitenin ve detrüsör aşırı aktivitesinin azalması (Chen, Z. ve ark., 2016) |
| NGF/TrkA sinyali | TrkA ve p75NTR inhibisyonu, fare (Hsiang ve ark., 2023) | Mesane işlevinde düzelme (Hsiang ve ark., 2023) |
| P2X7 reseptörü | A804598, domuz ürotelyal hücre kültürü (Taidi ve ark., 2022) | Hücre canlılığının, TEER'in ve ZO-1 yapısının korunması (Taidi ve ark., 2022) |
| Ferroptoz ve $H_2S$ | Diyet kısıtlaması, diallil trisülfit, fare (Mao ve ark., 2025) | Lipid peroksidasyonu ve ferroptotik belirteçlerde azalma (Mao ve ark., 2025) |
| Doğal ürünler | Çeşitli tıbbi bitki bileşenleri, sıçan (Sherif, 2020) | MDA/NO düşüşü, GSH/SOD/CAT artışı, MPO azalması (Sherif, 2020) |
| GAG replasmanı | Eksojen glikozaminoglikan uygulaması (Lazzeri ve Van Kerrebroeck, 2016) | Bozulmuş GAG tabakasının yerine konması (Lazzeri ve Van Kerrebroeck, 2016) |

## 9.3. Değerlendirme ve sınırlılıklar

Mesnanın koruyucu etkinliğini artırmak amacıyla alternatif ilaç ve ek ajan araştırmaları devam etmektedir. Deneysel koruyucu çalışmaların büyük bölümü kemirgen

modellerinde yürütülmüştür ve çoğu ön tedavi tasarımına dayanmaktadır. Örneğin, edaravon siklofosfamidden önce 7 gün boyunca uygulanmıştır (Hassanein ve ark., 2021). Diyet kısıtlaması da siklofosfamidden bir hafta önce başlatılmıştır; bu tasarım, tedavi sonrası uygulamaya genellenebilirliği sınırlar (Mao ve ark., 2025). NGF sinyalinin yüksek derecede bağlama bağımlı olması, tek bir hedefe yönelik girişimlerin sonuçlarının modeller arasında değişebileceğini göstermektedir (Hsiang ve ark., 2023). Bu nedenle klinik çeviri için doz-yanıt ilişkisinin, zamanlamanın ve bağımsız yinelemelerin açıkça gösterilmesi gereklidir.

## 10. Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Siklofosfamidle indüklenen akut sistit, idrarla atılan akroleinin başlattığı (Sherif, 2020), ancak immün hücre aktivasyonu ve çok sayıda proinflamatuvar aracının salınımıyla sürdürülen karmaşık bir inflamatuvar yanıt olmaktadır (Dobrek ve Thor, 2012). Oksidatif ve nitrozatif stres, inflamazomla ilişkili değişiklikler ve bariyer kaybı aynı tabloda bir arada bulunmaktadır (Ni ve ark., 2021; Hughes ve ark., 2014; Wang, C.-C. ve ark., 2013). Buna aferent duyarlılaşma ve detrüsör aşırı aktivitesi eşlik etmektedir (Chen, Z. ve ark., 2016). Mesna akroleini nötralize etmesine karşın koruma tüm hastalarda tam olmamaktadır (Matz ve Hsieh, 2017; Cancer Care Ontario, t.y.).

İleriye dönük araştırmalarda öne çıkan başlıklar şunlardır:

- Nrf2 yolağının güçlendirilmesi ile TLR-4/NF-κB baskılanmasının birlikte hedeflenmesi (Ni ve ark., 2021; Hassanein ve ark., 2021).
- NLRP3 inhibisyonunun farklı doz ve zamanlama şemalarında sınanması ve piroptozun doğrudan göstergelerle değerlendirilmesi (Hughes ve ark., 2014; Kiran ve ark., 2022).
- Ferroptoz bileşeninin GPX4 gibi belirteçler ve $H_2S$ metabolizması üzerinden netleştirilmesi (Mao ve ark., 2025).
- Ürotelyal bariyerin korunmasına yönelik P2X7 blokajı ve GAG replasmanının karşılaştırılması (Taidi ve ark., 2022; Lazzeri ve Van Kerrebroeck, 2016).
- NGF/TrkA ve TRPA1 hedefli girişimlerin ağrı ve işeme parametreleri üzerindeki etkilerinin birlikte değerlendirilmesi (Chen, Z. ve ark., 2016; Hsiang ve ark., 2023).

Mekanizma temelli bu çerçeve, hem koruyucu ajanların rasyonel seçimi hem de deneysel çalışmalarda uygun biyobelirteç setinin tasarımı için bir yol haritası sunmaktadır.

## 11. Kaynaklar


Bao, X. Q., Huang, Y. C., & Chen, F. (2019). C-Phycocyanin alleviates bladder inflammation and dysfunction in cyclophosphamide-induced cystitis in a mouse model by inhibiting COX-2 and EP4. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2019*, 8424872. https://doi.org/10.1155/2019/8424872

Cai, J., Bhatnagar, A., & Pierce, W. M., Jr. (2009). Protein modification by acrolein: Formation and stability of cysteine adducts. *Chemical Research in Toxicology, 22*(4), 708–716. https://doi.org/10.1021/tx800465m

Cancer Care Ontario. (t.y.). *Mesna: Drug monograph*. Ontario Health. https://www.cancercareontario.ca/system/files_force/mesna.pdf?download=1

Chen, Y.-H., Chen, C.-J., Wang, S.-J., Lin, Y.-N., Chen, W.-C., Tsai, M.-Y., & Chen, H.-Y. (2018). Downregulation of tight junction protein zonula occludens-2 and urothelium damage in a cyclophosphamide-induced mouse model of cystitis. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology, 57*(3), 399–406. https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.04.013

Chen, Z., Du, S., Kong, C., Zhang, Z., & Mokhtar, A. (2016). Intrathecal administration of TRPA1 antagonists attenuate cyclophosphamide-induced cystitis in rats with hyper-reflexia micturition. *BMC Urology, 16*, 33. https://doi.org/10.1186/s12894-016-0150-x

DeBerry, J. J., Saloman, J. L., Dragoo, B. K., Albers, K. M., & Davis, B. M. (2015). Artemin immunotherapy is effective in preventing and reversing cystitis-induced bladder hyperalgesia via TRPA1 regulation. *The Journal of Pain, 16*(7), 628–636. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.03.014

Dobrek, Ł., & Thor, P. J. (2012). Bladder urotoxicity pathophysiology induced by the oxazaphosphorine alkylating agents and its chemoprevention. *Postępy Higieny i*

*Medycyny Doświadczalnej, 66*, 592–602. https://doi.org/10.5604/17322693.1009703

DrugBank. (t.y.). *Mesna (DB09110)*. https://go.drugbank.com/drugs/DB09110

Emadi, A., Jones, R. J., & Brodsky, R. A. (2009). Cyclophosphamide and cancer: Golden anniversary. *Nature Reviews Clinical Oncology, 6*(11), 638–647. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.146

Hassanein, E. H., Ahmed, M. A., Sayed, A. M., Rashwan, E. K., Abd El-Ghafar, O. A., & Mahmoud, A. M. (2021). Edaravone mitigates hemorrhagic cystitis by modulating Nrf2, TLR-4/NF-κB, and JAK1/STAT3 signaling in cyclophosphamide-intoxicated rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 35*(11), e22889. https://doi.org/10.1002/jbt.22889

Helsby, N. A., Yong, M., van Kan, M., de Zoysa, J. R., & Burns, K. E. (2019). The importance of both CYP2C19 and CYP2B6 germline variations in cyclophosphamide pharmacokinetics and clinical outcomes. *British Journal of Clinical Pharmacology, 85*(9), 1925–1934. https://doi.org/10.1111/bcp.14031

Hirshman, N. A., Hughes, F. M., Jr., Jin, H., Harrison, W. T., White, S. W., Doan, I., Harper, S. N., Leidig, P. D., & Purves, J. T. (2020). Cyclophosphamide-induced cystitis results in NLRP3-mediated inflammation in the hippocampus and symptoms of depression in rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology, 318*(2), F354–F362. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00408.2019

Hsiang, H. W., Girard, B. M., & Vizzard, M. A. (2023). Changes in nerve growth factor signaling in female mice with cyclophosphamide-induced cystitis. *Frontiers in Urology, 2*, 1089220. https://doi.org/10.3389/fruro.2022.1089220

Hughes, F. M., Jr., Vivar, N. P., Kennis, J. G., Pratt-Thomas, J. D., Lowe, D. W., Shaner, B. E., Nietert, P. J., Spruill, L. S., & Purves, J. T. (2014). Inflammasomes are important mediators of cyclophosphamide-induced bladder inflammation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology, 306*(3), F299–F308. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00297.2013

Kiran, S., Rakib, A., & Singh, U. P. (2022). The NLRP3 inflammasome inhibitor dapansutrile attenuates cyclophosphamide-induced interstitial cystitis. *Frontiers in Immunology, 13*, 903834. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.903834

Klinger, M. B., Dattilio, A., & Vizzard, M. A. (2007). Expression of cyclooxygenase-2 in urinary bladder in rats with cyclophosphamide-induced cystitis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 293*(2), R677–R685. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00305.2007

Lazzeri, M., & Van Kerrebroeck, P. (2016). New evidence for exogenous glycosaminoglycans treatment of "cystitis": Is the future now? *EMJ Urology, 1*(3), 70–75. https://doi.org/10.33590/emj/10310068

Mangó, K., Fekete, F., Kiss, Á. F., Erdős, R., Fekete, J. T., Bűdi, T., Bruckner, E., Garami, M., Micsik, T., & Monostory, K. (2023). Association between CYP2B6 genetic variability and cyclophosphamide therapy in pediatric patients with neuroblastoma. *Scientific Reports, 13*, 11770. https://doi.org/10.1038/s41598-023-38983-0

Mao, Z., Chen, P., Ji, Q., Zhao, X., Zhong, K., & Zeng, X. (2025). Hydrogen sulfide and ferroptosis inhibition underlies the dietary restriction-induced protection against cyclophosphamide cystitis. *Frontiers in Pharmacology, 16*, 1562852. https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1562852

Matz, E. L., & Hsieh, M. H. (2017). Review of advances in uroprotective agents for cyclophosphamide- and ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis. *Urology, 100*, 16–19. https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.07.030

Moghe, A., Ghare, S., Lamoreau, B., Mohammad, M., Barve, S., McClain, C., & Joshi-Barve, S. (2015). Molecular mechanisms of acrolein toxicity: Relevance to human disease. *Toxicological Sciences, 143*(2), 242–255. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu233

Mohammad, M. K., Avila, D., Zhang, J., Barve, S., Arteel, G., McClain, C., & Joshi-Barve, S. (2012). Acrolein cytotoxicity in hepatocytes involves endoplasmic

reticulum stress, mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *265*(1), 73–82. https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.09.021

Montalbetti, N., Rued, A. C., Clayton, D. R., Ruiz, W. G., Bastacky, S. I., Prakasam, H. S., Eaton, A. F., Kullmann, F. A., Apodaca, G., & Carattino, M. D. (2015). Increased urothelial paracellular transport promotes cystitis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, *309*(12), F1070–F1081. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00200.2015

Ni, B., Chen, Z., Shu, L., Shao, Y., Huang, Y., Tamrat, N. E., Wei, Z., & Shen, B. (2021). Nrf2 pathway ameliorates bladder dysfunction in cyclophosphamide-induced cystitis via suppression of oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2021*, 4009308. https://doi.org/10.1155/2021/4009308

Percie du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M. T., Baker, M., Browne, W. J., Clark, A., Cuthill, I. C., Dirnagl, U., Emerson, M., Garner, P., Holgate, S. T., Howells, D. W., Karp, N. A., Lazic, S. E., Lidster, K., MacCallum, C. J., Macleod, M., … Würbel, H. (2020). The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLOS Biology*, *18*(7), e3000410. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410

Romih, R., Winder, M., & Lee, G. (2014). Recent advances in the biology of the urothelium and applications for urinary bladder dysfunction. *BioMed Research International*, *2014*, 341787. https://doi.org/10.1155/2014/341787

Sherif, I. (2020). Uroprotective mechanisms of natural products against cyclophosphamide-induced urinary bladder toxicity: A comprehensive review. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*, *19*(3), 333–346. https://doi.org/10.17306/J.AFS.2020.0832

Shi, R., Rickett, T., & Sun, W. (2011). Acrolein-mediated injury in nervous system trauma and diseases. *Molecular Nutrition & Food Research*, *55*(9), 1320–1331. https://doi.org/10.1002/mnfr.201100217

Taidi, Z., Mansfield, K. J., Bates, L., Sana-Ur-Rehman, H., & Liu, L. (2022). Protective effect of purinergic P2X7 receptor inhibition on acrolein-induced urothelial cell

damage. *Frontiers in Physiology*, *13*, 885545. https://doi.org/10.3389/fphys.2022.885545

Wang, C.-C., Weng, T.-I., Wu, E.-T., Wu, M.-H., Yang, R.-S., & Liu, S.-H. (2013). Involvement of interleukin-6-regulated nitric oxide synthase in hemorrhagic cystitis and impaired bladder contractions in young rats induced by acrolein, a urinary metabolite of cyclophosphamide. *Toxicological Sciences, 131*(1), 302–310. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs270

Wang, R., Hong, M., Huang, J., Zhou, N., Zhang, Y., Xu, S., Liu, J., Yuan, J., Zhang, L., Huang, L., Huang, P., Tan, B., & Cao, H.-Y. (2021). Low-dose cyclophosphamide induces nerve injury and functional overactivity in the urinary bladder of rats. *Frontiers in Neuroscience, 15*, 715492. https://doi.org/10.3389/fnins.2021.715492

Wang, Z.-Y., Wang, P., & Bjorling, D. E. (2009). Role of mast cells and protease-activated receptor-2 in cyclooxygenase-2 expression in urothelial cells. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 297*(4), R1127–R1135. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00310.2009

# BÖLÜM 4

# SÜRDÜRÜLEBİLİR GIDA SİSTEMLERİNDE YENİ NESİL OMEGA-3 KAYNAKLARI

**AYŞEN BABACAN**[1]
**ŞEYMA SÜNBÜL**[2]

## Giriş

Dünya nüfusunun artışı, doğal kaynaklar üzerindeki baskı ve gıda üretiminin çevresel etkileri besin gereksinimlerinin sürdürülebilir yöntemlerle karşılanmasını önemli bir araştırma alanı hline getirmiştir. Sürdürülebilir gıda sistemlerinin geliştirilmesi, yalnızca yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanmasını değil, aynı zamanda gıda üretiminin çevresel etkilerinin azaltılmasını ve ekonomik açıdan erişilebilir beslenme modellerinin oluşturulmasını da gerektirmektedir (FAO & WHO, 2019). Bu nedenle günümüz koşullarında yeni gıda arayışı potansiyelleri gün geçtikçe artmaktadır. Bu doğrultuda, geleneksel gıda kaynaklarına alternatif olabilecek mikroalgler ve bitkisel kaynaklar giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Mikroalgler, besin bileşimleri ve sürdürülebilir üretim potansiyelleri nedeniyle geleceğin alternatif gıda kaynakları

[1] Öğr. Gör., Ankara Üniversitesi Kalecik Meslek Yüksekokulu,Gıda Teknolojisi Programı, Orcid: 0000-0002-7859-9573
[2] Öğr. Gör., Ankara Üniversitesi Kalecik Meslek Yüksekokulu,Gıda Teknolojisi Programı, Orcid: 0000-0002-3333-7203

arasında değerlendirilmektedir (Torres-Tiji et al., 2020). Ayrıca, karasal bitkilerde omega-3 yağ asitlerinin üretimini geliştirmeye yönelik biyoteknolojik yaklaşımlar, bu yağ asitlerinin alternatif kaynaklardan elde edilmesi açısından önemli fırsatlar sunmaktadır (Khan et al., 2017). Bu kapsamda, mikroalglerin uzun zincirli omega-3 yağ asitleri ile karasal bitkilerin özellikle α-linolenik asit (ALA) bakımından sağladığı katkıların birlikte değerlendirilmesi, sürdürülebilir omega-3 üretimine yönelik alternatif stratejilerin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Omega-3 yağ asitleri, insan beslenmesinde önemli işlevlere sahip çoklu doymamış yağ asitleri arasında yer almaktadır. Bu grupta özellikle ALA, eikosapentaenoik asit (EPA; 20:5 n-3) ve dokosahekzaenoik asit (DHA; 22:6 n-3) öne çıkmaktadır. ALA, insan vücudunda sentezlenemediği için besinlerle alınması gereken esansiyel bir yağ asididir ve keten tohumu, chia tohumu, ceviz ve bazı bitkisel yağlarda bulunmaktadır. EPA ve DHA ise uzun zincirli omega-3 yağ asitleri olup hücre zarlarının yapısında, hücresel sinyal iletiminde ve çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynamaktadır. İnsan organizması ALA'yı EPA'ya ve daha sonra DHA'ya dönüştürebilmekle birlikte, bu dönüşümün sınırlı olması, EPA ve DHA'nın doğrudan besinsel kaynaklardan alınmasını önemli kılmaktadır. Omega-3 yağ asitlerinin biyolojik önemi, hücresel yapıların korunmasının yanı sıra kardiyovasküler sağlık, bilişsel işlevler ve inflamatuar süreçlerle ilişkili etkilerini de kapsamaktadır. (NIH ODS, 2025).

Omega-3 yağ asitlerine yönelik artan beslenme ve sağlık ilgisi, bu bileşenlerin sürdürülebilir kaynaklardan elde edilmesini de önemli hâle getirmiştir. Geleneksel olarak EPA ve DHA'nın başlıca besinsel kaynakları balık ve deniz ürünleri olmakla birlikte, bu yağ asitleri denizel besin zincirinin temelindeki mikroalgler tarafından sentezlenmektedir. Bu nedenle mikroalgler, doğrudan omega-3 üretiminde kullanılabilmeleri ve alternatif gıda bileşenlerinin

geliştirilmesine olanak sağlamaları bakımından önemli bir potansiyele sahiptir (Torres-Tiji et al., 2020). Bununla birlikte, uzun zincirli omega-3 yağ asitlerine yönelik talebin artması ve denizel kaynakların sürdürülebilir kullanımına ilişkin kaygılar, alternatif üretim kaynaklarının geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Özellikle balıkçılık kaynaklarının korunması, sucul ekosistemlerin sürdürülebilir yönetimi ve gıda tedarik zincirlerinin dayanıklılığının artırılması, omega-3 üretiminde alternatif stratejilerin önemini ortaya koymaktadır (FAO, 2024). Bu gelişmeler doğrultusunda, balık yağına bağımlılığı azaltabilecek alternatif omega-3 kaynaklarına yönelik araştırmalar hız kazanmıştır. Mikroalgler, EPA ve DHA üretimindeki rolleri ve kontrollü üretim sistemlerinde yetiştirilebilme potansiyelleri nedeniyle bu alandaki önemli alternatiflerden biri olarak değerlendirilmektedir (Adarme-Vega et al., 2014). Karasal bitkiler özellikle ALA bakımından zengin kaynaklar sunmaktadır. Bununla birlikte, ALA'nın insan vücudunda EPA ve DHA'ya dönüşümü sınırlı olduğundan, bitkisel kaynaklar ile uzun zincirli omega-3 yağ asitleri sağlayan kaynakların birbirini tamamlayıcı biçimde değerlendirilmesi önem taşımaktadır (Brenna et al., 2009). Dolayısıyla mikroalglerden uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin, karasal bitkilerden ise ALA'nın elde edilmesine dayanan tamamlayıcı stratejiler, besinsel çeşitliliğin artırılması ve sürdürülebilir omega-3 üretim sistemlerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Mikroalgler, EPA ve DHA üretimi için alternatif ve sürdürülebilir kaynaklar arasında değerlendirilmektedir (Jesionowska et al., 2023).

Bu gelişmeler doğrultusunda, balık yağına bağımlılığı azaltabilecek alternatif omega-3 kaynaklarına yönelik araştırmalar hız kazanmıştır. Mikroalgler, EPA ve DHA üretimindeki rolleri ve kontrollü üretim sistemlerinde yetiştirilebilme potansiyelleri nedeniyle bu alandaki önemli alternatiflerden biri olarak değerlendirilmektedir (Adarme-Vega et al., 2014). Karasal bitkiler

ise keten tohumu, chia tohumu, ceviz, kanola, camelina ve perilla gibi kaynaklar aracılığıyla özellikle ALA kaynağını sağlamaktadır. Bununla birlikte, geleneksel bitkisel yağlarda bulunan ALA'nın insan vücudunda EPA ve DHA'ya dönüşümü sınırlı olduğundan, bu bitkiler uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin doğrudan kaynaklarıyla eşdeğer kabul edilmemelidir. Öte yandan, genetik mühendisliği ve metabolik mühendislik alanındaki gelişmeler, EPA ve DHA üretme kapasitesi geliştirilmiş yağlı tohum bitkilerinin alternatif kaynak olarak kullanılabilmesine yönelik önemli fırsatlar sunmaktadır (Baker, 2024).

Bu bölümde, sürdürülebilir gıda sistemleri perspektifinden omega-3 yağ asitlerinin mevcut ve alternatif kaynakları değerlendirilmektedir. Bu kapsamda mikroalglerin ve karasal bitkilerin üretim potansiyelleri, üretim teknolojileri, besinsel özellikleri ve sınırlılıkları ile ekonomik ve çevresel boyutları ele alınmakta; ayrıca biyoteknolojik gelişmelerin sürdürülebilir omega-3 üretimine sağlayabileceği katkılar ve gelecekteki araştırma yönelimleri incelenmektedir.

## Omega-3 Yağ Asitlerinin Beslenme ve Gıda Sistemlerindeki Önemi

Omega-3 yağ asitleri, ilk çift bağları metil ucundan itibaren üçüncü karbon atomunda bulunan çoklu doymamış yağ asitleridir. Bu grupta yer alan ALA başlıca bitkisel kaynaklarda bulunurken EPA ve DHA uzun zincirli omega-3 yağ asitleridir. İnsan vücudu ALA'yı EPA ve DHA'ya dönüştürebilse de bu dönüşüm sınırlıdır ve özellikle DHA sentezinin etkinliği düşüktür (Brenna et al., 2009). ALA, insan vücudunda elongaz ve desaturaz enzimleri aracılığıyla daha uzun zincirli yağ asitlerine dönüştürülebilmektedir. Ancak bu dönüşümün etkinliği bireyler arasında farklılık göstermekte ve özellikle DHA sentezi sınırlı kalabilmektedir (Baker, 2024; Brenna et al., 2009).

DHA özellikle beyin ve retina dokularında yoğun olarak bulunurken, EPA inflamasyonun düzenlenmesinde görev alan lipid mediyatörlerinin oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bu özellikleri, omega-3 yağ asitlerini insan beslenmesinin yanı sıra fonksiyonel gıda ve nutrasötik ürünlerin geliştirilmesi açısından da önemli kılmaktadır (Liu et al., 2022). Bu nedenle uzun zincirli omega-3 yağ asitleri, insan sağlığı ve beslenme açısından önemli bileşenler olarak değerlendirilmektedir. Sürdürülebilir omega-3 kaynaklarının geliştirilmesinde yalnızca yağ asidi miktarının değil, biyoyararlanımın, oksidatif stabilitenin, güvenliğin ve gıda ürünlerindeki kullanım özelliklerinin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyona duyarlı olması, üretim ve depolama süreçlerinde ürün kalitesinin korunmasını önemli hâle getirmektedir. Bu alternatiflerin (mikroalgler ve karasal bitkiler) besinsel özellikleri, üretim yöntemleri ve oksidasyona karşı dayanıklılıkları birlikte değerlendirilerek sürdürülebilir omega-3 üretimine yönelik stratejiler geliştirilebilir (Liu et al., 2022; Mane et al., 2022, Saini et al., 2021).

**Geleneksel Omega-3 Kaynakları ve Sürdürülebilirlik Sorunu**

Günümüzde EPA ve DHA'nın önemli bir bölümü balık ve balık yağlarından sağlanmaktadır. Küçük pelajik balık türleri (hamsi,sardalya ve uskumru türleri), balık unu ve balık yağı üretiminin önemli hammaddeleri arasında yer almakta ve bu ürünler yalnızca insan beslenmesinde değil, özellikle su ürünleri yetiştiriciliğinde yem bileşeni olarak da kullanılmaktadır (Shepherd & Jackson, 2013). Bu durum omega-3 tedarik zincirinde önemli bir paradoks oluşturmaktadır. Bir yandan su ürünleri yetiştiriciliğinin büyümesi, EPA ve DHA talebini artırırken diğer yandan balık yağı üretimi için doğal balık stoklarının kullanılması sürdürülebilirlik baskısını artırabilmektedir. Nitekim omega-3 üretiminde kullanılan balık kaynaklarının sınırlı olması, artan nüfus ve değişen beslenme

alışkanlıkları karşısında geleneksel sistemin uzun vadede tek başına yeterli olamyacağını göstermektedir (Tocher et al., 2019).

Denizel ekosistemlerde omega-3 yağ asitlerinin temel üreticileri aslında balıklar değil, fitoplankton ve mikroalglerdir. Balıklar ve diğer sucul canlılar bu yağ asitlerini doğrudan veya besin zinciri yoluyla bünyelerinde biriktirmektedir. Bu nedenle balık yağı yerine omega-3'ün biyolojik olarak daha temel kaynağı olan mikroalglerin doğrudan kullanılması, sürdürülebilir üretim açısından dikkat çekici bir strateji oluşturmaktadır (Adarme-Vega et al., 2014).

FAO'nun 2024 yılı değerlendirmelerinde sucul gıda sistemlerinin sürdürülebilirliğinin geliştirilmesi; kaynakların etkin kullanılması, ekosistemlerin korunması, teknolojik yeniliklerin uygulanması ve sucul gıda zincirlerinin daha dirençli hâle getirilmesi ile birlikte ele alınmaktadır (FAO, 2024). Bu yaklaşım, omega-3 üretiminin de yalnızca ürün miktarı açısından değil, kaynak kullanımı ve çevresel etkiler açısından değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Küresel omega-3 takviye pazarı son yıllarda sürekli büyüme göstermektedir. Ancak denizel kaynakların sınırlı olması nedeniyle EPA ve DHA arzının gelecekte talebi karşılamakta zorlanacağı öngörülmektedir. Bu durum alternatif üretim sistemlerinin geliştirilmesini stratejik bir gereklilik hâline getirmektedir.

## Mikroalgler: EPA ve DHA İçin Yeni Nesil Kaynak

Mikroalgler, fotosentetik türleri aracılığıyla karbondioksiti biyokütleye dönüştürebilen ve farklı üretim sistemlerinde yetiştirilebilen mikroorganizmalardır. Bazı türleri, hücrelerinde yüksek miktarda lipit biriktirebilmekte ve EPA veya DHA gibi uzun zincirli omega-3 yağ asitlerini sentezleyebilmektedir. Bu özellikleri, mikroalgleri fonksiyonel gıda, nutrasötik, yem ve biyoteknoloji

sektörleri açısından önemli bir hammadde kaynağı hâline getirmiştir (Adarme-Vega et al., 2014; Torres-Tiji et al., 2020).

Mikroalglerin önemli avantajlarından biri, uygun türlerin EPA ve DHA'yı doğrudan sentezleyebilmesidir. Bu durum, özellikle ALA bakımından zengin karasal bitkilerden farklı olarak, insan vücudunda ALA'nın uzun zincirli omega-3 yağ asitlerine dönüştürülmesine bağımlılığı azaltan bir üretim olanağı sunmaktadır. Bununla birlikte, EPA ve DHA içeriği mikroalg türüne, yetiştirme koşullarına ve uygulanan üretim teknolojisine göre değişmektedir. Dolayısıyla hedeflenen yağ asidinin yüksek verimle elde edilebilmesi için uygun mikroalg türünün ve üretim koşullarının seçilmesi gerekmektedir (Adarme-Vega et al., 2014).

## Mikroalg Üretim Yöntemleri ve Mikroalglerden Omega-3 Ekstraksiyonu

Mikroalg kökenli yağların balık yağına alternatif oluşturabilmesinde üretimin kontrollü sistemlerde gerçekleştirilebilmesi de önemlidir. Mikroalgler, ticari üretiminde açık havuzlarda veya kapalı fotobiyoreaktörlerde yetiştirilebilir; bu sistemlerde ışık, sıcaklık, besin maddeleri ve diğer üretim koşulları belirli ölçülerde düzenlenebilir. Böylece biyokütle üretimi ve yağ asidi bileşimi üzerinde kontrol sağlanabilir. Bununla birlikte, üretim maliyetleri, enerji gereksinimi, hasat ve yağ ekstraksiyonu gibi aşamalar mikroalglerin ekonomik ve çevresel sürdürülebilirliğini etkileyen temel faktörlerdir (Mata et al., 2010; Torres-Tiji et al., 2020). Açık havuzlar görece düşük kurulum maliyeti ve kolay ölçeklendirilebilirlik avantajı sunarken sıcaklık ve ışık değişimleri, kontaminasyon riski ve su kaybı gibi çevresel etkenlere daha açıktır. Kapalı fotobiyoreaktörler ise üretim koşullarının daha hassas biçimde kontrol edilmesini ve kontaminasyon riskinin azaltılmasını sağlayabilmekle birlikte daha yüksek yatırım ve işletme maliyetleri gerektirebilir (Mata et al., 2010; Chisti, 2007).

Mikroalglerin omega-3 üretim kapasitesinin artırılmasında ışık şiddeti, sıcaklık, pH, azot ve fosfor düzeyi, karbondioksit konsantrasyonu, tuzluluk ve büyüme fazı gibi parametreler önemlidir. Ayrıca belirli çevresel stres koşullarının uygulanması, hücrelerde lipid ve omega-3 birikimini artırabilmektedir (Veerasamy et al., 2024). Bu parametrelerin uygun biçimde düzenlenmesi, biyokütle veriminin ve hedeflenen lipitlerin üretiminin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bununla birlikte, besin kısıtlaması veya diğer stres koşulları bazı türlerde toplam lipit birikimini artırsa da büyümeyi baskılayabilir ya da istenen yağ asidinin oranını düşürebilir. Bu nedenle üretim koşulları, yalnızca toplam lipit miktarına değil, hedeflenen EPA veya DHA verimine göre optimize edilmelidir (Adarme-Vega et al., 2014; Hu et al., 2008).

Son yıllarda mikroalg biyoteknolojisinde, biyokütle üretimini artırmanın yanı sıra hedef bileşiklerin sentezini geliştirmeye yönelik stratejilere de odaklanılmaktadır. Metabolik mühendislik, genetik modifikasyon, mutagenez, besin koşullarının düzenlenmesi ve fotosentetik verimliliğin iyileştirilmesi bu yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bu stratejilerin amacı, üretim verimliliğini artırırken EPA ve DHA gibi değerli omega-3 yağ asitlerinin miktarını ve oranını geliştirmektir. Ancak sonuçlar mikroalg türüne ve uygulanan yönteme bağlı olduğundan, üretim ölçeği, enerji gereksinimi, maliyet ve ürün kalitesi birlikte değerlendirilmelidir (Adarme-Vega et al., 2014; Torres-Tiji et al., 2020).

Mikroalg biyokütlesinden omega-3 yağ asitlerinin elde edilmesi, sürdürülebilir üretim zincirinin temel aşamalarından biridir. Bu süreçte hücre duvarının parçalanması, lipitlerin ekstraksiyonu ve saflaştırılması ile oksidatif bozulmanın önlenmesi, elde edilen ürünün verimini ve kalitesini doğrudan etkilemektedir. Geleneksel çözücü ekstraksiyonlarının yanı sıra süperkritik akışkan, ultrason ve mikrodalga destekli ekstraksiyon gibi yenilikçi

teknolojiler, lipit geri kazanımını geliştirmek amacıyla araştırılmaktadır. Süperkritik karbondioksit ekstraksiyonu, organik çözücü kalıntılarını azaltabilmesi ve ekstraksiyon koşullarının ayarlanabilmesi nedeniyle özellikle dikkat çekmektedir. Bununla birlikte, bu teknolojinin endüstriyel ölçekte uygulanabilirliği; yatırım ve işletme maliyetleri, enerji tüketimi, ekstraksiyon verimi, ekipman gereksinimleri ve ölçek büyütme olanakları birlikte değerlendirilerek belirlenmelidir (Karrar et al., 2024).

Mikroalg üretiminin ekonomik ve çevresel sürdürülebilirliğini geliştirmede biyorafineri yaklaşımı da önem taşımaktadır. Bu yaklaşımda yalnızca omega-3 bakımından zengin yağ fraksiyonu değil, aynı biyokütlede bulunan proteinler, pigmentler, antioksidanlar ve karbonhidratlar gibi diğer değerli bileşenler de geri kazanılmaktadır. Böylece biyokütlenin daha etkin kullanılması, yan ürünlerin değerlendirilmesi ve üretim zincirinin ekonomik açıdan güçlendirilmesi amaçlanmaktadır (Sivakumar et al., 2022).

## Karasal Bitkiler: ALA Temelli Sürdürülebilir Alternatifler

Mikroalglerin yanı sıra karasal bitkiler sürdürülebilir omega-3 üretiminde önemli bir potansiyele sahiptir. Bununla birlikte bitkisel kaynakların büyük bölümünün EPA ve DHA değil, ALA sağladığı özellikle vurgulanmalıdır. Bu nedenle bitkisel kaynaklar ile mikroalg kaynaklarının beslenme açısından tamamen eşdeğer olduğu düşünülmemelidir.

- **Keten Tohumu**

Keten tohumu (*Linum usitatissimum* L.), karasal bitkiler arasında ALA bakımından zengin kaynaklardan biridir. Keten tohumu yağı, yüksek ALA içeriğinin yanı sıra keten tohumu; lignanlar, fenolik bileşikler ve diyet lifi gibi biyoaktif bileşenler içermesi nedeniyle fonksiyonel gıda üretiminde önemli bir hammadde olarak değerlendirilmektedir (Goyal et al., 2014).

Keten tohumu; bütün veya öğütülmüş tohum, un ve yağ formunda tüketilebilmekte, ayrıca ekmek, kraker, kahvaltılık ürünler, atıştırmalık barlar ve çeşitli bitkisel gıdaların omega-3 içeriğinin artırılmasında kullanılabilmektedir. Bununla birlikte, keten tohumu yağının yüksek çoklu doymamış yağ asidi içeriği oksidasyona karşı duyarlılığını artırdığından, işleme ve depolama sırasında oksidatif stabilitenin korunması önem taşımaktadır. ALA'nın insan vücudunda EPA ve DHA'ya dönüşümü sınırlıdır; özellikle DHA'ya dönüşüm oldukça düşük düzeylerde gerçekleşebilmektedir. Bu nedenle keten tohumu, EPA ve DHA'nın doğrudan kaynağı olarak değil, bitkisel kaynaklı ALA'nın önemli bir kaynağı olarak değerlendirilmelidir (Brenna et al., 2009; Baker, 2024).

- **Chia, Ceviz ve Diğer Tohumlar**

Chia tohumu (*Salvia hispanica* L.), yüksek ALA içeriği nedeniyle sürdürülebilir bitkisel omega-3 kaynakları arasında yer almaktadır. ALA'nın yanı sıra diyet lifi, protein, mineraller ve fenolik bileşikler içermesi, chia tohumunun fonksiyonel gıda üretiminde kullanımını desteklemektedir. Chia tohumu; unlu mamuller, kahvaltılık ürünler, içecekler ve çeşitli bitkisel gıdalara eklenerek ürünlerin besin bileşiminin geliştirilmesinde değerlendirilebilir (Ullah et al., 2016).

Ceviz (*Juglans regia* L.) de önemli bir bitkisel ALA kaynağıdır. Cevizin yağ asidi bileşiminin yanı sıra protein, diyet lifi, mineraller ve fenolik bileşikler sağlaması, beslenme açısından çok yönlü bir gıda olmasını sağlamaktadır. Bitkisel kaynaklı ALA üzerine yapılan değerlendirmelerde keten tohumu, ceviz, kanola yağı ve soya yağı başlıca kaynaklar arasında gösterilmektedir. Bununla birlikte bu kaynakların ALA içeriği ve beslenmedeki katkısı, tüketilen miktara ve ürünün bileşimine bağlı olarak değişmektedir (Rajaram, 2014).

Kanola ve soya yağları da ALA içeren bitkisel yağlardır. Perilla tohumu yağı ise yüksek ALA oranıyla öne çıkan diğer bir kaynaktır. Bu yağların üretim ve tüketim sistemlerine dâhil edilmesi, uygun tarımsal koşullar ve sürdürülebilir üretim uygulamalarıyla birlikte değerlendirildiğinde bitkisel omega-3 arzının çeşitlendirilmesine katkı sağlayabilir. Bununla birlikte, üretimin sürdürülebilirliği yalnızca yağ asidi içeriğine göre değil; iklim ve toprak koşulları, tarımsal girdiler, verim, işleme gereksinimleri ve çevresel etkiler dikkate alınarak değerlendirilmelidir (Simopoulos, 2016).

- **Camelina (Ketencik) ve Stearidonik Asit Kaynakları**

Camelina (*Camelina sativa* L.) yağı, yüksek ALA içeriği nedeniyle alternatif bitkisel omega-3 kaynakları arasında dikkat çekmektedir. Yağ asidi bileşiminin yanı sıra tokoferoller gibi antioksidan bileşenler içermesi, bu yağın gıda ürünlerinde kullanım potansiyelini artırmaktadır. Camelina yağının kraker gibi gıdalara eklenmesiyle ürünlerin ALA içeriğinin artırılabileceği insan çalışmalarıyla da gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmada serum ALA düzeyi artarken EPA ve DHA düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmamıştır (De Giuseppe et al., 2023).

Stearidonik asit (SDA; 18:4 n-3) içeren bitkisel yağlar da uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin üretimi açısından alternatif kaynaklar olarak araştırılmaktadır. ALA'nın EPA'ya dönüşüm yolunda, Δ6-desatürasyon basamağından sonra oluşan SDA, bu sınırlayıcı basamağı aşarak EPA sentezine daha yakın bir metabolik başlangıç noktası sağlayabilmektedir. Echium türlerinden elde edilen yağlar ile *Buglossoides arvensis* tohum yağı, SDA içeriği bakımından öne çıkan bitkisel kaynaklardır. İnsan çalışmalarında SDA alımının EPA düzeylerini artırabildiği bildirilmekle birlikte, DHA üzerindeki etkisi daha sınırlı ve değişkendir. Bu nedenle SDA içeren yağlar, balık yağı veya mikroalg yağının EPA ve DHA içeriği

bakımından tamamen eşdeğer kaynakları olarak değil, bitkisel omega-3 arzını çeşitlendirebilecek tamamlayıcı alternatifler olarak değerlendirilmelidir (Baker, 2024).

**Biyomühendislik ve EPA/DHA Üreten Karasal Bitkiler**

Omega-3 üretiminde öne çıkan yeniliklerden biri, yağlı tohum bitkilerinin yağ asidi bileşiminin biyoteknolojik yöntemlerle değiştirilmesidir. Bu amaçla, mikroalglerdeki EPA ve DHA sentezinde görev alan desaturaz ve elongaz enzimlerini kodlayan genler kanola gibi yağ bitkilerine aktarılmakta ve uzun zincirli omega-3 yağ asitlerince zengin bitkisel yağlar geliştirilmektedir. Lin ve arkadaşlarının (2022) çalışması, genetik olarak geliştirilmiş kanola yağının insanlarda EPA ve DHA alımını artırabilecek bir hammadde olduğunu göstermektedir.

Gıda teknolojisi açısından bu yaklaşım, yeni yağ hammaddelerinin geliştirilmesi ve bitkisel yağların yağ asidi profilinin hedeflenen şekilde düzenlenmesi bakımından önemlidir. Bununla birlikte, bu yağların endüstriyel üretiminde verim, üretim maliyeti, oksidatif stabilite, rafinasyon ve depolama koşulları ile farklı gıda ürünlerine uygunlukları değerlendirilmelidir. Ayrıca biyogüvenlik mevzuatı, etiketleme ve tüketici kabulü de ticari kullanımını etkileyen faktörlerdir. Genetik olarak geliştirilmiş yağ bitkileri ile mikroalg temelli üretim sistemlerinin maliyet, verim ve çevresel etkiler açısından karşılaştırılması, sürdürülebilir omega-3 üretimi için önem taşımaktadır (Deepika et al., 2026).

Oleaginöz mayalar, denizel mantarlar ve sentetik biyolojik temelli mikrobiyal üretim sistemleri, alternatif omega-3 kaynakları olarak araştırılmaktadır. Bu mikroorganizmalar, kontrollü fermantasyon koşullarında yetiştirilebilmeleri, hızlı biyokütle üretimleri ve yağ asidi bileşimlerinin biyoteknolojik yöntemlerle geliştirilebilmesi sayesinde gıda sanayisi için potansiyel hammaddeler sunmaktadır. Bununla birlikte, üretim maliyetlerinin

düşürülmesi, yağların ekstraksiyonu ve saflaştırılması ile endüstriyel ölçekte verimin artırılması, bu sistemlerin ticari uygulanabilirliği açısından önem taşımaktadır (Qin et al., 2023; Zhang et al., 2022; Russo et al., 2021).

## Sürdürülebilirlik Açısından Mikroalg ve Bitkisel Kaynakların Karşılaştırılması

Omega-3 kaynaklarının sürdürülebilirliği yalnızca üretim miktarıyla değerlendirilmemeli; arazi kullanımı, su tüketimi, enerji gereksinimi, sera gazı emisyonları, gübre ve diğer tarımsal girdiler ile yan ürünlerin değerlendirilmesi de dikkate alınmalıdır. Bu kapsamda yaşam döngüsü değerlendirmesi (LCA), bitkisel yağların üretimden işlemeye kadar çevresel etkilerinin karşılaştırılmasında kullanılan önemli bir yöntemdir. Ancak sonuçlar, üretim koşullarına, kullanılan girdilere ve değerlendirmeye dâhil edilen süreçlere göre değişebilir (Khatri & Jain, 2017; FAO, 2021).

Karasal bitkilerin önemli avantajlarından biri, mevcut tarımsal üretim ve yağ işleme altyapısından yararlanabilmeleridir. Keten, chia, camelina ve kanola gibi yağ bitkileri, yağ üretiminin yanı sıra pres küspesi ve yağ ekstraksiyonu sonrası kalan tohum unu gibi yan ürünlerin değerlendirilmesine de olanak sağlar. Bu yan ürünler, uygun bileşim ve işleme koşullarında protein, diyet lifi ve diğer bileşenlerin elde edilmesinde kullanılabilir. Özellikle camelina gibi alternatif yağ bitkilerinin farklı tarımsal sistemlere uyarlanabilmesi ve yağ dışındaki ürünlerinin de değerlendirilebilmesi, kaynak verimliliği ve döngüsel üretim açısından önem taşımaktadır (Zanetti et al., 2021; Nevara et al., 2023). Bununla birlikte, bu bitkilerin çevresel performansı yetiştirme bölgesine, verime, su ve gübre kullanımına ve işleme yöntemlerine bağlıdır. Dolayısıyla "mikroalgler kesin olarak bitkilerden daha sürdürülebilirdir" şeklinde genel bir yaklaşım doğru değildir. Gerçek sürdürülebilirlik, kullanılan üretim sistemine ve

enerji kaynağına bağlıdır. Örneğin yenilenebilir enerji kullanan, atık su veya endüstriyel $CO_2$ gibi yan akımları değerlendiren bir mikroalg sistemi ile yüksek enerji tüketen kapalı bir sistemin çevresel performansı aynı olmayacaktır. Benzer şekilde, yağlı tohum bitkilerinde yan ürünlerin değerlendirilmesi ve döngüsel tarım uygulamalarının kullanılması sürdürülebilirliği artırabilir.

Bu nedenle gelecekte omega-3 kaynaklarının değerlendirilmesinde yaşam döngüsü değerlendirmesi (LCA) yaklaşımının kullanılması önem kazanacağı düşünülmektedir. Hammadde üretiminden ekstraksiyon, saflaştırma, ambalajlama, dağıtım ve tüketim aşamalarına kadar tüm zincirin değerlendirilmesi, gerçek çevresel performansın belirlenmesine yardımcı olacaktır.

*Tablo 1 Başlıca omega-3 kaynaklarının sürdürülebilirlik ve teknolojik özellikler açısından karşılaştırılması*

| Omega-3 kaynağı | Temel omega-3 yağ asidi | Başlıca avantajları | Temel sınırlılıkları | Sürdürülebilirlik potansiyeli | Gıda endüstrisindeki kullanım |
|---|---|---|---|---|---|
| Balık yağı | EPA, DHA | Yüksek EPA ve DHA içeriği, biyoyararlanımının yüksek olması | Balık stoklarına bağımlılık, oksidasyon, karakteristik koku/tat, kirletici riski | Orta | Takviye edici gıdalar, fonksiyonel gıdalar, bebek ve sporcu ürünleri |
| Mikroalgler | EPA ve/veya DHA | Doğrudan EPA/DHA sentezleyebilme, kontrollü üretim, vegan kaynak, balıkçılığa bağımlı olmama | Yüksek üretim ve ekstraksiyon maliyetleri, hasat ve kurutma sorunları | Yüksek | Fonksiyonel gıdalar, bitkisel ürünler, içecekler, takviyeler, bebek beslenmesi |
| Keten tohumu | ALA | Çok yüksek ALA içeriği, kolay tarımsal üretim, lif ve lignan içeriği | EPA/DHA içermez; ALA'nın EPA/DHA'ya dönüşümü sınırlıdır | Yüksek | Fırıncılık ürünleri, kahvaltılık ürünler, barlar, yağ ve fonksiyonel gıdalar |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Chia tohumu | ALA | Yüksek ALA, lif, protein ve fenolik bileşikler açısından zengin | EPA/DHA içermez, yüksek maliyetli olabilir | Yüksek | Fırıncılık ürünleri, içecekler, pudingler, barlar, fonksiyonel gıdalar |
| Ceviz | ALA | ALA yanında protein, lif ve fenolik bileşikler sağlar | ALA miktarı keten tohumuna göre daha düşüktür | Orta–yüksek | Doğrudan tüketim, unlu mamuller, kahvaltılık ürünler, yağ |
| Camelina | ALA | Yüksek ALA, tarımsal üretime uygunluk, düşük girdili üretim potansiyeli | EPA/DHA içermez; oksidatif stabilite sorunu | Yüksek | Bitkisel yağlar, fonksiyonel gıdalar, yem ve nutrasötik ürünler |
| Perilla | ALA | Çok yüksek ALA içeriği, bitkisel kaynak | Küresel üretimin sınırlı olması, oksidasyona duyarlılık | Orta–yüksek | Yağ, fonksiyonel gıdalar ve takviye ürünleri |
| SDA içeren bitkiler | SDA | ALA'ya göre EPA sentezine metabolik olarak daha yakın | Kaynakların sınırlı olması, EPA/DHA üretiminin doğrudan sağlanamaması | Orta–yüksek | Fonksiyonel yağlar ve omega-3 bakımından zenginleştirilmiş ürünler |
| Biyomühendislik ürünü yağlı tohumlar | EPA ve/veya DHA | Karasal tarım sistemlerinde uzun zincirli omega-3 üretimi, yüksek ölçeklenebilirlik | Tüketici kabulü, mevzuat ve biyogüvenlik tartışmaları | Çok yüksek potansiyel | Fonksiyonel yağlar, gıda ürünleri, takviyeler |

***Kaynak:*** *Adarme-Vega et al. (2014); Baker (2024); Goyal et al. (2014); Rajaram (2014); Tocher et al. (2019); Karrar et al. (2024); Veerasamy et al. (2024).*

## Yeni Nesil Omega-3 Kaynaklarının Gıda Endüstrisindeki Kullanım Alanları, Üretim ve Stabilite Sorunları

Mikroalg yağları ve bitkisel omega-3 kaynakları; içecekler, bitkisel süt alternatifleri, fırıncılık ürünleri, kahvaltılık ürünler,

barlar ve emülsifiye gıdaların geliştirilmesinde kullanılabilir. Gıda formülasyonunda mikroalg yağları doğrudan veya enkapsülasyon ve emülsiyon sistemleri aracılığıyla ürüne eklenebilir. Ancak omega-3 yağ asitlerinin oksidasyona duyarlı olması, ürünün raf ömrü, aroma ve tat özellikleri ile depolama stabilitesinin dikkate alınmasını gerektirir (Ren et al., 2022; Lee et al., 2022).

Özellikle bitki bazlı gıda pazarının büyümesi, balık tüketmeyen veya hayvansal kaynaklı bileşenlerden kaçınan tüketiciler için doğrudan EPA ve DHA kaynaklarının önemini artırmaktadır. Bu noktada mikroalg yağları ve diğer kaynaklar önemli bir avantaj sunmaktadır.

**Sonuç**

Omega-3 yağ asitlerinin gelecekteki tedarik sistemlerinin yalnızca balıkçılığa dayalı olarak sürdürülmesi, artan talep ve çevresel baskılar dikkate alındığında önemli sınırlılıklar taşımaktadır. Bu nedenle sürdürülebilir omega-3 üretimi, küresel gıda sistemlerinin dönüşümünün önemli bileşenlerinden biri olarak değerlendirilmelidir. Mikroalgler, EPA ve DHA'yı doğrudan sentezleyebilmeleri, kontrollü koşullarda yetiştirilebilmeleri ve denizel besin zincirinin temel omega-3 üreticileri olmaları nedeniyle yeni nesil kaynaklar arasında özel bir konuma sahiptir. Bununla birlikte üretim maliyetleri, enerji gereksinimi, hasat ve ekstraksiyon süreçleri ile ölçek büyütme sorunları hâlen çözülmesi gereken başlıca konulardır.

Karasal bitkiler özellikle ALA bakımından önemli ve geniş bir hammadde potansiyeli sunmaktadır. Keten tohumu, chia, ceviz, camelina, perilla ve kanola gibi bitkiler sürdürülebilir bitkisel yağ üretim sistemlerinin geliştirilmesinde değerlendirilebilir. Ancak ALA'nın EPA ve özellikle DHA'ya sınırlı dönüşümü nedeniyle bu kaynakların mikroalglerden elde edilen EPA/DHA ile aynı kategoride değerlendirilmemesi gerekir. Biyoteknolojik gelişmeler

ise bu iki yaklaşım arasındaki sınırları giderek azaltmaktadır. EPA ve DHA üretme kapasitesi artırılmış bitkilerin geliştirilmesi, omega-3 üretiminin karasal tarım sistemlerine taşınmasını mümkün kılabilir. Bunun yanında mikroalglerin metabolik mühendislik, fotobiyoreaktör teknolojileri ve biyorafineri yaklaşımlarıyla geliştirilmesi, ticari üretimin ekonomik ve çevresel performansını iyileştirebilir.

Sonuç olarak geleceğin sürdürülebilir omega-3 sisteminin balık yağına tek bir alternatiften ziyade; mikroalgler, ALA bakımından zengin karasal bitkiler, SDA kaynakları, biyomühendislik yoluyla geliştirilmiş yağlı tohumlar ve döngüsel biyoproseslerin birlikte değerlendirildiği çoklu bir üretim modeli olması beklenmektedir. Bu yaklaşım, yalnızca omega-3 arz güvenliğinin artırılmasına değil, aynı zamanda denizel kaynaklar üzerindeki baskının azaltılmasına, yeni nesil fonksiyonel gıdaların geliştirilmesine ve daha dirençli ve sürdürülebilir gıda sistemlerinin oluşturulmasına katkı sağlayabilir.

Omega-3 üretiminin geleceğinde tek bir kaynağın diğer tüm kaynakların yerini alması yerine, farklı üretim platformlarının birlikte kullanıldığı hibrit sistemlerin daha gerçekçi olduğu düşünülmektedir. Gelecekteki araştırmaların ilk önemli alanı mikroalglerin üretim maliyetlerinin düşürülmesidir. Bu nedenle özellikle fotobiyoreaktörlerde enerji tüketiminin azaltılması, düşük maliyetli besin kaynaklarının kullanılması, atık $CO_2$'nin değerlendirilmesi ve sürekli üretim sistemlerinin geliştirilmesi ticari uygulanabilirliği artırabilir.

İkinci önemli alan metabolik mühendisliktir. Omega-3 biyosentezinde görev alan enzimlerin düzenlenmesi yoluyla daha yüksek EPA veya DHA verimine sahip mikroalg suşlarının geliştirilmesi hedeflenmektedir. Bunun yanı sıra genetik olarak geliştirilmiş yağlı tohum bitkileri, denizel kaynaklardan bağımsız EPA ve DHA üretiminde önemli bir alternatif oluşturabilir (Deepika

et al., 2026). Üçüncü alan ise biyorafineri yaklaşımıdır. Mikroalg biyokütlesinin yalnızca omega-3 için işlenmesi yerine, protein, pigment, antioksidan ve diğer bileşenlerin aynı üretim sisteminden elde edilmesi ekonomik sürdürülebilirliği artırabilir. Böylece omega-3 üretim maliyetinin diğer yüksek katma değerli ürünlerden elde edilen gelirlerle dengelenmesi mümkün olabilir (Sivakumar et al., 2022). Dördüncü önemli konu ise tüketici kabulüdür. Genetik mühendisliği, mikroalg kaynaklı ürünler ve yeni nesil biyoteknolojik üretim sistemleri teknik açıdan başarılı olsa bile tüketicinin bu ürünleri kabul etmemesi ticarileşme sürecini sınırlandırabilir. Bu nedenle bilimsel araştırmaların yanında tüketici algısı, ürün etiketleme, şeffaf iletişim ve güven konularında da çalışmalar yürütülmelidir.

**Kaynakça**

Adarme-Vega, T. C., Thomas-Hall, S. R., & Schenk, P. M. (2014). Towards sustainable sources for omega-3 fatty acids production. Current Opinion in Biotechnology, 26, 14–18. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2013.08.003

Baker, E. J. (2024). Alternative sources of bioactive omega-3 fatty acids: What are the options? Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 27(2), 106–115. https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000001006

Brenna, J. T., Salem, N., Jr., Sinclair, A. J., & Cunnane, S. C. (2009). α-Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 80(2–3), 85–91. https://doi.org/10.1016/j.plefa.2009.01.004

Chisti, Y. (2007). Biodiesel from microalgae. Biotechnology Advances, 25(3), 294–306. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2007.02.001

De Giuseppe, R., Di Napoli, I., Tomasinelli, C. E., Vincenti, A., Biino, G., Sommella, E., Ferron, L., Campiglia, P., Ferrara, F., Casali, P. M., & Cena, H. (2023). The effect of crackers enriched with Camelina sativa oil on omega-3 serum fatty acid composition in older adults: A randomized placebo-controlled pilot trial. The Journal of Nutrition, Health and Aging, 27(6), 463–471. https://doi.org/10.1007/s12603-023-1925-x

Deepika, C., Hankamer, B., & Ross, I. L. (2026). Can microalgal omega-3 PUFA production systems remain viable as GM plant sources emerge? Bioresource Technology, 441, Article 133525. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2025.133525

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). (2024). The state of world fisheries and aquaculture 2024: Blue transformation in action. FAO. https://doi.org/10.4060/cd0683en

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). (2021). Life cycle assessment for sustainable food systems. https://www.fao.org/food-systems/news/news-detail/Life-Cycle-Assessment-for-sustainable-food-systems/en

Food and Agriculture Organization of the United Nations, & World Health Organization. (2019). Sustainable healthy diets: Guiding principles. Rome, Italy: FAO. https://www.fao.org/4/ca6640en/ca6640en.pdf

Goyal, A., Sharma, V., Upadhyay, N., Gill, S., & Sihag, M. (2014). Flax and flaxseed oil: An ancient medicine & modern functional food. Journal of Food Science and Technology, 51(9), 1633–1653. https://doi.org/10.1007/s13197-013-1247-9

Hu, Q., Sommerfeld, M., Jarvis, E., Ghirardi, M., Posewitz, M., Seibert, M., & Darzins, A. (2008). Microalgal triacylglycerols as feedstocks for biofuel production: Perspectives and advances. The Plant Journal, 54(4), 621–639. https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2008.03492.x

Jesionowska, M., Ovadia, J., Hockemeyer, K., Clews, A. C., & Xu, Y. (2023). EPA and DHA in microalgae: Health benefits, biosynthesis, and metabolic engineering advances. Journal of the American Oil Chemists' Society, 100, 831–842. https://doi.org/10.1002/aocs.12718

Karrar, E., Albakry, Z., Mohamed Ahmed, I. A., Zhang, L., Chen, C., Wu, D., & Li, J. (2024). Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid from microalgae: Extraction, purification, separation, and analytical methods. Algal Research, 77, Article 103365. https://doi.org/10.1016/j.algal.2023.103365

Khan, W. A., Hu, C.-M., Khan, N., Iqbal, A., Lyu, S.-W., & Shah, F. (2017). Bioengineered plants can be a useful source of omega-3 fatty acids. BioMed Research International, Article 7348919. https://doi.org/10.1155/2017/7348919

Khatri, P., & Jain, S. (2017). Environmental life cycle assessment of edible oils: A review of current knowledge and future research challenges. Journal of Cleaner Production, 152, 63–76. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2017.03.096

Lee, W. J., Qiu, C., Li, J., & Wang, Y. (2022). Sustainable oil-based ingredients with health benefits for food colloids and products. Current Opinion in Food Science, 43, 82–90. https://doi.org/10.1016/j.cofs.2021.10.004

Lin, X. L., Baisley, J., Bier, A., Vora, D., & Holub, B. (2022). Transgenic canola oil improved blood omega-3 profiles: A randomized, placebo-controlled trial in healthy adults. Frontiers in Nutrition, 9, Article 847114. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.847114

Liu, Y., Ren, X., Fan, C., Wu, W. Zhang, W. & Wang, Y. (2022). Health benefits, food applications, and sustainability of microalgae-derived n-3 PUFA. Foods, 11(13), Article 1883. https://doi.org/10.3390/foods11131883

Mane, S., Kumari, P., Singh, A., Taneja, N. K., & Chopra, R. (2022). Amelioration for oxidative stability and bioavailability of n-3 PUFA enriched microalgae oil: An overview. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 64(9), 2579–2600. https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2124505

Mata, T. M., Martins, A. A., & Caetano, N. S. (2010). Microalgae for biodiesel production and other applications: A review. Renewable and Sustainable Energy Reviews, 14(1), 217–232. https://doi.org/10.1016/j.rser.2009.07.020

National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. (2025). Omega-3 fatty acids: Fact sheet for health professionals. https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/

Nevara, G. A., Giwa Ibrahim, S., Syed Muhammad, S. K., Zawawi, N., Mustapha, N. A., & Karim, R. (2023). Oilseed meals into foods: An approach for the valorization of oilseed by-products. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 63(23), 6330–6343. https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2031092

Qin, X., Kurt, T., LBassi, L., Sa, X., & Xie, Y. (2023). Biotechnological production of omega-3 fatty acids: Current status and future perspectives. Frontiers in Microbiology, 14, Article 1280296. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1280296

Rajaram, S. (2014). Health benefits of plant-derived α-linolenic acid. The American Journal of Clinical Nutrition, 100(Suppl. 1), 443S–448S. https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071514

Ren, X., Liu, Y., Fan, C., Hong, H., Wu, W., Zhang, W., & Wang, Y. (2022). Production, processing, and protection of microalgal n-3 PUFA-rich oil. Foods, 11(9), Article 1215. https://doi.org/10.3390/foods11091215

Russo, G. L., Langellotti, A. L., Oliviero, M., Sacchi, R., & Masi, P. (2021). Sustainable production of food grade omega-3 oil using aquatic protists: Reliability and future horizons. New Biotechnology, 62, 32–39.https://doi.org/10.1016/j.nbt.2021.01.006

Saini, R. K., Prasad, P., Sreedhar, R. V., Naidu, K. A., Shang, X., & Keum, Y.-S. (2021). Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs): Emerging plant and microbial sources, oxidative stability, bioavailability, and health benefits—A review. Antioxidants, 10(10), Article 1627. https://doi.org/10.3390/antiox10101627

Shepherd, C. J., & Jackson, A. J. (2013). Global fishmeal and fish-oil supply: Inputs, outputs and markets. Journal of Fish Biology, 83(4), 1046–1066. https://doi.org/10.1111/jfb.12224

Simopoulos, A. P. (2016). An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. Nutrients, 8(3), Article 128. https://doi.org/10.3390/nu8030128

Sivakumar, R., Sachin, S., Priyadarshini, R., & Ghosh, S. (2022). Sustainable production of eicosapentaenoic acid-rich oil from microalgae: Towards an algal biorefinery. Journal of Applied Microbiology, 132(6), 4170–4185. https://doi.org/10.1111/jam.15508

Tocher, D. R., Betancor, M. B., Sprague, M., Olsen, R. E., & Napier, J. A. (2019). Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids, EPA and DHA: Bridging the gap between supply and demand. Nutrients, 11(1), 89. https://doi.org/10.3390/nu11010089

Torres-Tiji, Y., Fields, F. J., & Mayfield, S. P. (2020). Microalgae as a future food source. Biotechnology Advances, 41, Article 107536. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2020.107536

Ullah, R., Nadeem, M., Khalique, A., Imran, M., Mehmood, S., Javid, A., & Hussain, J. (2016). Nutritional and therapeutic perspectives of Chia (Salvia hispanica L.): A review. Journal of Food Science and Technology, 53(4), 1750–1758. https://doi.org/10.1007/s13197-015-1967-0

Veerasamy, V., Neethirajan, V., Singarayar, M. S., Balasundaram, D., Dharmar, P., & Thilagar, S. (2024). Microalgal biomass and lipid synergy for omega fatty acid enrichment: A sustainable source for food supplements & nutraceuticals. Algal Research, 80, 103514. https://doi.org/10.1016/j.algal.2024.103514

Zanetti, F., Alberghini, B., Marjanović Jeromela, A., Grahovac, N., Rajković, D., Kiprovski, B., et al. (2021). Camelina, an ancient oilseed crop actively contributing to the rural renaissance in Europe. A review. Agronomy for Sustainable Development, 41, Article 2. https://doi.org/10.1007/s13593-020-00663-y

Zhang, X.-Y., Li, B., Huang, B.-C., Wang, F.-B., Zhang, Y.-Q., Zhao, S.-G., Li, M., Wang, H.-Y., Yu, X.-J., Liu, X.-Y., Jiang, J., & Wang, Z.-P. (2022). Production, biosynthesis, and commercial applications of fatty acids from oleaginous fungi. Frontiers in Nutrition, 9, Article 873657. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.873657

# BÖLÜM 5

# NEUROLOGICAL, COGNITIVE AND BEHAVIORAL EFFECTS OF ASPARTAME AND ITS RELATIONSHIP WITH NEUROLOGICAL DISEASES

**Fatma KAYIKCI HEKİM**[1]

[1]*(Assoc. Prof.) Karamanoğlu Mehmetbey University, Department of Nutrition and Dietetics*
*E-mail: fcolakoglu@kmu.edu.tr*
*ORCID: 0000-0003-0410-5523*

## Introduction

Artificial sweeteners have become a fundamental component of modern diets with the increasing demand for low-calorie foods and beverages. Aspartame, defined as L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester, is approximately 160-220 times sweeter than sucrose and is similar to sucrose in terms of energy content, containing 4 calories per gram. Its low cost has made this sweetener one of the most widely used sweeteners in the global food market (Butchko et al., 2002; Cadirci et al., 2020; Magnuson et al., 2007; Şen, 2023; Yang et al., 2026). Aspartame has a wide range of uses, including diet soft drinks, chewing gums, breakfast cereals, desserts, and various pharmaceutical products (EFSA, 2013). The role of artificial sweeteners in public health is frequently debated, particularly in the context of managing obesity and type 2 diabetes, due to their potential to reduce calorie intake (Runpeng et al., 2017).

According to current consumption data, global intake of aspartame and similar artificial sweeteners has been found to be constantly increasing (Popkin & Hawkes, 2016; Sylvetsky et al., 2017). In some populations, especially intense consumption of diet

beverages may lead to reaching or exceeding the acceptable daily intake (ADI), resulting in various exposures (Bellisle & Drewnowski, 2007; Fowler et al., 2008).

The fact that aspartame's metabolic products can cross the blood-brain barrier and potentially affect neurotransmitter systems has led to aspartame's neurological and behavioral effects being a focus of scientific and public attention for years (Humphries et al., 1997; Stegink, 1987). Some researchers suggest that aspartame metabolites, phenylalanine and aspartic acid, disrupt the delicate biochemical balance in the central nervous system, altering neurotransmitter levels and potentially leading to exotoxicity (Choudhary, 2025; Choudhary & Singh, 2026a,b; Olney & Ho, 1970; Shaber et al., 2023).

The aim of this study is to investigate the neurological, cognitive, and behavioral effects of aspartame and its relationship with neurological diseases in light of current literature.

## 1. Aspartame

Aspartame, known by the code E951, is recognized in the global market under brand names such as Equal, Spoonful, NutraSweet, and Canderel, as well as the trade name AminoSweet, which has been in use since 2009 (Sevindik, 2018). Aspartame is a dipeptide composed of two amino acids (phenylalanine and aspartic acid) and a methyl ester (Tandel, 2011). After entering the body, it is metabolized naturally. It can be easily used in a wide variety of food groups along with natural and artificial sweeteners. It does not cause tooth decay and does not have a laxative effect. The stability of the aspartame molecule depends on environmental factors such as temperature, pH, and humidity. Because its structure is unstable against prolonged heat, it is not suitable for use in cooking processes (Cadirci et al., 2020; Çelik, 2014). After ingestion, it is

rapidly and completely hydrolyzed in the gastrointestinal system by esterase and peptidase enzymes, breaking down into three main components: 50% phenylalanine, 40% aspartic acid, and 10% methanol. All of these released components are absorbed by the intestinal mucosa and enter the bloodstream (Choudhary, 2018; Czarnecka et al., 2021).

The most important advantage of aspartame over other artificial sweeteners is that it has a near-perfect taste quality that is similar to sucrose. After consumption, it does not leave a metallic, bitter or chemical taste like sweeteners such as cyclamate and saccharin (Rocha-Selmi et al., 2013). However, various symptoms and health problems are reported related to aspartame consumption. The most common ones include headache, mood swings, nausea, vomiting, abdominal pain, visual disturbances, diarrhea, memory loss and fatigue. In addition, it is associated with the fact that it may trigger the emergence of a number of different health problems such as fibromyalgia, cramps, depression, anxiety, systemic lupus erythematosus, brain tumors, epilepsy, multiple sclerosis, Parkinson's, Alzheimer's, cancer, diabetes, and birth defects, or cause the exacerbation of existing problems (Butchko et al., 2002; Sevindik, 2018).

Phenylalanine and aspartic acid metabolites are of critical importance in terms of neurological effects. Phenylalanine crosses the blood-brain barrier via the transport system used for large neutral amino acids and is a precursor to tyrosine (Choudhary & Lee, 2018; Humphries et al., 2008; Rycerz & Jaworska-Adamu, 2013). Increased plasma phenylalanine concentrations lead to competition for the blood-brain barrier transporter with other precursor amino acids such as tyrosine and tryptophan, altering the rates of precursor amino acids entering the brain (Choudhary, 2025; Choudhary & Singh, 2026a,b; Olney & Ho, 1970; Shaber et al.,

2023; Spiers et al., 1998). This can affect the biosynthesis of catecholamines such as dopamine (a precursor to tyrosine), norepinephrine, and serotonin (a precursor to tryptophan) (Humphries et al., 2008). Aspartic acid, on the other hand, is considered an analogue of glutamate, an excitatory neurotransmitter. However, it has been reported that aspartic acid has a significantly limited ability to cross the blood-brain barrier at normal consumption doses (EFSA, 2013; Humphries et al., 2008). The excitotoxicity potential of high doses of aspartic acid intake is still a subject of debate (Olney, 1988). Methanol, the third product of metabolism, is rapidly converted in the liver to formaldehyde and then to formic acid by alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase enzymes. During this metabolic conversion, reactive species such as superoxide anions and hydrogen peroxide are produced. This leads to the destructive of proteins and consequently to changes in enzymatic functions at the cellular level (Ashok & Sheeladevi, 2015; Choudhary, 2026; Fogel et al., 2026; Skrzydlewska et al., 2000). While formaldehyde is a highly reactive and toxic compound, formic acid can cause metabolic acidosis and potential neurotoxicity by inhibiting mitochondrial respiration (Kavet & Nauss, 1990; Tephly, 1991). In contrast, the amount of methanol derived from aspartame is generally lower than the amount of naturally occurring methanol from other foods such as fruit juices and alcoholic beverages, and it is argued that it is not high enough to lead to toxic formic acid accumulation (Butchko et al., 2002; EFSA, 2013). Nevertheless, the risk of methanol accumulation in vulnerable populations such as pregnant women and young children with chronic and high-dose exposure remains an important area of research (Czarnecka et al., 2021; Shaber et al., 2023).

Aspartame, approved for use by the FDA, was first used as an additive in dry food products in 1981 and later in the carbonated

beverage market in 1983 (Şen, 2023). Aspartame is present in carbonated beverages, soft drinks, and beverage powders, as well as low-calorie yogurts, chewing gums, sweets, bakery products, breakfast cereals, confectionery, and some pharmaceutical formulations (Çelik, 2014; Magnuson et al., 2007; Rashidian & Fattahi, 2009). The most important source of aspartame exposure is diet, carbonated, and sugar-free beverages (Biernikiewicz et al., 2025; Fogel et al., 2026). A can of diet soda may contain approximately 180-200 mg of aspartame, which is well below the average adult's ADI (EFSA, 2013). However, daily and multiple consumption can increase cumulative exposure, especially for high-consumption groups (Choudhary, 2026). Current population studies show that in consumer groups with high aspartame intake, levels generally remain below the ADI (Butchko et al., 2002; EFSA, 2013). However, some studies have also reported that in the highest percentiles of US and European populations, children and adults approach or rarely exceed the ADI (Chattopadhyay et al., 2014; Sylvetsky et al., 2017). These findings highlight the need for further investigation of dose-dependent interactions where neurological and behavioral effects could theoretically occur (Fogel et al., 2026; Shaber et al., 2023). In particular, potential neurotoxic effects in consumers with high aspartame intake should be investigated in the context of genetic factors or concomitant health conditions such as phenylketonuria (Lajtha et al., 1994).

### 1.1. Aspartame Use and Safety

Experimental studies have linked aspartame metabolites to potential neurotoxicity and possible carcinogenic and metabolic effects, leading to intense debate about the safety of aspartame for human consumption (Bai et al., 2026; Fogel et al., 2026). The safety of aspartame is continuously reviewed by international regulatory bodies.

In its comprehensive systematic risk assessment of aspartame in 2013, the European Food Safety Authority (EFSA) reviewed the available evidence and concluded that aspartame is safe when consumed below the ADI of 40 mg/kg/day, except for individuals with phenylketonuria. In the scientific literature reviewed, EFSA found no consistent or sufficient evidence to support neurological and behavioral effects (EFSA, 2013). This assessment is one of the most comprehensive analyses to cover all potential health effects, including neurotoxicity, carcinogenicity, and reproductive toxicity.

In 2023, the World Health Organization (WHO) and the International Agency for Cancer Research (IARC) classified aspartame in Group 2B, meaning it is possibly carcinogenic to humans (WHO, 2023). However, this classification is based solely on hazard identification and does not encompass risk assessment at current exposure levels. In the same year, the WHO/JECFA committee maintained the ADI (Application Daily Intake) of aspartame at 50 mg/kg body weight/day and concluded that current consumption levels do not pose a health risk to the general population (WHO, 2023). These values represent safe exposure limits where long-term consumption is assumed not to have adverse health effects.

The FDA has reviewed the safety of aspartame numerous times and maintains its view that consumption below the current ADI of 50 mg/kg/day is safe. The FDA has evaluated numerous studies examining the neurological effects of aspartame and concluded that the findings did not provide consistent evidence that it is a primary cause of reported adverse effects such as headache, seizures, and behavioral changes (Butchko et al., 2002; FDA, 2018).

Adequate and balanced nutrition during pregnancy is crucial for the health of both mother and baby (Czarnecka et al., 2021; von Poser Toigo et al., 2015). It has been reported that consuming aspartame within its ADI (acceptable daily intake) values does not have a direct toxic effect on the mother and fetus. However, studies in animals indicate that maternal aspartame intake during pregnancy and breastfeeding may lead to changes in insulin sensitivity and glucose tolerance (Nettleton et al., 2020; Öncel & Sökmen, 2026). Goran et al. (2019) reported that even low amounts of methanol, an aspartame metabolite, can cause premature birth. Ali (2017) states that aspartame metabolites may cross the placenta from mother to baby.

## 2. Neurological Effects and Mechanisms

The potential interactions of aspartame on the neurological system stem from the interactions of three metabolites with neurobiological systems.

### 2.1. Excitotoxicity

Aspartic acid is considered an excitatory amino acid that functions like glutamate in the central nervous system (Lipton & Rosenberg, 1994). High concentrations of aspartic acid and glutamate can lead to excitotoxicity, causing neuronal death, by over-activating N-methyl-D-glutamate (NMDA) receptors, known as key glutamate ion channels involved in learning, memory, and signal transduction in the central nervous system (Olney & Ho, 1970). Although it is generally accepted that ordinary aspartame consumption does not cause levels of free aspartic acid that can cross the blood-brain barrier (EFSA, 2013; Humphries et al., 2008), it is considered a theoretical risk in individuals with impaired blood-brain barrier integrity or neurological sensitization

(Choudhary, 2026; Fogel et al., 2026; Rycerz & Jaworska-Adamu, 2013).

### 2.2. Effects of Phenylalanine, Tyrosine, and Neurotransmitters

High levels of phenylalanine from aspartame compete for the large neutral amino acid transporter (LNAA), a specialized carrier protein system that facilitates the passage of large, neutral amino acids across cell membranes, primarily the blood-brain barrier, such as tyrosine and tryptophan, across the blood-brain barrier (Choudhary, 2025; Choudhary & Singh, 2026a,b; Olney & Ho, 1970; Shaber et al., 2023; Spiers et al., 1998). This change in the phenylalanine/LNAA ratio could theoretically suppress the synthesis of neurotransmitters such as dopamine and serotonin (Magnuson et al., 2007). Some studies in animal models have shown that high doses of aspartame intake can cause transient changes in serotonin and dopamine levels in the brain (Spiers et al., 1998). Such neurotransmitter imbalances have been associated with changes in cognitive and emotional processes, such as learning, memory, mood, and behavioral responses (Choudhary & Loganathan, 2025; Humphries et al., 1997).

### 2.3. Neurotoxic Potential of Methanol and Formic Acid Metabolism

Methanol, formed as a result of aspartame metabolism, is rapidly converted in the body to formaldehyde and then to formic acid by alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase enzymes (Choudhary, 2026; Fogel et al., 2026; Tephly, 1991). While formaldehyde is a highly reactive and toxic compound, formic acid can cause metabolic acidosis and potential neurotoxicity by inhibiting mitochondrial respiration (Kavet & Nauss, 1990). However, the amount of methanol derived from aspartame is generally lower than the amount of naturally occurring methanol

from fruits and vegetables, and it is argued that it is not high enough to lead to toxic formic acid accumulation (Butchko et al., 2002; EFSA, 2013). Nevertheless, the risk of methanol accumulation in vulnerable populations such as pregnant women and young children due to chronic and high-dose exposure remains an important area of research (Czarnecka et al., 2021; Shaber et al., 2023).

### 2.4. Oxidative Stress and Neuroinflammation

Oxidative stress is a condition that develops as a result of the excessive production of reactive oxygen radicals, nitrogen radicals, or the inadequacy of the body's antioxidant buffer systems. The main indicators of oxidative stress are the increase in pro-oxidant levels, such as reactive oxygen and nitrogen radicals, which can lead to cell damage and breakdown, or the decrease in antioxidant levels. The increase in reactive oxygen and nitrogen radicals creates a toxic effect on cells, damaging the cell's structures such as proteins, lipids, and DNA. This damage plays a role in the pathogenesis of many diseases (Büyük, 2024; Karabörk, 2025; Shaber et al., 2023).

Aspartame is thought to trigger oxidative stress and neuroinflammatory pathways (Choudhary & Lee, 2018; Choudhary & Singh, 2026a,b). Exposure to aspartame increases both lipid peroxidation and accelerates the formation of reactive oxygen-nitrogen radicals (Griebsch et al., 2023; Karabörk, 2025 Prokic et al., 2014). Shaber et al. (2023) reported that aspartame leads to significant reductions in the activity of antioxidant enzymes in both the liver and kidney. Abhilash et al. (2013) showed that long-term aspartame consumption can disrupt the antioxidant and pro-oxidant balance in the brain, leading to oxidative stress. In animal studies, high doses of aspartame have been reported to increase the production of reactive oxygen species in brain tissue, decrease

antioxidant enzyme levels, and increase lipid peroxidation (Ashok & Sheeladevi, 2015; Choudhary & Singh, 2026a,b; Fogel et al., 2026). Fogel et al. (2026) stated that aspartame has potential neurotoxic effects in their literature review. Experimental studies reveal that aspartame exposure leads to an increase in oxidative stress markers and neuronal loss in various brain regions (Choudhary & Singh, 2026a; Fogel et al., 2026). Yang et al. (2026) suggested that aspartame affects hypothalamic development at the transcript level. In the study, it was found that in mice in the aspartame group, neuronal necrosis in the paraventricular nucleus of the hypothalamus increased and the Wnt/β-catenin signaling pathway was significantly activated.

Aspartame also acts as a chemical stressor, increasing plasma cortisol levels and leading to excessive free radical production. This can increase the brain's sensitivity to oxidative stress (Sönmez, 2024; Warner, 2024). Bai et al. (2026) state that aspartame exacerbates cerebral ischemia-reperfusion injury-related damage in a stress-dependent manner, involving mitochondrial dysfunction, accumulation of reactive oxygen species, and ERK/CREB1 suppression. Oxidative stress is one of the key mechanisms that can lead to neuronal damage and apoptosis (Choudhary & Lee, 2018). Furthermore, increases in cytokines and chemokines such as IL-1β and TNF-α, which are markers of neuroinflammation, have been observed, suggesting that chronic aspartame intake may initiate microglial activation, predisposing to cognitive dysfunction (Choudhary & Loganathan, 2025; Choudhary & Singh, 2026a,b).

### 2.5. Microbiota-Brain Axis Effects

Aspartame and other artificial sweeteners have been reported to alter gut microbiota composition, such as increasing or decreasing certain bacterial species, and these changes can lead to

glucose intolerance (Nettleton et al., 2020; Öncel & Sökmen, 2026; Suez et al., 2014). Microbiota changes may also increase intestinal permeability by affecting the production of metabolites such as short-chain fatty acids and alter the systemic circulation of neurotransmitter precursors. This can indirectly lead to behavioral and neurological consequences (Choudhary, 2026; Cryan & Dinan, 2012).

## 3. Behavioral and Cognitive Effects

In light of aspartame's potential neurological mechanisms, its effects on learning, memory, and emotional states have been extensively studied in both animal and human studies. Memory and learning impairments, explained by processes such as downregulation of gamma-aminobutyric acid signaling and upregulation of glutamate signaling in the amygdala, and behavioral and mood disorders indicating depression and anxiety, have been observed in studies conducted below the ADI level approved by the Food and Drug Administration for aspartame (Fogel et al., 2026). Choudhary & Singh (2026a) state that the ADI level of aspartame for humans urgently needs to be re-evaluated in their study showing that aspartame exposure leads to dose-dependent oxidative stress.

### 3.1. Learning and Memory

In animal models, chronic high-dose aspartame exposure has been associated with impairments in spatial learning and memory performance (Choudhary & Loganathan, 2025; Choudhary Singh, 2026b; Fogel et al., 2026). In rats undergoing Morris water maze tests, a classic behavioral neuroscience method used to assess spatial learning and memory in rodents, an increase in errors was observed. This was associated with changes in hippocampal plasticity and synaptic function (Choudhary & Lee, 2018;

Choudhary & Loganathan, 2025). It is suggested that these cognitive effects are linked to aspartame-induced oxidative stress, neuroinflammation, and changes in the dopaminergic/serotonergic systems (Choudhary & Singh, 2026a; Choudhary & Loganathan, 2025).

### 3.2. Anxiety and Depressive Behavior

One of the most debated behavioral consequences of aspartame is its effects on mood and emotional responses. Evidence from animal studies suggests that chronic aspartame intake can increase anxiety-like and depressive-like behaviors (Choudhary & Loganathan, 2025; Fogel et al., 2026). For example, open-field and elevated plus maze tests in rats revealed increased anxiety behaviors, particularly after high-dose exposure (Choudhary & Lee, 2018). Small-scale, double-blind clinical trials in humans have shown that high-dose aspartame intake may increase irritability, depressive symptoms, and anxiety (Walton et al., 1993; Spiers et al., 1998). However, these results are generally inconsistent with larger randomized controlled trials (Choudhary, 2025; Choudhary & Singh, 2026a,b; Olney & Ho, 1970; Shaber et al., 2023; Spiers et al., 1998).

### 3.3. Changes in Activity and Reaction Time

Some studies have examined the effects of aspartame consumption on hyperactivity and reaction time, particularly in the child population (Tandel, 2011). In animal models, increased activity levels have been reported as a result of metabolic changes and neurotransmitter interactions (Ashok & Sheeladevi, 2015; Fogel et al., 2026). While some reports in human studies suggest a link between low-calorie sweetener intake and behavioral changes in children, the overall evidence is inconsistent (Butchko et al., 2002; McCann et al., 2007). Dose is particularly critical in

evaluating these behavioral effects because animal models often use doses far exceeding human ADI values, limiting the direct generalization of findings to the human nutritional context (Fogel et al., 2026; Shaber et al., 2023).

### 3.4. Randomized Controlled Trials

The most reliable evidence regarding the neurological and behavioral effects of aspartame comes from randomized controlled trials and large-scale observational studies. Double-blind, placebo-controlled randomized controlled trials in humans are the gold standard for evaluating the neurological and behavioral effects of aspartame (Spiers et al., 1998; Walton et al., 1993). Most randomized controlled trials have shown that at normal consumption levels below the ADI, aspartame does not have a significant negative effect on cognitive function, mood, or behavior in the short term (Butchko et al., 2002; EFSA, 2013; Jacobson et al., 2026). However, some small studies examining aspartame at high doses near or above the ADI have reported transient increases in anxiety and depressive symptoms (Walton et al., 1993). This inconsistency points to dose dependence and individual sensitivity of participants. The lack of long-term, high-quality randomized controlled trials to assess the effects of chronic exposure is a significant methodological limitation (Butchko et al., 2002; Czarnecka et al., 2021).

### 4.5. Observational Studies

Large-scale observational (cohort) studies are important in examining the relationships between long-term exposure and neurological outcomes (Ruanpeng et al., 2017). Data from cohorts such as the Framingham Heart Study have associated the consumption of beverages containing artificial sweeteners with an increased risk of depression, cognitive decline, and stroke/dementia

(Fogel et al., 2026; Pase et al., 2017). While such associations often show a dose-response relationship, such as higher consumption leading to higher risk, these findings should be approached with caution due to confounding factors such as reverse causality, for example, individuals with pre-existing metabolic problems choosing diet drinks, lifestyle, or obesity/diabetes status (Bellisle & Drewnowski, 2007; Ruanpeng et al., 2017). Therefore, observational data require careful interpretation as they only show an association rather than causality.

## 5. The relationship between aspartame and neurological diseases

Choudhary (2026) mentions that aspartame doses taken within acceptable daily intake amounts can exacerbate neuroinflammation and cognitive decline, especially during critical developmental periods or in the presence of concomitant diseases such as obesity. Furthermore, it is suggested that populations with pre-existing neurocognitive deficits, such as individuals with Parkinson's disease or diabetes, may have increased vulnerability to neurocognitive damage when consuming aspartame (Fogel et al., 2026). Potential links between chronic aspartame consumption and the development or exacerbation of symptoms of specific neurological diseases are suggested. It is thought that aspartame leads to increased levels of aspartic acid and phenylalanine in the blood, and this may cause adverse neurological or behavioral effects. Studies have shown that aspartame and its metabolites increase the risk of serious neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, MS, and brain tumors (Choudhary and Lee, 2018; Czarnecka et al., 2021; Villareal et al., 2016). Aspartic acid has been reported to cause damage or death of nerve cells, spinal cord injury, paralysis, or hearing loss (Krishnasamy, 2020).

### 5.1. Migraine

Aspartame has been reported as a trigger factor commonly reported by migraine and headache patients (Pala et al., 2026; Shaber et al., 2023; Xia et al., 2026). It is thought that phenylalanine metabolites and possible interactions on the dopaminergic system can trigger migraine through neurovascular mechanisms (Sun-Edelstein & Mauskop, 2009). The phenylalanine metabolite has the ability to affect serotonin production in the brain, and therefore it is hypothesized that this amino acid may affect migraine. Serotonin, which is dependent on the presence of L-tryptophan, affects pain-related cerebrovascular events in migraine-type headaches. L-tryptophan and serotonin compete to cross the blood-brain barrier and reach the brain. This competition leads to a decrease in serotonin levels in the brain (Karabörk, 2025; Koehler & Glaros, 1988; Pala et al., 2026).

Aspartame metabolites carry risks of negatively affecting neurons and astrocytes. Phenylalanine, which crosses the blood-brain barrier, can disrupt the production processes of important neurotransmitters in the brain. Aspartic acid, a metabolite of aspartame, acts as a neurotransmitter that stimulates the central nervous system. Methanol, another metabolite, is converted into highly toxic derivatives (Humphries et al., 2007; Şen, 2023). In a study comparing aspartame and placebo in individuals with headache complaints, continued aspartame consumption was reported to cause an increase in headache frequency (Ghusn et al., 2023). Although case series and clinical reports show an increase in the frequency and severity of migraines after aspartame consumption, the results of double-blind and placebo-controlled studies are inconsistent (Lipton et al., 1989; Pala et al., 2026; Shaber et al., 2023; Xia et al., 2026). This discrepancy can be explained by the multifactorial nature of migraine and individual differences in susceptibility (Pala et al., 2026; Shaber et al., 2023; Xia et al., 2026 ).

### 5.2. Epilepsy and Seizure Threshold

The effects of aspartame metabolites, particularly phenylalanine and aspartic acid, on epilepsy and seizure threshold have been studied due to their potential to increase neuronal excitability (Öncel & Sökmen, 2025; Shaber et al., 2023). Some evidence exists in animal models that high doses of aspartame lower the seizure threshold and increase seizure activity (Choudhary & Loganathan, 2025; Humphries et al., 1997). However, controlled clinical trials in humans have not provided conclusive evidence supporting aspartame as a risk factor for seizures at normal consumption levels (Rowan et al., 1995).

### 5.3. Dementia and Cognitive Decline

The potential association of aspartame and other artificial sweeteners with the risk of dementia and long-term cognitive decline has become a major focus of large cohort studies in recent years. A study analyzing data from the Framingham Heart Study linked soda consumption with high amounts of artificial sweeteners to an increased risk of dementia and stroke (Pase et al., 2017). However, while these observational studies do not prove causality, this association may also be due to confounding factors such as retrospective reporting or underlying metabolic conditions (Ruanpeng et al., 2017). Possible links to neurodegenerative diseases are explained by long-term mechanisms such as chronic oxidative stress, neuroinflammation, and microbiota changes (Choudhary, 2026; Choudhary & Lee, 2018). The hypothesis that the accumulation of amyloid plaques, which play a role in Alzheimer's disease pathology, may be affected by aspartame-induced oxidative stress is an active area of research (Sharma et al., 2026).

## 6. Areas of Debate, Research Gaps, and Methodological Limitations Regarding Aspartame Use

A complete scientific consensus on the neurological and behavioral effects of aspartame has not been reached due to inconsistencies in the findings. The most important areas of debate are listed below:

- Dose-effect relationship; the extent to which high aspartame doses used in animal studies, far exceeding the ADI, can be transferred to the human nutritional context (Fogel et al., 2026; Shaber et al., 2023),
- Individual sensitivity; the existence of subgroups with increased sensitivity due to genetic predisposition to aspartame metabolites such as phenylalanine and methanol, or due to concomitant neurological disorders such as phenylketonuria and migraine (Humphries et al., 1997),
- Chronic low-dose effects; The fact that most of the current randomized controlled trials are short-term means that the long-term effects of chronic, low-dose exposure over years, via neuroinflammation, oxidative stress, and microbiota, have not yet been fully elucidated (Choudhary & Lee, 2018; Jacobson et al., 2026; Suez et al., 2014).

Furthermore, there are significant gaps and methodological limitations in the literature examining the neurological and behavioral effects of aspartame.

- Lack of long-term randomized controlled trials; the biggest limitation is the absence of long-term randomized controlled trials with sufficient power designed to evaluate the consequences of chronic exposure (Jacobson et al., 2026). Short follow-up periods and restrictive sample sizes identify systemic

limitations in human studies and likely mask the cumulative harmful effects in sensitive populations (Choudhary, 2026).

- Insufficient use of biomarkers; studies often fail to adequately measure critical biomarkers such as the phenylalanine/LNAA ratio and neurotransmitter levels. Furthermore, there is a need for standardized and routine measurement of neuroinflammation (cytokines) and oxidative stress markers (Choudhary, 2026; Choudhary & Lee, 2018).
- Incorrect measurement of exposure; in observational studies, aspartame intake is usually measured with self-reported dietary frequency questionnaires, leading to misclassification of exposure and reduced validity of results (Ruanpeng et al., 2017).
- Animal-human dose differences; high doses used in animal models prevent reliable generalization of results to humans (Butchko et al., 2002).

## Conclusion

Studies on the neurological and behavioral effects of aspartame and regulatory assessments indicate that, except for individuals with phenylketonuria, aspartame consumed below ADI values is considered safe for the general population. Although biological mechanisms such as excitotoxicity, neurotransmitter imbalance, and oxidative stress, known as interactions of aspartame with neurobiological systems, have been identified, consistent human data showing that these mechanisms lead to clinically significant neurological or behavioral consequences at normal dietary exposure levels are limited. The associations reported in observational studies regarding mood changes and cognitive decline are at the correlation level rather than causality and should be interpreted cautiously due to various confounding factors. Current clinical and public health approaches recommend keeping aspartame consumption within ADI value limits. However, the

importance of personalized dietary recommendations for vulnerable groups such as migraine sufferers and individuals with phenylketonuria is emphasized. Future research might focus on more robust and long-term randomized controlled trials evaluating the long-term effects of low-dose exposure on microbiota, neuroinflammation, and oxidative stress.

## References

Abhilash, M., Sauganth Paul, M. V., Varghese, M. V., & Nair, R. H. (2013). Long-term consumption of aspartame and brain antioxidant defense status. *Drug and Chemical Toxicology, 36*(2), 135-140. doi: 10.3109/01480545.2012.658403

Ali, F. (2017). Consumption of artificial sweeteners in pregnancy increased overweight risk in infants. *Archives of Disease in Childhood-Education & Practice Edition, 102*(5), 277-277. doi: 10.1136/archdischild-2017-312618

Ashok, I., & Sheeladevi, R. (2015). Neurobehavioral changes and activation of neurodegenerative apoptosis on long-term consumption of aspartame in the rat brain. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism, 2*(3-4), 76-85. doi: 10.1016/j.jnim.2015.09.001

Bai, Y., Feng, J., Wu, X. Y., Yao, Z. S., Liu, Y. T., Li, Y. H., & Xue, K. (2026). Aspartame exacerbates cerebral ischemia–reperfusion injury via mitochondrial dysfunction and ERK/CREB1 pathway suppression. *Ecotoxicology and Environmental Safety, 312*, 119938. doi: 10.1016/j.ecoenv.2026.119938

Bellisle, F., & Drewnowski, A. (2007). Intense sweeteners, energy intake and the control of body weight. *European journal of clinical nutrition, 61*(6), 691-700. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602649

Biernikiewicz, M., Biernikiewicz, J., Wilewska, A., Pomirski, B., Pomirska, A., Borowiec, A., & Hovsepyan, A. (2025). Aspartame in the Diet: A Contribution to the Debate on Safety and Health Impact. *Journal of Education, Health and Sport, 78*, 56847-56847. doi: 10.12775/JEHS.2025.78.56847

Butchko, H. H., Stargel, W. W., Comer, C. P., Mayhew, D. A., Benninger, C., Blackburn, G. L., & Trefz, F. K. (2002). Aspartame: review of safety. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *35*(2), S1-S93. doi: 10.1006/rtph.2002.1542

Büyük, A. (2024). *In vitro şartlarda aspartam ve D vitamini'ne maruz bırakılan insan kan hücrelerinin biyokimyasal ve titreşim spektroskopik yönden araştırılması.* Yüksek lisans tezi, Yozgat Bozok Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Türkiye.

Cadirci, K., Tozlu, Ö. Ö., Türkez, H., & Mardinoğlu, A. (2020). The in vitro cytotoxic, genotoxic, and oxidative damage potentials of the oral artificialsweetener aspartame on cultured human blood cells. *Turkish Journal of Medical Sciences*, *50*(2), 448-454. doi: 10.3906/sag-2001-113

Chattopadhyay, S., Raychaudhuri, U., & Chakraborty, R. (2014). Artificial sweeteners: A review. *Journal of Food Science and Technology, 51*(4), 611–621. doi: 10.1007/s13197-011-0571-1

Choudhary, A. K. (2018). Aspartame: should individuals with type II diabetes be taking it?. *Current Diabetes Reviews*, *14*(4), 350-362. doi: 10.2174/1573399813666170601093336

Choudhary, A. K., & Lee, Y. Y. (2018). The debate over neurotransmitter interaction in aspartame usage. *Journal of Clinical Neuroscience*, *56*, 7-15. doi: 10.1016/j.jocn.2018.06.043

Choudhary, A. K. (2026). Artificial sweeteners and brain health: critical evaluation of aspartame impact on neurovascular and cognitive consequences. *Nutrition & Food Science*, *56*(2), 447-464. doi: 10.1108/NFS-05-2025-0161

Choudhary, A. K., Loganathan, S. (2025). Long-term aspartame exposure impairs cognitive performance in rodent model. *Food and Humanity*, 100867. doi: 10.1016/j.foohum.2025.100867

Choudhary, A. K., & Singh, N. (2026a). Aspartame and neurotoxicity: quantitative insights from biomarker and dose-response analysis. *Current Neurovascular Research, 23*(2), 135-147. doi: 10.2174/0115672026438031260114120352

Choudhary, A. K., & Singh, N. (2026b). Neurotoxic and metabolic effects of chronic aspartame consumption in rodent models: a systematic review and meta-analysis. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 1-14. doi: 10.1080/15376516.2026.2662931

Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience, 13*(10), 701–712. doi: 10.1038/nrn3346

Czarnecka, K., Pilarz, A., Rogut, A., Maj, P., Szymańska, J., Olejnik, Ł., & Szymański, P. (2021). Aspartame—true or false? Narrative review of safety analysis of general use in products. *Nutrients*, *13*(6), 1957. doi: 10.3390/nu13061957

Çelik, E. (2014). *Alkolsüz diyet içeceklerde aspartam miktarlarının spektrofotometrik yöntem ile araştırılması.* Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Besin Analizleri ve Beslenme Bilim Dalı, Türkiye.

EFSA (European Food Safety Authority). (2013). Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA Journal, 11*(12), 3544. doi: 10.2903/j.efsa.2013.3496

FDA (U.S. Food and Drug Administration). (2018). Additional Information about the Safety of Aspartame. Erişim adresi: www.fda.gov/food/food-additives-ingredients/additional-information-about-safety-aspartame

Fogel, M. N., Khalil, A., Khaled, S. F., Rodriguez, E. M., Payne, K. M., Blount, J. R., & Petrosky, S. (2026). Aspartame and its potential neurocognitive effects in humans. *Nutrition Reviews*, *84*(5), 1026-1038. doi: 10.1093/nutrit/nuaf103

Fowler, S. P., Williams, K., Resendez, R. G., Hunt, K. J., Hazuda, H. P., & Stern, M. P. (2008). Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity*, *16*(8), 1894-1900. doi: 10.1038/oby.2008.284

Ghusn, W., Naik, R., Yibirin, M., & Yibrin, M. (2023). The impact of artificial sweeteners on human health and cancer association: a comprehensive clinical review. *Cureus*, *15*(12). doi: 10.7759/cureus.51299

Goran, M. I., Plows, J. F., & Ventura, E. E. (2019). Effects of consuming sugars and alternative sweeteners during pregnancy on maternal and child health: evidence for a secondhand sugar effect. *Proceedings of the Nutrition Society*, *78*(3), 262-271. doi: 10.1017/S002966511800263X

Griebsch, L. V., Theiss, E. L., Janitschke, D., Erhardt, V. K. J., Erhardt, T., Haas, E. C., & Grimm, H. S. (2023). Aspartame and its metabolites cause oxidative stress and mitochondrial and lipid alterations in SH-SY5Y cells. *Nutrients*, *15*(6), 1467. doi: 10.3390/nu15061467

Humphries, P., Pretorius, E., & Naude, H. (2008). Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. *European*

*Journal of Clinical Nutrition*, *62*(4), 451-462. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602866

Jacobson, M. M., Passey, J. K., Allen, S. P., Allen, J. G., Stevens, A., Golden-Appleton, A., & LeCheminant, J. D. (2026). The Effects of Aspartame, Sucrose, and Water on Short-Term Cognitive Performance. *Perceptual and Motor Skills*, 00315125251410466. doi: 10.1177/00315125251410466

Karabörk, E. (2025). *Yapay Tatlandırıcı Aspartamın Karsinojenisitesinin Değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Programı, Ankara.

Kavet, R., & Nauss, K. M. (1990). The toxicity of inhaled methanol vapors. *Critical Reviews in Toxicology*, *21*(1), 21-50. doi: 10.3109/10408449009089872

Koehler, S. M., & Glaros, A. (1988). The effect of aspartame on migraine headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *28*(1), 10-14. doi: 10.1111/j.1365-2524.1988.hed 2801010.x

Krishnasamy, K. (2020). Artificial sweeteners. Himmerich H., (Ed), *Weight Management,* pp. 299-308, IntechOpen, London, United Kingdom. doi: 10.5772/intechopen.80199

Lajtha, A., Reilly, M. A., & Dunlop, D. S. (1994). Aspartame consumption: lack of effects on neural function. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *5*(6), 266-283. doi: 10.1016/0955-2863(94)90032-9

Lipton, S. A., & Rosenberg, P. A. (1994). Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *New*

*England Journal of Medicine*, *330*(9), 613-622. doi: 10.1056/NEJM199403033300907

Lipton, R. B., Newman, L. C., Cohen, J. S., & Solomon, S. (1989). Aspartame as a dietary trigger of headache. *Headache: The Journal of head and face pain*, *29*(2), 90-92. doi: 10.1111/j.1526-4610.1989.hed2902090.x

Magnuson, B. A., Burdock, G., Doull, J., Kroes, R. M., Marsh, G. M., Pariza, M. W., & Williams, G. M. (2007). Aspartame: a safety evaluation based on current use levels, regulations, and toxicological and epidemiological studies. *Critical reviews in toxicology*, *37*(8), 629-727. doi: 10.1080/10408440701516184

McCann, D., Barrett, A., Cooper, A., Crumpler, D., Dalen, L., Grimshaw, K., & Stevenson, J. (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. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61306-3

Nettleton, J. E., Cho, N. A., Klancic, T., Nicolucci, A. C., Shearer, J., Borgland, S. L., & Reimer, R. A. (2020). Maternal low-dose aspartame and stevia consumption with an obesogenic diet alters metabolism, gut microbiota and mesolimbic reward system in rat dams and their offspring. *Gut*, *69*(10), 1807-1817. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317505

Olney, J. W. (1988). Excitotoxic food additives: functional teratological aspects. *Progress in brain research*, *73*, 283-294. doi: 10.1016/S0079-6123(08)60510-5

Olney, J. W., & Ho, O. L. (1970). Brain damage in infant mice following oral intake of glutamate, aspartate or cysteine. *Nature*, *227*(5258), 609-611. doi: 10.1038/227609b0

Öncel, H. U., & Sökmen, Z. (2026). The Safety Profile of Aspartame: A Review of Regulatory Standards and Emerging Health Concerns. *Journal of Nutrition and Metabolism*, *2026*(1), 4727546. doi: 10.1155/jnme/4727546

Pala, D., Tosto, F., Munafò, A., Burgalassi, A., Romozzi, M., Iannone, L. F., & Di Lorenzo, C. (2026). To feed or to fast? Nutritional triggers in migraine: a narrative review. *Confinia Cephalalgica*, *36*(1). doi: 10.4081/cc.2026.15921

Pase, M. P., Himali, J. J., Beiser, A. S., Aparicio, H. J., Satizabal, C. L., Vasan, R. S., & Jacques, P. F. (2017). Sugar-and artificially sweetened beverages and the risks of incident stroke and dementia: a prospective cohort study. *Stroke*, *48*(5), 1139-1146. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.01602

Popkin, B. M., & Hawkes, C. (2016). Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses. *The lancet Diabetes & endocrinology*, *4*(2), 174-186. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00419-2

Prokić, M. D., Paunović, M. G., Matić, M. M., Djordjević, N. Z., Ognjanović, B. I., Štajn, A. Š., & Saičić, Z. S. (2014). Prooxidative effects of aspartame on antioxidant defense status in erythrocytes of rats. *Journal of biosciences*, *39*(5), 859-866. doi: 10.1007/s12038-014-9487-z

Rashidian, M., & Fattahi, A. (2009). Comparison of thermochemistry of aspartame (artificial sweetener) and glucose. *Carbohydrate Research*, *344*(1), 127-133. doi: 10.1016 /j.carres.2008.09.020

Rycerz, K., & Jaworska-Adamu, J. E. (2013). Effects of aspartame metabolites on astrocytes and neurons. *Folia Neuropathol, 51*(1), 10-17. doi: 10.5114/fn.2013.34191

Rocha-Selmi, G. A., Bozza, F. T., Thomazini, M., Bolini, H. M., & Fávaro-Trindade, C. S. (2013). Microencapsulation of aspartame by double emulsion followed by complex coacervation to provide protection and prolong sweetness. *Food Chemistry*, *139*(1-4), 72-78. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.01.114

Rowan, A. J., Shaywitz, B. A., Tuchman, L., French, J. A., Luciano, D., & Sullivan, C. M. (1995). Aspartame and seizure susceptibility: results of a clinical study in reportedly sensitive individuals. *Epilepsia*, *36*(3), 270-275. doi: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb00995.x

Ruanpeng, D., Thongprayoon, C., & Cheungpasitporn, W. (2017). Sugar-sweetened beverages, artificial sweeteners, and incidence of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 102*(9), 3871–3881.

Sevindik, Y. (2018). *Aspartamın yapay reseptörlere dayalı moleküler baskılı polimerleri ve moleküler modellenmesi*. Yüksek lisans tezi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Tekirdağ.

Shaher, S. A. A., Mihailescu, D. F., & Amuzescu, B. (2023). Aspartame safety as a food sweetener and related health hazards. *Nutrients*, *15*(16), 3627. doi: 10.3390/nu15163627

Sharma, P., Subhan, A., Saklania, S., & Thareja, S. (2026). Phytometabolites as therapeutics for Alzheimer's disease: mechanistic insights into neuroprotection and amyloid

clearance. *Phytochemistry Reviews*, 1-40. doi: 10.1007/s11101-026-10251-9

Skrzydlewska, E., Elas, M., Farbiszewski, R., & Roszkowska, A. (2000). Effect of methanol intoxication on free-radical induced protein oxidation. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, *20*(3), 239-243. doi: 10.1002/(SICI)1099-1263(200005/06)20:3<239::AID-JAT654>3.0.CO;2-2

Sönmez, D. (2024). Beslenme ve Beyin: Gıda Katkı Maddelerinin Ruh Sağlığı Üzerindeki Potansiyel Etkileri. *Journal of Anatolian Medical Research*, *9*(3), 127-128. doi: 10.55694/jamer.1475498

Spiers, P. A., Sabounjian, L., Reiner, A., Myers, D. K., Wurtman, J., & Schomer, D. L. (1998). Aspartame: neuropsychologic and neurophysiologic evaluation of acute and chronic effects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *68*(3), 531-537. doi: 10.1093/ajcn/68.3.531

Stegink, L. D. (1987). The aspartame story: a model for the clinical testing of a food additive. *The American journal of clinical nutrition*, *46*(1), 204-215. doi: 10.1093/ajcn/46.1.204

Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C. A., Maza, O., & Elinav, E. (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*, *514*(7521), 181-186. doi: 10.1038/nature13793

Sun-Edelstein, C., & Mauskop, A. (2009). Foods and supplements in the management of migraine headaches. *The Clinical Journal of Pain*, *25*(5), 446-452. doi: 10.1097/AJP.0b013e31819a6f65

Sylvetsky, A. C., Jin, Y., Clark, E. J., Welsh, J. A., Rother, K. I., & Talegawkar, S. A. (2017). Consumption of low-calorie sweeteners among children and adults in the United States. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, *117*(3), 441-448. doi: 10.1016/j.jand.2016.11.004

Şen, A. (2023). *Glikoz ve aspartam metabolizmasının SHSY5Y nöroblastoma hücresinde karşılaştırmalı analizi*. Yüksek lisans tezi, İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, İstanbul.

Tandel, K. R. (2011). Sugar substitutes: Health controversy over perceived benefits. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, *2*(4), 236-243. doi: 10.4103/0976-500X.85936

Tephly, T. R. (1991). The toxicity of methanol. *Life Sciences, 48*(11), 1031–1041. doi: 10.1016/0024-3205(91)90504-5

von Poser Toigo, E., Huffell, A. P., Mota, C. S., Bertolini, D., Pettenuzzo, L. F., & Dalmaz, C. (2015). Metabolic and feeding behavior alterations provoked by prenatal exposure to aspartame. *Appetite*, *87*, 168-174. doi: 10.1016/j.appet.2014.12.213

Villareal, L. M. A., Cruz, R. A. M., Ples, M. B., & Vitor II, R. J. S. (2016). Neurotropic effects of aspartame, stevia and sucralose on memory retention and on the histology of the hippocampus of the ICR mice (Mus musculus). *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, *6*(2), 114-118. doi: 10.1016/j.apjtb.2015.11.001

Warner, J. O. (2024). Artificial food additives: hazardous to long-term health?. *Archives of disease in childhood*, *109*(11), 882-885. doi: 10.1136/archdischild-2023-326565

Walton, R. G., Hudak, R., & Green-Waite, R. J. (1993). Adverse reactions to aspartame: double-blind challenge in patients from a vulnerable population. *Biological Psychiatry*, *34*(1-2), 13-17. doi: 10.1016/0006-3223(93)90251-8

WHO (World Health Organization). (2023). Aspartame hazard and risk assessment results released. Erişim adresi: https://www.who.int/news/item/14-07-2023-aspartame-hazard-and-risk-assessment-results-released

Xia, W., Ding, B., Meng, D., Ding, Y., Long, H., & Li, J. (2026). Artificial Sweetener Intake and the Risk of Migraine: A Mendelian Randomization Study. *Clinical Nutrition Open Science*, 100682. doi: 10.1016/j.nutos.2026.100682

Yang, W., Li, Q., Tong, T., Ye, W., & Wei, W. (2026). Chronic Aspartame Exposure Leading to Hypertension in Mice may be Related to the Activation of the Wnt/β-Catenin Signaling Pathway in the Hypothalamus. *Molecular Nutrition & Food Research*, *70*(14), e70563. doi: 10.1002/mnfr.70563


BİDGE