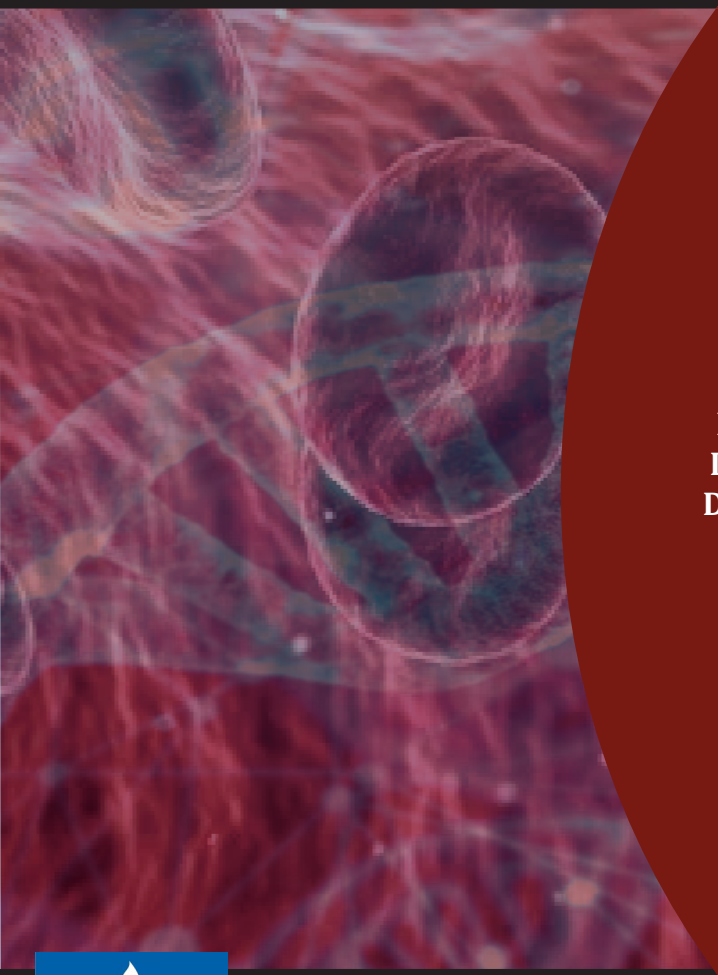
SAĞLIK VE FEN BİLİMLERİNE TEMEL VE KLİNİK YAKLAŞIMLAR



YAZARLAR

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU
Prof. Dr. Ergün ERASLAN
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ
Dr. Öğr. Üyesi Emine ATICI
Dr. Öğr. Üyesi Emine DİNÇER
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa NİSARİ
Dr. Öğr. Üyesi Şeyda BOSTANCI
Dyt. Elif REİS
Dyt. Gülistan ÇAKIR
Dyt. Havvanur DEMİRKAYA
Dyt. Neslihan KUZU
Dyt. Türkan ATAY
Biyolog Nuray AKBULUT

EDİTÖR: Dr. Mustafa NİSARİ

İKSAD Publishing House

SAĞLIK VE FEN BİLİMLERİNE TEMEL VE KLİNİK YAKLAŞIMLAR

EDİTÖR

Dr. Mustafa NİSARİ

YAZARLAR

Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU
Prof. Dr. Ergün ERASLAN
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ
Dr. Öğr. Üyesi Emine ATICI
Dr. Öğr. Üyesi Emine DİNÇER
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa NİSARİ
Dr. Öğr. Üyesi Şeyda BOSTANCI
Dyt. Elif REİS
Dyt. Gülistan ÇAKIR
Dyt. Havvanur DEMİRKAYA
Dyt. Neslihan KUZU
Dyt. Türkan ATAY
Biyolog Nuray AKBULUT

İKSAD
Publishing House

Copyright © 2020 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social
Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TURKEY TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.
Iksad Publications – 2020©

ISBN: 978-625-7897-17-4
Cover Design: İbrahim KAYA
June / 2020
Ankara / Turkey
Size = 16 x 24 cm

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRDEN

ÖNSÖZ

Dr. Mustafa NİSARİ **1**

BÖLÜM 1

ENERJİ DENGESİNİN HORMONAL KONTROLÜ

Dr. Öğr. Üyesi Emine ATICI **3**

GİRİŞ 5

1. İŞTAHIN MERKEZİ KONTROLÜ 8

2. ENERJİ DENGESİNİ DÜZENLEYEN HORMONLAR 13

KAYNAKÇA 31

BÖLÜM 2

İŞ HİJYENİ ALANINDAKİ BİYOLOJİK TEHDİTLER VE SONUÇLARI

Biyolog Nuray AKBULUT, Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ, Prof. Dr. Ergün ERASLAN **35**

GİRİŞ 37

1. BİYOLOJİK TEHLİKE 39

2. BİYOLOJİK TEHLİKELERİN RİSK DÜZEYİ 40

3. İŞ HİJYENİ UYGULAMA BASAMAKLARI 41

4. SONUÇ 71

KAYNAKÇA 73

BÖLÜM 3

GEBELİKTE LİPİT METABOLİZMASI ve İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa NİSARİ **77**

GİRİŞ 79

LEPTİN VE GHRELİN 81

LİPİD PEROKSİDASYONU VE ANTİOKSİDAN METABOLİZMA . 82

GEBELİKTE GÖRÜLEN LİPİT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI 84

GEBELİKTE LİPİT METABOLİZMA BOZUKLUKLARINA EŞLİK EDEN HASTALIKLAR 85

GEBELİKTE LİPİT METABOLİZMA BOZUKLUKLARININ TEDAVİLERİ 89

SONUÇ 93

KAYNAKÇA 94

BÖLÜM 4

ÇAYIN ANTİVİRÜTİK ETKİLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Şeyda BOSTANCI **97**

GİRİŞ 99

1. VİRÜSLER VE GENEL ÖZELLİKLERİ 102

2. ÇAY BİTKİSİ VE ANTİVİRAL ETKİ MEKANİZMALARI 107

3. ÖNEMLİ BAZI VİRÜSLER VE BUNLAR ÜZERİNDE SİYAH VE YEŞİL ÇAYIN İNHİBE EDİCİ ETKİLERİ 111

4. SONUÇ 126

KAYNAKÇA 127

BÖLÜM 5

YEME BAĞIMLILIĞINDA DUYGU KONTROLÜ VE SOSYO-KÜLTÜREL FAKTÖRLERİN ETKİSİ

Dyt. Elif REİS, Dyt. Gülistan ÇAKIR, Dyt. Havvanur DEMİRKAYA, Dyt. Neslihan KUZU, Dyt. Türkan ATAY, Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU 131

GİRİŞ..... 133

1. YEME DAVRANIŞLARI..... 136

2. YEME BAĞIMLILIĞI..... 140

3. DUYGU KONTROLÜ..... 158

SONUÇ 169

KAYNAKÇA 170

BÖLÜM 6

GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE PROBİYOTİKLERİN EVRİMİ

Dr. Öğr. Üyesi Emine DİNÇER 183

GİRİŞ..... 185

1. BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI..... 189

2. PROBİYOTİKLERİN TARİHİ..... 193

3. PROBİYOTİKLERLE İLİŞKLİ YASAL DÜZENLEMELER 212

KAYNAKÇA 214

ÖNSÖZ

Bu kitabı yayına hazırlamaktaki amacımız, tüm dünyada hızla gelişen sağlık bilimlerindeki yeni, güncel çalışmaları, akademik camiadaki siz meslektaşlarımızın ve sağlık bilimlerine ilgi duyan herkesin istifadesine sunmaktır.

Titizlikle hazırladığımız kitabımızda emeği geçen tüm hocalarımıza, özenle bir araya getirilmiş bu bilgileri, siz kıymetli okurlarımıza ulaştırma fırsatını sağlayan İKSAD yayınevi ailesinin değerli yöneticilerine ve tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Yakın bir gelecekte yeni çalışmalarımızla tekrar bir araya gelebilmek ümidi ile…

Dr. Mustafa NİSARİ

BÖLÜM 1

ENERJİ DENGESİNİN HORMONAL KONTROLÜ

Dr. Öğr. Üyesi Emine ATICI[1]

[1]İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Türkiye, emine.atici@okan.edu.tr

GİRİŞ

İştah, merkezi ve periferal siyallerin kompleks sistemi tarafından düzenlenir.

Periferal düzenleme tokluk ve adipoz sinyallerini içerirken, merkezi kontrol nöropeptinerjik, monoaminerjik ve endocannabinoid sistemleri içeren birçok faktör tarafından yapılır. Tokluk sinyalleri kolesistokinin (CCK), glukagon like peptit 1(GLP-1) ve peptit YY (PYY)'i kapsar. Besin alımı esnasında bu sinyaller gastrointestinal kanaldan köken alır ve nervus vagus yoluyla beyin sapında nükleus traktus salitarius (NTS)'ye iletilir. NTS'den afferent lifler arkuat nükleusa (ARC) projekte olur. Burada tokluk sinyalleri adipoz sinyalleri (leptin, insülin, amilin) ile birlikte birçok hipotalamik ve suprahipotalamik sinyallerle entegre edilir. Sonuç olarak nöral döngünün kompleks bağlantıları yaratılır (Valassi ve ark. 2007).

Besin alımının düzenlenmesi merkezi mekanizma tarafından özellikle hipotalamustan koordine edilir. Hipotalamus iştahın ve enerji tüketiminin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bilhassa hipotalamustaki arkuat nükleus (ARC) iştahın düzenlenmesi ve obesitenin mekanizmasında önemlidir. Besin alımının hipotalamik düzenlenmesinde birçok faktör göz önüne alınmalıdır. Bunlar: Melanin- konsantre edici hormon (MCH), nöropeptit Y (NPY), agouti-related peptit (AgRP), pro-opiomelanokortin (POMC), kokain ve amfetamin düzenleyici transkript (CART), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), serotonin, urokortinler (UCN1, UCN2, UCN3) (Amitani ve ark. 2013).

ARC nöronları, nöropeptit Y (NPY) ve agouti-related peptit (AgRP) gibi oreksijenik maddeler, pro-opiomelanakortin (POMC) ve kokain ve amfetamin düzenleyici transkript (CART) gibi anoreksijenik maddeler salgılar (Nöropeptinerjik sistem) (Valassi ve ark. 2007).

ARC; periventriküler (PVN), dorsomedial (DMH), lateral (LHA) gibi diğer hipotalamik bölgelere projeksiyon yapar. POMC, NPY ve AgRP'yi içeren nöronlar ARC de bulunur. α- melanokortin uyarıcı hormon(α-MSH)'u içeren diğer hormonlar POMC'tan kaynak alır. NPY/AgRP nöronları besin alımını arrtıran NPY ve AgRP oreksijenik peptitleri salgılar. Tersine POMC nöronları anoreksijenik peptit olan melanokortin reseptörlerini aktive eden ve besin alımını azaltan α-MSH sentez ve salgısını yapar (Amitani ve ark. 2013).

Gıda alımının kontrolünde yer alan diğer beyin bölgelerinin aşağısında ARC bulunmaktadır: Bunların arasında tyrotropin relasing hormon (TRH), kortikotrophin releasing hormon (CRH) and oksitosin gibi anoreksijenik peptitlerin üretildiği paraventriküler nükleus (PVN), lateral hipotalamus (LH) ve oreksijenik madde salgılayan oreksin A (OXA) ve melanin konsantre eden hormon (MCH) salgılayan perifornikal alan (PFA) bulunmaktadır.

Endokannabinoidler de gıda alımının düzenlenmesi önemli rol oynar (Valassi ve ark. 2007).

Kilo düzenlenmesi santral sinir sistemi tarafından kompleks ve gereğinden fazla yol içinde gerçekleştirilir. Bu yol büyüme, tiroid, adrenal fonksiyon, hafıza, bağımlılık ve ödül mekanizmaları gibi diğer

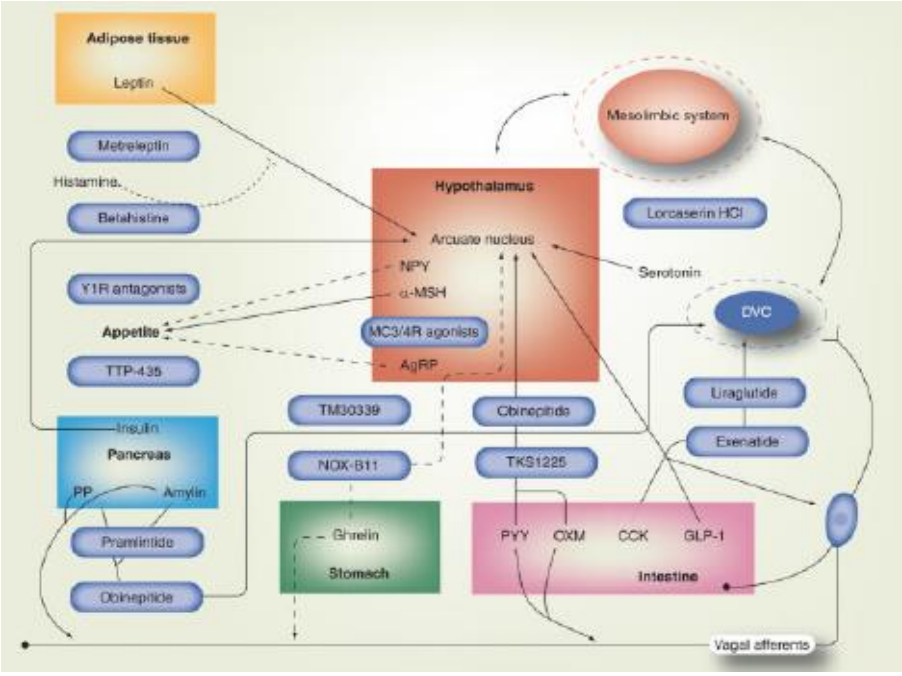
nöroendokrin fonksiyonlarla ara bağlantılar ve çakışmalarla karakterizedir. İlaçlar ile bu karmaşık sistemin bir veya başka bir bileşeni diğer sistemler ve fonksiyonları ile etkileşime girebilir, yani olumsuz olayların ortaya çıkması muhtemel olabilir. (Juhász ve ark. 2007)

Obezitenin son on yıldır genel olarak yaygınlığı artmıştır. Dolayısıyla araştırmacıların enerji dengesinin altında yatan moleküler mekanizmayı açıklığa kavuşturma gayretleri artmıştır. Birçok endojen mediatör iştah ve metabolizmayı düzenler ve böylece hem kısa hem de uzun süreli enerji dengesini kontrol eder. Barsak, pankreatik ve adipoz nöropeptitleri içeren bu mediatörler obesiteye karşı ilaç tedavisinin gelişmesinde anoreksijenik ve lipolitik sinyalleri arttırmak veya oreksijenik ve lipojenik sinyallari bloke etmek amacı ile ilaç sektörünün hedefi olmuştur.

Obesite artık küresel bir salgın haline gelmektedir. Nitekim, dünya çapında 1 milyondan fazla yetişkinde kilo fazlalığı (BMI>25 kg/m^2) olmasına karşın 300 milyon kişi obez olarak tanımlanacak durumdadır (BMI>30 kg/m^2). Amerika'da yetişkinlerin %65'i fazla kilolu ve %32,2'si obezdir. Bu obez popülasyon 20 yılda ikiye katlanmıştır. Üstelik çocuklardaki obesite oranı gelişen ülkelerde epidemik seviyelere ulaşmıştır ve dünya genelinde artmaya devam etmektedir. Obesite kanser, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, karaciğer hastalığı, uyku apnesi, osteoartrit, strok ve tip 2 diyabeti de içeren birçok hastalıklarla ilişkilidir. (Kim ve ark. 2012)

1. İŞTAHIN MERKEZİ KONTROLÜ

Hipotalamus; bağırsak ve adipoz dokudan gelen nörohormonal sinyalleri birleştirir. Spesifik hipotalamik nükleusları olan dorsomedial nükleus (DMN), paraventriküler nükleus (PVN) ve ventromedial nükleus (VMN) iştahın kontrol merkezi işlevini görür. Hayvanlarda lateral hipotalamik lezyonlar anoreksiyaya sebep olurken VMN lezyonlarında hiperfaji gözlenmiştir. Bu bağlamda son yapılan çalışmalar göstermiştir ki birçok hipotalamik nükleus ve MSS dışındaki dokulardan oreksijenik ve anoreksijenik sinyallerin birleşimiyle iştah oluşur.



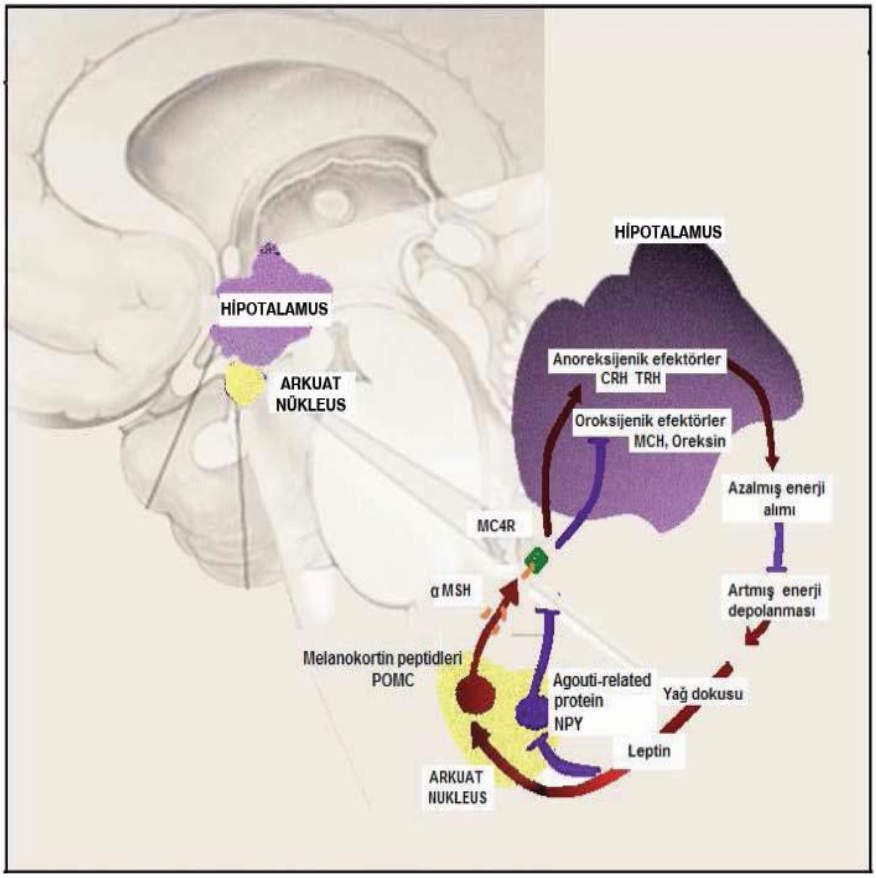
Arkuat nükleus (ARC) iştahı düzenleyen periferal hormonların ana hedefidir. ARC hipotalamusun tabanında bulunur, kan-beyin bariyerinin dışında kalır. (Kim ve ark. 2012) Geçirgen bir bariyer

tarafından kuşatıldığı için dolaşımdaki hormonlar ARC'ye kolaylıkla ulaşabilir (Wynne ve ark. 2005). ARC iştahın düzenlenmesi için önemli 2 farklı tip nöron içerir:

1-Nöropeptitlerin pro-opiomelanokortin (POMC), kokain ve amfetamin-düzenleyici transkript (CART) eksprese edenler.

2-Nöropeptit Y (NPY) ve Agouti-related protein (AgRP) eksprese edenler

Bir grubu besin alımını hızlandırır, enerji harcamasını azaltır diğer grup besin alımını azaltır, enerji harcamasını arttırır. Hızlandıran nöronlar nöropeptid Y (NPY) yaparlar ve beslenme uyarılır. Paradoksik olarak bu etki aynı aileden PYY'nin etkisinin tersidir. Diğer grup ise melanokortin peptidleri yapar, aynı beyin bölgesine etki eder, fakat yemek alımını baskılarlar. Tipik olarak bunlardan biri aktif ise diğeri inhibe edilir. Örneğin kilo kaybı durumunda NPY yapan nöronlar aktivedir, melanokortin yapanlar inhibe olur. NPY yapan nöronlar aynı zamanda "Agouti-related peptide" (AgRP)' de yaparlar, bu da melanokortin reseptörlerini bloke eder. NPY/ AgRP yapan bu nöronların kilo kaybı sırasında aktive edilmesi besin alımını biri iştah arttıran NPY"nin artması, diğeri iştah azaltan melanokortin reseptörlerinin bloke edilmesi şeklinde olmak üzere iki yönden arttırır. Besin alımı ve vücut ağırlığını düzenleyen genler hızlı etki edip, yemek alımını düzenleyenler ve uzun dönemde etki edip vücuttaki yağ depolarının dengesini ayarlayanlar olarak ikiye ayrılabilir (Tablo I) (Tunçbilek 2005).



Tablo I. Ağırlığı düzenleyen genler		
Kısa dönemde ağırlık düzenleyicileri	**Uzun dönemde ağırlık Düzenleyicileri**	
Kolesistokinin (tokluk hormonu) Ghrelin-iştah açıcı (oroksijenik) Peptit YY-iştah baskılayıcı (anoreksijenik)	**İştah açıcı**	**İştah baskılayıcı**
	Nöropeptid Y Agouti-related protein	İnsülin Leptin Pro-opio-melanokortin Melanokortin-4-reseptörü Prohormon konvertaz

POMC/CART eksprese eden nöronlar iştahı baskılarken, NPY/AgRP nöronlar iştahı uyarır. Enerji hemeostasisini düzenleyen bu nöronal sinyallerin arasındaki dengedir (Wynne ve ark. 2005, Badman ve ark. 2005).

POMC, α-melanosit stimüle edici hormon (α-MSH) gibi melanokortinler içeren çeşitli hormonları oluşturmak üzere parçalanabilen bir polipeptit öncülüdür.

Melanokortinler, melanokortin 3 (MC3R) ve melanokortin 4 (MC4R) reseptörlerinin aktivasyonu ile iştahı kontrol eder. İntracerebroventriküler olarak MC3R ve MC4R agonistlerinin verilmesi besin alımını azaltırken antogonisti verilmesi hiperfajiye neden olur. Transgenik farelerde MC4R ekspresyonu elimine edildiğinde aşırı yeme ve obesite gelişmiştir. Ayrıca MC4R polimorfizimide obesite ile ilişkilidir.

CART α –MSH ile birlikte eksprese edilir ve benzer anoreksijenik özelliklere sahiptirler. ICV olarak CART peptit verilmesi beslenmeyi baskılarken, ICV CART antiserumu verilmesi besin alımını uyarmaktadır.

Nöropeptit Y pankreatik polipeptit ailesinin bir üyesidir. NYP güçlü bir oreksijenik peptitdir. Ekspresyonu beslenme durumuyla kontrol edilir ve mRNA seviyeleri açken ve azalmış besin alımı sırasında artar. Y1 ve Y5 reseptör aktivasyonu iştahı uyarmasına rağmen Y2 ve Y4 reseptör aktivasyonu NPY salınımının presinaptik inhibisyonuyla besin alımını baskılar.

Agouti-related protein (AgRP) ekspresyonu ARC'de lokalizedir. AgRP MC3R ve MC4R'in seçici ters agonisti ve güçlü bir iştah uyarıcıdır. AgRP seviyeleri açlık sırasında ve gıda alımının azaldığı sırada yükselir. ICV olarak AgRP verilmesi besin alımını uyarır. Farelerde AgRP overekspresyonu da hiperfaji ve obesiteye neden olur.

ARC'den, birinci derecede POMC/CART ve NPY/AgRP nöronları VMN, DMN, PVN ve lateral hipotalamik alanı kapsayan birçok hipotalamik nükleustaki ikinci dereceden nöronlara projekte olurlar. Bu ikinci derece nöronlar daha sonra beyin sapı, korteks ve limbik sisteme projekte olurlar ve böylece süreç başlatılır ve yeme sinyalleri birleştirilir. Bu hipotalamik nükleuslardaki lezyonlar hiperfaji veya hipofajiye yol açar ve ikinci dereceden nöronların önemi açlık ve tokluk cevaplarının oluşumunda görülür.

Bu hipotalamik nükleustaki ikinci derece nöronlar beslenmenin düzenlenmesinde önemlidir ve güçlü kimyasal mediyatörler eksprese ederler. CRH ve TRH, PVN'den eksprese edilen anoreksijenik peptitlerdir. NPY/AgRP sinyalleri CRH, TRH ve α–MSH ekspresyonunu aşağı yönde etkiler tersi ekspresyonunu up-regüle eder. Melanin-konsantre eden hormon (MCH) lateral ve perifornikal hipotalamustan eksprese edilir. Güçlü bir oreksijenik nöropeptit, MCH seviyeleri açlık sırasında ve ICV verilerek iştah uyarıldığında artar. Oreksin A ve B lateral hipotalamus ve perifornikal alanlarda ekspresyonu bulunan bir çift nöropeptitdir ve fonksiyonu iştahı uyarmaktır. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) geniş bir dokuya yayılmıştır fakat yüksek ekspresyon seviyeleri VMN'de belirgindir.

Kemirgenlerde merkezi olarak BDNF verilmesi kilo ve iştahta azalmaya neden olur. İnsanlarda BDNF reseptörü NTRK2'nin mutasyonu hiperfaji ve obesiteye neden olur. MC4R aktivasyonu BDNF ekspresyonu ve sinyallerini up regüle eder.

Hipotalamus ve beyin sapı arasındaki derin resiprokal dolaşım beslenme durumu hakkındaki bilgileri gönderir. Dorsal vagal kompleks (DVC) GI sistemden vagal afferentler ve periferal tokluk hormonlarından sinyaller alır. Bunlara ek olarak dopamin ödül yolu da beslenmede rol oynar. Dopamin eksikliği olan farelerde hipofaji gözlemlenmiştir. Caudat putamen ve nükleus accumbense dopamin replasmanı ile iyileşme sağlanmıştır. Ayrıca opioid sinyal yolları beslenme davranışını düzenler. Farelerde opioid reseptör ligandları β-endorfin ve enkafalinde eksiklik besin arama davranışını azaltmıştır. Son olarak, endocannabinoid sistem, merkezi CB_1 reseptörleri vasıtasıyla iştahı uyarır ve hipotalamusta, mesolimbik sistem ve periferde lipogenesise katkıda bulunur (Kim ve ark. 2012).

2. ENERJİ DENGESİNİ DÜZENLEYEN HORMONLAR

2.1 Nöropeptit Y

Nöropeptit Y (NPY), santral sinir sisteminde besin alımını uyaran başlıca peptittir.

NPY'nin santral yolla uygulanması besin alınmasını arttırıp tok hayvanlardaki termojenezisi azaltırken, endojen NPY düzeylerindeki azalma ise besin alımını azaltmaktadır (Inui 1999)

Nöropeptit Y beslenmeyi Y1 ve Y5 reseptörler üzerinden düzenler. NPY sinyal inhibisyonu farelerde besin alımı ve vücut ağırlığını azaltır (Mashiko ve ar. 2009). Hastalarda NPY reseptör antagonisti MK-0557 (Merck;1mg/gün) uygulandıktan 12 hafta sonra kilo kaybını tetiklenmiştir (Kim ve ark.2012).

2.2. Kolesistokinin

Kolesistokinin(CCK) doudenum ve jejenumdaki I hücrelerinden üretilir ve MSS'de nörotransmitter olmak gibi çeşitli fonksiyonları vardır (Moran 2000). CCK bağırsaklardan salgılanır. Yüksek yağ ve proteinli yiyecekler salınımını uyarır ve sindirime yardım eder. CCK reseptörünün iki farklı izoformu vardır. CCK-A ve CCK-B. CCK-A plorik sfinkterde ve vagal afferentlerde eksprese olur. Bu da CCK sinyallerinin tokluktan sorumlu olduğunu gösterir ve CCK-A iştahı baskılar. Kemirgenlerde, CCK-A eksikliği veya reseptör blokajı hiperfaji ve obesiteye neden olur (Moran ve Bi. 2006). İnsanlarda da, CCK-A reseptör antagonisti ile tedavi kalorik alım dürtüsünü arttırır. Fakat CCK-B antogonisti CCK aracılı iştah düşürmede etkili değildir. Uzun süreli CCK uygulanması, CCK' ne tolerans geliştirir ve ağırlığı azaltmak kabiliyetini ortadan kaldırır. Ayrıca, aralıklı CCK kiloyu

azaltır, ancak yemek sıklığını da artırır. Ancak CCK leptinin iştah ve kilo kaybına etkisini arttırır, bu kombinasyonun tedavide faydalı olabileceği gösterilmektedir. CCK'in uzun süreli verilmesi hayvanlarda pankreatite neden olduğu dikkat çekmiştir (Pandol ve ark. 1999), insanlarda bu tedavi yaklaşımının faydaları sınırlı olduğu düşünülmüştür.

2.3. Glukagon Like Peptit 1

Glukagon Like Peptit 1(GPL-1) ileumda ve proksimal kolonda enteroendokrin L hücrelerinden üretilir. Üretildikten sonra prohormon konvertaz 1 tarafından preproglukagon yapılır (Drucker 2006). Bunun sekresyonu özellikle yağdan ve karbonhidrattan zengin (Brubaker 2006) yemekler mideye girdikten sonra, besinler, nöral ve endokrin faktörlerle uyarılır (Baggio ve Drucker 2007). Bir GPRC olan GLP-1 reseptörü (GLP-1R) kalp, böbrek, akciğer, pankreas, MSS ve PSS (NTS, DVC ve ARC) de eksprese olur (Drucker 2006). GLP-1 pankreatik β hücrelerinden insülin salınımını arttıran bağırsak hormonlarındandır (incretin) (Baggio ve Drucker 2007). GLP-1 anoreksijeniktir. GLP-1 uygulaması insan ve hayvanlarda tokluk ve kilo kaybını tetikler. ARC de monosodyum glutamata bağlı lezyonlardan sonra, supradiyaframatik vagotomi ve beyin sapı-hipotalamik bağlantıların kesilmesiyle GLP-1 etkinliği kaybolur. Bu gösteriyor ki, hipotalamik ve vagal sinyaller GLP-1'nin doygunluk etkilerine aracılık için gereklidir. Ayrıca GLP-1 NPY'nin oreksijenik etkilerini antagonize eder (Kim ve ark. 2012).

2.4. Oksintomodulin

Oksintomodulin (OXM) bir bağırsak ürünü, aynı zamanda preproglukagonun işlenmesiyle üretilir. OXM kolondaki L hücrelerinden GLP-1 ile birlikte yemek sonrası salgılanır. Bu pankreatik β hücrelerinden insülin salınımını arttıran etkisinin zayıf olduğunu ancak iştah baskılamasının güçlü olduğunu göstermektedir. Farelerde OXM'nin ICV veya intraperitonel olarak verilmesi beslenmeyi ve kilo alımını azaltır (Dakin ve ark 2004). İnsanlarda OXM'nin intravenöz infüzyonu, dolaşımdaki insülin seviyelerinde anlamlı değişiklik olmaksızın, iştahı ve beslenmeyi baskılar. OXM'nin santral GLP-1RS aktivasyonu yoluyla arabuluculuk etkileri olabilir. Fazla kilolu ve obez bireylerde, yemeklerden önce uygulanan OXM, aktivite ile ilgili enerji harcamaları % 26, toplam enerji harcamalarını% 9.5 arttırır bunlara ek olarak yiyecek tüketimini azaltır (Baggio ve ark. 2004).

2.5. Peptit YY

Peptit YY(PYY) NPY ile birlikte, GPCRs Y1-Y6'ya bağlanan, pankreatik polipeptit ailesinin bir üyesidir. Fakat NPY'nin aksine PYY güçlü bir anoreksijeniktir. PYY ince bağırsak boyunca eksprese edilir. Yemeye yanıt peptit sekrete eden terminal ileum ve kolonun L hücrelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. PYY sıvı elektrolitlerin gastrointestinal absorbsiyonunu uyarır, gastrik ve pankreatik sekresyonları azaltır ve gastrik boşalmayı geciktirir (Kim ve ark. 2012).

Yemek yemeyi 12 saate kadar inhibe edebilir, yani etkisi diğer hızlı düzenleyicilerden biraz daha uzundur. Ghrelin ve diğer hormonlar gibi PYY aktivitesi de kilit beyin bölgesi yani hipotalamusun arkuat çekirdeğini etkiler.

Kemirgenlerde, PYY verilmesi besin alımında doz bağımlı artışı uyarır (Adams ve ark. 2004). PYY eksikliği olan farelerde hiperfaji ve obesite görülmektedir (Batterham ve ark. 2006). Obes insan ve kemirgenlerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yemek sonrası dolaşımda PYY seviyeleri düşüktür (Le Roux ve ark. 2006). Özellikle, ancak obez olgularda obesite cerrahisini takiben normal plazma PYY düzeylerine progresif bir artışla geri dönüldü. Bu durum uzun süreli kilo kaybının oluşmasında obesite cerrahisinin başarısını içermektedir. PYY ilişkin, eksikliğinden ziyade direnci obesite meydana getirir. Bu durum leptin üzerine obesitenin etkilerine zıttır. Böylelikle, tedavide PYY yerine koyma etkindir. PYY dolaşımda 2 formda bulunur: PYY1-36 ve PYY3-36. En yaygın olanı PYY3-36 Y2R'ye yüksek afinite ve Y1R ve Y5R'ye biraz afinite gösterir. Periferal PYY verilmesi ARC de Y2R aktivasyonuyla iştah baskılanmasını tetikler. Ancak ICV verilmesi, muhtemelen PVN'nin ikincil nöronlarında oreksijenik Y1R ve Y5R aktive olmasıyla besin alımını uyarır (Wren ve Bloom 2007). Bu sebeple PYY muhtemelen, NPY/AgRP nöronlarının aktivitesini baskılayan, presinaptik Y2R aktivasyonuyla iştahı baskılar. Vagal afferent sinyalerde PYY'nin anoreksik etkilerini zayıflatır (Abbott ve ark. 2005).

Melanokortin yapan nöronlar komşu NPY/AgRP eksprese eden nöronlar tarafından inhibe edilir. NPY/AgRP yapan nöronların örneğin insülin, leptin veya PYY tarafından inhibisyonu melanokortin yapan nöronların inhibisyonunu kaldırır ve besin alımı azalır. Leptin ve insülin gibi PYY'nin de besin alımını baskılaması için melanokortin sinyal yolunun sağlam olması gerektiği anlaşılmaktadır (Tunçbilek 2005).

2.6. Ghrelin

Son yıllarda bulunan bir hormon olan ghrelin orijinal olarak mideden elde edilmişsede, az miktarda hipotalamusta da bulunur. Kuvvetli bir büyüme hormonu stimülatörü olan ghrelin leptinle zıt yönlerde çalışır, iştah açar, beslenmeyi stimüle eder, yani oreksigeniktir. Ghrelin temel olarak gastrik fundusta üretilir. Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R) aktivasyonuyla büyüme hormonunun salgılanmasını uyardığı rapor edilmiştir (Kojima ve ark. 1999). Ghrelin salınımının kontrolünde en önemli faktör beslenmedir. Açlıkta ghrelin düzeyi yükselirken gıda alımıyla düşer. Ghrelin salınımının kontrolüne karışan faktörlerin ne olduğu tam olarak bilinememekle birlikte kan glikoz düzeyi önemli olabilir; ağızdan veya damar içi yolla verilen glikoz plazma ghrelin düzeyini düşürür. Su alımı sonucu oluşan midede doluluk hissi ghrelin salınımını etkilemez, yani midenin mekanik uyarımının ghrelin salınımında etkisi yoktur. Ancak ghrelin salınımı yemeğin hazırlanış seklinden etkilenebilir, örneğin bol yağlı bir yemek ghrelin salınımını azaltır. Plazma ghrelin düzeylerinde geceleri artış olduğu gözlenmiştir.

Ghrelin seviyesi uyku sırasında yükselmiş ve bu yükseliş obezlerde veya uykusuzluk ile yavaşlamıstır (Arıkan ve Uysal 2011). Farelerde ghrelin eksikliği kusurlu büyüme anlamına gelmediği gibi bununla birlikte büyüme hormonu salıverme üzerindeki fizyolojik ilişki belirsizdir. Ghrelin enerji dengesinde rol oynar. Kemirgenlerde, ICV ve periferal verilmesi besin alımı ve kiloyu arttırır. Ghrelin uzun süreli enerji hemeostasizini de düzenler. Obez hastalarda dolaşımdaki ghrelin seviyelerinin azaldığı görülür ve anoreksik hastalarda dolaşımdaki ghrelin seviyeleri aşırı görülür. Kilo alma ghrelin seviyelerindeki düşüşle ilişkilidir. GHS-R 1a reseptörü SSS'nin her tarafından başta özell ikle hipotalamik çekirdek olmak üzere, hipofiz bezi ve hipokampusta eksprese olur. GHS-R1a aynı zamanda, her ne kadar düşük seviyeler olsa da, adrenal bez, kalp, pankreas, dalak ve tiroidden de eksprese olur. Ghrelinin arkuat nükleusta NPY/AgRP nöronlarının aktivasyonuyla açlık ve beslenmeyi başlattığına inanılır. Vagal uyarı da önemlidir. Farelerde vagal sinyallerin mekanik veya kimyasal olarak bozulmasıyla, ghrelin verilmesi beslenmeyi uyarmada veya aktive NPY nöronlarının ekspresyonunda yeterli etki oluşturmaz (Kim ve ark. 2012). Aslında ghrelinin birçok bölgede fonksiyonu görülür. Ghrelin, mezolimbik ödül yolağı, hipokampus ve dorsal rafe çekirdeğinin de dahil olduğu diğer MSS bölgelerine enjekte edildiğinde eksprese GHS-R gıda alımını uyarır (Naleid ve ark. 2005). Obesite tedavisi için strateji olarak tedavi yaklaşımlarının çoğu ghrelinin etkisini baskılamayı araştırmaktadır. Grelinin insanlarda intravenöz uygulanması akut olarak insülin salınımını inhibe eder (Der Lely ve Ghigo, 2004).

2.7. Nesfatin-1

Nesfatin/nucleobindin 2 (NUCB2) hipotalamik çekirdekten ve beyin sapı çekirdeklerinden eksprese edilir. Hipotalamusun PVN'dan eksprese edilen Nesfatin/NUCB2 açlık ve tekrar beslenme ile ayarlanır. Doygunluk faktörü Nesfatin-1 yeni tanımlanmış bir peptitdir. Sıçanlarda 3. ventriküle pikomol dozunda uygulandığında besin alımını önemli düzeyde azaltmıştır. Shimizu ve arkadaşlarının ortaya koyduğu son verilere göre nesfatin-1'in intraperitoneal enjeksiyonu doza bağlı olarak besin alımını baskılar. 24 saatlik açlık, beynin beslenme davranışı ve metabolizmayla ilişkili bölümü olan PVN'taki NUCB2'nin nesfatin-1 içeren nöronlarının sentezini azaltır; bu da nesfatin-1'in besin alımında fizyolojik bir düzenleyici olabileceğini göstermektedir (Shimizu ve ark. 2009).

Strengel ve arkadaşları son yıllarda yaptığı çalışmalarda sıçanların mukozasında nesfatin-1 immünoreaktivitesi olduğunu ve nesfatin-1'in çoğu immünoreaktif hücresinin ghrelinle birlikte sentezlendiğini göstermişlerdir. Yazarlar 24 saat açlık sonrası gastrik endokrin hücrelerde NUCB2 mRNA down regulasyonuna rastlamışlar. Bu şekilde nesfatin/NUCB2 gen ekspresyonunun beslenme durumuyla düzenlenebileceğini ve periferal nesfatin-1'in enerji homeostazisi için düzenleyici bir rolü olabileceğini belirtmişlerdir (Li ve ark. 2010).

2.8. BDNF

İlk defa BDNF intracerebroventriküler verilerek enerji metabolizması üzerine etkileri gözlenmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda BDNF'nin enerji dengesini düzenlediği ilave bölgeler tanımlanmıştır.

Bunlar; DVC (dorsal vagal complex), hipotalamik PVN ve VMN, VTA (ventral tegmental area), amigdala ve hipokampus. Enerji dengesinin düzenlenmesinde BDNF değişik nöropeptitler ile etkileşime girer. Bunlar melanokortin, leptin, kortikotropin relasing hormon, tirotropin hormondur.

1995'de Pelleymounter ve ark. BDNF'nin ICV verilmesinin ratların vücut ağırlığını ve enerji alımını azalttığını keşfetmişlerdir. Bu olay serotonin dönüşümünün doz bağımlı artışı ile ilişkilidir (Pelleymounter ve ark. 1995).

Yetişkin ratların hipotalamusu yüksek seviyede BDNF içerir ve çoğu hipotalamik nöronda TrkB reseptörü eksprese edilir. Hipotalamusta BDNF geninin overekspresyonu ısı üretimi, solunum hızı ve bazal metabolizmayı arttırır ve TrkB'nin hipotalamik ekspresyonu insülin reseptörü, CRH ve TRH'ı arttırır. Artmış BDNF ekspresyonu aynı zamanda leptin ve insülin konsantrasyonunda keskin azalış ile ve adipoz dokudan-salınan hormon adiponektin de artış ile ilişkilidir. Adiponektin artmış yağ asidi oksidasyonu, artmış glukoz metabolizması ve kilo kaybı ile ilişkilidir.

Spesifik hipotalamik alandan BDNF enjekte edildiğinde besin alımını azaltır ve enerji tüketimini etkiler. Örneğin LH'de BDNF ve reseptörü eksprese edildiği halde BDNF beslenmeyi ve kiloyu anlamlı derecede azaltmaz. BDNF PVN'ye enjekte edildiğinde metabolik hızı arttırarak enerji tüketimini arttırır, BAT' (kahverengi yağ dokusu) dan eksprese edilen UCP-1'(uncoupling protein-1)in artışı ile termojenik kapasiteyi arttırır (Noble ve ark. 2011).

2.9. Oreksin

Oreksinler, 1998 yılında hipotalamik ekstraktların taranması sırasında keşfedilmiştir. Bu peptidler hipotalamusun dorsal, lateral ve posterior bölgeleri ile prefornikal nükleusta lokalize olan nöronlarda üretilmektedir. Son zamanlarda bağırsaklarda da oreksin ve oreksin reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Bu peptidler, daha sonra oreksin A(hypocretin-1, 33 aminoasitten ibarettir) ve oreksin B(hipokretin-2, 28 aminoasitten ibarettir)"ye ayrılacak olan bir prekürsörü kodlayan preprooreksin geninden köken almaktadır. Oreksinler beslenme ile ilgili çeşitli sinyallerden etkilenmektedir. Gıda alımının güçlü bir uyaranı olan insülinle indüklenmiş hipoglisemi, sıçanlarda oreksin nöronlarını stimüle eder. Oreksin ekspresyonu tam açlıkta artar, fakat besin alınması sınırlandığı zaman artmaz. Mideden salınan ve iştahı stimüle eden bir hormon olan ghrelinin, oreksin nöronlarını aktive ettiği gösterilmiştir. Bu nöronlar fonksiyonel leptin reseptörüne sahip olmakla birlikte fizyolojik düzenleyicisi olarak leptinin önemli olduğu kesin değildir. Santral olarak verildiğinde, hipotalamik oreksin A seviyesini azaltır. Oreksin A'nın çeşitli kemirgenler, balık ve kanatlılarda besin alımını indüklediği doğrulanmıştır. Oreksinler aynı zamanda enerji harcanması işlevlerinde de yer alabilir. Sıçanlara santral olarak oreksin A verilmesi, lipit kullanımını artırmak suretiyle metabolik hızı artırmıştır. Enerji dengesinin düzenlenmesi, nöroendokrin salınımını ve sempatik akışın düzenlenmesi üzerine hipokretinler için ilave fonksiyonlar tanımlanmıştır. Tiroid sistemi, oreksin sistemi tarafından inhibe

edilmektedir ve termoregülasyon üzerine peptidlerin etkilerinden sorumlu olabilir. Oreksin infüzyonu hipofizden kortikotropinle indüklenen Adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını inhibe eder (Atalay ve Keskin 2011).

2.10. Kokain ve Amfetamin Düzenleyici Transkript

Kokain ve Amfetamin Düzenleyici Transkript (CART) ilk olarak kokain ve amfetamin uygulanmasının CART majör beyin mRNA'sını artırarak düzenlemesi esnasında tanımlanmıştır. CART'ın sıçanlara ICV enjeksiyonu besin alımını inhibe etmektedir. Buna karşı oluşan antiserum ise normal sıçanlarda besin alımını artırmıştır. CART"ın memelilerde beslenmenin endojen bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Beyin CART'ı omurgalılarda besin alımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Anoreksijenik etkilerinin leptinle sinerjik etki oluşturduğu rapor edilmiştir. Civcivlere de ICV yolla verildiği zaman besin alımını inhibe eder. Bu peptidin en fazla tanımlandığı yer hipotalamusta bulunmuş olup, bu durum peptidin enerji dengesinde rolünün olmasını, ayrıca CART immünoreaktivitesinin hipofiz ve adrenal bezde bulunması da hipotalamus-hipofiz-adrenal sistemindeki rolünü ileri sürmektedir. Sempatik gangliyonlarda bulunması ise sempatoadrenal sistemdeki rolünün göstergesidir. CART eksperesyonu leptin verilmesi veya hiperleptinemi ile stimüle edilmektedir. Hipotalamik CART seviyesi ayrıca insülin ve glikokortikoid durumu tarafından da düzenlenmektedir. Diyabetik sıçanlarda peptidin seviyesinde azalma belirlenmiştir (Atalay ve Keskin 2011).

2.11. Aguti - İlişkili Peptid

Aguti - ilişkili peptid (Agouti-Related Peptide, AGRP), santral melanokortin reseptörleri yoluyla görev yapan oreksijenik bir nöropeptiddir. Melanokortinin doğal bir antagonisti olup, başlıca melanokortin reseptörü 3 (MC3R) ve MC4R"ü antagonize ederek etki göstermektedir. AGRP verilmesi gıda tüketimi ve ağırlık artışını artırır ve dolaşımdaki tiroid hormonları (T3 ve T4) seviyelerini baskılar. İnfüzyonu sentral hipotiroidizmle sonuçlanmaktadır. AGRP, başlıca Nöropeptid Y (NPY) üreten arkuat nükleus nöronlarında ekspire edilmektedir ve kemirgenlerde vücut örtüsünü düzenleyen aguti proteinine homolog olmasıyla keşfedilmiştir. Agouti ve AGRP"nin C terminal bölgesi melanokortin reseptörüne bağlanmak için yeterlidir. NPY ve AGRP; leptin ve insülin düzeylerinin yükseldiği, ghrelin seviyesinin düştüğü enerji dengesinin pozitif olduğu durumlarda baskılanmaktadır. Santral olarak AGRP verilmesi gıda alımı üzerine kuvvetli stimülatör etkiye sahiptir (Atalay ve Keskin 2011).

2.12. Pankreatik Hormonlar

2.12.1. Pankreatik Polipeptit

Pankreatik Polipeptit (PP) PYY'ye benzerdir, muhtemelen PYY geninden orjin almış olabilir. PP'nin dolaşımdaki seviyeleri yemekten sonra yükselir, kalorik alım nispeten artar ve 6 saate kadar yüksek kalır. PP sekresyonu vagal uyarı ve ghrelin gibi periferal hormonlarla uyarılır (Chaudhri ve ark 2006). PP verilmesi obez farelerde iştahı azaltır ve tekrar verilmesi kilo alımını sınırlandırır. Zayıf farelere PP uygulanması da gastrik boşalmayı geciktirmeyle ilişkili olarak

beslenmeyi baskılar. Benzer bir şekilde transjenik farelerde PP overekspresyonu yeme, gastrik boşalma ve kilo almayı baskılar. Dahası anokreksiyalı hastalarda PP yanıtları aşırı olmasına rağmen, obes hastalarda açlık ve besin kaynaklı PP seviyeleri düşüktür. PP, Y4 ve Y5 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır. PYY'de olduğu gibi, PP uygulama yolu PP'nin iştah üzerindeki etkilerini etkiler. Farelerde ICV verilmesi beslenmeyi arttırır, oreksijenik Y5R'in aktivasyonunu yansıtır. Buna karşın radyoaktif işaretli PP'nin periferal verilmesi Y4 reseptörünün eksprese olduğu DVC'nin postrema bölgesinde belirgin birikimler meydana getirir. Vagotomy farelerde PP'nin anorektik etkilerini ortadan kaldırır. PP'nin periferal uygulanması vagal aktiviteyi arttırır ve hipotalamik nöropeptitlerin (NPY ve oreksin azaltır, anoreksijenik peptit ve urokortin artar) seviyelerindeki değişiklikleri başlatır (Kim ve ark. 2012).

2.12.2. Amilin

Amilin, β-hücreleri tarafından insülin ile salgılanır ve Tip 1 diyabetli hastalarda iki hormonun eksikliği vardır. Insülin gibi, amilinin açlık plazma seviyeleri düşük, yeme yanıtı olarak ve artış vardır. Amilin insülinle birlikte yemek sonrası glukoz seviyelerini düzenler. Amilin glukoz hemostazisi dışında anorektik karektere sahiptir ve kemirgenlerde ICV verilmesi besin alımını azaltır, 10 günden fazla sürekli infüzyonu beslenmeyi ve yağlılığı azaltır. Bunun tersine amilin sinyallerinin farmokolojik antagonizmi kemirgen iştah ve yağlılığını arttırır ve amilin eksikliği olan farelerde aşırı kilo oluşur. Amilin kalsitonin-gen ilişkili peptit, kalsitonin ve adrenomedulin ile benzerdir

ve kalsitonin reseptörü kalsitonin reseptörleri reseptör aktivitesinin modifiye proteinleri ile birlikte tanımlandığında amilin reseptörü belirir. Amilin reseptörleri beyinin AP(area postrema) gibi belirli bölgelerinden eksprese edilir. Mide boşalması ve iştahın üzerine amilinin etkileri vagotomi veya AP/ NTS'nin yaralanmasıyla zayıflar, bu bize amilinin yol açtığı iştah baskılanmasında vagal sinyalllerin önemli olduğunu düşündürmektedir (Lutz ve ark. 2001, Kim ve ark. 2012).

2.13. Adipoz Doku Hormonları

2.13.1. Leptin

İştahı azaltan, yani anoreksijenik bir hormon olan leptin sitokin benzeri bir molekül olup 1994 yılında klonlanmıştır. Uzun dönem ağırlık düzenleyicisi olmakla birlikte akut uyarılara da cevap verebilir. Kan-beyin engelini kolayca geçerek leptin reseptörlerine ulaşır. Leptin hipotalamusta NPY nöronlarını inhibe ederek anoreksiyaya neden olur (Tunçbilek 2005). Leptin adipoz doku kaynaklı bir hormondur, obez gen (ob) olarak işaretlenir. Ob/ob farelere leptin verilmesi tüketimi azaltır, tedavinin 2 haftasından sonra kiloda %30 azalmayla ilişkili olarak enerji harcamasını arttırır (Kim ve ark. 2012). Benzer şekilde insanlarda konjenital leptin eksikliğinde, leptin yerine koyularak tedavi edilebilen, erken başlangıçlı obezite görülür (Farooqi ve O'Rahilly 2005). Leptinin sirkülasyon düzeyleri hem yağlanma derecesi hem de beslenme durumunu yansıtmaktadır. Tipik olarak, obez hastalarda dolaşımdaki leptin yüksek seyreder. Obesitede leptinin dolaşımda artmış olası leptin reseptör direncini yansıtır. Leptin reseptörleri sitokin reseptörlerinin gp130 ailesinin bir üyesidir, hipotalamustan eksprese

edilir. Leptin reseptörleri janus kinazı etkinleştirir. Bu da sinyalleri dönüştürür ve transkripsiyon 3'ü aktive eder, AgRP'nin ekspresyonunu resiprokal olarak baskılayarak POMC'un ekspresyonu arttırır (Kim ve ark. 2012). Ayrıca, 5'AMP- bir enerji algılama protein olan, protein kinazı aktive eder, bu protein düşük enerji durumunda aktiftir ve beslemeyi uyarır, leptin reseptörünün aktivasyonu ile hipotalamusun birçok alanını inhibe eder (Morris ve Rui 2009). Leptinin iştahı düzenlenmesi özellikle ARC'den gelen sinyallerle ilgilidir. Hipotalamustaki NPY/AgRP ve POMC/CART nöronları leptin reseptörleri eksprese eder ve ARC hasarlandıysa, ICV leptin sıçanlarda gıda alımını azaltmak için yetersiz kalır. Gerçekten de, leptin NPY/AgRP sinyalizasyon inhibe eder ve bu nöropeptitlerin ekspresyonunu down regüle, eder, POMC ekspresyonunu arttırdığını ise ARC deki POMC / CART sinyallerini uyarır (Kim ve ark. 2012).

2.13.2. Adiponektin

Adiponektin yağ dokudan salınır ve plazmada birçok hormonla ilişkili olarak bol bulunur. Adiponektin insulin duyarlığını ve pankreatik β hücreleri ve kardiyomiyositlerin hayatta kalmalarını kolaylaştırır (Holland ve ark. 2010). Leptine benzer, beyinde kilo kaybına aracılık eder.

Adiponektin iskelet kasında insülin reseptörlerinin tirozin fosforilasyonunu arttırır. İnsülin direnci gelismis farelere adiponektin verilmesiyle hiperglisemi ve hiperinsülineminin düzeldigi gözlenmistir (Hajer ve ark., 2008). Vaka-kontrollü çalısmalarda düşük adiponektin seviyelerinin tip2 DM görülme sıklığının yüksekliği ile ilişkili olduğu

ve ileride gelişen tip 2 diyabet için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Mather ve ark., 2008). İnsülin düzeylerinin yüksek olduğu ciddi insülin direnç sendromu olan kişilerde yapılan bir araştırmada ise adiponektin düzeyleri oldukça yüksek bulunmuştur (Semple ve ark., 2006).

2.13.3. Adiposit Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (A-FABP)

A-FABP düzeylerinin obezitenin antropometrik ölçümleri, insülin sensitivite ve diyabet parametreleri ile korele olduğu ve dolasımdaki A-FABP düzeylerinin direkt insülin tarafından regüle edildigi gösterilmistir. Tip 2diyabetli hastalarda dolaşımdaki A-FABP düzeyleri; VK, kan glukozu ve glikolize hemoglobin düzeyleri ile pozitif ilişkilidir (Haluzik ve ark., 2009).

A-FABP'nin insülin direnci, lipid metabolizması ve ateroskleroz üzerine önemli etkileri vardır. A-FABP gen defekti olan fareler hem genetik hem de diyete bağlı obezite varlığında dislipidemi, hiperglisemi, insülin direnci ve yağlı karaciğer hastalığı gelişiminden korunmuştur (Xu ve ark., 2007). AFABP yoklugunda beta adrenerjik stimulasyona akut insülin cevabı belirgin olarak baskılanır (Krusinova, 2008).

2.13.4. Oleoly-estron

Oleoly-estron (OE) dolaşıma salınmak için adipoz dokudan salınan lipoproteinlerin içinde paketler halindedir. Leptin gibi OE seviyeleri adipozite ile bağlantılıdır, ancak leptinin tersine obez hastalarda dolaşımdaki OE'de azalma görülür. OE kemirgenlerde yağ depolarını tüketerek ve vücut proteinlerinin koruyarak iştah ve kilodaki doz

bağımlı azalmayı arttırır. Ayrıca, zayıf sıçanlarda sürekli OE infüzyonu takip eden 2 hafta sonra kilo kaybı 26 gün boyunca korunur, obez farelerde OE infüzyonu bırakılır bırakılmaz kilo geri dönmesi leptinerjik sistem eksikliğini yansıtır. OE'ni oral alımı metabolik hızda değişim olmaksızın besin alımını azaltarak adipoz dokuda kaybı arttırır. Her ne kadar altında yatan mekanizma henüz belli olmasa da, kilo kaybı gıda tüketimindeki azalma nedeniyle olabileceği şeklinde açıklanır (Strassburg ve ark. 2010).

2.13.5. Resistin

Resistin, yağ hücresinden salgılanan, yeni bir polipeptid hormondur. Resistin, obezite ve metabolik sendrom ile baglantılıdır. Resistin periferik sinyal molekülü olarak glukoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılıgını azaltır, insülin direnci gelisimine neden olur.

Sirkülasyondaki resistin seviyeleri obez fare modellerinde ve obez insanlarda artmakta ve antidiyabetik ilaç kullanımı ile azalmakta, yine diyet uygulanan ve obezitenin genetik formları ile artmakta ve antiresistin antikorları ile insülin direncinin düzeldiği gözlenmektedir. (Altaş ve ark. 2011). Metabolik sendrom olusturulan ratlarda resistin seviyelerinin arttığı ve tedavi sonrasında ise insülin direnciyle pozitif korele olarak azaldığı belirlenmiştir (Parmaksız, 2009).

2.14. Monoamin Nörotransmisyon Modülatörleri

Nörepinefrin, serotonin ve dopamin gibi monamin nörotransmitterleri iştah kontrolünün de dahil olduğu bir dizi nöral fonksiyonların

düzenlenmesine katılır. Monamin nörotransmitter seviyelerini hedef alan ilaçlar hastalarda kilo kaybı oluşturmada etkilidirler. Ancak bu nörotransmitterleri kullanan nöral yolların çeşitliliğinden dolayı bu ilaçlar bağımlılık riski taşırlar, tolerans, hipertansiyon ve kardiyovasküler yan etkileri vardır. (Sargent ve Moore 2009).

2.15. Serotonin

Monoamin sinyalleri molekül 5-hidroksitriptamine (5-HT, serotonin) enerji dengesini koruyarak birçok davranışsal ve fizyolojik süreçlerin düzenlenmesini sağlar.

Beslenmeyle ilişkili olarak, serotonin sinyalleri besin alımını baskılar. Memelilerde, MSS, serotonini raphe nükleusu olarak bilinen beyin sapı çekirdeklerinde sentezler. Serotonerjik raphe nöronlar yaygın ve geniş olarak projeksiyon yapar, merkezi sinir sistemi boyunca serotonin yayılır. Kaudal raphe nükleusu beyin sapı ve spinal korda doğru nükleus traktus solitorius ve parabrachial nükleus (PBN) gibi enerji dengesi için önemli alanlara doğru projeksiyon yapar. Rostral raphe nükleus, korteks, amigodalar, striatum, hipokampus ve çeşitli hipotalamik çekirdeklere projekte olur.

Raphe çekirdeğinin spesifik lezyonu ya da bu nöronların akut inhibisyonu hiperfaji ve obesiteye neden olur.

Serotoninin veya onun öncülü 5-hidroksitriptofanın merkeze enjeksiyonu metabolik hızı arttırarak hipofajiye neden olur. Sinaptik serotonin konsantrasyonunu arttıran bir ilaç olan Fenfluramine hipofajiye neden olur (Donovan ve Tecott, 2013).

KAYNAKÇA

Abbott, C.R., Monteiro, M., Small, C.J., et al. (2005) The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY 3–36 and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem–hypothalamic pathway. Brain Res., 1044(1):127–131

Adams, S.H., Won, W.B., Schonhoff, S.E., Leiter, A.B., Paterniti, J.R. (2004) Effects of peptide YY [3–36] on short-term food intake in mice are not affected by prevailing plasma ghrelin levels. Endocrinology, 145(11):4967–4975.

Altaş, S., Gürsu, M. F., Bulmus, F. G. (2011). Adipoz Dokudan Salınan Yeni Adipokinler Fırat Saglık Hizmetleri Dergisi, Cilt:6, Sayı:17

Amitani, M., Asakawa, A., Amitani, H., Inui, A. (2013). The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. Neuroscience, Volume:7,

Atalay, B., Keskin E. (2011). Son Yıllarda Belirlenen Bazı Endojen Peptidler ve Fizyolojik Etkileri-I. Dicle Üniv Vet Fak Derg. , 1 (1): 1- 9

Badman, M.K., Flier, J.S. (2005). The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. Science. 307(5717):1909–1914.

Baggio, L.L., Drucker, D.J. (2007). Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology, 132(6): 2131–2157.

Baggio, L.L., Huang, Q., Brown, T.J., Drucker, D.J. (2004). Oxyntomodulin and glucagon-like peptide-1 differentially regulate murine food intake and energy expenditure. Gastroenterology, 127(2):546–558

Batterham, R.L., Heffron, H., Kapoor, S., et al. (2006). Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. Cell Metab. 4(3):223–233.

Batterham, R.L., Heffron, H., Kapoor, S., et al. (2006). Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. Cell Metab. , 4(3):223–233.

Brubaker, P.L. (2006). The glucagon-like peptides: Pleiotropic regulators of nutrient homeostasis. Ann NY Acad Sci. , 1070:10–26.

Chaudhri, O., Small, C., Bloom, S. (2006). Gastrointestinal hormones regulating

appetite. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci., 361(1471):1187–1209

Dakin, C.L., Small, C.J., Batterham, R.L., et al. (2004). Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. Endocrinology. 2004; 145(6):2687–2695.

Der Lely, A. J., Ghigo, E. (2004). Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. J Clin Endocrinol Metab, 89:3062-3065

Donovan, M.H. and Tecott L.H. (2013). Serotonin and the regulation of mammalian energy balance. Neuroscience, Volume:7, Article36

Drucker, D.J. (2006) The biology of incretin hormones. Cell Metab. 3(3):153–165.

Farooqi, I.S., O'Rahilly, S. (2005). Monogenic obesity in humans. Recent Prog Horm Res. 59:409– 424

Hajer, G.R., van Haeften, T.W., Visseren, F.L. (2008). "Adipose tissue dysfunction inobesity, diabetes, and vascular diseases", Eur Heart J, 29: 2959-2971.

Haluzík, M.M., Anderlová, K., Dolezalová, R., Adamíková, A., Haluzíková, D., Housová, J. (2009). "Serum adipocyte fatty acid binding protein levels in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity: the influence of fenofibrate treatment", Physiol Res, 58: 93-99.

Holland, W.L., Miller, R.A., Wang, Z.V., et al. (2010) Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. Nat Med., 17(1):55–63

Inui, A. (1999). Neuropeptide Y: a key molecule in anorexia and cachexia in wasting disorders? Molecule Medicine Today, 5: 79-85

Juhász, A., Katona, E., Csongrádi, E., Paragh, G. (2007) The regulation of body mass and its relation to the development of obesity.Orv Hetil.,148(39):1827-36

Kim , G. W, Lin, E.L, Valentino, M. A., Gonzalez, F. C, Waldman, S. A. (2011). Regulation of appetite to treat obesityExpert Rev Clin Pharmacol. , 4(2): 243–259

Krusinova, E., Pelikanova, T. (2008). "Fatty acid binding proteins in adipose tissue: A promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis?", Diabetes Res Clin Pract, 82: 127-134

Le Roux, C.W., Batterham, R.L., Aylwin, S.J.B., et al. (2006). Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. Endocrinology.,147(1):3–8

Li, Q.C., Wang, H.Y., Chen, X., Guan, H.Z., Jiang, Z.Y. (2010) Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans.. Regul Pept., 159(1-3):72-7

Mashiko, S., Moriya, R. , Ishihara, A. , et al. (2009). Synergistic interaction between neuropeptide Y1 and Y5 receptor pathways in regulation of energy homeostasis. Eur J Pharmacol. 615(1–3):113–117. [PubMed: 19482021]

Mather, K.J., et al. (2008). Adiponectin, change in adiponectin, and progression todiabetes in the Diabetes Prevention Program, Diabetes, 57: 980-986.

Moran, T. H. , Bi, S. (2006). Hyperphagia and obesity in OLETF rats lacking CCK-1 receptors. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. , 361(1471):1211–1218.

Morris, D. L. , Rui, L. (2009). Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab. ,297(6):E1247–E1259.

Naleid, A. M., Grace, M. K., Cummings, D. E., Levine, A. S. (2005). Ghrelin induces feeding in the mesolimbic reward pathway between the ventral tegmental area and the nucleus accumbens. Peptides. 26(11):2274–2279. [PubMed: 16137788]

Noble, E.E., Billington, C.J., Kotz, C.M., Wang, C. (2011). The lighter side of BDNF. American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 300, 1053–1069, 2011

Parmaksız, A. (2009). “Metabolik Sendrom Olusturulan Ratlarda, Kuersetin, Alfa Lipoik Asit, ve Tiazolidindion Uygulanmasının Serum Resistin Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Arastırılması”, Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı.

Pandol, S. J., Periskic, S. , Gukovsky, I. , et al.(1999). Ethanol diet increases the sensitivity of rats to pancreatitis induced by cholecystokinin octapeptide. Gastroenterology. 117(3):706–716.

Sargent, B. J., Moore, N. A. (2009). New central targets for the treatment of obesity.

Br J Clin Pharmacol. , 68(6):852–860. [

Semple, R.K., Soos, M.A., Luan, J., Mitchell, C.S. (2006). Elevated plasma adiponectin in humans with genetically defective insulin receptors, J Clin Endocrinol Metab, 91: 3219-3223.

Shimizu, H., Oh-I, S., Okada, S., Mori, M. (2009). Nesfatin-1: an overview and future clinical application. Endocr J. ,56(4):537-43.

Strassburg, S., Pfluger, P. T., Chaudhary, N., et al. (2010). Action profile of the anti-obesity drug candidate oleoyl-estrone in rats. Obesity (Silver Spring), 18(12):2260–2267.

Tunçbilek, E. (2005). Obesite Genetik Bir Hastalık mıdır?.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. Nisan- Haziran

Wynne, K., Stanley, S., McGowan, B., Bloom, S. R. (2005). Appetite control. J Endocrinol.184(2):291– 318. [PubMed: 15684339]

Wren, A. M., Bloom, S. R. (2007). Gut hormones and appetite control. Gastroenterology.132(6), pp 2116– 2130.

Valassi, E., Scacchi, M., Cavagnini, F. (2008). Neuroendocrine control of food intake. Nutr Metab Cardiovasc Dis. Feb;18(2):158-68.

Xu, A., Tso, A.W., Cheung, B.M., Wang, Y. (2007). Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: a 5-year prospective study, Circulation, 115, 1537-1543.

BÖLÜM 2

İŞ HİJYENİ ALANINDAKİ BİYOLOJİK TEHDİTLER VE SONUÇLARI

Biyolog Nuray AKBULUT[1]

Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ[2]

Prof. Dr. Ergün ERASLAN[3]

[1]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. 195109413@ybu.edu.tr

[2] Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. doztas@ybu.edu.tr

[3] Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. eraslan@ybu.edu.tr

GİRİŞ

Gıda üretilen fabrikalarda, tarımda, sağlık hizmetlerinin verildiği yerlerde, atıkları imha eden fabrikalarda, arıtma tesislerinde, kanalizasyon işlerinde hayvanlarla veya hayvan kaynaklı ürünlerle çalışılan işyerlerinde başta olmak üzere birçok işyerinde çalışanlar biyolojik etkenlere maruz kalmaktadır. Bu işyerleri Biyolojik Etkenlere Maruziyet Risklerinin Önlenmesi Hakkında yönetmeliğe tabidir. Bu yönetmeliğe göre bitkiler, hayvanlar veya insan vücuduna solunum, sindirim ya da mukoz membranlar yoluyla girebilen; enfeksiyona, zehirlenmeye veya alerjiye yol açan hücre kültürleri, virüsler, bakteriler, mantarlar, insan endoparazitleri ve bunların toksinlerini içeren mikroorganizmalar biyolojik etkenler olarak tanımlanmaktadır. Bunlar meslek hastalıkları sınıflandırmasında D grubu mesleki bulaşıcı hastalıklar başlığı altında incelenmektedir. Yönetmelik kapsamında işveren bu tehlikelere maruziyetin önlenmesi ve korunma amacıyla bazı çalışmalar yapmakla yükümlüdür. Ocaktan (2020), çalışmasına göre, bu çalışmalar yönetsel, tıbbi ve teknik boyutta incelenmektedir: Yönetsel boyut, maruz kalan kişi sayısını sınırlandırmayı, çalışanlara eğitim vermeyi, çalışma süresini sınırlandırmayı, özel durumlarda çalışanların bilgilendirilmesini, ikame yapılmasını, kaza önleme planları yapılmasını içeren güvenlik kültürü oluşturmayı, politikaları ve çalışma sistemi oluşturmayı kapsamaktadır. Tıbbi boyut; iş hekimliğinin çalışmalarını kapsamakta olup; hastalıkların teşhisi tedavisi ve koruma basamaklarını içermektedir. Bu çerçevede işe giriş

muayenesi ve sağlık gözetimi programı yürütülmektedir. Teknik boyut ise “iş hijyeni” ve “iş güvenliği” çalışmalarını içermektedir.

Encyclopaedia of Occupational Health & Safety (2012), tarafından gerçekleştirilen araştırmaya göre iş hijyeni, işyerinde çalışanların sağlığı bozan işyeri ortamı koşullarını gözlemleyen, değerlendiren ve kontrol altına alan bilimdir. Bu anlamda iş hijyeni kapsamında yapılacak çalışmalar ile meslek hastalıklarına karşı tehlikeler öngörülmekte, değerlendirilmekte ve alınacak önlemler belirlenerek tüm tehlikeler minumum düzeye getirilmektedir. İşverenin iş kollarına göre karşı karşıya kalabileceği biyolojik tehlikeleri tanıması bu tehlikeleri yönetebilmesi açısından önemlidir. Bu amaç doğrultusunda iş hijyeni ve D grubu: mesleki bulaşıcı hastalıklar ile ilgili literatür taraması yapılmış; bu alanlarda yayınlanmış mevcut çalışmaların sentezlenmesiyle bu derleme çalışması hazırlanmıştır. Böylece mesleki bulaşıcı hastalıklar, iş hijyeni bakış açısıyla irdelenmiş ve işverene sunulmuştur. Çalışmada biyolojik tehlikeler bakteriler, virüsler, riketsiyalar, mantarlar ve parazitler olarak sınıflandırılmış ve bu mikroorganizmalara maruziyet sonucu ortaya çıkabilecek meslek hastalıkları ele alınmıştır. Buna göre;

1. Bakteriler: Şarbon, brusella, erisipeloid, leptospira, tüberküloz, tularemi tetanoz hastalığına,
2. Virüsler: Viral hepatitlere ve kuduza
3. Klamidya ve riketsiyalar: Ornitozis, Q humması, kene ısırığı hastalığına,

4. Mantarlar: Kandida, aspergillus hastalığına,
5. Parazitler: Şistozoma hastalığına neden olabilmektedir (Berk, Ünal, Ergun, Vidinli ve Kaplan, 2015).

Bu gruplara göre mesleki bulaşıcı hastalıklar irdelenirken: Hangi işkollarında hangi bulaşıcı hastalıklara maruz kalınmaktadır? Ortaya çıkan hastalıkların şiddeti nedir? sorularına cevap aranmış; mikroorganizmaların bulaş yolları, risk düzeyleri ve kontrol önlemleri tanımlanmıştır. Sonrasında mühendislik, yönetsel ve kişisel koruyucu donanımlar "Biyolojik Etkenlere Maruziyet Risklerin Önlenmesi Hakkında Yönetmelik" kapsamında ele alınmıştır. Çalışmanın sonunda bu yönetmeliğe tabi olan işyerlerinde biyolojik risk analizi yapılmasının önemi vurgulanmıştır.

1. BİYOLOJİK TEHLİKE

Vücuda deriden absorbsiyonla, hayvan ısırıkları ya da perkütan yaralanma ile; mukoz memranlardan enfekte materyallerin teması ile; havadan enfekte aerosollerin teneffüs edilmesi ile, ağızdan enfekte olmuş besinlerin sindirimi ile girebilen virüs, mantar ve bakteri, diğer mikroorganizmalar ve bunların toksinlerini kapsayan canlı veya canlıların ürünü olan organizmalar "biyolojik etken ya da biyolojik tehlike" olarak tanımlanmakta olup; bu etkenler insan sağlığı üzerinde hafif veya ölüme kadar gidebilen zehirlenmelere, alerjik reaksiyonlara ve enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Bu organizmalar genellikle toprak, su, hayvan ve bitki gibi çevrelerde bulunmaktadır (Osha, ty.).

Pandemi dönemleri hariç normal dönemlerde global dünyada yılda 320 bin işçi bakteriyel, viral, zootik ve vektörlere bağlı enfeksiyon hastalıkları nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Yılda 5000 kişi Avrupa da biyolojik etmenlere bağlı olarak ölmekte, bu ölümlerin %0,8'i mesleki bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Bu ölümlerin %65,21'i sağlık çalışanlarında ortaya çıkmaktadır (Corrao, Mazzotta, La Torre ve De Giusti, 2012). Mesleki hastalıkların bildirimleri arasında biyolojik etkenlere bağlı bildirimler üçüncü sırada yer almaktadır (Work-Related Infectious and Parasitic Diseases Australia, 2006'dan aktaran Zencir, 2014). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından açıklanan verilere göre iş sırasında hepatit maruziyetinin oranı başka sebeplerde dahil ortaya çıkan hepatit hastalarının %40'ını oluşturmaktadır (Ahn ve Ahn, 2008'den aktaran Zencir, 2014). İşle ilgili maruziyetin çoğunluğunu ise sağlık çalışanları oluşturmaktadır. Bu oran pandemi dönemlerinde yüksek insidanstan sorumlu tutulmaktadır (Haagsma, Tariq, Heederik ve Havelaar, 2012'den aktaran Zencir, 2014). İnfeksiyon hastalıkları sağlık çalışanları arasında en sık karşılaşılan mesleki ölüm nedenidir (Sepkowitz ve Eisenberg, 2005'den aktaran Koruk vd., 2014).

2. BİYOLOJİK TEHLİKELERİN RİSK DÜZEYİ

Biyolojik etkenler, Biyolojik Etkenlere Maruziyet Risklerinin Önlenmesi Hakkındaki Yönetmelik'te 4 grup altında sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma Tablo1'de verilmiştir.

Tablo 1: Mikroorganizmaların Risk Gruplarına Göre Sınıflandırılması

Grup-1	Bireysel ve toplumsal riski olmayan mikroorganizmalar (Bacillus subtilis, Escherichia coli K12 gibi) yer almaktadır.
Grup-2	Korunma/tedavi yolları bilinen ve topluma yayılma riski sınırlı olan mikroorganizmalar yer almaktadır. Birçok mikroorganizma bu gruptadır.
Grup-3	Neden olduğu hastalıklara karşı korunma/tedavi yolları bilinen ancak kişilerde ciddi hastalıklar yapabilen; toplumda yayılma riski yüksek olan hastalık etkenleri bu grupta yer almaktadır.
Grup-4	Neden olduğu hastalıklara karşı korunma/tedavi yolları bilinmeyen; kişilerde ciddi hastalıklar yapabilen; toplumda yayılma riski yüksek olan hastalık etkenleri bu grupta yer almaktadır.

Kaynak: Ceyhan, İ. (2005). 4.Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi. Ankara.

3. İŞ HİJYENİ UYGULAMA BASAMAKLARI

İş hijyeni uygulama basamakları biyolojik etken grupları altında ele alınmakta; ilk bölümde "tehlikelerin tanımlanması ve tehlikelerin değerlendirilmesi" başlığı; ikinci bölümde ise "tehlikelerin kontrol altına alınması" başlığı yer almaktadır.

3.1. Tehlikelerin Tanımlanması ve Tehlikelerin Değerlendirilmesi

Çalışmada sırasıyla bakteriyel hastalıklar, viral hastalıklar, klamidya ve riketsiyaların neden olduğu hastalıklar, mantarların neden olduğu hastalıklar ve paraziter hastalıklar başlıkları altında iş hijyeni uygulama basamakları irdelenmiştir. Buna göre "tehlikeler tanımlanması" başlığı altında hangi işler sırasında mevzu olan meslek hastalığına maruz kalınabileceği ve hastalığın vücuda etkileri ele alınmıştır. "Tehlikelerin değerlendirilmesi" başlığı altında ise tehlikelerin bulaş yolları, risk düzeyleri ve kontrol önlemleri ele alınmıştır. Çalışmada verilen mikroorganizmaların risk düzeyleri "Biyolojik Etkenlere Maruziyet Risklerinin Önlenmesi Hakkında" yönetmeliğinde yer almaktadır.

3.1.1. Bakteriyal Hastalıklarda İş Hijyeni Basamaklarının Uygulanması

a) Şarbon

Tehlikelerin Tanımlanması

Berk vd. (2015), çalışmasına göre, mesleki maruziyet deri ya da solunum yoluyla olmaktadır. Deri yoluyla bulaş, enfekte hayvanların deri, yün, kemikleriyle uğraşma sırasında, solunum yoluyla bulaş kontamine yünle uğraşma sırasında olmaktadır. Veterinerler, çiftçiler, yün ve deri işçileri bu hastalık açısından riski yüksek meslek gruplarıdır.

Mesleki Riskler

Aynı çalışmaya göre şarbona neden olan Bacillus anthracis'in sporları toprakta uzun süre kalabilmektedir. Rezervuarı evcil çiftlik hayvanlarıdır. Deri yoluyla alındığında lokal olarak gelişen papül büyüyerek karakteristik siyah ülsere (kutanöz şarbona) dönüşmektedir. Hastalık lokal olarak ortaya çıktığı için tedavi edilirse iyileşmektedir. Tedavi edilmezse bakteriyemi, menenjit ve ölüme kadar ilerlemektedir. Bakteri solunum yoluyla alındığında pulmoner şarbon ortaya çıkmaktadır. Madigan, Martinko, Bender, Buncley ve Stahl (2015), çalışmasına göre endosporların solunmasıyla lenf düğümlerinde ve lenfatik dokularda gelişmesi boğaz ağrısı, ateş ve kas ağrılarına yol açmaktadır. Gelişen kan zehirlenmesinin ardından birkaç gün içinde

solunum güçlüğü ve sistemik şok ortaya çıkmaktadır. Tüm belirtilerin büyük oranda görüldüğü vakalarda tedaviye başlanmazsa ölüm oranı %100'ü bulmaktadır. Bugün çok nadir görülmektedir. Berk vd. (2015), çalışmasına göre, gastrointestinal şarbon hastalığında kusma, karın ağrısı ile birlikte ishal görülmektedir. Bunlardan pulmuner şarbon ve deri şarbonu öldürücüdür.

Tehlikelerin Değerlendirilmesi

Bulaş Yolu: Hasarlı ciltten bulaş oranı yüksek olup ağızdan ve solunumla alınması nadirdir. Ağızdan alınması enfekte etin yenilmesi ile olmaktadır (İş yeri hekimliği, 2004'den aktaran Coşar, 2012). Biyolojik silah olarak şarbon etkeni kullanılmıştır (Berk vd., 2015).

Risk Düzeyi: Bacillus anthracis bakterisinin risk düzeyi 3'tür.

Kontrol Önlemleri: Maruziyet riski olan meslek gruplarında çalışanlara aşılama yapılmalıdır. Şarbon hastalığı bulaştırabilme riski olan deri, yün, kıl gibi hayvansal maddeler temizlenip sterilize edilmeli, yıkanıp kurutulmalı ve depolarda saklanmalıdır. Aspirasyon sistemi kullanılarak atıklar imha edilmeli veya antiseptik maddelerle yıkandıktan sonra yakılmalıdır. Depoların temizliğine özen göstermelidir. İşçilerin kişisel temizliğine dikkat etmeleri sağlanmalı; kişisel koruyucu donanımlar verilmelidir (İş yeri hekimliği, 2004'den aktaran Coşar, 2012).

b) Brucelloz

Tehlikelerin Tanımlanması

Brucella melitensis, günümüzde de görülen bir hastalık etkeni olup, Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde, Kuzeybatı Asya ve Latin Amerika'nın bir parçasında görülen endemik koyun ve keçi zoonozudur (Massis vd., 2019). Brucella abortus sığırları; Brucella canis köpekleri enfekte ederken, Brucella suis domuzları enfekte etmektedir. Risk grubundaki meslekler çiftçiler, veterinerler, kasaplar ve laborantlardır (Young, 1983'den aktaran Özcan ve Şahin, 2012). Hastalık nedeniyle hayvanlarda genital organ infeksiyonları, yavru atma, kısırlık, ortaya çıkabilmekte ve süt veriminin azalmasına neden olmaktadır (Aydın, ty.).

Mesleki Riskler

Karaciğer, dalak büyümesi, lenf nodu iltihabı, venöz ya da arteryöz kanamalar, kronik akciğer iltihabı, kalp ve kapakçıklarının iltihabı, beyin iltihabı görülebilmektedir (Berk, Önal ve Güven, 2011).

Tehlikelerin Değerlendirilmesi

Bulaş Yolu: Hayvanın abort materyali, kan veya idrarının bütünlüğü bozulmuş cilt ya da mukoza ile teması ile; infekte aerosollerin inhale edilmesi ile maruziyet söz konusudur (Leggat, Smith ve Speare, 2009'dan aktaran Dirgen-Çaylak, Sözen, Aksözek ve Çitil, 2015). Veterinerlerde kesici delici alet yaralanmalarına bağlı brucelloz

vakaları bildirilmiştir. Mesleki seroprevalansını %11,8 olarak saptamalarını brucella aşısının uygulamaları sırasında iğne batmasına ve doğum sayısının artışına bağlamışlardır (Kutlu vd., 2014'den aktaran Dirgen-Çaylak vd., 2015). Laboratuvarlarda çalışmaya bağlı ortaya çıkan enfeksiyonların incelendiği bir raporda brucella laboratuvar kaynaklı enfeksiyon (LKE) etkeni olarak 2. sırada yer almıştır (Belçika Halk Sağlığı Enstitüsü, 2012'den aktaran Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları, 2014).

Risk Düzeyi: Brucella, Brucella canis, Brucella melitensis, Brucella cuis bakterilerilerinin risk düzeyi 3'tür.

Kontrol Önlemleri: Bulaş yolu mukozalar ise koruyucu gözlük ve maske kullanımı önerilmektedir (Scheftel vd., 2010'dan aktaran Dirgen-Çaylak vd., 2015). Ayrıca yavru atma, interfelite görülen hayvanların veteriner kontrolünden geçmesi aksatılmamalıdır.

c) Erizipeloid

Tehlikelerin Tanımlanması

Erizipeloide neden olan etmen Erysipelothrix rhusiopathiae'dir Erizipeloid genellikle hayvanlarla çalışan çiftçileri kasapları, aşçıları, market çalışanlarını, balıkçıları veya veterinerleri etkilemektedir (Berk vd., 2015).

Mesleki Riskler

Üç farklı klinik formu mevcuttur. 1. Etken, morumsu yükselmiş bir kenara sahip, parmak veya ellerde bir enflamatuar deri lezyonu oluşturmaktadır. Lezyon ağrılı, kaşıntılı olup, yanma veya zonklama hissine sebep olmaktadır. Yavaş yayılma eğilimindedir. 2. Sistemik semptomlar ile yaygın cilt enfeksiyonuna sebep olabilmektedir. 3. Nadiren yayılabilmektedir. Yayılırsa, kalbin astarı enfekte olabilmektedir. Bu duruma endokardit denilmektedir (Hasçelik, 2002'den aktaran Ağalar, Aydos ve Gürdal, 2005).

Tehlikelerin Değerlendirilmesi

Bulaşma Yolu: Kümes hayvanları, kuzu, buzağı, buzağı, balık bulaşmaya neden olan hayvanlardır (Topçu vd.., 2002; Ağalar vd., 2005'den aktaran Budağ, 2011). Etken, kontamine hayvansal ürünlerin veya toprağın işlenmesi sırasında hasarlı ciltten bulaşmaktadır.

Risk Düzeyi: Erysipelothrix rhusiopathiae bakterisinin risk düzeyi 2'dir.

Kontrol Önlemleri: Balık veya etle çalışırken veya hazırlarken eldiven kullanılması, kişisel hijyen kurallarına dikkat edilmesi, koruyucu bot kullanılması önemli önlemlerdir. Hayvanların aşılanması, enfekte olmuş su kaynaklarının arıtılması önerilmektedir (Berk, 2015).

d) Leptospiroz

Tehlikelerin Tanımlanması

Balıkçılar, mezbaha işçileri, madenciler, kanalizasyon işçileri, veterinerler, askerler, çiftçiler, pirinç tarımı yapanlar yüksek riskli gruplardır (Berk vd., 2015). Gelincik, fındık, lağım fareleri, tilki, çiftlik hayvanları ve köpekler enfeksiyonun taşıyıcılarıdır.

Mesleki Riskler

Leptospira interrogans'ın ülkemizde hastalık yapan 7 serotipi bulunmaktadır. Bunlardan bazıları L. canikola; L. pomonadır (Şimşek, 2015). %90 olguda hafif, ateşli bir hastalık şeklinde gelişirken; %10 olguda Weil hastalığı şeklinde gelişmektedir. Bu olgularda ateş, kanama, sarılık, böbrek yetmezliği ve nörolojik bulgular gelişmektedir (Levett, 2001'den aktaran, Sünbül, 2006).

Tehlikelerin Değerlendirilmesi

Bulaş Yolu: Enfekte olmuş hayvanın idrarı ile kirlenmiş sularla mukoz membranların ya da hasarlı derinin teması yoluyla; infekte olmuş hayvanların etlerinin tüketilmesi yoluyla; kontamine partiküllerin inhalasyonu yoluyla insanları enfekte edebilmektedir (Kelley, 2004'den aktaran Sünbül, 2006).

Risk Düzeyi: Leptospira interrogans'ın risk düzeyi 2'dir.

Kontrol Önlemleri: Genel hijyen kurallarına uyulması, kişisel koruyucu giysilerin kullanımı ve riskli meslek gruplarına eğitim verilmesi, kemirgenlerle etkin mücadele ve çiftlik hayvanlarının aşılanması alınabilecek önlemlerdir. İnsanlar için etkili bir aşı bulunmamaktadır (Berk vd., 2015).

e) Tüberküloz

Tehlikelerin Tanımlanması

Dahiliye doktorlarında, göğüs hastalıkları uzmanlarında tüberküloz (tbc) riski yüksektir (Gieseler, Nelson, Crispen ve Moses 1986'dan aktaran Enginyurt, 2016). Patologlar ile diğer laboratuvar çalışanlarında tbc bulaşması açısından risk grubunu oluşturmaktadır (Sugita, Tsutsumi, Suchi, Kasuga ve Ishiko 1990'dan aktaran Enginyurt, 2016). Göğüs hastalıkları çalışanlarına yapmış oldukları tüberkülin testi sonuçları tbc enfeksiyon riski göğüs hastalıkları hastanesi çalışanlarında 7.4 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (Demir, Tuncay, Yentürk ve Kanmaz, 2014). Silika maruziyeti olanlarda tbc hastalığı yüksek oranda görülmektedir. Tbc tedavisi henüz bulunmadığı zamanlarda silikozis hastaları tbc hastalığı nedeniyle hayatlarını kaybetmişlerdir (Berk vd., 2015). Bir çalışmada ilk 10 LKE'den 199 olguyla Mycobacterium tuberculosis birinci sırada yer almıştır (Harding ve Byers, 2006'dan aktaran Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları, 2014).

Mesleki Riskler

Tbc geçiren hastalardan geçen damlacıkların solunmasıyla mycobacterler tüberküllerdeki makrofajlar içinde granülomlar oluşturarak üremekte ve hastalık kontrol edilmezse akciğer dokusunda yoğun harabiyete neden olmaktadır. Bu evreye ulaşırsa ölüm gerçekleşmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunda ilk enfeksiyon belirti vermeden geçirilmekte ve bu durum ömür boyu bağışıklığa neden olmaktadır (Madigan vd., 2015).

Tehlikelerin Değerlendirilmesi

Bulaşma Yolu: Tbc hastasının çevreye yaydığı tükürük salgısının suyunun buharlaşması neticesinde 1-3 mikron çaplı basilin sağlam kişi tarafından inhalasyonuyla bulaşmaktadır.

Risk Düzeyi: Mycobacterium tuberculosis basilinin risk düzeyi 3'dür.

Kontrol Önlemleri: Tbc hastalarının muayene ve tedavi edildiği yerlerde, bekleme ve gözlem odasında negatif basınçlı havalandırma, yüksek etkili partikül hava filtresi HEPA ya da ultraviyole mikrop öldürücü ışın uygulanması alınabilecek önlemlerdir (ultra-violet germicidal irradiation-UVGI) (Nardell EA., 1998'den aktaran Enginyurt, 2016).

f) Tularemi

Tehlikelerin Tanımlanması

Orman çalışanları, avcılar maruz kalmaktadır (Richard ve Oppliger, 2015). Ayrıca çiftçiler ve veterinerler yüksek risk grubundaki mesleklerdendir. Bir çalışmada 10 LKE etkeni sıraladığında 6 olguyla %2 oranla Francisella tularensis 5. sırada yer almıştır (Belçika Halk Sağlığı Enstitüsü, 2012'den aktaran Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları, 2014).

Mesleki Riskler

"Tavşan ateşi" veya "geyik sineği ateşi" olarak da bilinen tularemi, Francisellatularensis bakterisinden kaynaklanmaktadır.
Maruz kalma, ciddi ve bazen ölümcül bir hastalığa yol açabilmektedir. Penn (2015), çalışmasına göre, 6 ayrı formda ortaya çıkabilmektedir. Ülseroglandüler, glandüler, okülоglandüler, faringeal, tifo ve pinomonik tifodur. Pinomonik ve tifodial pnömoni tulareminin biyolojik silah olarak kullanılmasından kaynaklanmaktadır.

Tehlikelerin Değerlendirilmesi

Bulaşma Yolu: Neredeyse tüm tularemi vakaları kırsal alanlarda meydana gelmektedir Enfekte kenelerin, sivrisineklerin ve ısırgan sineklerin ısırıklarıyla veya enfekte kemirgenlerin, tavşanların işlenmesi sırasında enfekte olunabilmektedir. Daha az yaygın olarak, tularemi, kontamine yiyecek veya suyun yutulması ile maruz

kalınabilmektedir. Biyolojik silah olarak üretilen formların solunması yolu ile bulaş olabilmektedir. İnfeksiyöz doz giriş yoluna bağlı olarak değişmektedir. Deri ya da solunum yoluyla alındığında infeksiyöz dozu 10 ya da 50 organizma; yiyecek yoluyla ağızdan alındığında yüz milyon organizmadır (Penn, 2015).

Risk Düzeyi: Francisella tularensis (Tip A) risk düzeyi 3**,** Francisella tularensis (Tip B) risk düzeyi 2'dir.

Kontrol Önlemleri: OSHA'ya göre, işçiler, keneler kan besleme sinekleri tarafından ısırıklardan ve vahşi hayvan dokusuna dokunmaktan kaçınmalıdır. Tularemi vakaları, ölümleri önlemek için derhal teşhis ve tedavi gerektirmektedir. Penn (2015), çalışmasına göre, bu bakteriye karşı aşı bulunmamaktadır. İnsandan insana geçmemektedir. Önlemler açısından laboratuvarlarda standart uygulamalar yeterlidir. Laboratuvar personeli tularemia hakkında bilgilendirilmelidir.

g) Tetanoz

Tehlikelerin Tanımlanması

Bir çalışmada da risk grubu olarak aldıkları: sanayi işçilerinde % 74, inşaat işçilerinde % 44, çiftçiler de % 31, diğer meslek gruplarında ise % 49 oranında seropozitiflik saptamışlardır (Papilla vd., den aktaran Altındiş ve Aktepe, 2002). Ayrıca danışma laboratuvarlarında bu etkene maruz kalınabilmektedir (Berk vd., 2011).

Mesleki Riskler

Yaraya Clostridium tetani bakterisinin toksini girdiğinde, sinir sisteminde inhibitör sinyal moleküllerin salınmasını etkileyerek istemli kaslarda (yüz, çene kasları) felçlere neden olmaktadır. Genellikle ölüm solunum yetmezliği nedeniyle meydana gelmekte ve ölüm oranı rapor edilmiş vakaların%10'u kadar olmaktadır (Madigan vd., 2015).

Tehlikelerin Değerlendirilmesi

Bulaşma Yolu: Hasarlı derinin dışkı, ağaç, yol tozu, toprakla, kontamine eşyalarla oluşan yaralar; hayvanlarla temas sonucu (örneğin ısırıklar) maruziyet olabilmektedir (Berk vd., 2011). Organizma esas olarak toprakta, insan, çiftlik hayvanlarının bağırsağında, dışkı ile kontamine olmuş sularda ve topraklarda üreyebilmektedir. Sporlu bir bakteri olan Clostridium tetani hasarlı ve nekrotik dokuları kullanarak bulaş yolu oluşturmakta ve etkenin enfekte olduğu bölgede çoğalarak toksin üretmektedir (Bleck, 1991'den aktaran Öncü, 2008). Bu yaralanmalar hayvan ısırıkları, toprakla kontamine olmuş aletlerle yaralanmalar, cerrahi müdaheleler, çivi, diken, kıymık batmaları, yanıklar, kesikler, delinme, nedeniyle olabilmektedir (Christenson ve Bottiger 1987; Bleck 2000'den aktaran, Öncü, 2008).

Risk Düzeyi: Clostridium tetani risk düzeyi 2 ve toksik etkisi olan bir bakteridir.

***Kontrol Önlemleri*:** Risk taşıyan meslek gruplarında aşılama programı uygulanmalıdır.

3.1.2. Viral Hastalıklar Kontrolünde İş Hijyeni Uygulama Basamakları

a) Viral Hepatitler

Tehlikelerin Tanımlanması

Hadler vd. (1985), 5 ayrı hastanede çalışanlar arasında hepatit B prevelansı ile mesleksel ilişkiyi araştırmışlar ve kanla temas sıklığı ile hepatit B prevelansı arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Hastanelerde kesici delici alet yaralanmaları oranlarının incelendiği bir araştırmada kesici-delici yaralanmaların yaklaşık %11'i laboratuvarlarda gerçekleşmekte olup bu yaralanmalarda %1.5-2.5 oranında hepatit C ile maruziyet ve %10-30 hepatit B maruziyeti söz konusudur (Kişioğlu vd. 2002'den aktaran Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları, 2014). Kan ve diğer vücut sıvıları ile temas riskinin incelendiği bir çalışmada bir yıl içinde laboratuvar çalışanlarının mukoza yoluyla bulaş riski %15.7; deri yoluyla bulaş riski %28, 2 oranında saptanmıştır. Perkütan yaralanmalarda en sık hepatit B, Hepatit C, Hepatit D ve HIV gibi kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar ortaya çıkmaktadır.

Mesleki Riskler

Hepatit B çoğunlukla karaciğer yetmezliği ve ölümle sonuçlanmaktadır. Hepatit C başlangıçta hafif ve belirsiz bir hastalık olarak ortaya çıkarken, bireylerin %85'inde kronik hepatit gelişmekte, karaciğer hastalıkları ve siroza yol açabilmektedir. Enfekte kişilerin %3-5'inde kronik enfeksiyon karaciğer kanserine dönüşmektedir. Primer enfeksiyondan sonra kanser gelişimi için gerekli yataklık dönemi yıllarca sürebilmektedir. Hepatit A karaciğer hasarı bırakmamaktadır. Nadiren de olsa daha önce karaciğer hastalığı olanlarda ve 50 yaş ve üstünde karaciğer yetmezliğine neden olabilmektedir (Berk vd., 2015).

Tehlikelerin Değerlendirilmesi

Bulaşma Yolu: Madigan (2015)'a göre Hepatit A besinlerle, Hepatit E su ile geçerken Hepatit B kan ve vücut sıvılarının kanla teması ile geçmektedir. Hepatit B kan nakli ya da enjekte kanla bulaşık, derialtı enjektörlerinin ortak kullanılması sonucu bulaşmaktadır Hepatit B, perkütan yaralanma, hasarlı deriden ya da mukoza yoluyla, enfekte olmuş yüzeye dokunma sonrası elin ağza götürülmesi, ya da mukozalara dokunma ile olmaktadır. Hepatit C ve hepatit D parenteral yolla bulaşmaktadır. Ancak Hepatit D hatalı bir virüs olup kapsid kendi kılıfı içinde genlerden yoksun olduğundan Hepatit B ile birlikte üremektedir.

Risk Düzeyi: Hepatit A virüsünün risk düzeyi 2 iken; Hepatit B, Hepatit C ve Hepatit D virüsünün risk düzeyi 3'dür.

Kontrol Önlemleri: Laboratuvar çalışanları için biyogüvenlik düzeyine uygun olarak laboratuvarlarda mühendislik, yönetsel ve kişisel koruyucu önlemler alınmalıdır. Özellikle iğne ve sivri uçlu alet batmalarına etkili koruyucu önlemler tanımlanmalıdır. Her uygulamanın ayrı ayrı biyolojik risk analizi yapılarak alınacak önlemler tekrar tekrar düzenlenmeli, laboratuvar personeline biyogüvenlik eğitimi verilmelidir (Akbulut, 2019). Tüm sağlık merkezlerinde iş sağlığı ve güvenliği birimlerinin kurularak aşılama, tarama, biyolojik izlem yapılması, işe giriş ve periyodik muayenelerin yapılması, sağlık kayıtlarının tutulması sağlanmalıdır (Koruk vd., 2014).

b) Kuduz

Tehlikelerin Tanımlanması

Evans, Horton, Easton, Fooks ve Banyard (2012), çalışmasında yılda 24 bin, 93 bin arasında insan ölümüne neden olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl kuduz hayvanlar ve insanlar arasında potansiyel olarak bulaşıcı olduğundan şüphelenilen 10 milyon temaslı insan bulunmaktadır. Özsoy, Yakıştıran ve Özkan (2002), çalışmasına göre ülkemizde ise her yıl yaklaşık 82 000 vaka görülmekte ve yaklaşık beş kişi kuduzdan kaybedilmektedir. Berk vd. (2011), çalışmasına göre laboratuvar çalışanları, tarım çalışanları, ormancılık işleri ile uğraşanlar, veterinerler yüksek risk grubundadır.

Mesleki Riskler

Aynı çalışmaya göre bu hastalık etkeni merkezi sinir sistemi hasarına neden olmaktadır. Bilinci açık hastanın dokulardan ve organların oksijensiz kalmasıyla ölümü ya da koma halinde ölümü gerçekleşmektedir.

Tehlikelerin Değerlendirilmesi

Bulaşma Yolu: Çakal, köpek, kurt gibi hayvanlarda çoğunlukla görülmekle birlikte sıcak kanlı hayvanlar enfekte olabilmektedir. Kuduz virüsü hayvanların gözyaşı, idrar gibi tüm vücut sıvılarında bulunmaktadır (Özsoy vd., 2002). Bulaşma bu sıvıların cilt yaraları ile teması ile; enfeksiyöz hayvanın ısırığı ile; salyalarla kontamine olmuş cisimlerin hasarlı deri ile teması ile; kontamine çiğ et ile beslenme ile gerçekleşmektedir (Berk vd., 2011).

Risk Düzeyi: Rabies virüsü risk düzeyi 3 grupta ve Rhabdoviridae ailesinde sınıflandırılmaktadır.

Kontrol Önlemleri: Doğal korkusu bulunmayan vahşi hayvanlara, sıra dışı davranan evcil hayvanlarına ve ölü bulunan hayvanlara temastan sakınılmalı; evcil hayvanlarının, yaban hayvanlarının (tilkilerin) ve çiftlik hayvanlarının aşılanmasına dikkat edilmelidir (Berk vd., 2011).

c) Covid 19

Tehlikelerin Tanımlanması

Occupational Safety and Health Administration, (2020)'a göre coronavirüs disease 2019 (Covid19) SARS CoV-2 virüsünün neden olduğu solunum sistemi hastalığıdır. Burdorf, Porru ve Rugulies (2020), çalışmasında, dünya çapında pandemiye neden olan SARSCoV-2 salgının kaynağı olan Wuhan kentinde başlayan hastalığın ilk kanıtları koronavirüs enfeksiyonlarının %4'ünün sağlık personelinde ortaya çıktığını ve sağlık personeli içinde 5 ölüm olayının kayda alındığını göstermiştir. Bu hastalıktan Avrupa' da en çok etkilenen ülke olan İtalya'da 26 Mart 2020 tarihinde 5000 sağlık çalışanında koranavirüs pozitif tespit edilmiş ve kırktan fazla kişi hayatını kaybetmiştir. Balcı ve Göçeoğlu (2020), çalışmasına göre, tüm dünyada ve ülkemizde sağlık çalışanları enfeksiyonun bulaşı açısından en riskli meslek üyeleri olmakla birlikte kuryeler, şoförler, polisler, jandarmalar, taşımacılık, koruyucu ve destek hizmetleri gibi sektörlerde çalışanlarda da maruziyet söz konusudur.

Occupational Safety and Health Administration, (2020) çalışmasında çalışanların virüsle karşılaşma risklerine göre maruz kalım düzeyleri kategoriler halinde tanımlanmıştır:

Buna göre; birinci basamak süreçlerinde, hasta muayene işlemlerini yürüten doktor; hasta bakım işlemlerini yürüten hemşire, hasta transport işlemlerini yürüten paramedik, ambulans ve acil bakım

teknisyeni çok yüksek risk altındadır. İkinci ve üçüncü basamak süreçlerinde ve özellikle pandemi kliniklerinde çalışan: hasta muayene ve tedavi prosedürlerini yürüten doktor, hasta bakım prosedürlerini yürüten hemşire, hasta karşılama triaj prosedürlerini yürüten paramedik, acil servis muayene/girişim işlemlerini yürüten acil tıp asistanı, acil servisten transport süreçlerini yürüten taşıma personeli gibi sağlık çalışanları SARS Co-2 maruz kalım açısından çok yüksek riskli gruplardır. Bunun dışında yakın temaslı, bilinen ya da şüphelenilen vakalardan numune toplama, işleme (laboratuvar personeli); otopsi işlemlerini içeren iş kolları (morg çalışanları) aerosol üreten prosedürleri yerine getiren iş kolları çok yüksek risk grubundadır.

Yakın temaslı fakat aerosolize olmayan süreçlerde şüphelenilen hastalara maruz kalan sağlık çalışanları yüksek riskli grupta yer almaktadır. Bilinen veya şüphelenilen COVID-19 hastalarını taşıyan ambulans operatörleri; hastası in COVID-19 insanların cesetlerini hazırlamakla çalışan morg işçileri yüksek riskli gruptadır.

Orta riskli gruptaki işkolları bilinmeyen ancak şüphelenilen hastalarla sık, yakın temas (2 metre içinde) gerektiren işleri veya temaslı orta düzeyde maruz kalım işlerini içermektedir. Genel halkla temas halinde olan işkolları okullar, bankalar, PTT'ler, marketler gibi nüfus yoğunluğu yüksek çalışma ortamları hastalığa maruz kalım açısından orta riskli işkollarını içermektedir. Kamu çalışanları az riskli grupta yer almaktadır.

Mesleki Riskler

Tipik klinik belirtileri ateş, öksürük, kas ağrısı ve nefes darlığıdır. Daha kritik hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromu nedeniyle ciddi komplikasyonlar seyredebilmekte ve periferik kan lenfositlerinde azalma görülmektedir. Bu hastalarda bağışıklık hücrelerinin akciğer hücrelerine sızıp sızmadığı ve akciğerlerde kalıcı lezyonlara neden olup olmadığı belirsizdir (de Wit, van Doremalen, Falzarano ve Munster 2016'dan aktaran Chen vd., 2020). Bu nedenle hastalığın klinik patogenezini ortaya çıkarmaya yardımcı olabilecek 2019-CoV'ye karşı akciğer mikro çevresini ve bağışıklık tepkilerinin haritasını anlamak önemlidir. Wuhan kentinde bu hastalığın tespit edildiği 99 hasta üzerinde yapılan araştırmada hastalardan %75'inde akciğerlerde bilateral pnömoni; 14 hastada çoklu beneklenme; yer camı opaklığı ve bir hastada pnömotoraks görülmüştür. Bu hastaların %51 kronik bir hastalığı bulunmaktadır. 17 hastada akut solunum sıkıntısı sendromu gelişmiş ve bunların arasından 11 hasta kısa sürede kötüleşerek çoklu organ yetmezliğinden hayatını kaybetmiştir (Chen vd., 2020).

Tehlikelerin Değerlendirilmesi

***Bulaşma Yolu*:** Solunum yolu enfeksiyonu doğrudan enfekte olan kişiye ya dokunarak ya da kişiden çıkan enfekte damlacıkların düştüğü yüzeylere dokunarak elin ağza burna ya da göze götürülmesi ile bulaşmaktadır (Morawska 2006'dan aktaran Morawska ve Cao, 2020). Yüzeylere yayılmış aerosoller buralarda günlerce stabil kalabilmektedir

(van Doremalen vd., 2020'den aktaran Morawska ve Cao, 2020). Enfekte olmuş kişiden yayılan damlacıklar kendisine yakın olan kişilerde birikebilmektedir. Virüs içerikli büyük damlacıklar emisyon noktasına yakın bir yerde birikirken; daha küçük parçacıklar iç mekanlarda metre ya da on metre uzunluğunda mesafelere seyahat edebilmektedir. Morawska vd., 2009'dan aktaran Morawska ve Cao, 2020). Kişilerin ateş, öksürük, nefes darlığı çektikleri dönemde daha fazla hastalığı bulaştırdıkları düşünülse de insanlar semptom göstermeden öncede hastalığı yaydıklarına dair kayıtlar bulunmaktadır (Occupational Safety and Health Administration, 2020).

Risk Düzeyi: Coranaviridae familyası risk düzeyi 2'dir. Ancak şüpheli ve hasta olduğu bilinen kişiden örnek alma; izolasyon ve PCR işlemleri için biyogüvenlik 3 önlemleri alınmaktadır.

Kontrol Önlemleri: Hastaneler de iç mekanlarda virüs partiküllerinin 10 metreye kadar taşındığı düşünüldüğünde yeterli havalandırma sağlanmasına özen gösterilmelidir. Ayrıca bakımevleri, dükkanlar, ofisler, okullarda, toplu taşımalarda havalandırma uygulamaları gözden geçirilmeli ve ventilasyon maksimize edilmelidir. Ayrıca kişisel koruyucu ekipman (KKD)özellikle solunum maskeleri kullanılmalıdır (Huang vd., 2019; Leung vd., 2020'dan aktaran Morawska ve Cao, 2020). Eller sık sık yıkanmalı ve en az 1 metre kuralına dikkat edilmelidir (WHO, 2020a'dan aktaran Morawska ve Cao, 2020). İşyerlerinde sabuna ulaşılamadığında en az %60 alkolle elleri ovuşturulması önerilmektedir. Ayrıca önlemler esnek

çalışma saatleri, uzaktan çalışma, okulların tatil edilmesi ve evde kalma gibi çalışma kurallarını içermektedir.

Osha, 2020'ye göre çok yüksek riskli pandemi hastanelerinde aerosol üretme prosedürlerinin takip edildiği yerlerde (izolasyon odaları, morglar) negatif basınç havalandırma sistemi yapılmaktadır. Bilinen ve şüphelenilen örnekleri alırken biyogüvenlik 3 önlemlerini alınmaktadır. Şüphelenilen hastalarla 6 fitten daha yakın temasta olan sağlık çalışanları solunum cihazı kullanılmaktadır. Solunum maskesi olarak NIOSH onaylı tek kullanımlık N95tercih edilmektedir. N95 yerine P 99, P 100 filtreli yüz maskesi respiratörü, yarım yüz veya tam yüz solunum cihazı, HEPA filtreli elektrikli hava temizleme respiratörü (PAPR) ya da hava solunum cihazı önerilmektedir. Özellikle aerosol üretme potansiyeli olan işlemler için (invaziv örnek toplama, çalkalama işlemleri için) PAPR veya SAR sağlanmaktadır. Kanla ya da vücut sıvıları ile temas söz konusu ise N95 solunum maskesi önerilmektedir. Solunum cihazının toplu kontaminasyonu önlemek için üstüne yüz siperi takılabilmektedir. Ayrıca cerrahi önlükler, sıvıya dayanıklı tulumlar, koruyucu kıyafetler kullanılmaktadır.

Orta riskli işyerlerinde çalışanlar için maske yanında önlük, yüz siperi, gözlük kullanabilmelidir. İşyerinin risk değerlendirmesine göre kullanılması gereken KKD'ler değişmektedir. Müşterilerle doğrudan temasın olduğu işyerlerinde sürgülü pencere takılması, şeffaf plastik hapşırma koruyucuları önerilmektedir. Eczane gibi yerlerde reçeteler hazır

olduğunda otomatik mesaj atma; yüz yüze iletişimde pencereler ve telefon tabanlı iletişime geçme gibi yönetsel uygulamalar sağlanmaktadır.

3.1.3. Klamidya ve Riketsiyaların Neden Olduğu Hastalıklarda İş Hijyeni Basamaklarının Uygulanması

a) Q humması

Tehlikelerin Tanımlanması

Ankara ilinde veteriner hekim ve teknisyenler üzerinde yapılan çalışmada Q ateşi koruyucu antikor düzeyi veterinerlerde %30,6, veteriner teknisyenlerinde %32 bulunmuştur (Çelebi, 2008). Ayrıca bu hastalığa hayvancılıkla uğraş, çiftlik yaşamı, avcılar maruz kalabilmektedir. Enfekte hayvanların sütünde, idrarında, dışkısında ya da plasentasından bulaş olmaktadır (Aktaş, Barlas, Çelebi ve Demirbilek, 2014).

Mesleki Riskler

Q humması neticesinde endokardit ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca nörolojik sendromlar görülmektedir.

Tehlikelerin Değerlendirilmesi

Bulaşma Yolu: İnsanlarda bu hastalığın ortaya çıkmasının en önemli nedeni kontamine aerosollerin inhale edilmesidir. Bu durum infekte hayvanların vücut sıvıları, dışkıları, sütleri, plasentaları ile çevreye

yayılan kontamine aerosoller nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Arricau-Bouvery ve Rodolakis, 2005'den aktaran Özbey, Kalender ve Muz, 2009). İlkbahar aylarında hastalık insanlarda artmaktadır. İlkbahar döneminde koyun ve keçilerin kırkma ve yavrulama dönemi çevresel kontaminasyona yol açmaktadır. Etken uzun süre canlı kalabilmekte ve rüzgarlarla uzak mesafelere taşınabilmektedir (Hellenbrand, Breuer ve Petersen'den aktaran Özbey, Kalender ve Muz, 2009). Ayrıca kontamine yün ve gübreye dokunmayla insanlar infekte olabilmektedir (Arricau-Bouvery ve Rodolakis, 2005'den aktaran Özbey, Kalender ve Muz, 2009).

Risk Düzeyi: Coxiella burnetii'nin risk düzeyi 3'dür.

Kontrol Önlemleri: Çiftlik ve kesimhane çalışanlarında farkındalık eğitimleri planlanması ildeki hayvan beslenen yerlerde mevzuata uygun önlemlerin uygulanması, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleriyle ilgili önlemlerin alınması sağlanmalıdır. Hayvan düşüklerinde C. Burnetii'nin de araştırılması, hayvanlarda seroprevalans çalışmalarının yapılması Q hummasının önüne geçilmesinde oldukça önemlidir (Aktaş, Barlas, Çelebi ve Demirbilek, 2013).

3.1.4. Mantarların Neden Olduğu Hastalıkların Kontrolünde İş Hijyeni Basamaklarının Uygulanması

a) Candida albicans, Candida tropicalis

Tehlikelerin Tanımlanması

Sağlık hizmetleri, referans merkezleri, sosyal servisler, hidroterapi, balneoterapi, lağım işleri, geri dönüşüm endüstrisi, veterinerlik, hayvan besleme, mikrobiyoloji laboratuvarları, toprak dezenfeksiyonu işlerinde maruziyet riski bulunmaktadır.

Mesleki Riskler

Ener (t.y.), çalışmasında nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarına, kutanöz enfeksiyonlara, mukoza enfeksiyonlarına, üriner sistem kandidozuna neden olmaktadır. Şahiner vd. (2011), çalışmasına göre üç ayrı Candida türünün neden olduğu 26 adet kan dolaşımı enfeksiyonu nöbeti tespit edilmiştir. Bu Candida türleri C.parapsilosis (%38.5), C.tropicalis (%30.8) ve C.albicans (%26.9) ‘dır.

Tehlikelerin Değerlendirilmesi

Bulaşma Yolu: Konakta bağışıklığın yetersizliği durumunda; dermatoz, kronik maserasyon, yaralanma, doku hasarı oluşması nedeniyle enfeksiyon giriş yolu ortaya çıkmaktadır.

Risk Düzeyi: Bu etkenler grup 2 içinde (A: potansiyel alerjenik etkiler) sınıflandırılmaktadır.

Kontrol Önlemleri: Riskli mesleklerin icra edildiği yerlerde nemli ortamlardan kaçınılmalıdır.

b) Aspergillus'un Neden Olduğu Hastalıklar

Tehlikelerin Tanımlanması

Çamaşırhaneler, arşivler, depolar, hububat siloları, çiftçilikte küflenmiş alanlar, fungal kültür üretimi yapılan danışma laboratuvarları, referans merkezleri aspergillus üremesi hızlı olan alanlardır. Kuş bakımı işleri, içme suyu saflaştırılması işlemleri, atık geri dönüşüm işlemleri, kitap restore işleri, veterinerlik, ormancılık, bahçıvanlık, inşaat işleri sırasında maruziyet söz konusudur (Berk vd., 2011).

Mesleki Riskler

Allergic broncopulmonary aspergillosis, fungal duyarlılaşma ile giden ciddi astım ve kronik pulmonary aspergillosis, aspergilloma görülmektedir (Gülmez, 2018).

Tehlikelerin Değerlendirilmesi

Bulaşma Yolu: Fungal üreme materyali (sporlar) veya vejetatif miselyumların biyoaerosolleri oluşturmasıyla solunum yolu infeksiyonları; cerrahi kesi, organ nakli ile dolaylı enfeksiyonlar ortaya

çıkmaktadır. Yetersiz bağışıklık sistemi, şeker hastalığı, kistik fibrozis, uzun süreli antibiyotik tedavisi nedeniyle aspergillusa duyarlı hale gelinmektedir (Berk vd., 2011).

Risk Düzeyi: Hastalık etkeni 2A grubundadır: Allerjenik etkiler içinde yer alırlar.

Kontrol Önlemleri: Solunumsal korunma FFP2/FFP3 tipi partikül filtreleyici maskelerle sağlanmalıdır. Tozlu ve nemli ortamlarda çalışılmamalıdır. Hava koşullandırma üniteleri kullanılmalıdır. Bağışıklığı zayıflamış kişilerin kontamine toprak, geri dönüşüm endüstrisinde, kağıt tozu bulunan alanlarda (yazıcılar, arşivler), yıkım işlerinde, inşaat molozu taşınması veya işlenmesinde, çalıştırılmaması sağlanmalıdır (Berk vd., 2011).

3.1.5. Paraziter Hastalıklar

a) Şiştozma

Tehlikelerin Tanımlanması

Laboratuvarlar, araştırma enstitüleri, referans merkezleri, patojenin endemik olduğu bölgelerde pirinç yetiştirenler, balıkçılar riskli meslek gruplarıdır (Berk vd., 2011).

Mesleki Riskler: Hastalık etkeni alerjik dermatite neden olmaktadır (Berk vd., 2015). Ayrıca mesane fibrozisi, kronik prostatit ve mesane kanseri meydana gelebilmektedir (Karataş, vd., 2011).

Tehlikelerin Değerlendirilmesi

Bulaşma Yolu: Şistozoma yumurtaları idrar ya da dışkıyla tatlı suya atılmakta ve yumurtalardan çıkan Miracidiumlar yüzerek uygun bir salyangoza girmektedir. Burada çeşitli aşamalardan serkarya halinde suya bırakılan form deri yoluyla insana bulaşmaktadır (Neafie ve Marty 1993'den aktaran, Karataş vd., 2011). Parazit deri yoluyla alındıktan sonra olgunlaşıp portal dolaşıma katılmakta ve mesanenin venöz pleksusuna ulaşmaktadır (Kuruoğlu, Alas, Mihmanli, Doğusoy ve Korman 2001'den aktaran, Karataş vd., 2011).

Risk Düzeyi: Hastalık etkeninin risk düzeyi 2'dir.

Kontrol Önlemleri: İçme suyunun arıtılması; atık su arıtımında yeni yöntemler denenmelidir. Serkarya içeren sularla temastan kaçınmak için koruyucu giysi kullanılmalıdır. Molluscaların kontrolü sağlanmalıdır. Riskle karşı karşıya kalındığında aşılama bulunmamaktadır (Berk vd., 2011).

3.2. 3.2. Tehlikelerin Kontrol Altına Alınması

Çalışmanın bu bölümünde iş hijyeni uygulama basamağının son adımı olan tehlikelerin kontrol altına alınması basamağında Biyolojik Etkenlere Maruziyet Risklerinin Önlenmesi Hakkında yönetmelik kapsamında enfekte olmuş ya da hastalık etkeni ile şüpheli laboratuvar hayvan barınaklarında; 2, grup 3 ve grup 4 biyolojik etkenlerin çalışıldığı eğitim, araştırma, geliştirme, tanı ve teşhis

laboratuvarlarında alınacak önlemler; sanayi proseslerinin yürütüldüğü işyerlerinde alınacak önlemler ele alınmıştır. Buna göre;

Sağlıklı çalışma ortamı oluşturma amacı güden çalışma süreçlerinde öncelikli hedefleri belirleyerek yani risk değerlendirmesi yapılarak işe başlanmaktadır. Alınacak önlemlere karar verirken önlem hiyerarşisi içinde öncelikli olan mühendislik önlemleridir. Sırasıyla bunu yönetsel önlemler takip etmekte ve son basamakta kişisel koruyucular yerini almaktadır. Koruyucu önlemleri alınırken "önlem hiyerarşisi" bilinmeli ve her zaman tehlikeye odaklanılmalıdır. Uygulamada, bu önlemlerin tamamının aynı anda kullanılması koruyuculuğu artırmaktadır.

Risk grubu 2, 3 ve 4 olan biyolojik etkenlerle çalışılan tanı, teşhis ve eğitim laboratuvarları ve bu grup mikroorganizmalarla enfekte olduğu varsayılan laboratuvar hayvanlarının barınaklarında aşağıdaki önlemler almakla yükümlüdür.

a) Risk grubu 2, 3 ve 4 olan biyolojik etkenlerle çalışmaların yürütüldüğü laboratuvarlarda, enfeksiyon riskini minumum düzeye düşürmek için biyogüvenlik seviyelerine uygun önlemler alınmaktadır.
b) Risk değerlendirmesi yapıldıktan sonraki süreçte biyolojik etkenin risk düzeyine göre fiziksel koruma düzeyi tanımlanmaktadır ve biyogüvenlik önlemleri alınmaktadır. Buna göre;

1) Risk grubu 2 olan biyolojik etkenler için biyogüvenlik düzeyi en az 2 olan
2) Risk grubu 3 olan biyolojik etkenler için biyogüvenlik düzeyi en az3 olan,
3) Risk grubu 4 olan biyolojik etkenler için biyogüvenlik düzeyi en az 4 olan, çalışma alanlarında yürütülmektedir.

DSÖ tarafından biyogüvenlik düzeylerine göre mühendislik, yönetsel ve kişisel koruyucu önlemler tanımlanmıştır.

Risk grubu 2, 3 4'te yer alan sanayi proseslerinin yürütüldüğü işyerlerinde biyolojik etkenlere maruziyet riski söz konusu olduğundan dolayı alınacak önlemler Biyolojik Etkenlere Maruziyet Risklerinin Önlenmesi Hakkında yönetmelikte tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları şöyledir: Bu işlerin yürütüldüğü çalışma ortamı, diğer çalışmalardan ayrılmış olacak şekilde aynı binada ayrı yerde bulunacaktır. Çalışma ortamının havası HEPA (*) veya benzeri filtrelerle filtre edilecektir. Çalışma ortamına sadece görevli kişiler dışındakilerin girmesi yasaklanacaktır. Çalışma ortamı, dezenfeksiyon yapılmasına imkan verecek yapıda olacaktır.

Risk yönetim prosesi içerisinde en önemli kontrol önlemi risk değerlendirme sürecidir. Risk yönetimi süreci genel hatlarıyla aşağıdaki faaliyetleri içermektedir;

1) Riskin tanımlanması
2) Riskin sıralanması veya değerlendirilmesi,
3) Belirgin risklere cevap verme,
    a. Riski tolere etme,
    b. Riske müdahâle etme, modifiye etme,
    c. Riski transfer etme,
    d. Riski sonlandırma,
4) Kontrollere kaynak ayırma,
5) Reaksiyon planlama,
6) Risk performansının raporlanması ve izlenmesi,
7) Risk yönetim çerçevesinin gözden geçirilmesidir (Sarı ve Aksoy, 2020).

Her biyolojik risk taşıyan işyerinde yapılan işlerin niteliğine göre biyolojik risk analizi yapılmalıdır. Biyolojik risk analizi yapılırken her bir işlem basamağında ortaya çıkması muhtemel olan biyolojik tehlikeler tanımlanmalı, tehlikelerin risk düzeyleri belirlenmeli, mevcut kontrol önlemleri altında risk düzeyi hesaplanmalıdır. Sonunda risklerin kabul edilebilir düzeye getirilmesi hedeflenmeli ve ilave önlemler tanımlanmalıdır (Akbulut, 2019).

4. SONUÇ

Çalışmada birçok işyerinde biyolojik etkenler tanımlanmış, neden olduğu hastalıklar, risk düzeyleri, bulaş yolları ve kontrol önlemleri irdelenmiştir.

Çalışmaya göre çiftçiler şarbon, brucella, erizipeloid, leptospira,tularemi, tetanoz, Q humması, kuduz hastalıklarına; veterinerler, şarbon, brucella, erizipeloid, leptospira, tularemi, tetanoz, kuduz, Q humması, aspergillus hastalıklarına; kasaplar brucella; kanalizasyon işçileri lestospira, kandidoz, aspergillus, laborantlar tüberküloz, hepatit B, hepatit C, kuduz, kandidoz; avcılar tularemi, kuduz, Q humması, orman çalışanları tularemi, kuduz; inşaat işçileri tetanoz hastalığına maruz kalabilmektedir.

Çalışmada hastalık etkenlerin risk düzeyleri belirlenmiştir. Buna göre; Leptospira interrogans, Erysipelothrix rhusiopathiae, Francisella tularensis (Tip B)**,** Clostridium tetani, Candida albicans, C. Tropicalis, Aspergillus risk düzeyi 2 diğerlerinin risk düzeyi 3'dür. Bu risk grupları biyolojik etkenleri maruziyetin önlenmesi hakkında yönetmeliğine göre bakanlığa bildirim yapılması zorunlu olan mikroorganizmalardır.

Çalışmada biyolojik etkenlerin bulaş yollarının solunum, sindirim, perkütan yaralanma, deri, mukozal yüzeylere temas, kontamine su ve gıdalar olduğu belirlenmiştir.

İş hijyeni kapsamında bu tehlikelerin bulaş yolları ve risk düzeyleri dikkate alınarak kontrol önlemleri belirlenmektedir. Eğer işyeri tanı laboratuvarları, enfekte edilmiş hayvan barınaklarında risk düzeyine uygun biyogüvenlik standartları uygulanmaktadır. Bu kapsamda bu işyerlerinde mühendislik, yönetsel ve kişisel koruyucu önlemler uygulanmaktadır. Sanayi prosesi içeren işyerlerinde çalışma ortamının bina içinde ayrılması; havasının HEPA filtrelerle filtrelenmesi gibi önlemler alınması ilgili yönetmelikte tanımlanmıştır.

Biyolojik tehlikelere maruziyetin doğrudan ya da dolaylı olarak söz konusu olduğu işyerlerinde biyolojik risk değerlendirmesi detaylı olarak yapılmalıdır. Bu değerlendirme neticesinde maruz kalınan etkenlerin ortaya çıkarabileceği hastalıkların ve kontrol önlemlerinin (mühendislik, yönetsel ve kişisel koruyucu önlemleri) tanımlanması sağlanmaktadır. İşyerlerinde risk değerlendirmelerinde biyolojik risklere çok az yer verilmektedir. Genel risk değerlendirmesi dışında biyolojik risk değerlendirilmesi işyerlerinde profesyonel kişiler tarafından yapılmalıdır. Çalışanlara maruz kalabilecekleri tehlikelerle ilgili biyogüvenlik eğitimi verilmelidir. Bu eğitimlerin içeriğinde yapılan işler ve maruz kalınabilecek bulaşıcı hastalıklar; biyolojik etkenlerin risk düzeyleri, bulaş yolları; kontrol önlemleri ele alınmalıdır. Biyogüvenlik kılavuzları ve kişisel koruyucu donanımlar çalışanların kullanımına verilmelidir.

KAYNAKÇA

Ağalar, C., Aydos, T. R. ve Gürdal, H. (2005). Deneysel araştırma laboratuvarı ve zoonozis. Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, (009), 175-186.

Akbulut, N. (2019). Okul laboratuvarlarındaki biyolojik risklerin değerlendirilmesi ve farkındalık düzeylerinin tespiti. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Aktaş, D., Barlas, G., Çelebi, B. ve Demirbilek, Y. (2014). Q Ateşi Salgını. Bulaşıcı Hastalıkların Sürveyansı ve Kontrolü" Projesi Ulusal Toplantısı ve II. Ulusal Saha Epidemiyolojisi Konferansı II. Ulusal Saha Epidemiyolojisi Konferansı, 15,17 Nisan, Ankara.

Altındiş, M. ve Aktepe, O. C. (2002). Mermer işçilerinde tetanoz antikor düzeyleri. Kocataepe Tıp Dergisi, 3, 31-36.

Aydın, N. (ty). Hayvanlarda Brucellosis ve Epidomiyolojisi [PowerPoint slaytı]. https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2012/02/1282011123712-3A_Bruselloz_Slaydlari.pdf sayfasından erişilmiştir.

Balcı, Y. ve Göçeoğlu, Ü. Ü. (2020). COVID-19 enfeksiyonu olan sağlık çalışanı ve adli tıp yaklaşımı. Türkiye Klinikleri Adli Tıp ve Adli Bilimler Dergisi.

Berk, M., Önal, B. ve Güven, R., (2011). Meslek Hastalıkları Rehberi. Ankara: İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü.

Berk, M., Ünal N.B., Ergun, A.R., Vidinli, N. ve Kaplan E. (2015). Meslek Hastalıkları ve İşle İlgili Hastalıklar Tanı Rehberi. Ankara: İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü.

Biyolojik Etkenlere Maruziyetin Önlenmesi Hakkında Yönetmelik (2013). Resmi Gazete, 28678, 15 Haziran

Budağ, C. (2011). Yem fabrikalarında hijyen sorunu ve zoonoz hastalıklar. Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 1(2), 141-154.

Burdorf, A., Porru, F. and Rugulies, R. (2020). The COVID-19 (Coronavirus) pandemic: Consequences for occupational health. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health, 46(3), 229-230.

Ceyhan, İ. (2005). Biyogüvenlik laboratuvar seviyeleri ve biyogüvenlik kabinlerinin seçimi kullanımı ve bakımı. 4.Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresinde sunulmuş bildiri. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Tüberküloz Referans Laboratuvarı, Ankara.

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y. and Yu, T. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. The Lancet, 395(10223), 507-513.

Corrao, C. R. N., Mazzotta, A., La Torre, G. and De Giusti, M. (2012). Biological risk and occupational health. Industrial Health, 50(4), 326-337.

Coşar, Ş. (2012, Eylül). Toplu çalışma alanlarında biyolojik ajanlar ve çalışan üzerine etkileri önleme yöntemleri. İş Sağlığı ve Güvenliği Uzmanlık Tezi, https://www.ailevecalisma.gov.tr/media/119510919528/sengulcosar.pdf sayfasından erişilmiştir.

Çelebi, B., Babür, C., Kılıç, S., Çarhan, A., Esen, B. ve Ertek, M. (2008). Zoonotik Enfeksiyonlardan Q Ateşi, Listerioz, Toksoplazmoz ve Kistik Ekinokokkoz'un Risk Grubunda Seroprevalansının Araştırılması, 65 (2), 67.

De Massis, F., Zilli, K., Di Donato, G., Nuvoloni, R., Pelini, S., Sacchini, L. and Di Giannatale, E. (2019). Distribution of Brucella field strains isolated from livestock, wildlife populations, and humans in Italy from 2007 to 2015. PloS One, 14(3).

Demir, M., Tuncay E., Yentürk, E. ve Kanmaz, D. (2014). Göğüs hastalıkları hastanesi çalışanlarında tüberküloz riski. Anotol Journal Clin İnvesting, 8(2), 57-61.

Dirgen-Çaylak, S., Sözen, H., Aksözek, A. ve Ekrem Çitil, B. (2015). Muğla ilinde veteriner hekimlerde brucella seropozitifliği. Klimik Journal/Klimik Dergisi, 28(3).

Encyclopaedia of Occupational Health & Safety, (2012). Occupational hygene. Herrick, R.F.(Ed.). https://www.iloencyclopaedia.org/ sayfasından erişilmiştir.

Ener, B. (t.y.) Candida Enfeksiyonları [PowerPointslaytı]. https://www.klimud.org/public/uploads/dosya/1352728008.pdf sayfasından erişilmiştir.

Enginyurt, Ö. (2016). Tuberküloz farkındalık değerlendirmesi. Klinik Tıp Aile Hekimliği, 8(6), 25-35.

Evans, J. S., Horton, D. L., Easton, A. J., Fooks, A. R. and Banyard, A. C. (2012). Rabies virus vaccines: Is there a need for a pan-lyssavirus vaccine? Vaccine, 30(52), 7447-7454.

Gülmez, (2018).Arpergillus fumigatus Kompleksi: Zorlu bir pataojende yeni bir sorun azot direnci. *Türk Mikrobiyoloji Dergisi.48*(3), 153-166

Hadler, S. C., Doto, I. L., Maynard, J. E., Smith, J., Clark, B., Mosley, J. and Cole, W. R. (1985). Occupational risk of hepatitis B infection in hospital workers. Infection Control & Hospital Epidemiology, 6(1), 24-31.

Karataş, Ö. F., Yıldırım, M. E., Bayazıt, N., Badem, H., Bayrak, Ö., Ünal, D. ve Çimentepe, E. (2011). Ülkemizde nadir bir hematüri sebebi, intravezikal şistozomiazis. Journal of Reconstructive Urology, 2(1), 29-32.

Koruk, İ., Tekin-Koruk, S., Tuncer, K., Demir, C., Kara, B. ve Şeyhanoğlu, A. S. (2014). Şanlıurfa'da sağlık çalışanlarının mesleki bulaşıcı hastalıklara karşı

Madigan, M. T., Martinko, J. M. and Brock, T. D. (2010). *Brock mikroorganizmaların biyolojisi*. Palme. aşılanma düzeyi. Klimik Journal/Klimik Dergisi, 26(1).

Morawska, L. and Cao, J. (2020) Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Elsevier,*1-3.

Ocaktan, M.E. (2020). İş Hijyeni. İş Sağlığı Yönünden Hastalık Etkenleri İçinde (60-82). Atatürk Üniversitesi, Açıköğretim Fakültesi.

Occupational Safety and Health Administration, (2020). Guidance on Preparing Workplaces for COVID-19. U.S:Department of LaborOccupational Safety and Health Administration.

Osha, (t.y.). Risk Assessment For Biological Agents, http://www.osha.mddsz.gov.si/resources/files/pdf/53_risk-assessment-biological-agents.pdf, sayfasından erişilmiştir.

Öncü, S. (2008). Birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuran hastalarda tetanoz immünitesi. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Özbey, G., Kalender, H. ve Muz, A. (2009). Q Humması'nın epidomiyolojisi ve teşhisi. Sağlık Bilimleri Dergisi, 18(2), 100-110.

Özcan, H. ve Şahin, M. (2012). Hayvan yetiştiricilerinin işletme büyüklüğüne göre, Brusella hastalığı hakkındaki bilgi düzeylerinin araştırılması. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 1(4), 211-224.

Özsoy, M., Yakıştıran, S. ve Özkan, E. (2002). 2000 yılında kuduz aşı merkezine başvuran hastaların değerlendırilmesi. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 59(1), 1-6.

Penn, R. L. (2015). 229—Francisella tularensis (Tularemia). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 2590-2602.

Richard, S. and Oppliger A. (2015). Zoonotic occupational diseases in forestry workers – Lyme borreliosis, tularemia and leptospirosis in Europe. Annals of Agricultural and Environmental Medicine,22(1),43-50.

Sarı, Y.D. ve Aksoy, M. (2020). Afet ve Acil Durum ve Endüstriyel Kazalarda İş Sağlığı ve Güvenliği. Afet ve Acil Durumlarda Kişisel Koruma Teknolojisi içinde (89-115). Anadolu Üniversitesi.

Sünbül, M. (2006). Leptospiroz. Ankem Dergisi, 20(2), 219-221.

Şahiner, F., Ergünay, K., Özyurt, M., Ardıç, N., Hoşbul, T. ve Haznedaroğlu, T. (2011). Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen Candida suşlarının genotipik ve fenotipik olarak tanımlanması. Mikrobiyol Bul, 45(3), 478-488.

Şimşek, F. (2015). Leptospiroz (domuz çobanı hastalığı, pirinç tarlası hastalığı, bataklık ateşi, Weil Hastalığı) [PowerPointslaytı]. https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2014/10/Leptospiroz-Funda-%C5%9Eim%C5%9Fek.pdf sayfasından erişilmiştir.

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı (2014). Ulusal mikrobiyoloji standartları, laboratuvar güvenliği rehberi.

Zencir, M. (2014). Mesleksel bulaşıcı hastalıklar: Sağlık çalışanlarının sağlığı örneği. Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi, 14(51-52).

BÖLÜM 3

GEBELİKTE LİPİT METABOLİZMASI ve İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa NİSARİ[1]

[1] Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik bölümü, Kocasinan Kayseri

GİRİŞ

Gebelik boyunca büyük oranda fetüs ve plasentasından kaynaklanan uyartılara uyum sağlanabilmesi için anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal bir süreç gelişir. Bu süreç embriyonun ilk ana rahmine tutunduğu an ile başlar ve gebelik sonlanıncaya dek devam eder. Doğum sonrası ise lohusalık ve laktasyonu takip eden süreç sonrası eski haline döner. Bu olağanüstü süreç sırasında gebenin metabolizmasında da önemli değişiklikler görülür. Yüksek hızla büyüyen fetüs ve plasentanın varlığı nedeniyle metabolizma hızı önemli derecede artar. Gebeliğin son üç ayında gebenin metabolik ihtiyacı, normal değerinden yaklaşık %10 ile %20 fazladır. Bir gebenin günlük enerji ihtiyacının 300 kcal olduğu ve dolayısıyla da kabaca tüm gebelik boyunca fazladan 80.000 kcal harcandığı söylenebilir (1).

Lipit metabolizması gebelik süreçlerinden büyük oranda etkilenir. Bu dönemdeki lipit metabolizmasındaki artışın aterojenik olmadığı hormonal kontrol altında olduğu unutulmamalıdır. Erken gebelikte, maternal metabolizma östrojen ve progesteron hormonlarının seviyelerindeki artışa paralel olacak şekilde düzenlenir. Pankreatik beta hücrelerinde hiperplazi gözlenir ve insülin sekresyonu artar. Artan bu insülin özellikle periferdeki glukozun kullanımında artışa neden olarak açlık plazma glukozunu düşürür ve glikojen depolarını arttırır. Ayrıca aynı dönemde lipogenez (dolayısıyla yağ depolanması da) de artar. Gebelik ilerledikçe ise hemen hemen tüm steroidlerin miktarlarında artışlar gözlenir. Aslında süreç içerisinde lipitler ile

ilgili tüm parametrelerin plazmada arttığı söylenebilir. Yağın adipoz dokuda tam olarak depolandığı dönem ise gebeliğin orta evrelerine denk gelmektedir (2,3,4). Depolanan bu yağın daha çok santral bölgede birikimi söz konusudur. Tüm bu enerji depoları ise gebelik boyunca anneyi ve fetüsü olası bir metabolik veya egzersiz kaynaklı açlıktan korumaktadır. Artan insülin seviyeleri çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) ve trigliserit (TG) sentezine neden olur ve anabolik süreç karaciğere yağ asidi akışı ile sonuçlanır. İlgili anormal lipit metabolizmasının gebelik nedeniyle tetiklenen hipertansiyonun gelişimine katkıda bulunabileceği unutulmamalıdır (5).

Gebeliğin son aylarında annede görülen hiperlipidemi, lipit metabolizmasındaki en belirgin değişiklik olarak göze çarpmaktadır. Hem VLDL, hem yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), hem de hem düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) miktarlarında artışlar gözlenmektedir. Bu değişimlerden ise artmış lipolitik aktivite sorumludur (6). Hepatik lipolitik aktivite hepatik lipazın düzeylerindeki artış nedeniyle artarken lipoprotein lipaz aktivitesi belirgin derecede düşmektedir (7). Sonuçta plazmadaki TG artışı ve şilomikronların karaciğer tarafından alınamaması sonucu totalde plazmadaki TG'ler artış gösterir (8). Hipergliseminin bir diğer nedeni ise miktarı azalmış lipoprotein lipaz için şilomikronların ve VLDL'lerin yarışmasıdır (9).

Üçüncü trimesterde total kolesterolün 260-270 mg/dL, LDL'nin 140-150 mg/dL, HDL'nin 80-85 mg/dL ve son olarak TG seviyelerinin 250-260 mg/dL dolaylarında olması normal kabul edilmektedir (10).

Doğum sonrası ise bu değerlerin hızla düştüğü (normal seviyelerine döndüğü) gözlenmektedir.

Gebelikte gelişen hiperlipideminin olası bir endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, fakat yürütülen bir çalışmada gebelik esnasında maternal metabolizma kaynaklı endotel bağımlı bir vazodilatasyon yanıtının da geliştiği gösterilmiştir (11). Bu olaya ise temelde diğer tüm parametrelerle birlikte miktarı artan HDL'nin LDL oksidasyonunu engellemesi neden olmaktadır. Bu dönemde lipit metabolizmasını düzenleyen en önemli iki hormon ise açlık ve tokluk metabolizmasından da sorumlu olan leptin ve ghrelindir.

LEPTİN VE GHRELİN

Leptin ve ghrelin hormonlarına bakıldığında normal homeostazda yağ ve enerji metabolizması üzerine düzenleyici etkileri olan leptin hormonunun gebelikte düzeyleri artmakta; 2.trimesterda ise tavan düzeye ulaşmaktadır. Bu pik noktasında normal erişkindeki değerinin yaklaşık 2-4 katına ulaşan leptin gebelik sonuna kadar bu düzeylerde seyreder. Bu aşırı artışın nedeninin ise plasentanın salgıladığı leptin olduğu düşünülmektedir. Artmış leptinin ise fetal gelişim üzerine etkilerinin olduğu bildirilmiştir (12).

Normal fizyolojide leptine antagonistik olarak çalışan ghrelinin gebelik esnasında fetal gelişime katkılarının olduğu bildirilmiştir. Düzeyleri leptine paralel olacak şekilde 2. trimesterde pik yapar fakat doğuma doğru azalır (13). İnsülin direncinin bulunduğu metabolik sendrom gibi durumlarda ise ghrelin miktarlarının azaldığı bildirilmiştir (14).

LİPİD PEROKSİDASYONU VE ANTİOKSİDAN METABOLİZMA

Gebelikte gelişen özel fizyolojiye paralel olacak şekilde her bir hücrede lipit peroksidasyonu artmaktadır. Bu duruma ise plasental lipit peroksidasyonu neden olmaktadır. Ayrıca bu sürece artan plazma lipit düzeyleri ve oksijen ihtiyacı da katkıda bulunmaktadır (15). Gebelik sürecindeki lipit peroksidasyonun temel kaynağının plasenta olduğunun temel göstergesi süreç içerisinde düzeylerinin arttığı gözlenen plasental lipofuksindir (16).

Plazmada bulunan hem serbest hem de protein ile lipoprotein formuna bağlı olan lipitler peroksidasyona uğrayabilmektedir. Fakat peroksidasyona en açık lipit LDL'dir. Normal homeostazda peroksidasyonu engelleyen antioksidan mekanizmalar gebelerde de benzer şekilde aktivite göstermektedir ve hatta düzeyleri gebelikteki artan lipit ve lipit peroksidasyonu seviyelerine paralel olacak şekilde artar. Antioksidan kapasitenin gebeliğin ilk üç ayında normal erişkindeki aktivitenin yaklaşık %50'si arttığı gösterilmişken ilerleyen dönemlerde ilgili kapasitenin %90'lara kadar artabileceği gösterilmiştir (17). Antioksidan kapasite gebelik sonrası normal düzeylerine geri dönme eğilimi gösterir. Preeklampside ise gebelikte ulaşması gereken düzeylerine ulaşamadığı bildirilmiştir.

Gebeliğin son trimesterinde, demirin okside formunda bulunmasından sorumlu olan seruloplazmin düzeyleri artış gösterir. Önemli bir antioksidan olan glutatyon peroksidaz enziminin kofaktörü selenyumun ise düzeyleri gebelik ilerledikçe düşmektedir. Bu durum

da selenyumu, gebelikte alımına ve düzeylerine dikkat edilmesi gereken önemli bir mineral haline getirmektedir. Ayrıca plazma tiollerinin hem total miktarları, hem de birim hacme düşen miktarları gebeliğin getirdiği artan kan hacmi nedeniyle azalabilir. Eritrosit lizat tiollleri ise gebelikle beraber artış gösterir. En önemli lizat tiolü glutatyondur. Glutatyon oksidatif stresle başa çıkmada primer rol oynamaktadır. Düzeyleri ilk ve ikinci trimesterde yaklaşık olarak normal erişkinle aynı iken, son trimesterde yükselir. Süperoksit dismutazın düzeyleri ise gebeliğin hemen ilk aylarında artış gösterme eğilimindedir. İlk trimesterdeki süperoksit dismutaz düzeylerindeki artma, enzimin gebeliğin bu dönemlerinde embriyoyu koruyucu (embriyoprotektif) rol oynamasını sağlar. Ayrıca enzimin seviyeleri, gebelik haftası ilerledikçe plasentada da artar. Plasentadaki artıştan da bu geçici organın artan oksijen ihtiyacındaki değişimlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (18).

Gebelikte antioksidan vitaminlerin hemen hemen hepsi lipit peroksidasyonunu azaltıcı etki göstermektedir. Özellikle A, C ve E vitamini ön plana çıkmaktadır. C vitaminin folik asit metabolizması, demir emilimi ve doku kollajeni üzerine önemli etkileri vardır. Fetüse ait membran lipitlerinde reaktif oksijen radikalleri nedeniyle gelişebilecek hasarı kollajenolitik enzim aktivasyonunu engelleyerek önler. Doğum öncesi yapılan C vitamini suplementasyonunun postnatal dönemdeki oksidatif stresi önlediği bildirilmiştir.

A vitamini düzeyleri doğuma yaklaştıkça azalmaktadır ve genel olarak fetal A vitamini düzeyleri, maternal A vitamini düzeylerinden yüksek

seyretmektedir. E vitamini ise serbest radikal tutucu olarak görev yapar ve düzeyleri term öncesi pik noktasına ulaşacak şekilde gebelik boyunca artış gösterir (19).

GEBELİKTE GÖRÜLEN LİPİT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Gebelikte lipoprotein metabolizmasının herhangi bir basamağında meydana gelen bir arıza çeşitli dislipoproteinemi sorunlarıyla sonuçlanmaktadır. Primer dislipoproteinemiler resesif veya dominant kalıtılan tek gen hastalıkları kaynaklı olabildikleri gibi multifaktöriyel genetik paternlere de sahip olabilirler. Sekonder dislipoproteinemiler ise obezite ve gelebeliğin getirdiği bazı metabolik farklılıklar, hipotiroidizm, hipoinsülinizm veya alkol tüketimi gibi farklı tetikleyiciler nedeniyle gelişebilmektedirler.

Gestasyonel diyabetin gebelik esnasında ortaya çıkması gibi, disliproteinemiler de gebeliğin getirdiği lipit metabolizmasındaki değişiklikler ile eş zamanlı olarak ortaya çıkarlar. Gebelerdeki prevelansları normal popülasyondan daha düşüktür. Primer disliporoteinemiler gebelik öncesinde de tanılanabilmektedirler. Tedavide ilk seçenek diyet tedavisidir ve diyet tedavisinde başarı sağlanamazsa diğer tedaviler denenmelidir. Düşük kolesterollü diyetler, gebelerde tolere edilebilmektedir. Uygun şekilde planlanan diyet; hiperkolesterolemi ve pankreatiti engeller, LDL seviyelerini uygun düzeylerde tutar. Gebelik dislipoproteinemilerinde farmakolojik tedaviye, yan etkiler ve riskler iyi değerlendirilerek, yalnızca zorunlu durumlarda başvurulmalıdır (20).

GEBELİKTE LİPİT METABOLİZMA BOZUKLUKLARINA EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

1. Preeklampsi

Gebeliğin 20 haftalarında ortaya çıkan ödem, proteinüri ve hipertansiyon triadı ile kendini gösteren bir rahatsızlıktır. Halk arasında gebelik hipertansiyonu olarak da bilinmektedir. Patogenezinde gebelikte değişiklikler ve dengesizlikler gösterebilen lipit metabolizması kilit rol oynamaktadır. Aynı zamanda preeklampsinin gelişimi durumunda lipit peroksidasyonunda şiddetli bir artış gözlenir. Lipit peroksidasyonunun şiddetli artışı ile de zarar gören böbrek endotellerinin aşırı geçirgenliği proteinüri ile sonuçlanır. Lipit peroksidasyonunun bir diğer kanıtı ise gebelerde, özellikle son trimesterde düzeylerinin yükselmesi normal olan konjuge dienin, gebelerde olması gereken miktarının da yaklaşık 1.5 katına kadar çıkmasıdır. Bu fazladan artış da vazokonstriktör ajanlara verilen aşırı tepki ve haliyle ağır endotelyal hücre kaybıyla sonuçlanır. Bu durum da gebenin bazı kardiyovasküler komplikasyonlar yaşamasına neden olur (16). Tüm bunlara ek olarak artan lipit kaybı (peroksidasyon kaynaklı) prostasiklin sentezini azaltır; bu durum da hem endotelyal hücre harabiyetini arttırır, hem de trombosit membranlarını harabiyete uğratır.

Gebelik süresince, gebenin damarların değişken süreçlere biyokimyasal adaptasyonunu vazodilatatör ajanlar olan prostasiklin ve nitrik oksit (NO) sağlar. Tromboksan aktif olmuş trombositler tarafından üretilen ve protrombotik özelliklere sahip olan tromboksan A2’nin prostasikline oranı ise gebelik esnasında oldukça önemli olup

preeklampsi gelişimi durumunda ise venöz kanda, hem maternal idrarda, hem fetal idrarda, plasentada ve amniyon sıvısında artar (21).

Preeklampside lipit metabolizması ile ilgili bir başka sorun ise sekonder trofoblastik invazyondur. Bu durum ise endometriyal lenfoid dokuda serbest radikal ve lipit peroksidaz miktarlarını arttırır. Artan lipit peroksidazlar, prostaglandin sentezinde görev alan siklooksijenazı aktive ederek endotel prostasiklin sentaz enzim aktivitesi ile üretilen prostoglandin I2 (PGI2) sentezini bozar. Sonuçta endotel kaynaklı PGI2 ile trombosit kaynaklı trombosan arasındaki hassas denge PGI2'deki artış ile bozulur. Öte yandan serbest radikallerin de vazokonstriktör ajanlar olan endotelinleri arttırması ile plasentada, içinde koryon villüslerinin yüzdüğü, anne kanı ile dolu olan intervillöz boşlukta perfüzyon bozulur (21,22). Ayrıca plansental dokunun trigliserit içeriğindeki artış, plasental lipooksijenaz aktivitesini arttıracağından (Dolayısıyla araşidonik asit peroksidasyon ürünleri artacak ve prostoglandin metabolizması zarar görecektir.) preeklampsi prognozu kötüleşebilir (15).

Son olarak preeklampside VLDL-1, VLDL-2 ve kolesterol öncülü olan lipoprotein-a düzeyleri de arttığı da gösterilmiştir. Lipit peroksidasyonlarının son ürünlerinden biri olan malondialdehit (MDA) düzeylerindeki artışın ise özellikle ilk gebeliğini yaşayan ve daha önce doğum yapmamış anne adaylarında serbest yağ asidi anomalileri ve trigliserit düzeyleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (23).

2. Gebelikte Görülen Akut Pankreatitler

Gebelikte görülen akut pankreatitler oldukça nadirdir. İnsidansı yaklaşık olarak 1000 vakada 1 ile 10.000 vakada 1 görülmektedir. Çoklu gebeliklerde ise prevelans yükselmektedir (24-26). Genel olarak biliyer nedenlerle ortaya çıkan gebelik pankreatitleri, nadir de olsa hipertriglisemiler nedeniyle de gelişebilir (3). Non-biliyer nedenlerin hem anne hem de fetüs açısından hem gebelik sırasında, hem de doğum esnasında her ne kadar tanı ve tedavi günümüzde bu denli gelişmiş olsa da olumsuz sonuçları görülebilmektedir. En azından, akut pankreatitler nedeniyle gelişen tanı ve tedavi ile neonatal mortalite oranlarının düştüğü söylenebilir. Orta ve son trimesterde annenin glikoz depoları (fetüs için) korunmakta, dolayısıyla annenin enerji ihtiyacının karşılanabilmesi için plazma trigliseritlerinde artışlar olmaktadır. Trigliserit düzeyleri yaklaşık 4 katına kadar çıkabilirken, total kolesterol seviyeleri genel olarak %50'ye kadar artabilmektedir. Bu artışlar daha çok gebeliğin 2. ve 3. trimesterine denk gelmektedir (27, 28). Bu durum gebeliğin fizyolojisine uygundur ve fizyolojik hiperglisemi olarak adlandırılır. Yağ dokuda artan lipoliz sonrası karaciğere giren trigliserit düzeylerinde önemli miktarda artışlar olur; sonuçta VLDL miktarı da artış gösterir. Bu durum özellikle lipit metabolizma bozuklukları nedeniyle hali hazırda hiperglisemisi olan gebelerde daha büyük oranda olmak üzere akut pankreatit ile sonuçlanabilir.

Hiperlipidemik pankreatitin tedavisinde önemli yağ asitlerinin (özellikle omega-3) sağlandığı yağdan fakir bir diyet kullanılmaktadır.

Atak dönemlerinde oral alım tamamıyla kesilebilir, intravenöz sıvı tedavisi ile desteklenen farklı beslenme yollarının kullanımı (tüple enteral beslenme, total paranteral beslenme gibi) yararlı olabilmektedir. Atak sırasında kardiyovasküler rahatsızlığı olan bireylerde kolesterol düşürücü olarak kullanılan statinlerin kullanımı kontendikedir. Ayrıca doğuma yakın gebelere, doğum öncesi suni sancı ile indüksiyon tercih edilebilmektedir. Genetik primer hipertrigliseridemilerde ise plazmaferez atak dönemlerinde yararlı olabilmektedir (29, 30).

3. Postpartum Depresyon

Son dönemde serum lipit düzeyleri ile çeşitli psikiyatrik rahatsızlıklar arasındaki ilişki popüler bir ilgi alanı haline gelmiştir. Örneğin düşük kolesterol düzeyleri ile depresyon, şiddet ve intihar eğilimi arasında anlamlı ilişkiler ortaya konmuştur. Bu durumun ise merkezi sinir sistemi serotonin aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tersine panik ataklarda ise serum lipit kontrasyonlarının normalin üstünde seyrettiği bildirilmiştir. Gebeliğin özel lipit metabolizması ve ani hormonal değişimleri benzer tarzda duygu-durum bozukluklarını tetikleyebilmektedir. Gebelikle artan serum kolesterol düzeyleri postpartum dönemde azalarak 20.hafta dolaylarında erişkindeki normal düzeylerine dönme eğilimindedir. Eldeki bilgilerden yola çıkılarak postpartum depresyonun serum kolesterollerindeki bu düşüş kaynaklı olabileceği düşünülebilir (31).

GEBELİKTE LİPİT METABOLİZMA BOZUKLUKLARININ TEDAVİLERİ

Lipit metabolizma bozuklukları genel olarak karın ağrısı gibi (genellikle kolik tarzda, epizodlar halinde) klinik bulgularla kendini gösteren; ksantoma, çok yüksek serum kolesterol veya serum lipit düzeyleri ile tanılanan hastalıklardır. Gebelikte de durum benzerdir. Bu hastalıklarla mücadelenin en önemli iki ayağı yaşam tarzı değişiklikleri ve diyettir. Bu şekilde ilerleme kaydedilemeyen hastalarda farmakolojik müdahale gerekebilir.

1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Diyet

Gebelikte görülen lipit metabolizma bozuklukları ile mücadele herhangi bir primer veya sekonder lipit metabolizma bozukluğu ile mücadeleye benzerdir. En temel olarak fiziksel aktivitenin arttırılması, normal aralıktaki ağırlığın sağlanması ve ayrıca diyetle alınan doymuş yağ (toplam enerjinin %7'si) ve kolesterol (200 mg/gün veya daha az olmalı) miktarının kontrolü önemlidir. Ayrıca hastanın alacağı trigliserit düzeyi plazma düzeylerini de arttıracağından miminumda tutulmalıdır (yağ kısıtlı diyet). Ayrıca çoğu hasta için alınan toplam yağın içerisindeki doymuş yağ oranı da düşürülmelidir (Normal erişkinde doymuş yağ/tekli doymamış yağ/çoklu doymamış yağ oranı 1/1/1'iken bu hastalarda kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalardaki önerilere benzer olacak şekilde 7/13/10 oranı tavsiye edilebilir.) Fakat karbonhidratların fazla alımı da (özellikle basit şeker alımı) bu hastalarda tabloyu kötüleştirecektir. Dolayısıyla diyette karbonhidrat kaynağı olarak öncelikle kompleks karbonhidrat içeren tahıl, kurubaklagil gibi besinler yer almalıdır. Posa alımının (özellikle de

günlük 5-10 gr çözünür posa alımının) LDL seviyeleri yaklaşık %5 düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca bitkisel sterol ve stanol kullanımının da (besinlerden alınamayacak düzeylerde, suplementasyon ile) LDL'yi yaklaşık %5 ile %15 arasında düşürdüğü yapılan çalışmalarca ortaya konulmuştur. Diyet müdahalesi sonrası düzenli takip eşliğinde 6. haftada hastanın plazma lipit düzeyleri değerlendirilmeli; hedefler yakalanamamışsa diyet yeniden düzenlenmelidir. Üç aylık periyot sonrası istenen noktaya gelinememişse farmakolojik müdahele göz önünde bulundurulmalıdır (32).

2. Farmakolojik Tedavi

Gebelik esnasında doğal fizyolojiyi etkileyebilme riski nedeniyle antihiperlipidemik ajanlar pek tercih edilmemektedir. Statinler gibi bazı farmakolojik ajanlar bu grup hastada kontendike iken, gebelerde çalışma yapmanın zorluğu ve kısıtlılıkları nedeni ile diğer grup ilaçlarında olası etkileri/yan etkileri (özellikle de teratojenik etkileri) bilinmemektedir.

2.1. Safra Asit Sekestranları (Gebelik kategorisi: C)

Güçlü etkilerine nazaran yan etkilerinin görülmemesi önemli bir avantajıdır. LDL'de önemli derecede azalmalara (yaklaşık %30'a kadar) neden olurken HDL'yi yalnızca %5 civarında düşürür. Trigliserit düzeyleri üzerine herhangi bir etkisi yoktur; hatta artış bile gözlenebilir. Antagonist etkileri nedeniyle, kronik dönemde, özellikle de gebe hastada demir ve folik asit supplementasyonu gerektirebilir (33).

2.2. Nikotinik Asit veya Niasin (Gebelik Kategorisi: C)

Niasin tüm lipitlerin düzeylerini anlamlı düzeyde düşürdüğü bilinen tek ajandır. Fakat malesef supplementasyonunun ateş basması, kaşıntı, gastrointestinal rahatsızlıklar ve hatta glukoz intoleransı, hiperürisemi gibi sık görülen, önemli yan etkileri vardır. Her daim hepatotoksite riski taşıdığı için yavaş salınımlı formları kullanılmaktadır. Lipit seviyelerinde dramatik düşüşlere neden olur fakat yalnızca kısa bir süreliğine kullanımı önerilmektedir. Uzun dönem kullanımına ait veriler oldukça sınırlıdır. Niasin kullanımı, en çok LDL düzeyleri çok da yükselmemiş diyabetik lipidemisi olan hastalara önerilmektedir. Hepatotoksite ve hiperürisemi yan etkileri nedeniyle hastalıklarının prognozlarını kötüleştireceği gibi gut hastalarına veya herhangi bir karaciğer rahatsızlığı olan hastalara kullanımı önerilmemektedir (34).

2.3. Fibratlar (Gebelik Kategorisi: C)

Fibratlar etkilerini, lipoprotein sentezi ile ilgili gen bölgelerinin aktivitelerini, epigenetik modifikasyon ile düzenleyerek gösterirler. Bu epigenetik etki ise peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) adı verilen bir grup nükleer hormon reseptör ailesi ile sağlanır. Üç farklı PPAR mevcuttur; PPAR-a, PPAR-b ve PPAR-g. Fibratlar ise bu nükleer hormon reseptörlerini aktive ederek etki gösterirler. Örneğin; karaciğer, kalp, iskelet kası, arter duvarı gibi farklı organların hücrelerinin ihtiva ettiği PPAR-a fibrat etkisi ile aktive olur ve bir başka nükleer reseptör olan retinoid X reseptörü ile heterodimer yapı oluşturarak etki gösterir. Bu grup ilaçlar trigliseritlerde %50'ye kadar düşüşler sağlarken hastanın HDL düzeylerini %30'a kadar

arttırabilirler. LDL düşüşü ise kullanılan farmakolojik ajana göre dalgalanmalar göstermekte; genel olarak %5 ile %20 arasında bir düşüş sağlanmaktadır. WHO tarafından klorofibratın çalışılmasından sonra bu ilacın mortalite oranının bir hayli yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Fakat daha sonra gemfibrozil ve dezafibrat ile yapılan çalışmalarda böyle bir etkiye rastlanılamamıştır. Bu ilaçların özellikle koroner arter hastalığı olan bireylerin atak geçirme risklerini düşürdükleri ve aynı zamanda HDL düzeyleri düşük seyreden hastalarda faydalı oldukları gösterilmiştir. Ayrıca trigliserit düzeyleri çok yüksek olan hastalarda kullanımları, panktreatit görülme riskini düşürmektedir. Fibratların genel olarak, lipidemi tedavilerinde kombine kullanımları önerilmektedir (35).

2.4. Statinler (Gebelik Kategorisi: X)

Hem total kolesterolü, hem de LDL'yi oldukça etkin bir şekilde düşürürler. Primer hiperkolesterolemisi olan hastalarda bile oldukça başarılıdırlar. HDL düzeylerinde de hafif anlamlı yükselmeler sağlayabilirler. Statinler, primer hiperkolesterolemi tablolarında dahi kolesterol ve lipit metabolizmasını regüle etmede oldukça başarılıdırlar fakat teratojenik etkileriyle gebelerde kullanılamamaktadırlar (İlaç grubu tam olarak göz ardı edilmemiş olup çalışmalar halen sürmektedir) (36).

2.5. Ezetimib (Gebelik Kategorisi: C)

Ezetimib; kolesterol emilimini baskılayarak etki gösteren, diğer farmakolojik ajanlara nazaran nisbeten daha yeni bir ilaçtır. Kolestrol absorbsiyonunu %25-50 oranında düşürür. Gebeler üzerine etkileri ile ilgili herhangi bir literatür verisi bulunmamaktadır (37).

SONUÇ

Mevcut çalışmalar gebelerin özel lipit fizyolojileri nedeniyle birçok hastalıkla karşı karşıya kalabileceğini göstermektedir. Bu hastalıklar depresyon gibi psikiyatrik hastalıkları dahi içerebilecek şekilde oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir. Mevcut rahatsızlıklarla gelen gebe hastaların tedavisinde birincil öncelik yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet olmalıdır. Gebelikte görülen lipit metabolizma bozukluklarında fiziksel aktivitenin arttırılması, normal ağırlığın sağlanması, daha dengeli ve sağlıklı bir yağ asidi kompozisyonuna sahip diyetin planlanması yararlı görülmektedir. Elimizdeki mevcut verilere dayanarak tıp biliminin hiperlipidemi tedavisinde önemli derecede yol kat ettiği söylenebilir. Fakat gebelerde çalışma yapmanın zorlukları ve kısıtlılıkları nedeniyle gebelerde görülen hiperlipidemi tablolarıyla ilgili mevcut literatür verisi oldukça sınırlıdır. Özellikle farmakolojik tedaviler oldukça tartışmalıdır. Bu alanda daha fazla çalışmaya, özellikle de gözlemsel kohort dizaynlarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Lof et al. Changes in basal metabolic rate during pregnancy in relation to changes in body weight and composition, cardiac output, insulinlike growth factor I, and thyroid hormones and in relation to fetal growth. Am J Clin Nutr. 2005 Mar;81(3):678-85.
2. Sonagra et al. Study of Serum Lipid Profile in Normal Pregnancy, International Journal of Biotechnology and Biochemistry. Volume 13, Number 2 (2017) pp. 175-182.
3. Hyfen FE, Thompson AM. Maternal Physiological Adjustments. In Assali NS: Biology of Gestation vol 1. The Maternal Organism. Newyork Academy Press, 1968.
4. Pipe NGJ et al., Changes in fat, fat- free mass and body water in human normal pregnancy Br J Obstet Gynaecol 1979; 86:929.
5. Jayanta D et al. Study of Serum Lipid Profile in pregnacy-induced hypertension. Ind J Clin Biochem 2006; 21:165-8.
6. Herrera et al. Maternal lipid metabolism and plasental lipid transfer. Horm Res 2006; 65:59.
7. Patrizia B et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999; 181(2): 430-4.
8. Rubina A, Tabassum M. Pre-eclampsia and lipid profile. Pak J Med Sci 2007; 23; 751-4.,
9. Angel Gal. Effect of pregnancy on pre-existing liver disease: physiological changes during pregnancy. Ann Hepatol 2006; 5: 184-6.
10. Lippi G et al. Lipid and lipoprotein profile in physiological pregnancy. Clin Lab 2007; 53: 173.
11. Saarleinen H et al. Pregnancy related hyperlipidemia and endothelial function in healthy women. Circ J. 2006; 70-768.
12. Grisaru-Granovsky S et al. The role of leptin in fetal growth: a short review from conception to delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 136 (2): 146.
13. Fuglsang J. Ghrelin in pregnancy and lactation. Vitam Horm 2008; 77: 259.

14. Riedl M et al. Insulin resistance has no impact on ghrelin supression in pregnancy. Intern Med 2007; 262: 458.
15. Wang J et al. Elevated levels of lipoprotein (a) in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 146-9.
16. Pentieva K. et al. Changes in the level of lipid peroxidation in healthy pregnant women. Akush Gynecol 1998; 178: 146-9.
17. Wisdom SJ et al. Antioxsidant systems in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 1701-4.
18. Wang YP, Walsh SW. Antioxsidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas. J Soc Gynecol Invest 1996; 3: 179-84.
19. Stalh W, Sies H. Antioxidant defence: vitamins E and C and carotenoids. Diabetes 1997; 46: 14-8.
20. Havel JR, Rapaport E. Management of primary hyperlipidemia. N Eng J Med 1995; 321: 491.
21. Seligman SP et al. The role of nitric oxide in the pathogenesis of pre-eclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1994; 171: 944-8.
22. Poston L, Raijmakers MTM. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome. Placenta 2004; 25:72-8.
23. Hernandez A et al. Acute pancreatitis in pregnancy: a 10-year single center experience J Gastrointest Surg 2007; 11:1623:1627.
24. Eddy JJ et al. Pancreatitis in pregnancy. Obstet Gynecol 2008; 112: 1075–1081.
25. Pitchumoni CS, Yegneswaran B. Acute pancreatitis in pregnancy. World J Gastroenterol 2009; 15: 5641–5646.
26. Igbinosa O et al. Pregnancy associated pancreatitis revisited. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2013; 37: 177–181.
27. Gosnell FE et al. Necrotizing pancreatitis during pregnancy: a rare cause and review of the literatüre. J Gastrointest Surg. 2001; 5: 371-76.
28. Ramin KD et al. Acute pancreatitis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 187–191.

29. Petrov MS, Whelan K. Comparison of complications attributable to enteral and paranteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Br J Nutr 2010; 103: 1287-95.
30. Sivakumaran P et al. Management of familial hypertriglycemia during pregnancy with plasma exchange. J Clin Apher 2009; 24:42-46.
31. Michael W et al. Postpartum Depression: Current Status and Future Directions. Annu. Rev. Clin. Psychol. 2013.9:379-407.
32. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expertion on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel). JAMA; 2001; 285: 2586-97.
33. Ast M, Frishman WH. Bile acid sequestrants. J Clin Pharmacol. 1990 Feb;30(2):99-106.
34. Maria C. Naranjo et al. Niacin and hyperlipidemia. Molecular Nutrition.; 2020 Elsevier Inc. 263-281.
35. Joshua Remick et al. Fibrate Therapy an Update. Cardiology in Review. May/June 2008; Volume 16, Number 3.
36. Dean G et al. The Risks of Statin Use in Pregnancy: A Systematic Review. Journal of Clinical Lipidology. July 2016; DOI:https://doi.org/10.1016 /j.jacl.2016.07.002
37. Daniel Hammersley and Mark Signy. Ezetimibe: an update on its clinical usefulness in specific patient groups. Ther Adv Chronic Dis. 2017; Vol. 8(1) 4–11.

BÖLÜM 4

ÇAYIN ANTİVİRÜTİK ETKİLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Şeyda BOSTANCI[1]

[1] İstanbul Ayvansaray Üniversitesi, Güzel Sanatlar, Tasarım ve Mimarlık Fakültesi, Gastronomi ve Mutfak Sanatları Bölümü, İstanbul, Türkiye.
seydabostanci2020@gmail.com

GİRİŞ

Virüs enfeksiyonları, salgın ve pandemi olasılığı ile büyük halk sağlığı endişeleri oluşturmaya devam etmektedir. İnsanlarda viral enfeksiyonlara karşı kontrol ve önleyici eylemler; aşılama, antiviral tedavi ve kişisel hijyeni içerir. Gıda kaynaklı hastalıklar, küresel halk sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Virüsler artık dünya çapında gıda kaynaklı hastalıkların baskın nedeni olarak kabul edilmektedir. Enterik ve hepatik virüsler genellikle kontamine yiyecek ve su yoluyla bulaşır ve yaygın hastalık salgınlarına neden olmaktan sorumludur. Özellikle, norovirüs ve hepatit A virüsü oldukça bulaşıcıdır ve sıklıkla gıda kaynaklı gastroenterit ve hepatit salgınlarının etiyolojik nedeni olarak tanımlanır. Gıda güvenliği bilinci son on yılda önemli ölçüde artmıştır; bununla birlikte, gıda kaynaklı virüsler hala her yıl yüzbinlerce can almaktadır. Bu ölümler ağırlıklı olarak; bebekler, küçük çocuklar, yaşlılar ve bağışıklığı zayıflamışlar dahil savunmasız popülasyonlarda, özellikle gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir (White ve diğ., 2017).

Gıda kaynaklı bir virüs, gıda yoluyla bulaşabilen ve fekal-oral yolla hastalığa neden olabilen herhangi bir virüs olarak tanımlanır (Dicaprio ve diğ., 2017). Norovirüs, adenovirüs, koronavirüs ve rotavirüsün hepsi, gıda kaynaklı akut gastrointestinal hastalığın nedensel viral ajanları olarak kabul edilir. Öte yandan, enterovirüsler bağırsakta çoğalsa da, çoğu enfeksiyon asemptomatik olduğundan, gastrointestinal hastalık ve enterovirüsler arasında bir ilişki kurmak zor olabilir (Roberts ve diğ., 2017). Özellikle hepatit A virüsünün, norovirüsün ve

adenovirüsün bulaşması, enfekte gıda işleyicileri ile ilişkilendirilmiştir. Bu virüslerin çevrede özellikle kararlı olması ve bir zarfın bulunmaması, hayatta kalma şanslarını ve dolayısıyla gıda işleyicileri tarafından bulaşma olasılıklarını arttırır. Doğru el yıkama olmadığında, enfekte olmuş bir gıda işleyicisinin çevresini kirletme olasılığı yüksektir ve yemek servisi de başkalarına bulaştırma için en uygun fırsatı sağlar. Çoğu bakteriyel, fungal ve paraziter enfeksiyondan farklı olarak, virüsler otonom organizmalar değildir ve bu nedenle çoğalmaları için canlı hücreler gerektirir (Hudson, 2018). RNA veya DNA genomu koruyucu bir kapsit ile çevrili virüsler, küçük zorunlu hücre içi parazitlerdir. Tam bir virüs parçacığına viryon denir. Viryonun ana işlevi, DNA veya RNA genomunu konakçı hücreye iletmektir, böylece genom konakçı hücre tarafından eksprese edilebilir (kopyalanabilir ve çevrilebilir). Viral genom, genellikle ilişkili temel proteinlerle birlikte, simetrik bir protein kapsidinin içinde paketlenir. Nükleoprotein adı verilen nükleik asitle ilişkili protein, genom ile birlikte nükleokapsidi oluşturur. Zarflı virüslerde, nükleokapsid, modifiye edilmiş konakçı hücre zarından türetilen bir lipit çift tabakası ile çevrilidir ve dış virüs tabakası zarf glikoproteinleri ile bulunur (Gelderblom, 1996). Replikasyonlarındaki adımların çoğu normal hücresel metabolik yolakları içerir ve bu, hücreler üzerindeki olumsuz etkilere eşlik etmeden doğrudan viryona veya replikasyonuna saldıracak tedaviler tasarlamayı zorlaştırır. Bugün birçok virüsün yapılarında veya çoğaltma döngülerinde benzersiz özelliklere sahip olduğu ve bunların potansiyel hedefleri oluşturduğu bilinmektedir (Hudson, 2018). Virüslerin evrimdeki başarısı dört genel özellik ile

sağlanmıştır: genetik varyasyon, çeşitli iletim yöntemleri, konakçı hücreler içinde etkili replikasyon ve konakta kalma yeteneği. Bu özelliklerin bir sonucu olarak, virüsler yaşamın her türüne uyum sağlamış ve sayısız "ekolojik niş" işgal etmiş, bunun sonucunda insanlar ve hayvanlar ve muhtemelen çoğu bitki, yaygın, zar zor kontrol edilebilen hastalıklara maruz kalmıştır. Genetik varyasyon, esas olarak, genel olarak viral genomların nispeten hızlı replikasyon oranı nedeniyle yüksek bir zamansal frekansa sahip olan ve özellikle "düzeltmeye" veya düzeltme kabiliyetlerine sahip olmayan RNA virüsleri için yüksek olan mutasyon ile meydana gelmektedir. Virüsler, bir sürü veya tür içinde ve türler arasında bulaşma fırsatlarından yararlanır (Hudson, 2018).

Yeşil çay (*Camellia sinensis*), dünya çapında en popüler içeceklerden biridir ve tıbbi özelliklerine bağlı olarak 5000 yıldır hem Çin hem de Japonya'da tüketilmektedir (Lee ve diğ., 2017). Bitki kaynaklı ürünler (özellikle çay), önemli antioksidan ve antimikrobiyal bileşik kaynakları olarak gıda patojenlerinin azaltılmasında önemli bir rol oynar. Kateşinler ve theaflavinlerin TMV (tütün mozaik virüsü) ve CMV'nin (salatalık mozaik virüsü) nükleik asitlerine bağlandığı ve enfektivitelerini inhibe ettiği varsayılmıştır (Hara, 2001). Çay, en popüler alkolsüz içeceklerden biridir ve uyarıcı etkileri, çekici aroması, ferahlatıcı tadı ve sağlık yararları nedeniyle dünya nüfusunun üçte birinden fazlası tarafından tüketilir (Bartosikova ve Necas, 2018). Çayın sağlık yararlarını belirlemede önemli rol oynayan başlıca kimyasal bileşikler arasında kateşinler, alkaloidler (kafein, teobromin ve teofilin), amino asitler, uçucu bileşikler, karbonhidratlar, lipitler,

vitaminler, inorganik elementler ve organik asitler bulunur (http://www.srilanka.org.tr/contents/newsdetail/857).

Çeşitli kanıtlar, polifenolik kateşinlerin, özellikle epigallokateşin-3-gallatın (EGCG), antioksidatif, antimikrobiyal, antitümör ve diğer faydalı aktiviteler gösterdiğini ortaya koymuştur (Lee ve diğ., 2017). Çay polifenollerinin, özellikle EGCG'nin deneysel koşullar altında bir dizi virüse karşı aktif olduğu bulunmuştur. Çay polifenollerinin (EGCG ve TF3'ün) antiviral aktivitesinin virüs adsorpsiyonu ile etkileşime bağlı olduğu rapor edilmiştir (Chen, 2002; Tao, 2002).

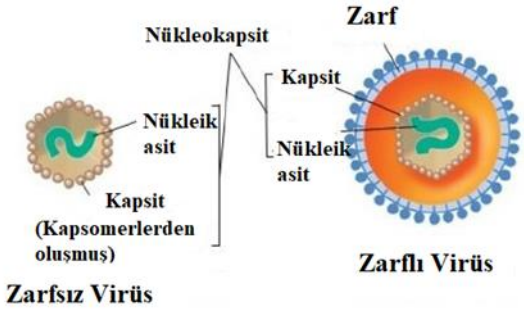
1. VİRÜSLER VE GENEL ÖZELLİKLERİ

Virüsler, yaklaşık 16 nm (sirovirüsler) ile 300 nm'nin üzerinde çaplara sahip enfeksiyöz birimlerdir. Küçük boyutları onları ultra ince hale getirir, yani bakteri korumalı filtreler tarafından tutulmazlar. Virüsler, uzun sürede gelişir ve belirli organizmalara veya hücrelere adapte olurlar. Enfeksiyöz virüs partikülleri veya virionlar, proteinlerden oluşur ve bazı virüs türlerinde bir zarf olarak adlandırılan bir lipit zar ile çevrelenir; parçacıklar DNA veya RNA olmak üzere sadece bir tür nükleik asit içerir. Virüsler bakteri, maya veya diğer hücreler gibi bölünerek çoğalmazlar, ancak enfekte ettikleri canlı hücrelerde çoğalırlar. Genomik aktivitelerini geliştirir ve yapıldıkları bileşenleri üretirler. Kendi protein sentezleme makineleri (ribozomlar) ve enerji üreten metabolik yolları kodlamazlar. Bu nedenle virüsler hücre içi parazitlerdir. Kendi üremelerinin en iyi şekilde yürütülmesi için hücresel süreçlerin seyrini yeniden yönlendirebilir ve değiştirebilirler. Yapısal bileşenlerini kodlayan genetik bilginin yanı sıra, ayrıca bazı

düzenleyici aktif proteinleri (transaktivatörler gibi) ve enzimleri (örneğin proteazlar ve polimerazlar) kodlayan genlere sahiptirler (Modrow ve diğ., 2013). Virüs parçacıkları, kapsid adı verilen bir protein kaplamasında paketlenmiş viral genomu içerir. Bazı virüsler için kapsid, genellikle virüsün konakçı hücrelere bağlanmasını sağlayan proteinler dahil olmak üzere viral proteinler içeren lipit çift tabakası ile çevrilidir. Bu lipit ve protein yapısına virüs zarfı denir ve konukçu hücre zarlarından türetilir. Kapsit ve zarf, hücrelere virüs bağlanması, hücrelere giriş, kapsid içeriğinin hücrelere salınması ve yeni oluşturulmuş viral partiküllerin paketlenmesi dahil olmak üzere viral enfeksiyonda birçok rol oynar. Kapsit ve zarf, viral genetik materyalin bir hücreden diğerine aktarılmasından da sorumludur. Bu yapılar ayrıca kimyasal veya fiziksel inaktivasyona direnç gibi virüs partikülünün stabilite özelliklerini de belirler (Lucas, 2010).

Viral zarf, RNA veya DNA moleküllerini korumak, bağışıklık sistemi tarafından tanınmayı önlemek ve virüs girişini kolaylaştırmak gibi çeşitli işlevlere hizmet eder. Bu ortak özelliklere rağmen, viral zarflar çok çeşitli şekil ve konfigürasyonlardadır. Viral zarfın evrimi, zarflanmamış virüslerin yaşam ağacı boyunca çeşitli konakçılara bulaşabilmesiyle daha şaşırtıcı hale gelir. Viral genomlar, ihtiyaç duydukları yapısal proteinleri kodlarken, zarflı virüsler, zarflamalarının ana bileşenini tomurcuklanma yoluyla konakçı hücreden alırlar ve kendi proteinlerini ekleyerek değiştirebilirler. Zarf, konakçı hücre zarından veya endoplazmik retikulum veya Golgi bölmesi gibi hücre içi bölmeden elde edilebilir. Bununla birlikte, virüs giriş ve çıkış yolları,

özellikle bir hücre duvarı ile çevrili hücreleri enfekte eden virüsler arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir (Buchmann ve Holmes, 2015). Şekil 1, zarflanmamış bir virüs ile zarflanmış bir virüs arasındaki benzerlikleri ve farklılıkları göstermektedir (Widjaja, 2020).

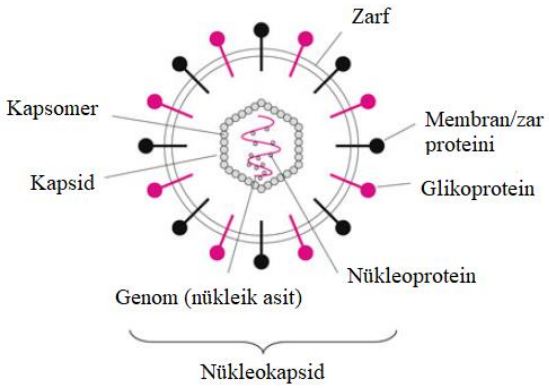


Şekil 1: Zarflanmamış Bir Virüs ile Zarflanmış Bir Virüs Arasındaki Benzerlik ve Farklar (Widjaja, 2020)

Tüm virüsler iki bileşeni içerir: 1) bir nükleik asit genomu ve 2) genomu kapsayan bir protein kapsid. Birlikte buna nükleokapsid denir. Ek olarak, birçok hayvan virüsü 3) bir lipit zarf içerir. Tüm bozulmamış virüse viryon denir. Bu bileşenlerin yapısı ve bileşimi büyük ölçüde değişebilir. Viral genomlar, kapsid olarak bilinen protein kabukları ile çevrilidir. İlginç olan, kapsid proteinlerinin virali tanırken hücresel RNA veya DNA'yı tanıyamamasıdır. Bunun nedeni viral genom üzerinde kapsid proteinleri tarafından tanınan bir çeşit "paketleme" sinyali (dizisi) olmasıdır. Bir kapsid neredeyse her zaman iki simetrik yapıdan, bir sarmal veya bir ikosahedrondan birinde düzenlenmiş tekrarlanan yapısal alt birimlerden oluşur. En basit durumda, bu "alt birimler" tek bir polipeptitten oluşur. Bununla birlikte, birçok durumda,

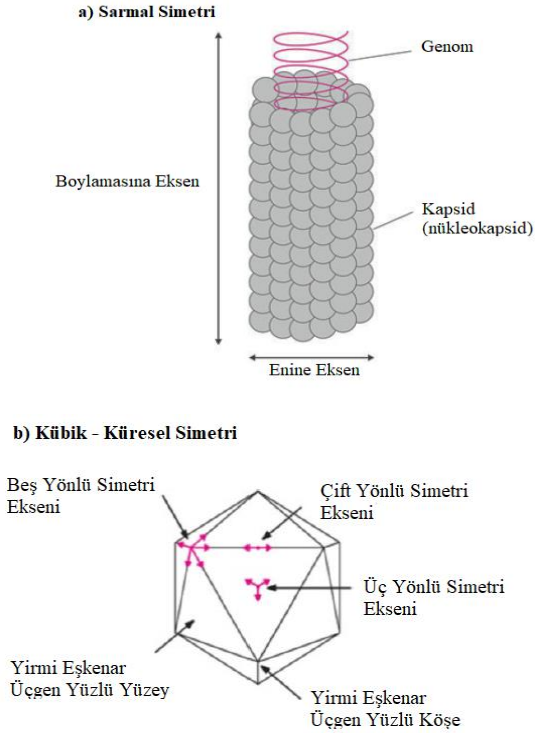
bu yapısal alt birimler (protomerler olarak da adlandırılır) birkaç polipeptitten oluşur (https://msu.edu/course/mmg/569/Virus%20Structure.htm).

Virüsler boyut ve şekil, genomun kimyasal bileşimi ve yapısı ve replikasyon tarzı bazında gruplandırılır. Sarmal/heliks morfoloji, birçok lifli ve pleomorfik (farklı morfolojik biçimlerde olabilen) virüsün nükleokapsidlerinde görülür. Sarmal nükleokapsidler, sarmal bir nükleik asit filamenti etrafına sarılmış sarmal bir dizi kapsid proteini (protomer) içerir. İkosahedral morfoloji, birçok "küresel" virüsün nükleokapsidlerinin karakteristiğidir. Kapsomerlerin sayısı ve düzeni (ikosahedronun morfolojik alt birimleri) tanımlama ve sınıflandırmada faydalıdır. Birçok virüsün de bir dış zarfı vardır (Gelderblom, 1996). Şekil 2'de zarflı bir viral kapsidin yapısı ile Şekil 3'te viral kapsidlerin simetri formları (sarmal ve kübik-küresel simetri) gösterilmiştir.



Şekil 2: Zarflı Bir Viral Kapsidin Yapısı (Modrow ve diğ., 2013)

Virüsler farklı koşullarda bulunur. Hücrelerde aktif olarak kopyalama yapabilirler ve çok sayıda döl virüsü üretebilirler. Enfeksiyondan sonra, bazı virüs tipleri genetik bilgilerini konakçı hücrenin genomuna entegre ederek gecikme durumuna geçebilir veya enfekte olmuş hücrelerde ekstrakromozomal bir durumda bir epizom olarak koruyabilir. Belirli viral genler bu süre içinde kopyalanabilir, bu da gecikmenin korunmasına katkıda bulunur (herpesvirüsler). Diğer durumlarda, viral genomun ekspresyonu uzun süre boyunca tamamen bastırılır (örneğin, bazı hayvan patojenik retrovirüslerinde). Her iki durumda da, hücresel süreçler veya dış etkiler latent genomları yeniden aktif hale getirerek yeni nesil bulaşıcı virüslere yol açabilir (Modrow ve diğ., 2013).



Şekil 3: Viral Kapsidlerin Simetri Formları a) Sarmal Simetri b) Kübik-Küresel Simetri (Modrow ve diğ., 2013)

2. ÇAY BİTKİSİ VE ANTİVİRAL ETKİ MEKANİZMALARI

Çay, sudan sonra dünyada en çok tüketilen en ucuz içecektir. Kendi başına besin değeri az olsa da, iyi çay canlandırıcı ve hafif uyarıcıdır. Kanıtlanmış sağlık yararları da dahil olmak üzere iyi olma hissi verir. Çay tüketimine atfedilen sağlık yararları yaklaşık 5000 yıl öncesine dayanmaktadır (http://www.srilanka.org.tr/contents/newsdetail/857). Çay yaprakları böcekler, bakteriler, mantarlar ve virüsler gibi patojenlere karşı bitki savunmasına katılan organik bileşikler üretir.

Çay ekstraktlarının bildirilen birçok fizyolojik aktivitesi polifenol bileşiklerinden kaynaklanmaktadır. Çay polifenolleri, özellikle kateşinler, insan sağlığı üzerinde olumlu etkisi olan önemli antioksidanlardır. Fenolik bileşiklere ek olarak, çayın proantosiyanidinleri ve tanenleri de antimikrobiyal aktivite göstermiştir (Fakheri ve diğ., 2015).

HPLC verilerine göre, yeşil çay yaprakları % 26 lif, % 15 protein, % 2-7 lipit ve % 5 vitamin ve mineral içerir. Ayrıca pigmentler (% 1-2), polifenoller (% 30-40) ki bunların en az % 80'i flavonoidlerdir ve metilksantin (% 3-4) gibi ikincil metabolitleri içerir. Çayın kompozisyonu, coğrafi konum (iklim, toprak), tarımsal uygulamalar (gübreler) ve bitkinin kendisinin özellikleri (çeşitlilik, yaprağın yaşı ve hasattaki yaprak pozisyonu) gibi faktörlere bağlı olarak değişir (Roychoudhury ve diğ., 2017). *Camellia sinensis* bitkisinden elde edilen siyah çay, polifenoller açısından zengin doğal bir üründür. Siyah çayda bulunan ana polifenoller, theaflavinler olarak bilinir. Siyah çayda bulunan dört theaflavin; theaflavin (TF1), theaflavin-3-monogallat (TF2A), theaflavin-3'-monogallat (TF2B) ve theaflavin-3-3'-digallattır (TF3) (Villagomez, 2017). Çay ekstrelerinin, direkt bir antiviral etki yerine viral adsorpsiyona müdahale ederek rotavirüs ve enterovirüsün doku kültüründe maymun böbrek hücrelerini enfekte etmesini önlediği bildirilmiştir (Hamilton-Miller, 1995). Yeşil çay ekstraktlarının birçok tıbbi yararı, polifenollerin ve türevlerinin içeriğine bağlıdır (Bartosikova ve Necas, 2018). HIV, influenza, Epstein-Barr, Herpes, Hepatit B ve C ve insan T hücresi lenfotropik virüs tip 1'e (HTLV-1;

yetişkin T hücresi lösemisine yol açar) karşı yeşil çayın antiviral özellikleri etkilidir (Tran, 2013). Yeşil çay polifenollerinin antiviral etkileri çoğunlukla viral bağlanmayı ve hücrelere nüfuz etmeyi önleme ve konakçı hücrenin kendini savunma mekanizmalarını tetiklemesi şeklinde varsayılmıştır (Buzzini ve diğ., 2009). Epigallokateşin-3-O-gallate (EGCG), yeşil çayın (*Camellia sinensis*) başlıca kateşin bileşenidir ve çok çeşitli DNA ve RNA virüslerine karşı antiviral aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir (Steinmann ve diğ., 2013). EGCG'nin bir piran halkası (C) ile birbirine bağlanan üç aromatik halkası (A, B ve D) vardır. EGCG'nin sağlığı geliştirici işlevi yapısına bağlıdır. Epigallokateşin gallat, yeşil çayın polifenolik fraksiyonunun ana bileşenidir ve yeşil çay tüketiminin terapötik faydalarının çoğundan sorumludur. Hepatit C virüsü, insan immün yetmezlik virüsü, influenza virüsleri, Hepatit B virüsü, enterovirüsler, adenovirüsler, Epstein-Barr virüsü ve herpes simpleks virüsü benzeri önemli insan patojenlerini içeren *Retroviridae, Orthomyxoviridae* ve *Flaviviridae* gibi çeşitli virüs ailelerine karşı EGCG için farklı inhibitör aktivite durumları gösterilmiştir (Bartosikova ve Necas, 2018). 10 ila 20 ng / ml'lik konsantrasyonlarda %50 inhibisyona neden olan ECG ve EGCG’nin (EC veya EGC değil) insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) ters transkriptazının güçlü antagonistleri olduğu bildirilmiştir (Hamilton-Miller, 1995). Araştırmalar, çaydaki antioksidanların ve L-Theanine'in insanların bağışıklık sistemini geliştirdiğini, ilki serbest radikallerin etkilerini ortadan kaldırırken, ikincisinin gama-delta T hücresi adı verilen bir bağışıklık sistemi elementinin yanıtını/tepkisini başlattığını göstermiştir (http://www.srilanka.org.tr/contents/newsdetail/857).

EGCG'nin büyük olasılıkla viral membran proteinlerine müdahale ederek bağlanma, giriş ve membran füzyonu gibi enfeksiyonların erken evresini inhibe ettiği bildirilmiştir. Kateşin türevlerinin yapısı ve antiviral aktivitesi arasındaki ilişkilere göre, 3-galloil ve 5'-OH grubu kateşin türevleri antiviral aktiviteler için kritik görünmektedir. Bu nedenle, EGCG'nin virüs parçacıklarına bağlanma afinitesinin arttırılması, virüidal aktivitenin arttırılması için önemli olacağından Kaihatsu ve diğ., (2018), fenolik hidroksil grubu üzerindeki yağ asidinin viral ve hücresel membran geçirgenliğini arttırması beklenen yeni geliştirilmiş bir EGCG-yağ asidi türevi önererek EGCG-yağ asidi monoesterlerinin, muhtemelen virüs ve hücresel zarlara karşı artan afiniteleri nedeniyle, farklı virüs türlerine karşı gelişmiş antiviral aktiviteler göstereceğini böylelikle viral enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi için EGCG-yağ asidi türevlerini test etmiştir. EGCG-yağ asidi monoesterleri, muhtemelen virüs ve hücresel zarlara karşı artan afiniteleri nedeniyle, farklı virüs türlerine karşı gelişmiş antiviral aktiviteler göstermiştir (Isemura, 2019). EGCG'nin lipid türevlerinin, en önemlisi ester bağlantıları yoluyla yağ asidi moleküllerinin EGCG'nin hidroksil gruplarına bağlanması ile elde edilen EGCG-palmitatın, güçlü antiviral özellikler göstererek poliovirüs ve adenovirüs gibi diğer zarfsız virüslerle mücadelede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Hem zarflı hem de zarfsız virüslerin bağlanmasını engelleyebilecek bileşikler araştırılmaktadır. EGCG'nin sadece zarflanmış virüsleri değil, aynı zamanda adenovirüs gibi zarfsız virüsleri de engellediği bulunmuştur (Widjaja, 2020).

3. ÖNEMLİ BAZI VİRÜSLER VE BUNLAR ÜZERİNDE SİYAH VE YEŞİL ÇAYIN İNHİBE EDİCİ ETKİLERİ

Çeşitli virüslerin neden olduğu birçok enfeksiyon hastalığı türünün insan sağlığı ve yaşamları üzerinde oldukça olumsuz bir etkisi vardır. Virüsler sadece akut enfeksiyonlardan değil, aynı zamanda birçok kronik bulaşıcı hastalıktan da sorumludur. Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) kronik hepatit, karaciğer sirozu ve karaciğer karsinomunda önemli roller oynar. Epstein-Barr virüsü (EBV), kronik veya tekrarlayan enfeksiyöz mononükleoz benzeri semptomlar, mide kanseri, akciğer kanseri, nazofaringeal karsinom, multipl skleroz ve hatta sistemik çoklu organ tutulumu ile karakterize kronik bir aktif enfeksiyona neden olabilir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), insan bağışıklık sistemindeki hayati hücreleri istila edebilir ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) adı verilen bağışıklık sisteminin ilerleyen bozukluğuna neden olabilir. Kronik viral bulaşıcı hastalıkların orijinal nedeni bulaşıcı virüsün istilasıdır, bu nedenle etkili antiviral tedaviler çok önemlidir (Xu ve diğ., 2017). Siyah çay flavonoidi theaflavin, serbest radikal süpürücü aktiviteye sahip iyi bilinen bir antioksidandır ve sığır rotavirüsü ve sığır korona virüsü enfeksiyonlarını nötralize edebildiği bildirilmiştir (Jassim ve Naji, 2003).

Literatürde çay kateşinleri ve antiviral etkileri üzerine yapılmış çalışmalarda fazlaca yer alan virüsler seçilerek bunların özellikleri ve çay kateşinlerinin bunlar üzerindeki etkileri aşağıda verilmeye çalışılmıştır.

3.1. Adenovirüs

Adenovirüs, yaklaşık 60-90 nm çapında bir ikosahedral zarfsız DNA virüsüdür. Adenovirüs enfeksiyonu soğuk algınlığı semptomlarına, boğaz ağrısına, bronşite, zatürre ve pembe gözlere neden olabilir. İnsanlar her yaşta bir adenovirüs enfeksiyonuna yakalanabilir (Xu ve diğ., 2017). Adenovirüsler, çeşitli insan ve hayvan patolojilerinde rol oynar. Adenovirüsler sırasıyla konjonktivit ve gastroenterite neden olarak gözlerin ve bağırsağın astarını enfekte eder. Ayrıca solunum ve idrar yollarının mukozalarında kolonize olurlar ve başka semptomlara neden olurlar. Kanser metastazında yer alan adenovirüs proteazları yeşil çay kateşinleri tarafından inhibe edilir. Yeşil çay ve özellikle EGCG, adenovirüse karşı virüs enfeksiyonunun bir veya daha fazla geç basamağını inhibe eder ve hücreler tarafından etkin bir şekilde alınır. Bu duyarlılığa, viral enfeksiyona bağlı bazı hücresel işlemlerin inhibisyonu aracılık edebilir. EGCG'nin antiviral özellikleri, virüs parçacığının doğrudan inaktivasyonu, proteaz adeninin inhibisyonu ve in vitro hücre içi büyümenin inhibisyonu dahil olmak üzere çeşitli seviyelerde gösterilmiştir (Mahmood ve diğ., 2016).

3.2. Alfavirüsler

Alphavirüsler 65-70 nm çapında zarflı küresel parçacıklardır. Alfavirüs genomu, nükleokapsidi oluşturmak üzere C proteini tarafından paketlenmiş tek sarmallı pozitif algılanan 11.8 kB RNA molekülünden oluşur. Bu nükleokapsid, yerleştirilmiş iki zar ötesi glikoprotein, E1 ve E2 ile konakçı hücreden türetilmiş bir lipit çift tabakası ile çevrilidir. Konakçı hücreden türetilmiş lipid çift-tabakasının bileşimi, enfekte

olmuş konakçı hücrenin plazma zarına güçlü bir şekilde benzemektedir (Weber, 2014; Bhakat ve Soliman, 2015; Subudhi ve diğ., 2018).

3.2.1. Sindbis Virüsü

Sindbis (SINV), glikoproteinlerle gömülü konakçıdan türetilmiş bir lipit çift tabakası ile çevrelenmiş bir ikosahedral nükleokapsid ile çevrelenmiş pozitif anlamda tek sarmallı bir RNA genomu içeren bir Alphavirüstür. Sindbis (SINV) pozitif anlamda tek zincirli bir RNA virüsüdür. SINV, 11.5kb tek sarmallı bir RNA genomu içerir. Genetik materyal, bir ikosahedral nükleokapsid (NC) oluşturan bir protein kapsid içine alınmıştır. NC, viral glikoproteinlerle gömülü konakçıdan türetilmiş bir lipit iki tabakalı zarf ile çevrilidir. Genom, dört yapısal olmayan (nsP1-4) ve beş yapısal proteini (C, E3, E2, 6K ve E1) kodlayan iki açık okuma çerçevesinden oluşur (Villagomez, 2017).

SINV'nin EGCG tarafından inhibe edilmediği bildirilmiştir (Steinmann ve diğ., 2013; Carneiro ve diğ., 2016; Kaihatsu ve diğ., 2018).

3.2.2. Chikungunya Virüsü (CHIKV)

Chikungunya virüsü (CHIKV), Togaviridae familyasındaki alfavirüs cinsine ait yeniden ortaya çıkan bir arbovirüstür (Bhakat ve Soliman, 2015). Memeliden türetilen CHIKV virionları için, zar yaklaşık 1:1 oranında kolesterol ve fosfolipitlerden oluşur. E1 proteini 439 amino asit (aa) uzunluğundadır ve 141. pozisyonda bir korunmuş N-bağlı glikosilasyon bölgesi içerir. Yeşil çay bileşeni epigallokateşin-3-gallatın (EGCG), CHIKV bağlanmasını ve HEK293T hücrelerinin enfeksiyonunu inhibe ettiği bulunmuştur (van Duijl-Richter, 2016).

EGCG, CHIKV Env-psödotipli lentiviral vektörlerin girişini bloke ederek ve CHIKV bağlanmasını inhibe ederek CHIKV enfeksiyonunu in vitro olarak inhibe etmiştir (Weber, 2014; Bhakat ve Soliman, 2015; Subudhi ve diğ., 2018).

3.3. Arbovirüsler

Arbovirüsler (eklembacaklı kaynaklı virüsler), kan emici eklembacaklılar (böcek vektörleri) tarafından bir omurgalı konakçıdan diğerine bulaşan çeşitli RNA virüsleri grubudur (Xu ve diğ., 2017; Sastry ve K., 2018). Arbovirüslerle enfeksiyonun en yaygın belirtileri ateş, baş ağrısı ve genel halsizliktir. Şiddetli hastalarda ensefalit ve hemorajik ateş belirtileri görülür. Özellikle tropikal ve subtropikal ülkelerde ciddi sağlık tehditleri haline gelen DENV, Batı Nil virüsü (WNV), Japon ensefalit virüsü (JEV), kene kaynaklı ensefalit virüsü (TBEV) ve Latin Amerika'daki yeni ZIKV ve CHIKV salgınları farklı arbovirüslerin neden olduğu enfeksiyonlardır (Xu ve diğ., 2017). Arbovirüsler zoonotiktir, hayvanlar ve böcek vektörleri arasında doğada tutulur (Sastry ve K., 2018).

EGCG'nin CHIKV'nin hedef hücrelere girmesini engellemede yararlı bir rol oynadığı ve CHIKV replikasyonu üzerinde küçük bir etkisi olduğunu, EGCG’nin, ZIKV'ye karşı antiviral aktivite gösterdiği, EGCG ile viral zarf arasında doğrudan bir etkileşim olduğu, ardından ZIKV virionlarının yapısının tahrip edildiği rapor edilmiştir (Xu ve diğ., 2017).

3.4. Enterovirüs

Enterovirüsler, zarflanmamış bir kapsid içinde tek sarmallı, pozitif anlamda bir RNA genomu içerir. Enterovirüslerin ishale neden olduğu bilinmektedir (Roberts ve diğ., 2017). Norovirüsler (NoV'ler), rotavirüsler (RoV'ler), arbovirüsler (AV'ler), enterik adenovirüsler (AdV'ler) ve enterovirüsler (EV'ler) dünya çapında gastrointestinal enfeksiyonlardan en sık sorumlu olan virüslerdir. Gastrointestinal enfeksiyonlara ek olarak, enterovirüsler ekstraintestinal enfeksiyonlara neden olabilir (Kassaa, 2017). Enterovirus 71 (EV71), dünya çapında zaman zaman salgınlara neden olan, zarfsız RNA genomuna sahip *Picornaviridae* ailesine aittir (Mahmood ve diğ., 2016). Çay polifenolleri, Vero hücre kültüründe enterovirüs 71 (EV71) replikasyonunu inhibe etme yetenekleri açısından değerlendirilmiştir. Test edilen polifenolik bileşikler arasında epigallokateşin gallatın (EGCG) EV71 replikasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir (Chaturvedula ve Prakash, 2011). EGCG ve ECG EV-71 çoğaltmasını ve bulaşıcı döl virionlarının oluşumunu inhibe etmiştir. EV 71'in neden olduğu enfeksiyonlara karşı EGCG ve ECG'nin güçlü antioksidan aktivitesinin gallat grubu ve serbest radikal temizleme etkinliğine sahip trihidroksi-B halkasının varlığından kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Buna göre, kateşinlerin antioksidan etkileri ile antiviral aktiviteleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu ileri sürülmüştür (Mahmood ve diğ., 2016).

3.4.1. Poliovirüs

Poliovirüsün üç alt tipi, Picomavirüs ailesindeki primata özgü enterovirüslerdir. Yaklaşık 8000 nükleotidden oluşan bir (+) zincirli RNA genomu içerirler ve primat hücre kültüründe çoğaltılması ve saptanması çok kolaydır. Ayrıca doğal ve sentetik antivirallerin araştırılmasında faydalı hedef virüslerdir. Virüsler, diğer enterovirüsler gibi, fekal-oral yoldan bulaşır; Yuttuktan sonra farenks ve ince bağırsakta çeşitli hücre tiplerinde çoğalırlar (mide asitlerine karşı oldukça stabildirler) ve dolaşıma erişirler. Oradan yayılarak poliomyelite yol açan karakteristik lezyonları üretebilecekleri merkezi sinir sistemine erişirler (Hudson, 2018).

EGCG'nin poliovirüs de dahil olmak üzere çok sayıda virüsün olgunlaşmasını, çoğalmasını, enfektivitesini ve fonksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Zhong ve diğ., 2012).

3.5. İnfluenza A (IAV) ve B virüsü (IBV)

İnsan, domuz, at, balinalar, yarasa gibi birçok memeli ve kuşlarda influenza virüsü, grip salgını patojenlerini içerir. Dört tip grip virüsü vardır: A, B, C ve D. İnfluenza A virüsü (IAV) *Orthomyxoviridae* ailesinin bir üyesidir ve yaklaşık 50–120 nm çapında segmentli tek iplikçikli, negatif anlamda RNA genomuna sahiptir. İAV, yüksek mutasyon oranı nedeniyle grip salgınının ana virüsüdür (Xu ve diğ., 2017). İAV, zarflanmış, kabaca küresel bir virüstür. İnfluenza virüsünün üç membran proteini vardır: hemagglutinin (HA), proton pompası (M2) ve nöraminidaz (NA). Virionun iç zarı matris (M1)

proteini ile desteklenir ve virionun iç kısmı sekiz farklı genom segmenti içerir. Her genom segmenti, bir RNApolimeraz kompleksi (PA, PB1, PB), nükleoprotein (NP) ve yapısal olmayan proteinlerle (NS) birlikte negatif iplikli bir RNAgenomdan oluşan bir ribonükleoprotein (RNP) kompleksidir. IAV, HA proteini ile konakçı hücre glikoproteinlerine veya glikolipitlerine bağlanır ve reseptör aracılı endositoz yoluyla hücrelere girer (Kaihatsu ve diğ., 2018). Yeşil çayda bulunan polifenolik bileşiklerin, özellikle kateşinlerin, güçlü anti-influenza aktivitesine sahip oldukları bilinmektedir (Lee, 2012).

Bilimsel çalışmalar ile yeşil çay ekstraktının, hücrelere adsorpsiyonunu önleyerek influenza virüslerinin enfektivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir; hem IAV hem de influenza B virüsü (IBV) ile enfeksiyon EGCG tarafından inhibe edildiği bildirilmiştir (Bartosikova ve Necas, 2018). EGCG, viral hemagglutinin'e (HA) bağlanarak influenza virüsünün neden olduğu enfeksiyonu önler. Dolayısıyla, viral partiküller (EGCG ile bağlı) hedef reseptör hücrelerine yapışamaz. İn vitro çalışmalar, viral membran özelliklerindeki değişikliklerin yeşil çay kateşinlerinin influenza virüsüne karşı antiviral etkisine katkıda bulunabileceğini öne sürmüştür. EGCG ve ECG, influenza virüsüne karşı EGC'den 10-15 kat daha aktif bulunmuştur. 3-galoil yan zincirin rolü ana kateşin molekülünün antiviral aktivitesini arttıran bir faktör olarak varsayılmıştır. Gözlenen antiviral aktiviteye, kateşin türevlerinin HA ve viral membran ile etkileşimi aracılık ettiği bildirilmiştir (Buzzini ve diğ., 2009).

Çalışmalar, hem siyah hem de yeşil çay ekstraktlarının Epigallokateşin gallatının (EGCG) influenza virüsünün enfektivitesini inhibe ettiğini göstermektedir. Japonya'da yapılan epidemiyolojik çalışmalar, günlük yeşil çay alımının yetişkinlerde ve ilkokul çocuklarında influenza insidansını azalttığını kanıtlamaktadır. İlginç bir şekilde, yeşil çay ekstraktlarıyla gargara yapmak, Japonya'nın bazı bölgelerinde influenza için önleyici bir önlem olarak önerilmiştir. Geleneksel bilgi, siyah çay ile benzer etkiler gösteren bilimsel çalışmalarla doğrulanmıştır (http://www.srilanka.org.tr/contents/newsdetail/857).

3.6. İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü (HIV)

AIDS patojeni olan insan bağışıklık eksikliği virüsü (HIV), 1983'te Barré-Sinoussi ve Luc Montagnier tarafından tanımlanmıştır. İki tür HIV vardır: HIV-1 ve HIV-2. HIV-1 başlangıçta keşfedilmiştir ve baskın virüstür, HIV-2 ise daha az bulaşıcıdır. Kendine özgü coğrafi ve yaş dağılımı ile yaklaşık 1~2 milyon HIV-2 enfeksiyonu vakası vardır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, HIV salgınının başlangıcından bu yana, yaklaşık 70 milyon kişiye HIV bulaşmış ve 35 milyondan fazla insan HIV'in neden olduğu çeşitli hastalıklardan ölmüştür. 2015 yılı sonunda dünya genelinde yaklaşık 36,7 milyon HIV taşıyıcısı vardır. Bu nedenle, AIDS'i tedavi etmek için yeni ilaçlar çalışmak ve yeni tedaviler aramak çok önemlidir. EGCG, HIV ters transkriptaz inhibitörüdür. EGCG, hedef hücrelere HIV girişini engeller. EGCG, HIV enfeksiyonunun neden olduğu nöronal hasarı hafifletir (Xu ve diğ., 2017). EGCG, HIV yaşam döngüsüne doğrudan müdahale eder. HIV-1 virionlarının bağlanmasını engeller. Virüsün hücre yüzeyine

kenetlenmesini engelleyerek virüs girişinde erken bir adımı engeller. RNA'nın DNA'ya dönüşümünü katalize eden ve virüs suşlarının replikasyonunu bloke eden ters transkriptaz (RT) enzimini inhibe eder (Bartosikova ve Necas, 2018).

3.7. İnsan Papilloma Virüsü (HPV)

İnsan papilloma virüsü (HPV) cinsel yolla bulaşan en yaygın enfeksiyondur. Bu grup 150'den fazla ilgili virüsü içerir. Bunlar arasında HPV tip 16 (HPV-16), kadınlarda kanser ölümünün en yaygın ikinci nedeni olan servikal kanserin ana etiyolojik ajanıdır. HPV-16, karsinojenez işlemi için gerekli olan E7 onkoproteini kodlar (Ismail, 2017).

HPV'ler, yaklaşık 8 kb dairesel genomu olan küçük, zarfsız DNA virüsleridir (Domenico ve diğ., 2012). Virionları 50-55 nm çapında ikosahedraldir. Kapsiti iki yapısal protein içerir: L1, en bol bulunan viral proteindir ve L2. PV genomu tek bir dairesel dsDNA molekülünden oluşur. Tüm viral genler için açık okuma çerçeveleri, DNA zincirlerinden sadece bir tanesinde bulunur ve transkripsiyon tek bir yönde ilerler. Viral metabolizmayı ve DNA sentezini kontrol eden düzenleyici proteinleri kodlayan sekiz erken (E) açık okuma çerçevesi vardır. Yüksek riskli HPV tiplerinin E6 proteinleri antiapoptotik etkilere sahiptir ve enfekte konakçı hücrelerde p53 düzenleyici fonksiyonuna müdahale eder. İki geç (L) okuma çerçevesi, L1 ve L2 yapısal proteinlerinin sentezini kodlar (Fraire, 2014).

Yeşil çay ekstraktlarından hazırlanan kateşin merhemlerinin, insan papilloma virüsünü (HPV) 160 ila 360 uM konsantrasyonlarda inhibe ettiği gösterilmiştir (Mahmood ve diğ., 2016).

3.8. Hepatit B (HBV) ve Hepatit C (HCV)

Hepatit virüsleri ile enfeksiyon, dünyadaki hepatitin ana nedenidir. Beş tip hepatit virüsü vardır: A, B, C, D ve E türleri. Tip B ve C, karaciğer fibrozu, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi kronik karaciğer hastalıklarının ana nedenidir. HBV, kısmen çift zincirli DNA'nın 3.2 kb genomuna sahip *Hepadnavirüs* ailesinin bir üyesidir. HBV, yüz milyonlarca insana bulaştığı için uluslararası insan sağlığı için ciddi bir tehdittir (Xu ve diğ., 2017). Dünyadaki insan nüfusunun yaklaşık % 40'ının hepatit B virüsünden (HBV) muzdarip olduğu tahmin edilmektedir. Asya'da nüfusun % 5'i kronik olarak HBV ile enfekte olduğu için enfeksiyon endemik olarak kabul edilmektedir. Kateşinlerin çeşitli enflamatuar karaciğer hasarı modellerinde aktif oldukları ve sıklıkla hepatit C ve alkolik siroz gibi insan karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı gösterilmiştir. Yeşil çay ekstresi (GTE), hepatit B yüzey antijeninin (HBs Ag) ve hepatit B e antijeninin (HBe Ag) ekspresyonu üzerinde baskın bir inhibe edici etki ortaya koymaktadır. Kanıtlar HBe Ag'ın viral dayanıklılıkta rol oynadığını göstermiştir. Son çalışmalar virüslerde glikoproteinlerin ve glikolipitlerin işlenmesi için önemli olan yeşil çay ekstraktının bağırsak α glikozidazları üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. EGCG, kovalent kapalı dairesel DNA üretimini azaltan replikasyon ara maddesi DNA

(RI DNA) sentezini önemli ölçüde inhibe eder (Mahmood ve diğ., 2016).

HCV, kronik karaciğer hastalığının bir başka önemli nedenidir ve hem akut hem de kronik enfeksiyonlara neden olabilir. Zamanında antiviral tedavi, HCV enfeksiyonu olan kişilerin % 95'inden fazlasını tedavi edebilir, ancak tanı ve tedaviye erişim şu anda düşüktür. HCV, pozitif anlamda tek sarmallı RNA genomuna ve küçük zarflı bir virüse sahip bir Flaviviridae aile üyesidir (Xu ve diğ., 2017). Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, dünya çapında ciddi bir sağlık tehlikesidir. Dünya çapında 160 milyondan fazla insan kronik olarak HCV ile enfektedir. Değişen dozlarda tek doz EGCG uygulaması HCV'yi inhibe etmek için 50-1600 mg'dan itibaren yeterli ve insan gönüllüleri için güvenli bulunmuştur (Bartosikova ve Necas, 2018).

3.9. Herpes Simpleks Virüsü (HSV)

HSV virüsleri zarflı, çift sarmallı, 152 kbp (HSV-1) ve 155 kbp (HSV-2) uzunluğunda DNA virüsleridir. HSV yaşam döngüsü, viral glikoproteinler konak epitel hücresel reseptörlerine bağlandığında başlar. Viral glikoprotein D (gD), hücresel bağlanma ve füzyonun ana belirleyicisidir. Nektin gibi uygun bir konakçı hücre reseptörüne bağlandıktan sonra nektin 1, nektin-2, herpes virüsü giriş aracısı (HVEM) veya 3-O-sülfatlanmış (3-OS) heparan sülfat (HS), gB, gH ve gL ile gD bir füzyon kompleksi oluşturur (Oliveira ve diğ., 2015). Herpes simpleks virüsü tip 1 (HSV-1) veya herpes simpleks virüsü tip 2 (HSV-2) ile enfeksiyondan kaynaklanan Herpes simpleks viral bir cilt hastalığıdır. Hem HSV-1 hem de HSV-2, nispeten büyük çift sarmallı,

doğrusal DNA genomuna sahip olan ve Herpesvirüs ailesine ait zarflı virüslerdir. HSV-1 yaygın olarak ağızdan ağıza temas yoluyla yayılır ve uçuklara ve genital herpes'e neden olur. HSV-2 genellikle cinsel temasla yayılır ve genellikle sadece genital herpes'e neden olur (Xu ve diğ., 2017).

Camellia sinensis bitkisinden elde edilen siyah çay, polifenoller açısından zengin doğal bir üründür. Siyah çayda bulunan başlıca polifenoller theaflavinlerdir. Önceki araştırmalar, theaflavinlerin herpes saran DNA virüsleri olan Herpes simpleks virüsü 1 ve 2'ye (HSV-1 ve HSV-2) karşı antiviral aktivite içerdiğini göstermiştir. Theaflavinlerin viral glikoproteinlere müdahale ederek adsorpsiyonu ve sonuçta viral enfeksiyonu önlediği öne sürülmüştür (Villagomez, 2017). HSV'nin tercih bölgesi, pH'ın oldukça düşük olduğu cilt ve vajinadır. EGCG dimmerlerinin, HSV-1 ve HSV-2'yi pH 4.0 ile 6.6 arasında EGCG monomerine göre daha başarılı bir şekilde etkisiz hale getirdiği tespit edilmiştir (Mahmood ve diğ., 2016).

3.9.1. Epstein-Barr Virus (EBV/HSV-4)

EBV, herpes ailesinin bir başka üyesidir ve insanları enfekte eder. EBV, birçok malign tümör tipinin ve bazı otoimmün hastalıkların nedenlerinden biridir. Çoğu epitel hücresinde litik enfeksiyonlar ve çoğu B hücresinde gizli enfeksiyonlar üretir (periyodik olarak reaktif bir enfeksiyon üreten periyodik olarak yeniden aktifleşir). Bazı araştırmacılar, farklı hücre modelleri kullanarak EGCG'nin anti-EBV etkilerini araştırmıştır. EGCG'nin sadece EBV'nin bazı litik proteinlerinin sentezini bastırmakla kalmayıp, aynı zamanda ilk olarak

doğrudan genlerin transkripsiyonunu aşağı regüle ederek veya nükleer antijenin DNA bağlanma gücünü azaltarak litik enfeksiyonu inhibe ettiğini bulmuşlardır (Xu ve diğ., 2017). 50 µM'yi aşan konsantrasyonlarda EGCG'nin, Epstein-Barr virüsü (EBV) litik proteinlerinin ekspresyonunu inhibe ettiği böylece EBV litik döngüsünü bloke ettiği bildirilmiştir (Bartosikova ve Necas, 2018).

3.10. Koronavirüs

Koronavirüsler, RNA virüsleri arasında bilinen en büyük genomlara (≈30 kb) sahiptir (Chen ve diğ., 2005). Transmembran proteinleri, koronavirüslerin yüzeyinden kör çıkıntılar üreterek elektron mikroskobik çalışmalarda (100-160 nm çapında) "kron benzeri" bir görünüme neden olur. Poliprotein üretimi, süreksiz sentez, çakışık (üst üste geçen-örtüşen) okuma çerçevesi (m-RNA nükleotid dizisinin protein zincirinde okunabileceği üç olası yoldan her biri), ribozomal çerçeve kaydırma ve çeviri sonrası proteolitik işlemeyi içeren koronavirüs genomunun çevirisi benzersizdir. Tüm koronavirüslerde başlıca yapısal proteinler; sivri glikoprotein (S), membran glikoprotein (M), nükleokapsid fosfoprotein (N), hemagglutinin-esteraz glikoprotein (HE) ve zarf proteini (E)'dir. Yapısal olmayan proteinler 5-10 benzersiz veya üst üste binen okuma çerçevelerinde kodlanır (Mitchell, 2014).

Siyah çayda yer alan Theaflavin, COVID-19 pandemisine karşı bir terapötik ajan arayışında SARS-CoV-2 burgularında RdRp aktivitesini inhibe etmek için umut verici bir aday olarak ortaya çıkmıştır (http://www.srilanka.org.tr/contents/newsdetail/857).

3.11. Norovirüs (MNV)

Norovirüs (MNV), *Caliciviridae* familyası içinde zarfsız, tek zincirli bir RNA virüsüdür. Virüs bir insan patojendir ve küresel gastroenterit salgınlarının önde gelen nedeni olarak bilinir. Norovirus, yüzlerce ölüme ve sağlık hizmeti maliyetleri ve verimlilik açısından milyarlarca insanın kaybına katkıda bulunan küresel salgınların nedeni olmaya devam etmektedir. ABD'de her yıl yaklaşık 570-800 ölüm ve 1,7 ila 1,9 milyon poliklinik ziyaretinin sebebi olan bu virüs ortalama 19-21 milyon akut gastroenterit vakasından da sorumludur (Widjaja, 2020).

Yeşil çay ekstraktının gıda kaynaklı virüs olan insan norovirüsü üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, pH artışı ile antiviral aktivitenin arttığı bulunmuştur. Yeşil çay ekstraktının doğal bir dezenfektan gibi davrandığı ve 30 dakikalık bir uygulama sonrasında marul ve ıspanaktaki MNV'ü 1.5 log'dan fazla azalttığı belirlenmiştir (Nikoo ve diğ., 2018).

3.12. Rotavirüs

Rotavirüs EM (elektron mikroskopu) altında görüntülendiğinde farklı bir tekerlek benzeri görünüme sahiptir ve olgun, enfeksiyöz rotavirüs viryonu (virüs partikülü) yaklaşık 75 nm çapındadır. Rotavirüs virionları zarfsız bir kapsid içerir, ikosahedral simetri sergiler ve genomu kapsayan üç eşmerkezli protein katmanından oluşur. Rotavirüs, çilek, sebze, marul, yapraklı yeşillikler, paketlenmiş sığır eti ve kabuklu deniz ürünleri dahil olmak üzere çeşitli gıda türlerinde tespit edilmiştir. Reoviridae familyasındaki Rotavirüs cinsi, bebeklerde,

çocuklarda, yetişkinlerde ve çok çeşitli hayvan türlerinin gençlerinde ishal hastalığına neden olabilen geniş ve çeşitli virüs grubunu kapsar. Rotavirüs cinsinde, viral protein 6 (VP6) genindeki farklı antijenik ve genetik farklılıklar ile tanımlanan, bilinen yedi rotavirüs türü (grup A – H) vardır (Donato ve diğ., 2017). Rotavirüsler gastroenterite neden olur ve dünya çapında 5 yaşından küçük çocuklar arasında hastaneye yatış ve ölümün ana nedenidir (Mena, 2017). Rotavirüs hastalığı insidansı gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde benzerdir, ancak mortalite oranları düzensiz dağılmıştır. Rotavirüs, her yerde bulunan bir patojendir ve neredeyse her çocuk, 2006 yılında bir aşının yaygın olarak kullanılmasından önce yaşamının ilk 2 veya 3 yılında rotavirüs enfeksiyonu yaşamıştır. Rotavirüs hastalığı, ılıman iklime sahip birçok ülkede mevsimsel bir ilişki gösterir ve rotavirüs hastalığının büyük bir kısmı kış aylarında görülür. Bununla birlikte, tropik iklime sahip bölgelerde, rotavirüs enfeksiyonu yıl boyunca ortaya çıkar ve daha soğuk, daha kuru aylarda daha yüksek tespit oranları gözlemlenir. Bitkileri sulamak için kullanılan su kaynaklarının rotavirüs kontaminasyonu tanımlanmış ve belgelenmiştir. Rotavirüs zarflanmamış olduğundan, çevrede esneklik göstererek haftalarca suda hayatta kalabilmiştir. Enfekte işleyiciler tarafından gıdanın hazırlanması rotavirüs enfeksiyonu için bilinen bir risktir ve kirleticilerin gıda zincirine girmesi için potansiyel bir yol oluşturur (Donato ve diğ., 2017).

Yeşil çaydan elde edilen EGCG'nin kültürlenmiş rhesus maymunu böbrek hücrelerinde virüs adsorpsiyonuna müdahale ederek rotavirüsleri inhibe ettiği bildirilmiştir (Xu ve diğ., 2017).

4. SONUÇ

Theaceae familyasına (çaygiller) ait çay bitkisi (Camellia sinensis (L.) Kuntze), Türkiye'de Doğu Karadeniz Bölgesinin temel geçim kaynaklarının başında yer alan tarımsal bir üründür. Çay bitkisinden üretilen siyah ve yeşil çay antioksidan maddeler yanında antiviral maddeler de içermektedir. Daha doğrusu antioksidan özellik gösteren bu maddelerin antiviral etkileri de söz konusudur.

EGCG'nin doğal kateşinler arasında en güçlü ve evrensel virüs inhibitörü olduğu, sadece çeşitli zarflı DNA, (+) - RNA ve (-) - RNA virüsleri ile değil, aynı zamanda çeşitli hücre tipleri ile doğrudan etkileşime girdiği bulunmuştur. İn vivo ve in vitro çalışmalar yeşil çayda yer alan EGCG ve siyah çayda yer alan hem EGCG hem de TF'nin (Theaflavin) virüs inhibe edici özelliğini ortaya koymuştur.

Son yapılan çalışmalar ise EGCG'nin ester formunun daha da etkili bir antiviral ajan olduğunu kanıtlar niteliktedir.

KAYNAKÇA

Bartosikova, L. ve Necas, J. (2018). Epigallocatechin gallate: a review, Veterinarni Medicina, Vol. 63, No. 10, pp 443–467.

Bhakat, S. ve Soliman, M. E. S. (2015). Chikungunya virus (CHIKV) inhibitors from natural sources: a medicinal chemistry perspective, J Nat Med, Vol. 69, pp 451–462.

Buchmann, JP. ve Holmes, E. C. (2015). Cell Walls and the Convergent Evolution of the Viral Envelope, Microbiology and Molecular Biology Reviews, Vol. 79 No. 4, pp 403-418.

Buzzini, P., Vignolini, P., Goretti, M., Turchetti, B., Branda, E., Marchegiani, E., Pinelli, P., Romani, A. (2009). Green tea catechins: a class of molecules with antimicrobial activity. Handbook of Green Tea and Health Research. Nova Science Publishers, Inc.

Carneiro, B. M., Batista, M. N., Braga, A. C. S., Nogueira, M. L., Rahal, P. (2016). The green tea molecule EGCG inhibits Zika virus entry, Virology, 496, pp 215–218.

Chaturvedula, V. S. P. ve Prakash, I. (2011). The aroma, taste, color and bioactive constituents of Tea, Journal of Medicinal Plants Research, Vol. 5, No. 11, pp 2110-2124.

Chen, M. L. (2002). Tea and Health-An Overview. Tea. Taylor & Francis.

Chen, C. N., Lin, C. P. C., Huang, K. K., Chen, W. C., Hsieh, H. P., Liang, P. H., Hsu, J. T. A. (2005). Inhibition of SARS-CoV 3C-like Protease Activity by Theaflavin-3,3-digallate (TF3), eCAM, Vol. 2, No. 2, pp 209–215.

Dicaprio, E., Lou, F., Predmore, A., Li, J. (2017). Strategies for Control of Food- and Waterborne Viruses. Foodborne Viral Pathogens. Taylor & Francis Group.

Domenico, F. D. Foppoli, C., Coccia, R., Perluigi, M. (2012). Antioxidants in cervical cancer: Chemopreventive and chemotherapeutic effects of polyphenols, Biochimica et Biophysica Acta, 1822, pp 737–747.

Donato, C., Cowley, D., Kirkwood, C. (2017). Rotavirus. Foodborne Viral Pathogens. Taylor & Francis Group.

Fakheri, B. A., Bagheri, S., Nezhad, N. M. (2015). Comparison of Antimicrobial and Antioxidant Activities of Four Different Tea Extracts, J Med Microbiol Infec Dis, Vol. 3, No. 3-4, pp 57-61.

Fraire, A. E. (2014). Human Papillomavirus-Related Pulmonary Neoplasia. Viruses and the Lung Infections and Non-Infectious Viral-Linked Lung Disorders. Springer.

Gelderblom, H. R. (1996). Structure and Classification of Viruses.

Hamilton-Miller, J. M. T. (1995). Antimicrobial Properties of Tea (*Camellia sinensis* L.), Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 11, pp 2375–2377.

Hara, Y. (2001). Antiviral action of tea polyphenols. Green Tea Health Benefits and Applications. Marcel Dekker.

http://www.srilanka.org.tr/contents/newsdetail/857

https://msu.edu/course/mmg/569/Virus%20Structure.htm

Hudson, J. B. (2018). Antiviral Compounds from Plants. Taylor & Francis Group.

Isemura, M. (2019). Catechin in Human Health and Disease, Molecules, 24, pp 528.

Ismail, B. (2017). The Use of Probiotics as Vaccine Vectors to Prevent Viral Infections. New Insights on Antiviral Probiotics. Springer International Publishing.

Jassim, S. A. A. ve Naji, M.A. (2003). Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective, Journal of Applied Microbiology, 95, pp 412–427.

Kaihatsu, K., Yamabe, M., Ebara, Y. (2018). Antiviral Mechanism of Action of Epigallocatechin-3-O-gallate and Its Fatty Acid Esters, Molecules, 23, pp 2475.

Kassaa, I. A. (2017). Antiviral Probiotics: A New Concept in Medical Sciences. New Insights on Antiviral Probiotics. Springer International Publishing.

Lee, H. J., Lee, Y. N., Youn, H. N., Lee D. H., Kwak, J. H., Seong, B. L., Lee, J. B., Park, S. Y., Choi, I. S., Song, C. S. (2012). Anti-influenza virus activity of green tea by-products in vitro and efficacy against influenza virus infection in chickens, Poultry Science, 91, pp 66–73.

Lee, Y. H., Jang, Y.H., Byun, Y.H., Cheong, Y., Kim, P., Lee, Y. J., Lee, Y. J., Sung, J. M., Son, A., Lee, H. M., Lee, J., Yang, S. W, Song, J. M., Seong, B. L.

(2017). Green Tea Catechin-Inactivated Viral Vaccine Platform, Front. Microbiol., 8, pp 2469.

Lucas, W. (2010). Viral Capsids and Envelopes: Structure and Function.

Mahmood, M. S., Martinez, J. S., Aslam, A., Rafique, A., Vinet, R., Laurido, C., Hussain, I., Abbas, R. Z., Khan, A., Ali, S. (2016). Antiviral effects of green tea (Camellia sinensis) against pathogenic viruses in human and animals (a mini-review), Afr J Tradit Complement Altern Med., Vol. 13, No. 2, pp 176-184.

Mena, K. D. (2017). Measuring and Minimizing Health Impacts of Foodborne Viruses: ATargeting Tool for Risk Reduction. Foodborne Viral Pathogens. Taylor & Francis Group.

Mitchell, M. (2014). Taxonomy. Viruses and the Lung. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Modrow S., Falke D., Truyen U., Schätzl H. (2013). Viruses: Definition, Structure, Classification. In: Molecular Virology. Springer, Berlin, Heidelberg.

Nikoo, M., Regenstein, J. M., Gavlighi, H. A. (2018). Antioxidant and Antimicrobial Activities of (-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and its Potential to Preserve the Quality and Safety of Foods, Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, Vol. 17, 732-753.

Oliveira, A., Prince, D., Lo, C. Y., Lee, L. H., Chu, T. C. (2015). Antiviral activity of theaflavin digallate against herpes simplex virus type 1, Antiviral Research, 118, pp 56–67.

Roberts, J., Thorley, B., Bowden, S., Revill, P. A. (2017). New Technologies for Viral Diagnosis and Detection, Using Enteroviruses as an Example. Foodborne Viral Pathogens. Taylor & Francis Group.

Roychoudhury, S., Agarwal, A., Virk, G., Cho, C. L. (2017). Potential role of green tea catechins in the management of oxidative stress-associated infertility, Reproductive Biomedicine Online, 34, pp 487–498.

Sankar, S. A. ve Bhat, K. S. (2018). Arboviruses, Picornaviruses and Rabies Virus. Review of Microbiology and Immunology. Jaypee Brothers Medical Publishers.

Steinmann, J., Buer, J., Pietschmann, T., Steinmann, E. (2013). Anti-infective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a component of green tea, British Journal of Pharmacology, 168, pp 1059–1073.

Subudhi, B. B., Chattopadhyay, S., Mishra, P., Kumar, A. (2018). Current Strategies for Inhibition of Chikungunya Infection, Viruses, 10, pp 235.

Tao, P. Z. (2002). Antimicrobial Activity of Tea Products. Tea Bioactivity and Therapeutic Potential. Taylor & Francis.

Tran, J. 2013. Green Tea: A Potential Alternative Anti-Infectious Agent Catechins and Viral Infections, Advances in Anthropology, Vol. 3, No. 4, pp 198-202.

van Duijl-Richter, M. (2016). Dengue and Chikungunya virus: Cell entry mechanisms and the impact of antibodies on infectivity. [Groningen]: University of Groningen.

Villagomez, J. (2017). In Vitro Antiviral Activity of Black Tea Polyphenols on Sindbis Virus in Vero Cells. Dissertations and Culminating Projects. 19.

Xu, J., Xu, Z., Zheng, W. (2017). A Review of the Antiviral Role of Green Tea Catechins, Molecules, 22, pp 1337.

Weber, C. (2014). Characterization of the Chikungunya virus entry process and the development of novel antiviral strategies. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften, vorgelegt beim Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der Johann Wolfgang Goethe–Universität in Frankfurt am Main.

White, P. A., Netzler, N. E., Hansman, G. S. (2017). Foodborne Viral Pathogens. Taylor & Francis Group.

Widjaja, N. (2020). Efficacy of EGCG-palmitate as a Virucidal Compound Against Norovirus. Master of Science in Oral Biology, Faculty of the Graduate School of Augusta University.

Zhong, Y., Ma, C. M., Shahidi, F. (2012). Antioxidant and antiviral activities of lipophilic epigallocatechin gallate (EGCG) derivatives. Journal of Functional Foods, 4, pp 87-93.

BÖLÜM 5

YEME BAĞIMLILIĞINDA DUYGU KONTROLÜ VE SOSYO-KÜLTÜREL FAKTÖRLERİN ETKİSİ

Diyetisyen Elif REİS[1], Diyetisyen Gülistan ÇAKIR[2],
Diyetisyen Havvanur DEMİRKAYA[3], Diyetisyen Neslihan KUZU[4],
Diyetisyen Türkan ATAY[5],Prof. Dr. Aliye ÖZENOĞLU[6]

[1] Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, İstanbul, Türkiye. elif.reis.98@gmail.com
[2] Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, İstanbul, Türkiye. gulistan.cakir.90@gmail.com
[3] Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, İstanbul, Türkiye. havvanurd@gmail.com
[4] Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, İstanbul, Türkiye. neslihankuzuuu@gmail.com
[5] Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, İstanbul, Türkiye. turkan.atay96@gmail.com
[6] Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, İstanbul, Türkiye. aliye.ozenoglu@uskudar.edu.tr

GİRİŞ

Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-V)' da madde bağımlılığı ile yeme bağımlılığı arasında benzer bir ilişkinin olduğu; madde kullanımına duyulan istek ile belirli besinlere duyulan isteğin benzer özellikler olduğu belirtilmektedir (Özkan vd., 2017). DSM-V'de maddeyi kötüye kullanım bozukluğu belirtilerinin birçoğu yeme bağımlılığı tablosunda da geçerli olmasına rağmen DSM-V'de yeme bağımlılığı tanımlanmamıştır. Fakat DSM-V'de Beslenme ve Yeme bozukluğu bölümünde yeme bağımlılığına değinilmiştir. Yeme bağımlılığı, yeme davranışındaki iştah ve zorlayıcı hallerin madde bağımlılığına benzer özellikler sergilediği ve düzenleyici, kişisel kontrol ve ödül sistemlerinin her iki bozuklukta da benzer şekilde olduğu görülmektedir (Kafes vd., 2018).

Yeme bağımlılığının klinik geçerliliği kısmen de olsa gösterilmiştir. Bununla birlikte obezite ve madde bağımlılığında ödül sistemindeki benzerliklerinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda obezite sıklığındaki artış nedeniyle, tıkanırcasına yeme ve aşırı yeme davranışlarının yeme bağımlılığı olarak tanımlanıp tanımlanmayacağı araştırmacılar ve bilim insanlarının tartışma konusu olmuştur. Bu doğrultuda, yeme bağımlılığının DSM-V'de yer alması konusunda öneriler sunulmuştur (Öyekçin ve Deveci, 2012).

Yeme bağımlılığı, obezitenin oluşmasında ve gelişmesinde önemli bir risk faktörü olabilir. Bunun önlenmesi için bireylerde yeme bağımlılığına yol açan besinlerin saptanması ve bunların alımlarının azaltılmasına yönelik çalışmalar yararlı olabilir (Özkan vd., 2017). Bilinen görüşlerin aksine obezitenin çevresel uyaranlara duyarlı nörodavranışsal bir bozukluk olduğu da savunulmaktadır (Öyekçin ve Deveci, 2012).

Duygu durumu ile beslenme arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, farklı duygu durumlarının besin alımını azaltma veya arttırma yönünde etki ettiğini ortaya koymuştur. Bağımlılık davranışlarında önemli bir etken olan duygu durumunun yeme davranışı ve bozuklukları üzerinde de etkisinin olacağı açıktır. Tıkanırcasına yeme bozukluğu (TYB) olan bireylerde olumsuz duygu durumlarının varlığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar duygusal durumun besin alımını etkilediği, normal kilolu insanlarda daha az besin alımına neden olurken fazla kilolu insanlarda daha fazla besin alımına neden olduğunu ortaya koymuştur (Candan ve Küçük, 2019).
Depresyon, anhedoni, kaygı, stres gibi olumsuz duygu durumlarının tıkınırcasına yemeye, daha fazla kilo alımına ve sonunda belirli besinlere karşı bağımlılığın gerçekleşmesine yol açtığı gözlemlenmiştir (Özkan vd., 2017).

Aile içi olumsuz ilişkiler, çoğunlukla yeme bozukluğu nedenleri arasında yer almaktadır. Aşırı koruyucu aile yapısı, otoriter, kısıtlayıcı ve mesafeli aile ilişkileri bireylerin yeme davranışları üzerinde çeşitli etkiler oluşturabilmektedir. Birey kendini dışlanmış hissederek aileye kendini kabul ettirme veya kendini kanıtlama isteği ile olağandan daha fazla veya daha az yeme eğilimi gösterebilmektedirler (Toker ve Hocaoğlu, 2009).

Genetik ve biyolojik etmenlerin yanı sıra çevresel etmenlerin de yeme bağımlılığı üzerinde ciddi bir etkisi vardır. Araştırmalar bu etkinin çoğunun besin endüstrisi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Okul kantinleri, market ve restoranlarda yağ ve şeker içeriği yüksek fast-food türü besinlerinin daha fazla bulundurulması, satışı ve tüketimini de teşvik etmektedir. Bundan başka, sosyal medya araçları aracılığı ile yüksek yağlı ve şekerli hazır besin tüketiminin empoze edilmesi, yatkın bireylerde yeme bağımlılığının temelini hazırlayarak obezite gelişimini de kolaylaştırmaktadır. Bu tür sağlıksız çevresel uyaranlara duyarlı ve ödül merkezinde işlevsel sorunları olan bireylerde fast-food tüketimlerinin ve obezite riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Öyekçin ve Deveci, 2012).

1. YEME DAVRANIŞLARI

Bireylerin sahip oldukları düşünce, davranış ve duygular yeme davranışlarına yön vermektedir (Uyar, 2019). İnsanın hayatta kalabilmesi için temel güdülerinden olan yeme davranışı, duygu durumu ile yakından ilişkilidir. Yaşamsal önemi nedeniyle doğuştan itibaren öğrenilen ve sürdürülen yeme davranışı ve beslenme örüntüsü, bazı kişilerce yeterli ve haz verici olarak tanımlanırken bazıları için yetersiz veya aşırı beslenme boyutunda olabilir. Beslenme davranışının duygu durumundan etkilendiği görülmektedir. Haz duygusunu doyurmaya yönelik beslenen kişilerin genelde fazla kilolu ve obez olması beklenirken normal ağırlığa sahip bireyler de bulunmaktadır (Akdevecioğlu ve Yörüsün, 2019). Yeme davranışını etkileyen psikolojik faktörler arasında duygusal yeme, bilişsel kısıtlama, kontrolsüz yeme davranışı gibi temel üç kavram önemli yer tutmaktadır (Devecia vd.,2017).

1.1. Duygusal Yeme Davranışı

Öfke, stres, kaygı, yalnızlık, depresyon, boşluk hissi gibi olumsuz duygu durumlarında bireyler bu duyguları bastırmaya yönelik besinlerin yatıştırıcı etkisini kullanmakta ve daha fazla besin tüketimine yönelebilmektedirler. Bu duygu durumlarından öfke, daha fazla yemek alımına yöneltirken nefret duygusunun normal beslenme örüntüsünü engellediği görülmektedir. Olumsuz duygulara karşı aşırı yeme tepkisinin sadece obez, kilolu ve yeme bozukluğu olan bireylerde değil, aynı zamanda normal kilolu, diyet yapan kişilerde de varlığı bilinmektedir (Ünal, 2018). Mutluluk gibi olumlu duyguların

varlığında ise hem yeterli miktarda besin tüketimi hem de bu tüketim sırasında haz almanın varlığı görülmektedir. Duygularımızın iştah ve besin alımında %30-48 oranında artma veya azaltmaya yönelik etkisi bulunduğu bildirilmiştir (İnalkaç ve Arslantaş, 2018).

Bir çalışmada (Ünal, 2018), bireylerin duygusal yeme durumlarında gerçekten aç olup olmadıklarını tam olarak algılayamadıkları belirlenmiştir. Duygusal açlığa sahip bireylerin sürekli açlık hissettikleri, besinleri tüketirken saldırırcasına tüketim eğiliminde oldukları ve farklı seçenekleri görmeksizin beyinlerinde odaklandıkları yiyeceğin tamamını bitirmeye yönelik tutum sergilediklerini gözlemlenmiştir. Fiziksel olarak var olan açlıkta mide bulantısı, halsizlik, mide gurultusunun yanı sıra kan şekerindeki düzensizlikler ve baş ağrısı yeterli miktarda besin tüketimi ile giderilip tokluk oluşabilmektedir. Kişiler tokluğa eriştikleri anda yemeyi bırakabilmektedirler (Ünal, 2018).

1.2. Bilişsel Kısıtlama Davranışı

Herman ve Polivy tarafından geliştirilen kısıtlayıcı yeme davranışındaki teoride bireylerin genelde diyet yapan kişiler olduğunu tespit edilmiştir. Bulunduğu vücut ağırlığından memnun olmayan bireylerin besin tüketimlerini kısıtladıkları, aynı zamanda kısıtlanan besinlere karşı arzu duyduklarını gözlenmiştir. Bu kısıtlamaya tepki olarak kıtlık hissi ile olması gerekenden daha fazla besin tükettikleri ve bu tüketim sonucunda suçluluk duygusu yaşadıkları sonucuna varılmıştır (Ünal, 2018). Kısıtlayıcı yeme davranışı sergileyen

bireylerin otokontrollerini kaybetmeleri halinde gereğinden fazla yemek yedikleri ve bunun sonucunda olumsuz duyguların uyarılması ve strese tepki olarak duygusal yeme davranışına odaklandıkları görülmüştür (Akdevelioğlu ve Yörüsün, 2019).

Kısıtlayıcı yeme davranışına sahip bireyler sürekli yedikleri yemek miktarından yakınır ve kilo almaktan korktukları için süregelen bir kısıtlayıcı yeme davranışı sergilemektedirler. Aksine, kısıtlayıcı yeme davranışı olmayan bireylerde bu durum söz konusu değildir (Ünal, 2018).

Normal kilolu bireylerde gözlenen kısıtlayıcı yeme davranışı mevcut kilolarını korumaya yöneliktir. Uzun süren kısıtlama kişide ters tepki yaratarak yeme ataklarının gerçekleşmesine ve kilo alımına neden olabilmektedir. Ayrıca, kısıtlama davranışının uzun sürmesi depresyon, anksiyeteye gibi olumsuz duygu durumlarına yol açarak ruhsal sağlığa zarar verebilmektedir (Serin ve Şanlıer, 2018).

1.3. Kontrolsüz Yeme Davranışı

Tüketilen besin miktarında kontrolün kaybolması ile normal tüketilen miktardan daha fazla besin tüketimin olması durumudur (Devecia vd., 2017). Olumsuz dış uyaranlara duyarlı bireylerde dopamin yetersizliğinin bulunduğu bilinmekte olup bu yetersizliği gidermek amacıyla bireylerin lezzetli ve kalorili besinlerle yönelerek dopamin aktivasyonlarını arttırdıkları var sayılmaktadır (Serin ve Şanlıer, 2018).

1.4. Yeme Davranışlarını Etkileyen Faktörler

İnsanlar temel biyolojik gereksinimleri olan beslenme ihtiyacını karşılarken yeme davranışlarını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır (Devecia vd., 2017). Biyolojik, psikolojik ve sosyo-kültürel faktörlerinin etki derecesi değişkenlik gösterebilmektedir (Solak, 2019). Bu faktörlerin genetik, hormonlar, bireyin sahip olduğu duygu durumları, deneyimler, kültürel inançlar, çevresel ve sosyo-kültürel faktörler, dini inançlar, vücut ağırlığı ve bileşimi, iştah olduğu bilinmektedir (Devecia vd., 2017).

Kadınların çoğunluğunun yeme davranışı ile beden ilişkisi karmaşıktır. Kültürel değerler ve medyanın rolünün büyük olduğu, ulaşılmak istenen ince bir beden algısının yeme davranışı yönettiği görülmektedir. Bu algı, diyet yapma, cerrahi operasyonları göze alma, kilo kontrolü ile ilgili ilaç kullanma gibi sonuçları doğurmaktadır. Genetik ve psikolojik açıdan yatkın bireylerin ve özellikle ergenlik dönemindeki genç kızların yeme bozukluğu gelişmesi risklerinin daha fazla olduğu söylenebilir. Kiloyu kontrol altında tutmaya yönelik ısrarlı çabalar, bireyin fiziksel ve psikolojik işlevselliği bozarak yeme bozukluklarının ruhsal bozukluklara gidişine yol açabilmektedir (Yücel, 2009). Yeme bozukluğuna depresyonun eşlik etmesi tedavi sürecini uzatmakta ve tedaviyi güçleştirmektedir. Depresyon ile hastalığın şiddeti ve tedavi süresi arasında doğru bir orantı olduğu bilinmektedir (Okumuş vd., 2016).

2. YEME BAĞIMLILIĞI

Aşırı yeme davranışı, DSM-V'de çoğu yeme bozukluğunun ortak özelliklerinden biridir. Özellikle Bulimiya Nervoza (BN) ve Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu (TYB) aşırı yeme davranışı sıkça görülmektedir (Bagaric vd., 2020). Birçok yeme bozukluğu birey tarafından fark edilmez, sağlıklı beslenme ve kilo verme takıntısı yüzünden kendilerine zarar verdiğini bilmelerine rağmen olumsuz yeme davranışı sürdürülür. Bu takıntı sonucunda vücudun gereksinim duyduğu sağlıklı besinler tüketilmeyerek kısıtlayıcı bir beslenme davranışına sergilenir. Ancak istenilen kiloya inilememesinin yol açtığı stres ve hormonların etkisi ile zaman zaman aşırı yeme davranışı sergilenir. Aşırı yeme davranışının kontrol edilememesi sonucunda yeme bağımlılığına yatkın bireylerin yarısının geriye dönüşsüz bir yaşam tarzına sürüklendiği bilinmektedir (Keshishian vd., 2019).

Yeme bağımlılığının bir bağımlılık mı yoksa bir yeme bozukluğu mu olduğu halen önemli tartışma konuları arasındadır. Özellikle madde ve yeme bağımlılığının semptomlarındaki benzerlikler, bu durumun bozukluktan çok bağımlılık olduğunu savunmaktadır (Altman vd., 1996 ve Hauck vd., 2020). Yapılan araştırmaların sonuçları yeme bağımlılığının klinik geçerliliğini kısmen gösterse de nörobiyolojik araştırmalar daha çok obezite ve madde bağımlılığında ödül ceza sistemindeki benzerlikleri ortaya koymaktadır. Araştırmaların bir bölümü ise halen belirgin farklılıkların olduğuna vurgu yapmaktadır (Wilson, 2010 ve Hauck vd., 2020).

2.1. Bağımlılığın Tanımı

Kelime anlamı “bir başka şeyle koşullanmış olma, o şeye bağlı olma durumu” olan bağımlılık terimi, uluslararası literatürde genellikle “addiction” ve “abuse” şeklinde kullanılmaktadır.

Bağımlılık hem zevk üretmek hem de iç rahatsızlıktan kaçmak için işlev olarak görülen davranışlar bütünü aynı zamanda genel davranışı kontrol etmede tekrarlanan güçsüzlük, yönetimsizlik ve başarısızlık olarak tanımlanmaktadır (Wise ve Robble, 2020).

Amerika Psikoloji Derneği ise bağımlılığı “Genler, başlangıçta bir madde (örneğin, besin, uyuşturucu) kullanırken veya belirli davranışlarda (örneğin, aşırı yeme, kumar) bulunurken bireylerin yaşadığı ödülün derecesini ve vücudun alkol veya diğer ilaçları işleme biçimini etkiler. Bu nedenle bağımlılık, insan gelişimini ve bakımını etkileyen biyolojik, psikolojik, sosyal ve çevresel faktörlere sahip kronik bir bozukluktur.” olarak tanımlamaktadır (APA, 2019).

2.2. Yeme Bağımlılığının Tanımı

Yeme bağımlılığı kavramı özellikle son 10 yıldır popüler hale gelmiştir. Bu kavram, bazı yiyeceklerinin (özellikle paketlenmiş, lezzetli, ilgi çekici ve yüksek kalorili besinler) tüketimi sonucu bağımlılık meydana getirme gücüne sahip olabileceği ve aşırı yeme davranışlarını tetikleyebileceği üzerinedir. Bu duruma ek olarak besin endüstrisindeki değişim ve gelişimi takiben besinsel değeri düşük, katkı madde içeriği yüksek, kolay ulaşılabilir ürünlere yönelme artmıştır (Dimitrijevic vd., 2015). Yeme bağımlılığı kavramı ortaya

çıkmadan önce ilk kez 1994 yılında özellikle sıkça rastlanan beyaz çikolata, şeker ve karbonhidrattan zengin yiyeceklere aşırı istek duyma üzerine çalışmalar yapılmıştır (Michener ve Rozin, 1994).

Yeme bağımlılığı terimi, bilimsel literatüre ilk kez 1956 yılında Theron Randolph'ın araştırmaları sonucu girmiştir. Randolph, bazı besinlerin diğer bağımlılık yapan maddelerle benzer süreç ve semptomlara neden olduğunu bildirmiştir (Randolph, 1956). Literatür incelendiğinde 1980'lerde yeme bağımlılığı üzerine yapılan araştırmalar çoğunlukla AN ve BN olmuştur, 1990'larda içerisinde taşıdığı yüksek karbonhidrat ve yağ nedeni ile "hedonik ideal madde" olarak nitelendirilen çikolata üzerinde yoğunlaşılmış olup, 2000'lerde tıkınırcasına yeme sendromu ve obezite-yeme bağımlılığı ilişkisi üzerine odaklanılmıştır (Meule, 2015). Yeme bağımlılığı 2019 yılında potansiyel bağımlılık yapıcı besinlerin etkisi ile uyuşturucu ve alkol bağımlılığına benzer şekilde, bireyler üzerinde kontrol kaybı oluşturan, oldukça lezzetli gıdaların zayıf kontrollü tüketimi ile karakterize bir durum olarak tanımlanmıştır. Başka bir ifade ile yeme bağımlılığı olan bireylerde, istenmeyen biyolojik sonuçlara rağmen, bağımlılık uyandıran besin maddesinin tüketilmesi ile beyinde besine yönelik bir saldırı, besin maddesinin aşırı tüketilmesi ve devam eden aşırı kullanım gibi klasik bağımlılık belirtileri sergilendiği ortaya çıkarılmıştır (Gearhardt vd., 2009).

Yeme bağımlılığı "Belirli gıdalara, özellikle yağ ve rafine karbonhidratlardan zengin olan gıdalara fiziksel ve psikolojik bağımlılığı içeren bir süreçtir" olarak ifade edilmiştir (Davis ve Carter,

2009). Bu nedenle, gıda bağımlılığı, yeme bozuklukları ve obezite de dahil olmak üzere sorunlu yeme davranışlarına katkıda bulunan bir faktör olabilir. Obezite ve tıkınırcasına yeme sendromunun dopaminerjik sinyalizasyonda neden olduğu değişiklikler üzerine yapılan bir çalışmada (Meule ve Gearhardt, 2014), ödül algısına ilişkin beyin alanlarında meydana gelen hiperaktivasyon sonucu oluşan bulguların, uyuşturucu kullananlarda görülen bulgularla karşılaştırılabilir nitelikte olduğu ortaya koyulmuştur.

Bunun yanında Avena ve Gold, yeme bağımlığı kavramının obezite epidemisi neticesinde gündeme geldiğini, ancak yaşamak için herkesin beslenmek zorunda olduğunu ve bu nedenle, besin maddelerinin bağımlılık yapıcı etkileri olan kimyasal maddeler olarak tanımlamanın uygun olmadığını belirtmişlerdir (Avena ve Gold, 2011). Yiyecek, cinsellik, öz-bakım gibi işlevlerin doğal ödüller olarak bilindiğini ve patolojik olan kumar, alkol ve madde bağımlılıklarından farklı bir yerde değerlendirilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Her besin maddesinin bağımlılık benzeri davranışlara neden olmadığı, özellikle tuzlu, yağlı, şekerli ve katkı maddeleri içeren besinlerin bu etkilerinin daha belirgin olduğuna vurgu yapılmıştır.

Son yıllarda Dünya genelinde obezite epidemisindeki artış ile birlikte obez bireylerde görülen tıkanırcasına yeme ve aşırı yeme davranışlarının "Yeme Bağımlılığı" olarak tanımlanması gerektiği yönünde yoğunlaşan görüşler bulunmaktadır (Romero vd.,2019). Buna karşın Volkow ve O'brien obezitenin yeme bağımlılığı dışında tutulması gereken ruhsal bir bozukluk olduğunu ifade etmişlerdir

(Volkow ve O'brien, 2007). Bu görüşü destekleyen araştırmalar yeme bağımlılığı kavramının tanımlanmasının anlamsız olduğunu, literatüre giren bu kavramın gıda endüstrisinin besin maddelerinin ilgi çekici hale getirmek ve reklamların besin tüketimi üzerine olan itici gücünü desteklemek için kullanıldığını ifade etmişler; yeme bağımlılığı yerine ''örtük isteme'' (implicit wanting) kavramının kullanılmasının daha uygun olacağını belirtmişlerdir (Blundell ve Finlayson, 2011). Obezite teriminin tam anlamıyla yeme bağımlılığını ifade etmediği göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı durumlarda, duygu, depresyon ve çevre gibi faktörlerin etkisi ile aşırı kontrolsüz yeme davranışı, serbest beslenme, öğün sayısında artış veya düzensiz beslenme gerçekleşebilir. Bu durumların yeme bağımlılığından ayrı değerlendirilmesi önerilmektedir (Marcus ve Wildes, 2009 ve O'brien vd., 2020).

2.3. Yeme Bağımlılığını Etkileyen Faktörler

2.3.1. Aile ve Genetik Faktörler

Birçok çalışmanın, madde bağımlılığının genetik olarak aktarılabileceğine dair kanıt niteliğinde olduğu ve bu çalışmaların sonucunda aile öyküsü olan bireylerin madde bağımlısı olma ihtimalinin aile öyküsü olmayan bireylere göre daha yüksek olduğunu gösterdiği bilinmektedir (Khemiri vd., 2020 ve Waters vd., 2019). Bu bulgulara dayanarak, aile öyküsü olan madde bağımlısı bireylerin daha ciddi madde bağımlılığı sorunlarına sahip oldukları ve tedaviye daha kötü yanıt verdikleri düşünülmektedir (Luthar ve Rounsaville, 1993 ve Khemiri vd., 2020). Madde bağımlılığı tedavisi gören bireylerde aile öyküsünün etkisini inceleyen bir çalışmada, aile

öyküsü bulunan bireylerin tedavinin başında aile öyküsü bulunmayan bireylere göre daha fazla sorun yaşadığı ve daha fazla maddeye ihtiyaç duyduğu sonucuna varılmıştır (Pickens vd., 2001). Bu konu üzerine yapılan başka bir çalışmada ise babalarında alkol bağımlılığı bulunan kişilerde, şekerli tatlara karşı ilginin alkol bağımlılığı görülmeyen kişilere göre daha fazla olduğunu tespit edilmiştir. Bu durum her iki bağımlılıkta da aile faktörünün yer aldığını göstermektedir (Kampov vd., 2003). Çalışma sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; yeme bağımlılığının madde bağımlılığı ile aynı mekanizmaya sahip olduğu ve aile öyküsünün yeme bağımlılığı için önemli bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir.

Yeme bağımlılığı üzerine yapılan genetik araştırmaların genellikle obezite temeline dayalı olduğu görülmektedir. Bunun en büyük nedeni merkezi ödül sistemi ve bu sistemin baş rol oyuncusu dopaminden kaynaklanmaktadır. Dopamin üretimi ve işleyişini düzenleyen Dopamin Reseptör 2 (DRD2) genidir ve bu genin A1 aleli ödül geni reseptörü olarak bilinmektedir. DRD2 reseptörlerindeki bozulmaların bireylerde çoğunluklu dürtüsellik, bağımlılık, kompulsif yeme davranışları oluşma riskini arttığı gösterilmiştir (Bowirrat ve Oscar, 2005). Gen üzerine yapılan araştırmalarda A1 aleli olan bireylerin daha fazla yiyecek aşerdiği (food craving), yiyecek düşüncesine daha fazla zaman ayırdıkları ve daha çok aşırı yeme davranışı sergiledikleri belirlenmiştir (Epstein vd., 2007 ve Benton ve Young, 2016). Bir başka dopamin reseptörü olan DRD-4 7R üzerine yapılan bir çalışmada, bu alelin Bulimiya Nervoza (BN) tanısı konulan kadınlarda

yaşam boyu artmış BKİ riskini oluşturduğu bildirilmiştir (Kaplan vd., 2008).

2.3.2. Limbik Sistem

Beyindeki ödül sisteminin temeli olarak bilinen limbik sistem, duygu ve davranışın düzenlenmesi ve kontrolünde, hafıza, motivasyon ve koku duygusundan sorumludur. Özellikle beslenme düzeninde açlık tokluk kontrolünün sağlandığı başlıca sistemdir (Charroud vd., 2020). Bu sistem besin alımını Homeostatik ve Hedonik sistem aracılığı ile kontrol eder. Homeostatik sistemin en önemli işlevi vücut ağırlığının sağlıklı aralıkta tutulması, besin alımının kontrolü ve enerji alımının düzenlemesidir (Cope ve Gould, 2017). Bu sistemde vücudun ihtiyaç duyduğu enerji ile talep edilen besinler arasındaki dengenin sağlanması hedeflenmektedir. Vücudun alması gerektiği kadar besini alıp fazladan talep edileni reddetmesi sağlanır. Yapılan araştırmalarda lezzetli besinlerin aşırı tüketiminin iştahı düzenleyen mekanizmaların çalışmasında dengesizliğe, doygunluk sinyallerinin azalmasına, ödül sistemine dayalı bir yeme davranışı sergilenmesine yol açtığı görülmüştür (Charroud vd., 2020 ve Kalon vd., 2016). Hedonik sistem ise vücudun besine ihtiyaç duymamasına rağmen güçlü bir açlık duygusunun oluşması ve takibinde aşırı yemenin görülmesi durumu olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda bireyin bu tarz beslenmeye yönelmesinin en büyük nedeninin istemediği psiko-sosyal durumlar içerisinde olması, duygusal boşluk, stres ve kötü anılarından uzaklaşma isteği içerisinde olması şeklinde belirtilmiştir (Kalon vd., 2016 ve Alvarez vd., 2019). Bireyin duygu kontrolü sağlamayı

psikolojik destek ile değil, aşırı besin tüketimi ile sağlaması durumu, tüketilen besine bağımlılık ve duygu durumunu kısa süre bile olsa düzelttiği için bu tarz besinleri ödül olarak görmeye neden olduğu düşünülmektedir (Hofmann vd., 2010).

2.3.3. Şiddetli Arzu-Dürtüsellik

Dürtüsellik, temel anlamda kişinin davranış ve isteklerine limit koymada yaşadığı sorunlar olarak tanımlanmıştır. Olası sonuçları önemsenmeden ve olumsuz sonuçlar umursanmadan plan dışı verilen yanıtlar olarak nitelendirilmiştir (Kalon vd., 2016). Başka bir tanımlamaya göre dürtüsellik; bireylerde davranışları programlayamama, şiddetli arzularını erteleyememe ve kendine hakim olmakta güçlük çekme ile ilişkili bir kavramdır (Nederkoorn vd., 2006). Yönetimsel kontroldeki sorun, dürtüsellik eşliğinde besine duyulan şiddetli arzu ve ödül merkezlerindeki disregülasyon nedeniyle aşırı yeme davranışı ve yeme bağımlılığına katkıda bulunabilir (Kalon vd., 2016). Dürtüsellik ve bağımlılık davranışı arasındaki ilişki birçok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır. Madde bağımlılarında dürtüsellik ölçeğini kullanılan çalışmalarda, bağımlı kişilerde dürtüsellik ve şiddetli arzu bağımlı olmayanlara göre yüksek olduğu saptanmıştır (Brady vd., 1998 ve Meule vd., 2014).

Dürtüsellik ve yeme bağımlılığı üzerine yapılan bir çalışmada dürtüselliğin, tıkanırcasına yeme bozukluğu bulunan bireylerde diğerlerine göre daha fazla olduğu, olumsuz duygu durumları (negatif aciliyet) ve duygu kontrolü eksikliği yaşandığı dönemlerde mantıksız davranmaya yönelik bir eğilimin yeme bağımlılığı ile

ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir (Murphy vd., 2014). Şiddetli arzunun aşırı yeme ve tıkanırcasına yeme davranışlarını tetiklemesi, lezzetli besinleri tüketmeye eğilimli olan bireylerde besinsel uyaranların etkisiyle olumsuz yeme davranışlarının sergilenmesi olası bir durum olarak belirtilmektedir. Besinsel uyaranlara karşı koymada yetersizlik, sadece obez bireylerde değil, duygu durum kontrolü sağlayamayan, stres içerisinde olan veya yaşamı sadece yemekle anlamlı bulan bireylerde de görülebileceği düşünülmektedir.

2.3.4. Duygu Durumu

Duygu durumu, bireyin duygusal durumunu ifade eden bir terimdir. Bu terim bireyin bulunduğu çevre, algıda seçicilik, yaşadığı olaylar neticesinde değişikliğe uğrayabilmektedir. Yapılan çalışmalarda duygu durumunun bireyin hangi besini arzuladığını etkilediği, özellikle stresli zamanlarda aşırı yemek yeme davranışına eğilimli oldukları ve diyetlerini değiştirdikleri belirtilmiştir (Flaskerud, 2015). Üniversite öğrencileri üzerine yapılan bir çalışmada ise negatif duygu durum içerisinde olan kadınların diyetinde tatlı gıdalara yönelik eğilimlerin arttığı gözlemlenmiştir (Strien vd., 2013).

Düzensiz ve aşırı yeme davranışı gösteren bireylerde düşük ruh halinin sürekli artan besin tüketimini teşvik ettiği görülmüştür. Özellikle tıkanırcasına yeme davranışı sergileyen bireylerde görülen ortak tetikleyicinin depresif ruh hali ve can sıkıntısı olduğu belirtilmiştir. Duygu durumundaki dalgalanma ve olumsuz davranışların lezzetli besinlere yönelmeyi etkilediği belirtilmiştir (Vanderlinden vd., 2004). Bundan başka, hedonik sistemdeki

bozulmaların açlık duygusunun baskılanmasına ters yanıt verdiği ve stres, pişmanlık gibi durumlarda vücut gereksinim duymasa bile besine yönelmenin tetiklendiği görülmüştür (Kalon vd., 2016).

Özellikle stres varlığında bireylerde lezzetli gıdalara yönelimin fazla olduğu bilinmektedir (Born vd., 2011). Stres anında böbreküstü bezinden salgılana kortizolün öğrenme ve algılamayı engellediği, uzun süren stres durumunda beynin hipokampus bölümünün etkilendiği ve bu durumun aşırı yemeyi tetikleyebileceği belirtilmiştir. Stres gibi negatif duygu durumlarından olan mutsuzluk, endişe, sinir hali limbik sistemin etkisi ve duygu durumdaki bozulma ile aşırı yeme isteği uyandıracak besinlere yönelmeyi etkileyebileceği düşünülmektedir (Cope ve Gould, 2017).

Nöron ve hücre arasındaki iletişimi sağlayan nörotransmitter madde gruplarından birisi olan endojen opioidler, en kapsamlı nöropeptidler olarak bilinmektedir. Bu peptidlerin ağrının algılanması, davranış, psikolojik tepkiler, duyguların düzenlenmesi ve duygular arası dengenin sağlanmasında rol oynadığı belirtilmiştir. Yapılan araştırmalarda anksiyete, şizofreni, kompulsif davranışlar, yeme bozukluğu görülen bireylerde endojen opioid anomalisine rastlandığı bildirilmiştir (Hu ve Reus, 2000 ve Giuliano vd., 2015). Başka bir nörotransmitter olan serotonin; uyku, iştah ve dürtü kontolünün düzenlemesinde görev alır. Serotonin öncüsü olan triptofanın duygudurum ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde önemli etkiye sahip olduğu belirtilmektedir. Diyet içeriğinde yaşamsal fizyolojik fonksiyonlarda kilit görevi gören peptidlerin az olduğu bireylerde

saldırganlık, duygu kontrolünün sağlanamaması ve aşırı yemeye yatkınlık görülmüştür (Strasser vd., 2016).

2.3.5. Yüksek Karbonhidrat ve Yüksek Yağ İçeren Besinler

Etki düzeyi kişiden kişiye değişmekle birlikte, lezzetli ve genel olarak yüksek enerji, karbonhidrat ve yağ içeren besinler bireyde ödül etkisi yaratabilmektedir. Bunun yanında aşırı yeme davranışının sergilenmesi, yeme bağımlılığı oluşma riskini etkileyebilmektedir. Son yıllarda karbonhidrat içeren bir gıdanın tüketilmesinden sonra plazma glikoz seviyelerini ne kadar hızlı ve ne kadar yükseltebileceğinin ölçüsü olan Glisemik Indeks (GI) kavramı üzerine araştırmalar artmıştır. Yapılan bir çalışmada diyetlerinde GI içeriği yüksek besinler bulunan bireylerde açlık duygusunun daha çabuk geliştiği ve kontrol edilmesi zorlaştığı için tıkanırcasına yeme davranışlarının arttığı görülmüştür. Bu çalışmada görsel ve ventromedial korteksin etkisi de göz önüne alındığında hem yüksek karbonhidrat ve hem de yüksek yağ içeren besinlerin bireyde ödül düşüncesine daha fazla neden olduğu belirtilmiştir (Difeliceantonio vd., 2018).

Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, bir gruba besleyici değeri yeterli fakat tek tip monoton bir diyet, diğer gruba ise kısıtlama konulmayan bir diyet verilmiştir. Sonuçta her iki grupta da hoşa giden bir besin işareti verildiğinde hipokampüs, duyguların kaynağı olarak bilinen insula ve kaudat nukleusta artmış aktivite gözlenmiştir (Pelchat vd., 2004). Başka bir çalışmada ise olumsuz duygu durum içerisinde olan kadınların tercihlerinin, tuzlu besin bulunmasına

rağmen tatlı ve yüksek şekerli besinler olduğu görülmüştür (Strien vd., 2013).

2.3.6. Sosyo-Kültürel Faktörler

Sosyo-kültürel faktörler, bireyi ve toplumu ilgilendiren, başlıca ırk, cinsiyet, eğitim, maddi durum, teknolojik kabiliyet, çevre gibi etmenlerden oluşur.

Eski bir çalışmada ırk faktörünün yeme davranışı ve yeme bağımlılığı ile ilişkilendirilemeyeceği, bu bağımlılığın bireye dayalı olduğu bildirilmiştir. Irkın etkisini belirlemekiçin daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir (Akan ve Grilo, 1995). Ancak güncel çalışmalarda, beyaz ve siyah ırkın yeme davranışının içinde bulundukları çevre koşulları ve ekonomik etkenlere bağlı olarak değişiklik gösterdiği belirtilmiştir (Chao vd., 2016 ve Peralta vd., 2019).

Cinsiyet bağlamında özellikle menstrüel siklus dönemlerinde kadınlarda çikolata ve yüksek enerjilere olan yönelim, hamilelik dönemindeki duygu geçişleri ve stresin etkisi göz önüne alındığında tıkanırcasına yeme isteği ve aşırı yeme durumlarının erkeklere göre daha fazla olduğu görülmüştür (Tada vd., 2017 ve Fowler vd., 2019). Bir başka çalışmada ise kadınlardaki duygu değişikliğinin nörotransmitter etkisi ile bağlantılı olduğu ve erkeklerin kadınlara göre daha iyi duygu kontrolü sağladığı belirtilmiştir (Kiefer vd., 2005).

Avrupa genelinde yapılan, sosyo-kültürel faktörlerin tümünün madde bağımlılığı ilişkisi inceleyen bir araştırmada (Denoth vd., 2011), kilolu bireyler bağımlılık davranışı sergileyenler ve sergilemeyenler olarak 2 gruba ayrılmıştır. Çalışmanın bulguları incelendiğinde, özellikle madde kullanan bir arkadaşa sahip olmak, aile ile yaşamamak, ebeveynler ile problemler yaşamak, geçmişte pişmanlık duyduğu ilişkiler içinde bulunmak, para için oyun oynamak, okulu asmak, sigara ve alkol kullanmak, yüksek maddi duruma sahip olmak gibi etmenlerin bağımlılık davranışı sergilenmesini etkilediğini sonucuna varılmıştır (Denoth vd., 2011).

Arap ülkeleri popülasyonu üzerine yapılan bir çalışmada ise sosyo-kültürel faktörler ve yeme tercihleri ele alınmıştır. Ülkelerde petrol gelirinden elde edilen gelirdeki ani artışın bazı Arap ülkelerinde besin tüketim miktarını, özellikle yağ, şeker, pirinç ve et tüketimini, önemli ölçüde arttırdığı, ayrıca beslenme alışkanlığını etkilediği görülmüştür. Aynı çalışmada, başlıca sosyo-kültürel faktörlerden olan inanç, cinsiyet, eğitim, gelir düzeyi, kitle iletişim araçları kullanımı ve besin tercihlerinin bölgedeki besin tüketim miktarı üzerinde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (Roudsari vd., 2017).

Çevre ve sosyal psikolojinin bağlantısını konu alan bir çalışmada ise aşırı yeme ve bağımlılığın çevre psikolojisi ile etkilenebileceği, bir kız öğrenci yurdu popülasyonunda aşırı yeme alışkanlığı olan öğrencilerin arkadaş çevresinde de bu alışkanlığın gözlenmesi, bu dostluk grupları büyüdükçe tıkanırcasına yeme davranışlarının çevre psikolojisi ile artmasına katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (Crandall, 1988).

2.3.6.1. Sosyal Medya

Birçok sosyolog, sosyo-kültürel faktörlerin beden algısı ve yeme davranışlarını etkilediğini, özellikle aşırı yeme ve yeme bağımlılığı oluşumunda aile, çevre ve sosyal medyanın önemli bir rolü olduğunu düşünmektedirler (Raggatt vd., 2018). Sosyal medyanın beden algısı ve yeme alışkanlıkları üzerine etkisi olduğunu kanıtlayan çok fazla araştırma bulunmaktadır. Özellikle model kadınların beslenme tarzlarını sosyal medya aracılığı ile paylaşımı sonucu bireylerin kendine özgü olması gereken diyet içeriklerini sırf algıda seçicilik ve istenilen vücut şekline ulaşmak adına değiştirdikleri, ancak bunun sonucunda aşırı ve tıkanırcasına yeme alışkanlıklarına kısa sürede geri dönüş sağlandığı görülmektedir (Aparicio vd., 2019). Özellikle sosyal medya üzerinden aksedilen "ince vücut" "fit vücut" terimleri ve bu terimleri karşılayan resimlerin, kötü yeme alışkanlıkları, abartılı kilo kontrolü, BN gibi yeme bağımlılığı ve psikolojik davranış sorunları oluşturabilecek durumları tetiklediği bildirilmiştir (Stice, 2002). Televizyon izleme ve bilgisayar kullanımı üzerine yapılan bir çalışmada ise televizyon ve bilgisayarda fazla vakit geçirmenin dikkat sorunları, aşırı kilolu alımı, kontrolsüz yeme, fiziksel aktivitede azalma, uyku yoksunluğu ve ergenlerde sağlıksız beslenme ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Cheng vd., 2004).

2.4. Yeme Bağımlılığı Tanısı

Yeme bağımlılığı oldukça yeni bir kavram olduğundan tanı kriterleri ile ilgili henüz yeterli bilgi ve çalışmalar bulunmamaktadır. Yeme bağımlılığında kontrol kaybı ve rahatlama duygusu gelişmekte ve bu davranışlar sonucu bağımlılık haline gelen bir durum ortaya çıkmaktadır. Bu bağımlılık sonucu kişi birtakım yiyeceklerden kendini alıkoyamamakta böylece bireyin yaşamı olumsuz etkilenebilmektedir. Bağımlılık tanısının koyulmasının yönelik az sayıda çalışma bulunmasından yola çıkarak Yale Üniversitesi'nde Yale Yeme Bağımlılığı Ölçeği (YYBÖ) geliştirilmiştir.. Bireylerin öz bildirimlerine dayalı olarak uygulanan YYBÖ 25 sorudan oluşmakta ve 2 farklı değerlendirme sonucu çıkarmaktadır. İlk 16 soru derecelendirme yöntemi ile sergilenen davranışların oluş sıklıklarını ölçmekte iken, diğer 9 soru ise evet hayır cevapları ile hangi durumun yaşanıp yaşanmadığı ölçmektedir (Gearhardt vd., 2016).

YYBÖ kullanılması ile birlikte, yeme bağımlılığı tanısı konulan bireylerde BKİ ve TYB ile pozitif bir ilişkisinin olduğu saptanmıştır. Obez bireylerde yeme bağımlığı tanı kriterlerinin karşılanması durumunu daha fazla olduğu,, ayrıca hem obez hem tıkanırcasına yeme bozukluğuna sahip olan bireylerde bağımlılık görülme sıklığı daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (Long vd., 2015).

2.5. Yeme Bağımlılığı Semptomları

Yeme bağımlılığı tanısı koyulurken davranışsal özelliklerin de göz önünde bulundurulması gereklidir. Yapılan araştırmalar sonucunda 8 adet semptom belirlenmiş, bu 8 adet semptomdan 4 veya 5 tanesinin kişide bulunması yeme bağımlılığı tanısı koyulması için yeterli sayılmıştır (Gunnars, 2014).

- Tıka-basa doygun hissetmeye karşın bazı yiyeceklere aşerme-özlem hissetme,
- Bu gıdaları yemeye başladığında kendine engel olamama ve gereğinden daha çok yeme,
- Bu besinleri tükettikten sonra çok fazla dolu-tıkanmışlık hissi görülmektedir.
- Bazı besinleri tüketirken devamlı suçluluk duymak fakat buna rağmen, kısa süre sonra kendini bu gıdaları tüketirken bulma,
- Özlem duyulan gıdaları neden yemesi gerektiği hususunda sık sık mazeretler üretme,
- Yemeyi azaltma veya durdurmayı tekrar tekrar denemek ama başarı sağlayamama,
- Sağlıksız besinleri tükettiğini çevrede bulunan kişilerden gizleme,
- Fiziksel zarara neden olduğunu bilmesine karşın sağlıksız besinleri tüketmeyi kontrol edememek.

2.6. Yeme Bağımlılığı Etiyolojisi

Günümüzde gelişen ve ilerleyen teknolojiler, bir yandan ulaşılması kolay ama sağlıksız besinlerin tüketimini artırırken diğer taraftan hareketsiz yaşama zemin hazırlamıştır. Bu besinlerin içeriğinde fazla miktarda şeker, yağ ve katkı maddelerinin bulunması besinin bağımlılık yapıcı özelliğini artırmakta ve beyinde belirli noktaları uyararak kişiyi daha fazla tüketimi konusunda tetikleyebilmektedir (Gearhardt vd., 2011ve Holahan vd., 2001).

Bağımlılık yapan ilaç, yiyecek ve alkol gibi maddeler beyinde haz merkezini uyararak vücutta doğal olarak bulunan bir kimyasal olan dopamin üretimine neden olmaktadır. Duygu kontrolünde etkisi olan ve beyine sinyaller göndererek beslenme sürecinde de görev alan bir nörotransmitter olan dopamin, beyinde ödül sistemini tetikleyerek rahatlama duygusunu oluşturmaktadır. Böylece, kişi kendini ödüllendirerek mutlu olmaktadır (Volkow vd., 2011).

Bağımlılıkta beynin ödül mekanizmasında rol alan dopaminerjik sistemin düzensiz çalıştığı görülmektedir. Giderek daha fazla miktarda tüketilen besinler ile birlikte dopamin sisteminde bozukluklar ortaya çıkmakta ve dopamin salınımı azalmaktadır. Azalan dopamin salınımını telafi etmek için daha fazla bağımlılık yapan yani yüksek miktarda yağ, tuz ve şeker içeren besinlerin tüketimi gerçekleşmektedir. Bu durum böyle devam ederek bir döngü haline girmektedir. Dopamin duygu durumunu etkilediğinden eksikliğinde çeşitli problemler ortaya çıkabilmektedir. Kişilerde dopamin düzeylerinde azalma gerçekleştiğinde, beyindeki dopamin düzeylerini

geri kazanabilmek için beslenme isteği tetiklenmektedir (Volkow vd., 2008 ve Volkow vd., 2011).

2.7. Yeme Bağımlılığı Tedavisi

Bağımlılık tedavisinin başarılı olması için bir beyin hastalığı olarak kabul edilmesi gerekli görülmektedir (Wilson, 2010). Yeme bağımlılığı bireyin belirli yiyeceklere karşı kendini engelleyememesi olduğundan önemli bir sorundur. Yeme bağımlılığının diğer bağımlılıklardan olan madde veya alkol bağımlılığı ile tanı kriterlerinin uyuşması ve beyinde benzer nörolojik tepkiler oluşturmaları nedeniyle birbirleri ile ortak özellikler taşırlar (Schulte vd., 2015). Bazı besinler tüketilirken özellikle şeker, yağ ve tuz içeriği yüksek olan besinler, beyinde çeşitli tepkilere neden olup haz duygusunu geliştirici etki göstermektedirler (Gordon vd., 2018).

İlk tedavi yolu farkındalık ve kapsamlı eğitim ile olmaktadır. Tedavinin başlangıcında hasta ile motivasyonel bir iletişim kurmak, hastalığın biteceğini ve tedaviye karşı inancının yüksek olmasını sağlamak çok önemlidir. Yeme bağımlılığı tedavisinde, diğer bağımlılık tedavilerinde olduğu gibi sorunun temelinde ne olduğu, neden kaynaklandığı, hangi durumun bağımlılık davranışını yapmayı harekete geçirdiği bilinmelidir. Sorunun tamamen ortadan kaldırılması ve etkili bir tedavinin olması için bu soruların cevapları öğrenilmeli ve ona göre tedavi yolu izlenmektedir. Yeme bağımlılığı görülen bireylerin kimisi bağımlı olduğunu inkar edebileceği gibi bazı bireyler ise bağımlı olduğunu anlayıp kabul edebilmektedirler (Merlo vd., 2009).

Davranışın önlenebilmesi ve kişiyi bu bağımlılıktan uzaklaştırmak için psiko-eğitim çok önemlidir. Psiko-eğitimde bireyin dürtülerini nasıl kontrol edebileceği, bilinçli olarak yemek yemeği, yeme atakları ile başa çıkabilmeyi ve bu davranışın beyindeki nörolojik tepkileri nasıl geliştirdiği hakkında kapsamlı bilgiler verilmeli ve buna ilaveten bireyi bağımlılıktan kurtulabilmek için destek olunmalıdır. Tedavi sürecinde anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sorunlar gelişme gösterdiğinde farmakolojik tedavi uygulanabilmektedir (Kafes vd., 2018).

3. DUYGU KONTROLÜ

Uyumlu bir hayat için önemli ve gerekli kazanımlarından birisi duygu kontrolüdür. Duyguları kontrol etme yeteneğinin olmadığı durumlarda, yaşanan duygu olumlu veya olumsuz da olsa dikkat, odaklanma, algı ve süre yönetimi gibi dört önemli alan etkilenmektedir (Çebi vd., 2016).

Duygu kontrolündeki sorunlar hem duygu oluşumu hem de duygularla başa çıkma yeteneği ile ilgili süreçteki bozukluklarla ilişkili olabilir. Duygu kontrolünün farklı göstergelerinin davranış problemlerini içselleştirme ya da dışsallaştırma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Duygu kontrolündeki sorunlar korku, endişe ve öfke vb. duyguların sık yaşanması şeklinde kendini gösterir.

Duygu kontrolünün başka bir göstergesi duygu farkındalığıdır. Duygu farkındalığı, nasıl hissettiğini bilme ve bu duyguyu, duygu uyandırıcı bir duruma bağlama yeteneğiyle ilgilidir. Farkındalık, duyguların

deneyimi ve düzenlenmesi için önemli faktörlerden birisidir (Bos vd., 2018).

3.1. Duygu Kavramı

Türk Dil Kurumu Sözlüğü' nde duygu kavramı; "duyularla algılama, his", "önsezi", "belirli nesne, olay veya bireylerin insanın iç dünyasında uyandırdığı izlenim" şeklinde ifade edilmektedir (Koçak ve Kayıklık, 2019).

Duygular, insanın en önemli deneyimlerindendir. Karşılıklı ilişkilerde ve ruh sağlığında duyguların ifadesi ve duygularla baş etme oldukça önemlidir (Tutarel ve Göztepe, 2017). Duygular, insanın dış dünyasını iyi veya kötü şekilde algılamasında etkilidir. İnsanın dış dünyasına ayak uydurabilmesini sağlayan faktör düşünme eylemidir. Duygular ve düşünceler, davranışlar ile ortaya çıkarlar (Koçak ve Kayıklık, 2019).

3.2. Duygu Yönetimi Becerileri

Duyguları yönetme, bireylerin duygusal iyi oluşa giden yolda onları sıkıntıya düşüren duygularının üstesinden sağlıklı bir şekilde gelmelerini kolaylaştırmayı öngörmekte ve bu süreçte, duyguları yönetme becerileri kazandırmayı hedeflemektedir (Tetik ve Akkaya, 2018).

Duygusal yönetim; birbirinden farklı duygusal problemlere karşı, farklı çözüm yolları üreterek, bilinçli düşünmeyi ve etkisi diğerlerine göre daha çok olacak seçeneği seçerek tepki göstermeyi hedeflemektedir. Duygusal yönetim konusunda başarılı kişilerin bir diğer özelliği ise bireylerin duygularını davranışlarından ayırt edebilme yeteneğidir. Başka bir tanıma göre ise duygu yönetimi; karar vermede hayaller ve hissi beklentileri, gerçek değerlerden ayırt edebilme ve kişilere zarar vermeden duyguları yansıtma biçimini istenilen ölçüde yönlendirebilme olup, güvene dayalı yönetim süreci olarak tanımlamıştır (Töremen ve Çankaya, 2008).

Duygularını yönetme konusunda başarılı olan bireyler, kendi ruh hallerini ve duygularını detaylı bir şekilde düşünerek olabilecek davranışlar üzerindeki etkileri anlamaya çalışabilmektedirler (Tetik ve Akkaya, 2018).

Olumlu duyguları geliştirerek ve olumsuz duyguların etkilerini kontrol ederek başkalarının duygularını kontrol etme yeteneği, yüksek duygusal zekaya sahip kişilerin bir özelliğidir (Doğan ve Şahin, 2007). Düşmanca bir davranıştan sonra bile sakin kalabilme yeteneğine sahip olma, duygusal yönetime bir örnektir (Doğan ve Şahin, 2007).

Duygu yönetimi becerileri yüksek bireylerde; stresli süreçlerle baş etmede öfke ifadesini doğru kullanabilme, çaresizlik ve engellenmişlik duygularının altından başarı ile kalkabilme, sözlü şiddet tutumlarında ve kendine olumsuz etkileri olan davranışlarda azalma, çevresine ve kendisine karşı daha olumlu yaklaşma, sosyal kaygı ve yalnızlık gibi

olumsuz davranışlarda hafifleme görülmektedir (Tetik ve Akkaya, 2018).

3.3. Duygu Yönetiminin Alt Alanları

Duygu yönetimi süreci; özbilinç, özdenetim, iletişim, sosyal beceriler ve empati olmak üzere beş alt başlıktan oluşmaktadır (Tablo1) (Polat ve Yavaş, 2012).

Tablo 1. Duygu Yönetiminin Alt Alanları

Özdenetim	**Özbilinç**	**İletişim**	**Sosyal Beceriler**	**Empati**
Otokontrol, vicdan, özgüven, yenilikçi olmak, güvenilirlik	Duygusal farkındalık, öz değerlendirme, iyimser yaklaşım	Açık olmak, onurlandırmak, liderlik, Motive etmek, eleştirmekten kaçınmak	Uzlaşmak, çatışmayı yönetmek, Ortak hedefler oluşturmak, takım kurmak, iş birliğine açık olmak	Duyguları önemsemek, beklentileri önemsemek, uyumlu olmak, güven vermek, sevgi kültürünü benimsemek

Özdenetim, olumsuz etkileri oluşabilecek duyguları ve güdüleri kontrol altında tutmak anlamına gelmektedir. Bu beceriye sahip olan kişiler stresin yoğun olduğu dönemlerde, en zor anlarda bile sakin, olumlu ve soğukkanlı hareket edebilmekte, baskı altında iken dikkatlerini ve düşünce berraklıklarını kontrol edebilmektedirler (Tutkun ve Dinçer, 2020).

Özbilinç, duygunun oluşurken fark edilebilme yeteneği, bireyin kendini tanımasıdır (Alkal vd., 2019). Bu kişiler başkalarına ve hatta kendilerine karşı dürüst bireylerdir (Goleman vd., 2001/2003). Bu yeteneğe sahip kişiler yaşamlarını daha iyi yönetebilmekte, özerk, kendi sınırlarını iyi bilen bireylerdir. Kişi güçlü yanlarının ve zayıf yanlarının farkındadır. Aynı zamanda, diğer kişilerin kendi hakkındaki yargılarının da farkına varmaktadır. Duyguların ve davranışların farkında olan birey tepkilerine ve tutumlarına; kendine ve etrafına zarar vermeyecek şekilde yön verebilmektedir (Kılınç, 2019).

Goleman ve arkadaşları, duygusal zeka modelinin alt boyutunu oluşturan kişinin duygularını yönetebilmesini (özdenetim), rahatsız edici duygu ve davranışlarını kontrol altına alabilmek ve hatta yararlı bir şekilde yönlendirebilmek olarak tanımlamaktadır (Goleman vd., 2001/ 2003).

İletişim, temel olarak kişiler arası duygu ve düşünce alışverişini yürütme düzenleri insanlar arası iletişimlerdir. Akla gelebilecek her türlü yolla diğer bireylere duygu, düşünce veya bilgilerin aktarılmasıdır (Üstün ve Topbaş, 2014).

Sosyal beceriler, kendi yeteneklerini gösterebilmek, diğer bireylerinde yeteneklerini önemsemek, etkili iletişim ve faaliyetlerde bulunarak yetenekleri geliştirmeye çabalamak gibi yetenekleri içermektedir. Diğer bireylerle olan ilişkilerde etkili olabilmeyi sağlayan şey sosyal yeteneklerdir. Bu alandaki eksiklikler sosyal dünyada bireyler arası

ilişkilerde tekrar tekrar olumsuzluklara yol açabilmekte, sosyal dünyada yetersizliğe sebep olabilmektedir (Kınık ve Odacı, 2019).

Empati ise kişinin kendisini karşısındaki kişinin yerine koyarak duygu ve düşüncelerini doğru bir şekilde anlaması, hissetmesi ve doğru bir şekilde ifade etme sürecidir. (Ersoy ve Köşger, 2016).

3.4. Duygu Yönetimi Boyutları

Birey geliştirebileceği becerilerle amaçlarına hizmet edecek şekilde duygularını yönetebilir. Duygu yönetimi konusunda, kişilerin sahip olması gereken becerilerin sınıflandırılması, kişilerin geliştirmeleri gereken alanların farkında olmaları açısından önemli bir bilgi kaynağıdır. Bu doğrultuda, duygu yönetiminin gerektirdiği beceriler duygu yönetimi boyutları olarak ele alınmıştır (Tetik ve Akkaya, 2018).

Duyguların yönetimi; kendini kontrol etme, güvenilirlik, vicdanlılık, uyumluluk, yenilikçilik gibi yeterlilikleri içermelidir (Güney vd., 2015).

- **Kendini kontrol etme:** Bireyin içinden gelen yıkıcı duyguları ve dürtüleri kontrol altına alabilmesi, duygusal tepkileriyle başa çıkabilme yeteneğidir.
- **Güvenilirlik:** Etik değerlere bağlı olma, doğruluk ve dürüstlük gibi kavramları kapsamaktadır.
- **Vicdanlılık:** Bireyin başkasını suçlamak yerine ortaya çıkan sonuçlar ile ilgili olarak sorumluluk üstlenmesi, kendini sorgulamasıdır.
- **Uyumluluk:** Bireylerin değişim süreçlerinde esnek davranmasıdır.
- **Yenilikçilik:** Bireyin yeni fikir, bilgi ve davranışlara karşı açık olmasıdır (Güney vd., 2015).

Duyguları Yönetme Becerileri: Fizyolojik tepkileri farketme, duyguları etiketleyebilme, duyguları sözel ve davranışsal olarak ifade etme, duygularla ilgili başa çıkma süreçleriyle açıklanmaktadır (Çeçen, 2016). Bu maddelere ek olarak öfke yönetimi de duygu yönetiminin alt boyutu olarak incelenmektedir (Güney vd., 2015).

Duyguları sözel olarak ifade edebilme; Mevlana'nın "aynı dili konuşanlar değil, aynı duyguları paylaşanlar anlaşabilir" sözü, iletişim açısından, kişilerin duygularını sözlü olarak ifade edebilmesinin önemini belirtmektedir (Aslan ve Öztürk, 2016).

Duyguları olduğu gibi gösterebilme; bireyin kendisinin ve başka kişilerin güdülerini tanıyarak doğru biçimde değerlendirebilmeyi, kişilerin duyguları arasındaki farklılıkları görerek dikkate almayı, duygusal empati yapabilme yetisine sahip olmayı, farklılaşan yaşam koşullarına bağlı olarak kişilerin davranış ve duygularına zamanında ve uygun tepkiler verebilmeyi gerektirir (Tetik ve Akkaya, 2018).

Olumsuz bedensel tepkileri kontrol edebilme; kişiler çeşitli duygu durumlarıyla karşılaştıklarında, solunum hızlanması, kalp çarpıntısı, ağız kuruması, ter bezlerinin hızlanması, göz bebeklerinin büyümesi, damarların büzülmesi veya gevşemesi, kan basıncında meydana gelen değişiklikler, kan şekerinde yükselme şeklinde bedensel tepkiler olarak ortaya çıkmaktadır. Duygu yönetimi açısından olumsuz bedensel tepkilerin farkında olmak ve bu tepkileri kontrol altında tutabilmek önemlidir (Tetik ve Akkaya, 2018).

Duygularla başa çıkma; olumsuz durumları, aksaklıkları fark edebilme ve bu durumları onarabilme, sorunları giderme becerilerine sahip olmayı gerektirir. Bu beceri duygu yönetiminde önemli rol oynamaktadır (Güney vd., 2015).

Öfke yönetimi; öfke sağlıklı ifade edildiğinde son derece doğal bir duygudur. Öfke sınırlarımızı bilerek haklarımızı korumamız mümkün olmaktadır. Öfke haklı bir nedene dayanıyor, doğru ve sağlıklı bir şekilde ifadesi ediliyorsa olumlu bir davranıştır. Aksi halde kişiyi sosyal yaşantısında zor durumda bırakacak ve yaşam kalitesinde olumsuzluklara yol açabilecektir. Bu nedenle, öfkenin sağlıklı bir şekilde ifade edilmesi ve yönetilmesi birey ve toplum açısından oldukça önemlidir (Bal, 2019).

3.5. Duygu Kontrolü ve Yeme İlişkisi

Sağlığın korunması ve geliştirilmesinde önemli bir etken olan beslenme; vücudun ihtiyacı olan besin ögelerini doğru zamanda ve yeterli miktarlarda almak ve yaşam kalitesini yükseltmek için bilinçli yapılması gereken bir eylem olarak tanımlanmaktadır.

Anne karnından başlayıp yaşamın sonlanmasına kadar geçen her süreçte; beslenme hayatın devamı için vazgeçilmez bir parçasıdır. Kişiler beslenme ihtiyaçlarının karşılanması esnasında farklı yeme davranışları gösterebilmektedirler. Genetik ve çevresel faktörler, hormonlar, içinde bulunulan duygusal durum, sosyo-demografik faktörler, geçmiş deneyimler, kültürel ve dini inanışlar, medya, beden algısı, şişmanlık, iştah vb. birçok faktör bireylerin yeme tutum ve davranışları üzerinde etkili olabilmektedir (Devecia vd., 2017).

Bazı bireyler aç olmadıkları halde yemek yemeye, duygusal yemeye veya yeme bozukluklarına diğer bireylere göre daha eğilimli olabilmektedirler. Duygularıyla başa çıkamayan bireylerde kendilerini

kötü hissettiklerinde bu olumsuz duyguları yaşamamak için aç olmadığı halde yeme eylemi gerçekleşebilmektedir. Bu bireylerde duygusal yeme alışkanlığı giderek ilerleyebilmektedir (Ünal, 2018).

Çerezler gibi atıştırmalıkların sık tüketilmesi, yiyecekleri bir ruh hali düzenleme aracı olarak kullanma eğiliminin bir göstergesi olabilir. Çünkü duygusal yeme, yemek zamanlarından ziyade atıştırmalıkla birlikte ortaya çıkmaktadır (Turner vd., 2010).

İranlı yetişkinlerde beslenme alışkanlıkları ve psikolojik problemler arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada, şekerli içecek alımı ile psikolojik problemler arasında ters bir ilişki bulunurken, atıştırmalıkların alımı artan psikolojik problem ile ilişkili bulunmuştur. Kahvaltı tüketimi stres belirtileri üzerinde koruyucu bir etkiye sahipken, fast food ve kızarmış yiyecek alımları sırasıyla artan depresif ve stres belirtileri ile ilişkili bulunmuştur (Sangsefidi vd., 2020).

Tıkanırcasına yemeyi en çok tetikleyen neden öfkeli hissetmektir. Normal yemeye yönelme eğilimini engelleyen ve anormal yeme davranışlarının süreklilik göstermesine yol açan duygu ise nefret duygusudur (Ünal, 2018).

Koball ve arkadaşlarının 139 lisans öğrencisinin, farklı duygu seviyeleri yaşarken davranışlarıyla ilgili açık uçlu soruları tamamlaması istenmiştir. Katılımcılar diğer duygulara kıyasla, sıkıcı durumlara tepki olarak daha sık yemek yediklerini bildirmektedirler (Koball vd., 2012).

Macht ve Simons' ın yaptığı saha çalışmasında günlük yaşamda yaşanan duygusal durumları değerlendirmiş ve bu duygusal durumlarla ilişkili yemek yeme için öznel motivasyonu incelemiştir. 23 kadın üzerinde yapılan bu çalışmada; ardışık 6 gün, gün içerisinde belirli beş farklı zamanda değerlendirme yapılmıştır. Ortaya çıkan 634 duygu profili analizinde; "Öfke-baskınlık", "Gerginlik / Korku" ve "Gevşeme / Sevinç" ile karakterize üç tip duygusal durum ortaya çıkmıştır. Düşük duygu düzeylerini gösteren dördüncü durum ise "Duygusal olmayan durum" olarak adlandırılmıştır (Macht ve Simons, 2000).

3.6. Sosyal Medyanın Yeme Davranışı ve Duygu Durumu Üzerine Etkisi

Düzensiz beslenme tutumları özellikle ergenler ve yirmili yaşlarındaki genç kadınlar arasında hızla artmaktadır. Sosyal medya gerçekçi olmayan güzellik ideallerinin popülerleştirilmesi gibi çeşitli faktörlerden etkilenen düzensiz yeme davranışlarına yol açabilmektedir. Düzensiz yeme tutumları ile beden imajına ilişkin duygular arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada; kadın üniversite öğrencilerinde bozuk yeme davranışları ile sosyal ağ sitelerinin kullanımı, güzellik idealleri, beden memnuniyeti, beden imajı beden kaygıları, beden memnuniyetsizliği ve düzensiz yeme tutumları arasında bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (Aparicio vd., 2019).

Üniversite öğrencilerinde stres ve sosyal medya kullanımının yeme davranışları üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (Duran vd., 2019),, stres derecesi ile yeme davranışı bozukluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiş olup, stres şiddeti artışının anormal yeme davranışına neden olduğu tespit edilmiştir. Sosyal medyaya ayrılan zamanın artmasının yeme davranışı bozukluğuna neden olduğu tespit edilmiştir.

SONUÇ

Yeme bağımlılığında genetik ve nörobiyolojik faktörler kadar sosyo-kültürel ve psiko-sosyal faktörlerin de rol oynadığı; duyguları bastırmak yerine onlarla yüzleşmenin yeme farkındalığı kazanmaya yardım edebileceği; duygu kontrolü ve öz yönetimin sağlanması ve geliştirilmesine yönelik müdahalelerin yeme bağımlılığı ile baş etmede önemli bir yaklaşım olabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKÇA

Akan, G. E. ve Grilo, C. M. (1995). Sociocultural influences on eating attitudes and behaviors, body image, and psychological functioning: A comparison of African-American, Asian-American, and Caucasian college women. *International Journal of Eating Disorders, 18(2), 181–187.* doi:10.1002/1098-108x(199509)18:2<181::aid-eat2260180211>3.0.co;2-m

Akdevelioğlu, Y. ve Yörüsün, T. (2019). Üniversite Öğrencilerinin Yeme Tutum ve Davranışlarına İlişkin Bazı Tutumların İncelenmesi. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi,* 4 (1), 19-28.

Alkal, A., Akça, M. ve Korkmaz, O. (2019). Öz bilinç psiko-eğitim programının üniversite öğrencilerinin öz bilinç düzeylerine etkisi. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi,*18 (70), 569-582. doi: 10.17755/esosder.417877

Altman, J., Everitt, B. J., Robbins, T. W., Glautier, S., Markou, A., Nutt, D., … Phillips, G. D. (1996). The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology, 125(4), 285–345.* doi:10.1007/bf02246016

Alvarez-Salas, E., González, A., Amaya, M. I. ve de Gortari, P. (2019). *Accumbal TRH is downstream of the effects of isolation stress on hedonic food intake in rats. Nutritional Neuroscience, 1–10.* doi:10.1080/1028415x.2019.1657658

American Psychological Association. (2019). online: http://www.apa.org/topics/addiction/

Aparicio-Martinez, P., Perea-Moreno, A. J., Martinez-Jimenez, M. P., Redel-Macías, M. D., Pagliari, C. ve Vaquero-Abellan, M. (2019). Social Media, Thin-Ideal, Body Dissatisfaction and Disordered Eating Attitudes: An Exploratory Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *16*(21), 4177. Doi:10,3390 / ijerph16214177.

Aslan, S. ve Öztürk, Ü. (2016). Toplumsal Bütünleşme ve Ayrışma Kavramlarına-Olgularına Yönelik Algılar. *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*.

Avena, N. M. ve Gold, M. (2011). Food and addiction- sugars, fats and hedonic overeating. Addiction; 106:1214-1215. doi:https: //doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03373.x

Bagaric, M., Touyz, S., Heriseanu, A., Conti, J. ve Hay, P. (2020). *Are bulimia nervosa and binge eating disorder increasing? Results of a population-based study of lifetime prevalence and lifetime prevalence by age in South Australia. European Eating Disorders Review.* doi:10.1002/erv.2726

Bakanlığı, T. S. (2011). Sağlığın teşviki ve geliştirilmesi sözlüğü. *Bakanlık Yayın*, (814), 1.

Bal, C. G. (2019). Sürekli Öfke ve Öfke İfade Tarzının Demografik Özelliklerle İlişkisi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, *9*(2), 63-72.

Benton, D. ve Young, H. A. (2016). *A meta-analysis of the relationship between brain dopamine receptors and obesity: a matter of changes in behavior rather than food addiction? International Journal of Obesity, 40(S1), S12–S21.* doi:10.1038/ijo.2016.9

Blundell, J. E. ve Fınlayson, G. (2011). *Food addıctıon not helpful: the hedonıc component- ımplıcıt wantıng- ıs ımportant. Addiction, 106(7), 1216–1218.* doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03413.x

Born, J. M., Lemmens, S. G., Martens, M J., Formisano, E., Goebel, R., Westerterp-Plantenga, M. S. (2011). Differences between liking and wanting signals in the human brain and relations with cognitive dietary restraint and body mass index. *The American Journal of Clinical Nutrition, 94(2), 392–403.* doi:10.3945/ajcn.111.012161

Bos, M.G., Diamantopoulou, S., Stockmann, L., Begeer, S. ve Rieffe, C. (2018). Emotion Control Predicts Internalizing And Externalizing Behavior Problems In Boys With And Without An Autism Spectrum Disorder. *Journal Of Autism And Developmental Disorders*, *48*(8), 2727-2739.,

Bowirrat, A., ve Oscar-Berman, M. (2005). Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and Reward Deficiency syndrome. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official*

publication of the International Society of Psychiatric Genetics, *132B*(1), 29–37. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30080

Brady, K. T., Myrick, H. ve McElroy, S. (1998). *The Relationship Between Substance Use Disorders, Impulse Control Disorders, and Pathological Aggression. The American Journal on Addictions, 7(3), 221–230.* doi:10.1111/j.1521-0391.1998.tb00340.x

Broca, P. (1878). Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales: Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. S.l.: s.n..

Candan, D. H. ve Küçük, L. (2019). Lise öğrencilerinde yeme bağımlılığı ve etkileye faktörler. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*;10(1):12-19. doi: 10.14744/phd.2018.97759

Chao, A. M., Grilo, C. M. ve Sinha, R. (2016). *Food cravings, binge eating, and eating disorder psychopathology: Exploring the moderating roles of gender and race. Eating Behaviors, 21, 41–47.* doi:10.1016/j.eatbeh.2015.12.007

Charroud, C., de Champfleur, N. M., Sanrey, E., Pfeuffer, J., Deverdun, J., Le Bars, E. ve Coubes, P. (2020). Differential Effects of Hunger on Cerebral Blood Flow in Healthy Adolescents, Behavioural Brain Research. doi: https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112505

Cheng, T. L., Brenner, R. A., Wright, J. L., Sachs, H. C., Moyer, P. ve Rao, MR. (2004). Chidren's violent television viewing; Are parents monitoring? Pediatrics, 114(1), 94-99. doi: https://doi.org/10.1542/peds.114.1.94

Claydon, E. ve Zullig, K. J. (2019). *Eating disorders and academic performance among college students. Journal of American College Health, 1–6.* doi:10.1080/07448481.2018.1549556

Cope, E. C. ve Gould, E. (2017). *New Evidence Linking Obesity and Food Addiction. Biological Psychiatry, 81(9), 734–736.* doi:10.1016 /j.biopsych.2017.02.1179

Crandall, C. S. (1988). *Social contagion of binge eating. Journal of Personality and Social Psychology, 55(4), 588–598.* doi:10.1037/0022-3514.55.4.588

Çebi, M., Yamak, B. ve Öztürk, M. (2016). 11-14 yaş çağındaki çocukların spor yapma alışkanlığının duygu kontrolü üzerine etkilerinin incelenmesi. *Amasya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 5(2), 468-482.

Çeçen, A. R. (2016). Duyguları Yönetme Becerileri Ölçeğinin Geliştirilmesi: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışmaları. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi, 3*(26).

Davis, C. ve Carter, J. C. (2009). *Compulsive overeating as an addiction disorder. A review of theory and evidence. Appetite, 53(1), 1–8.* doi: 10.1016/j.appet.2009.05.018

Denoth, F., Siciliano, V., Iozzo, P., Fortunato, L. ve Molinaro, S. (2011). *The Association between Overweight and Illegal Drug Consumption in Adolescents: Is There an Underlying Influence of the Sociocultural Environment? PLoS ONE, 6(11), e27358.* doi: 10.1371/journal.pone.0027358

Devecia, B., Deveci, B. ve Avcıkurt, C. (2017). Yeme Davranışı: Gastronomi ve Mutfak Sanatları Öğrencileri Üzerine Bir Araştırma. doi: 10.21325/jotags.2017.86

Difeliceantonio, A. G., Coppin, G., Rigoux, L., Thanarajah S. E., Dagher, A., Tittgemeyer, M. ve Small, D. M. (2018). Supra-additive effects of combining fat and carbohydrate on food reward. *Cell metabolism, 28*(1), 33-44. doi: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.018

Dimitrijević, I., Popović, N., Sabljak, V., Škodrić-Trifunović, V. ve Dimitrijević, N. (2015). Food addiction-diagnosis and treatment. Psychiatria Danubina 27(1): 0-106

Doğan, S. ve Şahin, F. (2007). Duygusal Zeka: Tarihsel Gelişimi ve Örgütler İçin Önemine Kavramsal Bir Bakış. *Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 16*(1), 231-252.

Duran, S., Çetinbaş, A., Başaran, T., Kara, A., Elgün, B. ve Keklik, N. (2019). Üniversite Öğrencilerinde Stres ve Sosyal Medya Kullanımının Yeme Davranışları Üzerine Etkisi. *Euraian Journal of Family Medicine,* 149. doi:10.33880/ejfm.20190800402

Epstein, L. H., Leddy J. J., Temple J. L. ve Faith, M. S. (2007). Food Reinforcement and Eating: A Multilevel Analysis. *Psychological Bulletin, 133(5), 884–906.* doi: 10.1037/0033-2909.133.5.884

Ergüney Okumuş, F. E., Sertel Berk, H. Ö., ve Yücel, B. (2016). Yeme bozukluklarında tedavi motivasyonu ve yordayıcıları. Psikoloji Çalışmaları, 36 (1) , 41-64 . https://dergipark.org.tr/tr/pub/iupcd/issue/25041/264385

Ersoy, E. ve Köşger, F. (2016). Empati: Tanımı ve Önemi/Empathy: Definition and Its Importance. *Osmangazi Tıp Dergisi*, *38*(2), 9-17.

Flaskerud, J. H. (2015). *Mood and Food. Issues in Mental Health Nursing, 36(4), 307–310.* doi:10.3109/01612840.2014.962677

Fowler, N., Keel, P. K., Burt, S. A., Neale, M., Boker, S., Sisk, C. L. ve Klump K. L. (2019). Associations between ovarian hormones and emotional eating across the menstrual cycle: Do ovulatory shifts in hormones matter? *International Journal of Eating Disorders*, *52*(2), 195-199. doi:10.1002/eat.22985

Gearhardt, A. N., Corbin, W. R. ve Brownell, K. D. (2016). Development of the Yale Food Addiction Scale Version 2.0. *Psychology of Addictive Behaviors*, *30*(1), 113-121. doi:10.1037/adb0000136

Gearhardt, A. N., Corbin, W. R. ve Brownell, K.D. (2009). Preliminary Validation of the Yale Food Addiction Scale. *Appetite, 52(2), 430–436.* doi: 10.1016/j.appet.2008.12.003

Gearhardt, A. N., Yokum, S., Orr, P. T., Stice, E., Corbin, W. R. ve Brownell, K. D. (2011). Neural correlates of food addiction. *Archives of General Psychiatry*, *68*(8), 808-816. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.32

Giuliano, C. ve Cottone, P. (2015). The role of the opioid system in binge eating disorder. *CNS Spectrums, 20(06), 537–545*. doi:10.1017/ s1092852915000668

Goleman, D., Boyatzıs, R. ve Mckee, A., (2003). Yeni Liderler (Filiz Nayır-Osman Deniztekin, Çev.). İstanbul, İST: Çemberlitaş. (2001).

Gordon, E., Ariel-Donges, A., Bauman, V. ve Merlo, L. (2018). What Is the Evidence for "Food Addiction?" *A Systematic Review. Nutrients, 10(4), 477*. doi:10.3390/nu10040477

Gunnars, K. (2014). Food addiction-A serious problem with a simple solution. *Vicious Eating*, 26-31.

Güney, T., Taşkıran, E. ve Özkul, E. (2015). Çalışanların Duygularını Yönetme Becerilerinin Örgütsel Vatandaşlık Davranışı Üzerindeki Etkisi: Sabiha Gökçen Havalimanı Çalışanları Üzerine Bir Araştırma. *Balıkesir University Journal of Social Sciences Institute*, *18*(34).

Hauck, C., Cook, B. ve Ellrott, T. (2020). Food addiction, eating addiction and eating disorders. *Proceedings of the Nutrition Society*, *79*(1), 103-112.

Hofmann, W., van Koningsbruggen, G. M., Stroebe, W., Ramanathan, S. ve Aarts, H. (2010). As pleasure unfolds: Hedonic responses to tempting food. *Psychological Science*, *21*(12), 1863-1870. https://doi.org/ 10.1177/0956797610389186

Holahan, C. J., Moos, R. H., Holahan, C.K., Cronkite, R. C. ve Randall, P.K. (2001). Drinking to cope, emotional distress and alcohol use and abuse: a ten-year model. *Journal of Studies on Alcohol, 62(2), 190–198*. doi:10.15288/jsa.2001.62.190

Hu, R. J. ve Reus, V. I. (2000). Neurochemistry in psychiatry. *Review of General Psychiatry. 5th ed. New York: The Mc Graw-Hill Companies*, 78-95.

İnalkaç, S. ve Arslantaş, H. (2018). Duygusal Yeme. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, *27*(1), 70-82. doi:10.17827/aktd.336860

Kafes, A. Y., Ülker, S. ve Sayar, G. H. (2018). Yeme Bağımlılığı. *Current Addiction Research ;2(2):54-58.* doi: 10.5455/car.105-1537591260

Kalon, E., Hong, J. Y., Tobin, C. ve Schulte, T. (2016). Psychological and Neurobiological Correlates of Food Addiction. *Imaging the Addicted Brain, 85–110*. doi:10.1016/bs.irn.2016.06.003

Kampov-Polevoy, A. B., Garbutt, J. C. ve Khalitov, E. (2003). Family history of alcoholism and response to sweets. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *27*(11), 1743-1749. doi: 10.1097/01.alc.0000093739.05809.dd

Kaplan, A. S., Levitan, R. D., Yılmaz, Z., Davis, C., Tharmalingam, S. ve Kennedy, J. L. (2008). A DRD4/BDNF gene–gene interaction associated with maximum BMI in women with bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, *41*(1), 22-28. doi:10.1002/eat.20474

Keshishian, A. C., Tabri, N., Becker, K. R., Franko, D. L., Herzog, D. B., Thomas, J. J. ve Eddy, K. T. (2019). Eating disorder recovery is associated with absence of major depressive disorder and substance use disorders at 22-year longitudinal follow-up. *Comprehensive Psychiatry*, *90*, 49-51. doi: 10.1016/j.comppsych.2019.01.002

Khemiri, L., Kaag, A. M., Joos, L., Dom, G., Franck, J., Goudriaan, A. E. ve Jayaram-Lindstrom, N. (2020). Family History of Alcohol Abuse Associated with Higher Impulsivity in Patients with Alcohol Use Disorder: A Multisite Study. *European Addiction Research*, 1-11. doi:10.1159/000505621

Kılınç, Ö. Ü. E. (2019). Bölüm 2: Sağlık Örgütlerinde Duygusal Zeka. *Sağlık Bilimlerinde Yeni Gelişmeler*, 29.

Kınık, Ö. ve Odacı, H. (2019). Sosyal Beceri Eğitiminin Ortaokul Öğrencilerinin Boyun Eğici Davranışları Üzerine Etkisi. *Elementary Education Online*, *18*(1). doi: 10.17051/ilkonline.2019.527220

Kiefer, I., Rathmanner, T., ve Kunze, M. (2005). Eating and dieting differences in men and women. Journal of Men's Health & Gender, 2(2), 194–201. https://doi.org/10.1016/j.jmhg.2005.04.010

Koball, A. M., Meers, M. R., Storfer-Isser, A., Domoff, S. E., ve Musher-Eizenman, D. R. (2012). Eating when bored: revision of the emotional eating scale with a focus on boredom. Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association, 31(4), 521–524. https://doi.org/10.1037/a0025893

Koçak, A., ve Kayıklık, H. (2019). Duygular bağlamında din duygusu ve dinî duygular. Çukurova Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi (ÇÜİFD), 19 (2), 685-713. DOI: 10.30627/cuilah.537993

Kozan, H. İ. Ö., Kesici, Ş. ve Baloğlu, M. (2017). Affedicilik ve duyguları yönetme becerisi arasındaki çoklu ilişkinin incelenmesi. *Değerler Eğitimi Dergisi*, *15*(34), 193-215.

Long, C. G., Blundell, J. E., ve Finlayson, G. (2015). A systematic review of the application and correlates of yfas-diagnosed 'food addiction' in humans: are eating-related 'addictions' a cause for concern or empty concepts?. *Obesity facts*, *8*(6), 386–401. https://doi.org/10.1159/000442403

Luthar, S. S. ve Rounsaville, B. J. (1993). Substance misuse and comorbid psychopathology in a high-risk group: a study of siblings of cocaine misusers. *International journal of the addictions*, *28*(5), 415-434. https://doi.org/10.3109/10826089309039639

Lydecker, J. A., White, M. A., ve Grilo, C. M. (2017). Form and formulation: Examining the distinctiveness of body image constructs in treatment-seeking patients with binge-eating disorder. *Journal of consulting and clinical psychology*, *85*(11), 1095–1103. https://doi.org/10.1037/ccp0000258

Macht, M., ve Simons, G. (2000). Emotions and eating in everyday life. *Appetite*, *35*(1), 65–71. https://doi.org/10.1006/appe.2000.0325

Marcus, M. D., ve Wildes, J. E. (2009). Obesity: is it a mental disorder?. *The International journal of eating disorders*, *42*(8), 739–753. https://doi.org/10.1002/eat.20725

Merlo, L. J., Klingman, C., Malasanos, T. H., ve Silverstein, J. H. (2009). Exploration of food addiction in pediatric patients: A preliminary investigation. *Journal of addiction medicine*, *3*(1), 26–32. https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e31819638b0

Meule, A. (2015). Back by Popular Demand: A narrative review on the history of food addiction research. *The Yale journal of biology and medicine*, *88*(3), 295–302.

Meule, A., ve Gearhardt, A. N. (2014). Food addiction in the light of DSM-5. *Nutrients*, *6*(9), 3653–3671. https://doi.org/10.3390/nu6093653

Michener, W., ve Rozin, P. (1994). Pharmacological versus sensory factors in the satiation of chocolate craving. *Physiology & Behavior, 56*(3), 419–422. https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90283-6

Murphy, C. M., Stojek, M. K., ve MacKillop, J. (2014). Interrelationships among impulsive personality traits, food addiction, and Body Mass Index. *Appetite, 73*, 45–50. https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.10.008

Nederkoorn, C., Jansen, E., Mulkens, S., ve Jansen, A. (2007). Impulsivity predicts treatment outcome in obese children. *Behaviour Research and Therapy, 45*(5), 1071–1075. https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.05.009

O'Brien, K. S., Puhl, R. M., Latner, J. D., Lynott, D., Reid, J. D., Vakhitova, Z., Hunter, J. A., Scarf, D., Jeanes, R., Bouguettaya, A., ve Carter, A. (2020). The effect of a food addiction explanation model for weight control and obesity on weight stigma. *Nutrients, 12*(2), 294. https://doi.org/10.3390/nu12020294

Öyekçin, D., Deveci, A. (2012). Yeme bağımlılığının etyolojisi. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 4 (2) , 138-153 . doi: 10.5455/cap.20120409

Özkan, İ., Devrim, A., ve Bilgiç, P. (2017). Hafif şişman ve obez kadınlarda yeme bağımlılığı ile beslenme durumu ve depresyon ilişkisinin değerlendirilmesi. Beslenme ve Diyet Dergisi, Cilt 45 Sayı 3 2017

Pelchat, M. L., Johnson, A., Chan, R., Valdez, J., ve Ragland, J.D. (2004). Images of desire: food-craving activation during fMRI. NeuroImage, 23(4), 1486–1493. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.023

Peralta, R. L., Schnellinger, R. P., Barr, P. B., Carter, J.R., ve Wade, J. M. (2019). The association between food and alcohol disturbance (FAD), race, and ethnic identity belonging. *Eat Weight Disord* 24, 705–714 https://doi.org/10.1007/s40519-019-00718-4

Pickens, R. W., Preston, K. L., Miles, D. R., Gupman, A. E., Johnson, E. O., Newlin, D. B., Soriano, J., van den Bree, M. B., ve Umbricht, A. (2001). Family history influence on drug abuse severity and treatment outcome. *Drug and alcohol dependence, 61*(3), 261–270. https://doi.org/10.1016/s0376-8716(00)00146-0

Polat, A. G. M., Böl, E. F. E. B. ve Yavaş, A. G. T. (2012). Yabancılaşma, kurumsal değerler ve duygu yönetimi denklemi. *Eğitim ve Öğretim Araştırmaları Dergisi*, 1(2), 218-224.

Raggatt, M., Wright, C., Carrotte, E., Jenkinson, R., Mulgrew, K., Prichard, I., ve Lim, M. (2018). "I aspire to look and feel healthy like the posts convey": engagement with fitness inspiration on social media and perceptions of its influence on health and wellbeing. *BMC public health*, *18*(1), 1002. https://doi.org/10.1186/s12889-018-5930-7

Randolph T. G. (1956). The descriptive features of food addiction; addictive eating and drinking. *Quarterly journal of studies on alcohol*, *17*(2), 198–224.

Romero, X., Agüera, Z.,Granero, R., Sánchez, I., Riesco, N., Jiménez-Murcia, S., . . . Fernández-Aranda, F. (2019). Is food addiction a predictor of treatment outcome among patients with eating disorder? European Eating Disorders Review: the Journal of the Eating Disorders Association. Nov;27(6):700-711. DOI: 10.1002/erv.2705.

Roudsari, A. H., Vedadhir, A., Amiri, P., Kalantari, N., Omidvar, N., Eini-Zinab, H. ve Sadati, S. M. H. (2017). Psycho-socio-cultural determinants of food choice: a qualitative study on adults in social and cultural context of Iran. *Iranian journal of psychiatry*, *12*(4), 241-250.

Sangsefidi, Z. S., Lorzadeh, E., Hosseinzadeh, M. ve Mirzaei, M. (2020). Dietary habits and psychological disorders in a large sample of Iranian adults: a population-based study. *Annals of General Psychiatry*, *19*(1), 1-10. https://doi.org/10.1186/s12991-020-00263-w

Schulte, E. M., Joyner, M. A., Potenza M. N., Grilo, C. M. ve Gearhardt, A. N., (2015). *Current Considerations Regarding Food Addiction. Current Psychiatry Reports, 17(4).* doi:10.1007/s11920-015-0563-3

Serin, Y. ve Şanlıer, N. (2018). Duygusal yeme, besin alımını etkileyen faktörler ve temel hemşirelik yaklaşımları. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, *9*(2), 135-146. doi: 10.14744/phd.2018.23600

Stice, E. (2002). Sociocultural Influences on Body Image and Eating Disturbance. *Eating Disorders and Obesity: A Comprehensive Handbook*, *2*, 103-107

Strasser, B., Gostner, J. M. ve Fuchs, D. (2016). Mood, food, and cognition: role of tryptophan and serotonin. *Current Opinion in Clinical Nutrition ve Metabolic Care*, *19*(1), 55-61. doi:10.1097/MCO.0000000000000237

Tada, Y., Yoshizaki, T., Tomata, Y., Yokoyama, Y., Sunami, A., Hida, A. ve Kawano, Y. (2017). The impact of menstrual cycle phases on cardiac autonomic nervous system activity: an observational study considering lifestyle (diet, physical activity, and sleep) among female college students. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, *63*(4), 249-255. doi: https://doi.org/10.3177/jnsv.63.249

Tetik, S. ve Akkaya, B. (2018). Üniversite Gençlerinin Duygu Yönetimi Becerileri Üzerine Bir Araştırma. *Sosyal Bilimler Araştırma Dergisi*, *7*(4), 99-121. https://dergipark.org.tr/tr/pub/ssrj/issue/40567/481072

Toker, D. E. ve Hocaoğlu, Ç. (2009). Yeme bozuklukları ve aile yapısı: Bir gözden geçirme. *Düşünen Adam*, *22*(1-4), 36-42.

Töremen, F. ve Çankaya, İ. (2008). Yönetimde etkili bir yaklaşım: Duygu yönetimi. *Kuramsal Eğitimbilim Dergisi*, *1*(1), 33-47.

Turner, S. A., Luszczynska, A., Warner, L. ve Schwarzer, R. (2010). Emotional and uncontrolled eating styles and chocolate chip cookie consumption. A controlled trial of the effects of positive mood enhancement. *Appetite*, *54*(1), 143-149. https://doi.org/10.1016/j.appet.2009.09.020

Tutarel-Kışlak, Ş. ve Göztepe, I. (2017). Duygu dışavurumu, empati, depresyon ve evlilik uyumu arasındaki ilişkiler. *Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, *3*(2). doi: 10.1501/sbeder_0000000044

Tutkun, C. ve Dinçer, Ç. (2020). The Social Skills Improvement System-Rating Scale Preschool Version Parent Form: Validity and Reliability Study. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Dergisi*, *53*(1), 185-208. doi: 10.30964/auebfd.483511

Uher, R. ve Rutter, M. (2012). Classification of feeding and eating disorders: review of evidence and proposals for ICD-11. *World Psychiatry*, *11*(2), 80-92. https://doi.org/10.1016/j.wpsyc.2012.05.005

Ünal, S. G. (2018). Duygusal beslenme ve obezite. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi-BÜSBİD*, *3*(2).

Üstün, F. K. ve Topbaş, E. (2014). Büro çalışanlarının duygu yönetme becerilerinin geliştirilmesinde duygu yönetimi eğitimi programının etkisi: Deneysel bir çalışma. *Journal of Human Sciences*, *11*(1), 1126-1148. doi: 10.14687/ijhs.v11i1.2781

Van Strien, T., Cebolla, A., Etchemendy, E., Gutierrez-Maldonado, J., Ferrer-Garcia, M., Botella, C. ve Baños, R. (2013). Emotional eating and food intake after sadness and joy. *Appetite*, *66*, 20-25. https://doi.org/ 10.1016/j.appet.2013.02.016

Vanderlinden, J., Dalle Grave, R., Fernandez, F., Vandereycken, W., Pieters, G. ve Noorduin, C. (2004). Which factors do provoke binge eating? An exploratory study in eating disorder patients. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, *9*(4), 300-305. doi:10.1007/bf03325086

Volkow, N. D. ve O'Brien, C. P. (2007). Issues for DSM-V: should obesity be included as a brain disorder? *The American Journal of Psychiatry*, *164*(5), 708-710. doi: 10,1176 / ajp.2007.164.5.708

Volkow, N. D., Wang, G. J. ve Baler, R. D. (2011). Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*(1), 37-46. https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.001

Volkow, N. D., Wang, G. J., Telang, F., Fowler, J. S., Thanos, P. K., Logan, J., ... ve Pradhan, K. (2008). Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *Neuroimage*, *42*(4),1537-1543. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.06.002

Waters, A. B., Sawyer, K. S. ve Gansler, D. A. (2020). White matter connectometry among individuals with self-reported family history of drug and alcohol use

disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, *206*, 107710. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107710

Wilson, G. T. (2010). Eating disorders, obesity and addiction. *European Eating Disorders Review*, *18*(5), 341-351. https://doi.org/10.1002/erv.1048

Wise, R. A., ve Robble, M. A. (2020). Dopamine and Addiction. *Annual Review of Psychology*, *71*, 79-106. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-103337

BÖLÜM 6

GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE PROBİYOTİKLERİN EVRİMİ

Dr. Öğr. Üyesi Emine DİNÇER[1]

[1] Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sivas, Türkiye, edincer@cumhuriyet.edu.tr

GİRİŞ

Gerçekte varlığı binlerce yıl öncesine dayanan ve bilinmeyerek bile olsa insan diyetinin bir parçası olan probiyotikler, geçtiğimiz 45-50 yıl içerisinde bilimsel araştırma konusu olarak bir avuç laboratuvar çalışması ve klinik fikirden ibaretken, bugün insan sağlığı üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle popülerlik kazanmış, ticarileştirilmiş ve endüstriyel açıdan global çapta belli bir pazar payına sahip meşru bir araştırma alanına dönüşmüştür (Puebla-Barragan ve Reid, 2019).

Özellikle biyoloji, moleküler biyoloji, genetik ve tıp gibi sağlık alanı ile ilişkili her türlü bilimsel araştırmanın yer aldığı, dünya genelinde en çok kullanılan ve en geniş veri tabanlarından biri olan *''PubMed''* üzerinden probiyotik kelimesi ile tarama yapıldığında, konuyla ilgili yapılan çalışma sayısındaki değişim, probiyotiklere olan ilginin zaman içerisinde nasıl artış gösterdiğini gözler önüne sermektedir. PubMed veri tabanı Birleşik Devletler Ulusal Tıp Kütüphanesinin veri tarama platformudur ve yaşam bilimleri dergileri, çevrimiçi kitaplar ve biyomedikal literatürler dâhilinde 30 milyondan fazla yayın içermektedir. 1990 yılına kadar PubMed veri tabanında probiyotik kelimesini içeren toplamda 25 adet bilimsel yayın bulunmaktadır. Sonraki 10 yıllık süreçte 690 adet, 2000-2010 yılları arasındaki 10 yıllık süreçte ise 7399 adet yeni bilimsel yayın veri tabanına eklenmiştir. Probiyotik mikroorganizmalarla yapılan çalışmaların ivme kazandığı esas dönem ise yakın geçmiş, yani, 2010 yılı ve sonrasıdır. Bağırsak mikrobiyotasının insan sağlığı üzerindeki öneminin anlaşılması ve mikrobiyotanın modüle edilmesi için probiyotiklerin kullanımı ile

alandaki çalışmalar hız kazanmış, bilimsel analiz yöntemlerinin gelişimi ile farklı mikroorganizma türlerinin keşfi gerçekleşmiş ve probiyotiklerin klinik uygulamalara dâhil edilmesi ile birlikte bağırsakla ilişkili veya doğrudan gözlemlenebilen çok çeşitli etkileri keşfedilmişidir. PubMed veri tabanına geçtiğimiz bu son on yıllık dönemde daha önce yapılan toplam yayın sayısının yaklaşık üç katı kadar, 21.595 adet, yeni bilimsel yayın kaydedilmiştir (PubMed, 2020). Yine Birleşik Devletler Ulusal Tıp Kütüphanesi tarafından yönetilen, ancak yalnızca klinik araştırmaları kapsayan ve daha spesifik bir veri tabanı olan *''ClinicalTrials.gov''* dünya çapında yürütülen, özel veya kamu tarafından finanse edilen tüm klinik uygulamalara ulaşmak için kullanılabilecek, sağlık alanı için oldukça önemli olan bir diğer veri tabanıdır. Bu veri tabanında 50 eyalet ve 214 ülkeden gelen toplam 340.643 klinik araştırma kayıtlıdır. ClinicalTrials.gov veri tabanında probiyotik kelimesi ile arama yapıldığında, şu anda tamamlanmış veya devam etmekte olan 1131 çalışmaya ulaşılmaktadır. Bu rakam probiyotikler ile ilgili çalışmaların laboratuvar araştırmalarından klinik uygulamalara doğru gelişmekte olduğunun ve tedavi amaçlı kullanım potansiyellerinin keşfine duyulan ilginin bir göstergesidir (ClinicalTrials.gov, 2020).

Bugün probiyotik mikroorganizmaların bağırsak mikrobiyotasını desteklemek, sağlıklı bir sindirim sistemi ve bağışıklık sistemi için katkı sağlamak gibi temel faydalarının yanı sıra kardiyovasküler hastalıklardan alerjik reaksiyonlara ya da psikiyatrik rahatsızlıklara kadar uzanan çok çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanım olasılıkları

araştırılmaktadır. Bununla birlikte her yeni bilim alanında olduğu gibi, probiyotik alanında da söz konusu etkilerin geçerliliği ve kabulü konusunda zorluklar mevcuttur. Araştırmacıların bir kısmı probiyotiklerin pek çok hastalık için alternatif tedavi yöntemi olarak dikkate değer bir potansiyeli olduğunu düşünürken, bir kısmı probiyotiklerin düşünüldüğü kadar etkin olmadığını savunmaktadır. Ayrıca kullanımı eski tarihlere dayanan, güvenli olduğu kabul görmüş ve geleneksel probiyotikler olarak da adlandırılabilecek türlerin dışında yakın zamanda keşfedilmiş ve probiyotik kategorisine giren çeşitli mikroorganizmaların hem etkinliği hem de güvenilirlikleri açısından tartışmalar da mevcuttur (Hill vd., 2014; Puebla-Barragan ve Reid, 2019; Satokari, 2019). Her ne kadar iyi bilinen probiyotik sınıfları ile bağırsak mikrobiyotasını desteklemek gibi temel faydalar üzerine yapılmış çok fazla analiz bulunmakta ve yakın zaman önce yapılan meta analizler bu tip etkilerin geçerliliğini desteklemekte ise de bu durum tüm potansiyel yararlar için söz konusu değildir. Özellikle şu anda henüz tüm probiyotik mikroorganizmalarda çalışılmamış, etkinliğinin kabulü için çok daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç duyulan olası faydalar için kesin bir yargıya varmak söz konusu değildir. Bu nedenle alan ile ilgili henüz açığa kavuşturulamamış eksikliklerin varlığını unutmadan probiyotiklerin gittikçe genişleyen ve büyük potansiyel vadeden bir alan olduğunu ifade etmek daha sağlıklı bir bakış açısı olacaktır (Martin ve Langella, 2019). Probiyotiklerin kullanımı için açık endikasyonlar belirsiz olmakla birlikte, etki mekanizmaları ve kompozisyonlarının optimizasyonu hakkındaki kapsamlı çalışmalar devam etmektedir. Alandaki tartışmalı durumların

ve probiyotik mikroorganizma içeren preparatları ticarileştirilmiş bir ürün olarak piyasaya sürmenin çeşitli zorluklarına rağmen genel bir değerlendirme yapıldığında, tüketicilerin probiyotiklerin getirdiği sağlık yararları konusundaki farkındalığının her geçen gün arttığını ve buna bağlı olarak probiyotik pazarının global çapta büyümekte olduğunu söylemek mümkünüdür. Yapılan analizler dünya çapında probiyotik satışlarının istikrarlı bir şekilde arttığını göstermekte ve pazarın 2018'de 49,4 milyar ABD doları iken 2023 yılına kadar 69,3 milyar ABD dolarına yükseleceği tahmin edilmektedir. 2005-2015 yılları arasında dünya genelinde, probiyotik mikroorganizmalar ile zenginleştirilmiş 500'den fazla yeni yiyecek ve içeceğin satışa sunulduğu belirlenmiştir. Ayrıca, probiyotikler ülkelere göre değişmekle birlikte hem diyet takviyeleri hem de ilaçlar olarak üretilebilmekte ve satışa sunulmaktadır. Ancak bu noktada yasal düzenlemeler ülkelere göre değişmekte olup, genel bir standart bulunmamaktadır. Çeşitli ülkeler probiyotiklerin yalnızca besin takviyesi olarak satılmasına müsaade ederken, çeşitli ülkeler ilaç olarak reçete edilmesine de izin vermektedir (Puebla-Barragan ve Reid, 2019; Trush vd., 2020).

1. BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

İnsanlarda gastrointestinal sistem (GİS) gıdaların sindirilerek, bileşenlerin absorbe edildiği, posa kısımlarının dışkı olarak atıldığı bir organ olmasının yanı sıra; baştan sona diffüz bir lenfoid doku özelliğinde olan mukozası ile mükemmel bir bağışıklık sistemi organı olarak da görülmektedir (Gültekin, 2004). Mukozal yüzeyler sürekli olarak mikroorganizmalar, süperantijenler, toksinler ya da bunların komponentleri ile temas halinde bulunmaktadır ve 250-400 m^2 yüzey alanı ile GİS konakçı, çevresel faktörler ve vücutta bulunan antijenler arasındaki en büyük ara yüzlerden birini oluşturmaktadır. Ortalama bir yaşam süresi boyunca, yaklaşık 60 ton gıdanın GİSden geçtiği bilinmektedir (Çelebi ve Uygun, 2013; Thursby ve Juge, 2017). GİS aynı zamanda, homeostaz ve hastalık sırasında konakçı üzerinde belirgin bir etki gösteren, mikroorganizmaların karmaşık ve dinamik bir popülasyonu olan bağırsak mikrobiyotasına ev sahipliği yapmaktadır. Eski adı ile bağırsak florası olarak bilinen insan bağırsak mikrobiyotası, bakteri, arkea, mantar, virüs ve protozoa gibi her türlü mikroorganizmayı kapsamaktadır ve binlerce yıldır karmaşık ve karşılıklı olarak faydalı bir ilişki oluşturmak için konak canlı ile birlikte geliştiği düşünülmektedir. Bağırsak mikrobiyotası ve insan sağlığı üzerindeki etkilerinin bilinmesi eski tarihlere dayanmakta ise de teknolojinin ilerlemesi ve bilimsel analiz yöntemlerinin gelişimine paralel olarak bağırsak mikrobiyotasının hem çeşitliliği hem de önemine dair elde edilen bilgilerde özellikle son on yılda ciddi bir artış gözlemlenmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ile ilgili bilgiler

geçmiş yıllarda yoğun iş gücü ve zaman gerektiren kültüre bağlı yöntemler ile belirlenmiştir. Kültüre bağlı yöntemler ile yalnızca canlı mikroorganizmaların belirlenebildiği bu süreçte elde edilen bilgiler de, şu anda kullanılan düşük maliyetli ve yüksek performanslı sekans (dizileme) analizleri ile elde edilen bilgilere kıyasla oldukça sınırlı kalmıştır. Bugün bakteriyel 16S ribozomal RNA (rRNA) geninin tespit edilmesi popüler bir yaklaşımdır, çünkü bu gen tüm bakteri ve arkealarda bulunmakta ve türlerin kolayca ayırt edilmesine izin veren dokuz değişken bölgeyi (V1–V9) içermektedir. Bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılan mevcut çalışmalar neticesinde GİS içerisinde yaşayan mikroorganizma sayısının 10^{14}'ü aştığı tahmin edilmektedir. Günümüz bilim dünyasında farklı alanlardaki pek çok araştırmacı bağırsaklarımız için artık ikinci beyin ifadesini kullanmakta ve bağırsak mikrobiyotası ile konak canlının genel sağlığı arasında doğumdan ölüme kadar kesintisiz bir etkileşim olduğunu, mikrobiyotada meydana gelen tüm değişimlerin metabolik, fizyolojik ve immünolojik süreçlerde yansımalarının görüldüğünü kabul etmektedir (Çelebi ve Uygun, 2013; Satokari, 2019; Thursby ve Juge, 2017).

Bağırsak mikrobiyotasının gelişiminin genellikle doğumdan itibaren başladığına inanılmaktadır, ancak kesin yargılara varmak işçin şu anda yeterli görülmemekle birlikte plasenta gibi rahim dokularında mikropların tespit edildiği sınırlı sayıda çalışma bu dogmaya meydan okunmaktadır. Aynı zamanda yapılan çalışmalar doğum şeklinin de mikrobiyota bileşimini ciddi düzeyde etkilediğini ortaya çıkarmıştır. Normal doğum (vajinal yolla) ile doğmuş bebeklerin mikrobiyotasının

ilk birkaç gün içinde yüksek miktarda laktobasil içerdiği belirlenmiştir. Buna karşın, sezeryan (C-bölüm) ile doğan bebeklerin mikrobiyotasıda ise, *Bacteroides* cinsinin kolonizasyonun daha uzun sürede ve daha az miktarda oluştuğu ve yerine *Clostridium* türleri gibi fakültatif anaeroblar tarafından bağırsağın kolonize edildiği gösterilmiştir. Vajinal doğum sonrası laktobasil içeriğinin artışı annenin vajinal florasının bir yansıması olarak yorumlanmıştır Doğumdan sonra gelişimin erken aşamalarında mikrobiyota genellikle çeşitlilik açısından düşüktür ve bu evrede *Actinobacteria* ve *Proteobacteria* olmak üzere iki ana filuma ait türlerin hakim olduğu bilinmektedir. Yaşamın ilk yılında, mikrobiyel çeşitlilik artmakta ve mikrobiyota bileşim, her bebeğe özgü zamansal desenlere sahip bir mikrobiyel profile evirilmektedir. Mikrobiyel çeşitliliğin özellikle beslenme kalıpları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. 3-5 yaş aralığına gelindiğinde bebek mikrobiyotasının bileşimi, çeşitliliği ve fonksiyonel yetenekleri yetişkin mikrobiyotasınınkine benzer hale gelmektedir (Çelebi ve Uygun, 2013; Sanders, Merenstein, Reid, Gibson ve Rastall, 2019; Thursby ve Juge, 2017).

Yetişkinlikte, bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin nispeten stabil olduğu ve ideal olarak konağın sağlığına olumlu katkılarda sağlamak sureti ile, konak canlıyla uyum içerisinde olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte yine de bireyin yaşam tarzı, geçirdiği enfeksiyonlar, kullandığı ilaçlar, dengesiz beslenme, fiziksel aktivite eksikliği, sigara kullanımı, yaşlanma gibi dış faktörler bağırsak mikrobiyotasının kalitatif ve kantitatif kompozisyonunu etkileyebilmektedir. Bileşim,

çeşitlilik ve zamansal stabilitedeki olumsuz mikrobiyota değişiklikleri *''disbiyosiz''* olarak adlandırılmakta olup bir dizi gastrointestinal ve sistemik durumla ilişkilendirilmektedir. Çeşitli hastalıklar ve bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki değişiklikler arasındaki nedensel ilişki halen çözümlenemese de, bağırsak mikrobiyotasının bozulmasının kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, karaciğer ve duygusal bozuklukların patolojileri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dengeli bir mikrobiyota, bağırsak bütünlüğünü güçlendirme veya bağırsak epitelini şekillendirme, patojenlere karşı koruma sağlama ve konakçı bağışıklığını düzenleme gibi bir dizi fizyolojik fonksiyon aracılığıyla konakçıya birçok fayda sağlamaktadır. İnsanlarda görülen bir dizi akut ve kronik rahatsızlıklarının bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmalar sonucu ortaya çıktığına dair elde edilen kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Sağlıklı deneklerin fekal mikrobiyotasını hastalarınkiyle karşılaştırmak sureti ile gerçekleştirilen gözlemsel çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) irritabl bağırsak sendromu (İBS), kolon kanseri ve antibiyotiğe bağlı ishal gibi çeşitli gastrointestinal hastalıkların etiyolojisi ve gelişiminde önemli bir rol oynadığını açığa çıkarmıştır. Ayrıca güncel çalışmalar mikrobiyotanın obezite ve diyabetle ile de ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, olumlu bir dengeyi sağlamak ve insan sağlığını iyileştirmek için bağırsak mikrobiyotasının probiyotikler ile modülasyonu büyük ilgi çekmektedir (Rowland vd., 2018; Sanders vd., 2019; Satokari, 2019; Thursby ve Juge, 2017; Trush vd., 2020)

2. PROBİYOTİKLERİN TARİHİ

2.1. Eskiçağ Tarihi

Çeşitli tıbbi ve popüler kaynaklar, insanlık tarihinde probiyotiklerin ilk kullanımının M.Ö. 2000'li yıllarda olduğunu ifade etmektedir. Bununla birlikte arkeoloji alanındaki ilerlemelere paralel olarak yapılan son araştırmalar bu geçmişin çok daha eski dönemlere, neolitik zamanlara kadar uzandığına dair bulguları ortaya çıkarılmıştır. Tarihte fermente gıdaların keşfedilmesinin birçok yolu olabilir. Farklı coğrafi bölgelerde fermente süt ürünlerinin ortaya çıkışı ile ilgili çeşitli tarihi hikâyeler literatürlerde yer almaktadır. Konu ile ilgili çok çeşitli tarihler ve ortaya çıkış hikâyesi zaman zaman bilgi kirliliğine yol açmakla birlikte, hemen hemen tüm anlatılardaki temel husus, sütün sıcakta ekşimesine dayandırılmaktadır. Sonuç olarak, ilk gıda üreticilerinin, varlığından habersiz olsalar da sütü bakteri ve maya kullanarak fermente süt ürünlerine dönüştürdükleri düşünülmekte ve o günün şartlarında sıcak iklim koşulları ile steril koşulların yokluğunun kombinasyonunun, yoğurt basillerinin doğal olarak çoğalması için verimli bir ortam sağladığı tahmin edilmektedir. Süt ürünlerinin yanı sıra, insanlık tarihi boyunca, deneme yanılma sistemi ve dikkatli bir gözlem sistemi kullanarak, farklı kültürlerde farklı fermente içeceklerin üretildiği de bilinmektedir. M.Ö. 7000-6000 tarihlerinde bira ve şarap gibi alkollü içeceklerin üretimine dair bulgular mevcuttur. Bu dönemde insanlar sürecin nasıl ve ne şekilde geliştiğini kavrayamamakla birlikte, ampirik gözlem yoluyla uzun süre kapalı kaplarda meyve ve tahıl bırakmanın şarap ve bira ürettiğini, sıcaklık ve havaya maruz kalmanın sürecinin

anahtarı olduğunu keşfetmişlerdir. Çeşitli kaynaklar *''fermantasyon''* teriminin, büyük kaplarda tutulan ezilmiş üzümlerin kaynıyormuş gibi kabarcıklar ürettiği gözlemlendiğinden, *''kaynama''* anlamına gelen Latince *''fervere''* kelimesinden türetildiğini ifade etmektedir (Özen ve Dinleyici, 2015; Santacroce, Charitos ve Bottalico, 2019).

2.2. Mikrobiyolojik Tarih

Laktik asit üreten bakteriler ilk olarak 1857'de Pasteur tarafından gıdalarda bozulmalara yol açan mikroorganizmalar olarak keşfedilmiştir. Daha sonra 1878'de Lister bu bakterileri kokuşmuş sütten izole ettiğini, aynı enstitüdeki diğer bilim adamları da bu bakterileri 1880-1888 arasında bağırsak kanalından izole ettiklerini bildirmişlerdir. Faydalı bakterilerin kullanılması fikrinin, özellikle Pasteur enstitüsünde, mikrobiyolojideki ilerlemelere paralel olarak popüler hale geldiği yadsınmaz bir gerçektir. Probiyotiklerin keşfi ile ilgili olarak bilimsel araştırmaların büyük bir kısmında yalnızca, probiyotiklerin fikir babası ve alanın belki de en ünlü ismi olarak bilinen Rus araştırmacı Elie Metchnikoff ve çalışmasından söz edilmektedir. Metchnikoff'un, bol miktarda süt ürünleri tüketen Bulgar köylülerinin daha uzun süre yaşadığını ve bunun tükettikleri yoğurdun içerisinde bulunan *Lactobacillus* türlerinin faydalı etkilerinden kaynaklandığını ileri sürdüğü *''Yaşamın Uzaması; İyimser Çalışmalar''* kitabı elbette ki probiyotik alanının mihenk taşlarından birini oluşturmaktadır. Ünlü araştırmacı 1907 yılında yayınladığı bu eserde süt ürünlerinde bulunan laktik asit bakterilerinin laktozu parçalayarak kolondaki pH'ı düşürebileceğini ve proteolitik bakterilerin

büyümesini inhibe edebileceğini öne sürmüş, insan sağlığı ve uzun ömürlülükte laktobasillerin önemine dikkat çekmiştir. *Lactobacillus acidophilus*'un ve şekerlerin fermantasyonunun ana metaboliti olan laktik asidin tanınmasına olanak sağlamıştır. Bununla birlikte, probiyotik alanının temellerinin atılması çok daha fazlasını içermektedir (O'Toole, Marchesi, ve Hill, 2017; Özen ve Dinleyici, 2015; Santacroce vd., 2019).

Mikroorganizmalar ve insanlar arasında yararlı bir ilişkinin olabileceği fikri tarihsel olarak laktik asit üreten bakterilerin keşfinden çok da uzak olmayan tarihlerde, ilk kez 1800'lü yılların sonu ile 1900'lü yılların başında ortaya çıkmış ve 20. yüzyılın başında bağırsak florası hakkında önemli araştırmalar başlamış, belli başlı bakteriler yararlı olarak tanınmıştır.1892 yılında Doderlein vajinal bakterilerin şekerlerden laktik asit ürettiğini ve patojenik bakterilerin büyümesini engellediğini ileri sürmüştür (Santacroce vd., 2019).

Dönemin bir diğer önemli araştırmacısı olan ve Pasteur Enstitüsü'nde çocuk doktoru olarak çalışan Henry Tissier, 1889'da *Bifidobacterium* spp.'yi keşfetmiştir. Tissier, bifidobakterilerin emzirilen bebeklerin bağırsak florasında baskın mikroorganizma olduğunu fark etmiş ve bu bakterileri *Bacillus bifidus communis* olarak adlandırmıştır. 1900 de Paris Üniversitesi'nde yaptığı *''Bebeklerin bağırsak florası üzerinde araştırmalar''* başlıklı tezini yayınlamıştır. Bağırsak enfeksiyonu olan çocuklarda mikrobiyal floranın düzenlenmesinin klinik yararlı etkilerini bildirmiş ve hastalığa neden olan zararlı bakteri lehindeki dengesizliğin bifidobakteriler tarafından normalleştirilebildiği takdirde

akut gastroenteritin iyileştirilebileceği görüşünü savunmuştur. Literatürde tam olarak bilinmemesine rağmen, Henry Tissier, bağırsak hastalıklarının tedavisinde yararlı bakterilerin kullanılabileceği fikrini ele alan ve probiyotik alanının temel kurucuları arasında yer alan bilim insanlarından biridir (Özen ve Dinleyici, 2015; Santacroce vd., 2019)

Aynı dönemde (1900) Ernst Moro, bebek dışkılarından *L. acidophilus*'u (başlangıçta *Bacillus acidophilus* olarak adlandırdı) izole etmiş, daha sonra 1901'de M. W. Beijerinck, bu mikroorganizmanın taksonomisini Cahn ise, bebek dışkısının bağırsak ekosistemi mikroflorasını çalışmıştır (O'Toole vd., 2017; Santacroce vd., 2019).

Yine literatürlerde daha az bahsedilen, ancak probiyotik alanı için çok kıymetli çalışmalara imza atan Bulgar hekim Stamen Grigorov bahsedilmesi gereken bir diğer bilim insanıdır. Grigorov, Cenevre Üniversitesi'nde Profesör Léon Massol'un mikrobiyoloji laboratuvarında baş asistan olarak çalıştığı sırada fermente bir Bulgar süt ürününün başlangıç kültüründe bir *Lactobacillus* türü belirlemiş ve 1905 yılında Fransız bilim dergisinde çalışmasını yayınlamıştır. Laboratuvarın sorumlusu olan Profesör Léon Massol, insan yaşamının uzatma üzerine çalışan Elie Metchnikoff'a dikkatini çekeceğini düşünerek hekim Stamen Grigorov ve belirlediği *Lactobacillus* türü hakkında bir mektup yazmıştır. Mektup karşılığında beklenen ilgiyi görmüş ve Stamen Grigorov çalışmasını sunmak için Pasteur enstitüsüne davet edilmiştir. Stamen Grigorov'un söz konusu süt ürününün bölge insanlarının bu kadar uzun yaşamanın nedeni olabileceğini öne sürdüğü sunumu çok başarılı bulunmuş ve kendisine

enstitünün yeni bir ofisini yönetmesi için teklif sunulmuştur. Ancak, Stamen Grigorov teklifi reddederek Bulgaristan'a dönmeyi tercih etmiş ve enstitü daha sonra Metchnikoff 'u bu konuya odaklanması için görevlendirmiştir. Mevcut tıbbi kaynakların neredeyse tamamında bu türün isimlendirilmesinin Metchnikoff'un 'Bulgarların daha uzun yaşadığı' ifadesine dayandığı belirtilmekte ise de, Metchnikoff ve ekibi tarafından bu bakterilere *Lactobacillus bulgaricum* adı Stamen Grigorov'un tanınması için verilmiştir (Özen ve Dinleyici, 2015).

Günümüzde iyi bilinen ve keşfi alan için önem taşıyan, hem tıp hem de gıda sektöründe kullanılan, probiyotik *Escherichia coli* Nissle 1917 suşunu izole eden Alman Profesör Alfred Nissle yararlı bakterilerin tedavide kullanım olasılıkları fikrini savunan öncü bilim insanlarındandır. Nissle, antibiyotiklerin keşfinden önce, bir, I. Dünya Savaşı sırasında dizanteri (şigellozis) patlamasından etkilenmeyen iki askerin dışkısından patojenik olmayan bir *E. coli* suşu izole etmiş ve bu suşun patojen bakterilerin kolonizasyonunu inhibe ettiğini keşfetmiştir. Bu tür üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları, probiyotiklerin sadece bulaşıcı hastalıklarda değil, gastrointestinal sistemin diğer hastalıklarında da kullanılabileceğini ortaya koymuştur (Özen ve Dinleyici, 2015).

1922'de Rettger ve Cheplin, *L. acidophilus* içeren sütün terapötik etkileri, özellikle de sindirim etkisi olduğunu belgelemiştir. 1930 yılında Uzak Doğu'da, Dr. Minoru Shirota, Japonya, Kyoto Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda insan bağırsağından izole edilen ilk *Lactobacillus casei* (suş Shirota) kültürünü elde etmiştir.

Shirota tarafından keşfedilen suşun gastrik asit ve safra asidine dirençli olduğunu ve bu nedenle oral uygulamadan sonra alt bağırsağa ulaşabileceğini gösterildikten sonra 1935de, Dr. Shirota bu bakterilerle üretilen bir süt ürünü olan 'Yakult'u geliştirmiş ve bu fermente ürünün günlük alımının bağırsak sağlığını artırabileceğini ve insan ömrünü uzatabileceğini iddia etmiştir. 1950'lerin sonunda, günümüzde bazı araştırmaların gösterdiği gibi, antibiyotiklerin bozduğu bağırsak florasının dengesini sağlamak ya da ishal, kabızlık, hazımsızlık, sistit, mukozal kolit ve kronik ülseratif kolit gibi çeşitli hastalıkların tedavisini desteklemek için yoğurt tüketiminin faydaları keşfedilmiş ancak bugünkü kadar dikkati çekmemiştir. 1960-70'lerin başlarında, Dwayne Savage ve ekibi, sağlıklı deneklerde bağırsak mikrobiyotasının önemini ve karmaşıklığını gösteren önemli çalışmalar yürütmüştür. 1973 yılında alandaki diğer bilim insanları üropatopjenik *E. coli* tedavisi için aşı geliştirme çalışmaları üzerine yoğunlaşırken, ürolog Andrew Bruce yapmış olduğu klinik gözlemler sonucunda, tekrarlanan idrar yolu enfeksiyonları (İYE) ve antibiyotik tedavilerinden sonra *E. coli*'nin baskın olduğu vajinaya laktobasillerin doldurulmasının homeostazı eski haline getirebileceğini ve konağı koruyabileceği fikrini ileri sürmüştür (Özen ve Dinleyici, 2015; Puebla-Barragan ve Reid, 2019; Santacroce vd., 2019).

2.3. Yakınçağ Tarihi ve Probiyotik Kavramı

Yararlı mikroorganizmaların varlığının keşfedilmesi ve insan sağlığı için bu mikroorganizmaların kullanılması fikri 1900'lü yılların başında ortaya çıkmasına rağmen, konu 2000'li yılların başına kadar gereken

ilgiyi çekmemiştir. Aralarında çok değerli bilim insanlarının da olduğu önemli bir kitle, başlangıçta alana daha mesafeli yaklaşmış ve yararlı mikroorganizmalar göz ardı edilmiştir. Bu nedenle 2000'li yılların başına kadar olan 100 yıllık süreçte, değeri bugün daha iyi anlaşılan, sınırlı sayıda araştırma ile (Şekil 1) alanda daha yavaş bir ilerleme meydana gelmiştir (Puebla-Barragan ve Reid, 2019).

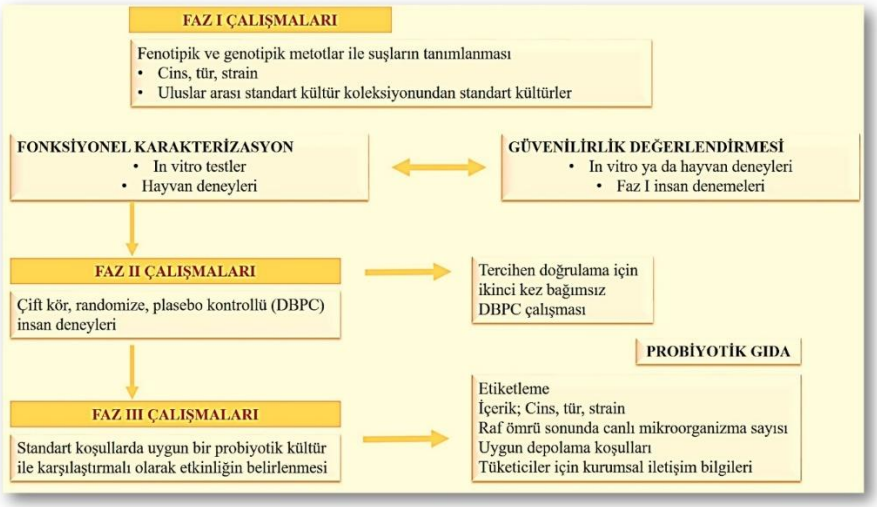
Şekil 1. Probiyotik Tarihinin Bazı Dönüm Noktalarının Zaman Çizelgesi (Martin ve Langella, 2019; O'Toole vd., 2017)

Kelime anlamı, *"yaşamsal, canlı için"* olan probiyotik terimi Yunan dilinden köken almaktadır. İlk kez sağlıklı bir yaşamın gelişiminde kritik olan aktif maddelerin önemini tanımlamak için 1950'lerin başında Werner Kollath tarafından kullanılmıştır (Martin ve Langella, 2019; Santacroce vd., 2019). 1965da Lilly ve Stillwell probiyotik terimini "*bir mikroorganizma tarafından salgılanan ve diğerinin büyümesini uyaran maddeler''* anlamında kullanmış ve antibiyotik terimiyle kontrast oluşturmuşlardır (Lilly and Stillwell'den aktaran Schrezenmeir ve de Vrese, 2001; Wieërs vd., 2020). Daha sonrasında Parker, probiyotik

terimini günümüzde kullanılan anlamına en yakın hali ilk kullanan kişi olmuş ve kavramı *"bağırsak mikrobiyal dengesine katkıda bulunan organizmalar ve maddeler"* olarak tanımlamıştır (Parker'dan aktaran Schrezenmeir ve de Vrese, 2001). Ancak Parker'ın yapmış olduğu tanımda kullanılan *''maddeler''* kelimesi antibiyotikleri de çağrıştırdığı için 1989'da Fuller tanımı "Bağırsak mikrobiyel dengesini geliştirerek konakçı hayvanı faydalı şekilde etkileyen canlı bir mikrobiyel yem takviyesi" olarak geliştirmiştir (Fuller'den aktaran Schrezenmeir ve de Vrese, 2001). Fuller'in yapmış olduğu tanım bugün *''canlılık ve konağa fayda sağlama''* vurguları ile probiyotik kavramının geliştirilmesinde önemli bir dönüm noktası olarak kabul edilmektedir (O'Toole vd., 2017; Schrezenmeir ve de Vrese, 2001; Wieërs vd., 2020). Daha sonra 1990 -2000 yılları arasında Havenaar, Salminen, Schaafsma, Sanders gibi alanda çalışan değerli bilim insanları probiyotik tanımını değerlendirmişlerdir (FAO/WHO, 2001; Schrezenmeir ve de Vrese, 2001). Bununla birlikte, Fuller'in yapmış olduğu temel tanılamadan sonra Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü / Dünya Sağlık Örgütü (FAO/WHO) tarafından 2001 yılında yapılan ve 2014 yılında Uluslararası Probiyotikler ve Prebiyotikler Derneği (ISAPP) tarafından yalnızca dilbilgisi bakımından küçük bir düzeltme yapılan tanım en çok kullanılan ve halen geçerliliğini koruyan tanım olmuştur (FAO/WHO, 2001; Hill vd., 2014).

2000'li yılların başında çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan incelemeler, sağlık ve hastalıkta belirleyici aktörler olarak rol oynayabilen insan vücudunun içsel mikroplarına dikkat etmenin

önemine vurgu yapmış, dahası insan genom projesi yapılırken insanlar ve içinde yaşayan mikroorganizmalar arasındaki ilişkiyi anlamanın önemli olduğu ileri sürülmüş ve konu dikkatleri üzerine toplamaya başlamıştır. Sonuç itibari ile probiyotik alanında yapılan çalışmaların hız kazanmasının ve alanın geçerliliğinin kabulündeki dönüm noktalarından biri gerçekleşmiş ve 2001 yılında FAO/WHO tarafından gıdalarda bulunan probiyotikler bilimsel anlamda ilk kez ele alınmıştır. Arjantin'in Cordoba şehrinde gerçekleştirilen toplantıda oluşturulan uzmanlar komitesi probiyotiklerin kullanımını tartışmış ve probiyotik mikroorganizmaların seçiminden olası faydalarına kadar tüm yönlerinin değerlendirildiği *''Süt Tozu da Dâhil Olmak Üzere Canlı Laktik Asit Bakterileri İçeren Gıdalardaki Probiyotiklerin Sağlık ve Beslenme Özellikleri''* başlıklı kılavuzu hazırlamışlardır. FAO/WHO tarafından yayımlanan kılavuzda probiyotik kavramı *''yeterli miktarda tüketildiği zaman konak canlının sağlığı üzerine olumlu etkiler yapan canlı mikroorganizmalar''* şeklinde tanımlanmıştır. Ertesi yıl Kanada, Güneydoğu Ontario'da, London şehrinde gerçekleştirilen toplantıda probiyotikler yine gündeme alınmış ve toplantıdan çıkan sonuçlar doğrultusunda daha önce yayımlanan kılavuz revize edilerek *''Gıdalarda Probiyotiklerin Değerlendirilmesine İlişkin Yönergeler''* başlığı altında güncellenmiştir. FAO/WHO tarafından 2002 yılında yayımlanan bu yönergede gıdalarda kullanım için probiyotik adaylarının nasıl değerlendirileceği detaylı bir şekilde açıklanmıştır. Daha sonraki yıllarda, yönergeler artan bilgi birikimine göre yeniden düzenlenmiş olmakla birlikte temel konsept değişmemiştir (FAO/WHO, 2001; FAO/WHO, 2002).



Şekil 2. Gıdalarda Kullanım İçin Probiyotiklerin Değerlendirilmesi (FAO/WHO, 2002)

Probiyotik bir gıdanın üretiminde; probiyotik suşun aranmasından, tüketim için piyasaya sürülene kadar ki tüm evreleri ve gerekli araştırmaları içeren Şekil 2, 2002 yılında FAO/WHO tarafından yayımlanmış ve probiyotik çalışmaları 3 faza ayrılmıştır (FAO/WHO, 2002). Probiyotik suşlar ile ilgili yapılan araştırmalarda, FAO/WHO yönergelerinde de açıkça belirtildiği gibi aday suşların tanımlanma aşamasını olası potansiyel probiyotik suşların seçimi izlemektedir. Aday suşların belirlenmesi aşamasında öncelikle kriter olarak gösterilen özellikler belirlenmekte ve daha sonra olası suşların tüketim durumunda güvenilirlikleri incelenerek ikinci bir eleme (ya da tam tersi) yapılmaktadır (Şekil 2). 2002 yılında yayımlanan yönergede fonksiyonel özellikler olarak asit ve safra direnci, antimikrobiyal aktivite, insan epitel hücrelerine ya da mukus tabakasına tutunma, patojenlerin tutunma yeteneğini azaltma ve safra tuzlarını hidrolize etme yer almaktadır. Bu özellikler günümüzde de temel seçim kriterleri

arasında yer almakla birlikte, değerlendirmede kullanılan ilgili fonksiyonel özelliklerin sayısı her geçen gün artmaktadır. LAB suşlarının fonksiyonel özellikleri suş bağımlı değişkenlik gösterdiğinden her bir suş eşsiz bir metabolizmaya sahiptir.

2.3.1. Uluslararası Probiyotikler ve Prebiyotikler Derneği ve Günümüzde Probiyotikler

2002 yılında Uluslararası Probiyotikler ve Prebiyotikler Derneğinin kurulması, probiyotik alanındaki araştırmaları teşvik etmede ve probiyotikler için bilimsel titizlik ve üretim standartlarının öneminin vurgulanmasında önemli süreçlerden biridir. Probiyotik ve prebiyotik alanlar için nesnel, bilim temelli bir ses olmaya çalışan ISAPP, dünyanın farklı bölgelerinde kendisini probiyotikler ve prebiyotiklerde bilimsel mükemmelliği ilerletmeye adamış bilim insanlarının uluslararası kar amacı gütmeyen bir işbirliğidir. ISAPP faaliyetleri, bilim insanlarından oluşturulmuş bir yönetim kurulu tarafından belirlenmektedir, ayrıca Endüstri Danışma Komitesi aracılığıyla sektör ve bilim insanları faaliyetlerinde iş birliği sağlamaktadır (Hill vd., 2014; Puebla-Barragan ve Reid, 2019).

FAO/WHO tarafından probiyotiklerin ele alınması ve ISAPP derneğinin kurulması ile alanda hızla ilerlemeler meydana gelmiş ve bir dizi sağlam probiyotik ürünü piyasaya sürülmüştür. Ancak her alanda olduğu gibi, probiyotik alanında da gelişimlerin kötüye kullanılması söz konusu olabilmektedir. Gerek teriminin ilgili kriterleri karşılamadan kullanılması, gerekse tüketicileri yanıltıcı iddialarla piyasaya sürülen ürünler önemli bir sorun haline gelmiştir. Bu durum

ülkelere göre değişmekle birlikte, ilgili düzenleyici yasal makamların da dikkatini çekmiştir. Olumlu ve olumsuz tüm gelişimler neticesinde Ekim 2013'te ISAPP tarafından probiyotik alanını tartışmak ve tüm paydaşlar için yararlı bir rehber oluşturmak üzere bir uzman paneli toplanmıştır. Panele hazırlanmak için, mevcut kurul üyeleri ve dış uzmanlar da dahil olmak üzere bir dizi ilgili disiplinden uzmanlar seçilmiş ve panelistler bir tartışma taslağı geliştirerek soruları belirlemişler, temel konularını ele alan kısa sunumlar yapmışlardır. Oybirliği ile uzlaşmaya varılana kadar her bir konu için ortak soruları birlikte değerlendirmişler ve 2014 yılında *''The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic''* başlıklı çalışma adı altında sonuçları özetleyip yayınlamışlardır. Panel sonuçlarına göre,

- 2001 yılında FAO / WHO tarafından yapılan probiyotik tanımının küçük bir dilbilgisir düzeltmesi ile korunmasına karar verilmiştir. Panel sonucunda aradan geçen 13 yıla ve yaşanan gelişmelere rağmen tanımın halen konsepti karşıladığına ve probiyotiklerin özünü (mikrobiyal, yaşayabilir ve sağlığa yararlı) yakalarken çok çeşitli mikropları ve uygulamaları içerdiğine, ayrıca kommensal ve probiyotik mikroorganizmalar arasındaki farkı yansıtabildiğine karar verilmiştir.
- Panelistler, şu anda mevcut olan ve iyi tasarlanmış klinik araştırmaları, sistematik incelemeleri ve meta analizleri içeren literatürlere dayanarak, probiyotiklerin bazı etkilerinin tüm probiyotiklere atfedilebileceği yani genellenebileceği yönünde

görüş bildirmiştir. Bununla birlikte genelleme yapılabilecek söz konusu yararlı etkiler; uygun bir bağırsak ortamı yaratmak suretiyle bağırsak mikrobiyotasını desteklemek, bağırsak fizyolojisi ve sağlığı üzerinde etki ederek sağlıklı bir sindirim sistemini desteklemek ve sağlıklı bir bağışıklık sistemini desteklemek ile sınırlandırılmış ve desteklemek eyleminin sınırları raporda ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

- Panelistler, fermente süt ürünleri gibi canlı mikroorganizma içeren çeşitli gıdalar ve bazı hastalıkların riskinin azalması arasındaki yararlı ilişkiyi, mevcut çalışmalar sonucunda ortaya konan kanıtlara dayanarak desteklediğini, bu nedenle bu tip ürünlerin yararlı bir diyet önerisi olabileceğini kabul etmiştir. Bununla birlikte bu tür çalışmalarda canlı mikropların katkısını gıda matrisinin katkısından açıkça ayırmanın her zaman mümkün olmadığının ve bu tip ürünlerde canlı mikrobiyal katkının genellikle, suş bileşimi ve stabilitesi açısından iyi tanımlanmadığının altını çizerek bu tür gıdalardaki canlı mikropların 'probiyotik' çerçevesinde değerlendirilmemesi gerektiği yönünde görüş bildirmiştir. Bu tür gıdaların en iyi şekilde ‘‘canlı ve aktif kültürler içeren’’ olarak tanımlanması önerisinde bulunmuştur.
- Panel sonucunda, insan mikrobiyomunun metagenomik çalışmaları gibi yakın dönem çalışmalarla keşfedilmiş olan ve yeni nesil probiyotikler (NGP) olarak adlandırılan, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* spp. ve *Eubacterium hallii* gibi mikroorganizmaların gıdalarda, diyet

takviyelerinde veya ilaçlarda kullanılıp kullanılmayacağına, bu kullanımlar için yasal çerçeveler içinde güvenlik ve etkinlik gösterilmesine bağlı olarak karar verilmesi yönünde görüş bildirilmiştir. Uygun güvenlik değerlendirmeleri yapıldığı sürece, bu tür mikroorganizmaların probiyotik terimi altında açıkça yer alabileceği ifade edilmiştir.

- Fekal mikrobiyota transferinde (FMT) çok çeşitli donörlerden kullanılan mikropların tanımlanamaması, FMT'nin probiyotik çerçeveden çıkarması yönünde görüş bildirimine yol açmıştır. Aynı karar, diğer insan vücudu bölgelerinden tanımlanmamış mikrop koleksiyonları için de geçerli olmuş ve bu tip mikroorganizmalar probiyotik olarak kabul edilmemiştir.
- Panelistler, probiyotik mikroorganizma seçimi için gerekli olan kriterler ile ilişkili FAO/WHO tarafından yayınlanan kılavuzların halen geçerli olduğu, ancak probiyotiklerin genetik karakterizasyonunu ele alan bölümün, kapsamlı bir güvenlik değerlendirmesinin bir parçası olarak genomik sekanslama kullanımını içerecek şekilde güncellenmesi gerektiği yönünde görüş bildirmiştir.
- Panelistler, bir mikroorganizmanın probiyotik çerçevesine dâhil edilmesi için sağlığa fayda sağladığının doğru kontrollü çalışmalar ile (seçici ilişki; ilişkinin gücü; doz yanıtı; bulguların tekrarlanması; biyolojik olasılık; alternatif açıklamaların dikkate alınması ve diğer bilgilerle tutarlılık gibi) gösterilmesi gerektiğin ifade etmiştir. Tercihen sistematik inceleme ve meta-analiz süreci ile değerlendirilen, uygun şekilde güçlendirilmiş, iyi tasarlanmış

çalışmalar ile nedensellik hakkında sonuçlar çıkarmak için uygun kanıtların sunulması gerekli olduğunu vurgulayan panalistler bunun yanı sıra probiyotik gıdaların veya takviyelerin diğer gıdalardan veya takviyelerden daha yüksek bir kanıt standardına tabi tutulmaması gerektiğini de belirtmişlerdir (Hill vd., 2014).

2.4. Yeni Nesil Probiyotikler (NGP) ve Canlı Biyoterapötik Ürünler (LBP)

Piyasada mevcut ürünlerde bulunan probiyotik organizmalar uzun kullanım geçmişine sahip, güvenli olduğu kabul görmüş, esas olarak bağırsaklardan veya geleneksel fermente gıdalardan (turşu, yoğurt ve kefir vb.) izole edilmiş türleri kapsamaktadır. Günümüzde artık geleneksel probiyotikler olarak adlandırılan bu mikroorganizmalar temel olarak *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* olmak üzere sınırlı sayıda cinse aittir. Şu anda pazarda bulunan diğer probiyotikler arasında *Saccharomyces, Bacillus spp., E. coli, Enterococcus* ve *Weissella* cinslerine ait birkaç üye de bulunmaktadır. Geleneksel probiyotik türler, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından Genel Olarak Güvenli (GRAS) olarak, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından da Nitelikli Güvenlik Varsayımı (QPS) olarak kabul edilmiştir ve yasal olarak gıda veya gıda takviyesi şeklinde kullanılmalarına izin verilmektedir (Martin ve Langella, 2019; O'Toole vd., 2017; Satokari, 2019).

İnsan bağırsak mikrobiyotası hakkında artan bilgi ve dysbiosis'in sağlık üzerindeki etkisi hakkında farkındalık nedeniyle çalışmaların artması, moleküler düzeyde mikroorganizmaların izolasyon ve identifikasyon yöntemlerindeki gelişmeler ve insan mikrobiyomunun metagenomik çalışmaları, insanlarda kommensal olarak yaşayan, sağlıklı bir homeostaz durumunda aktif rol oynadığı düşünülen ve yeni nesil probiyotikler olarak adlandırılan mikroorganizmaların keşfine yol açmıştır. NGPler çoğunlukla hem sağlıklı hem de sağlıksız bireyler arasındaki mikrobiyota bileşimlerinin karşılaştırmalı analizine dayanarak tanımlanmıştır ve çeşitli cinslere aittir. NPG'ler açıkça bir probiyotiğin normal tanımına uymaktadırlar. Bununla birlikte uzun bir güvenli kullanım öyküleri yoktur ve güvenlikleri bu nedenle doğrudan kanıtlanmış olarak kabul edilmemektedir (Martin ve Langella, 2019; O'Toole vd., 2017).

NGPler dışında son dönemde kullanılmaya başlanan bir diğer terim ise, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yeni bir düzenleyici çerçeve bağlamında kabul görmüş olan Canlı Biyoterapötik Ürün (LBP) kavramıdır. FDA tarafından yapılan tanıma göre bir ürünün canlı biyoteropotik ürün olması için; *(i)* bakteri gibi canlı organizmalar içermesi, *(ii)* bir hastalık veya durumunun önlenmesi, tedavisi veya iyileştirilmesinde uygulanabilir olması ve *(iii)* bir aşı olmaması gerekmektedir. Bu bağlamda değerlerinde NGPler aynı zamanda LBP tanımına da uygundur. Bazen NGP'nin yerine geçen bu terim, canlı biyoterapötik mikroorganizmayı ve nihai LBP'yi oluşturan diğer bileşenleri içermektedir. NGP'ler daha önce probiyotik ve mikrobiyom

araştırması yapan laboratuvarlar tarafından araştırılma eğilimindedir ve genellikle laboratuvardaki probiyotik deneyime dayanan bir gelişim yörüngesine sahiptir; LBP'ler, ise biyoteknoloji şirketleri veya ilaç şirketleri tarafından, ilaç pazarlaması için onay istemek niyetiyle araştırılma eğilimindedir (Martin ve Langella, 2019; O'Toole vd., 2017; Sanders vd., 2019)..

İçerik olarak aynı anlamı taşıdıkları için NGPler zaman zaman çeşitli araştırmacılar tarafından LBP olarak da adlandırılabilmektedir. İki farklı terimin varlığı ile ilgili görüş bildiren araştırmacıların bir kısmı LBP teriminin daha kapsamlı olduğunu ve zamanla, NGP teriminin ortadan kalkacağını ve üyelerinin ya mevcut geleneksel probiyotiklerle birleşeceğini ya da pazarda LBP olarak geliştirilip farmasötik bir yol izleyeceğini düşünmektedir. Bu güne kadar geleneksel probiyotikler büyük ölçüde gıda dağıtım araçlarına veya takviyelere dâhil edilerek, gıdalar veya fonksiyonel gıdalar olarak pazarlanmıştır. Bu çerçevede geleneksel probiyotik algısı her ne kadar tanımında böyle bir sınırlandırılma bulunmasa da, daha doğal ürünler teması üzerine kurulmuş olup, genetiği modifiye edilmiş (GMM) organizmalar ve gıdalardan çok uzak bir şekilde tüketici algısında açıkça konumlandırılmıştır. Bununla birlikte yeni izole edilen probiyotik mikroorganizmalar arasında GMM mikroorganizmalar da yer almaktadır ve pek çok bilim insanı bu mikroorganizmaları geleneksel probiyotiklerden ayırt etmenin mevcut konseptte önemli olduğunu düşünmektedir. Bu nedenle özellikle GMM mikroorganizmalar söz konusu olduğunda LBP'ler ve/veya NGP'ler için olası pazar yolunun

daha çok farmasötik bir yol olması beklenmektedir. Bu değerlendirmeler sırasında, NGP kapsamında yer alan *A. muciniphila* ve *F. prausnitzii* gibi probiyotiklerin zorunlu anaerobik mikroorganizmalar olduğu gerçeği de göz ardı edilmemelidir. Oksijene tolerans gösterememeleri özellikle gıda sektöründe kullanımı kısıtlayan en önemli etkenlerden biridir. Tam da bu noktadan değerlendirildiğinde araştırmacılar yeni izole edilen ve NGP olarak isimlendirilen mikroorganizmaların özelliğine ve piyasaya sürülme şekline göre geleneksel probiyotiklere ya da LBP kategorisine alınacağını düşünmektedir (Martin ve Langella, 2019; O'Toole vd., 2017; Satokari, 2019; Wieërs vd., 2020).

2.5. Probiyotiklerle İlişkili Yeni Kavramlar

Probiyotik alanındaki ilerlemeler, klinik çalışmalardaki artış, probiyotiklerin çok çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanım potansiyelleri, geleneksel probiyotik tanımının geniş yelpazesi gibi pek çok etken, birçok bilim insanının alt bölümleri ve hedeflenen potansiyel hastalığı veya sistemi göz önünde bulundurarak karşılık gelen yeni terimleri tanıtmasına yol açmıştır. Bir probiyotik genel popülasyona hitap etmeyerek, spesifik bir hastalığın tedavisi için kullanılabilmektedir. Artan çalışmalar ile birlikte probiyotikler çeşitli araştırmacılar tarafından spesifik kümeler halinde gruplandırılmaya başlamıştır; örneğin sağlık yararının psikiyatrik hastalıktan muzdarip hastaları hedeflemesi durumunda psikobiyotiklerden veya mukozal bağışıklığın güçlendirilmesi hedeflenirken immünobiyotiklerden bahsedilmektedir. Ancak şu anda probiyotiklerin alt gruplara ayrılması

için genel geçer bir sınıflandırma söz konusu değildir ve bu durum zaman zaman terminolojik açıdan karışıklığa yol açmaktadır. Probiyotiklerle ilişkili yeni bir terminoloji geliştirmek için, terimler ve kapsamları tanımlamalı, nasıl yorumlanması gerektiği göstermeli, daha sonra bu alandaki uzmanlarla uygulanabilir olup olmadığı ve daha geniş topluluk tarafından kabul edilme olasılığını araştırmalıdır. Yakın zamanda kullanılmaya başlanan terimlerden bazıları şu şekildedir (Martin ve Langella, 2019; Puebla-Barragan ve Reid, 2019);

- **Farmabiyotik:** Sağlık veya hastalıkta kanıtlanmış farmakolojik rolü olan insan kaynaklı bakteri hücreleri veya ürünleri.
- **Post-biyotik:** Konakçıda biyolojik aktiviteye sahip olan canlı olmayan bakteri ürünleri veya mikroorganizmaların metabolik ürünleri.
- **Paraprobiyotik/Hayalet probiyotikler/İnaktive edilmiş probiyotikler:** Uygun miktarlarda (oral veya topikal olarak) uygulandığında insan veya hayvan tüketicisine fayda sağlayan canlı olmayan mikrobiyel hücreler (bozulmamış veya kırık) veya ham hücre özleri.
- **Probiyosötik: Probiyotik** türevli faktörler.
- **Biyojenik:** Salgılar ve metabolitler dâhil olmak üzere yaşam formları tarafından veya bu formlardan üretilen ürünler.

3. PROBİYOTİKLERLE İLİŞKLİ YASAL DÜZENLEMELER

Probiyotik ürünlere karşı artan ilgi ile beraberinde ne yazık ki bu ilginin kötüye kullanılması durumu da gündeme getirmiş, daha önce bahsedildiği üzere (Bölüm 2.5.) probiyotik teriminin ilgili kriterleri karşılamadan kullanılması ve tüketicileri yanıltıcı iddialarla piyasaya sürülen ürünlerin varlığı yasal makamların dikkatini çekmiş ve çeşitli düzenlemeler yapılmıştır. Avrupa Farmakopesi Komisyonu canlı biyoterapötik ürünler için gereksinimleri ve standartları belirlemiştir. Bu bağlamda probiyotik teriminin kullanımı şu anda Avrupa Birliği'nin bazı ülkelerinde kısıtlanmıştır, çünkü onaylanmış sağlıkla ilgili iddiaların yokluğunda ürünlerin tüketiciler için yanıltıcı olabileceği düşünülmektedir. Mevcut durumda probiyotiklerin tıbbi amaçlar için kullanımını kanıtlamak için yeterli kanıt yoktur, çünkü eylemlerinin anahtar farmakolojik mekanizmaları yeterince incelenmemiştir. Yakın gelecekte, probiyotiklerin klinik çalışmalarına ilişkin onaylanmış kılavuzların oluşturulması muhtemeldir (Ergin, Çomak Göçer, Aşcı Arslan ve Küçüktekin., 2015; Hill vd., 2014; Trush vd., 2020).

Yasal düzenlemeler neticesinde Avrupa'da probiyotikler sadece besin takviyesi olarak satılabilir ve bu tür ürünlerin insan sağlığı üzerindeki potansiyel olumlu etkilerinden söz edilememektedir. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi, probiyotik karışımlarda bulunan bakteri suşlarının DNA analizine ilişkin yetersiz veri nedeniyle probiyotik kullanımı ile ilgili herhangi bir sağlık iddiası için şimdiye kadar tüm üreticilerin taleplerini reddetmiştir. Buna karşılık, Japonya, Kanada ve İsviçre'de, yasal sınıflandırma probiyotiklerin reçete edilmesine müsaade

etmektedir. ABD'de, probiyotikler sadece Gıda ve İlaç İdaresi tarafından özel olarak onaylandığında ilaç olarak satılabilmektedir. Diyet takviyelerindeki probiyotikler bu tür bir onay olmadan satılmakta ve üreticilerin herhangi bir hastalık ile ilişkili risklerin azaltılmasına değil, potansiyel sağlık yararları iddiasında bulunmalarına izin verilmektedir. Rusya'da öbiyotikler, tıbbi immünobiyolojik ilaçlar, anti-diyare ilaçları ve probiyotikler şeklinde biyolojik olarak aktif katkı maddeleri ve ilaçlar olarak piyasaya sürülebilmektedir (Ergin vd., 2015; Trush vd., 2020).

Türkiye'de probiyotik mikroorganizma içeren gıdalar ile ilgili yasal düzenlemeler geçmişte 29/12/2011 tarihli ve 28157/3'ücüncü mükerrer sayılı *''Türk Gıda Kodeksi Etiketleme Yönetmeliği''*, günümüzde ise 26 Ocak 2017 tarih ve 29960 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren *''Türk Gıda Kodeksi Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği''* kapsamında düzenlenmektedir. Yönetmelikte, bağışıklık sisteminin normal fonksiyonunu destekleyen probiyotik mikroorganizma katkılı gıdaların 'Bu gıda probiyotik mikroorganizma içerir. Probiyotik mikroorganizmalar sindirim sistemini düzenlemeye ve bağışıklık sistemini düzenlemeye yardımcı olur' ifadesi ile beyan edilmesi ve beyan için gıdanın en az $1*10^6$ kob/gr canlı probiyotik mikroorganizma içermesi gerektiği belirtilmiştir (Anonim, 2017).

KAYNAKÇA

Anonim (2017). Türk Gıda Kodeksi Beslenme Ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği. Resmi Gazete, 29960 (Mükerrer).

ClinicalTrials.gov (2020). Erişim tarihi 31 Mayıs 2020 https://www.clinicaltrials.gov

Çelebi, G. ve Uygun, A. (2013). İntestinal Mikrobiyota ve Fekal Transplantasyon. Güncel Gastroenteroloji, 17(2), 148-157. http://guncel.tgv.org.tr/journal/45/pdf/100121.pdf

Ergin, F., Çomak Göçer, E. M., Aşçı Arslan, A., ve Küçükçetin, A. (2015). Probiyotikler İle İlgili Yasal Düzenlemeler. Akademik Gıda, 13(3), 229-236. http://eds.a.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=16a1b5f5-6f6f-4e91-8171-654c163b35fe%40sessionmgr4006

FAO/WHO, Food and Agriculture Organization of the United Nations/ World Health Organization (2001). Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. (Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria). Córdoba: ARGENTİNA.

FAO/WHO, Food and Agriculture Organization of the United Nations/ World Health Organization (2002). Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. (Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food). London Ontario: CANADA.

Gültekin, M. (2004). Probiyotikler. ANKEM Dergisi, 18 (Ek 2), 87–89. http://ankemdernegi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM_18_Ek2_87_89.pdf

Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., … Sanders, M. E. (2014). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 11 (8), 506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66

Martin, R., ve Langella, P. (2019). Emerging Health Concepts in the Probiotics Field: Streamlining the Definitions. Frontiers in Microbiology, 10, 1047. doi: 10.3389/fmicb.2019.01047

O'Toole, P. W., Marchesi, J. R., ve Hill, C. (2017). Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. Nature Microbiology, 2, 17057. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.57

Özen, M., ve Dinleyici, E. C. (2015). The history of probiotics: the untold story. Beneficial Microbes, 6(2), 159-165. doi: 10.3920/BM2014.0103

PubMed (2020). Erişim tarihi 31 Mayıs 2020 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

Puebla-Barragan, S., ve Reid, G. (2019). Forty-five-year evolution of probiotic therapy. Microbial Cell, 6(4), 184-196. doi: 10.15698/mic2019.04.673

Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele I., ve Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. Europen Journal of Nutrition, 57, 1–24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8

Sanders, M. E., Merenstein, D. J., Reid, G., Gibson, G. R., ve Rastall, R. A. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, (16), 605 -616. doi: 10.1038/s41575-019-0173-3

Santacroce, L., Charitos I. A., ve Bottalico L. (2019). A successful history: probiotics and their potential as antimicrobials. Expert Review of Anti-infective Therapy, 17(8), 635-645. doi: 10.1080/14787210.2019.1645597

Satokari, R. (2019). Modulation of Gut Microbiota for Health by Current and Next-Generation Probiotics. *Nutrients, 11(8),* 1921, 1-4. doi: 10.3390/nu11081921

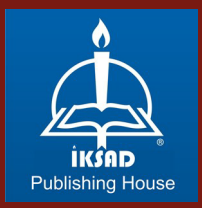
Schrezenmeir, J., ve de Vrese, M. (2001). Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. The American Journal of Clinical Nutrition, 73(2), 361–364. doi: 10.1093/ajcn/73.2.361s

Thursby, E., ve Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. Biochemical Journal, 474 (11), 1823–1836. doi: 10.1042/BCJ20160510

Trush, E. A., Poluektova, E. A., Beniashvilli, A. G., Shifrin, O. S., Poluektov, Y. M., ve Ivashkin, V. T. (2020). The Evolution of Human Probiotics: Challenges and

Prospects. Probiotics and Antimicrobial Proteins. Published online 07 January. doi: 10.1007/s12602-019-09628-4

Wieërs, G., Belkhir, L., Enaud, R., Leclercq, S., Philippart de Foy, J. M., Dequenne, I., … Cani, P. D. (2020). How Probiotics Affect the Microbiota. Frontiers in Cellular and Infection. Microbiology, 9, 454. doi: 10.3389/fcimb.2019.00454



ISBN: 978-625-7897-17-4