

TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİNDE MULTİDİSİPLİNER BAKIŞ V

EDİTÖR

Dr. Öğr. Üyesi Ali ÜÇKAYABAŞI

Dr. Hale ÖKSÜZ ÜÇKAYABAŞI



TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİNDE

MULTİ DİSİPLİNER BAKIŞ-V

EDİTÖR

Dr. Öğr. Üyesi Ali ÜÇKAYABAŞI

Dr. Hale ÖKSÜZ ÜÇKAYABAŞI

YAZARLAR

Prof. Dr. Birgül KURAL

Prof. Dr. Firuze KURTOĞLU

Prof. Dr. Kemal Kaan TEKİNŞEN

Doç. Dr. Yahya ÖZDOĞAN

Dr. Öğr. Üyesi Yasin AKKEMİK

Dr. Öğr. Üyesi Beyza SUVARIKLI ALAN

Öğr. Gör. Hatun ERKURAN

Öğr. Tuğba TEKİNŞEN

Öğr. Gör. Yunus Emre AKAN

Arş. Gör. Sena Nur BAŞARAN

Arş. Gör. Dr. Sevil KÖR

Arş. Gör. Avni CAMGÖZ

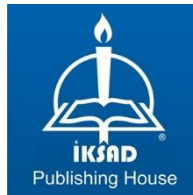
Uzm. Ody. Tuğba URAL

MSc Evrim ÖZDEMİR

Dyt. İrem GÜLER

Merve SAMANCI

Pınar SÖKÜLMEZ KAYA



Copyright © 2024 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 – 2024©

ISBN: 978-625-378-161-3

Cover Design: İbrahim KAYA

December / 2024

Ankara / Türkiye

Size = 16x24 cm

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

Dr. Öğr. Üyesi Ali ÜÇKAYABAŞI

Dr. Hale ÖKSÜZ ÜÇKAYABAŞI1

BÖLÜM 1

ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE DİRENÇLE MÜCADELEDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Arş. Gör. Sena Nur BAŞARAN

MSc Evrim ÖZDEMİR3

BÖLÜM 2

KOLESTEROL METABOLİZMASININ FERROPTOZDAKİ YERİ

Prof. Dr. Birgül KURAL

Arş. Gör. Dr. Sevil KÖR17

BÖLÜM 3

KONJUGE LİNOLEİK ASİT; BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ, FONKSİYONLARI VE BESLENMEDEKİ YERİ

Prof. Dr. Firuze KURTOĞLU

Dr. Öğr. Üyesi. Beyza SUVARIKLI ALAN

Arş. Gör. Avni CAMGÖZ41

BÖLÜM 4

DÜŞÜK FODMAP DİYETİNİN İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMU VE İNCE BAĞIRSAKTA AŞIRI BAKTERİ ÇOĞALMASI ÜZERİNE ETKİSİ

Dyt. İrem GÜLER

Doç. Dr. Yahya ÖZDOĞAN.....63

BÖLÜM 5

BAŞ AĞRISI YAŞAYAN ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA AĞRININ BESLENME İLE İLİŞKİ VE DİYET YAKLAŞIMLARI*

Merve SAMANCI

Pınar SÖKÜLMEZ KAYA87

BÖLÜM 6
İŞİTSEL VE VESTİBÜLER REHABİLİTASYONA BÜTÜNCÜL
YAKLAŞIM

Uzm. Ody. Tuğba URAL119

BÖLÜM 7
YETİŞKİN UYKU EĞİTİMİ

Öğr. Gör. Yunus Emre AKAN

Öğr. Gör. Hatun ERKURAN133

BÖLÜM 8
GIDA GÜVENLİĞİ VE ULUSAL GELİŞİMDE MATEMATİĞİN YERİ
VE ÖNEMİ

Öğr. Tuğba TEKİNŞEN

Dr. Öğr. Üyesi Yasin AKKEMİK

Prof. Dr. Kemal Kaan TEKİNŞEN157

ÖNSÖZ

Tıp ve sağlık bilimlerinde multidisipliner yaklaşımlara değinen bu kitap 8 bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde; antibiyotik direncinin küresel bir sağlık tehdidi haline gelmesinin sebeplerine, direnç mekanizmalarına ve bu sorunla mücadele için güncel yaklaşımlara dikkat çekilmektedir. Sonuç olarak; akılcı ilaç kullanımının, enfeksiyon önleme stratejilerinin, hızlı tanı yöntemlerinin ve yenilikçi tedavi yaklaşımlarının dirençle mücadelede önemli olduğu, uluslararası iş birliklerinin ve toplum bilincinin artırılmasının antibiyotik direnciyle sürdürülebilir bir mücadele sağlamak için gerekli olduğu vurgulanmıştır. İkinci bölüm; demir bağımlı programlanmış hücre ölümü süreci olan ferroptoz ile kolesterol metabolizması arasındaki ilişkiye odaklanmaktadır. Kolesterol metabolizması ve ferroptoz arasındaki ilişkiye dair araştırmaların, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok patolojik durumun tedavisine yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesini mümkün kılabileceği, özellikle de ferroptozu hedef alan tedavi yaklaşımlarının, gelecekte yeni terapötik fırsatlar sunabileceği belirtilmiştir. Üçüncü bölümde; konjuge linoleik asidin (KLA) biyokimyasal özellikleri, sağlık üzerindeki etkileri ve beslenmedeki yeri detaylı olarak incelenmiş olup, özellikle KLA'nın anti-kanserojen, anti-diyabetik, anti-obezite ve kardiyovasküler koruyucu etkileri üzerinde durulmuştur. Konjuge linoleik asidin, sağlıklı beslenmede önemli bir rol oynadığı, özellikle KLA yönünden zengin beslenmenin obezite, diyabet ve kanser gibi hastalıkların önlenmesinde etkili olabileceği kanaatine varılmıştır. Dördüncü bölümde; düşük fermente edilebilen kısa zincirli karbonhidrat (FODMAP) diyetinin hem irritabl bağırsak sendromu (İBS) hem de ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalması (SİBO) üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Düşük FODMAP diyetinin, İBS semptomları üzerinde hafifletici etkiler gösterdiği, uzun süreli uygulanmasının besin eksikliklerine ve mikrobiyota değişikliklerine yol açabileceği ve SİBO üzerinde potansiyel etkilerinin net olmayıp, bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Beşinci bölümde; düzensiz ve sağlıksız beslenmenin baş ağrısını tetikleyici etkileri araştırılmış ve belirli besinlerin (ör. kafein, çikolata, süt ürünleri) baş ağrısına olan etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak, pediatrik popülasyonda uygulanabilecek diyet yaklaşımlarına dair yeni önerilerin geliştirilmesi ve bu alandaki eksikliklerin vurgulanması gerekliliğine dikkat çekilmiştir. Altıncı bölümde; iştme kaybı ve vestibüler disfonksiyon arasındaki ilişki irdelenerek, bu iki sistemin birbiriyle etkileşim halinde olması nedeniyle rehabilitasyonun

nasıl bir bütünlük içinde ele alınabileceği değerlendirilmiştir. İşitsel ve vestibüler rehabilitasyonun birleştirilmesiyle, bireylerin denge ve iletişim yeteneklerinde belirgin iyileşmeler sağlanabileceği, bu yaklaşımla birlikte özellikle çocuk popülasyonunda motor ve duyuşsal gelişimin desteklenebileceği öngörülmüştür. Yedinci bölümde; yetişkinlerde uyku kalitesini artırmak ve uyku bozukluklarıyla başa çıkmak için etkili yöntemler sunulmuş, sunulan yöntemlerin genel sağlık ve yaşam kalitesine olan etkileri irdelenmiştir. Uyku eğitimi ile bireylerin yaşam kalitesinde artış sağlanabileceğine, uyku hijyeni uygulamalarının toplumda yaygınlaşarak uyku sorunlarının azalmasına katkı sunabileceğine ve eğitim programlarının kişisel ihtiyaçlara göre uyarlanarak daha etkili hale getirilebileceğine vurgu yapılmıştır. Sekizinci bölümde; matematiğin, gıda güvenliği, ulusal kalkınma ve yoksullukla mücadele gibi çeşitli alanlardaki rolü ele alınmıştır. Çalışmada, matematiksel teknolojilerin bu alanlarda nasıl kritik bir katkı sağladığı ve etkili çözümler sunabileceği gösterilmiştir. Sonuç olarak; matematik eğitimi ve uygulamalarının her seviyede yaygınlaştırılması gerektiği vurgulanmış ve matematik becerilerinin, bireylerin ve toplumların yaşam standartlarını yükseltmek için güçlü bir araç olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca, gıda üretiminde, ulusal kalkınmada ve güvenlikte matematiğin daha etkin kullanılması için stratejiler geliştirilmesi önerilmiştir. Bu kitabın tıp ve sağlık alanında çalışan bütün meslektaşlarımıza yararlı olmasını umarız. Kitabın oluşmasında emeği geçen değerli yazarlara ve yayınlanmasını sağlayan İKSAD Yayın ailesine teşekkür ederiz.

“Kar tanelerinde muhteşem bir anlam gizlidir, o da birbirine zarar vermeden yol almanın mümkün olmasıdır.”

Dr. Öğr. Üyesi Ali ÜÇKAYABAŞI¹

Dr. Hale ÖKSÜZ ÜÇKAYABAŞI²

2024

¹İstanbul Kent Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye,

²Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

BÖLÜM 1

ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE DİRENÇLE MÜCADELEDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Arş. Gör. Sena Nur BAŞARAN¹

MSc Evrim ÖZDEMİR²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14585611>

¹ Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye. ORCID: 0000-0002-9959-9214, e-mail: snbasaran@agri.edu.tr

² İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. ORCID: 0000-0002-6907-5006, e-mail: evrimozdemir40@gmail.com

GİRİŞ

Antibiyotiklerin keşfi, 20. yüzyılın en büyük tıbbi başarılarından biri olarak kabul edilmekte olup bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanan ölümleri önemli ölçüde azaltmıştır. Özellikle 1928’de penisilin keşfi, zatürre ve tüberküloz gibi enfeksiyonlarda ciddi bir düşüş sağlamıştır (Muteeb et al., 2023). Ancak günümüzde antibiyotiklerin aşırı kullanımı nedeniyle bakteriyel direnç hızla yayılmakta, 2050 yılına kadar 10 milyon ölüme ve 100 trilyon dolarlık küresel ekonomik kayba yol açabileceği öngörülmektedir (Gao et al., 2022). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC)'nin Antibiyotik Direnci Tehditleri Raporu'na göre 2019 yılı itibarıyla antimikrobiyal direnç (AMR) 1,27 milyon doğrudan ölüm ve 5 milyon dolaylı ölümle ilişkilendirilmiştir (CDC, 2019).

Gelişmekte olan ülkelerde yaygın antibiyotik kullanımı, AMR'nin hızla gelişmesine olanak tanımış ve bu durum halk sağlığını tehdit eden bir sessiz pandemi olarak nitelendirilmiştir (Read et al., 2014). Bakteriyel direnç, yalnızca enfeksiyon tedavisinde başarısızlıklara değil, aynı zamanda uzun süreli hastane yatışlarına ve artan sağlık harcamalarına da yol açmaktadır (George, 2018). Dünya genelinde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve vankomisine dirençli *Enterococcus* gibi bakteriler, tedavi seçeneklerini sınırlamaktadır (Salam et al., 2023). Özellikle *Klebsiella*, *Serratia*, ve *Proteus* gibi bakteriler, geniş bir antibiyotik yelpazesine direnç geliştirerek sağlık sistemleri için büyük bir tehdit oluşturmuştur (Ahmed et al., 2023).

Son yıllarda yeni antibiyotik gruplarının keşfi yavaşlamış, bu da mevcut antibiyotiklerin etkinliğini koruma çabasını daha da kritik hale getirmiştir (Ahmed et al., 2023; Muteeb et al., 2023). 1980'lerden bu yana sadece birkaç geniş spektrumlu antibiyotik geliştirilebilmiştir, florokinolon bunlardan biridir (Hutchings et al., 2019). Mevcut senaryo, antibiyotiklerin yanlış ve aşırı kullanımının, bakterilerin çoklu ilaca dirençli (MDR) suşlar geliştirmesine neden olduğunu göstermektedir. Çevresel faktörler ve hayvancılık uygulamaları, AMR'nin yayılmasında büyük bir etkiye sahiptir. Azot bazlı tarım gübreleri gibi çevresel faktörler, direnç genlerinin çevreye yayılmasına katkıda bulunarak durumu daha karmaşık hale getirmektedir (Ahmed et al., 2023).

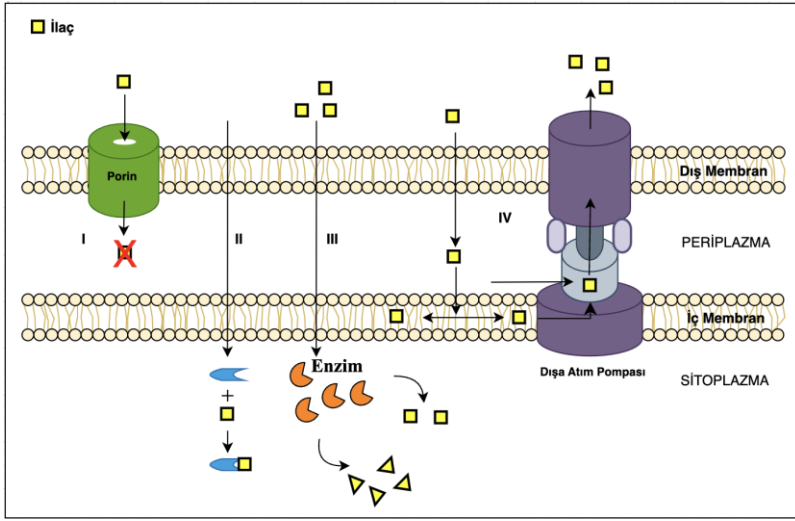
1. Antibiyotik Direnci, Gelişimi ve Mekanizmaları

Antibiyotik direnci, bakterilerin terapötik antibiyotiklerin etkisine karşı geliştirdiği evrimsel bir yanıttır. İlk kez piyasaya sürüldüğünde hedeflenen patojenler genellikle antibiyotiğe duyarlıdır, ancak sürekli kullanım sonucunda bakteriler bu antibiyotiklere karşı direnç kazanmaktadır (Davies, 2010).

Bakterilerde antibiyotik direnci, intrinsik (doğal), kazanılmış ve çevresel direnç gibi farklı kaynaklardan gelebilmektedir. İntrinsik direnç, bakterilerin kendi kromozomal genlerinin varlığı nedeniyle belirli antibiyotik sınıflarına karşı mutasyon olmaksızın gösterdiği doğal dirençtir. Bu tür bakteriler, enfeksiyonları tedavi etmek için kullanıldığında kaçınılmaz olarak direnç geliştirmektedir (Fajardo et al., 2018). Kazanılmış direnç ise, daha önce antibiyotiğe duyarlı olan bakterilerin, kromozomal gen mutasyonu veya yatay gen transferi (YGT) yoluyla yeni genetik materyal edinmesiyle ortaya çıkmaktadır. YGT mekanizmaları arasında transformasyon, transdüksiyon ve konjugasyon bulunmaktadır (Reygaert, 2018). Genel olarak, kazanılmış direnç için bakteriler ilaç hedefinin modifikasyonu, ilaç inaktivasyonu ve ilaç dışarı atımı gibi mekanizmalar kullanırken, intrinsik direnç çoğunlukla alımın kısıtlanması, ilaç inaktivasyonu ve ilaç dışarı atımı gibi mekanizmalardan kaynaklanmaktadır (Salam et al., 2023).

Çevresel faktörlerin etkisiyle oluşan direnç, antibiyotiklerin *in vivo* ve *in vitro* işlevlerindeki farklılıklar nedeniyle ortaya çıkabilmektedir. Bakteriyel büyüme ve çevresel sinyallerin (besin kaynakları, stres koşulları, pH vb.) etkisi altında çevresel direnç gelişebilmektedir (Salimiyan Rizi et al., 2018).

Antibiyotiklere karşı geliştirilen temel direnç mekanizmaları: (I) ilaç alımının kısıtlanması, (II) ilaç hedefinde değişiklik, (III) ilacın enzimatik olarak etkisizleştirilmesi, (IV) ilacın dışarı atım pompaları tarafından atılmasıdır (Şekil 1) (Abushaheen et al., 2020).



Şekil 1. Antibiyotiklere karşı geliştirilen temel direnç mekanizmaları

1.1.İlaç Alımının Kısıtlanması

Bakteriyel hücre zarının geçirgenliğindeki değişiklikler, antibiyotiklerin hücre içine girişini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Özellikle Gram negatif bakteriler, dış zarlarının geçirgenliğini azaltarak antibiyotik alımını ve dolayısıyla etkinliğini azaltma mekanizmaları geliştirebilmektedir. Örneğin, *Escherichia coli* gibi bakteriler, dış zarında bulunan lipopolisakaritler aracılığıyla bir geçirgenlik bariyeri oluşturarak, tetrasiklin gibi antibiyotiklerin hücreye girmesini engelleyebilmektedir. Bu durum, belirli antibiyotiklere karşı direncin gelişmesine yol açmaktadır (Muteeb et al., 2023).

Porin proteini, Gram negatif bakterilerin dış zarında bulunan önemli bir bileşendir ve β -laktamlar, florokinolonlar, tetrasiklinler ve kloramfenikol gibi hidrofilik antibiyotiklerin hücreye girişi için birincil yol olarak işlev görmektedir. Porinlerin miktarı ve türü, bu antibiyotiklerin bakteriyel hücrelere penetrasyonunu etkileyerek, antibiyotiklere karşı duyarlılığı belirlemektedir (Choi et al., 2019). Ayrıca, porin ekspresyonunu etkileyen mutasyonlar, DAP veya antibiyotiklerin enzimatik bozunumu gibi diğer direnç mekanizmalarıyla birleştiğinde, yüksek direnç seviyelerine yol açabilmektedir (Ghai et al., 2018).

1.2. İlaç Hedefinde Değişiklik

Bakteriler, ilacın hedeflediği bölgelere bağlanmasını zorlaştırmak ya da engellemek amacıyla bu hedefleri değiştirerek direnç geliştirebilmektedir. Bu değişiklikler, genellikle ilacın hedefi olan proteini kodlayan genlerde meydana gelen kendiliğinden mutasyonlar sonucunda oluşmaktadır. Örneğin DNA giraz (topoizomeraz II ve topoizomeraz IV) üzerinde gerçekleşen mutasyonlar, kinolon direncini belirleyen bölgeyi etkileyerek hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerde florokinolon direncine yol açmaktadır (Sreekantan et al., 2022). Hedef modifikasyonunun bir diğer önemli yöntemi ise direnç oluşumunda oldukça etkili olan metilasyon mekanizmasıdır. Bu mekanizmaya örnek olarak, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde makrolid, linkozamid ve streptogramin B antibiyotiklerine karşı direnç sağlayan erm metilazları verilebilir. Benzer şekilde, cfr geninin metilasyonu *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Bacillus* spp. ve *E. coli* gibi çeşitli bakterilerde direnç gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Saha et al., 2021). *Staphylococcus* spp., mecA ve mecC genleri tarafından kodlanan alternatif bir penisilin bağlayıcı proteinin varlığı nedeniyle β -laktam antibiyotiklere olan afinitesini önemli ölçüde azaltmaktadır (Salam et al., 2023).

1.3. İlacın Enzimatik Olarak Etkisizleştirilmesi

Bakterilerin antibiyotik direnci geliştirme mekanizmalarından biri, antibiyotikleri kimyasal olarak parçalayabilen veya değiştirebilen enzimler üretmeleridir. Bu enzimler, antibiyotiklerin hedef proteinlere bağlanmasını engelleyerek ilaçların antimikrobiyal etkilerini yitirmelerine yol açmaktadır (Muteeb et al., 2023). Özellikle β -laktamazlar, β -laktam antibiyotikleri parçalayabilen geniş bir enzim grubunu temsil eder. Bu enzimler, β -laktam antibiyotiklerin halka yapısındaki belirli bir bölgeyi keserek halkanın açılmasına neden olur, böylece ilacın penisilin bağlayıcı proteinlere bağlanmasını engelleyerek antibiyotiği etkisiz hale getirmektedir (Blair et al., 2015).

Penisilinaz ve sefalosporinaz olarak bilinen β -laktamazlar, *Enterobacterales* üyeleri gibi birçok bakteri türünde bulunur ve bu enzimler bakterilere önemli ölçüde direnç kazandırmaktadır. *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* gibi Gram pozitif bakterilerde de β -laktamaz genleri YGT ile aktarılabilmektedir (Salam et al., 2023).

İlk olarak *Escherichia coli*'de tanımlanan AmpC β -laktamaz, kromozomal olarak ampC geni tarafından kodlanmaktadır. β -laktamazlardaki tek bir nükleotid değişimi, enzimin işlevselliğini ciddi biçimde değiştirebilir ve genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar, belirli mutasyonlarla oluşarak MDR durumuna neden olabilmektedir (Bevan et al., 2017).

Günümüzde karbapenemlere karşı etkili karbapenemaz enzimleri ortaya çıkmıştır. En yaygın karbapenemazlardan biri olan *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazı, tüm β -laktam ilaçlara direnç sağlayabilmekte fakat belirli β -laktamaz inhibitörleri tarafından etkisiz hale getirilebilmektedir. Bununla birlikte, karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (CRE) izolatlarında görülen metallo- β -laktamazlar, tüm β -laktamları parçalayabilmekte ancak β -laktamaz inhibitörlerinden etkilenmemektedir. CRE kaynaklı enfeksiyonlar, yüksek hastane içi ölüm oranları ile ilişkilendirilmiştir (Friedman et al., 2016).

Ek olarak aminoglikozit antibiyotiklerine direnç sağlayan fosforilaz, asetilaz ve adenilat enzimleri, kloramfenikole direnç sağlayan asetiltransferaz enzimi ve eritromisine direnç kazandıran esteraz enzimleri de çeşitli bakterilerde direnç gelişimine katkıda bulunmaktadır (Reygaert, 2018).

1.4. İlacın Dışa Atım Pompaları Tarafından Atılması

Bakterilerdeki dışa atım pompa (DAP) proteinleri, hücre içindeki besin ve iyonların alımı ile metabolik son ürünlerin dışarı atılmasını sağlamada kritik bir rol oynamaktadır. Bu proteinler, tüm bakteri türlerinde bulunmakla birlikte, hareketli genetik elemanlarda, yani bakteri kromozomları veya plazmidlerde de kodlanabilmektedir (Alav et al., 2018). DAP'lar yalnızca bakterilerin fizyolojik işlevlerini düzenlemekle kalmayıp, aynı zamanda antibiyotik direncine de katkıda bulunmaktadır (Sun et al., 2014). İlk olarak 1980'li yıllarda tanımlanan DAP'lar, Gram negatif bakterilerde (örneğin, *E. coli*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *Salmonella* spp.) ve Gram pozitif bakterilerde (örneğin, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ve *Streptococcus pneumoniae*) gözlemlenmiştir (Singh et al., 2020).

Bakteriyel DAP proteinleri beş ana aileye ayrılmaktadır: ATP Bağlayıcı Kaset (ABC), Direnç Nodülasyon Bölünmesi (RND), Çoklu İlaç ve Toksik Bileşik Ekstrüzyonu (MATE), Küçük Çoklu İlaç Direnci (SMR) ve Büyük Kolaylaştırıcı (MFS) aileleri (De Oliveira et al., 2020). Gram pozitif

bakterilerde ABC ve MFS ailelerine ait DAP'lar plazmitler üzerinde taşınırken veya kromozomal genler tarafından kodlanırken, Gram negatif bakterilerde RND üst ailesine ait DAP'lar daha yaygındır (Blair et al., 2014). Bu proteinlerin en bilinen görevi, antibiyotikleri aktif olarak hücre dışına pompalayarak hücre içi antibiyotik konsantrasyonunu azaltmak ve böylece ilaçların etkisini sınırlandırmaktır (Muteeb et al., 2023).

2.Antimikrobiyal Dirence Katkıda Bulunan Faktörler

Antimikrobiyal direnç, bakterilerin hayatta kalmalarını destekleyen doğal bir süreç olsa da, aşırı ve yanlış antibiyotik kullanımı, hayvancılık sektöründe büyüme destekleyici olarak antibiyotiklerin aşırı kullanımı ve yeni antibiyotiklerin sınırlı bulunabilirliği gibi insan faaliyetleri bu süreci hızlandırmaktadır. Çevresel faktörler (yoğun nüfus, kötü hijyen), ilaçla ilgili faktörler (sahte ve reçetesiz antibiyotikler), hastanın tedaviye uyumsuzluğu ve hekimlerin yanlış reçetelendirmesi ile ilgili faktörler AMR'ye katkı sağlayarak tedavi maliyetlerini ve hastane kalış sürelerini artırmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde tanı araçlarının eksikliği ve reçetesiz antibiyotik kullanımı bu sorunu daha da derinleştirmektedir (Razzaque, 2021).

Modern seyahatler, AMR'nin küresel çapta hızla yayılmasına katkıda bulunmuştur. COVID-19 salgını süresince antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı, AMR'nin kontrol edilmesini daha da güçleştirmiştir. AMR ile mücadelede toplum bilinci oluşturulması, aşılama ve enfeksiyon önleme stratejilerinin güçlendirilmesi ve doğru antibiyotik kullanımının yaygınlaştırılması elzemdir (Aljeldah, 2022).

3.Antimikrobiyal Dirençle Mücadelede Güncel Yaklaşımlar

Antimikrobiyal direnç AMR, yalnızca insan sağlığı açısından değil, hayvanlar, bitkiler ve çevre üzerinde de ciddi tehditler oluşturan küresel bir krizdir. Günümüzde AMR ile mücadelede, sağlık, tarım, finans ve ticaret gibi çok sektörlü bir yaklaşımla iş birliğinin sağlanması gerekliliği öne çıkmaktadır (Getahun et al., 2019). Bu bağlamda, tıbbi uygulamalarda, özellikle basit enfeksiyonlar için geniş spektrumlu antibiyotik reçetelerinin sınırlandırılması ve veteriner hekimlerin antimikrobiyal kullanımı izlemesi gibi adımlar büyük önem taşımaktadır. Bu tür önlemler, doğru antimikrobiyal profil oluşturulması ve hızlı tanı araçlarının uygulanması ile birleştiğinde,

AMR'yi kontrol altına almada etkin bir yaklaşım sunmaktadır (Majumder et al., 2020).

Bugüne kadar, AMR ile mücadelede tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, akılcı antibiyotik reçeteleme uygulamaları ve enfeksiyon önleme stratejilerini iyileştirmeye yönelik birçok çaba gösterilmiştir. Ancak, geliştirilmekte olan antimikrobiyallerin çoğu yeni antibiyotik sınıflarını temsil etmediğinden ve mikroorganizmalar hızlı adaptasyon kapasitesine sahip olduğundan, bu tedaviler kısa ömürlü olabilmektedir (Christaki et al., 2020). Bu nedenle, mevcut tedavi yöntemlerinin ötesine geçilmesi ve direnç gelişimini azaltmaya yönelik yeni stratejilerin benimsenmesi gerekmektedir. Öne çıkan bazı stratejiler arasında, ilaç biyoyararlanımını artırarak daha etkili tedavi sağlayabilen nanotaşıyıcılar ve bakteri hücresi içindeki antimikrobiyal konsantrasyonunu artıran yenilikçi iletim sistemleri bulunmaktadır. Örneğin, bakterilerin direnç mekanizmalarından biri olan dışa atım pompaları için inhibitör geliştirme stratejileri veya bakteriyel hücreye antimikrobiyal girişini artıran membran taşıyıcıları bu amaca hizmet etmektedir. Katekol bağlı bir sefalosporin olan sefiderozol bu stratejinin bir örneği olup, özellikle karmaşık idrar yolu enfeksiyonları gibi vakalarda etkinlik göstermiştir (Portsmouth et al., 2018).

Bunun yanı sıra, mevcut antibiyotikler arasında dönüşümlü bir kullanım yaklaşımıyla bakteriyel direncin baskılanabileceği ve hücrel histerezis adı verilen bir mekanizmanın kullanılmasıyla direnç gelişiminin geciktirilebileceği gözlemlenmiştir. Bu yaklaşım, bir antibiyotiğin bakteriyel fizyolojide kalıcı bir değişiklik yaratmasını ve böylece bakterinin farklı bir antibiyotiğe daha duyarlı hale gelmesini sağlamaktadır (Roemhild et al., 2018).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) de bu küresel sorunun çözümüne yönelik olarak, AMR farkındalığını artırmaktan antimikrobiyal kullanımı optimize etmeye kadar uzanan kapsamlı bir eylem planı sunmuştur (WHO, 2015). Ayrıca, enfeksiyon kontrol önlemlerinin güçlendirilmesi, sanitasyon ve hijyen gibi temel uygulamaların hayata geçirilmesi, AMR'nin yayılımının azaltılmasında kritik rol oynamaktadır. AMR ile mücadelede alternatif yöntemlere yönelim de giderek artmaktadır; bu bağlamda, bakterilere karşı geliştirilen monoklonal antikolar, faj terapisi ve aşılardan yanı sıra, konak immün tepkilerini hedefleyen immünomodülasyon stratejileri umut vaat

etmektedir. Ayrıca, antibiyotik dirençli patojenlerin önlenmesi adına mikrobiyom modülasyon çalışmaları ümit verici sonuçlar sunmaktadır (Christaki et al., 2020).

Tüm bu yeni tedavi yöntemleri ve stratejiler, AMR ile sürdürülebilir bir mücadele sağlama amacıyla yeni ve etkili yollar sunarak, daha sağlıklı bir gelecek için hayati bir temel oluşturmaktadır (Christaki et al., 2020).

4. Antibiyotiklerin Akılcı Kullanımı

Akılcı ilaç kullanımı, DSÖ tarafından hastaların klinik ihtiyaçlarına uygun antibiyotikler de dahil olmak üzere doğru ilaçların, bireysel ihtiyaçların tam dozlarında, yeterli bir süre boyunca ve en düşük maliyetle kullanılması olarak tanımlanmıştır. Bu tanım, özellikle antibiyotiklerin akılcı kullanımını teşvik ederek, patojenlerin seçimi, ilaç toksisitesi ve direnç gelişimini en aza indirerek enfeksiyon tedavisinde en iyi sonuçların elde edilmesini hedeflemektedir (Lin et al., 2022).

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı tarafından akılcı ilaç kullanımını destekleyen çeşitli yapılar ve düzenlemeler geliştirilmiştir. 2010 yılında İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde kurulan Akılcı İlaç Kullanımı Şube Müdürlüğü, doğru tanı konması, uygun tedavi yöntemlerinin belirlenmesi ve etkin ilaç kullanımının sağlanması gibi akılcı ilaç kullanımı basamaklarının uygulanması için çalışmalar yapmaktadır. Ayrıca, hastane ortamlarında uygulanan Antibiyotik Yönetimi Programları, antibiyotiklerin rasyonel kullanımını sürdürmeyi hedefleyerek, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde direnç gelişimini azaltmayı amaçlamaktadır (Atila et al., 2017).

Akılcı ilaç kullanımı çerçevesinde, eğitim ve bilgilendirme faaliyetleri büyük önem taşımaktadır. Sağlık çalışanları ile toplum genelinde farkındalığın artırılması için, DSÖ ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu gibi kuruluşlar tarafından çeşitli öneriler ve düzenlemeler yapılmaktadır. Bunlar arasında ilaç kullanım politikalarını kontrol edecek kurumların oluşturulması, yaygın kullanılan ilaçların listelenmesi, rehberlerin oluşturulması, tıp eğitimine bu konunun eklenmesi ve sürekli tıp eğitimine önem verilmesi yer almaktadır. Ülkemizde akılcı ilaç kullanımını desteklemek amacıyla, 2010 yılı itibarıyla "İlaç Takip Sistemi" ve karekod uygulaması devreye sokulmuştur. Bu sistem, sahte ilaçlardan korunma ve politika

geliştirme süreçlerine veri sağlama gibi birçok fayda sağlamaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2005).

SONUÇ

Antibiyotik direnci, küresel sağlık ve ekonomi üzerinde ciddi etkileri olan kritik bir sorundur. Yanlış ve aşırı antibiyotik kullanımı, bakterilerin çoklu ilaç direnci geliştirmesine yol açarken, mevcut tedavi yöntemlerinin etkisiz kalmasına neden olmaktadır. Bu sorunun çözümü için antibiyotiklerin akılcı kullanımı, enfeksiyon önleme stratejilerinin güçlendirilmesi, tanı yöntemlerinin iyileştirilmesi ve yenilikçi tedavi stratejilerinin benimsenmesi gereklidir. Özellikle nanotaşıyıcılar ve ilaç biyoyararlanımını artıran sistemler gibi yeni tedavi yaklaşımları, direnç mekanizmalarını hedefleyen efluks pompası inhibitörleri umut vaat etmektedir. Ayrıca, sağlık çalışanları ve toplum genelinde farkındalık oluşturulması, eğitim faaliyetlerinin artırılması kritik bir öneme sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü gibi uluslararası kuruluşların eylem planları çerçevesinde, disiplinler arası iş birliği ve güncel direnç verilerine dayalı rehberlerin uygulanması, antibiyotik direnciyle sürdürülebilir bir mücadele sağlamak ve halk sağlığını korumak adına gereklidir.

KAYNAKLAR

- Abushaheen, M. A., Muzaheed, Fatani, A. J., Alosaimi, M., Mansy, W., George, M., Acharya, S., Rathod, S., Divakar, D. D., Jhugroo, C., Vellappally, S., Khan, A. A., Shaik, J., & Jhugroo, P. (2020). Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Disease-a-Month*, 66(6). doi: 10.1016/j.disamonth.2020.100971
- Ahmed, S., Ahmed, M. Z., Rafique, S., Almasoudi, S. E., Shah, M., Jalil, N. A. C., & Ojha, S. C. (2023). Recent Approaches for Downplaying Antibiotic Resistance: Molecular Mechanisms. In *BioMed Research International* (Vol. 2023). Hindawi Limited. doi: 10.1155/2023/5250040
- Alav, I., Sutton, J. M., & Rahman, K. M. (2018). Role of bacterial efflux pumps in biofilm formation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(8), 2003–2020. doi: 10.1093/jac/dky042
- Aljeldah, M. M. (2022). Antimicrobial Resistance and Its Spread Is a Global Threat. In *Antibiotics* (Vol. 11, Issue 8). MDPI. doi: 10.3390/antibiotics11081082
- Atila, D., & Barışık, V. (2017). *Akılcı Antibiyotik Kullanımı*. Retrieved from www.kliniktipdergisi.com
- Bevan, E. R., Jones, A. M., & Hawkey, P. M. (2017). Global epidemiology of CTX-M β -lactamases: temporal and geographical shifts in genotype. *J Antimicrob Chemother*, 72, 2145–2155. doi: 10.1093/jac/dkx146
- Blair, J. M. A., Richmond, G. E., & Piddock, L. J. V. (2014). Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance. *Future Microbiology*, 9(10), 1165–1177. doi: 10.2217/FMB.14.66
- Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. V. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 13(1), 42–51. doi: 10.1038/nrmicro3380

- CDC. (2019). *Centers for Disease Control and Prevention: antibiotic resistance threats in the United States, Atlanta, GA.* .
- Choi, U., & Lee, C. R. (2019). Distinct Roles of Outer Membrane Porins in Antibiotic Resistance and Membrane Integrity in *Escherichia coli*. *Frontiers in Microbiology*, 10(APR). doi: 10.3389/fmicb.2019.00953
- Christaki, E., Marcou, M., & Tofarides, A. (2020). Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. In *Journal of Molecular Evolution* (Vol. 88, Issue 1, pp. 26–40). Springer. doi: 10.1007/s00239-019-09914-3
- Getahun, H., & Balkhy, H. (2019). *Global Governance to Tackle Antimicrobial Resistance: The Way Forward*.
- Davies, J. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. In *Microbiology And Molecular Biology Reviews* (Vol. 74, Issue 3, pp. 417–433). doi: 10.1128/mmbr.00016-10
- De Oliveira, D. M. P., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N. A., Schembri, M. A., Beatson, S. A., Paterson, D. L., & Walker, M. J. (2020). Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(3), 1–49. doi: 10.1128/CMR
- Fajardo, A., Martínez-Martín, N., Mercadillo, M., Galá N, J. C., Ghysels, B., Matthijs, S., Cornelis, P., Wiehlmann, L., Tü Mmler, B., Baquero, F., & Martínez, J. L. (2018). The Neglected Intrinsic Resistome of Bacterial Pathogens. *PloS One*, 3(2), 1–6. doi: 10.1371/journal.pone.0001619
- Friedman, N. D., Temkin, E., & Carmeli, Y. (2016). The negative impact of antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(5), 416–422. doi: 10.1016/j.cmi.2015.12.002
- Gao, Y., Dutta, S., & Wang, X. (2022). Serendipitous Discovery of a Highly Active and Selective Resistance-Modifying Agent for Colistin-Resistant Gram-Negative Bacteria. *ACS Omega*, 7(14), 12442–12446. doi: 10.1021/acsomega.2c01530

- George, A. (2018). Antimicrobial resistance, trade, food safety and security. In *One Health* (Vol. 5, pp. 6–8). Elsevier B.V. doi: 10.1016/j.onehlt.2017.11.004
- Ghai, I., & Ghai, S. (2018). Understanding antibiotic resistance via outer membrane permeability. In *Infection and Drug Resistance* (Vol. 11, pp. 523–530). Dove Medical Press Ltd. doi: 10.2147/IDR.S156995
- Hutchings, M., Truman, A., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. In *Current Opinion in Microbiology* (Vol. 51, pp. 72–80). Elsevier Ltd. doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008
- Lin, T. Z., Jayasvasti, I., Tiraphat, S., Pengpid, S., Jayasvasti, M., & Borriharn, P. (2022). The Predictors Influencing the Rational Use of Antibiotics Among Public Sector: A Community-Based Survey in Thailand. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 14, 27–36. doi: 10.2147/DHPS.S339808
- Majumder, M. A. A., Rahman, S., Cohall, D., Bharatha, A., Singh, K., Haque, M., & Gittens-St Hilaire, M. (2020). Antimicrobial stewardship: Fighting antimicrobial resistance and protecting global public health. *Infection and Drug Resistance*, 13, 4713–4738. doi: 10.2147/IDR.S290835
- Muteeb, G., Rehman, M. T., Shahwan, M., & Aatif, M. (2023). Origin of Antibiotics and Antibiotic Resistance, and Their Impacts on Drug Development: A Narrative Review. In *Pharmaceuticals* (Vol. 16, Issue 11). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). doi: 10.3390/ph16111615
- Portsmouth, S., van Veenhuizen, D., Echols, R., Machida, M., Ferreira, J. C. A., Ariyasu, M., Tenke, P., & Nagata, T. Den. (2018). Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(12), 1319–1328. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30554-1

- Razzaque, M. S. (2021). Implementation of antimicrobial stewardship to reduce antimicrobial drug resistance. In *Expert Review of Anti-Infective Therapy* (Vol. 19, Issue 5, pp. 559–562). Taylor and Francis Ltd. doi: 10.1080/14787210.2021.1840977
- Read, A. F., & Woods, R. J. (2014). Antibiotic resistance management. *Evolution, Medicine and Public Health*, 2014(1), 147. doi: 10.1093/emph/eou024
- Reygaert, W. C. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482–501. doi: 10.3934/microbiol.2018.3.482
- Roemhild, R., Gokhale, C. S., Dirksen, P., Blake, C., Rosenstiel, P., Traulsen, A., Andersson, D. I., & Schulenburg, H. (2018). Cellular hysteresis as a principle to maximize the efficacy of antibiotic therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(39), 9767–9772. doi: 10.1073/pnas.1810004115
- Saha, M., & Sarkar, A. (2021). Review on multiple facets of drug resistance: A rising challenge in the 21st century. *Journal of Xenobiotics*, 11(4), 197–214. doi: 10.3390/jox11040013
- Salam, M. A., Al-Amin, M. Y., Salam, M. T., Pawar, J. S., Akhter, N., Rabaan, A. A., & Alqumber, M. A. A. (2023). Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. In *Healthcare (Switzerland)* (Vol. 11, Issue 13). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). doi: 10.3390/healthcare11131946
- Salimiyan Rizi, K., Ghazvini, K., & Noghondar, M. kouhi. (2018). Adaptive Antibiotic Resistance: Overview and Perspectives. *Journal of Infectious Diseases & Therapy*, 06(03). doi: 10.4172/2332-0877.1000363
- Singh, T., Dar, S. A., Das, S., & Haque, S. (2020). Importance of efflux pumps in subjugating antibiotic resistance. In Kesharwani Prashant, Chopra Sidharth, & Dasgupta Arunava (Eds.), *Drug*

- Discovery Targeting Drug-Resistant Bacteria (pp. 273–299). Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-12-818480-6.00010-2
- Sreekantan, A. P., Rajan, P. P., Mini, M., & Kumar, P. (2022). Multidrug Efflux Pumps in Bacteria and Efflux Pump Inhibitors. *Postępy Mikrobiologii-Advancements of Microbiology*, 81–90. doi: 10.2478/am-2022-0009
- Sun, J., Deng, Z., & Yan, A. (2014). Bacterial multidrug efflux pumps: Mechanisms, physiology and pharmacological exploitations. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 453(2), 254–267. doi: 10.1016/J.BBRC.2014.05.090
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2005). *Beşeri tıbbi ürünler ambalaj ve etiketleme yönetmeliği*. Retrieved from <https://resmigazete.gov.tr/fihrist?tarikh=2005-08-12>
- WHO. (2015). *Global Action Plan on Antibiotic Resistance*. Retrieved from Available online: <https://www.emro.who.int/health-topics/drug-resistance/global-action-plan.html>

BÖLÜM 2
KOLESTEROL METABOLİZMASININ
FERROPTOZDAKİ YERİ

Prof. Dr. Birgül KURAL¹

Arş. Gör. Dr. Sevil KÖR²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14585613>

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 61080, Trabzon, Türkiye. bvanizorkural@ktu.edu.tr. ORCID ID:0000-0003-0730-9660

² Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 61080, Trabzon, Türkiye. sevil.kor@ktu.edu.tr. ORCID ID:0000-0001-6935-2889

GİRİŞ

Hücre ölümü düzenli bir şekilde veya kontrolsüz nekroz olarak gerçekleşebilir (Tschuck vd., 2023). Düzenlenmiş hücre ölüm yolları arasında yer alan ferroptoz, aşırı lipid peroksidasyonunun demir kaynaklı birikimi ile karakterizedir (Tschuck vd., 2023; Lee vd., 2024). Hücrelerde ferroptoz süreci ve ferroptoz savunma sistemleri arasında karmaşık bir denge vardır. Savunma sistemleri olan antioksidan tamponlama gücü azaldığında ferroptoz meydana gelebilir (Zhang vd., 2024).

Demir homeostazı ve lipid metabolizması ferroptozu düzenler (Lai vd., 2023). Ferroptozun önemli bir itici gücü, çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ile oluşan peroksitlerdir. PUFA'ların metabolizması, hücrel ferroptozu duyarlılığı önemli ölçüde şekillendirir (Zhang vd. 2024).

Demir bağımlı lipid peroksidasyonu ile indüklenen apoptotik olmayan programlanmış hücre ölümü, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklara ve bunların komplikasyonlarına neden olur (Maremonti vd., 2024). Ferroptoz ateroskleroz, miyokardiyal iskemi, kardiyomiyopati dahil çok sayıda kardiyovasküler hastalıkların (Xu vd., 2024) ve alkole bağımlı olmayan steatohepatit, renal ve nörodejeneratif hastalıklar gibi kompleks sorunların gelişiminde önemli yer alır. Ferroptozun inhibisyonu ile bu hastalıklar iyileştirilebilir (Le vd., 2021). Ferroptoz inhibisyonu birçok hastalık için ümit verici bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Ferrostatin gibi bir çok ferroptoz inhibitörü bulunmaktadır (Maremonti vd., 2024).

Karaciğer glutatyon (GSH) sentezi ve lipid ve demir metabolizması açısından merkezi organdır. Bu nedenle hepatositler ferroptozun düzenleyicisidir denilebilir (Yamada vd., 2024). Ferroptozu baskılayan ana yol, sistin(e)in-GSH-glutatyon peroksidaz 4'ün (GPX4) fosfolipid hidroperoksidi fosfolipid alkole dönüştürmesidir (Li vd., 2024).

Kolesterol, membran akışkanlığını ve geçirgenliğinin korunmasını yanı sıra transmembran sinyal yollarını da düzenler ve D vitamini, steroid hormonları ve safra asitlerinin üretiminde yer alır (Kumar vd., 2024). Oldukça hayati bir öneme sahip lipid olan kolesterol, ferroptozda önemli yer alır. Son zamanlarda kolesterol metabolizması, lipid peroksidasyonu ve ferroptoz arasındaki karmaşık ilişki incelemelerinin artması ile ferroptoz ilişkili hastalıkların yönetimine yönelik terapötik yollara ışık tutulmaktadır (Lee vd., 2024; Yamada vd., 2024).

Ferroptoz, kolesterolün dışarı atılmasını etkiler; köpük hücre oluşumunu düzenler. Yani, makrofajlardan kolesterol akışını kontrol ederek köpük hücrelerinin ve lipidlerin oluşumuna katılır. Okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL), endotel hücrelerinde ferroptozla katkıda bulunur. Ayrıca bir lipid peroksit temizleyicisi olan GPX4 aktivitesini de baskılar. Ferroptozun inhibisyonu, hücrelerinin inflamasyonunu engelleyerek monositlerin endotel hücrelerine adezyonunu baskılar. Dolayısıyla, antiferroptoz tedavisi ateroskleroz gelişimini hafifleteceğini söylemek mümkündür (Yang vd., 2024).

Kolesterol sentezinin ana bileşenleri olan 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redüktazı inhibe etmek ve skualen sentezini baskılamak, kanser hücrelerinde ferroptozu indüklemek, potansiyel olarak tedavi direncini aşmak ve tedavi etkinliğini artırmak için umut verici stratejiler olarak görülmektedir (Lee vd., 2024). Kolesterol sentezi esnasında oluşan ara ürünler olan 7-dehidrokolesterol (7-DHK) ve izopentenil pirofosfat (İPP) ve kolesterolden oluşan ürünler olan safra asitleri ve steroid hormonları da ferroptozda rol oynarlar (Lee vd., 2024; Liu vd., 2024; Tschuck vd., 2023; Lai vd., 2023). Özetle, steroid hormonları ve kolesterol metabolitleri, ferroptozun önemli düzenleyicileri olarak ortaya çıkmaktadır (Maremonti vd., 2024).

Bu derlemede kolesterol metabolizmasının ferroptozla ilişkisi değerlendirilecektir.

1. OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, lipidler, proteinler ve DNA gibi hayati biyomoleküllere zarar veren reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (sırasıyla ROT ve RNT) ve diğer serbest radikallerin oluşumundan kaynaklanır. Oksidatif stres kaynaklı hasar hücresel işlevi ve bütünlüğü bozar ve sonuçta hücre ölümünü hızlandırır (Zhang R vd., 2024). Fenton reaksiyonları, tiyoredoksin redüktaz reaksiyonu gibi sitozolik redoks sistemleri tarafından kontrol edilebilen ROT oluşumuna yol açar (Maremonti vd., 2024).

Nitrik oksit (NO) ve ROT tarafından üretilen RNT, tümör hücreleri için ROT'tan daha ölümcüldür. Güçlü RNT aracılı ferroptoz, güçlü immünojeniteyi indükler ve tümör çoğalmasını etkili bir şekilde engeller. Peroksinitrit (ONOO⁻), güçlü oksitleyici ve nükleofilik özelliği ile çeşitli patofizyolojik süreçlere katılabilen tipik bir RNT olarak işlev görür (Li vd., 2024).

Hücrelerde oksidatif hasarı ve lipid peroksidasyon ürünlerini (özellikle fosfolipid hidroperoksidleri) azaltmak veya temizlemek için farklı savunma mekanizmaları vardır (Zhang R vd., 2024). En klasik ferroptoz savunma yolu, oksidasyon aktivitesini azaltmak için lipid peroksitleri özel olarak katalize eden ve böylece hücreleri ferroptozdan koruyan GPX4 enzimi vasıtasıyla gerçekleşir (Yang vd., 2024). Selenyum içeren bir protein olan GPX4, hücrel savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynar. fosfolipid hidroperokside indirgeyerek lipid peroksitleri nötralize eder (Zhang R, vd., 2024).

Memeli hücre membranındaki lipid peroksitleri doğrudan azaltabilen tek enzim olan GPX4, bazı alkilleyici küçük moleküller tarafından geri dönüşümsüz inhibe edilebilir. Bu durumda, ferroptoz duyarlı kanser hücrelerinde ölüme yol açar (Freitas vd., 2024). GPX4 inhibisyonu, PUFA'lı fosfolipidlerde demir bağımlı olarak lipid peroksitleri biriktirmesine yol açabilir; akıbetinde hücrede membran hasarı ve sonunda hücre ölümü gerçekleşebilir (Yamada vd., 2024).

2. FERROPTOZ

Klinik olarak düzenlenmiş hücre ölümü apoptozu, nekroptozu, piroptozu ve demir katalizli nekrozu kapsar (Maremonti vd., 2024). Ferroptoz apoptoz, nekroz ve otofajiden farklı olan demir bağımlı bir hücre ölüm sürecidir (Yang vd., 2024). Ferroptozu uğrayan hücreler, apoptoz, piroptoz, nekroptoz ve otofaji gibi yollara maruz kalan hücrelerden farklı morfolojik, biyokimyasal, genetik ve metabolik özellikler sergiler. Morfolojik olarak, ferroptotik hücrelerde, mitokondri kristada azalma, mitokondriyal membran yoğunluğu artışı ve dış membran yırtılması gibi ciddi mitokondriyal anormallikler görülür. Biyokimyasal olarak, ferroptoz genellikle demir yüklenmesi, GSH tükenmesi, GPX4 aktivasyonu kaybı ve membranda çoklu doymamış yağ asidi peroksidasyonu ile birlikte görülür. Genetik olarak, ferroptoz hücrenin oksidatif hasarı ile antioksidan savunma sistemleri enzimlerinin ekspresyonu arasındaki dengesizlikten kaynaklanır (Xu vd., 2024).

Birden fazla faktör, Fenton reaksiyonu yoluyla hidrojen peroksitten çok sayıda ROT üreten ve ferroptozu yol açan Fe^{2+} birikimine neden olur. Ferroptozun temel itici gücü lipid peroksidasyonudur (Lai vd., 2023). Klasik ferroptoz, Fenton reaksiyonları ve ardından lipid peroksidasyonu ile başlar. Ferroptozun altında yatan ana mekanizma, Fe^{2+} 'nin hücre membranındaki

PUFA bulunduran fosfolipidler başta olmak üzere membran lipidlerinde oksidatif hasarı sonucu membran disfonksiyonu, yırtılması ve dolayısıyla hücre ölümüne neden olan toksik lipid ürünlerinin birikmesine neden olur (Zhang R, vd., 2024; Yang vd., 2024). Ferroptoz sırasında oluşan lipid peroksidasyonu, membranda gözeneklerin açılmasına, buna bağlı kalsiyum akışına ve nihayetinde hücre ölümüne neden olur (Genaro-Mattos vd., 2024). Başka bir deyişle, ferroptoz, redoksça aktif olan demire bağlı yoğun membran lipid peroksidasyonuna bağlı olarak yönlendirilen bir hücre ölümü mekanizmasıdır (Zhang vd., 2024).

Ferroptozda ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere iki temel yol vardır. Ekstrinsik yol, sistin/glutamat (sistem xc-) taşıyıcısının inhibisyonu veya serotransferrin yollu demir alımı ile başlar. İntrinsik yol, hücre içi antioksidan enzimlerin (örn. GPX4'in) baskılanması ile aktive olur. Antiferroptotik ve GSH peroksidazlara ait olan GPX4'ün aktivitesi, GSH ve selenyumun varlığına bağlıdır (Lai vd., 2023).

Ferroptozun moleküler mekanizmasına serotransferrin ile demir alımı, lipid peroksidasyonu, sistem xc--GSH-GPX4 yolu ve kolesterol sentezinde yer alan mevalonat yolu gibi çok sayıda düzenleme ağı katılır. Sistem xc--GSH-GPX4 yolu, antiferroptozu karşı savunma mekanizmasıdır: Sistin sistine dönüştürülerek glutamat-sistein ligaz ve glutatyon sentaz enzimleri ile GSH sentezine katılır (Lai vd., 2023). GSH tükenmesi veya GPX4 aktivitesinin azalması, lipid peroksid metabolizmasını zayıflatır, ROT seviyesini artırır ve ferroptozu neden olur. GPX4, lipid peroksid birikimini ortadan kaldırarak önemli bir ferroptoz düzenleyicisi olarak işlev görebilir. Oksidatif hasarı eş zamanlı olarak artırmak ve lipid peroksidlerin ölümcül birikimini iyileştirmek için GPX4 protein seviyelerini azaltmak, ferroptozu artırmak ve güçlendirmek için etkili bir yol olacaktır (Li vd., 2024).

Lipid peroksidasyonunu inhibe eden başka bir antioksidan mekanizma olan transsülfürasyon yolunda, metiyonin, metiyonin adenosiltransferaz tarafından S-adenosilmetionine ve daha sonra S-adenosilhomosisteine dönüştürülür. S-adenosilhomosistein hidrolaz, S-adenosilhomosisteini sistein öncüsü homosisteine hidrolize eder. Sisteini tRNA'ya bağlayarak protein translasyonu sağlayan bir molekül olan sistein-tRNA sentetazlarının devre dışı bırakılması, transsülfürasyonu artırır, sistein sentezini güçlendirir, GSH'yi artırır ve ferroptozu engeller (Lai vd., 2023).

Ferroptoz baskılayıcı protein 1 (FSP1), apoptozu indükleyen faktör-mitokondri ilişkili 2 (AIFM2), GTP siklohidrolaz 1 ve dihidroorotat dehidrogenaz gibi bazı proteinler de GPX4'den bağımsız olarak, serbest radikalleri yakalayan metabolitler üretebilirler. Serbest radikalleri stabilize etmek için elektron bağışlayarak işlev gören geleneksel antioksidanların aksine, serbest radikal yakalayan antioksidanlar kararlı kompleksler oluşturarak radikalleri fiziksel olarak yakalar ve nötralize eder (Zhang R, vd., 2024).

Ferroptoz ve endoplasmik retikulum (ER) stresi arasında sinerjik bir çapraz etkileşim vardır. ER stresi yan ürünü olarak ROT, ferroptozu kötüleştirir; fibrozu tetikler. Bu kısır döngü ferroptoz ile ER stresi arasında karmaşık bir ilişki olduğu gösterir (Jiang vd., 2024).

Tümör hücreleri proliferasyonları için normal hücrelere göre demire daha bağımlıdır. Bu nedenle tümör hücrelerinde ferroptoz önemli bir konudur (Wang vd., 2023). Ferroptoz başlangıçta kanser hücrelerinde keşfedilmiştir. Ancak, son araştırmalar ile ferroptozun çeşitli insan hastalıklarının patogeneğinde rol oynadığı belirlenmiştir (Yamada vd., 2024). Oksidatif hücre ölümleri arasında yer alan ferroptozun farmakolojik indüksiyonu, ilaca dirençli kanser hücrelerinde tümör büyümesini baskılayabilir. Bu da ilgi çekici bir antikanser stratejisi olabilir (Zhang R vd., 2024). Geleneksel tedavilere dirençli kanserlerin ferroptozla güçlendirilmiş immünoterapi yoluyla tedavide yeni bir terapötik fırsat sağlayabilir (Li vd., 2024). Ferroptoz, membranı hedefleyen antioksidan olan ferrostatin-1 veya demir şelatlayıcı deferoksamin iletilerek kurtarılabilir. Kemoterapiye dirençli kanser hücrelerinde kolesterol alımı artar. Bu alım ile lipid peroksidasyonunu ve ferroptozu engelleyen GPX4 ekspresyonu artışı arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (Wang vd., 2024).

Ferroptoz, kanser hücrelerini ortadan kaldırılmaya katkı sağlar. Ayrıca, akut organ hasarı ve komplikasyonlarına da katılır (Lee ve Roh, 2024). Dahası, miyokard enfarktüsü, intestinal iskemi, iskemik inme ve reperfüzyon bozukluğunun patofizyolojisinde yer alır. Bunların yanında, kortikal mitokondriyal hasarın ve hipokampal nöronal ölümün temel aracısı olarak etki eder (Genaro-Mattos vd., 2024).

Diyabetes mellitus (DM) başta olmak üzere endokrin bozukluklar, ferroptozla özellikle duyarlıdır (Maremonti vd., 2024). İnsülin üreten pankreas beta hücreleri ferroptozla karşı oldukça hassastır ve bunların kaybı, tip 1

DM'nin (T1DM) kökeni olarak kabul edilir. Sadece T1DM ile sınırlı olmayan diabetes mellitus, çoğu ilerleyici aterosklerotik plak oluşumundan kaynaklanan kardiyovasküler komplikasyonlarla sıklıkla ilişkilidir. Hem doğuştan hem de adaptif bağışıklık sistemlerinin kolesterol kristalleri ve hücreleri aterosklerotik plak oluşumunda rol oynar ve ferroptoz, bu plaklarda nekrotik enkaz oluşumuna katkıda bulunan birçok yol arasında olabilir. Genellikle DM, miyokard enfarktüsü, felç ve perfüzyon eksikliği veya iskemi-reperfüzyon hasarıyla ilişkili diğer bozuklukları içeren metabolik sendromdan muzdarip hastalarda görülen aterosklerotik plak yırtılması üzerine ortaya çıkabilir (Maremonti vd., 2024).

3. KOLESTEROLÜN ÖNEMİ

Lipidlerin hücrel işlevlerde önemli rolleri vardır (Xiu vd., 2024). 27 C'lu bir lipid olan kolesterol, biyolojik membranların bileşenidir (Zhang vd., 2024). Hücre membranının hayati bir bileşeni olarak görev yapar, madde taşınmasını etkiler, membran akışkanlığını ve stabilitesini düzenler ve sinyal iletimine katılır. Ayrıca hücrel metabolizma ve tümör hücreleri için gereklidir (Xiu vd., 2024). Buna ilaveten, adezyon gibi rolleri ve safra asitleri ve steroid hormonlarının biyosentezinin öncüsü olarak hizmet etmesiyle memeliler için elzemdir (Zhang vd., 2024; Sun vd., 2023). Bu özellikler kolesterolü memeli hücrelerinin büyümesi ve hayatta kalması için çok önemli molekül kılar. Tüm vücudun fizyolojik fonksiyonları yerine getirmesindeki önemi nedeniyle, kolesterol metabolizması sıkı kontrol edilir. Hücreler kolesterol seviyelerini, LDL alımı, kolesterolün esterleşmesi, kolesterol atılımı ve biyosentezi arasındaki dinamik denge ile korumaya çalışır (Zhang vd., 2024).

Kolesterol kanser büyümesi ve gelişimi için gereklidir. Endojen kolesterol sentezi artışı ve yüksek kolesterol seviyesi kanser ilerlemesini destekler. Kötü huylu tümörlerde kolesterol birikimi söz konusudur. Kolesterol ve LDL, tümör büyümesinin itici güçleri olarak bilinmektedir ve kanserlerde daha kötü prognozlarla ilişkilendirildiği için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Tümör hücreleri hücre çoğalmasını sürdürmek için aşırı kolesterole ve kolesterol biyosentez yolunun ara maddelerine ihtiyaç duyar (Zhang vd., 2024). 25-hidroksi kolesterol, 22-hidroksi kolesterol, 24-hidroksi kolesterol ve 27-hidroksi kolesterol gibi kolesterol türevlerinin kanser gelişiminde etkili faktörler olduğu belirlenmiştir (Xiu vd., 2024).

Yüksek kolesterol seviyelerinin etkileri her zaman zararlı değildir. Yüksek kolesterol seviyeleri doğal öldürücü hücrelerde kolesterol birikimine neden olur ve bu da bu hücrelerin anti-tümör fonksiyonlarını artırır. Öte yandan, düşük kolesterol seviyeleri (hipokolesterolemi) hastalarda daha yüksek morbidite gösterir (Zhang vd., 2024).

İnsanlarda kolesterol hepatositlerde kolik asit ve kenodeoksikolik asit gibi birincil safra asitlerine ve bu safra asitleri de bağırsakta kolondaki enterik bakteriyal metabolizma sonucu deoksikolik asit ve litokolik asit gibi ikincil safra asitlerine dönüştürülür. Karaciğerde safra asitleri, suda çözünürlüğü artırmak ve hücreye zararlı etkisini azaltmak için glisin veya taurin ile konjuge edilebilir. Safra asitlerinin, lipid metabolizmasındaki roller üstlenir. Ayrıca, spesifik reseptörleri ile hücresel sinyal yollarını aktive eder ve böylelikle enterohepatik dokularda çeşitli biyolojik işlevleri düzenler. Bu yol ile konakçının viral enfeksiyonlara duyarlılığı da etkilenir (Zheng, vd., 2024).

Kolesterol, aynı zamanda, steroid hormon sentezinin substratıdır. Kolesterol, mitokondriye girerek kolesterol yan zincir kesme enzimi (CYP11A1 veya P450scc) tarafından zincir hidroksilasyonu ve kesilmesi yoluyla pregnenolona dönüştürülür. Daha sonra, progesterondan çok sayıda steroid hormonu sentezlenebilir (Lai vd., 2023).

Kolesterol hormonların ve D vitamininin sentezi, hücre membranlarının ve beynin hücre ağlarının bakımı da dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlere katılma da kan kolesterol seviyeleri arttıkça, bazen fizyoloji üzerinde zararlı etkiler gösterebilirler. Kolesterol homeostazının bozulması kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların patogeneze katkı sağlar. Aynı zamanda, kanser ve nörolojik bozukluklar gibi çok sayıda sorunu da ortaya çıkarır. Yüksek kolesterol aterosklerotik hastalıklara neden olması ile risk taşır (Kumar vd., 2024). Ateroskleroz koroner kalp hastalığı ve serebral enfarktüs gibi çok sayıda hastalıkların ana nedenidir (Yang vd., 2024). Düşük kolesterol daha yüksek şiddette davranışlar gösterebilir. Düşük kolesterol Parkinson hastalığı, depresyon, anksiyete ve intihar ölümleriyle ilişkilendirilmiştir. Düşük kolesterol seviyeleri ayrıca gastrointestinal hastalıklara neden olabilmektedir. Bu nedenle kolesterol dengesi hayati önem taşır (Kumar vd., 2024).

4. KOLESTEROL BİYOSENTEZİ

Kolesterol metabolizmasının karmaşık süreci, ekzojen alım, biyosentez, atılım ve depolamayı kapsar (Xiu vd., 2024). Memeli hücrelerinin kolesterolü elde etmesinin iki ana yolu vardır: ekzojen alım ve endojen sentez (Zhang vd., 2024; Xiu vd., 2024). Ekzojen kolesterol, bağırsak lümenine giren yiyeceklerden Niemann-Pick C1-benzeri 1 (NPC1L1) proteini aracılı emilim ile alınır (Zhang vd., 2024).

Kolesterol sentezi, sitozolik tiyolaz tarafından iki asetil-CoA molekülünün asetoasetil-CoA'ya dönüşümü ile başlar. Daha sonra HMG-CoA sentaz, asetoasetil-CoA'nın başka bir asetil-CoA ile reaksiyonunu katalize ederek HMG-CoA oluşturur ve bu da hız sınırlayıcı enzim olan HMG-CoA redüktaz tarafından mevalonata indirgenir. Bir sonraki adımda, mevalonat fosforilasyon ve dekarboksilasyon yoluyla İPP oluşturur (Lee vd., 2024; Lai vd., 2023). Daha sonra İPP, İPP izomeraz tarafından dimetilalil pirofosfata (DMAPP) ve DMAPP da İPP ile birlikte on beş karbonlu FPP'a dönüşür. Skualen, skualen sentaz tarafından iki FPP molekülü kullanılarak oluşur. Skualen epoksidaz (SKLE), kolesterol biyosentezinin ilk oksijenasyon basamağını gerçekleştirir (Zhang vd., 2024). Burada skualen SKLE tarafından 2,3-epoksiskualene oksitlenir ve daha sonra lanosterole halkalaşır (Lee vd., 2024). Bu reaksiyon, kolesterol sentezinin ilk kararlı basamağı olan skualen sentaz tarafından sonra gerçekleşir. Burada ilk sterol maddesi lanosteroldür.

Kolesterol sentez yolunda iki temel hız sınırlayıcı enzim HMG-CoA redüktaz ve SKLE'dir (Zhang vd., 2024). Biyosentez, yaklaşık 30 enzimatik reaksiyonla katalizlenen karmaşık bir süreçtir. Bu süreci, HMG-CoA redüktaz, SKLE ve sterol düzenleyici element bağlayıcı protein (SREBP) dahil olmak üzere çeşitli faktörler tarafından düzenlenir (Lee vd., 2024; Zhang vd., 2024). Sentez için ATP ve NADPH'a ihtiyaç vardır. Bu yolda, kolesterole ilaveten lanosterol, 7-DHK ve desmosterol gibi sterol ara ürünleri ve dolikol, HEM A, farnesil, geranilgeranil, İPP ve koenzim Q (CoQ) gibi nonsterol moleküller de üretilir (Sun vd., 2023).

Kolesterolünü düşürmeye yönelik bir strateji de, *de novo* kolesterol biyosentezi için gerekli HMG-CoA redüktazın, yani HMG-CoA'yı mevalonata ve neticede kolesterole dönüştüren ana enzimin, statinler kullanarak inhibe edilmesidir (Wang vd., 2024). Statinler bu yol ile kolesterol üretimini ve dolayısıyla kan kolesterol seviyesini azaltan en yaygın kullanılan

ilaçlardandır. Bir statin olan atorvastatin, baş/boyun kanser hastalarına ve kemo- veya radyo-terapiye maruz kalmış sağlıklı dokular üzerinde koruyucu etki sergileyebilir. Diğer taraftan, HMG-CoA redüktazın inhibisyonu, T hücrelerinin metabolik adaptasyonunu ve anti-tümör immüniteyi artıran CoQ gibi nonsteroid ürünleri de azaltıcı yönde etki sergileyebilir (Zhang vd., 2024).

Hücreler, ER'de kolesterolü *de novo* sentezleyebilir veya yüksek ve düşük yoğunluklu lipoproteinler (HDL ve LDL) gibi dolaşımdaki lipoprotein yapılarından kolesterolü alabilir (Wang vd., 2024). LDL'ler, LDL reseptörü ile etkileşerek kltrin-endositoz yoluna gider. Aşırı hücrel kolesterol, sterol O-açıltransferaz tarafından kolesteril ester oluşturmak üzere esterleştirilebilir ve lipid damlacıklarında depolanabilir; ER yoluyla hücreye veya mitokondriyal membranlara aktarılabilir; ya da oksisterollere, safra asitlerine ve steroid hormonlarına dönüştürülebilir. Öte yandan, kolesterol açısından zengin HDL'ler, hücre membranında bulunan ve kolesterol, fosfolipidler ve diğer küçük molekülleri hücre membranı ile HDL arasında taşıyan ve holopartikül internalizasyonu olmadan seçici olarak kolesterol esterlerini hücreye ileten çöpçü reseptör tip B1'i (SR-B1) kullanır Kolesteril esterinin çekirdek yükünü ilettikten sonra, kalan HDL parçacığı SR-B1'den ayrışır (Wang vd., 2024; Lee vd., 2024).

Kolesterol biyosentezini düzenleyen transkripsiyon faktörlerinden olan SREBP'lerden SREBP-1a ve SREBP-1c, trigliserid, yağ asidi ve glukoz metabolizmasını, SREBP-2 ise kolesterol metabolizmasını düzenlemede rol oynarlar. Hücre içi kolesterol seviyelerini düzenlemek için SREBP-2, SREBP kesimini aktive eden protein (SCAP) ile etkileşir. Bu işlem ER'den golgi aygıtına taşınması için gerekir (Lee vd., 2024). Transmembran sterol algılama alanları, HMG-CoA redüktazda bulunur ve SCAP bulunan transmembran sterol algılama alanları ile güçlü benzerlik gösterir. Bu alan, enzim parçalanması ve düzenleyici izlenmesi için gerekli proteinlerin (Insig-1 veya Insig-2) bağlanması için gereklidir. ATPaz, HMG-CoA redüktazı tanıyarak sterol-Insig'e bağlı proteazomal bozunmaya yol açar. Bu tanıma, ubiquitin ligazları tarafından indüklenen ubiquitinasyon sayesinde mümkün olmaktadır. Enzim miktarı azalması kolesterol seviyesini azaltır (Kumar vd., 2024).

Kolesterol, oksisterollere dönüştürülebilir. Ya da sterol O-açıltransferaz tarafından esterleştirilerek lipid damlacıklarında depolanır. Ayrıca, steroidojenik dokularda steroid hormonlarına dönüşür. Fazla kolesterol, ATP

bağlayıcı kaset (ABC) proteinleri ile dışarı atılır. Karaciğer X Reseptörü (LXR) gibi transkripsiyon faktörleri, ABCA1 ve ABCG1 ekspresyonunu düzenleyerek kolesterolün hücre dışı ApoA-I'e transferini kolaylaştırır. p53, ABCA1 ve lipin1'i arttırarak SREBP2 aktivasyonunu inhibe eder, kolesterol sentezi için gerekli olan asetil-CoA üretimini inhibe eder, karaciğerde kolesterol sentezini azaltır (Lee vd., 2024).

5. KOLESTEROL METABOLİZMASI VE FERROPTOZ

5.1. Kolesterol Sentezi Ara Ürünleri ve Ferroptoz

Mevalonat yolu metabolitleri ferroptozda önemli roller üstlenir. Son çalışmalarda, kolesterol biyosentezinin son ara metabolitleri olan 7-DHK ve B-halka sterollerinin, radikal yakalayıcı antioksidan özellikleri ile ferroptozu hafifletebildiği ileri sürülmüştür (Lee vd., 2024). Mevalonat yolunun diğer metabolitlerinden kolesterol ve desmosterol'un anti-ferroptotik mekanizmaları benzerdir. Normalde hücreler, skualen ve CoQ10 düzeylerini muhafaza ederek lipid peroksidasyonu ve ferroptozu önlemeye çalışırlar. Ancak, çeşitli uyaranlar ferroptotik hücre ölümünü uyardığında bu denge bozulabilir. Hücrelerde aşırı kolesterol ve desmosterol bulunduğu, SKLE bozunumu hızlanır ve bu da skualenden kolesterole karbon akışını engeller. Hem skualen hem de CoQ10'un hücrese seviyeleri artarak ferroptoz baskılanabilir. Diğer taraftan, lanosterol ve 25-hidroksikolesterol, HMG-CoA redüktazın bozunmasını tetikleyebilir (Sun vd., 2023).

5.1.1. İzopentenil Pirofosfat ve Türevleri

İPP'in antiferroptoz fonksiyonu vardır, lipid peroksidasyonunu savunmak için GPX4 ekspresyonunu teşvik ederek ferroptozu inhibe eder (Lai vd., 2023). İPP, en önemli antiferroptotik protein olan GPX4 gibi selenoproteinlerin sentezi için gerekli bir moleküldür (Zhang vd., 2024). İPP türevleri-FPP, dolikol, skualen ve CoQ-endojen antioksidanlar olarak görev yaptığı ve selenyum içeren protein GPX4'ü üretmek için gerekli olan selenosistein transfer RNA (Sec-tRNA) olgunlaşmasında yer aldığı için ferroptozda önemli bir rol oynar (Lee vd., 2024). Bir selenosistein taşıyıcısı olan Sec-tRNA'nın olgunlaşması, İPP'nin belirli adenin bölgelerine eklenmesini gerektirir ve böylece ferroptozu etkiler. FPP, dolikol, skualen ve CoQ gibi İPP türevleri de Sec-tRNA olgunlaşmasına katkıda bulunarak ferroptoz üzerinde çeşitli etkiler uygular (Lee vd., 2024).

İPP türevi olan FPP, ferroptozun güçlü bir inhibitörü olan ubikinon veya CoQ'nun öncüsüdür (Zhang vd. 2024). Lipofilik bir molekül olan CoQ10 bir serbest radikal temizleyicidir (Lai vd., 2023). Bu molekül lipidi peroksidasyondan koruyabilmektedir ve ferroptozun inhibe edebilmektedir (Sun vd., 2023). Kolesterol sentez yolunun dallanma noktası olan farnesil-difosfat farnesiltransferaz 1 enziminde aktivite kaybı ferroptoz üzerinde çok az atki gösterir. Ancak, CoQ10 ve skualen sentezinin eş zamanlı inhibisyonu, kolesterolün etkisini tamamen kaldırabilir (Sun vd., 2023).

FSP1, lipid peroksidasyonunu önlemek için CoQ10'a güvenir (Maremonti vd., 2024). Antiferroptoz yollarından birisi de AIFM2-CoQ10 eksenidir. AIFM2'nin aşırı ekspresyonu ferroptozu inhibe ederek kanserde ferroptozu karşı dirençle pozitif etki gösterir (Lai vd., 2023).

5.1.2. Skualen

Skualen cildi UV ışınlarının neden olduğu lipid peroksidasyonundan korur (Sun vd., 2023). SKLE ilk oksijenasyon adımını katalize eden (skualeni 2,3-epoksiskualene dönüştüren) ve hücresel süreçlerde rol alan mevalonat yolunun önemli bir enzimidir (Zhang vd., 2024). Kolesterol biyosentezinin ikinci hız sınırlayıcı enzim olan SKLE, günümüze kadar yeterli ilgiyi görmemiştir. Oysa kanserde hayati role sahip büyüleyici bir enzimdir. Tümör dokularında SKLE artışı hastaların prognozları ile ilişkilendirilir. Bu enzim çeşitli kanserlerde protümöral rol oynar (Zhang vd., 2024). SKLE, doymamış yağ asitleri ve PUFA'lar tarafından stabilize edilebilir. SKLE eksprese edemeyen ve gelişimleri için ekzojen kolesterole ihtiyaç duyan büyük yapıllı lenfoma hücrelerinde skualen birikir. Bu da, kanser hücrelerinin lipid profilini değiştirerek ferroptotik hücre ölümünü etkiler (Zhang vd., 2024).

5.1.3. 7-Dehidrokolesterol

Kolesterol biyosentez yolunun son aşamasında, DHK redüktaz konjuge dien bulunan 7-DHK'ü kolesterole dönüştürür (Yamada vd., 2024). DHK redüktaz benzeri enzimler 5,7-doymamış steroller kolesterol gibi daha az okside edilebilir sterollere dönüştürür ve böylece B halkası doymamış sterollerin konsantrasyonunu düşük tutar (Freitas vd., 2024)

7-DHK ciltte ultraviyole ışık etkisi ile D vitaminine metabolize edilir ve kalsiyum homeostazında ve bağışıklık fonksiyonunda önemli bir rol oynar (Yamada vd., 2024). Bu molekül, kolesterol sentezi için DHCR7 tarafından metabolize edilen distal kolesterol biyosentez yolunda bir ara metabolit görevi

görür (Zhang R, vd., 2024). Diğer sterol ara ürünlerinin aksine, 7-DHK reaktif özelliklerini karakterize eden konjuge dienlere sahiptir (Yamada vd., 2024). 7-DHK, ferroptozu koruyan bir radikal yakalayıcısıdır (Zhang R vd., 2024). 7-DHK serbest radikal oksidasyonuna aşırı derecede hassasiyet gösterebilmektedir (Yamada vd., 2024). Bu molekül, radikal yakalayıcı antioksidan görevi ile lipid peroksidasyonuna bağlı hücre ölümünü inhibe eder (Zhang R vd., 2024). Peroksil radikallerine karşı üstün reaktivitesi gösterir. Fosfolipidleri otoksidasyondan korur (Freitas vd., 2024).

Kronik 7-DHK yüksekliği toksiktir. Bugüne kadar bilinen en oksitlenebilir lipiddir. Kolesterolde ~200 kat, dokosaheksanoik asit ve araşidonik asitten 6–10 kat daha reaktif özellik sergiler (Genaro-Mattos vd., 2024). 7-DHK'nin peroksil radikalleriyle reaksiyona girmesi için hesaplanan hız sabiti değerinin, ferroptozu başlatmak için araşidonik asitten yaklaşık 11 kat daha yüksek olduğu raporlanmıştır (Yamada vd., 2024). Oksitlenebilirliği nedeniyle, 7-DHK muhtemelen diğer hayati fosfolipidleri koruyarak ve böylece hücre ölümünü önleyerek kurban rolü de üstlenir. 7-DHK'nin sterol B halkasındaki ekstra çift bağın kolesterolde daha düzlemsel bir şekilde sonuçlandığı ve fosfolipid yağ asidi yan zincirleriyle etkileşimlerin artmasına izin verdiği düşünülmektedir (Genaro-Mattos vd., 2024).

7-DHK, kolesterol ve desmosterole kıyasla ferroptozu karşı daha yüksek aktivite gösterir (Sun vd., 2023). Bu molekül, ferroptozu baskılayabilen ve böylece ferroptozla ilişkili kanser tedavisini iyileştirmek için yeni bir metabolik hedef sunabilen bir antioksidandır (Zhang R, vd., 2024). Lipid peroksidasyonunun başlamasını önlemek yerine, peroksil radikal aracılı hasarın fosfolipid bileşenlerinden sterol çekirdeğine yayılmasını yönlendirerek ferroptozu baskılar (Maremonti vd., 2024).

7-DHK tümör ferroptozunu düzenler. Bu molekül, peroksidasyon yolunu fosfolipidlerden saptırarak hücreleri hem plazma membranında hem de mitokondride fosfolipid peroksidasyonundan korur ve böylece ferroptozu hafifletir (Li vd., 2024). 7-DHK yolu, kanser ve ferroptozla ilişkili hastalıkların yönetiminde umut vericidir. Agresif kanser fenotiplerine sahip bireylerde 7-DHK birikimine yol açan DHK reduktazda nadir mutasyonlar gözlemlenmiştir. Yüksek 7-DHK seviyelerinin melanom kanser hücrelerini desteklemekte ve kanser ilerlemesinde rol almaktadır. Dolayısıyla, kanser hücrelerinde ferroptozu düzenlemek için 7-DHK yolunu hedeflemek umut verici olabilir (Lee vd., 2024).

7-DHK redüktaz inhibisyonu hepatositlerde ferroptozu bastırabilir ve karaciğer hasarını iyileştirebilir (Yamada vd., 2024). Virüsler enfeksiyon durumunda 7-DHK redüktaz ekspresyonunu azalabilmektedir. Bunun sonucunda artan 7-DHK, tip I interferon üretimini arttırarak makrofajlarda virüs temizliğine katkıda bulunur. Ayrıca 7-DHK peroksil radikallerine karşı üstün reaktifliği ile kanser hücrelerinde fosfolipidleri peroksidasyondan ve ferroptotik hücre ölümünden etkili bir şekilde koruyabilir (Sun vd., 2023).

Özetle, DHK redüktaz bir proferroptotik enzimdir. 7-DHK ise bir anti ferroptotik metabolittir.

5.2. Kolesterolde Sentezlenen Ürünler ve Ferroptoz

5.2.1. Safra asitleri

Farnesoid X reseptörü (FXR) — NR1H4 olarak da bilinir — nükleer reseptör ailesine aittir ve aktive olmak için safra asitlerine bağlanır. Safra asidi homeostazındaki rolünün yanı sıra, FXR aynı zamanda lipid metabolizmasında ve glukoz metabolizmasında da rol oynar. FXR aktivasyonu, ferroptozu düzenleyen GPX4, FSP1, peroksizom proliferatörle aktive reseptör alfa (PPAR α), stearoil-CoA desaturaz-1 (SCD1) ve açıl-CoA sentetaz uzun zincir aile üyesi 3'ü (ACSL3) uyararak lipid peroksidasyonunu azaltır. Burada FXR, lipid peroksidasyonunu azaltmak için ferroptoz inhibitör düzenleyicilerinin ekspresyonunu koordine ederek ferroptoz koruyucusu olarak fonksiyon görür (Tschuck et al., 2023).

Liu vd., (2024) insan vücudunda en güçlü FXR agonisti olan kenodeoksikolik asidin gastrik kanser hücrelerinde erastin kaynaklı ferroptozu tersine çevirebildiğini ve bunu da GSH ve GPX4 ekspresyonunu teşvik ederek ve FXR'yi arttırarak yaptığını ifade etmişlerdir ve safra asitlerinin anti ferroptoz özellik sergilediği sonucuna varmışlardır.

Safra asidi taurolitokolik asit, viral replikasyonu inhibe ederek ve inflamasyonu baskılayarak sistemik viral enfeksiyona karşı direnç kazandıran önemli bir metabolittir. Ferroptozun inhibisyonu viral hemorajik ateşe karşı koruma sağlayabilir (Zheng vd., 2024).

5.2.2. Steroid Hormonları

Kolesterolde sentezlenen steroid hormonları da ferroptozda rol alır. Steroid hormon sinyalinin ferroptozda etkisi steroid hormon sinyali demir

homeostazını düzenler ve anormal steroid hormon seviyesi endojen antioksidan kapasitesini etkiler. Steroid hormonları kolesterol sentezini engelleyerek antiferroptotik etki de gösterebilir (Lai vd., 2023).

Kolesterolden steroid hormonları sentezi ara ürünlerinden 17-OH 7 α -hidroksipregnenolon güçlü bir ferroptoz baskılayıcısı olan G proteinine bağlı reseptör 56'nın agonisti olarak ferroptozu engelleyici özellik gösterdiği ifade edilmektedir (Lin vd., 2024).

Östrojenin ve progesteron jinekolojik kanserlerde önemli rol oynarlar. Cinsiyet hormonlarından östrojen, mitokondriyal antioksidan düzeylerini ve birçok organ ve hücrede serbest radikalleri azaltarak oksidatif strese karşı koruma sağlayabilmektedir. Östrojen (Wnt/ β -katenin yoluyla) lipid peroksidasyonunu baskılayabilir. Östrojen reseptörüne bağlanır ve transferin reseptör ve ferritin inhibisyonu veya ferroportinin aktivasyonu serbest demiri azaltır. Jinekolojik kanserlerin çoğunda hücre içi demir seviyesini bozulur. Anormal steroid hormon seviyesi kanser hücrelerinin antioksidan kapasitesini etkileyerek ferroptozu olan duyarlılıklarını düzenler (Lai vd., 2023). Diğer bir steroid hormonu olan progesteron, reseptörü aracılığıyla lipid peroksidasyonunu artırır. Progesteron ayrıca protein-protein etkileşimini etkileyerek ferroptozu katılır (Lai vd., 2023). Hem östrojen ve hem de progesteron takviyesi, kolesterol sentezini inhibe edebilir, bu da GPX4'ü etkileyebilir. Ferroptoz indükleyicisi ile birlikte verilen steroid hormon tedavi, ilaç direnci olan bazı jinekolojik kanserlerde uygulanabilmektedir (Lai vd., 2023).

Demir, erkek üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir elementtir. Testis dokusu üzerinde ikili etki sergiler. Demir, spermatogenez ve testosteron (steroid hormon) sentezinde önemli bir rol oynar. Ancak demir yüklenmesi, testislerde oksidatif stresi, lipid peroksidasyonunu ve hatta testis ferroptozu tetikleyerek erkek üreme işlev bozukluğuna yol açabilir. Ferroptoz her iki testiste aynı anda meydana gelmeyebilir (Yang vd., 2022). Bir çalışmada testosteronun ferritinofajiye bağlı ferroptozu indükleyebildiği ve otofaji blokajının ferroptozu önemli ölçüde hafiflettiği raporlanmıştır (Zheng vd., 2023). Diğer bir çalışmada ise suprafizyolojik testosteronun, ferroptozu indüklediği ve prostat kanserinde nükleofaji yoluyla nükleik asit sensörlerini ve bağışıklık sistemini aktive ederek immünitelyi aktive ettiği ifade edilmiştir (Kumar vd., 2021).

5.3. Kolesterol Homeostazında Yer Alan Diğer Faktörler ve Ferroptoz

Anormal lipid metabolizması kaynaklı ferroptoz, hücre ölümünün önemli bir yöntemidir ve dislipideminin birden fazla komplikasyonunda rol oynar (Jiang vd. 2024).

Ferroptoz hem astrositlerde hem de nöronlarda hücre içi kolesterol ve trigliserid metabolizması bozuklukları ile ilişkilidir. Parkinson hastalığında dopaminerjik nöronal dejenerasyon, lipid metabolizmasındaki sorunlardan kaynaklanan ferroptozla bağlantılıdır. Orta beyinde demir birikimi, astrositoz ve hareket bozukluklarını tetikler; ferroptozu ve dopaminerjik hücre ölümüne yol açar (Maniscalchi vd. 2024).

Koroner kalp hastalığı, serebral enfarktüs ve periferik vasküler hastalıklar gibi birçok kardiyovasküler hastalıkların başlıca nedeni olan aterosklerozun oluşumunda ve gelişiminde okside LDL aterosklerozun önemli bir rol oynar. Bu LDL endotel hücre hasarına neden olmaktadır; endotel hücrelerin geçirgenliğini artırır, sitoplazmanın vakuolar dejenerasyonuna neden olur; serozal membranı küçültür ve sonunda hücre nekrozuna yol açar; monositlerin adezyonunu ve göçünü artıran hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) uyarılır. Monositler endotelle etkileşerek subendotelyal alana göç eder ve burada makrofajlara farklılaşır. Makrofajlar ise fazla miktarda okside LDL alarak köpük hücrelerini oluşturur. Artan köpük hücresi birikimi, arter duvarının başlangıçta yağlı çizgilerden daha karmaşık lifli ve ateromatöz plaklara dönüşmesine neden olur. Köpük hücreleri plak yırtılmasına ve tromboza neden olmaya eğilimlidir (Yang vd., 2024). Plak hücrelerinde ferroptoz, vasküler endotel hücreleri, makrofaj ve vasküler düz kas hücreleri, aterosklerotik plak gelişimi ile orantılıdır (Xu vd., 2024). Okside LDL'nin yanında doğal LDL ve asetik LDL de ferroptozu tetikleyebilir. LDL modifikasyonunda hidrofobik çekirdekte bulunan kolesterol linoleatın birikimi ferroptozu katkıda bulunur (Yang vd., 2024).

Protein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9), LDL reseptörünün başlıca düzenleyicilerinden biridir. PCSK9 inhibisyonu antioksidanların, özellikle GPx4'ün, bozulması durumunda ferroptozu tetikler (Ghalali vd., 2024). Diğer taraftan, PCSK9, vasküler duvar içinde inflamasyona katkıda bulunan pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükler ve kardiyomyositlerin apoptozunu, piroptozunu ve ferroptozunu

destekler ve bu nedenle kalp yetmezliğinin gelişimi ve ilerlemesinde rol oynar. Bu protein, kardiyomiyositlerde mitokondriyal işlevi ve ROT üretimini düzenlemektedir. Ayrıca, GPX4'ü inhibe eden toll benzeri reseptör 4 (TLR4) aracılığıyla da ferroptozu düzenleyebilmektedir. Böylece kalp yetmezliğinin ilerlemesini etkileyebilir (Dutka vd., 2024).

Ana lipogenez düzenleyicisi SREBP2, demir taşıyıcı transferinin transkripsiyonunu doğrudan indükleyerek hücre içi demir havuzlarını, ROT ve lipid peroksidasyonunu azaltabilir ve böylece ferroptoz indükleyicilerine karşı direnç kazandırabilir. Metastatik hücrelerin bir özelliği de ferroptozu karşı dirençtir. Kolesterol ise bu hücrelerin ferroptozu karşı olan direncini artırabilir (Zhang vd., 2024).

SCD1, tümör hücrelerinin ferroptozunda önemli bir düzenleyici faktör olarak gösterilmiştir. Bu enzim, kolesterol metabolizmasını düzenleyerek ferroptozun düzenlenmesinde rol oynayabilir (Mao vd., 2024).

Yağ asidi desaturaz 2 (FADS2) inhibisyonu apoptozu ve ferroptozu teşvik eder. Trigliserid ve kolesterol ester düzeyleri FADS2 baskılanmış hücrelerinde azalır. Oksijen tüketim oranı da FADS2 tükenmiş hücrelerde azalır. FADS2 tükenmesi lipid düzeylerinde bir azalmaya, dolayısıyla enerji üretiminin azalmasına ve kanser hücresi malignitesinin zayıflamasına yol açabilir (Hasegawa vd., 2024).

Açıl-CoA sentetaz-uzun zincirli aile üyesi 4 (ACSL4), PUFA'ların fosfolipidlere dahil edilmesini katalize eden bir ferroptoz düzenleyicisidir, ferroptozu artırır. Ferroptoz sırasında, ACSL4 serbest PUFA'ları, lipid için substratlar olan fosfolipidlere daha sonra dahil edilmeleri için CoA ile bağlar. İşlem, demir metabolizmasını ve antioksidanları düzenleyerek ferroptozu kolaylaştıran araçları olan inflamasyonla bağlantı kurarken, ferroptoz da hasarla ilişkili moleküler desenlerin salınması ve bağışıklık hücresi aktivasyonu yoluyla inflamasyonu artırır (Jiang vd., 2024).

12/15-lipooksijenaz, P450 oksidoredüktaz ve prostaglandin-endoperoksit sentaz 2 gibi demir bağımlı enzimler, feröz demir ve PUFA-fosfolipidler arasındaki reaksiyonu kolaylaştırarak lipid peroksidasyonunu teşvik eder (Lee vd., 2024).

Ferroptoz, geleneksel tedavilere dirençli tümörlerin tedavisinde umut verici bir yol olarak ortaya çıkmıştır (Lee vd., 2024). Ancak, ferroptozun inhibe edilmesi, ateroskleroz ve hiperlipidemi davisine destek sağlayabilir

(Jiang vd., 2024). Kolesterol düşürücü ilaçlardan olan statinler, GPX4'ü etkileyebilir ve mevalonat yolunda HMG-CoA redüktaz enzimini hedef alarak ferroptozu inhibe edebilir (Yu vd., 2017).

SONUÇ

Demir aracılı lipid peroksidasyonu ile karakterize hücre ölüm şekli olan ferroptoz ile kolesterol metabolizması arasındaki ilişkiye yönelik çalışmaların artması, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser dahil pek çok patolojik sorunun tedavisine yönelik yeni stratejiler geliştirilmesine imkan sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Da Silva, I. O., de Menezes, N. K., Jacobina, H. D., Parra, A. C., Souza, F. L., Castro, L. C., Roelofs, J. J. T. H., Tammaro, A., Gomes, S. A., Sanches, T. R., & Andrade, L. (2024). Obesity aggravates acute kidney injury resulting from ischemia and reperfusion in mice. *Scientific reports*, 14(1), 9820. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60365-3>.
- Dutka, M., Zimmer, K., Ćwiertnia, M., Ilczak, T., & Bobiński, R. (2024). The role of PCSK9 in heart failure and other cardiovascular diseases-mechanisms of action beyond its effect on LDL cholesterol. *Heart failure reviews*, 29(5), 917–937. <https://doi.org/10.1007/s10741-024-10409-7>.
- Freitas, F. P., Alborzina, H., Dos Santos, A. F., Nepachalovich, P., Pedrera, L., Zilka, O., Inague, A., Klein, C., Aroua, N., Kaushal, K., Kast, B., Lorenz, S. M., Kunz, V., Nehring, H., Xavier da Silva, T. N., Chen, Z., Atici, S., Doll, S. G., Schaefer, E. L., Ekpo, I., ... Friedmann Angeli, J. P. (2024). 7-Dehydrocholesterol is an endogenous suppressor of ferroptosis. *Nature*, 626(7998), 401–410. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06878-9>.
- Genaro-Mattos, T. C., Korade, Z., Sahar, N. E., Angeli, J. P. F., Mirnics, K., & Peeples, E. S. (2024). Enhancing 7-dehydrocholesterol suppresses brain ferroptosis and tissue injury after neonatal hypoxia-ischemia. *Scientific reports*, 14(1), 7924. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58579-6>.
- Ghalali, A., Alhamdan, F., Upadhyay, S., Ganguly, K., Larsson, K., Palmberg, L., & Rahman, M. (2024). Contrasting effects of intracellular and extracellular human PCSK9 on inflammation, lipid alteration and cell death. *Communications biology*, 7(1), 985. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06674-9>
- Han, Y. Z., Du, B. X., Zhu, X. Y., Wang, Y. Z., Zheng, H. J., & Liu, W. J. (2024). Lipid metabolism disorder in diabetic kidney disease. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1336402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1336402>.
- Hasegawa, K., Fujimori, H., Nakatani, K., Takahashi, M., Izumi, Y., Bamba, T., Nakamura-Shima, M., Shibuya-Takahashi, R., Mochizuki, M., Wakui, Y., Abue, M., Iwai, W., Fukushi, D., Satoh, K., Yamaguchi, K., Shindo, N., Yasuda, J., Asano, N., Imai, T., Asada, Y., ... Tamai, K. (2024). Delta-6 desaturase FADS2 is a tumor-promoting factor in cholangiocarcinoma. *Cancer science*, 10.1111/cas.16306. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/cas.16306>.

- Jiang, Y., Zhu, X., Jordan, K., Li, Y., Conley, S., Tang, H., Lerman, A., Eirin, A., Ou, T., & Lerman, L. O. (2024). Dyslipidemia-induced renal fibrosis related to ferroptosis and endoplasmic reticulum stress. *Journal of lipid research*, 65(9), 100610. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2024.100610>.
- Kumar, R., Chhillar, N., Gupta, D. S., Kaur, G., Singhal, S., & Chauhan, T. (2024). Cholesterol homeostasis, mechanisms of molecular pathways, and cardiac health: a current outlook. *Current problems in cardiology*, 49(1 Pt B), 102081. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102081>.
- Kumar, R., Mendonca, J., Owoyemi, O., Boyapati, K., Thomas, N., Kanacharoen, S., Coffey, M., Topiwala, D., Gomes, C., Ozbek, B., Jones, T., Rosen, M., Dong, L., Wiens, S., Brennen, W. N., Isaacs, J. T., De Marzo, A. M., Markowski, M. C., Antonarakis, E. S., Qian, D. Z., ... Kachhap, S. K. (2021). Supraphysiologic testosterone induces ferroptosis and activates immune pathways through nucleophagy in prostate cancer. *cancer research*, 81(23), 5948–5962. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-3607>
- Lai, W., Chen, J., Wang, T., & Liu, Q. (2023). Crosstalk between ferroptosis and steroid hormone signaling in gynecologic cancers. *Frontiers in molecular biosciences*, 10, 1223493. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1223493>
- Le, Y., Zhang, Z., Wang, C., & Lu, D. (2021). Ferroptotic cell death: New regulatory mechanisms for metabolic diseases. *endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, 21(5), 785–800. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200731175328>
- Li, R., Yuan, H., Zhang, C., Han, D., Wang, Y., & Feng, L. (2024). Induced ferroptosis pathway by regulating cellular lipid peroxidation with peroxynitrite generator for reversing "cold" tumors. *small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, e2404807. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/sml.202404807>.
- Lin, H., Ma, C., Zhuang, X., Liu, S., Liu, D., Zhang, M., Lu, Y., Zhou, G., Zhang, C., Wang, T., Zhang, Z., Lv, L., Zhang, D., Ruan, X. Z., Xu, Y., Chai, R., Yu, X., Sun, J. P., & Chu, B. (2024). Sensing steroid hormone 17 α -hydroxypregnenolone by GPR56 enables protection from ferroptosis-induced liver injury. *Cell metabolism*, S1550-4131(24)00371-1. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.09.007>
- Liu CX, Gao Y, Xu XF, Jin X, Zhang Y, Xu Q, Ding HX, Li BJ, Du FK, Li LC, Zhong MW, Zhu JK, Zhang GY. Bile acids inhibit ferroptosis sensitivity by activating farnesoid X receptor in gastric cancer cells.

- World J Gastroenterol 2024; 30(5): 485-498 [PMID: 38414591 DOI: 10.3748/wjg.v30.i5.485]
- Maniscalchi, A., Benzi Juncos, O. N., Conde, M. A., Funk, M. I., Fermento, M. E., Facchinetti, M. M., Curino, A. C., Uranga, R. M., Alza, N. P., & Salvador, G. A. (2024). New insights on neurodegeneration triggered by iron accumulation: Intersections with neutral lipid metabolism, ferroptosis, and motor impairment. *Redox biology*, 71, 103074. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103074>.
- Mao, X., Wang, L., Chen, Z., Huang, H., Chen, J., Su, J., Li, Z., Shen, G., Ren, Y., Li, Z., Wang, W., Ou, J., Guo, W., & Hu, Y. (2024). SCD1 promotes the stemness of gastric cancer stem cells by inhibiting ferroptosis through the SQLE/cholesterol/mTOR signalling pathway. *International journal of biological macromolecules*, 275(Pt 2), 133698. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.133698>.
- Maremonti, F., Tonnus, W., Gavali, S., Bornstein, S., Shah, A., Giacca, M., & Linkermann, A. (2024). Ferroptosis-based advanced therapies as treatment approaches for metabolic and cardiovascular diseases. *Cell death and differentiation*, 31(9), 1104–1112. <https://doi.org/10.1038/s41418-024-01350-1>
- Sun, Q., Liu, D., Cui, W., Cheng, H., Huang, L., Zhang, R., Gu, J., Liu, S., Zhuang, X., Lu, Y., Chu, B., & Li, J. (2023). Cholesterol mediated ferroptosis suppression reveals essential roles of Coenzyme Q and squalene. *Communications biology*, 6(1), 1108. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05477-8>
- Tong, B., Ba, Y., Li, Z., Yang, C., Su, K., Qi, H., Zhang, D., Liu, X., Wu, Y., Chen, Y., Ling, J., Zhang, J., Yin, X., & Yu, P. (2024). Targeting dysregulated lipid metabolism for the treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Current advancements and future prospects. *Neurobiology of disease*, 196, 106505. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2024.106505>.
- Tschuck, J., Theilacker, L., Rothenaigner, I. et al. Farnesoid X receptor activation by bile acids suppresses lipid peroxidation and ferroptosis. *Nat Commun* 14, 6908 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42702-8>.
- Wang, Y., Calvert, A. E., Cardenas, H., Rink, J. S., Nahotko, D., Qiang, W., Ndukwe, C. E., Chen, F., Keathley, R., Zhang, Y., Cheng, J. X., Thaxton, C. S., & Matei, D. (2024). Nanoparticle targeting in chemo-resistant ovarian cancer reveals dual axis of therapeutic vulnerability involving cholesterol uptake and cell redox balance. *advanced science*

- (Weinheim, Baden-Württemberg, Germany), 11(13), e2305212. <https://doi.org/10.1002/advs.202305212>.
- Wang, Y., Ma, Y., & Jiang, K. (2023). The role of ferroptosis in prostate cancer: a novel therapeutic strategy. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 26(1), 25–29. <https://doi.org/10.1038/s41391-022-00583-w>.
- Xiu, W., Liu, X., Hu, K., Zhang, Q., & Shi, H. (2024). The role of cholesterol metabolism in lung cancer. *Oncology research*, 32(10), 1613–1621. <https://doi.org/10.32604/or.2024.047933>
- Xu, L., Davis, T. A., & Porter, N. A. (2009). Rate constants for peroxidation of polyunsaturated fatty acids and sterols in solution and in liposomes. *Journal of the American Chemical Society*, 131(36), 13037–13044. <https://doi.org/10.1021/ja9029076>
- Xu, X., Xu, X. D., Ma, M. Q., Liang, Y., Cai, Y. B., Zhu, Z. X., Xu, T., Zhu, L., & Ren, K. (2024). The mechanisms of ferroptosis and its role in atherosclerosis. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 171, 116112. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.116112>.
- Yamada, N., Karasawa, T., Ito, J., Yamamuro, D., Morimoto, K., Nakamura, T., Komada, T., Baatarjav, C., Saimoto, Y., Jinnouchi, Y., Watanabe, K., Miura, K., Yahagi, N., Nakagawa, K., Matsumura, T., Yamada, K. I., Ishibashi, S., Sata, N., Conrad, M., & Takahashi, M. (2024). Inhibition of 7-dehydrocholesterol reductase prevents hepatic ferroptosis under an active state of sterol synthesis. *Nature communications*, 15(1), 2195. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46386-6>.
- Yang Z, He Y, Wu D, Shi W, Liu P, Tan J, Wang R, Yu B. Antiferroptosis therapy alleviated the development of atherosclerosis. *MedComm* (2020). 2024 Apr 4;5(4):e520. doi: 10.1002/mco2.520. PMID: 38576455; PMCID: PMC10993356.
- Zhang, L., Cao, Z., Hong, Y., He, H., Chen, L., Yu, Z., & Gao, Y. (2024). Squalene Epoxidase: Its regulations and links with cancers. *International journal of molecular sciences*, 25(7), 3874. <https://doi.org/10.3390/ijms25073874>.
- Zhang, R., Kroemer, G., & Tang, D. (2024). Lipid-derived radical-trapping antioxidants suppress ferroptosis. *Life metabolism*, 3(2), loae008. <https://doi.org/10.1093/lifemeta/loae008>
- Zheng, X., Zhang, Y., Zhang, L., Yang, T., Zhang, F., Wang, X., Zhu, S. J., Cui, N., Lv, H., Zhang, X., Li, H., & Liu, W. (2024). Tauroolithocholic acid protects against viral haemorrhagic fever via inhibition of

ferroptosis. *Nature microbiology*, 9(10), 2583–2599.
<https://doi.org/10.1038/s41564-024-01801-y>.

Zheng, X., Jin, X., Ye, F., Liu, X., Yu, B., Li, Z., Zhao, T., Chen, W., Liu, X., Di, C., & Li, Q. (2023). Ferroptosis: a novel regulated cell death participating in cellular stress response, radiotherapy, and immunotherapy. *Experimental hematology & oncology*, 12(1), 65.
<https://doi.org/10.1186/s40164-023-00427-w>.

Yang, X., Chen, Y., Song, W., Huang, T., Wang, Y., Chen, Z., Chen, F., Liu, Y., Wang, X., Jiang, Y., & Zhang, C. (2022). Review of the role of ferroptosis in testicular function. *nutrients*, 14(24), 5268.
<https://doi.org/10.3390/nu14245268>.

BÖLÜM 3

KONJUGE LİNOLEİK ASİT; BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ, FONKSİYONLARI VE BESLENMEDEKİ YERİ

Prof. Dr., Firuze KURTOĞLU¹

Dr. Öğr. Üyesi., Beyza SUVARIKLI ALAN²

Arş. Gör. Avni CAMGÖZ³

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14585617>

¹ Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Kampüs-KONYA, e-mail: kurtoglu@selcuk.edu.tr, ORCID: 0000-0001-8034-8266

² Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Kampüs-KONYA, e-mail: beyza.alan@selcuk.edu.tr, ORCID: 0000-0003-4698-9291

³ Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Kampüs-KONYA e-mail: avni.camgoz@selcuk.edu.tr, ORCID: 0000-0003-4284-147

GİRİŞ

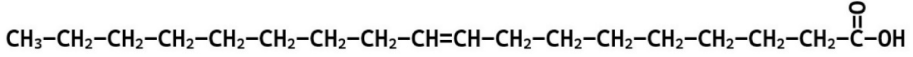
Linoleik asidin bir dizi konumsal ve geometrik izomeri olan konjuge linoleik asit (KLA) ve izomerleri, çoğunlukla ruminantlardan (geviş getiren hayvanlar) elde edilen et, süt ve bunların ürünlerinde ayrıca kanatlı hayvan yumurtalarında bulunur (Wang ve Lee 2015; Salık ve Çakmakçı 2021). Bitki lipitlerinde eser miktarda KLA doğal olarak yer alır ancak yağların kimyasal hidrojenasyonu sırasında çeşitli KLA izomerleri üretilebilir (Basak ve Duttaroy 2020). Konjuge linoleik asit esansiyel bir yağ asidi olan ve çok çeşitli izomer yapıya sahip olan linoleik asidin (C18:2) bir formudur. Bu izomerler linoleik asidin rumende (ön mide) stearik aside mikrobiyal biyo-hidrojenasyonu sırasında ara ürün olarak ya da memeli canlıların salgı bezi ve adipoz dokularında $\Delta 9$ -desaturaz enzimi aracılığıyla trans vaksenik asidin desaturasyonu yolu ile sentez edilirler (MacDonald 2000; Wahle ve ark. 2004).

1. YAĞ ASİTLERİ VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

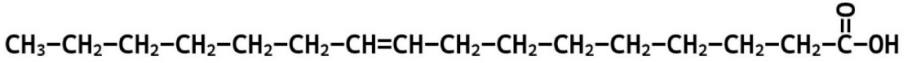
Yağ asitleri, molekülün bir ucunda bir metil grubu (omega olarak adlandırılır) ve diğer ucunda bir karboksil grubu bulunan karbon zincirleridir. Doymuş yağ asitleri hidrojene doymuştur. Çoğu doymuş yağ asidi, çift sayıda karbon atomuna sahip düz hidrokarbon zincirleridir. En yaygın yağ asitleri 12-22 adet karbon atomu içerir (Rustan ve Drevon 2005). Doymamış yağ asitleri çoklu doymamış yağ asitleri ve tekli doymamış yağ asitleri olarak ikiye ayrılmaktadır (Cholewski ve ark. 2018). Palmitoleik asit (C16:1) (Şekil 1) ile oleik asit (C18:1) (Şekil 1) gibi yağ asitleri yaygın olarak bulunan tekli doymamış yağ asidi örnekleridir. Çoklu doymamış yağ asitleri birden çok çift bağ içerirler. Eikosapentaenoik asit (C22:5), dokosaheksaenoik asit (C22:6), linoleik (C18:2) (Şekil 1), linolenik (C18:3) (Şekil 1) ve araşidonik (C20:4) asitler çoklu doymamış yağ asitlerinin örneklerindedir (Yerlikaya Aydemir ve Mehmetoğlu 2014).

Yağ asitleri metabolik ve depo enerji kaynakları olarak metabolizmada büyük yer tutar (Innis 2007). Konjuge linoleik asit ve konjuge linolenik asitler (Şekil 2) olarak da bilinen oktadekadienoik ve oktadekatrienoik asitler, sağlıklı bir metabolik profil üzerindeki etkilerinden dolayı son yılların detaylı araştırılan konuları arasında yer almaktadırlar (Gong ve ark. 2020). Konjuge yağ asitleri de çoklu doymamış yağ asitlerinin bir alt kümesidir; çift bağlar metilen köprüleriyle değil, tek bir bağla ayrılır (Cholewski ve ark. 2018). Konjuge linoleik asit terimi, çift bağların linoleik asitte (18:2, c9, c12) olduğu

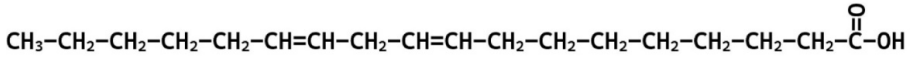
gibi metilenle ayrılmak yerine konjuge edildiği, c9, t11 ve t10 c12 izomerlerinin en bol bulunduğu konjuge çift bağ sistemine sahip bir grup pozisyonel ve geometrik oktadekanoik asit izomerini ifade eder (Williams 2000; Raes ve ark. 2004).



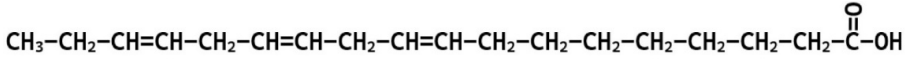
Oleik Asit



Palmitoleik Asit



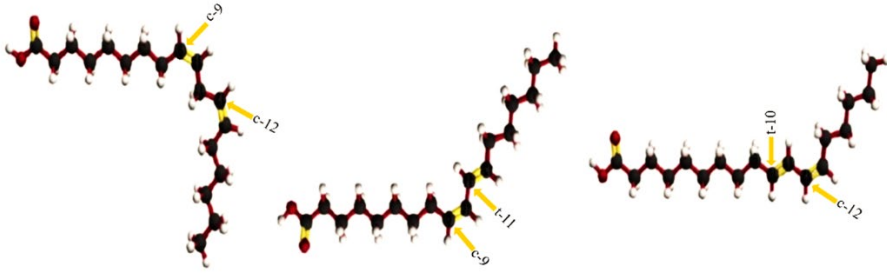
Linoleik Asit



Linolenik Asit

Şekil 1: Oleik Asit, Palmitoleik Asit, Linoleik Asit, Linolenik asit zincir yapıları

Bu pozisyonel ve geometrik izomer oluşumu ile bileşikler farklı biyolojik özelliklere sahip olurlar. Çalışmalar sonucu belirlenen 28 izomerden rumenik asit, gıdalarda bulunan c9, t11 okta-dekadienoik asit (C18:2) izomeri (%80 oran ile en yüksek miktarda bulunan) ve miktar olarak bu izomeri takip eden t10, c12 okta-dekadienoik asit (C18:2) izomerinin biyolojik özellikleri belirlenmiştir. Biyolojik olarak en aktif olan c9, t11 izomeridir. Bu aktivite üstünlüğünün hücre zarındaki fosfolipidler ile kolay bir şekilde birleşebilme yeteneğinden kaynaklandığı belirtilmektedir (Başpınar ve Kurtoğlu 2003).



Şekil 2: Konjuge Linolenik Asitler

2. KONJUGE LİNOLEİK ASİTİN BİYOLOJİK ETKİLERİ

Konjuge linoleik asitler trans yağ asitleri gibi trans konfigürasyonunda bir çift bağ içermektedir. Ancak KLA Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından trans yağ olarak sınıflandırılmamaktadır (den Hartigh 2019). Bağların her biri cis veya trans konfigürasyonunda olabilir (O'Shea ve ark. 1999; Khanal ve Dhiman 2004). Konjuge linoleik asit, sığır, keçi, koyun, manda gibi geviş getiren hayvanların sindirim sisteminde ve oran olarak daha az miktarda domuz, tavuk ve hindilerde doğal olarak üretilir (Lehnen ve ark. 2015). 28 kadar izomer formu tespit edilen KLA (Asbaghi ve ark. 2022)'in cis-9, trans-11 ve trans-10, cis-12 izomerleri fizyolojik açıdan en önemli izomerleridir (O'Shea ve ark. 1999; Ip ve ark. 2003; Asbaghi ve ark. 2022). Rumenik asit ve trans-10, cis-12 C18:2 izomerinin antikarsinojenik (O'Shea ve ark. 1999, Ip ve ark. 2003), antidiyabetik (Moloney ve ark. 2007), antiaterosklerotik (Mitchell ve Mcloud 2008) ve antiobezitik (Wang ve Jones 2004) gibi çeşitli etkileri olduğu çalışmalarla ortaya konulmuştur.

Konjuge linoleik asidin c9, t11 izomeri, linoleik asidin ruminal bakteriler tarafından stearik aside biyo-hidrojenasyonundan elde edilmektedir (Putera ve ark. 2023). Ayrıca soya fasulyesi, ayçiçeği, aspir ve mısır yağları gibi linoleik asit açısından zengin yağlardan da sentetik olarak elde edildiği belirtilmektedir (den Hartigh 2019). Chin ve ark. (1992), tavuk ve domuz gibi geviş getirmeyen hayvanlara ait etlerde total KLA miktarının sırasıyla 0,9 ve 0,6 mg/g yağ düzeylerinde tespit edildiğini bildirmişlerdir. Tek mideli hayvanların sindirim sistemlerinde KLA üretmek için yeterli miktarda bakteri bulunmamasına bağlı olarak bu tür hayvan dokuları KLA yönünden fakirdirler (Kumari ve ark. 2017). Teknolojinin gelişmesiyle birlikte, zenginleştirilmiş veya saflaştırılmış c9 t11 ve t10 c12 KLA preparatları son

yıllarda ticari olarak kullanılabilir hale gelmiştir (Bhattacharya ve ark. 2006). Kimyasal sentezin amacı, maksimum biyolojik aktiviteye sahip tam karakterize edilmiş bir KLA bileşimi üretmektir. Bazı ticari KLA preparatları 8,10 veya 11,13 pozisyonlarında konjuge çift bağlara sahip ek izomerler içerebilmektedir (Pariza ve ark. 2001). Doğal kaynaklarla alınan KLA'in cis-9, trans-11-KLA izomerini içerdiği, ticari alınan KLA'in ise çoğunlukla eşit miktarda cis-9, trans-11-KLA, trans-10, cis-12-KLA ve diğer KLA izomerlerini önemli seviyelerde içerdiği belirtilmektedir (Kumari ve ark. 2017).

Farklı amaçlarla KLA takviyesi yapılan bireylerin plazmasında c-9, t-11 izomerlerinin en aktif izomerler olduğu c-11, t-13 ve t-10, c-12 izomerlerinin ise miktar olarak yüksek düzeylerde bulunduğu bildirilmiştir (Benito ve ark. 2001).

Sağlıklı bir biyokimyasal mekanizma üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinen (Dilzer ve Park 2012) KLA'in etkileri arasında insülin direncini azaltması, metabolik hızı arttırması, kan lipid düzeylerini düşürüp vücuttaki lipid profilini dengelemesi, immun sistem ile organizmanın kemik ve kas kitlesinin düzgün yapılaşmasını sağlaması gibi etkileri bulunmaktadır (MacDonald 2000; Kurban ve Mehmetoğlu 2006). Vücut kompozisyonu ile egzersiz performansı arasındaki ilişkinin oldukça yüksek olduğu ve düşük vücut yağ oranına sahip olan bireylerin daha yüksek performans göstereceği, bu nedenle KLA yönünden zengin beslenmenin kas gelişimi açısından önemli olduğu belirtilmektedir (Campbell ve Kreider 2008).

Konjuge linoleik asitlerin iskelet sistemi üzerine olan etkileri, kalsiyum emilimini, kemik gelişiminin bir göstergesi olan kan osteokalsin düzeyi ve alkalın fosfataz aktivitesini arttırmasına bağlanmaktadır (Huang ve ark. 2008). Menapoz sonrası bayanlarda yapılan araştırmada (Rahman ve ark. 2003), kemik mineral düzeyini iyileştirici etkileri ortaya koyulmuştur. Kemik sağlığı üzerine KLA izomerlerinin etki mekanizması 3 farklı hipotez ile açıklanabilir: Bunlar, 1. Kemik mineral düzeyini dengede tutması; 2. Siklooksijenaz (Cyclooxygenase, COX)-2 enziminin aktivitesini düzenleyip prostaglandin emilimini etkilemesi; 3. Kemik hücrelerinden kalsiyum salınımını artırarak kemik hücrelerini yok eden osteoklast hücre sayılarını arttırdığı belirtilen interlökin (IL)-1 ve interlökin (IL)-6 ve bileşenlerinin konsantrasyonunu azaltıcı etki göstermesidir (Huang ve ark. 2008).

Ayrıca KLA'in başlangıç, ilerleme ve metastaz dahil olmak üzere kanser gelişiminin çeşitli aşamalarında anti-kanserojen etkilere sahip olduğu ve meme, mide, deri ve prostat kanseri gibi farklı kanser türlerinde tümör gelişimini ve nükslerini önlediği tespit edilmiştir (Arapcheska ve ark. 2019). Bu anti-kanserojenik etkiler KLA'in antioksidan mekanizmalar, pro-oksidan sitotoksitate, nükleotid sentezinin inhibisyonu, proliferatif aktivitenin azaltılması gibi yollarla etki etmesi ile açıklanmaktadır (Arapcheska ve ark. 2019). Konjuge linoleik asitlerin anti-proliferatif etkileri ve meme (Lavillonnière ve ark. 2003), kolon (Cho ve ark. 2003), prostat kanserleri (Yang ve ark. 2003) üzerine etkisini inceleyen hücre ve hayvan modellerinin kullanıldığı çalışmalarda KLA'in ve izomerlerinin (c-9, t-11 ve t-10, c-12) koruyucu ve tedavi edici etkilere sahip olabileceği bildirilmiştir. Larsson ve ark. (2005), kadınlarda yapmış oldukları çalışmada KLA içeren süt ürünleri alımının kolorektal kanser riskini azaltabileceğini belirtmişlerdir.

Konjuge linoleik asitlerin p27, p53 (Kemp ve ark. 2003) ve p21 (Cho ve ark. 2006) gibi proteinlerin sentezini uyararak, tümör baskılanmasında rolü olduğu belirtilmektedir (Kemp ve ark. 2003). Ek olarak Cho ve ark. (2003), KLA'in ErbB2 ve ErbB3 mRNA ve protein seviyelerini azaltarak apoptozu uyardığını ve HT-29 hücrelerinde hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Ayrıca KLA'in PPAR α , PP2A ve pro-apoptotik proteinleri arttırarak da apoptozu indüklediği ifade edilmektedir (Muzio ve ark. 2007).

Yapılan araştırmalar sonucunda (Abdel Mohsen ve ark. 1999, Barry ve ark. 2020) idrarda nitrit kalıntılarının artışı ile mesane kanseri arasında pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir. Mesane kanseri gelişiminde KLA'in önleyici etkisini konu alan çalışmada (Hah ve ark. 2006) KLA'in özellikle nitrit düzeylerini ve nitrit birikimini önleyerek bu etkisini gerçekleştirdiği belirtilmektedir.

3. KONJUGE LİNOLEİK ASİTİN LİPİT METABOLİZMASINA ETKİLERİ

Konjuge linoleik asit lipit metabolizmasında da önemli etkiler gösterir (Lehnen ve ark. 2015). Pinkoski ve ark. (2006), KLA takviyesinin vücut yağını azalttığını ve yağsız vücut kütlelerini arttırdığını bildirmiştir. Konjuge linoleik asidin lipit metabolizması üzerindeki etkilerinin izomer tipine, beslenme türüne, takviye süresine, metabolik duruma ve türe bağlı olarak değişiklik gösterebildiği ifade edilmektedir (Evans ve ark. 2002). Konjuge linoleik asidin vücut kompozisyonunu modüle etmedeki mekanizmasının

enerji alımı isteğini baskılaması, yağ dokusu, kas ve karaciğerde enerji tüketimini dengelemesi, lipolizi uyarması, adiposit stresi, inflamasyon ve/veya insülin direnci yoluyla apoptozisi uyarması ile sağladığı belirtilmiştir (Oleszczuk ve ark. 2012).

Konjuge linoleik asit izomerlerinin (c-9 t-11 ve t-10 c-12) erkek Zucker Diyabetik Yağlı (ZDF) ratların diyetlerine eklendiği bir çalışmada ratlarda yağlanmayı azalttığı ve glikoz toleransını geliştirdiği bildirilmiştir (Ryder ve ark. 2001). Ayrıca yapılan meta-analiz sonuçlarına göre metabolik sendrom hastalarında KLA'in iyileştirici etkilerinin vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksinde azalmayla ilişkili olduğu ifade edilmiştir (Kim ve ark. 2016). Konjuge linoleik asit ile beslenen tavşanlarda ise yine KLA'in etkisi ile LDL kolesterol, total kolesterol/HDL oranı ve ateroskleroz riskinin anlamlı derecede düştüğü gösterilmiştir (Lee ve ark. 1994). Konjuge linoleik asit uygulamalarının beyaz yağ dokusu ve kasta UCP-2 ekspresyonunu artırarak etki gösterdiği ifade edilmektedir (Park ve Park 2010). Yapılan bir başka çalışma KLA'in aynı zamanda yağ depolarını da modüle edebildiği belirtilmektedir (West ve ark. 1998). Konjuge linoleik asit, adipositlerde lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ederek yağ alımını bloke edebilmektedir (Park ve ark. 1997, 1999).

Tüm vücut üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, KLA'ler lipidlerin mobilizasyon/oksidasyon ve depolanma yollarında rol oynayan kilit enzimlerin aktivitesini modüle ettiği ifade edilebilir (Wahle ve ark. 2004). Adiponektin hassasiyetinin artırılması ile hiperinsülinemik aktivitenin hafifletilmesinde de etkilidir. Konjuge linoleik asidin lipidler üzerindeki etkisi ayrıca glikoz homeostazisini sağlaması ile mümkün olmaktadır. Wargent ve ark. (2005) diyabetik ve obez hayvan modelleri ile yaptıkları çalışmalarında, t10, c12 KLA'in iki haftalık uygulaması ile glukoz toleransını iyileştirdiğini ancak C9, t11 KLA'in bu konuda bir etkisinin görülmediğini bildirmişlerdir. Kamphuis ve ark. (2003), KLA'in insanlarda vücut ağırlığının geri kazanımından bağımsız olarak yağsız kütlenin geri kazanımını etkilediğini ifade etmişlerdir.

Konjuge linoleik asidin anti obezite ve hipolipidemik etkileri dikkate alınır, diyetle KLA takviyesi yapılarak vücut bileşiminin modifiye edilmesinin mümkün olacağı belirtilmiştir (Benjamin ve Spener 2009). Bu etkide KLA'in mitokondriyal yağ asitlerinin beta-oksidasyonunu artırarak triasilgliserol sentezini azaltmasının (Asbaghi ve ark. 2022) etkili olabileceği

bildirilmektedir. Konjuge linoleik asit ve izomerlerinin, açıklanan metabolik etkileri dolayısı ile fonksiyonel gıda üretiminde kullanılmasının, metabolik etkilerini gözlemek açısından etkili olabileceği vurgulanmıştır (Çelik 2006).

4. KONJUGE LİNOLEİK ASİT KAYNAKLARI VE HAYVANSAL ÜRÜNLERDEKİ MİKTARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Konjuge linoleik asitler büyük bir kısmı geviş getirenler (inek, koyun ve keçi gibi) olmak üzere hayvansal ürünlerde (süt, et, yumurta) bulunmaktadır. Süt KLA miktarı değerlendirildiğinde hayvan türüne göre farklılıklar görülmektedir. Sütte KLA miktarının çoktan aza doğru sıralaması; koyun, inek, keçi şeklindedir (Salık ve Çakmakçı 2021). Gıdalarda bulunan KLA izomerleri yönünden yapılan araştırmalar iki ana izomer olan c-9, t-11 ve t-10, c-12 üzerinde yoğunlaşmıştır (Park ve Pariza 2007). Rasyonlarına kenevir yağı ilave edilmiş keçilerden elde edilen sütlerin cis-9, trans-11 konjuge linoleik asit içeriğinin belirgin oranda artış gösterdiği, yağ takviyesi ile beslenen koyunlarda plazma kolesterol konsantrasyonunda artış gerçekleştiği, kenevir yağı ilavesinin sütteki kolesterol düzeyinin yükselmesi üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (Cozma ve ark. 2015). Bunlara bağlı olarak hayvansal ürünlerde bulunan KLA düzeyleri genetik faktörler, yaş, absorbe edilebilme ve beslenme şekilleri ile coğrafi bölge faktörlerine ve hayvansal ürün üretim uygulamalarına göre değişmektedir (Ma ve ark. 1999; Arapcheska ve ark. 2019; Dachev ve ark. 2021). Farklı oranlarda ot ve konsantre yem içeren rasyonlarla beslenen benzer karkas büyüme hızına sahip sığırların yağ asidi bileşimini ve kas içi yağdaki KLA konsantrasyonunu belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada (French ve ark. 2000), çim ve çim silajında benzer yağ asidi profilleri olmasına rağmen, çimde, silajına göre daha düşük oranda doymuş yağ asidi ve daha yüksek oranda doymamış yağ asidi içerdiği ve diyetdeki konsantre yem oranının azaltılmasının kas içi KLA konsantrasyonunda doğrusal bir artışa neden olduğu ifade edilmiştir.

Yemlere katılan ayçiçeği tohumu, keten tohumu ve aspir tohumu, kuzu etlerinde KLA içeriğini arttırmıştır (Schmid ve ark. 2006). Bir diğer çalışmada tam yağlı soya fasulyesinin, melez Angus danalarının yağ dokularında KLA içeriğinde yükselmeyi sağladığı gösterilmiştir (Madron ve ark. 2002). Priolo ve ark (2003), kuzu rasyonlarına soya fasulyesi küspesi ve mısır yerine geçen

nohutun etkisi ile kasta daha yüksek KLA konsantrasyonlarının elde edildiğini deneysel olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca rasyon ve diyetlere bitkisel yağlar ve balık yağı takviyelerinin uygulanması ile KLA içeriklerinin arttırılabildiği de belirtilmektedir (Schmid ve ark. 2006).

Hayvan yemlerinin bileşimine bağlı olarak sütün özellikle lipofilik antioksidan içeriği değişebilmektedir. Doğal KLA'in anti-kanserojenik etkileri sentetik KLA'den daha yüksektir. Hayvansal yağ tüketiminin yerini bitkisel yağ tüketiminin alması KLA gibi lipofilik antioksidan konsantrasyonunun azalmasına yol açtığı ifade edilmektedir (Grażyna ve ark. 2017).

Ruminant rasyonlarında bulunan lipitler daha çok, tahıllardan ve yağ takviyelerinden sağlanır (Dhiman ve ark. 2005). Çoklu doymamış yağları ihtiva eden ürünleri hayvanların yem karışımlarına dahil etmek hayvansal ürünlerde KLA miktarını arttırmaya yönelik etkiler ortaya koyarken, bu uygulamaların devamında geniş getiren ve getirmeyen hayvanlardan elde edilen ürünlerde farklılıklar olduğu ifade edilmektedir. Konjuge linoleik asit, yem karışımlarına ilave edilen doymamış yağ asitlerinin rumende biyo-hidrojenasyon ile üretilip bağırsaklardan emilim sonucu oluşmaktadır (Ercoskun ve ark. 2005). Ayrıca Chin ve ark. (1994), kemirgenlerin de bağırsaklarındaki bakteriler tarafından doymamış yağ asitlerini konjuge linoleik asitlere dönüştürme kapasitesine sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Et ve et ürünlerindeki KLA konsantrasyonunun pişirme ile depolamadan olumsuz etkilenmediği bilgiler arasındadır. Örneğin; Shantha ve ark. (1994), pişirme yöntemlerinin KLA'de önemli bir değişikliğe sebep olmadığını bildirmiştir. Maranesi ve ark. (2005) ızgarada ve mikrodalgada pişirmenin kuzu etlerinde toplam KLA'i değiştirme yönünden bir etki ortaya koymadığını belirtmişlerdir.

Raes ve ark. (2002), konjuge linoleik asit'in tavuk rasyonlarına 1 g/100g yem düzeyinde ilave edilmesinin, tekli doymamış yağ asitleri düzeyini azalttığını, doymuş yağ asitlerinin düzeyini ise arttığını, buna karşın çoklu doymamış yağ asidi seviyelerinin değişmediğini belirtmişlerdir. Bu durumun KLA'in desaturaz aktivitesini artırmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Beyaz Leghorn tavukların 1 g/kg yem KLA ilaveli yemlerle beslenmesi sonucu yumurtalarındaki KLA içeriğinin ruminant hayvanların ürünlerinde bulunan KLA düzeyine yaklaştığını (~3mg KLA/g-yağ) tespit edilmiştir (Jones ve ark. 2000). Ancak, yumurtanın KLA bakımından

zenginleştirilmesinin tat, sertlik ve renk yönünden tüketilebilirliği olumsuz etkileyebileceği de ifade edilmiştir (Aydin ve ark. 2001; Watkins ve ark. 2003).

Beyaz Leghorn tavuklarda yapılan çalışmada (Chamruspollert ve Sell 1999) kontrol diyetiyle beslenen tavukların yumurta sarısı lipitlerinde KLA tespit edilmediği ancak diyetteki KLA miktarı arttıkça yumurta sarısında KLA konsantrasyonunun doğrusal olarak arttığı belirtilmiştir.

Gürsoy ve ark. (2021), peynir örneklerinde KLA miktarının 1.79 ile 4.83 mg/g yağ arasında değiştiğini bildirmişlerdir. En yüksek KLA içeriğinin beyaz peynirde (%70 keçi sütü ve %30 inek sütü karışımı), en düşük KLA içeriğinin ise ezine peynirinde (%50 keçi, %45 koyun ve %5 inek sütü karışımı) olduğunu belirtmişlerdir. Tavuklarda peynir yan ürününün rasyona eklenmesi ile yumurta sarısı lipitlerinin yağ asidi profili üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmada (Hwangbo ve ark. 2006), toplam KLA, cis-9 ve trans-11 KLA içeriğinin yumurta sarısında artan peynir yan ürünüyle doğrusal arttığı, trans-10, cis-12 KLA miktarının ise farklılık göstermediği bildirilmiştir.

SONUÇLAR

Biyokimyasal fonksiyonları ile desteklenerek organizmadaki etkileri açıklanmaya çalışılan KLA, insanların beslenmesinde önemli yer tutmaktadır. Ruminantlar, et ve süt ürünleri sağlamaları açısından bu noktada önemli yeri olan canlı grubudur. Kanatlı hayvanlar ve bu hayvanlardan elde edilen yumurta da diğer önemli bir KLA kaynağıdır. Bu hayvanlardan elde edilen ürünlerin içerdikleri KLA miktarları, bu içeriği etkileyen çevresel faktörlerin araştırılması ile detaylı olarak ortaya konmalıdır. İnsanlar için günlük alınması gerekli KLA düzeyleri, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişimleri, beslenme rejimlerinin etkisi de araştırılması gerekli olan diğer detaylar olarak değerlendirilebilir.

Ayrıca KLA'in anti kanserojenik etkisinin, koruyucu ve tedaviye destek etkileri ile ortaya koyulması, biyokimyasal mekanizmalarının incelenmesi ile açıklığa kavuşturulması birçok çalışma disiplini ilgilendirecek konular olarak görülmektedir.

KAYNAKÇA

- Abdel Mohsen, M. A., Hassan, A. A., El-Sewedy, S. M., Aboul-Azm, T., Magagnotti, C., Fanelli, R., & Airoidi, L. (1999). Biomonitoring of n-nitroso compounds, nitrite and nitrate in the urine of Egyptian bladder cancer patients with or without *Schistosoma haematobium* infection. *International journal of cancer*, 82(6), 789–794. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19990909\)82:6<789:aid-c3>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19990909)82:6<789:aid-c3>3.0.co;2-c)
- Arapcheska, M., Tuteska, J., Zehra Hajrulai-musliu Z, Uzunov, R., (2019). Health benefits of conjugated linoleic acid. *International bioogical, agricultural and life science congress*, 7-8 November. Lviv, Ukrain. 509-515.
- Asbaghi, O., Ashtary-Larky, D., Naseri, K., Saadati, S., Zamani, M., Rezaei Kelishadi, M., Nadery, M., Doaei, S., & Haghghat, N. (2022). The effects of conjugated linoleic acid supplementation on lipid profile in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Frontiers in nutrition*, 9, 953012. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.953012>
- Aydin, R., Pariza, M. W., & Cook, M. E. (2001). Olive oil prevents the adverse effects of dietary conjugated linoleic acid on chick hatchability and egg quality. *The Journal of nutrition*, 131(3), 800–806. <https://doi.org/10.1093/jn/131.3.800>
- Barry, K. H., Jones, R. R., Cantor, K. P., Beane Freeman, L. E., Wheeler, D. C., Baris, D., Johnson, A. T., Hosain, G. M., Schwenn, M., Zhang, H., Sinha, R., Koutros, S., Karagas, M. R., Silverman, D. T., & Ward, M. H. (2020). Ingested Nitrate and Nitrite and Bladder Cancer in Northern New England. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 31(1), 136–144. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001112>
- Basak, S., & Duttaroy, A. K. (2020). Conjugated Linoleic Acid and Its Beneficial Effects in Obesity, Cardiovascular Disease, and Cancer. *Nutrients*, 12(7), 1913. <https://doi.org/10.3390/nu12071913>
- Başpınar N, Kurtoğlu F. (2003). *Vitaminler*. ISBN 975-448-168-7 2003 S.Ü. Basımevi Ünitesi, Konya

- Benito, P., Nelson, G. J., Kelley, D. S., Bartolini, G., Schmidt, P. C., & Simon, V. (2001). The effect of conjugated linoleic acid on plasma lipoproteins and tissue fatty acid composition in humans. *Lipids*, 36(3), 229–236. <https://doi.org/10.1007/s11745-001-0712-x>
- Benjamin, S., & Spener, F. (2009). Conjugated linoleic acids as functional food: an insight into their health benefits. *Nutrition & metabolism*, 6, 36. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-6-36>
- Bhattacharya, A., Banu, J., Rahman, M., Causey, J., & Fernandes, G. (2006). Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. *The Journal of nutritional biochemistry*, 17(12), 789–810. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.02.009>
- Campbell, B., & Kreider, R. B. (2008). Conjugated linoleic acids. *Current sports medicine reports*, 7(4), 237–241. <https://doi.org/10.1249/JSR.0b013e31817f2aab>
- Çelik, L. (2006). Konjuge linoleik asidin ruminatlarda biyosentezi, fizyoloji ve lipid metabolizması üzerine etkileri. *Hayvansal Üretim*, 47(1), 1-7.
- Chamruspollert, M., & Sell, J. L. (1999). Transfer of dietary conjugated linoleic acid to egg yolks of chickens. *Poultry science*, 78(8), 1138–1150. <https://doi.org/10.1093/ps/78.8.1138>
- Chin, S. F., Liu, W., Storkson, J. M., Ha, Y. L., & Pariza, M. W. (1992). Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *Journal of food composition and analysis*, 5(3), 185-197. [https://doi.org/10.1016/0889-1575\(92\)90037-k](https://doi.org/10.1016/0889-1575(92)90037-k)
- Chin, S. F., Storkson, J. M., Liu, W., Albright, K. J., & Pariza, M. W. (1994). Conjugated linoleic acid (9,11- and 10,12-octadecadienoic acid) is produced in conventional but not germ-free rats fed linoleic acid. *The Journal of nutrition*, 124(5), 694–701. <https://doi.org/10.1093/jn/124.5.694>
- Cho, H. J., Kim, W. K., Kim, E. J., Jung, K. C., Park, S., Lee, H. S., Tyner, A. L., & Park, J. H. (2003). Conjugated linoleic acid inhibits cell proliferation and ErbB3 signaling in HT-29 human colon cell line. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 284(6), G996–G1005. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00347.2002>

- Cho, H. J., Kim, E. J., Lim, S. S., Kim, M. K., Sung, M. K., Kim, J. S., & Park, J. H. (2006). Trans-10,cis-12, not cis-9,trans-11, conjugated linoleic acid inhibits G1-S progression in HT-29 human colon cancer cells. *The Journal of nutrition*, 136(4), 893–898. <https://doi.org/10.1093/jn/136.4.893>
- Cholewski, M., Tomczykowa, M., & Tomczyk, M. (2018). A Comprehensive Review of Chemistry, Sources and Bioavailability of Omega-3 Fatty Acids. *Nutrients*, 10(11), 1662. <https://doi.org/10.3390/nu10111662>
- Cozma, A., Andrei, S., Pinte, A., Miere, D., Filip, L., Loghin, F., & Ferlay, A. (2015). Effect of hemp seed oil supplementation on plasma lipid profile, liver function, milk fatty acid, cholesterol, and vitamin A concentrations in Carpathian goats. *Czech Journal of Animal Science*, 60(7), 289-301. <https://doi.org/10.17221/8275-CJAS>
- Dachev, M., Bryndová, J., Jakubek, M., Moučka, Z., & Urban, M. (2021). The effects of conjugated linoleic acids on cancer. *Processes*, 9(3), 454. <https://doi.org/10.3390/pr9030454>
- den Hartigh L. J. (2019). Conjugated Linoleic Acid Effects on Cancer, Obesity, and Atherosclerosis: A Review of Pre-Clinical and Human Trials with Current Perspectives. *Nutrients*, 11(2), 370. <https://doi.org/10.3390/nu11020370>
- Dhiman, T. R., Nam, S. H., & Ure, A. L. (2005). Factors affecting conjugated linoleic acid content in milk and meat. *Critical reviews in food science and nutrition*, 45(6), 463–482. <https://doi.org/10.1080/10408390591034463>
- Dilzer, A., & Park, Y. (2012). Implication of conjugated linoleic acid (CLA) in human health. *Critical reviews in food science and nutrition*, 52(6), 488–513. <https://doi.org/10.1080/10408398.2010.501409>
- Ercoşkun, Hüdayi & Uğuz, Şevkat & Kıralan, Mustafa. (2005). Konjuge Linoleik Asit. *Gıda Mühendisleri Odası Gıda Mühendisliği Dergisi*. 9. 42-49.
- Evans, M., Brown, J., & McIntosh, M. (2002). Isomer-specific effects of conjugated linoleic acid (CLA) on adiposity and lipid metabolism. *The Journal of nutritional biochemistry*, 13(9), 508. [https://doi.org/10.1016/s0955-2863\(02\)00211-5](https://doi.org/10.1016/s0955-2863(02)00211-5)

- French, P., Stanton, C., Lawless, F., O'Riordan, E. G., Monahan, F. J., Caffrey, P. J., & Moloney, A. P. (2000). Fatty acid composition, including conjugated linoleic acid, of intramuscular fat from steers offered grazed grass, grass silage, or concentrate-based diets. *Journal of animal science*, 78(11), 2849–2855. <https://doi.org/10.2527/2000.78112849x>
- Gong, M., Wei, W., Hu, Y., Jin, Q., & Wang, X. (2020). Structure determination of conjugated linoleic and linolenic acids. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 1153, 122292. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122292>
- Grażyna, C., Hanna, C., Adam, A., & Magdalena, B. M. (2017). Natural antioxidants in milk and dairy products. *International Journal of Dairy Technology*, 70(2), 165-178. <https://doi.org/10.1111/1471-0307.12359>
- Gürsoy, O., Fakı, R., Kocatürk, K., Esgin, G., & Yılmaz, Y. (2021). Fatty acid composition and conjugated linoleic acid content of cheeses produced with goat milk. *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 27(7), 835-841.
- Hah, K. H., Yang, H. S., Hur, S. J., Moon, S. S., Ha, Y. L., Park, G. B., & Joo, S. T. (2006). Effect of substituted conjugated linoleic acid for fat on meat qualities, lipid oxidation and residual nitrite content in emulsion-type sausage. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 19(5), 744-750. <https://doi.org/10.5713/ajas.2006.744>
- Huang, Y. S., Yanagita, T., Nagao, K., & Koba, K. (2007). Biological effects of conjugated linoleic acid. In *Fatty acids in foods and their health implications* (pp. 839-850). CRC Press. 3rd Edition, 12 p.
- Hwangbo, J., Kim, H.J, Lee, B.S., Kang, S.W., Chang, J., Bae, H.B., Lee, M.S., Kim, Y.J., Choi, N.J., 2006. Increasing content of healthy fatty acids in egg yolk of laying hens by cheese by product. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 19(3), 444-449. <https://doi.org/10.5713/ajas.2006.444>

- Innis S. M. (2007). Fatty acids and early human development. *Early human development*, 83 (12), 761-766. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.09.004>
- Ip, M. M., Masso-Welch, P. A., & Ip, C. (2003). Prevention of mammary cancer with conjugated linoleic acid: role of the stroma and the epithelium. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 8(1), 103–118. <https://doi.org/10.1023/a:1025739506536>
- Jones, S., Ma, D. W., Robinson, F. E., Field, C. J., & Clandinin, M. T. (2000). Isomers of conjugated linoleic acid (CLA) are incorporated into egg yolk lipids by CLA-fed laying hens. *The Journal of nutrition*, 130(8), 2002–2005. <https://doi.org/10.1093/jn/130.8.2002>
- Kamphuis, M. M., Lejeune, M. P., Saris, W. H., & Westerterp-Plantenga, M. S. (2003). The effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on body weight regain, body composition, and resting metabolic rate in overweight subjects. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 27(7), 840–847. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802304>
- Kemp, M. Q., Jeffy, B. D., & Romagnolo, D. F. (2003). Conjugated linoleic acid inhibits cell proliferation through a p53-dependent mechanism: effects on the expression of G1-restriction points in breast and colon cancer cells. *The Journal of nutrition*, 133(11), 3670–3677. <https://doi.org/10.1093/jn/133.11.3670>
- Khanal, R. C., & Dhiman, T. R. (2004). Biosynthesis of conjugated linoleic acid (CLA): a review. *Pakistan Journal of Nutrition*, 3(2), 72-81.
- Kim, B., Lim, H. R., Lee, H., Lee, H., Kang, W., & Kim, E. (2016). The effects of conjugated linoleic acid (CLA) on metabolic syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Functional Foods*, 25, 588-598.
- Kumari, S., Yong Meng, G., & Ebrahimi, M. (2017). Conjugated linoleic acid as functional food in poultry products: A review. *International journal of food properties*, 20(3), 491-506. <https://doi.org/10.1080/10942912.2016.1168835>
- Kurban, S., & Mehmetoğlu, İ. (2006). Konjuge linoleik asit metabolizması ve fizyolojik etkileri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 4(2), 89-100.

- Larsson, S. C., Bergkvist, L., & Wolk, A. (2005). High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. *The American journal of clinical nutrition*, 82(4), 894–900. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.4.894>
- Lavillonnière, F., Chajès, V., Martin, J. C., Sébédio, J. L., Lhuillery, C., & Bougnoux, P. (2003). Dietary purified cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid isomer has anticarcinogenic properties in chemically induced mammary tumors in rats. *Nutrition and cancer*, 45(2), 190–194. https://doi.org/10.1207/S15327914NC4502_08
- Lee, K. N., Kritchevsky, D., & Pariza, M. W. (1994). Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*, 108(1), 19–25. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(94\)90034-5](https://doi.org/10.1016/0021-9150(94)90034-5)
- Lehnen, T. E., da Silva, M. R., Camacho, A., Marcadenti, A., & Lehnen, A. M. (2015). A review on effects of conjugated linoleic fatty acid (CLA) upon body composition and energetic metabolism. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 12, 36. <https://doi.org/10.1186/s12970-015-0097-4>
- Ma, D. W., Wierzbicki, A. A., Field, C. J., & Clandinin, M. T. (1999). Conjugated linoleic acid in canadian dairy and beef products. *Journal of agricultural and food chemistry*, 47(5), 1956–1960. <https://doi.org/10.1021/jf981002u>
- MacDonald H. B. (2000). Conjugated linoleic acid and disease prevention: a review of current knowledge. *Journal of the American College of Nutrition*, 19(2 Suppl), 111S–118S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2000.10718082>
- Madron, M. S., Peterson, D. G., Dwyer, D. A., Corl, B. A., Baumgard, L. H., Beermann, D. H., & Bauman, D. E. (2002). Effect of extruded full-fat soybeans on conjugated linoleic acid content of intramuscular, intermuscular, and subcutaneous fat in beef steers. *Journal of animal science*, 80(4), 1135–1143. <https://doi.org/10.2527/2002.8041135x>
- Maranesi, M., Bochicchio, D., Montellato, L., Zaghini, A., Pagliuca, G., & Badiani, A. (2005). Effect of microwave cooking or broiling on selected nutrient contents, fatty acid patterns and true retention values in separable lean from lamb rib-loins, with emphasis on conjugated

- linoleic acid. *Food Chemistry*, 90(1-2), 207-218. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.03.043>
- Mitchell, P. L., & McLeod, R. S. (2008). Conjugated linoleic acid and atherosclerosis: studies in animal models. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*, 86(4), 293-301. <https://doi.org/10.1139/o08-070>
- Moloney, F., Toomey, S., Noone, E., Nugent, A., Allan, B., Loscher, C. E., & Roche, H. M. (2007). Antidiabetic effects of cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid may be mediated via anti-inflammatory effects in white adipose tissue. *Diabetes*, 56(3), 574-582. <https://doi.org/10.2337/db06-0384>
- Muzio, G., Maggiora, M., Oraldi, M., Trombetta, A., & Canuto, R. A. (2007). PPARalpha and PP2A are involved in the proapoptotic effect of conjugated linoleic acid on human hepatoma cell line SK-HEP-1. *International journal of cancer*, 121(11), 2395-2401. <https://doi.org/10.1002/ijc.23004>
- O'shea, M., Lawless, F., Stanton, C., & Devery, R. (1998). Conjugated linoleic acid in bovine milk fat: a food-based approach to cancer chemoprevention. *Trends in Food Science & Technology*, 9(5), 192-196. [https://doi.org/10.1016/S0924-2244\(98\)00036-3](https://doi.org/10.1016/S0924-2244(98)00036-3)
- Oleszczuk, J., Oleszczuk, L., Siwicki, A. K., & Skopińska-Skopińska, E. (2012). Biological effects of conjugated linoleic acids supplementation. *Polish journal of veterinary sciences*, 15(2), 403-408. <https://doi.org/10.2478/v10181-012-0063-x>
- Pariza, M. W., Park, Y., & Cook, M. E. (2001). The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Progress in lipid research*, 40(4), 283-298. [https://doi.org/10.1016/s0163-7827\(01\)00008-x](https://doi.org/10.1016/s0163-7827(01)00008-x)
- Park, Y., Albright, K. J., Liu, W., Storkson, J. M., Cook, M. E., & Pariza, M. W. (1997). Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids*, 32(8), 853-858. <https://doi.org/10.1007/s11745-997-0109-x>
- Park, Y., Storkson, J. M., Albright, K. J., Liu, W., & Pariza, M. W. (1999). Evidence that the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids*, 34(3), 235-241. <https://doi.org/10.1007/s11745-999-0358-8>

- Park, Y., & Pariza, M. W. (2007). Mechanisms of body fat modulation by conjugated linoleic acid (CLA). *Food Research International*, 40(3), 311-323. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2006.11.002>
- Park, Y., & Park, Y. (2010). Conjugated nonadecadienoic acid is more potent than conjugated linoleic acid on body fat reduction. *The Journal of nutritional biochemistry*, 21(8), 764-773. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.05.003>
- Pinkoski, C., Chilibeck, P. D., Candow, D. G., Esliger, D., Ewaschuk, J. B., Facci, M., Farthing, J. P., & Zello, G. A. (2006). The effects of conjugated linoleic acid supplementation during resistance training. *Medicine and science in sports and exercise*, 38(2), 339-348. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000183860.42853.15>
- Priolo, A., Lanza, M., Galofaro, V., Fasone, V., & Bella, M. (2003). Partially or totally replacing soybean meal and maize by chickpeas in lamb diets: intramuscular fatty acid composition. *Animal Feed Science and Technology*, 108(1-4), 215-221. [https://doi.org/10.1016/S0377-8401\(03\)00166-4](https://doi.org/10.1016/S0377-8401(03)00166-4)
- Putera, H. D., Doewes, R. I., Shalaby, M. N., Ramírez-Coronel, A. A., Clayton, Z. S., Abdelbasset, W. K., Murtazaev, S. S., Jalil, A. T., Rahimi, P., Nattagh-Eshtivani, E., Malekahmadi, M., & Pahlavani, N. (2023). The effect of conjugated linoleic acids on inflammation, oxidative stress, body composition and physical performance: a comprehensive review of putative molecular mechanisms. *Nutrition & metabolism*, 20(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s12986-023-00758-9>
- Raes, K., Huyghebaert, G., De Smet, S., Nollet, L., Arnouts, S., & Demeyer, D. (2002). The deposition of conjugated linoleic acids in eggs of laying hens fed diets varying in fat level and fatty acid profile. *The Journal of nutrition*, 132(2), 182-189. <https://doi.org/10.1093/jn/132.2.182>
- Raes, K., De Smet, S., & Demeyer, D. (2004). Effect of dietary fatty acids on incorporation of long chain polyunsaturated fatty acids and conjugated linoleic acid in lamb, beef and pork meat: a review. *Animal feed science and technology*, 113(1-4), 199-221. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2003.09.001>

- Rahman, M. M., Kukita, A., Kukita, T., Shobuike, T., Nakamura, T., & Kohashi, O. (2003). Two histone deacetylase inhibitors, trichostatin A and sodium butyrate, suppress differentiation into osteoclasts but not into macrophages. *Blood*, 101(9), 3451–3459. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2622>
- Rustan, A. C., & Drevon, C. A. (2005). Fatty Acids: Structures and Properties. *Encyclopedia of Life Sciences*, 1-7. <https://doi.org/10.1038/npg.els.0003894>
- Ryder, J. W., Portocarrero, C. P., Song, X. M., Cui, L., Yu, M., Combatsiaris, T., Galuska, D., Bauman, D. E., Barbano, D. M., Charron, M. J., Zierath, J. R., & Houseknecht, K. L. (2001). Isomer-specific antidiabetic properties of conjugated linoleic acid. Improved glucose tolerance, skeletal muscle insulin action, and UCP-2 gene expression. *Diabetes*, 50(5), 1149–1157. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.5.1149>
- Salık MA, Çakmakçı S (2021). The Importance of Milk and Conjugated Linoleic Acid in Health and Nutrition. 3. International Baku Scientific Research Congress October 15-16. Baku, Azerbaijan. 736-741.
- Schmid, A., Collomb, M., Sieber, R., & Bee, G. (2006). Conjugated linoleic acid in meat and meat products: A review. *Meat science*, 73(1), 29–41. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2005.10.010>
- Shantha, N. C., Crum, A. D., & Decker, E. A. (1994). Evaluation of conjugated linoleic acid concentrations in cooked beef. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 42(8), 1757-1760.
- Wahle, K. W., Heys, S. D., & Rotondo, D. (2004). Conjugated linoleic acids: are they beneficial or detrimental to health? *Progress in lipid research*, 43(6), 553–587. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2004.08.002>
- Wang, T., & Lee, H. G. (2015). Advances in research on cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid: a major functional conjugated linoleic acid isomer. *Critical reviews in food science and nutrition*, 55(5), 720–731. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.674071>
- Wang, Y. W., & Jones, P. J. (2004). Conjugated linoleic acid and obesity control: efficacy and mechanisms. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association*

for the Study of Obesity, 28(8), 941–955.
<https://doi.org/10.1038/sj.jco.0802641>

- Wargent, E., Sennitt, M. V., Stocker, C., Mayes, A. E., Brown, L., O'Dowd, J., Wang, S., Einerhand, A. W., Mohede, I., Arch, J. R., & Cawthorne, M. A. (2005). Prolonged treatment of genetically obese mice with conjugated linoleic acid improves glucose tolerance and lowers plasma insulin concentration: possible involvement of PPAR activation. *Lipids in health and disease*, 4, 3.
<https://doi.org/10.1186/1476-511X-4-3>
- Watkins, B. A., Feng, S., Strom, A. K., DeVitt, A. A., Yu, L., & Li, Y. (2003). Conjugated linoleic acids alter the fatty acid composition and physical properties of egg yolk and albumen. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(23), 6870–6876.
<https://doi.org/10.1021/jf026156v>
- West, D. B., Delany, J. P., Camet, P. M., Blohm, F., Truett, A. A., & Scimeca, J. (1998). Effects of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the mouse. *The American journal of physiology*, 275(3), R667–R672. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1998.275.3.R667>
- Williams, C. M. (2000). Dietary fatty acids and human health. In *Annales de zootechnie*, 49(3), 165-180. <https://doi.org/10.1051/animres:2000116>
- Yang, H., Holcroft, J., Glickman, B. W., & de Boer, J. G. (2003). Conjugated linoleic acid inhibits mutagenesis by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4, 5-b] pyridine in the prostate of Big Blue® rats. *Mutagenesis*, 18(2), 195-200.
<https://doi.org/10.1093/mutage/18.2.195>
- Yerlikaya Aydemir, F. H., Mehmetoğlu, İ. (2014). Obez Kişilerde Plazma Yağ Asit Kompozisyonu, Desatüraz ve Elongaz Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 12(1), 43 - 47.

BÖLÜM 4

DÜŞÜK FODMAP DİYETİNİN İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMU VE İNCE BAĞIRSAKTA AŞIRI BAKTERİ ÇOĞALMASI ÜZERİNE ETKİSİ

Dyt. İrem GÜLER¹

Doç. Dr. Yahya ÖZDOĞAN²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14585621>

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik ABD, Ankara, Türkiye. iremmguler99@gmail.com, Orcid ID: 0009-0007-8634-0987

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye. yozdogan@aybu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-4697-8042

GİRİŞ

İBS (İrritabl Bağırsak Sendromu) gastrointestinal sistemde görülen olağan dışı değişiklikler ile karakterize bir patolojidir (Lovell & Ford, 2012). İBS'nin görülme nedeni herhangi bir fizyolojik anomaliye bağlanamamıştır (Stanghellini vd., 2002). Patofizyolojisi tam olarak bilinemese bile gastrointestinal motilite bozukluğu, intestinal inflamasyon, enfeksiyon bağırsakta aşırı bakteri çoğalması, psikolojik sebepler ve besin intoleransının İBS üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Yılmaz & Akbulut, 2018). İBS'nin Avrupa ve Amerika'daki yetişkinlerde görülme sıklığının yaklaşık %10.0-20.0 arasında olduğu saptanmıştır. İBS'ye sahip olan kişilerin yaklaşık yarısı İBS semptomlarının yemek tüketiminden sonra arttığını bildirmiştir (Hayes vd., 2014). Stres ve adet döngüsünün İBS semptomlarını tetikleyen en önemli etmenlerden olduğu keşfedilmiştir (Quigley vd., 2012).

Bağırsak mikrobiyotası büyük ölçüde bakterilerden oluşur. Bakteriler sindirim ve besin emilimi gibi olaylarda kritik rol oynarlar. Yapılan güncel bir çalışma beslenmenin mikrobiyotayı ciddi anlamda etkilediğini ortaya koymuştur (Blaut & Blaut, 2015). SİBO (İnce Bağırsakta Aşırı Bakteri Çoğalması) ince bağırsakta bakteri miktarının artmasının yanı sıra bakteri kompozisyonunun değişmesi ile karakterize bir durumdur (Bohm vd., 2013). SİBO tanısının net bir altın standartının bulunmaması sebebi ile SİBO'nun toplumda görülme sıklığı ve diğer hastalıklar ile olan ilişkisi net olarak açıklanamamıştır. SİBO'nun bilinen en yaygın sebepleri azalmış mide asidi üretimi, ince bağırsak hareketlerinde meydana gelen bozulmalar ve bağırsak anatomisinde meydana gelen değişikliklerdir (Adike & DiBaise, 2018).

Düşük FODMAP (Fermente Edilebilen Oligosakkaritler, Disakkaritler, Monosakkaritler ve Polioller) diyetinin İBS semptomlarını azaltıcı etkisi olduğu düşünülmektedir. Düşük FODMAP diyeti fermente edilebilen karbonhidratların (oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler, polioller) diyetten çıkarılması ile uygulanır. Düşük FODMAP diyeti karın ağrısı, kabızlık, ishal, gaz ve şişkinlik semptomlarını geçirici etkide bulunabilir. SİBO'nun ve İBS'nin gastrointestinal sistem ile ilgili semptomlarının ortak olması sebebi ile İBS durumunda uygulanan Düşük FODMAP diyetinin SİBO için de geçerli olabileceği düşünülmektedir ancak bu durum tam olarak

netleşmemiştir (Wielgosz-Grochowska vd., 2022). Düşük FODMAP diyetinin uygulanmasının birçok besinin elimine edilmesine yol açması sebebiyle uzun vadede mikrobiyotayı olumsuz olarak etkileyebileceği ve besin yetersizliğine yol açabileceği düşünülmektedir (Düşünsel & Kiliç, 2022).

1. İBS

1.1. İBS Tanımı

İBS dışkılama alışkanlıklarında farklılaşmaya (diyare veya konstipasyon) sebep olan karın ağrısı, şişkinlik ve gaz gibi semptomların görüldüğü nedeni tam olarak tespit edilememiş bir gastrointestinal sistem bozukluğudur (Longstreth vd., 2006). İrritabl bağırsak sendromunun en belirgin semptomu dışkı formunda farklılaşmadır (Baykan vd., 2012.).

İrritabl bağırsak sendromu Roma IV kriterlerine göre dört farklı gruba ayrılmaktadır. Bu gruplar (Longstreth vd., 2006);

1. Diyarenin baskın olduğu İBS
2. Konstipasyonun baskın olduğu İBS
3. Karışık tip İBS; dışkılamada hem konstipasyon hem diyare görülebilmektedir.
4. Diğer alt tiplerin özelliklerini taşımayan İBS

1.2. İBS Epidemiyolojisi

İBS her yaş grubunda görülebilmektedir. İBS'nin alt tiplerinin görülme sıklığı ile hastaların yaş grupları arasında bir bağlantı tespit edilememiştir (Tang vd., 2012).

Yapılan çalışmaların çoğunda İBS'nin dünya genelindeki prevalansının %10.0-20.0 arasında olduğu görülmüştür. İBS'nin kadınlarda erkeklere kıyasla daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (Saito vd., 2002). İBS'nin Avrupa ve Amerika'daki yetişkin prevalansı %10.0-20.0 arasında değiştiği saptanmıştır. İrritabl bağırsak sendromu hastalarının %50.0'si yemek tüketimi sonrası İBS semptomlarının arttığını bildirmişlerdir (Hayes vd., 2014).

Türkiye'de 32 farklı ilde yürütülen bir çalışmada birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran hastalardan 7520 tanesi rastgele seçilmiştir. Bu seçilen hastalar gastrointestinal sistem ile ilgili semptom görülen hastalar ve

gastrointestinal sistem dışı semptom görülen hastalar olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Bu iki farklı gruptan 2203 kişi rastgele seçilmiş ve İBS prevalansı anket yöntemi ile araştırılmıştır. Gastrointestinal sistem ile ilgili semptomlar için birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuran 2157 hastandan 1461 hasta rastgele seçilmiş 598'inde (%41.0) İBS olduğu görülmüştür. Gastrointestinal sistem dışı şikayetler sebebi ile başvuran 5363 hastadan 742 hasta rastgele seçilmiş ve 141 kişi (%19.0) İBS tanısı almıştır (Özden vd., 2006). İBS'nin Türkiye'deki prevalansı yaklaşık olarak %10.0-14,9 arasında değişmektedir (Can & Yılmaz, 2015).

1.3. İBS Semptomları

İBS'nin görüldüğü hastaların sosyal yaşantısı İBS semptomları sebebiyle olumsuz etkilenmektedir ve İBS'nin görülme sıklığı giderek artmaktadır (Lovell & Ford, 2012).

İBS'nin başlıca semptomları konstipasyon, diyare, karında şişkinlik, gaz ve karın ağrısıdır (Yılmaz & Akbulut, 2018). İBS'de gözlemlenen karın ağrısı, şişkinlik, ishal ve kabızlık semptomları İBS olmayan kişilerde de görülebilen durumlardır. Sağlıksız beslenme, enfeksiyon, yaşam tarzı değişiklikleri ve psikolojik faktörler bu durumların gözlemlenmesinde etkili olabilmektedir (Drossman vd., 1997). İBS hastalarının bir kısmında ishal, konstipasyon vb. semptomlar dışında acil dışkılama hissi ve kusma da görülebilir (Soares, 2014).

1.4. İBS Tanı Kriterleri

İBS tanısı için günümüzde net bir yöntem bulunmaması sebebiyle İBS tanısı semptomlar üzerinden konulmaktadır. İBS tanısının konulabilmesi için öncelikle tanı kriterleri karşılanmalı ve İBS ile ortak semptomlara sahip diğer hastalıkların tanılarının dışlanması gerekmektedir (Longstreth vd., 2006).

İBS tanısının konulabilmesi için semptomların tanıdan en az 6 ay önce başlamış olması, semptomların son 3 ay boyunca en az haftada 1 kez tekrar etmesi ve aşağıda yer alan 3 kriterden ikisinin sağlanması gerekmektedir.

1. Dışkılama ile ilgili olması
2. Dışkılama sıklığında değişiklik olması

3. Gaitanın görünümünün farklılaşması (Kaya vd., 2016)

İBS tanısı için ilk kullanılan test Manning kriterleridir. Manning kriterlerine göre İBS’de baskın olarak görülen semptomlar; abdominal distansiyon, artan bağırsak hareketi, defekasyon sayısının artması ve gaitada yumuşamadır (Tan vd., 2014).

- Abdominal distansiyon
- Defekasyon sırasında ağrı görülmesi
- Defekasyon sıklığında artış
- Defekasyon sıklığında azalma
- Gaitada mukus
- Tamamlanmayan defekasyon hissi (Ünal, 2012)

Manning kriterleri konstipasyon baskın İBS ile diyare baskın İBS’yi birbirinden ayırmak konusunda yetersiz kalmıştır (Gibson & Shepherd, 2010). Manning kriterlerinde değerlendirilen semptom sayısının artışı Manning kriterlerinin spesifikliğini artırırken, hassaslığı azaltmaktadır (Yılmaz & Akbulut, 2018).

İBS için en son 2016 yılında Roma IV kriterleri oluşturulmuştur. Roma IV kriterlerine göre İBS tanısı konulabilmesi için son 3 aylık periyotta haftada en az 1 kez semptom aktivitesinin görülmeli ve semptomlar tanıdan en az 6 ay önce ortaya çıkmış olmalıdır (Schmulson & Drossman, 2017).

Özofagus ile İlgili Hastalıklar

- Göğüs ağrısı
- Reflü
- Mide ekşimesi
- Disfaji

Gastroduodenal Hastalıklar

- Postprandialdistres sendromu
- Epigastrik ağrı

Bağırsak ile İlgili Hastalıklar

- İBS
- Kabızlık
- Diyare
- Karında şişlik hissi
- Opioid içeren ilaçlardan dolayı görülen kabızlık

Safra Kesesi ve OddiSfinkteri ile İlgili Rahatsızlıklar

- Safra kesesi ağrısı
- Oddi sfinkteri bozukluğu (Pankreatik)

Anorektal Bozukluklar

- Fekal İnkontinans
- Fonksiyonel anorektal ağrı
- Fonksiyonel defekasyon bozuklukları

Yeni Doğanlarda ve Küçük Çocuklarda Karşılaşılan Fonksiyonel Bozukluklar

- Bebek reflüsü
- Yeniden çiğneme sendromu
- Siklik kusma sendromu
- Kolik bebek
- Fonksiyonel ishal/ kabızlık

Çocukluk Çağında Görülen Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar

- Mide Bulantısı ve kusma
- Fonksiyonel karın ağrısı ile ilgili durumlar
- Fonksiyonel defekasyon ile ilgili durumlar(Schmulson & Drossman, 2017)

Roma I kriterleri 1989 senesinde, Roma II Kriterleri 1999 senesinde, Roma III kriterleri 2006 senesinde, Roma IV kriterleri 2016 senesinde Manning kriterleri baz alınarak oluşturulmuştur (Drossman vd., 1997; Longstreth vd., 2006).

Roma III Kriterleri;

- Semptom başlangıcının üzerinden 6 aydan fazla zaman geçmiş olmalıdır.
- Semptom aktivitesinin 3 aydır devam ediyor olması gerekmektedir.
- Semptom sıklığı en az ayda 3 gün olmalıdır.
- Abdominal ağrı veya rahatsızlık görülmesi
- Defekasyon ile iyileşme görülmesi
- Gaita görünümünde değişikliklerin başlaması
- Defekasyon sıklığında değişikliklerin başlaması
- Gaitanın tipi (Her gün değerlendirilir.
- Bristol Dışkı Skalası (Weaver vd., 2017)

Roma IV Kriterleri;

- Semptom başlangıcının üzerinden 6 aydan fazla zaman geçmiş olmalıdır.
- Semptom aktivitesinin 3 aydır devam ediyor olması gerekmektedir.
- Semptom sıklığı en az haftada 1 gün olmalıdır.
- Abdominal ağrı

- Defekasyon ile ilgili olmalıdır.
- Gaita görünümünde değişiklik ile ilgili olmalıdır.
- Defekasyon sıklığında değişiklikler görülmesi ile ilgili
- Gaitanın tipi (Sadece anormal bağırsak hareketlerinin görüldüğü günler)
- Bristol Dışkı Skalası (Weaver vd., 2017)

Roma III kriterlerinde rahatsızlık ifadesinin kullanılmasına rağmen Roma IV kriterlerinde bu ifadenin kullanılmamasının nedeni farklı dillere çevrildiğinde aynı anlamı ifade etmemesi ve hastaların rahatsızlık kelimesinden aynı durumu algılamamalarından kaynaklanmaktadır. Roma III kriterlerinde bulunan dışkılama ile iyileşme ifadesi Roma IV kriterlerinde dışkılama ile ilgilidir şeklinde güncellenmiştir. Bu güncellenmenin sebebi İrritabl bağırsak sendromu hastalarının defekasyon sonrasında genellikle ağrılarının artmasından kaynaklanmaktadır (Lacy vd., 2016). Roma IV tanı kriterlerinin Roma III tanı kriterleriyle kıyaslandığında görülen başlıca farklardan birisi gaita tipini anormal bağırsak hareketlerinin görüldüğü günler ile sınırlandırılmasıdır. Roma IV kriterlerine göre İBS'nin alt tipleri dört farklı alt türe ayrılmaktadır. Diyare baskın olan İBS alt türünde gaitanın %25.0'inden fazlasının formu sulu iken %25.0'den azının formunun sert olduğu görülmüştür. Konstipasyon baskın olan İBS alt türünde gaitanın %25.0'den fazlasının sert formu %25.0'den azının gevşek formu olduğu tespit edilmiştir. Karışık tipte gaitanın hem gevşek hem de sert formu %25.0'den fazlayken sınıflandırılmayan İBS'de gaitanın formu kategorize edilememiştir (Schmulson & Drossman, 2017).

Gaita formu Bristol Skalası kullanılarak tespit edilmektedir. Kabızlığın baskın olduğu İBS alt tipi Bristol Skalasının 1. ve 2. gaita tipine uyarken ishal baskın olan İBS alt tipi 6. ve 7. gaita tipine uymaktadır (Baygut, 2022). Şekil 1'de görülen Bristol Dışkı Skalası, dışkı formunu sınıflandırmak için kullanılır (Koppen vd., 2016).



Şekil 1.Bristol Dışkı Skalası (Koppen vd., 2016)

1.5. İBS Etiyolojisi

İBS'nin etiyolojisi tam olarak tespit edilememiştir. İBS herhangi bir fizyolojik anomali ile ilişkilendirilememiştir (Stanghellini vd., 2002). Patofizyolojisi net olarak bilinmesede gastrointestinal motilite bozukluğu, psikolojik sıkıntı ve psikiyatrik hastalıklar, intestinal inflamasyon, bağırsakta aşırı bakteri çoğalması ve bazı besinlerin intoleransının İBS'ye sebep olabileceği düşünülmektedir (Yılmaz & Akbulut, 2018).

2. SİBO

2.1. SİBO'nun Tanımı

Mikrobiyota insan vücudunda yaşayan özel mikroorganizma türlerinin tamamıdır (Alagöz, 2017). Bağırsak mikrobiyotasını oluşturan en önemli mikroorganizmalar bakterilerdir çünkü bakteriler bağırsakta diğer mikroorganizmalarla kıyaslandığında (virüsler, mantarlar, ökaryotik mikroorganizmalar) daha yüksek konsantrasyonda bulunur (Blaut & Blaut, 2015). Sadece insanların gastrointestinal kanalında bulunan bakteri miktarı 100 milyondan fazladır (Alagöz, 2017). Kolon vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70.0'ini barındırmaktadır. Mikrobiyotada bulunan yararlı bakterilerin vücudumuzda işlevleri; vitamin, kısa zincirli serbest yağ asidi, konjuge linoleik asit üretimlerini sağlamanın yanında besinlerin fermantasyonunda ve hidrolizinde görev almak, detoksifikasyonu sağlamak, NH_3 sentezini gerçekleştirmek ve immün sistemi aktive etmektir

(Karatay, 2019). İnsan vücudu ile bağırsak bakterileri arasında simbiyotik bir ilişki bulunmaktadır. Beslenme mikrobiyotayı şekillendiren en önemli etkenlerdendir. Kısa vadeli beslenme alışkanlıkları ile kıyaslandığında uzun vadeli beslenme alışkanlıkları mikrobiyotayı daha fazla etkileyerek hangi tür mikroorganizmaların daha az veya daha fazla bulunacağını belirler (Muhammad vd., 2024). Mikrobiyota dengesinde meydana gelen değişiklikler bağırsak geçirgenliğini artırıp kolon rezistansını azaltmaktadır. Mikrobiyota içeriğindeki değişikliklerin ateroskleroz, diyabet, alkolik olmayan karaciğer hastalığı, metabolik sendrom vb. birçok hastalıklı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Khan vd., 2022).

Bakterilerin enerji açığa çıkarabilmeleri ve kısa zincirli yağ asidi vb. bileşenleri üretebilmeleri substratın varlığına bağlıdır. İnce bağırsakta emilmeyen besin maddeleri kolonda bulunan bakteriler için substrat niteliği taşımaktadır. Genellikle kolondaki bakteriler tarafından substrat olarak kullanılan besin maddeleri selüloz, pektin, inülin ve dirençli nişastadır. Kolonda ince bağırsağın aksine bu zincir yapıları parçalayan enzim sistemleri bulunmaktadır (Blaut & Blaut, 2015).

Kolon mikrobiyotasının metabolik aktivitesini etkileyen önemli faktörlerden birisi substratların ne kadarının kalın bağırsağa ulaştığıdır (Muhammad vd., 2024). Bağırsakta bulunan mikroorganizmalar temel olarak 6 gruba ayrılır. Gram-pozitif Firmicutes ve Gram-negatif Bacteroides kolondaki bakteri hücrelerinin %90.0'ını oluşturmaktadır. %10.0'lük kısmı ise Acetobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia ve Fusobacteria oluşturmaktadır. Bağırsak için en önemli substratlar fermente edilebilir karbonhidratlardır. Fermente edilebilir karbonhidratlar sindirim enzimleriyle tam anlamıyla parçalanamazlar. Dirençli nişastalar selülozu, hemiselülozu, pektini ve inülini ihtiva eder. Baklagiller, işlenmemiş tahıllar, ham patates, olgun olmayan muz dirençli nişasta içeriği yüksek besinlere örnek olarak verilebilmektedir (Nova vd., 2022). Sindirilemeyen karbonhidratların içerdiği bileşikler, bu bileşiklerin bağlanma şekilleri ve polimerizasyon dereceleri viskozite, çözünürlük, su bağlama kapasitelerini etkilemektedir (Wielgosz-Grochowska vd., 2022). Oksijen konsantrasyonu ince bağırsağın distalinde ve kolonda oldukça düşüktür. Oksijen konsantrasyonunun düşük olması nedeni ile bağırsakta bulunan bakterilerin çoğu anaerobik özellik göstermektedir. Kolonda neredeyse hiç oksijen olmaması sebebi ile metabolizma fermantasyon yolu ile gerçekleştirilir. Substratlar fermantasyon sonucunda

kısa zincirli yağ asitlerine (asetat, propionat, bütirat), bağırsak gazlarına (hidrojen, karbondioksit, metan) dönüştürülür (Dülger & Şahan, 2011).

2.2. SİBO'nun Epidemiyolojisi

SİBO'nun görülme sıklığını cinsiyet ve ırk faktörleri etkilemezken yaş faktörlerinden etkilendiği anlaşılmış ve yaş arttıkça SİBO prevelansının arttığı tespit edilmiştir (Choung vd., 2011). Gastrointestinal şikayetlerle sağlık kuruluşuna başvuran hastaların %33,8'ine SİBO tanısı konulmuştur. SİBO ile sigara tüketimi arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir (Liu Chen Kiow vd., 2020). Prevelans değerlendirilirken tüm hastaların sağlık kuruluşlarına başvurmadığı, bazı hastalara yanlış teşhis konulduğu dikkate alınmalıdır. Ayrıca bazı SİBO hastalarında semptom görülmeyebilir (Sachdev & Pimentel, 2013). Bazı hastalıklar ile SİBO arasında anlamlı bir ilişki olduğu anlaşılmıştır. Yapılan bir araştırmada semptomsuz morbid obez hastalarda SİBO görülme sıklığı %17.0 olarak belirlenmiştir (Sabaté vd., 2008).

2.3. SİBO'nun Semptomları

SİBO, ince bağırsaktaki bakteri sayısında artış ve/veya ince bağırsaktaki bakteri türlerinde değişme olması durumudur (Gewecke & Nannen-Ottens, 2017). SİBO'nun en yaygın görülen belirtileri ishal, gaz, karın ağrısı ve şişkinliktir (Sachdev & Pimentel, 2013). SİBO hastalarında şişkinlik ve gaz semptomlarının görülmesinin en temel sebebi ince bağırsakta sindirilemeyen veya kısmen sindirilen karbonhidratların fermente edilmesi ile safra asitlerinin dekonjuge edilmesidir. Dekonjuge safra asitlerinin kolona ulaşması diyareye sebep olmaktadır. Dekonjugasyon sebebi ile yağda eriyen vitaminlerin emilimi olumsuz yönde etkilenir çünkü dekonjugasyon sonucu safra miktarı azalmaktadır. Reflü, İBS, Parkinson Hastalığı ve obezitenin SİBO ile ilişkisi net olarak açıklanamamıştır (Pithawa, 2007). Besin emilim bozukluğu sebebi ile yağda eriyen vitamin eksikliğine ek olarak B₁₂ vitamini, demir, safra asitleri, folat ve eritroit eksikliği görülmektedir (Grace vd., 2013).

2.4. SİBO'nun Tanı Kriterleri

On iki parmak bağırsağı ve jejunumun proksimal kısmı diğer gastrointestinal sistem kısımları ile kıyaslandığında daha az miktarda miktarda bakteri içermektedirler. Bakteri miktarı üst bağırsak yolunda 10³ CFU/ml iken kolonda bakteri miktarı 10¹⁴ CFU/ml'ye çıkar. Mikrobiyotada görülen herhangi bir dengesizlik farklı klinik sonuçlara yol açabilmektedir (Gasbarrini vd., 2007). Nefes testleri (Hidrojen ve Metan Nefes Testleri) SİBO'nun

tanısını koyabilmek için kullanılan ucuz, uygulaması kolay ve noninvaziv testlerdir (Ford vd., 2009). SİBO'da görülen karbonhidrat emilim bozukluğu sebebi ile bağırsaklarda bakteriyel fermantasyon görülür. Bakteriyel fermantasyon sonucunda CO₂'e ek olarak CH₄ (Metan) ve H₂ (Hidrojen) gazları da üretilmektedir (Gabrielli vd.,2013). SİBO'nun tanısı için genelde nefes testleri ve bağırsak aspirasyonu kullanılır ancak bu yöntemlerden hiçbirisi altın standart değildir. Bütün tanı yöntemlerinde eksikler bulunmaktadır. Bağırsak aspirasyonu ile nefes testleri kıyaslandığında aspirasyon yönteminin maliyeti daha yüksektir ve hasta için daha risklidir (Grace vd., 2013).

2.4.1. Nefes Testi

SİBO hastalarında bağırsakta bulunan bakteriler sindirilmemiş karbonhidratları fermente ederek Hidrojen ve Metan gazı oluşturmaktadırlar. Bu oluşan gazların büyük bir kısmı kolondan difüzyon ile kana geçer ve dolaşım sistemi ile akciğere taşınır. Nefes testi akciğerden ekspirasyon yolu ile atılan Metan ve Hidrojen gazlarından örnek alınarak nefes testi cihazı ile ölçülerek yapılır. Nefes testinde Hidrojen'in yüksek çıkması karbonhidrat malabsorbsiyonunu veya SİBO'yu işaret etmektedir (Levitt, 1971).

2.4.2. Jejunum Aspirat Sıvısından Örnek Alınması

Jejunal sıvı aspirasyonunun SİBO teşhisinde kullanılmasında birçok sınırlılık mevcuttur. Jejunal sıvı aspirasyonu invaziv, maliyetli ve riskli bir yöntemdir. Riskli olmasının sebebi uygulanan endoskopi veya floroskopi işlemleridir. Jejunalaspirat çok farklı türlerde bakteri içermektedir. Bu bakterilerin birçoğu kültürde üretilmemektedir. Bu uygulamada aspirasyon işlemi tek bir noktadan yapıldığı için bazı SİBO vakalarına tanı konulamayabilir. Özellikle erken dönem SİBO vakalarında bakteri sayısında artış ince bağırsağın distalinde başlar. Duodenal/Jejunalaspirasyon sırasında bazı hastalar gözden kaçırılabilir. Ayrıca jejunalaspirasyon yönteminde orofarangeal flora ile kontaminasyon görülebilmektedir. Floroskopik jejunalaspirasyon yöntemi ise radyasyon maruziyetine sebep olabilmektedir. Eskiden SİBO tanısı için referans $\geq 1 \times 100.000$ CFU/ml bakteri olarak kabul edilirken günümüzde bu değer $\geq 1 \times 1.000$ CFU/ml olarak güncellenmiştir (Abu-Shanab&Quigley, 2009; Bushyhead&Quigley, 2021).

2.5. SİBO'nun Patofizyolojisi

Sağlıklı bireylerde mikrobiyotayı kontrol eden çeşitli içsel mekanizmalar vardır. Bu içsel mekanizmalar; mide asidi, safra ve pankreatik salgılardır. Mide asidi bu işlevini bakterileri midede yok ederek göstermektedir. İnce bağırsakta görülen peristaltizm hareketi de mikrobiyotayı kontrol eden içsel mekanizmalara katkı sağlamaktadır (Grace vd., 2013). Ig A ve Ig T lenfositleri bağırsakta homeostazı korumak için çok önemlidir. Bu sebeple immünite yetersizliği SİBO için ciddi bir risk faktörüdür (Pignata vd., 1990).

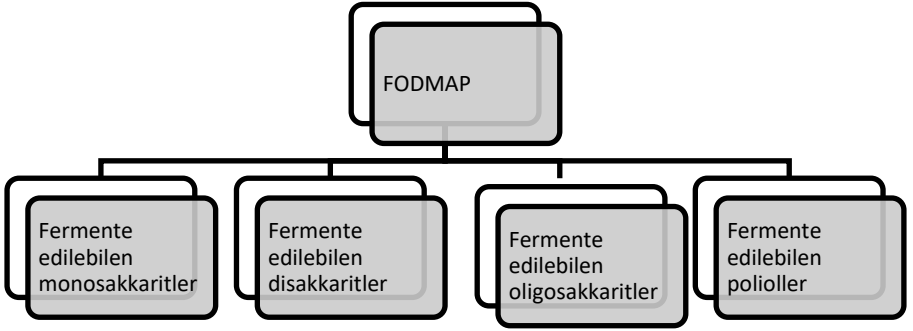
SİBO'nun Risk Faktörleri(Adike & DiBaise, 2018)

Mekanizma	Mekanizma ile bağlantılı durumlar
Cerrahi	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrektomi • Abdominal cerrahi • Gastrik bypass • İleo-çekal rezeksiyon
Nöromuskülerrahatsızlıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Parkinson hastalığı • Kas distrofisi
İmmünyetmezlikten kaynaklanan durumlar	<ul style="list-style-type: none"> • T Hücreleri eksikliği • Ig A eksikliği
Gastrikasit bariyerinde görülen problemler	<ul style="list-style-type: none"> • Atrofik gastrit • Hipoklorhidri • Proton pompa inhibitörleri
İnce bağırsak temizliğinde başarısızlık	<ul style="list-style-type: none"> • Birinci visseral nöropati veya miyopati • Bağ dokusu hastalıkları (Skleroderma, polimiyozit) • Amiloidoz • Gastroparezi • İlaçlar (Opoidler)
Diğer	<ul style="list-style-type: none"> • İBS • Obezite • Parenteral beslenme • Çölyak • Kistik fibrozis • Diyabet • Siroz • Hipotiroidizm • Kronik pankreatit • Kronik böbrek yetmezliği • Fibromiyalji

3 DÜŞÜK FODMAP DİYETİ

3.1. Düşük FODMAP Diyeti Nedir?

FODMAP diyeti ilk kez 1999 senesinde Monash Üniversitesi'nde uygulanmaya başlanmıştır (Zugasti Murillo vd., 2016). Oligosakkaritler, monosakkaritler, disakkaritler ve polioller ozmatik olarak aktif kısa zincirli karbonhidratlardır. Fermente edilebilen karbonhidratlar ince bağırsakta tam anlamıyla emilemez ve daha sonrasında bağırsaklarda fermente edilirler. Bu fermentasyon işlemi sonucunda karın ağrısı, gaz, şişkinlik gibi semptomlar görülmektedir (Liu vd., 2020). Düşük FODMAP diyetinde elimine edilmesi gereken bileşenler Şekil 2'de gösterilmiştir(Wielgosz-Grochowska vd. 2022).



Şekil 2 Düşük FODMAP Diyetinde Elimine Edilmesi Gereken Bileşenler

Fermente edilebilen karbonhidratların kısıtlanması gastrointestinal semptomları hafifletebilmektedir (Wielgosz-Grochowska vd., 2022)

Yüksek Miktarda FODMAP İçeren Besinler;

Laktoz;Az yağlı süt, az yağlı yoğurt, yumuşak ve taze peynirler, dondurma, muhallebi, peynir altı suyu

Fruktoz:Tatlandırıcılar (fruktoz, yüksek fruktozlu mısır şurubu), bal, meyveler (mango, elma, şeftali, armut, karpuz, doğal meyve suyu, kuru meyve), reçeller, sebzelerin bir kısmı (kuşkonmaz, bezelye, enginar)

Polioller: Tatlandırıcılar (izomalt, maltitol, mannitol,ksilitol, sorbitol ve diğer -ol eki ile biten tatlandırıcılar, sebzeler (karnabahar, mantar, yeşil biber, bezelye), meyveler (avokado, elma, kayısı, armut, kavun, şeftali, erik, hurma, kuru üzüm, böğürtlen, karpuz)

Oligosakkaritler:Meyveler (hurma, Hindistan cevizi, karpuz, beyaz şeftali), baklagiller (fasulye, nohut, mercimek), tahıllar (fazla miktarda tüketildiğinde), sebzeler (pancar, brokoli, enginar kuşkonmaz, lahana, rezene, sarımsak, banya, pırasa, soğan, bezelye, taze soğan) (Magge & Lembo, 2012; Zugasti Murillo vd., 2016)

Düşük Miktarda FODMAP İçeren Besinler;

Laktoz:Süt (laktozsuz süt, pirinç sütü, badem sütü, yulaf sütü), peynirler (sert ve olgunlaşmış)

Fruktoz: Meyveler (ahududu, çilek, papaya, portakal, kavun, limon, kivi, üzüm, greyfurt, muz, yaban mersini), bal alternatifleri (altın şurup, akçağaç şurubu), tatlandırıcılar (poliol hariç tamamı)

Polioller: Meyveler (muz, kavun, üzüm, greyfurt, kivi, limon, ahududu, portakal, yaban mersini)

Oligosakkaritler:Sebzeler (kırmızı biber, havuç kereviz, Frenk soğanı, mısır, patlıcan, yeşil fasulye, marul, şalgam, kabak, pancar, taze soğanın yeşil kısmı, sarımsak, domates), glutensiz tahıllar(Magge& Lembo, 2012; Zugasti Murillo vd., 2016).

Düşük FODMAP diyeti 3 aşamalı bir diyettir. İlk aşama eliminasyon aşamasıdır. Yaklaşık olarak 1-2 ay uygulanmaktadır. Eliminasyon aşamasında FODMAP içeriği yüksek olan besinler diyetten çıkartılır. İkinci aşama yeniden giriş olarak adlandırılmaktadır. Bu aşama totalde 6-8 hafta sürmektedir. Yeniden giriş aşamasında FODMAP içeren besinler sırayla ve kademeli olarak diyete eklenir. Besinlerin diyete eklenme aşaması fruktoz, laktoz, oligosakkaritler ve disakkaritler şeklindedir. Eğer eklenen bir besin semptomu sebebiyet verirse o besin diyetten elimine edilir ve ikinci aşamaya devam edilir. Üçüncü ve son aşama kişiselleştirme aşamasıdır. Son aşamada semptomu sebebiyet vermeyen besinlerle kişiye özgü bir beslenme planı oluşturulur (Eswaran vd., 2016; Zugasti Murillo vd., 2016).

3.2. Düşük FODMAP Diyeti ve İBS

İBS Batı popülasyonunun %15.0'ini etkileyen yaygın bir gastrointestinal rahatsızlıktır. İBS hastalarına doğru tedavinin verilebilmesi için doğru tanının konulması gerekmektedir. Yanlış tanı konulduğu bazı durumlarda uygulanan Düşük FODMAP diyeti bu durumun ortaya çıkmasını engelleyebilmektedir. Özellikle Çölyak hastalarına uygulanan düşük FODMAP diyeti gluteni kısıtladığı için semptomlarda iyileşmeye sebep

olabilmektedir (Barrett, 2017). Düşük FODMAP diyeti İBS hastalarının büyük çoğunluğunun semptomlarını iyileştirici etkiye sahiptir. Düşük FODMAP diyeti semptomlar üzerinde pozitif etki gösterse bile uzun süre uygulanması bağırsak mikrobiyomuna zarar verebileceği gösterilmiştir. Düşük FODMAP diyetinin hem mikrobiyotaya verdiği zarar hem de uygulamasının ve bu diyeti sürdürmenin zorluğu göz önüne alındığında yaşam boyu uygulama elverişli bir diyet olmadığı görülmektedir. Düşük FODMAP diyetinin uzun süre uygulanması ve bu uygulamanın sonucunda birçok besin ögesinin elimine edilmesi Kalsiyum, Çinko, Demir, Folat, B grubu vitaminleri, D vitamini vb. birçok mikrobesein ögesinin yetersizliğine sebep olabilmektedir. Bu sebeple katı bir düşük FODMAP diyeti uygulanacaksa bu diyetin süresi 4-6 hafta ile sınırlı tutulmalıdır (Catassi vd., 2017; Staudacher vd., 2012).

3.3.Düşük FODMAP Diyeti ve SİBO

SİBO ince bağırsaktaki bakteri sayısında artış ve/veya ince bağırsaktaki bakteri türlerinde değişme olması durumudur(Gewecke & Nannen-Ottens, 2017). SİBO ve İBS'nin ishal, gaz, karın ağrısı şişlik gibi pek çok ortak semptomu vardır. SİBO tedavisinde genellikle antibiyotikler kullanılmaktadır ama bazı hastalarda antibiyotiklere karşı direnç görülebilmektedir. Direnç görülen hastalarda antibiyotik tedavisinden sonra tekrar SİBO meydana gelebilmektedir. SİBO'nun ve İBS'nin semptomlarının benzer olması İBS için etkili bir yöntem olan düşük FODMAP diyeti SİBO için de kullanılabilir mi sorusunu akla getirmektedir. Ancak düşük FODMAP diyetinin SİBO hastaları üzerine etkileri ile ilgili yeterli miktarda bilgi ve çalışma bulunmamaktadır (Wielgosz-Grochowska vd., 2022).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Düşük FODMAP diyetinin İBS hastalarında görülen diyare, konstipasyon, karın ağrısı, şişkinlik ve gaz semptomları üzerindeki pozitif etkisi yapılan birçok çalışmada gösterilmektedir. Düşük FODMAP diyetinin semptomları azaltıcı etki göstermesine rağmen uzun süre uygulanmasının riskli olabileceği düşünülmektedir. Bu risklerin başında birçok besinin elimine edilmesi sebebi ile uzun süre düşük FODMAP diyetini uygulayan hastalarda besin yetersizliğine sebep olabileceği düşüncesidir. Ayrıca düşük FODMAP diyetinde prebiyotik olan besinlerin beslenmeden çıkarılması sebebiyle mikrobiyotayı olumsuz etkileyebileceği üzerinde durulmaktadır. Düşük FODMAP diyetinin İBS semptomları üzerindeki iyileştirici etkisi ispatlanmış

olmasına rağmen potansiyel riskleri değerlendirebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. İBS ve SİBO'nun ortak semptomlarının bulunması düşük FODMAP diyetinin SİBO üzerinde de semptomları hafifletici bir etki gösterebileceği kanısına neden olmaktadır. Bu sebeple yapılan bir araştırmada düşük FODMAP diyetinin SİBO'da görülen disbiyozis durumunu daha da kötüleştirebileceği ihtimalinden bahsedilmektedir. Literatürde bulunan çalışmalar incelendiğinde SİBO ile düşük FODMAP diyeti arasındaki ilişkinin yeterli olmadığı, yeni çalışmaların sayısının artırılmasının gerekliliği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Abu-Shanab, A., & Quigley, E. M. (2009). Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth: The challenges persist! *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 3(1), 77-87. <https://doi.org/10.1586/17474124.3.1.77>
- Adike, A., & DiBaise, J. K. (2018). Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Gastroenterology Clinics of North America*, 47(1), 193-208. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.09.008>
- Alagöz, A. N. (2017). Alagöz AN. Microbiota and Neurodegeneration. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. November 2017;1:115-122.
- Barrett, J. S. (2017). How to institute the low-FODMAP diet. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 32(S1), 8-10. <https://doi.org/10.1111/jgh.13686>
- Baygut, H. (2022). Sağlık & Bilim 2022: Beslenme-2. Efe Akademi Yayınları (s.114-116).<https://doi.org/10.59617/efepub20233>
- Baykan, A. R., Kasap, E., Gerçeker, E., & Yüceyar, H. (t.y.). İrritabl Barsak Sendromu ve Genetik.
- Blaut, M., & Blaut, M. (2015). Nutrition-mediated effects of the intestinal microbiota. *Ernahrungs Umschau*, 62(12), 216-229. <https://doi.org/10.4455/eu.2015.040>
- Bohm, M., Siwec, R. M., & Wo, J. M. (2013). Diagnosis and Management of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Nutrition in Clinical Practice*, 28(3), 289-299. <https://doi.org/10.1177/0884533613485882>
- Bushyhead, D., & Quigley, E. M. (2021). Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Gastroenterology Clinics of North America*, 50(2), 463-474. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.02.008>
- Can, G., & Yılmaz, B. (2015). İrritabl Barsak Sendromunun Tanı ve Tedavisinde Yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 19(3) (s. 171-181).
- Catassi, G., Lionetti, E., Gatti, S., & Catassi, C. (2017). The Low FODMAP Diet: Many Question Marks for a Catchy Acronym. *Nutrients*, 9(3), 292. <https://doi.org/10.3390/nu9030292>

- Choung, R. S., Ruff, K. C., Malhotra, A., Herrick, L., Locke, G. R., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., Talley, N. J., & Saito, Y. A. (2011). Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 33(9), 1059-1067. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04625.x>
- Drossman, D. A. (2006). The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*, 130(5), 1377-1390. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.03.008>
- Dülger, D., & Şahan, Y. (2011). Diyet Lifin Özellikleri ve Sağlık Üzerindeki Etkileri. *U. Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi* 25(2) (s. 147-157).
- Düşünsel, A. D., & Kiliç, G. E. (2022). İrritabl Bağırsak Sendromunda Düşük FODMAP Diyet Tedavisi. *Balıkesir Health Sciences Journal*. <https://doi.org/10.53424/balikesirsbd.1004488>
- Eswaran, S. L., Chey, W. D., Han-Markey, T., Ball, S., & Jackson, K. (2016). A Randomized Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs. Modified NICE Guidelines in US Adults with IBS-D. *The American Journal of Gastroenterology*, 111(12), 1824-1832. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.434>
- Ford, A. C., Spiegel, B. M. R., Talley, N. J., & Moayyedi, P. (2009). Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 7(12), 1279-1286. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.06.031>
- Gabrielli, M., D'Angelo, G., Rienzo, T. D., Scarpellini, E., & Ojetti, V. (2013). Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice. *European review for medical and pharmacological sciences*, 17 Suppl2, 30-35
- Gasbarrini, A., Lauritano, E. C., Gabrielli, M., Scarpellini, E., Lupascu, A., Ojetti, V., & Gasbarrini, G. (2007). Small intestinal bacterial overgrowth: Diagnosis and treatment. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 25(3), 237-240. <https://doi.org/10.1159/000103892>
- Gewecke, K., & Nannen-Ottens, S. (2017). Bacterial overgrowth: Nutrition as part of the therapeutic concept. *Small Intestinal Bacterial Overgrowth*

- (SIBO). Ernährungs Umschau, 64(4), 74-78.
<https://doi.org/10.4455/eu.2017.014>
- Gibson, P. R., & Shepherd, S. J. (2010). Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25(2), 252-258.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06149.x>
- Grace, E., Shaw, C., Whelan, K., & Andreyev, H. J. N. (2013). Review article: Small intestinal bacterial overgrowth – prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 38(7), 674-688.
<https://doi.org/10.1111/apt.12456>
- Hayes, P. A., Fraher, M. H., & Quigley, E. M. M. (2014). Irritable Bowel Syndrome: The Role of Food in Pathogenesis and Management. *Gastroenterology & Hepatology*, 10(3), 164-174.
- Karatay, E. (2019). Mikrobiyota, probiyotik ve prebiyotikler. *Anadolu Güncel Tıp Dergisi* 1(3) (s. 68-71).
<https://doi.org/10.38053/agt.529392>
- Khan, R., Roy, N., Ali, H., & Naeem, M. (2022). Fecal Microbiota Transplants for Inflammatory Bowel Disease Treatment: Synthetic and Engineered Communities-Based Microbiota Transplants Are the Future. *Gastroenterology Research and Practice*, 2022, e9999925.
<https://doi.org/10.1155/2022/9999925>
- Koppen, I. J. N., Velasco-Benitez, C. A., Benninga, M. A., Di Lorenzo, C., & Saps, M. (2016). Using the Bristol Stool Scale and Parental Report of Stool Consistency as Part of the Rome III Criteria for Functional Constipation in Infants and Toddlers. *The Journal of Pediatrics*, 177, 44-48.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.06.055>
- Lacy, B. E., Mearin, F., Chang, L., Chey, W. D., Lembo, A. J., Simren, M., & Spiller, R. (2016). Bowel Disorders. *Gastroenterology*, 150(6), 1393-1407.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>
- Levitt, M. D. (1971). Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technic. *The New England Journal of Medicine*, 284(25), 1394-1398.
<https://doi.org/10.1056/NEJM197106242842502>

- Liu, J., Chey, W. D., Haller, E., & Eswaran, S. (2020). Low-FODMAP Diet for Irritable Bowel Syndrome: What We Know and What We Have Yet to Learn. *Annual Review of Medicine*, 71(1), 303-314. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050218-013625>
- Longstreth, G. F., Thompson, W. G., Chey, W. D., Houghton, L. A., Mearin, F., & Spiller, R. C. (2006). Functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 130(5), 1480-1491. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.061>
- Lovell, R. M., & Ford, A. C. (2012). Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10(7), 712-721.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>
- Magge, S., & Lembo, A. (2012). Low-FODMAP Diet for Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology & Hepatology*, 8(11), 739-745.
- Muhammad, A. Y., Amonov, M., Baig, A. A., & Alvi, F. J. (2024). Gut Microbiome: An Intersection between Human Genome, Diet, and Epigenetics. *Advanced Gut & Microbiome Research*, 2024, 1-17. <https://doi.org/10.1155/2024/6707728>
- Nova, E., Gómez-Martínez, S., & González-Soltero, R. (2022). The Influence of Dietary Factors on the Gut Microbiota. *Microorganisms*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071368>
- Özden, A., Köksal, A. Ş., Oğuz, D., Çiçek, B., Yılmaz, U., Dağlı, Ü., Parlak, E., Bahar, K., Şahin, B., Özler, J., & Özden, A. (2006). Türkiye’de birinci basamak sağlık kurumlarında irritabl barsak sendromu görülme sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 5(1), Article 1.
- Pignata, C., Budillon, G., Monaco, G., Nani, E., Cuomo, R., Parrilli, G., & Ciccimarra, F. (1990). Jejunal bacterial overgrowth and intestinal permeability in children with immunodeficiency syndromes. *Gut*, 31(8), 879-882. <https://doi.org/10.1136/gut.31.8.879>
- Pimentel, M., Saad, R. J., Long, M. D., & Rao, S. S. C. (2020). ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 115(2), 165. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000501>

- Pithawa, A. (2007). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, diagnosis, management. *Medical Journal, Armed Forces India*, 63(2), 205. [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(07\)80085-2](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(07)80085-2)
- Quigley, E. M. M., Abdel-Hamid, H., Barbara, G., Bhatia, S. J., Boeckxstaens, G., De Giorgio, R., Delvaux, M., Drossman, D. A., Foxx-Orenstein, A. E., Guarner, F., Gwee, K.-A., Harris, L. A., Hungin, A. P. S., Hunt, R. H., Kellow, J. E., Khalif, I. L., Kruis, W., Lindberg, G., Olano, C., ... Tzeuton, C. (2012). A Global Perspective on Irritable Bowel Syndrome: A Consensus Statement of the World Gastroenterology Organisation Summit Task Force on Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46(5), 356-366. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318247157c>
- Sabaté, J.-M., Jouët, P., Harnois, F., Mechler, C., Msika, S., Grossin, M., & Coffin, B. (2008). High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: A contributor to severe hepatic steatosis. *Obesity Surgery*, 18(4), 371-377. <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9398-2>
- Sachdev, A. H., & Pimentel, M. (2013). Gastrointestinal bacterial overgrowth: Pathogenesis and clinical significance. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 4(5), 223-231. <https://doi.org/10.1177/2040622313496126>
- Saito, Y. A., Schoenfeld, P., & Locke, G. R. (2002). The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: A systematic review. *The American Journal of Gastroenterology*, 97(8), 1910-1915. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05913.x>
- Schmulson, M. J., & Drossman, D. A. (2017). What Is New in Rome IV. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 23(2), 151-163. <https://doi.org/10.5056/jnm16214>
- Soares, R. L. (2014). Irritable bowel syndrome: A clinical review. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(34), 12144. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i34.12144>
- Stanghellini, V., Tosetti, C., Barbara, G., Giorgio, R. D., Cogliandro, L., Cogliandro, R., & Corinaldesi, R. (2002). Dyspeptic symptoms and gastric emptying in the irritable bowel syndrome. *The American*

- Journal of Gastroenterology, 97(11), 2738-2743.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.07062.x>
- Staudacher, H. M., Lomer, M. C. E., Anderson, J. L., Barrett, J. S., Muir, J. G., Irving, P. M., & Whelan, K. (2012). Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *The Journal of Nutrition*, 142(8), 1510-1518. <https://doi.org/10.3945/jn.112.159285>
- Tan, M., Yildirim, E., & Guldal, D. (2014). A common disease in primary care practice: Irritable bowel syndrome. *Turkish Journal of Family Medicine & Primary Care*, 8(3), 90. <https://doi.org/10.5455/tjfmpe.41415>
- Tang, Y.-R., Yang, W.-W., Liang, M.-L., Xu, X.-Y., Wang, M.-F., & Lin, L. (2012). Age-related symptom and life quality changes in women with irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 18(48), 7175-7183. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i48.7175>
- Ünal, H. Ü. (2012). İrritabl Barsak Sendromu. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 16(3) (s. 213-217).
- Weaver, K. R., Melkus, G. D., & Henderson, W. A. (2017). Irritable Bowel Syndrome: A review. *The American journal of nursing*, 117(6), 48-55. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000520253.57459.01>
- Wielgosz-Grochowska, J. P., Domanski, N., & Drywień, M. E. (2022). Efficacy of an Irritable Bowel Syndrome Diet in the Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Narrative Review. *Nutrients*, 14(16), Article 16. <https://doi.org/10.3390/nu14163382>
- Yılmaz, B., & Akbulut, G. (2018). İrritabl Bağırsak Sendromuna Güncel Bakış. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 46(3), 276-284. <https://doi.org/10.33076/2018.BDD.309>
- Zugasti Murillo, A., Estremera Arévalo, F., & Petrina Jáuregui, E. (2016). Diet low in fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) in the treatment of irritable bowel syndrome: Indications and design. *Endocrinologia Y Nutricion: Organo De La Sociedad Espanola De Endocrinologia Y Nutricion*, 63(3), 132-138. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.10.009>

BÖLÜM 5

BAŞ AĞRISI YAŞAYAN ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA AĞRININ BESLENME İLE İLİŞKİ VE DİYET YAKLAŞIMLARI*

Merve SAMANCI^{1**}

Pınar SÖKÜLMEZ KAYA²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14585625>

¹ Avrasya Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, merve.samanci@avrasya.edu.tr

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, pınar.sokulmez@omu.edu.tr

*Bu bölüm birinci yazarın yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

**Correspondence: merve.samanci@avrasya.edu.tr

GİRİŞ

Baş ağrısı dünya çapında yaygınlığı yüksek ve günlük aktiviteleri kısıtlayan nörolojik bir hastalıktır (Nieswand, Richter, & Gossrau, 2020). Uluslararası baş ağrısı bozuklukları sınıflandırmasına göre birincil baş ağrısı en yaygın görülen baş ağrısı tipidir ve bu grup migren ve gerilim tipi baş ağrısını kapsamaktadır ("Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition," 2018). Değişen dünya düzeni ile beraber hastalığın görülme yaşı da pediatrik popülasyona kadar düşmüştür ve bu popülasyonun %88'inin baş ağrısından şikayetçi olduğu belirlenmiştir (Krogh, Larsson, & Linde, 2015). Türkiye'de 6-17 yaş arasında çocuk ve adolesanı kapsayan bir çalışmada katılımcılardan sadece %14,9'unda baş ağrısı olmadığı bulunmuştur (Nalçacıoğlu & Şenbil, 2019).

Pediatrik popülasyonda yapılan saptama çalışmalarında bazı kan parametrelerinde anormalliklerin yanı sıra artmış beden kitle indekslerinin olduğu ve baş ağrısının yaşam kalitesini düşürdüğü bulunmuştur (Cheraghi, Shamsaei, Fayyazi, Molaeei Yeganeh, & Roshanaei, 2018; Çalık et al., 2018; Çelik, Anık, & Ayanoglu, 2021; Menon et al., 2015). Beslenme ve baş ağrısı arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmaların ortak sonucu olarak ise kötü beslenme alışkanlıklarının baş ağrısı riskini ve semptomlarını arttırdığı bulunmuştur (Hajjarzadeh, Mahdavi, Shalilahmadi, & Nikniaz, 2020; Khorsha, Mirzababaei, Togha, & Mirzaei, 2021). Ayrıca bazı besinlerin baş ağrısını tetiklediğini ileri süren çalışmalar da literatürde mevcuttur (D'Andrea et al., 2013; "Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition," 2018; Peris, Donoghue, Torres, Mian, & Wober, 2017; Razeghi Jahromi et al., 2019). Beslenme üzerine yapılan çalışmaların artması ile Akdeniz diyeti, ketojenik diyet, hipertansiyonu önlemek için diyet yaklaşımları (DASH) ve eliminasyon diyeti baş ağrısı özelinde en çok araştırılan diyet kalıpları olarak literatüre katkı sağlamaktadır ancak yapılan araştırmalar neticesinde henüz ortak bir sonuca varılamamıştır ve bu çalışmaların çoğu yetişkin popülasyonunda yürütülmüştür (Amer, Woodward, & Appel, 2014; Bakirhan, Yildiran, & Uyar Cankay, 2022; Di Lorenzo et al., 2019; Erlichman, Hall, Dean, Godwin, & Mascarenhas, 2016; Farkas, Mak, Richter, & Farkas, 2014; Ozon & Karadas, 2021). Beslenme ve baş ağrısı arasındaki ilişkinin çift yönlü olarak çakıştığı obezite durumu da baş ağrısını tetikleyen unsurlar

arasında yer almaktadır (Scher, Stewart, Ricci, & Lipton, 2003). Baş ağrısından mustarip hastalarda kilo verme stratejisinin başarılı sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur ancak pediatrik popülasyonda çalışma sayısı çok azdır (Novack et al., 2011; Razeghi Jahromi et al., 2018; Verrotti et al., 2013).

Baş ağrısı gelişimine katkıda bulunan birçok faktör vardır ve beslenme bu faktörler arasında yer almaktadır (Sastry et al., 2022). Bu kapsamda hazırlanan derlemede beslenmenin baş ağrısında üzerindeki etkinliğinin irdelenmiş ve çocuklarda birincil baş ağrısı yönetiminde beslenme kalıplarının etkilerinin gözden geçirilmiştir.

1. ÇOCUKLUK ÇAĞI BAĞ AĞRILARI

Pediatrik popülasyonda yaygın olarak görülen baş ağrısının çocuk ve ergenlerin %88'ini etkilediği bilinmektedir (Krogh et al., 2015). Ayrıca baş ağrısı, dünya çapında engellilikle geçirilen yaşam yıllarının ikinci en yaygın nedeni olarak sıralanmaktadır ve ülke ekonomisinin sağlık giderleri arasında büyük bir harcamaya neden olmaktadır. Baş ağrısının tespiti erken yaşlarda olamamakla birlikte bu durumda uygulanması gereken bir bakım planı da yapılandırılmamıştır (Nieswand et al., 2020; Saylor & Steiner, 2018). Baş ağrısı tanısında birincil öncelik hastanın sözlü beyanıdır. Çocuğun kendini ifade etmedeki yetersizliği eksik bilgiye yol açabilmektedir. Bu durumda baş ağrısı çizimleri migren ve migren dışı etiyojileri ayırt etmede potansiyel olarak faydalı görünmektedir. Hastaya baş ağrısının ilk ne zaman başladığı, ağrı bölgesi, şiddeti ve ne kadar sürdüğü de baş ağrısı tanısında yardımcı olabilecek kalıp sorular arasında yer almaktadır (Dao & Qubty, 2018). Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması beta-3'ün (ICHD-3 beta) çocuklar için uygunluğu değerlendirilmiş ve tanı konmasında etkili bir araç olarak kullanılmıştır (McAbee, Morse, & Assadi, 2016). Hastanın beyanına ek olarak elektroensefalografi (EEG) nörogörüntüleme bulguları da teşhiste başvurulan diğer yöntemler arasında yer almaktadır (Langdon & DiSabella, 2017). Birincil baş ağrısı sınıflandırması migren ve gerilim tipi baş ağrısını kapsamaktadır ve yazıda bu iki türe yoğunlaşmıştır ("Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition," 2018).

2. BESLENME VE BAŞ AĞRISI

Baş ağrılarının kronik doğası ve her hastada atakların farklılık göstermesinde birçok farklı etken bulunmaktadır bu etkenler arasında düzensiz ve sağlıklı beslenmenin rolü göz ardı edilemez (Camboim Rockett et al., 2012; Milde-Busch et al., 2010). Epidemiyolojik bulgular, migreni olan bireylerin diyet seçimlerinin migreni olmayan bireylerden farklı olduğunu göstermiştir. Bu farkın olası nedenleri, örneğin serotonin ve oreksin gibi nörotransmitterlerin katkısı, hormonlar ve auranın durumu gibi birkaç faktörle açıklanmıştır (Slavin, Li, Frankenfeld, & Cheskin, 2019).

Baş ağrısına neden olan besin ve besin grupları olarak balık, kafein, turunçgiller, süt ürünleri, soğan, alkol, monosodyum glutamat, aspartam, nitratlar, fermente edilmiş, işlenmiş ve salamura edilmiş gıdalar, açlık, dehidrasyon ve çikolata üzerinden farklı çalışmalar yapılmış olup kahve tüketiminin baş ağrısı gelişimine katkıda bulunduğu ICHD tarafından kabul edilmiştir (Camboim Rockett et al., 2012; Grewal & Smith, 2017; "Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition," 2018). Ancak gerçekte insanlar besinleri ayrı ayrı kullanmak yerine besinleri ve besin maddelerini bir arada tüketirler. Bu nedenle, çeşitli gıdaların ve besinlerin etkileşimlerinin değerlendirilmesi yoluyla diyet ve kronik hastalıklar arasındaki ilişkiyi keşfetmek daha pratik görünmektedir (Arab, Mehrabani, Moradi, & Amani, 2019; Kant, 2010). Hering-Hanit ve Gadot'ın geçmiş yıllarda pediatrik popülasyon ile yürüttüğü bir çalışmada kafein içeren içeceklerin tüketimi ile baş ağrısı arasında bir korelasyon olduğunu bulunmuştur (Hering-Hanit & Gadoth, 2003). İspanya'da yürütülen bir başka çalışmada ise aşırı kafein tüketen çocuk ve ergenlerde baş ağrısının daha sık görüldüğüne dikkat çekilmiştir (Torres-Ferrus et al., 2019). Baş ağrısını yada migreni tetikleyen besinler kişiden kişiye farklılık göstermekte olup kesin yargılar içeren cümlelerin kurulması oldukça zordur. (Dalton & Dalton, 1979; Neut, Fily, Cuvellier, & Vallee, 2012; Papetti et al., 2021).

Düzenli yemek yeme rutininin etkisi araştıran Wober ve arkadaşları migrenin düzenli bir diyeti olmayan, düzenli bir yemek programı olmayan ve günde 3 öğünden az yemek yiyen kişilerde daha yaygın olduğunu bulmuştur (Wober et al., 2007). Benzer şekilde, kahvaltıyı atlayan kadınlarda migrenin daha yaygın olduğu ve geceleri atıştırma yapanlarda daha az yaygın olduğu da yapılan bir araştırmaların sonucu olarak paylaşılmıştır (Khorsha, Mirzababaei, Togha, & Mirzaei, 2020; Rist, Buring, & Kurth, 2015). Bunu

yanı sıra öğün atlamanın da baş ağrısının gelişimine katkıda bulunabileceği iddia edilmiş olup bu konuda çelişkili sonuçların olmasına rağmen çoğu çalışma baş ağrısı ve öğün atlama arasında anlamlı ilişki bulmuştur (Milde-Busch et al., 2010; Moschiano, D'Amico, Ramusino, & Micieli, 2013; Moskatel & Zhang, 2022; Powers et al., 2017; Torres-Ferrus et al., 2019).

İran'da yürütülen bir çalışmada ise migrenli kadınlar beslenme alışkanlıkları yönünden değerlendirilerek batı tarzı ve sağlıklı beslenen grup olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplar arasında sağlıklı beslenen migrenli kadınların daha az migren atağı yaşadığı bulunmuştur (Hajjarzadeh et al., 2020). Bir başka çalışmada ise diyet çeşitlilik puanı ile migren ataklarının şiddeti, sıklığı ve süresi arasındaki ilişki incelenmiş olup sonuç olarak diyet çeşitlilik puanının MIDAS, ağrı şiddeti ve baş ağrısı süresi ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur (Khorsha et al., 2021). Fransa'da migrenli kişiler ile baş ağrısı yaşamayan kişilerin kalori alımları, doymuş yağ ve tekli doymamış yağ alımları kıyaslanmış bunun sonucunda da migrenli kişilerin daha az kalori alımına ve daha yüksek yağ tüketimine (doymuş ve tekli doymamış yağ asidi toplamı) sahip oldukları görülmüştür (Andreeva et al., 2018).

2.1. NUTRASÖTİKLER VE BAŞ AĞRISI

Nutrasötikler, sağlık veya tıbbi fayda sağlamak için kullanılan gıda veya diyet takviyeleri olarak tanımlanır. Riboflavin, mitokondriyal enerji metabolizmasını destekleyen bir vitamindir. Migreni tedavi etmek için riboflavin kullanmanın mantığı, mitokondriyal enerji tükenmesinin migren patogeneğinde rol oynayabileceğini öne süren MR spektroskopi çalışmalarından kaynaklanmaktadır (Barmherzig & Rajapakse, 2021). Baş ağrısı yaşayan çocuk ve adölesanlarda yapılan 3 farklı çalışmanın sonuçlarında baş ağrısı sıklığı ve sürelerinde azalmaların meydana geldiğini gözlemlenmiştir (Das & Qubty, 2021; Talebian et al., 2018; Yamanaka et al., 2020). Elli çocuk ve adölesanı kapsayan bir çalışma grubuna Koenzim Q10 takviyesi (100 mg) yapılmış ve bunun sonucunda plasebo ve çalışma grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Slater et al., 2011). Çocuk ve adölesanlarda etkinliği incelenen bir diğer nutrasötik ise D vitamindir. Çalışmalardan birinde yaşları 6 ila 18 arasında değişen 92 çocuk ve adölesan katılmış olup D vitamini düzeyi düşük olan hastalarda, D vitamini düzeyi normal olan hastalara göre migren sıklığı, migren süresi ve pedMIDAS puanları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak migren şiddeti açısından gruplar arasında fark olmadığı saptanmıştır (Kilic & Kilic,

2019). Farklı bir çalışmada ise 5-16 yaş arası 216 katılımcı (113 kadın, 113 erkek) migren, gerilim tipi baş ağrısı ve kontrol grubu olarak 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmadan elde edilen veriler sonucunda baş ağrısı ve D vitamini eksikliğinin ilişkili olabileceği ve eksikliğin gerilim tipi baş ağrısına sahip olan hastalarda daha belirgin olduğu sonucuna varılmıştır. Bu konuda daha kapsamlı çalışma ihtiyacı da vurgulanmıştır (Donmez, Orun, & Sonmez, 2018). Bravaccio ve arkadaşları uyku bozukluğu olan veya olmayan birincil kronik baş ağrısı olan çocuklarda melatonin, triptofan ve B6 vitamini (Melamil Tripto®) bazlı besin takviyelerinin kullanımı araştırılmış olup yaşları 7-17 arasında değişen katılımcılardan 12'sine sadece melatonin içeren takviye 18'ine ise melatonin, B₆ vitamini ve triptofan içeren takviye 60 gün süre ile verilmiştir. Bu araştırmanın sonunda ise sadece melatonin alan grupta da melatonin ve diğer takviyeleri alan grupta da baş ağrısı sıklığında anlamlı bir azalma görülmüştür. Melatonin, B₆ vitamini ve triptofan içeren takviyeyi alan gruptaki yanıt oranı %91.7 iken diğer grupta bu oran %66.7 olarak bulunmuş ve iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (Bravaccio et al., 2020).

2.2. OBEZİTE VE BAŞ AĞRISI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Obezite, alınan enerjinin harcanan enerjiden daha fazla olması ile meydana gelen ve vücuttaki yağ dokusunun artmasıyla sonuçlanan kronik bir hastalıktır. Fizyolojik, psikolojik, sosyal, metabolik, davranışsal ve genetik birçok faktör obezite gelişiminde etkili olabilmektedir. Çocuklarda obezite sınıflandırması persentil değerlerine göre şu şekilde yapılmaktadır:

- 3 persentil ve altı; zayıf
- 3 persentil ve 84,9 persentil arası; ideal vücut ağırlığı
- 85 persentil ve 96,9 persentil arası; fazla kilolu
- 97 persentil ve üzeri; obez (Organization, 2010).

Beslenmenin düzenlenmesi hipotalamus ve bağlantıları tarafından kontrol edilir. Hipotalamus, hem oreksijenik hem de anoreksijenik nöropeptitleri içerir ve gelen sinyaller çeşitli araçlar ile farklı hipotalamik çekirdeklere iletilir. Bu sinyaller gastrointestinal sistemden gelen iletiler ile beyin sapı çekirdeklerine yansır (Bray, 2005; Chai, Bond, Moghekar, Scher, & Peterlin, 2014; Coppola & Diano, 2007; Peterlin et al., 2013).

Hipotalamusun migren gelişiminde rol oynadığı düşüncesi ilk olarak migren hastalarında besin istekleri, ruh hali ve uyku bozuklukları gibi

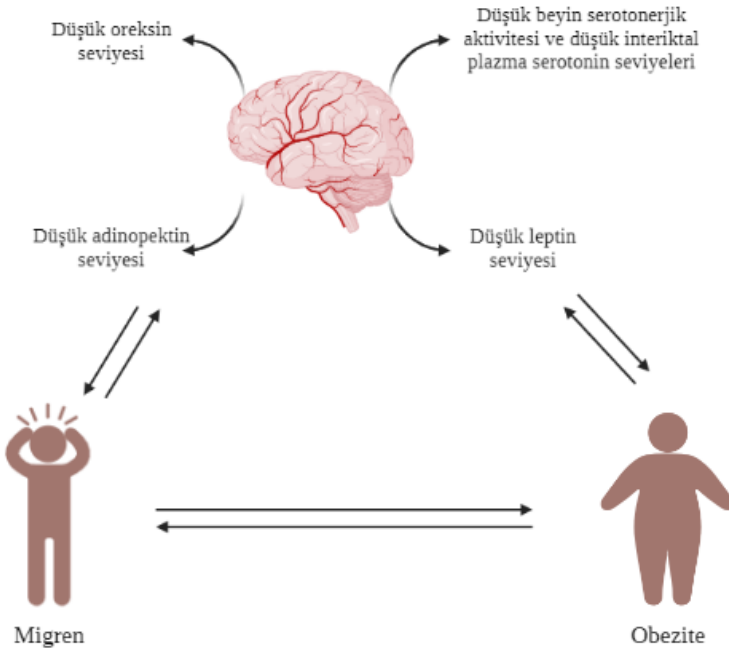
hipotalamik semptomların gözlemlenmesi ile öne sürülmüştür. Ek olarak, işlevsel görüntüleme, akut migren atakları sırasında hipotalamik aktivasyon göstermiştir (Denuelle, Fabre, Payoux, Chollet, & Geraud, 2007). Böylece, migrenli hastalarda hipotalamusun patolojik bir modülasyonunun hiperfaji ve kilo alımıyla sonuçlanabileceği bildirilmiştir. Ek olarak mevcut veriler, beslenmede yer alan birkaç hipotalamik peptit, protein ve nörotransmitterin migren patofizyolojisini etkileyebilmektedir. Bu nörotransmitterler ve proteinler serotonin, oreksin ve adipokinleri (örn. ADP) içermektedirler (Peterlin et al., 2013). Bu nedenle, bu hipotalamik peptitlerin ve proteinlerin beslenme ya da beslenmeme dürtüsüyle ve/veya obezite durumlarıyla bağlantılı olarak salınmasının modülasyonunun migren baş ağrılarının oluşmasını tetiklemesi ya da katkıda bulunması da mümkündür (Chai et al., 2014; Peterlin, Rosso, Rapoport, & Scher, 2010). Bu ilişkinin şematize edilmiş haline Şekil 1’de yer verilmiştir.

Serotonin: İnteriktal fazda plazma serotonin seviyeleri düşüktür; tersine, migren atakları sırasında %60 oranında artarken trombosit seviyeleri %30 oranında azalır. Bu nedenle, düşük beyin serotonerjik aktivitesi ve düşük interiktal plazma serotonin seviyeleri, migren patogenezinde ve artan yeme dürtüsünde birlikte rol oynayabilir (Eidlitz Markus & Toldo, 2018; Halford, Harrold, Lawton, & Blundell, 2005; Nosedo, Borsook, & Burstein, 2017; Peterlin & Rapoport, 2007).

Oreksin: Obez kişilerde düşük oreksin seviyeleri, migren ataklarına neden olabilen nörojenik inflamasyona karşı artan duyarlılık ile ilişkili olabilir (Chiou et al., 2010; Holland, Akerman, & Goadsby, 2005; Sarchielli et al., 2008).

Adinopektin: Yenilikçi araştırma çalışmalarına dayanan şu anda kabul edilen hipoteze göre, visceral obezite ile ilişkili kronik inflamasyon, adozin difosfat (ADP) üretimini engeller ve böylece migren ile ilişkili inflamasyonu sürdürür (C. Dominguez et al., 2018; Mishra, Gupta, Mishra, Sachan, & Asthana, 2017; Xita et al., 2007).

Leptin: Düşük leptin seviyeleri obezite ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalar migren hastalarında düşük leptin düzeyleri bildirmiştir ve diğerleri yüksek düzeyler veya kontrollerden farklılık göstermediğini belgelemiştir (Guldiken, Guldiken, Demir, Turgut, & Tugrul, 2008; Kitamura, Kanazawa, & Hamada, 2015; Ligong, Jinjin, Chunfu, Congcong, & Xiaojun, 2015).



Şekil 1. Hipotalamusun obezite ve migren üzerindeki etkisi
BioRender kullanılarak oluşturulmuştur

Birincil baş ağrısı ve obezite arasındaki sıklık durumunu ilk olarak Scher ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yürütülen çalışma ile irdelenmiştir. Geçmişe yönelik yürütülen çalışmada takip edilen hastalardan obez olanların normal kilolara kıyasla 5 kat daha fazla; aşırı kilolu olan hastaların ise normal kilolu hastalara kıyasla 3 kat daha fazla kronik baş ağrısı geliştirme riskine sahip oldukları bulunmuştur (Scher et al., 2003). Adolesan grup (5847 kişi) ile yürütülen çalışmada ise baş ağrısı veya migreni olanların, migreni olmayanlara göre aşırı kilolu veya obez olma olasılığının %60 daha fazla olduğunu bulunmuştur (Robberstad et al., 2010). Hem abdominal obezite hem de genel obezite, baş ağrısı gelişimde risk faktörü olarak sayılmış olup yapılan bir çalışmada obezite durumunun, normal vücut ağırlığına sahip insanlara kıyasla migren tanısında %21'lik bir artış sağladığını göstermiştir (Gelaye et al., 2017; Razeghi Jahromi et al., 2019) Obezite, migrenin sıklığını, şiddetini ve süresini de etkilemektedir. Pediatrik popülasyon ile yapılan çalışmada artan beden kütle indeksi (BKİ) ile paralel olarak baş ağrısı parametrelerinde (sıklığı, şiddeti, süresi) artış

gözlemlenmiştir (Bigal, Liberman, & Lipton, 2006; Hershey et al., 2009; Westgate, Israelsen, Jensen, & Eftekhari, 2021). Düşük kalorili bir diyete ek olarak egzersiz ve bilişsel-davranışsal danışmanlık sağlanan 135 kişilik bir ergen popülasyonunda 12 ayın sonunda vücut ağırlığında, BKİ değerinde ve bel çevresindeki anlamlı azalmaya paralel olarak baş ağrısı yoğunluğunda, sıklığında, ve ilaç kullanımında da azalma olduğu görülmüştür (Verrotti et al., 2013). Yapılan araştırmaların neticesinde kilo verme stratejisinin baş ağrısı yaşayan kişilerde uygulanabilir bir yöntem olduğu bildirilmiştir (Razeghi Jahromi et al., 2019).

Bariatrik cerrahi yöntemi ile kilo veriminin sağlandığı araştırmaların özeti Tablo 1’de sunulmuştur. Ayrıca Nutodor ve arkadaşlarının yürüttüğü geçmişe yönelik bir çalışmanın sonucu bariatrik cerrahi uygulanan hastalarda migrenin tekrar edebileceğini göstermiştir (Nudotor et al., 2021). Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği (ASMBS) kılavuzları çocuk ve ergenlerde bariatrik cerrahi yönteminin kullanımındaki şartları yetişkinlere kıyasla çok daha katı şekilde hazırlamıştır. Güvenilirliği tam olarak ispatlanmamasına rağmen bazı ülkelerde pediatrik popülasyona bariatrik cerrahi uygulanmaktadır ancak bu uygulamanın öncesinde ve sonrasında multidisipliner bir ekibin rol alması ve sıkı bir takip sürecinin devamlılığı bir zorunluluk olarak belirtilmiştir (Calcaterra et al., 2021; Janson et al., 2022; Steinhart, Tsao, & Pratt, 2021). Bu gruptaki kilo veriminde davranışsal tedavi ön plana çıkmaktadır (Di Vincenzo et al., 2020).

Tablo 1. Bariatrik Cerrahi Yöntemi ile Kilo Kaybı Yaşayan Migren Hastaları İçeren Çalışmaların Özeti

Yazar, Yıl (kaynak)	Çalışma Tasarımı	Ameliyat Türü	Katılımcı Sayısı	Ülke	Ortalama Başlangıç BKİ değeri	Ortalama BKİ değeri	Takip süresi (hafta)	Sonuç
Bond, D.S., ve ark. (Bond, Vithiananthan, Nash, Thomas, & Wing, 2011)	iletişim dönük gözlemsel	Roux-en-Y gastrik bypass laparoskopik ayarlanabilir gastrik banlama	24 yetişkin	ABD	46.6 kg/m ²	-12 kg/m ²	26	Baş ağrılı gün sayısında, baş ağrısı şiddetinde ve Migren Özartılık Değerlendirme Ölçeği (MIDAS) skorunda azalma
Novack, V., ve ark. (Novack et al., 2011)	iletişim dönük gözlemsel	Mide bandı	29 yetişkin (kadın)	İsrail	42.4 kg/m ²	-8.4 kg/m ²	26	Baş ağrılı gün sayısında, MIDAS skorunda ve migren atak süresinde azalma
Gunay Y., ve ark. (Gunay et al., 2013)	Retrospektif	Roux-en-Y gastrik bypass	81 yetişkin	ABD	48 kg/m ²	-15 kg/m ²	155	Baş ağrısı atak sıklığında, şiddetinde ve ilaç kullanımında azalma
Razeghi Jahromi, S., ve ark. (Razeghi Jahromi et al., 2018)	Prospektif kontrollü	Sleeve gastroktomi	25 yetişkin (kadın)	İran	42.1 kg/m ²	-10.3 kg/m ²	26	Baş ağrılı gün sayısında, baş ağrısı şiddetinde ve atak süresinde azalma

ABD: Amerika Birleşik Devletleri BKİ: Beden Kütle İndeks

3. DİYET MODELLERİ VE BAŞ AĞRISI

3.1. KETOJENİK DİYET VE BAŞ AĞRISI

Ketojenik diyet, metabolizmanın ihtiyacı olan enerjinin yağ asitleri tarafından karşılanmasını esas alarak yüksek yağ, yeterli protein ve düşük karbonhidrat alımı (genellikle <50 g/gün) ile özdeşleşen bir diyet kalıbı olup nörolojik hastalıklarda özellikle epilepside beslenme tedavisi olarak kullanılmaktadır (Torres-Ferrus et al., 2019). Ketojenik diyetin deneysel olarak; kortikal yayılan depresyon, glutamat ve gaba, nöroinflamasyon, oksidatif stres, mitokondriyal serbest radikaller ve beyin metabolizmasında oluşturduğu farklı etkiler ile migren üzerinde olumlu sonuçları olabileceği varsayılmaktadır (Barbanti, Fofi, Aurilia, Egeo, & Caprio, 2017).

Ketojenik diyet ve migren üzerine yapılan çalışmaların sayısı çok azdır bu sayı pediatri popülasyonunda çok daha kısıtlıdır. Migren tanısı almış obez yetişkinler ile yürütülen bir çalışmada düşük kalorili ketojenik diyet ile çok düşük kalorili ketojenik olmayan bir diyet karşılaştırılmıştır. Kısa vadede düşük kalorili ketojenik diyet grubunda diğer gruba göre migren günlerinde ve atak sıklığında azalma meydana gelmiştir (Di Lorenzo et al., 2019). İki farklı vaka çalışmasında da migrenli yetişkinlerde uygulanan ketojenik diyetin olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür (Di Lorenzo et al., 2013; Strahlman, 2006). Çocuk ve ergen popülasyonunda yürütülen çalışmalara odaklanıldığında ise Moavero ve arkadaşları kronik migrenli pediatrik hastalarda (10-18 yaş aralığında) ketojenik diyetin (Ketojenik diyet oranı 1:1) etkinliği ve güvenliği değerlendiren 16 kişilik bir çalışma yürütmüş. Hastaların yarısında baş ağrılarında %50'den daha az azalma gözlenmiş. Ayrıca katılımcılardan 2'sinde ketojenik diyetin etkinliğinin geçici olarak saptanmış ve sonuç olarak ketojenik diyetin bu hasta grubunda önerilmesi için yeterli kanıt olmadığı bulunmuş (Moavero et al., 2020). Farklı bir çalışma ise yaşları 12-17 arasında değişen 16 katılımcının, diyet müdahalesi öncesi ve ketojenik diyete (Ketojenik diyet oranı 3:1) başladıktan 1, 2 ve 3 ay sonra migren atak sıklığı ve diyetin klinik etkisi değerlendirilmiş. Çalışmanın 3 aylık süresini toplam 6 katılımcı tamamlamış ve hiç birinde baş ağrısı tamamen geçmemiş. 3 hastada %75'den fazla azalma, 3 hastada da %50'den fazla bir azalma gözlenmiş (Farkas et al., 2014). Ketojenik diyetin bir türü olan modifiye atkins diyetini baz alan bir çalışmada ise 3 aylık tedaviyi 8 çocuktan 3'ü tamamlamış olup İki katılımcının Pediatrik migren özürülük ölçeği (PedMIDAS) puanlarında > %50'lik bir düşüşle baş ağrısı şiddetinde iyileşmeler göstermiş. Her ikisi de 3

ay sonra diyete devam etmiş. Diğer katılımcı ise toplam 5 ay diyete uyduktan sonra baş ağrılarının düzeldiğini bildirerek diyeti bırakmış (Kossoff, Huffman, Turner, & Gladstein, 2010)

3.2. AKDENİZ DİYETİ VE BAŞ AĞRISI

Ancel Keys tarafından 1960'lı yıllarda çeşitli Akdeniz ülkelerinde gözlenen diyet modeli Akdeniz diyeti olarak tanımlanmıştır. Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Örgütü (UNESCO) tarafından 2010 yılında 'insanlığın somut olmayan kültürel bir mirası' olarak tanımlanan Akdeniz diyeti; bitkisel besinler (tam tahıllar, meyveler, sebzeler, kuru baklagiller, zeytin, sert kabuklu yemişler ve yağlı tohumlar) bakımından zengin olan; yüksek ve orta derecede balık ve deniz ürünleri alımının; orta derecede yumurta, kümes hayvanları ve süt ürünleri (yoğurt ve peynir) tüketiminin; düşük kırmızı et tüketiminin ve orta derecede alkol alımının (çoğunlukla yemek sırasında şarap) olduğu bir diyet modeli olarak tanımlanmaktadır (Bach-Faig et al., 2011; Martinez-Gonzalez & Sanchez-Villegas, 2004; Urquiaga, Echeverria, Dussallant, & Rigotti, 2017). Akdeniz tipi beslenmeye uyumu değerlendirmek amacı ile Martinez- Gonzalez ve arkadaşları bir ölçek geliştirmiştir (Martinez-Gonzalez et al., 2012). Aynı amaç ile çocuk ve ergen popülasyonu için ise Majem ve arkadaşları bir ölçek geliştirmiştir (Serra-Majem et al., 2004). Akdeniz diyeti demans, depresyon, bilişsel gerileme, diyabet, çeşitli kanser türleri, metabolik sendrom, kemik hastalıkları gibi farklı hastalık gruplarında da olumlu sonuçlara ulaşması ile beraber sağlıklı bir beslenme modeli olarak kabul görmüştür (Bamia et al., 2013; Benetou et al., 2013; L. J. Dominguez, Barbagallo, Munoz-Garcia, Godos, & Martinez-Gonzalez, 2019; L. J. Dominguez et al., 2015; Haring et al., 2016; Link et al., 2013; Salas-Salvado et al., 2014; Singh et al., 2014; Sofi, Macchi, Abbate, Gensini, & Casini, 2014). İran'da migrenli yetişkinler ile yürütülen çalışmada Akdeniz diyetine bağlılık oranları ile baş ağrısı etki testi arasındaki ilişki irdelenmiştir. Bireylerden alınan besin sıklığı formu ve Akdeniz diyet puanına göre sınıflandırılmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda diyete bağlılık oranı yüksek olan bireylerin migren atan sıklığında ve süresinde azalmaya ek olarak baş ağrısı etki testinde de azalmalar meydana gelmiştir (Arab, Khorvash, Karimi, Hadi, & Askari, 2023). Türkiye'de ise 80 yetişkin ile yapılan çalışmada katılımcıların besin alımları değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın bir çıktısı olarak Akdeniz diyetine uyum arttıkça migren atak sıklığında, şiddetinde ve migren özürüllük puanlarında azalmaların meydana geldiği bulunmuştur (Bakirhan et al., 2022).

Pediyatrik popülasyonda Akdeniz diyeti ile baş ağrısı parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sayıca oldukça azdır. Akdeniz diyetinin ana bileşeni zeytinyağıdır bunu baz alarak 23 ergen ile 2 ay boyunca çift kör çapraz bir çalışma yürütülmüştür. Katılımcılar balık yağı ve zeytinyağı tedavisi olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonunda her iki grupta da baş ağrısı şiddetinde, sıklığında ve süresinde başlangıca göre anlamlı azalmalar meydana gelmiştir ancak bu azalmalar iki grup arasında farklı bulunamamıştır (Harel et al., 2002). Çocuklarda baş ağrısında diyet yönetimini için en doğru ve kapsamlı yaklaşım olarak bilinen tetikleyici veya alerjen besinlerden kaçınarak diyetisyen kontrolünde Akdeniz tipi beslenmenin olduğu belirtilmiştir (Erlichman et al., 2016).

3.3. HİPERTANSİYONU ÖNLEMELİK İÇİN DİYET YAKLAŞIMLARI VE BAŞ AĞRISI

Hipertansiyonu önlemek için diyet yaklaşımları (DASH) diyeti 1990'larda ortaya çıkmıştır. 1992'de Ulusal Sağlık Enstitüsü, belirli diyet müdahalelerinin hipertansiyon tedavisinde yararlı olup olmadığını belirlemek amacıyla farklı çalışmalar yürütülmüştür (Challa, Ameer, & Uppaluri, 2022). Bu çalışmalar yalnızca diyet müdahalesinin tek başına sistolik kan basıncını yaklaşık 6 ila 11 mm Hg azaltabileceğini ortaya çıkarmışlardır (Al-Solaiman et al., 2010; Filippou et al., 2020; Sacks et al., 2001). Bu sonuçlara dayanarak, bazı durumlarda DASH, yaşam tarzı değişikliği ile birlikte birinci basamak farmakolojik tedavi olarak savunulmuştur (Challa et al., 2022; Lari et al., 2021). DASH, sebze ve meyvelerin, yağsız et ve süt ürünlerinin tüketimini teşvik etmektedir. Bunun yanı sıra diyet ile mikro besin dengesini sağlamakta ve sodyum alımının günde 1500 mg'ın altına düşürmeyi hedeflemektedir. Tüketilecek besinlerin taze olmasının yanı sıra minimum düzeyde işlenmiş olması gerektiği de diyetin kapsamında vurgulanmaktadır (Challa et al., 2022).

Epizodik migren tanısı alan 266 yetişkin kadının katıldığı bir çalışmada DASH diyetine bağlılığın artması ile her atakta daha düşük Görsel Analog Skala (VAS) skorları ve baş ağrısı süresi üzerinde anlamlı bir etki bulunmasına rağmen MIDAS skorlarında anlamlı bir fark görülmemiştir (Mirzababaei et al., 2020). Migrenli yetişkinlerde DASH diyetinin oksidatif stres ve klinik indeksler üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmanın bir çıktısı olarak diyete bağlılığın baş ağrısı sıklığı, süresi ve şiddeti dahil olmak üzere daha iyi klinik semptomlara çevrildiği bulunmuştur (Arab, Khorvash, Karimi, Heidari, & Askari, 2022). Ancak farklı bir çalışmada DASH diyeti

ve kontrol grubuna ek olarak üç farklı sodyum (Na) seviyesine (sırası ile; 150 mmol Na, 100 mmol Na, 50 mmol Na ve 2100 kcal) sahip bir beslenme düzeni planlanmıştır. Bu çalışmanın sonunda DASH diyeti ve kontrol grubu arasında baş ağrısı parametrelerinde bir fark bulunmazken sodyum alımının azalması ile baş ağrısı riskinin azalmasının paralel olduğu sonucuna varılmıştır (Amer et al., 2014). Türkiye’de yakın zamanda yürütülen bir çalışmada ise diyet kalitesini belirlemek için Sağlıklı Beslenme İndeksi-2010 kullanılmış olup Diyet kalıplarını tanımlamak için DASH diyeti uyum ölçeği ve Akdeniz Diyet Uyum Taraması yapılmıştır. DASH diyetinde özelinde bulunan sonuç ise uyum ölçeği puanı düşük olan bireyler daha şiddetli ve sık ataklar geçirdikleridir ayrıca atak şiddeti ile DASH diyeti uyum ölçeği puanları arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur (Bakirhan et al., 2022).

DASH diyetinin çocuk ve ergen popülasyonundaki etkisini inceleyen bir çalışmada henüz literatürde bulunmamaktadır.

3.4. ELİMİNASYON DİYETİ VE BAŞ AĞRISI

Besin eliminasyon diyeti alerjik reaksiyon oluşturduğu düşünülen besinin en az 21 gün diyetten tamamen çıkartılmasına denilmektedir. Doğru alerjen veya alerjenlerin saptanabilmesine ve hastanın alerjen olduğu düşünülen besinin tüm formlarını diyetten tamamen çıkartabilmesine bağlı olarak başarısı değişebilmektedir (Agata, Kondo, Fukutomi, Shinoda, & Orii, 1993). Baş ağrısı yaşayan kişilerde tetikleyici diyet öğelerini belirlemek için, bir kişinin bir diyet tetikleyicisine maruz kaldığında yüksek sıklıkta baş ağrısı veya migren fark ettiği ve sonuç olarak bundan kaçındığı kişisel bir yaklaşım benimsenebilir (Gazerani, 2020). Belirli bir yiyeceğe maruz kalmak her zaman baş ağrısını tetiklemeyebilir ve yiyeceğin miktarı veya maruz kalma süresi, sonucu büyük ölçüde etkileyebilir (Martin & Vij, 2016). Bir besinin tetikleyici olarak tanımlamak zordur ve önerilen standart maruziyetten sonraki bir gün içinde vakaların ≥ 50 'sinde baş ağrısının meydana gelmesidir. Bir hastada birden fazla tetikleyici faktör bulunabilir ve özellikle bazı faktörler birbirini güçlendirebileceğinden tek bir tetikleyicinin tanımlanması zor olabilmektedir (Gazerani, 2020; Martin & Vij, 2016). Gıda-migren arasındaki atağı başlatan mekanizma olarak 'amin hipotezi', "alerjik" mekanizma veya histamin/Nitrik Oksit vazodilatasyon öne sürülmüştür ancak yeterli kanıt yoktur (Finocchi & Sivori, 2012).

Migren ataklarını; çikolata, turunçgiller, fındık, dondurma, domates, süt ürünleri, mayalı ürünler, peynir, yumurta, alkollü içecekler, kahve,

kafein, monosodyum glutamat, histamin, tiramin, feniletilamin, nitritler, aspartam, gluten gibi besinlerin tetikleyebileceği belirtilmiştir. (Martin & Vij, 2016). Ancak bu besinler üzerinde yürütülen çalışmalar farklı sonuçlara varmıştır (D'Andrea et al., 2013; Finocchi & Sivori, 2012; Fukui et al., 2008; Marcus, Scharff, Turk, & Gourley, 1997; Peris et al., 2017; Razeghi Jahromi et al., 2019; Shapiro, 2008). Aurasız migren tanısı alan 50 yetişkin ile yürütülen randomize kontrollü bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış ve hastaların belirttikleri tetikleyici besinler her iki grup için yasaklanmıştır. Gruplar arasındaki fark sadece bir grubun daha sıkı bir diyet tabii tutulmasıdır. Çalışmanın sonunda her iki grupta da diyet uygulamadan önceki döneme göre aylık atak sıklığı, atak süresi ve atak şiddetinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı bulunmuştur (Ozon, Karadas, & Ozge, 2018). Yaşlı popülasyon ile yakın zamanda yapılan çalışmada tetikleyici olabilecek besinlerin elimine edilmesi ile atak sıklığı, atak süresi, ağrı şiddeti ve baş ağrısına bağlı ilaç kullanım sayılarında anlamlı azalmalar gözlenmiştir (Ozon & Karadas, 2021). Farklı çalışmalarda immünoglobulin G (IgG) düzeyi yüksek olan besinleri hastaların beslenme rutinlerinden çıkardıklarında beslenme rutinine devam eden hastalara kıyasla daha az atak sayısı, süresi ve şiddeti ile baş ağrısına bağlı ilaç alımında azalma yaşadıkları gözlenmiştir (Alpay et al., 2010; Arroyave Hernandez, Echavarria Pinto, & Hernandez Montiel, 2007; Aydinlar et al., 2013). Ancak Mitchell ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada katılımcıları IgG eliminasyon diyetinin gerçekten uygulandığı ve katılımcıların IgG eliminasyon diyetinin uyguladıklarını sandığı iki gruba ayırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda ise 4. Haftada baş ağrılı gün sayısı, şiddeti ve süresinde azalma görülse de 12. Haftanın sonunda gruplar arasında bir fark gözlenmemiştir (Mitchell et al., 2011). Histaminin elimine edildiği diyetdeki sonuç ise 28 yetişkin hastadan 19'unda baş ağrısı ataklarında %50 veya daha fazla düşüşün yanı sıra analjezik ilaç tüketiminin de önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (Wantke, Gotz, & Jarisch, 1993).

Yakın zamanda çocuk ve ergen popülasyonunda eliminasyon diyetinin etkinliğini araştıran bir çalışma bulunmamıştır. Geçmiş zamanda yürütülen iki farklı çalışmanın sonuçları ise çelişkilidir. Egger ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışma sonucunda çocukların %93'ünde, tetikleyici besinlerin ortadan kaldırılması, migrende tam veya belirgin iyileşmeye yol açtığı gözlenmiştir (Egger, Carter, Wilson, Turner, & Soothill, 1983). Diğer çalışmada ise kontrol ve diyet grubunun baş ağrısı çıktıları açısından farklarının olmadığı bulunmuştur (Salfield et al., 1987).

SONUÇ

Baş ağrısı her ne kadar yetişkinlerin sorunu olarak görünse de bundan şikayetçi olan çocuk ve adölesan sayısı göz ardı edilemeyecek kadar fazladır. Beslenmenin farklı yollar üzerinden baş ağrısı gelişimine neden olabileceği çeşitli çalışmalar ile kanıtlanmaya çalışılmıştır. Yetişkin bireylerde yapılan beslenme yaklaşımları çalışmaları literatürde az da olsa bulunmakta iken çocuk ve adölesan popülasyonu için beslenme kalıplarının baş ağrısı üzerindeki etkisini araştıran çalışma sayısı yok denecek kadar azdır ve bu nedenle otoriteler tarafından birincil baş ağrısı yaşayan çocuk ve adölesanlar için önerilen bir diyet modeli bulunmamaktadır. Diyet modellerinin birincil baş ağrısından şikayetçi olan çocuk ve adölesanlarda etkinliğini araştıran çalışmaların geliştirilmesi literatürdeki eksikliğin kapatılmasında büyük önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

- Agata, H., Kondo, N., Fukutomi, O., Shinoda, S., & Orii, T. (1993). Effect of elimination diets on food-specific IgE antibodies and lymphocyte proliferative responses to food antigens in atopic dermatitis patients exhibiting sensitivity to food allergens. *J Allergy Clin Immunol*, *91*(2), 668-679. doi:10.1016/0091-6749(93)90273-i
- Al-Solaiman, Y., Jesri, A., Mountford, W. K., Lackland, D. T., Zhao, Y., & Egan, B. M. (2010). DASH lowers blood pressure in obese hypertensives beyond potassium, magnesium and fibre. *Journal of human hypertension*, *24*(4), 237-246.
- Alpay, K., Ertas, M., Orhan, E. K., Ustay, D. K., Lieners, C., & Baykan, B. (2010). Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalalgia*, *30*(7), 829-837. doi:10.1177/0333102410361404
- Amer, M., Woodward, M., & Appel, L. J. (2014). Effects of dietary sodium and the DASH diet on the occurrence of headaches: results from randomised multicentre DASH-Sodium clinical trial. *BMJ Open*, *4*(12), e006671. doi:10.1136/bmjopen-2014-006671
- Andreeva, V. A., Szabo de Edelenyi, F., Druesne-Pecollo, N., Touvier, M., Hercberg, S., & Galan, P. (2018). Macronutrient Intake in Relation to Migraine and Non-Migraine Headaches. *Nutrients*, *10*(9). doi:10.3390/nu10091309
- Arab, A., Khorvash, F., Karimi, E., Hadi, A., & Askari, G. (2023). Associations between adherence to Mediterranean dietary pattern and frequency, duration, and severity of migraine headache: A cross-sectional study. *Nutr Neurosci*, *26*(1), 1-10. doi:10.1080/1028415X.2021.2009162
- Arab, A., Khorvash, F., Karimi, E., Heidari, Z., & Askari, G. (2022). The effects of the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on oxidative stress and clinical indices of migraine patients: a randomized controlled trial. *Nutr Neurosci*, *25*(11), 2259-2268. doi:10.1080/1028415X.2021.1954294

- Arab, A., Mehrabani, S., Moradi, S., & Amani, R. (2019). The association between diet and mood: A systematic review of current literature. *Psychiatry Res*, 271, 428-437. doi:10.1016/j.psychres.2018.12.014
- Arroyave Hernandez, C. M., Echavarria Pinto, M., & Hernandez Montiel, H. L. (2007). Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults. *Rev Alerg Mex*, 54(5), 162-168. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18693538>
- Aydinlar, E. I., Dikmen, P. Y., Tiftikci, A., Saruc, M., Aksu, M., Gunsoy, H. G., & Tozun, N. (2013). IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome. *Headache*, 53(3), 514-525. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02296.x
- Bach-Faig, A., Berry, E. M., Lairon, D., Reguant, J., Trichopoulou, A., Dernini, S., . . . Mediterranean Diet Foundation Expert, G. (2011). Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*, 14(12A), 2274-2284. doi:10.1017/S1368980011002515
- Bakirhan, H., Yildiran, H., & Uyar Cankay, T. (2022). Associations between diet quality, DASH and Mediterranean dietary patterns and migraine characteristics. *Nutr Neurosci*, 25(11), 2324-2334. doi:10.1080/1028415X.2021.1963065
- Bamia, C., Lagiou, P., Buckland, G., Grioni, S., Agnoli, C., Taylor, A. J., . . . Trichopoulou, A. (2013). Mediterranean diet and colorectal cancer risk: results from a European cohort. *Eur J Epidemiol*, 28(4), 317-328. doi:10.1007/s10654-013-9795-x
- Barbanti, P., Fofi, L., Aurilia, C., Egeo, G., & Caprio, M. (2017). Ketogenic diet in migraine: rationale, findings and perspectives. *Neurol Sci*, 38(Suppl 1), 111-115. doi:10.1007/s10072-017-2889-6
- Barmherzig, R., & Rajapakse, T. (2021). Nutraceuticals and Behavioral Therapy for Headache. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 21(7), 33. doi:10.1007/s11910-021-01120-3
- Benetou, V., Orfanos, P., Pettersson-Kymmer, U., Bergstrom, U., Svensson, O., Johansson, I., . . . Trichopoulou, A. (2013). Mediterranean diet and incidence of hip fractures in a European cohort. *Osteoporos Int*, 24(5), 1587-1598. doi:10.1007/s00198-012-2187-3

- Bigal, M. E., Liberman, J. N., & Lipton, R. B. (2006). Obesity and migraine: a population study. *Neurology*, 66(4), 545-550. doi:10.1212/01.wnl.0000197218.05284.82
- Bond, D. S., Vithiananthan, S., Nash, J. M., Thomas, J. G., & Wing, R. R. (2011). Improvement of migraine headaches in severely obese patients after bariatric surgery. *Neurology*, 76(13), 1135-1138. doi:10.1212/WNL.0b013e318212ab1e
- Bravaccio, C., Terrone, G., Rizzo, R., Gulisano, M., Tosi, M., Curatolo, P., & Emberti Gialloreti, L. (2020). Use of nutritional supplements based on melatonin, tryptophan and vitamin B6 (Melamil Tripto(R)) in children with primary chronic headache, with or without sleep disorders: a pilot study. *Minerva Pediatric*, 72(1), 30-36. doi:10.23736/S0026-4946.19.05533-6
- Bray, G. A. (2005). Drug Insight: appetite suppressants. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2(2), 89-95. doi:10.1038/ncpgasthep0092
- Calcaterra, V., Cena, H., Pelizzo, G., Porri, D., Regalbuto, C., Vinci, F., . . . Stanford, F. C. (2021). Bariatric Surgery in Adolescents: To Do or Not to Do? *Children*, 8(6), 453. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2227-9067/8/6/453>
- Camboim Rockett, F., Castro, K., Rossoni de Oliveira, V., da Silveira Perla, A., Fagundes Chaves, M. L., & Schweigert Perry, I. D. (2012). Perceived migraine triggers: do dietary factors play a role? *Nutr Hosp*, 27(2), 483-489. doi:10.1590/S0212-16112012000200020
- Chai, N. C., Bond, D. S., Moghekar, A., Scher, A. I., & Peterlin, B. L. (2014). Obesity and headache: Part II--potential mechanism and treatment considerations. *Headache*, 54(3), 459-471. doi:10.1111/head.12297
- Challa, H. J., Ameer, M. A., & Uppaluri, K. R. (2022). DASH Diet To Stop Hypertension. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- Cheraghi, F., Shamsaei, F., Fayyazi, A., Molaeei Yeganeh, F., & Roshanaei, G. (2018). Comparison of the Quality of Sleep and Intensity of Headache between Migraine, Tension Headache, and Healthy Children. *Iran J Child Neurol*, 12(4), 45-54. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30279708>

- Chiou, L. C., Lee, H. J., Ho, Y. C., Chen, S. P., Liao, Y. Y., Ma, C. H., . . . Wang, S. J. (2010). Orexins/hypocretins: pain regulation and cellular actions. *Curr Pharm Des*, 16(28), 3089-3100. doi:10.2174/138161210793292483
- Coppola, A., & Diano, S. (2007). Hormonal regulation of the arcuate nucleus melanocortin system. *Front Biosci*, 12, 3519-3530. doi:10.2741/2331
- Çalık, M., Aktaş, M. S., ÇeÇen, E., Pişkin, I. E., Ayaydın, H., Örnek, Z., . . . Ay, H. (2018). The association between serum vitamin B(12) deficiency and tension-type headache in Turkish children. *Neurol Sci*, 39(6), 1009-1014. doi:10.1007/s10072-018-3286-5
- Çelik, E., Anık, A., & Ayanoğlu, M. (2021). Neutrophil-lymphocyte Ratio and Serum Ferritin, Folate, Vitamin B12 and 25-hydroxyvitamin D Levels in Children and Adolescents with Primary Headaches. *Meandros Medical and Dental Journal*, 22(2), 203.
- D'Andrea, G., D'Amico, D., Bussone, G., Bolner, A., Aguggia, M., Saracco, M. G., . . . Perini, F. (2013). The role of tyrosine metabolism in the pathogenesis of chronic migraine. *Cephalalgia*, 33(11), 932-937. doi:10.1177/0333102413480755
- Dalton, K., & Dalton, M. E. (1979). Food intake before migraine attacks in children. *J R Coll Gen Pract*, 29(208), 662-665. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/544807>
- Dao, J. M., & Qubty, W. (2018). Headache Diagnosis in Children and Adolescents. *Curr Pain Headache Rep*, 22(3), 17. doi:10.1007/s11916-018-0675-7
- Das, R., & Qubty, W. (2021). Retrospective Observational Study on Riboflavin Prophylaxis in Child and Adolescent Migraine. *Pediatr Neurol*, 114, 5-8. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.09.009
- Denuelle, M., Fabre, N., Payoux, P., Chollet, F., & Geraud, G. (2007). Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*, 47(10), 1418-1426. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00776.x
- Di Lorenzo, C., Curra, A., Sirianni, G., Coppola, G., Bracaglia, M., Cardillo, A., . . . Pierelli, F. (2013). Diet transiently improves migraine in two twin sisters: possible role of ketogenesis? *Funct Neurol*, 28(4), 305-308. doi:10.11138/FNeur/2013.28.4.305

- Di Lorenzo, C., Pinto, A., Ienca, R., Coppola, G., Sirianni, G., Di Lorenzo, G., . . . Pierelli, F. (2019). A Randomized Double-Blind, Cross-Over Trial of very Low-Calorie Diet in Overweight Migraine Patients: A Possible Role for Ketones? *Nutrients*, *11*(8). doi:10.3390/nu11081742
- Di Vincenzo, A., Beghetto, M., Vettor, R., Tana, C., Rossato, M., Bond, D. S., & Pagano, C. (2020). Effects of Surgical and Non-surgical Weight Loss on Migraine Headache: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*, *30*(6), 2173-2185. doi:10.1007/s11695-020-04429-z
- Dominguez, C., Vieites-Prado, A., Perez-Mato, M., Sobrino, T., Rodriguez-Osorio, X., Lopez, A., . . . Leira, R. (2018). Role of adipocytokines in the pathophysiology of migraine: a cross-sectional study. *Cephalalgia*, *38*(5), 904-911.
- Dominguez, L. J., Barbagallo, M., Munoz-Garcia, M., Godos, J., & Martinez-Gonzalez, M. A. (2019). Dietary Patterns and Cognitive Decline: key features for prevention. *Curr Pharm Des*, *25*(22), 2428-2442. doi:10.2174/1381612825666190722110458
- Dominguez, L. J., Bes-Rastrollo, M., Basterra-Gortari, F. J., Gea, A., Barbagallo, M., & Martinez-Gonzalez, M. A. (2015). Association of a Dietary Score with Incident Type 2 Diabetes: The Dietary-Based Diabetes-Risk Score (DDS). *PLoS One*, *10*(11), e0141760. doi:10.1371/journal.pone.0141760
- Donmez, A., Orun, E., & Sonmez, F. M. (2018). Vitamin D status in children with headache: A case-control study. *Clin Nutr ESPEN*, *23*, 222-227. doi:10.1016/j.clnesp.2017.09.010
- Egger, J., Carter, C. M., Wilson, J., Turner, M. W., & Soothill, J. F. (1983). Is migraine food allergy? A double-blind controlled trial of oligoantigenic diet treatment. *Lancet*, *2*(8355), 865-869. doi:10.1016/s0140-6736(83)90866-8
- Eidlitz Markus, T., & Toldo, I. (2018). Obesity and Migraine in Childhood. *Curr Pain Headache Rep*, *22*(6), 42. doi:10.1007/s11916-018-0696-2
- Erlichman, J., Hall, A., Dean, A., Godwin, B., & Mascarenhas, M. (2016). Integrative Nutrition for Pediatrics. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, *46*(6), 165-171. doi:10.1016/j.cppeds.2015.12.007

- Farkas, M. K., Mak, E., Richter, E., & Farkas, V. (2014). *EHMTI-0336. Metabolic diet therapy in the prophylactic treatment of migraine headache in adolescents by using ketogenic diet*: J Headache Pain. 2014;15(Suppl 1):G9. doi: 10.1186/1129-2377-15-S1-G9. Epub 2014 Sep 18.
- Filippou, C. D., Tsioufis, C. P., Thomopoulos, C. G., Mihos, C. C., Dimitriadis, K. S., Sotiropoulou, L. I., . . . Tousoulis, D. M. (2020). Dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and blood pressure reduction in adults with and without hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Advances in nutrition, 11*(5), 1150-1160.
- Finocchi, C., & Sivori, G. (2012). Food as trigger and aggravating factor of migraine. *Neurol Sci, 33 Suppl 1*, S77-80. doi:10.1007/s10072-012-1046-5
- Fukui, P. T., Goncalves, T. R., Strabelli, C. G., Lucchino, N. M., Matos, F. C., Santos, J. P., . . . Peres, M. F. (2008). Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr, 66*(3A), 494-499. doi:10.1590/s0004-282x2008000400011
- Gazerani, P. (2020). Migraine and Diet. *Nutrients, 12*(6). doi:10.3390/nu12061658
- Gelaye, B., Sacco, S., Brown, W. J., Nitchie, H. L., Ornello, R., & Peterlin, B. L. (2017). Body composition status and the risk of migraine: A meta-analysis. *Neurology, 88*(19), 1795-1804. doi:10.1212/WNL.00000000000003919
- Grewal, P., & Smith, J. H. (2017). When Headache Warns of Homeostatic Threat: the Metabolic Headaches. *Curr Neurol Neurosci Rep, 17*(1), 1. doi:10.1007/s11910-017-0714-5
- Guldiken, B., Guldiken, S., Demir, M., Turgut, N., & Tugrul, A. (2008). Low leptin levels in migraine: a case control study. *Headache, 48*(7), 1103-1107. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01152.x
- Gunay, Y., Jamal, M., Capper, A., Eid, A., Heitshusen, D., & Samuel, I. (2013). Roux-en-Y gastric bypass achieves substantial resolution of migraine headache in the severely obese: 9-year experience in 81 patients. *Surg Obes Relat Dis, 9*(1), 55-62. doi:10.1016/j.soard.2012.01.009

- Hajjarzadeh, S., Mahdavi, R., Shalilahmadi, D., & Nikniaz, Z. (2020). The association of dietary patterns with migraine attack frequency in migrainous women. *Nutr Neurosci*, 23(9), 724-730. doi:10.1080/1028415X.2018.1550890
- Halford, J. C., Harrold, J. A., Lawton, C. L., & Blundell, J. E. (2005). Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Curr Drug Targets*, 6(2), 201-213. doi:10.2174/1389450053174550
- Harel, Z., Gascon, G., Riggs, S., Vaz, R., Brown, W., & Exil, G. (2002). Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of recurrent migraines in adolescents. *J Adolesc Health*, 31(2), 154-161. doi:10.1016/s1054-139x(02)00349-x
- Haring, B., Crandall, C. J., Wu, C., LeBlanc, E. S., Shikany, J. M., Carbone, L., . . . Wassertheil-Smoller, S. (2016). Dietary Patterns and Fractures in Postmenopausal Women: Results From the Women's Health Initiative. *JAMA Intern Med*, 176(5), 645-652. doi:10.1001/jamainternmed.2016.0482
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia*, 38(1), 1-211. doi:10.1177/0333102417738202
- Hering-Hanit, R., & Gadoth, N. (2003). Caffeine-induced headache in children and adolescents. *Cephalalgia*, 23(5), 332-335. doi:10.1046/j.1468-2982.2003.00576.x
- Hershey, A. D., Powers, S. W., Nelson, T. D., Kabbouche, M. A., Winner, P., Yonker, M., . . . American Headache Society Pediatric Adolescent, S. (2009). Obesity in the pediatric headache population: a multicenter study. *Headache*, 49(2), 170-177. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01232.x
- Holland, P. R., Akerman, S., & Goadsby, P. J. (2005). Orexin 1 receptor activation attenuates neurogenic dural vasodilation in an animal model of trigeminovascular nociception. *J Pharmacol Exp Ther*, 315(3), 1380-1385. doi:10.1124/jpet.105.090951
- Janson, A., Järholm, K., Sjögren, L., Dahlgren, J., Beamish, A. J., Gronowitz, E., & Olbers, T. (2022). Metabolic and Bariatric Surgery

- in Adolescents: For Whom, When, and How? *Hormone Research in Paediatrics*, 1-11.
- Kant, A. K. (2010). Dietary patterns: biomarkers and chronic disease risk. *Appl Physiol Nutr Metab*, 35(2), 199-206. doi:10.1139/H10-005
- Khorsha, F., Mirzababaei, A., Togha, M., & Mirzaei, K. (2020). Association of drinking water and migraine headache severity. *J Clin Neurosci*, 77, 81-84. doi:10.1016/j.jocn.2020.05.034
- Khorsha, F., Mirzababaei, A., Togha, M., & Mirzaei, K. (2021). Association of dietary diversity score (DDS) and migraine headache severity among women. *Neurol Sci*, 42(8), 3403-3410. doi:10.1007/s10072-020-04982-6
- Kilic, B., & Kilic, M. (2019). Evaluation of Vitamin D Levels and Response to Therapy of Childhood Migraine. *Medicina (Kaunas)*, 55(7). doi:10.3390/medicina55070321
- Kitamura, E., Kanazawa, N., & Hamada, J. (2015). Hyperleptinemia increases the susceptibility of the cortex to generate cortical spreading depression. *Cephalalgia*, 35(4), 327-334. doi:10.1177/0333102414540813
- Kossoff, E. H., Huffman, J., Turner, Z., & Gladstein, J. (2010). Use of the modified Atkins diet for adolescents with chronic daily headache. *Cephalalgia*, 30(8), 1014-1016. doi:10.1111/j.1468-2982.2009.02016.x
- Krogh, A. B., Larsson, B., & Linde, M. (2015). Prevalence and disability of headache among Norwegian adolescents: A cross-sectional school-based study. *Cephalalgia*, 35(13), 1181-1191. doi:10.1177/0333102415573512
- Langdon, R., & DiSabella, M. T. (2017). Pediatric Headache: An Overview. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 47(3), 44-65. doi:10.1016/j.cppeds.2017.01.002
- Lari, A., Sohoulı, M. H., Fatahi, S., Cerqueira, H. S., Santos, H. O., Pourrajab, B., . . . Rahideh, S. T. (2021). The effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on metabolic risk factors in patients with chronic disease: A systematic review and meta-analysis

- of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 31(10), 2766-2778. doi:10.1016/j.numecd.2021.05.030
- Ligong, Z., Jinjin, Q., Chunfu, C., Congcong, L., & Xiaojun, D. (2015). Effect of Obesity and Leptin Level on Migraineurs. *Med Sci Monit*, 21, 3270-3274. doi:10.12659/msm.894666
- Link, L. B., Canchola, A. J., Bernstein, L., Clarke, C. A., Stram, D. O., Ursin, G., & Horn-Ross, P. L. (2013). Dietary patterns and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. *Am J Clin Nutr*, 98(6), 1524-1532. doi:10.3945/ajcn.113.061184
- Marcus, D. A., Scharff, L., Turk, D., & Gourley, L. M. (1997). A double-blind provocative study of chocolate as a trigger of headache. *Cephalalgia*, 17(8), 855-862; discussion 800. doi:10.1046/j.1468-2982.1997.1708855.x
- Martin, V. T., & Vij, B. (2016). Diet and Headache: Part 1. *Headache*, 56(9), 1543-1552. doi:10.1111/head.12953
- Martinez-Gonzalez, M. A., Garcia-Arellano, A., Toledo, E., Salas-Salvado, J., Buil-Cosiales, P., Corella, D., . . . Investigators, P. S. (2012). A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. *PLoS One*, 7(8), e43134. doi:10.1371/journal.pone.0043134
- Martinez-Gonzalez, M. A., & Sanchez-Villegas, A. (2004). The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur J Epidemiol*, 19(1), 9-13. doi:10.1023/b:ejep.0000013351.60227.7b
- McAbee, G. N., Morse, A. M., & Assadi, M. (2016). Pediatric Aspects of Headache Classification in the International Classification of Headache Disorders-3 (ICHD-3 beta version). *Curr Pain Headache Rep*, 20(1), 7. doi:10.1007/s11916-015-0537-5
- Menon, S., Lea, R. A., Ingle, S., Sutherland, M., Wee, S., Haupt, L. M., . . . Griffiths, L. R. (2015). Effects of dietary folate intake on migraine disability and frequency. *Headache*, 55(2), 301-309. doi:10.1111/head.12490
- Milde-Busch, A., Blaschek, A., Borggrafe, I., Heinen, F., Straube, A., & von Kries, R. (2010). Associations of diet and lifestyle with headache in

- high-school students: results from a cross-sectional study. *Headache*, 50(7), 1104-1114. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01706.x
- Mirzababaei, A., Khorsha, F., Togha, M., Yekaninejad, M. S., Okhovat, A. A., & Mirzaei, K. (2020). Associations between adherence to dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and migraine headache severity and duration among women. *Nutr Neurosci*, 23(5), 335-342. doi:10.1080/1028415X.2018.1503848
- Mishra, S., Gupta, V., Mishra, S., Sachan, R., & Asthana, A. (2017). Serum level of orexin-A, leptin, adiponectin and insulin in north Indian obese women. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11, S1041-S1043.
- Mitchell, N., Hewitt, C. E., Jayakody, S., Islam, M., Adamson, J., Watt, I., & Torgerson, D. J. (2011). Randomised controlled trial of food elimination diet based on IgG antibodies for the prevention of migraine like headaches. *Nutr J*, 10, 85. doi:10.1186/1475-2891-10-85
- Moavero, R., Elia, D., Dionisi Vici, C., Papetti, L., Ferilli, M., & Ursitti, F. (2020). Ketogenic Diet in Pediatric Patients with Chronic Migraine. *Abstract SISC*.
- Moschiano, F., D'Amico, D., Ramusino, M. C., & Micieli, G. (2013). The role of diet and lifestyle in adolescents with headache: a review. *Neurol Sci*, 34 Suppl 1, S187-190. doi:10.1007/s10072-013-1414-9
- Moskatel, L. S., & Zhang, N. (2022). Migraine and Diet: Updates in Understanding. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 22(6), 327-334. doi:10.1007/s11910-022-01195-6
- Nalçacıoğlu, H., & Şenbil, N. (2019). Okul Çağı Çocuklarında Migren ve Episodik Gerilim Tipi Baş ağrısı: Prevalans ve Karşılaştırmalı Klinik Bulgular. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 5(3), 453-459.
- Neut, D., Fily, A., Cuvellier, J. C., & Vallee, L. (2012). The prevalence of triggers in paediatric migraine: a questionnaire study in 102 children and adolescents. *J Headache Pain*, 13(1), 61-65. doi:10.1007/s10194-011-0397-2

- Nieswand, V., Richter, M., & Gossrau, G. (2020). Epidemiology of Headache in Children and Adolescents-Another Type of Pandemia. *Curr Pain Headache Rep*, 24(10), 62. doi:10.1007/s11916-020-00892-6
- Nosedá, R., Borsook, D., & Burstein, R. (2017). Neuropeptides and neurotransmitters that modulate thalamo-cortical pathways relevant to migraine headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 57, 97-111.
- Novack, V., Fuchs, L., Lantsberg, L., Kama, S., Lahoud, U., Horev, A., . . . Ifergane, G. (2011). Changes in headache frequency in premenopausal obese women with migraine after bariatric surgery: a case series. *Cephalalgia*, 31(13), 1336-1342. doi:10.1177/0333102411413162
- Nudotor, R., Yusuf, H., Lasisi, O., Salia, E., Khalifa, B., Abbey, E., . . . Steele, K. E. (2021). A Retrospective Analysis of the Impact of Bariatric Surgery on the Management of Chronic Migraine. *Obes Surg*, 31(5), 2040-2049. doi:10.1007/s11695-020-05204-w
- Organization, W. H. (2010). Growth reference data for 5-19 years. Retrieved from <https://www.who.int/toolkits/growth-reference-data-for-5to19-years>
- Ozon, A. O., & Karadas, O. (2021). The Effectiveness of Diet Restriction in Elderly with Migraine. *Noro Psikiyatr Ars*, 58(3), 217-220. doi:10.29399/npa.24839
- Ozon, A. O., Karadas, O., & Ozge, A. (2018). Efficacy of Diet Restriction on Migraines. *Noro Psikiyatr Ars*, 55(3), 233-237. doi:10.5152/npa.2016.15961
- Papetti, L., Moavero, R., Ferilli, M. A. N., Sforza, G., Tarantino, S., Ursitti, F., . . . Valeriani, M. (2021). Truths and Myths in Pediatric Migraine and Nutrition. *Nutrients*, 13(8). doi:10.3390/nu13082714
- Peris, F., Donoghue, S., Torres, F., Mian, A., & Wober, C. (2017). Towards improved migraine management: Determining potential trigger factors in individual patients. *Cephalalgia*, 37(5), 452-463. doi:10.1177/0333102416649761

- Peterlin, B. L., & Rapoport, A. M. (2007). Clinical pharmacology of the serotonin receptor agonist, zolmitriptan. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 3(6), 899-911. doi:10.1517/17425255.3.6.899
- Peterlin, B. L., Rosso, A. L., Rapoport, A. M., & Scher, A. I. (2010). Obesity and migraine: the effect of age, gender and adipose tissue distribution. *Headache*, 50(1), 52-62. doi:10.1111/j.1526-4610.2009.01459.x
- Peterlin, B. L., Tietjen, G. E., Gower, B. A., Ward, T. N., Tepper, S. J., White, L. W., . . . Haythornthwaite, J. A. (2013). Ictal adiponectin levels in episodic migraineurs: a randomized pilot trial. *Headache*, 53(3), 474-490. doi:10.1111/head.12071
- Powers, S. W., Coffey, C. S., Chamberlin, L. A., Ecklund, D. J., Klingner, E. A., Yankey, J. W., . . . Investigators, C. (2017). Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *N Engl J Med*, 376(2), 115-124. doi:10.1056/NEJMoa1610384
- Razeghi Jahromi, S., Abolhasani, M., Ghorbani, Z., Sadre-Jahani, S., Alizadeh, Z., Talebpour, M., . . . Togha, M. (2018). Bariatric Surgery Promising in Migraine Control: a Controlled Trial on Weight Loss and Its Effect on Migraine Headache. *Obes Surg*, 28(1), 87-96. doi:10.1007/s11695-017-2793-4
- Razeghi Jahromi, S., Ghorbani, Z., Martelletti, P., Lampl, C., Togha, M., & School of Advanced Studies of the European Headache, F. (2019). Association of diet and headache. *J Headache Pain*, 20(1), 106. doi:10.1186/s10194-019-1057-1
- Rist, P. M., Buring, J. E., & Kurth, T. (2015). Dietary patterns according to headache and migraine status: a cross-sectional study. *Cephalalgia*, 35(9), 767-775. doi:10.1177/0333102414560634
- Robberstad, L., Dyb, G., Hagen, K., Stovner, L. J., Holmen, T. L., & Zwart, J. A. (2010). An unfavorable lifestyle and recurrent headaches among adolescents: the HUNT study. *Neurology*, 75(8), 712-717. doi:10.1212/WNL.0b013e3181eee244
- Sacks, F. M., Svetkey, L. P., Vollmer, W. M., Appel, L. J., Bray, G. A., Harsha, D., . . . Group, D. A.-S. C. R. (2001). Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research

- Group. *N Engl J Med*, 344(1), 3-10. doi:10.1056/NEJM200101043440101
- Salas-Salvado, J., Bullo, M., Estruch, R., Ros, E., Covas, M. I., Ibarrola-Jurado, N., . . . Martinez-Gonzalez, M. A. (2014). Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*, 160(1), 1-10. doi:10.7326/M13-1725
- Salfield, S. A., Wardley, B. L., Houlsby, W. T., Turner, S. L., Spalton, A. P., Beckles-Wilson, N. R., & Herber, S. M. (1987). Controlled study of exclusion of dietary vasoactive amines in migraine. *Arch Dis Child*, 62(5), 458-460. doi:10.1136/adc.62.5.458
- Sarchielli, P., Rainero, I., Coppola, F., Rossi, C., Mancini, M., Pinessi, L., & Calabresi, P. (2008). Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia*, 28(7), 714-722. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01566.x
- Sastry, A. S., Kumar, A., Pathak, A., Chaurasia, R. N., Singh, V. K., Joshi, D., . . . Mishra, V. N. (2022). The pattern of primary headache in the North India population: a hospital-based study. *Int J Neurosci*, 1-9. doi:10.1080/00207454.2022.2075359
- Saylor, D., & Steiner, T. J. (2018). The Global Burden of Headache. *Semin Neurol*, 38(2), 182-190. doi:10.1055/s-0038-1646946
- Scher, A. I., Stewart, W. F., Ricci, J. A., & Lipton, R. B. (2003). Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*, 106(1-2), 81-89. doi:10.1016/s0304-3959(03)00293-8
- Serra-Majem, L., Ribas, L., Ngo, J., Ortega, R. M., Garcia, A., Perez-Rodrigo, C., & Aranceta, J. (2004). Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr*, 7(7), 931-935. doi:10.1079/phn2004556
- Shapiro, R. E. (2008). Caffeine and headaches. *Curr Pain Headache Rep*, 12(4), 311-315. doi:10.1007/s11916-008-0052-z

- Singh, B., Parsaik, A. K., Mielke, M. M., Erwin, P. J., Knopman, D. S., Petersen, R. C., & Roberts, R. O. (2014). Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, *39*(2), 271-282. doi:10.3233/JAD-130830
- Slater, S. K., Nelson, T. D., Kabbouche, M. A., LeCates, S. L., Horn, P., Segers, A., . . . Hershey, A. D. (2011). A randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover, add-on study of CoEnzyme Q10 in the prevention of pediatric and adolescent migraine. *Cephalalgia*, *31*(8), 897-905. doi:10.1177/0333102411406755
- Slavin, M., Li, H. A., Frankenfeld, C., & Cheskin, L. J. (2019). What is Needed for Evidence-Based Dietary Recommendations for Migraine: A Call to Action for Nutrition and Microbiome Research. *Headache*, *59*(9), 1566-1581. doi:10.1111/head.13658
- Sofi, F., Macchi, C., Abbate, R., Gensini, G. F., & Casini, A. (2014). Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr*, *17*(12), 2769-2782. doi:10.1017/S1368980013003169
- Steinhart, A., Tsao, D., & Pratt, J. S. A. (2021). Pediatric Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Clin North Am*, *101*(2), 199-212. doi:10.1016/j.suc.2020.12.007
- Strahlman, R. S. (2006). Can ketosis help migraine sufferers? A case report. *Headache*, *46*(1), 182. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00321_5.x
- Talebian, A., Soltani, B., Banafshe, H. R., Moosavi, G. A., Talebian, M., & Soltani, S. (2018). Prophylactic effect of riboflavin on pediatric migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Electron Physician*, *10*(2), 6279-6285. doi:10.19082/6279
- Torres-Ferrus, M., Vila-Sala, C., Quintana, M., Ajanovic, S., Gallardo, V. J., Gomez, J. B., . . . Pozo-Rosich, P. (2019). Headache, comorbidities and lifestyle in an adolescent population (The TEENs Study). *Cephalalgia*, *39*(1), 91-99. doi:10.1177/0333102418777509
- Urquiaga, I., Echeverria, G., Dussaillant, C., & Rigotti, A. (2017). [Origin, components and mechanisms of action of the Mediterranean diet]. *Rev Med Chil*, *145*(1), 85-95. doi:10.4067/S0034-98872017000100012

- Verrotti, A., Agostinelli, S., D'Egidio, C., Di Fonzo, A., Carotenuto, M., Parisi, P., . . . Battistella, P. A. (2013). Impact of a weight loss program on migraine in obese adolescents. *Eur J Neurol*, 20(2), 394-397. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03771.x
- Wantke, F., Gotz, M., & Jarisch, R. (1993). Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp Allergy*, 23(12), 982-985. doi:10.1111/j.1365-2222.1993.tb00287.x
- Westgate, C. S. J., Israelsen, I. M. E., Jensen, R. H., & Eftekhari, S. (2021). Understanding the link between obesity and headache- with focus on migraine and idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain*, 22(1), 123. doi:10.1186/s10194-021-01337-0
- Wober, C., Brannath, W., Schmidt, K., Kapitan, M., Rudel, E., Wessely, P., . . . Group, P. S. (2007). Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study. *Cephalalgia*, 27(4), 304-314. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01279.x
- Xita, N., Papassotiriou, I., Georgiou, I., Vounatsou, M., Margeli, A., & Tsatsoulis, A. (2007). The adiponectin-to-leptin ratio in women with polycystic ovary syndrome: relation to insulin resistance and proinflammatory markers. *Metabolism*, 56(6), 766-771.
- Yamanaka, G., Suzuki, S., Takeshita, M., Go, S., Morishita, N., Takamatsu, T., . . . Kawashima, H. (2020). Effectiveness of low-dose riboflavin as a prophylactic agent in pediatric migraine. *Brain Dev*, 42(7), 523-528. doi:10.1016/j.braindev.2020.04.002

BÖLÜM 6

İŞİTSEL VE VESTİBÜLER REHABİLİTASYONA BÜTÜNCÜL YAKLAŞIM

Uzm. Ody. Tuğba URAL¹

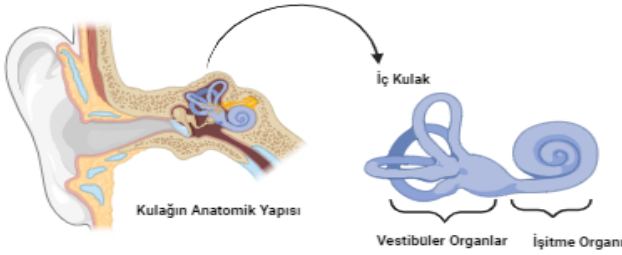
DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14585629>

¹ Karabük Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Odyometri Programı, Karabük, Türkiye. tugbaural@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-6936-6479)¹

GİRİŞ

Çocukluk çağındaki işitme bozukluğu, uzun vadeli akademik, iletişimsel ve fiziksel bozukluklarla ilişkili önemli bir sorundur. İşitme kaybı olan çocuklarda sık sık düşme şikayetine yanı sıra denge ve/veya vestibüler bozukluklarla da meydana geldiği bilinmektedir (Fernandes ve diğerleri 2015). Çeşitli çalışmalar, işitme engelli çocukların motor eksiklikleri ve daha spesifik olarak postüral kontrolde denge eksiklikleri sergilediğini göstermiştir (Livingstone ve McPhillips 2011, Gheysen ve diğerleri 2008).

Vestibüler sistem ve iç kulak anatomik olarak birbiriyle yakından ilişkili olduğundan, her ikisi de aynı gelişimsel faktörlere duyarlı olabilir; bu da ister konjenital ister edinsel olsun, işitme kayıplı çocuklarda eş zamanlı vestibüler kaybın görülmesini haklı gösterebilir. (Shinjo ve diğerleri 2007, Arnvig 1955). Şekil 1’de işitsel ve vestibüler sistemin yakından ilişkisi gösterilmiştir. İleri ila çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybı olan çocukların %50’sinde vestibüler kaybın meydana geldiği tahmin edilmektedir (Cushing ve diğerleri 2013, Janky ve diğerleri 2018). Bunların yaklaşık %25’inde iki taraflı vestibüler kayıp olduğu düşünülmektedir (Cushing ve diğerleri 2013).



Şekil 1: Kulağın anatomik yapısı

İşitme kaybının bazı etiyolojileri, farklı oranlarda vestibüler fonksiyon bozukluğu veya denge problemlerine zemin hazırlayan eşlik eden nörolojik ve/veya görsel problemlerle ilişkili olabilir. Bu nedenle, işitme kaybı olan çocuklarda eşlik eden vestibüler disfonksiyona ilişkin çalışmalar arasındaki tutarsızlıklar, aslında çalışmalar arasındaki işitme kaybı etiyolojilerinin temsilindeki farklılıkları yansıtmaktadır (Singh ve diğerleri 2021).

Koklear ve vestibüler uç organlar iç kulağın sürekli membranöz labirentini paylaştıklarından anatomik ve fonksiyonel olarak innervasyon ve vasküler beslenme açısından ilişkilidirler (Rine, 2018). Böylelikle periferik işitsel ve vestibüler sistemler arasındaki benzerlikler, sensörinöral işitme kaybı olan çocukların ilişkili vestibüler bozukluklar gösterebileceğini düşündürmektedir (Cushing, Gordon ve diğerleri 2013).

İşitme kaybı olan çocuklarda vestibüler kayıp görülmesine rağmen, vestibüler kayıp yaygın olarak değerlendirilmemektedir. (Janky ve diğerleri 2018). İşitsel ve vestibüler sistemin anatomik yakınlığı dolayısıyla patolojik durumlarda birbirlerini etkileme olasılığının yüksek olduğu görülmüştür. Bu sebeple işitsel ve vestibüler rehabilitasyonun hastalara beraber uygulanması gerektiği vurgulanmaktadır.

1. İŞİTME KAYBI İLE VESTİBÜLER BOZUKLUK İLİŞKİSİ

İç kulak, açısız ve doğrusal ivmeleri (vestibüler sistem) ve sesi (işitsel sistem) algılayan duyu organlarından oluşan karmaşık bir yapıdır. Bu duyuları tespit etmek için her iki organ da mekanik hareketi (kafa hareketi veya ses dalgaları) elektrik sinyallerine dönüştürmek için tüylü hücre mekanoreseptörlerini kullanır. Bununla birlikte, vestibüler ve işitsel sistemdeki tüylü hücrelerin morfolojisi, konumu, fizyolojisi ve innervasyonunda önemli farklılıklar vardır. İnsan iç kulağının gelişimi, 4. gebelik haftasında otik keseciklerin istilası, 5. gebelik haftasından itibaren yarım daire kanallarının büyümesi ve 10. gebelik haftasında kokleanın oluşması ve kıvrılması ile devam eden bir sürece dayanmaktadır. Membranöz labirent şekillendikçe, duyuusal nöroepitelyanın ve bununla ilişkili yapıların da gelişimi gerçekleşir (Lim ve Brichta, 2016). Bu yüzden anatomik ve fizyolojik olarak işitsel ve vestibüler sistem birbiriyle ilişkilidir. İşitme kayıplı

çocuklarda vestibüler disfonksiyon insidansının yüksek olması muhtemelen koklear yapılar arasındaki anatomik, histolojik ve fizyolojik benzerlikleri yansıtmaktadır ve vestibüler uç organlar arasında bir bağlantı olduğunu ima etmektedir (Cushing ve diğerleri 2008).

Koklea ve vestibülün anatomik yakınlığı nedeniyle işitme ve vestibüler tutulum arasında ters bir ilişki vardır. Bu ilişkide; vestibüler etkilenmenin şiddeti arttıkça, işitmede iyileşme olasılığı azalır (Wang, Huang ve diğerleri 2009, You, Wang ve diğerleri 2014). Bunun en önemli örneklerinden biri idiyopatik ani sensörinöral işitme kaybının sıklıkla vestibüler disfonksiyona neden olmasıdır. İdiyopatik ani sensörinöral işitme kayıplı hastaların yaklaşık %30 ila %40'ı koklear disfonksiyonun ötesinde vestibüler semptomlardan muzdariptir ve vertigo sıklıkla ileri derecede işitme kaybıyla ilişkilidir (Chang ve diğerleri 2021).

İleri derecede sensörinöral işitme kayıplı çocukların önemli bir kısmında horizontal semisirküler kanal ve sakküler fonksiyon bozukluğu görülür ve bu fonksiyon bozukluğu zayıf denge performansı ile ilişkilidir. Burada; sensörinöral işitme kaybının etiyojisi önemlidir. Menenjitten kaynaklanan sensörinöral işitme kaybı veya anormal koklear vestibüler anatomi, ciddi vestibüler fonksiyon bozukluğu için en yüksek riski tanımlamaktadır ve bu yüzden etiyojisi çok önemlidir (Cushing ve diğerleri 2013).

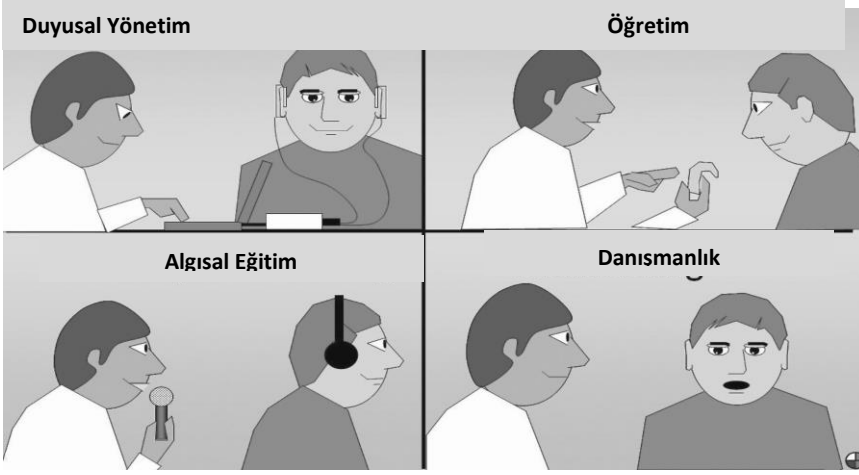
İleri derecede işitme kaybı olan çocuklarda sadece işitme değil, aynı zamanda vestibüler sinir ve vestibüler duyuşal hücrelerde de motor gelişiminde gecikmeye neden olan anormallikler olabileceği gösterilmiştir (Kaga, Shinjo ve diğerleri 2008). Bununla ilgili yapılan bir çalışmada; ileri derecede işitme kayıplı çocuklarda rotasyonel sandalyede tepkilerinin azaldığı, işitme kayıplı çocukların tümünde baş kontrolünde ve yürümede gecikme olduğu görülmüştür. Hem işitme kaybı derecesinin hem de kaba motor fonksiyonun vestibüler kayıpla ilişkili olduğu bulunmasına rağmen, bu faktörlerin hiçbirisi vestibüler kaybın varlığını tahmin edip edemeyeceklerini belirlemek için özel olarak araştırılmamıştır (Masuda ve Kaga 2014).

Doğuştan ileri derecede işitme kaybı olan çocuklarda motor gelişimin genellikle geciktiği bilinmektedir. Gecikmiş baş kontrolü ve bağımsız

yürümenin bir nedeni, vestibüler kas kaybı olabileceği ve bu nedenle yeterli gerginlik sağlanamadığı belirtilmiştir (Kaga 1999). İleri derecede işitme kaybı olan çocuklarda rotasyonel sandalye testinde vestibüler fonksiyon azaldığında, fiziksel büyüme ile iç kulakta vestibüler duyu hücrelerin ve vestibüler sinirin olgunlaşması nedeniyle vestibüler fonksiyon daha sonra kazanılabileceği de gösterilmiştir (Masuda ve Kaga 2014). Koklear ve vestibüler yapılar arasındaki anatomik, histolojik ve fizyolojik benzerlikler sebebiyle birbirlerini etkileme olasılıkları yüksektir. Bundan dolayı işitme kaybılı kişilere işitsel ve vestibüler rehabilitasyon bütüncül düşünülmelidir.

2. İŞİTSEL REHABİLİTASYON

İşitme kaybı yaşayan yetişkinler genellikle işitme kaybının kişinin konuşmayı anlama yeteneği üzerindeki etkisinden kaynaklanan yaşam kalitelerinde bir azalma yaşarlar, bu nedenle iletişim zor ve stresli hale gelir. Yetişkinler için kapsamlı odyolojik rehabilitasyon müdahalesinin genel amacı, bir kişinin yaşam kalitesini geri kazandırmaktır (Boothroyd, 2007). Kapsamlı bir işitsel rehabilitasyon programı, bireyin işitme kaybına duygusal uyumunu desteklemeyi ve kalan katılım sınırlamalarıyla başa çıkmayı amaçlayan danışmanlığı içerecektir (Preminger ve Meeks 2010). İşitsel rehabilitasyon burada bütünsel olarak duyu yönetimi, öğretim, algısal eğitim ve danışmanlığın bir kombinasyonu yoluyla işitme kaybına bağlı işlev, aktivite, katılım ve yaşam kalitesi eksikliklerinin azaltılması olarak tanımlanmaktadır (Boothroyd, 2007). Şekil 2’de Boothroyd’un sınıflandırılması gösterilmiştir.



Şekil 2: İşitsel rehabilitasyonda bütüncül yaklaşımın dört bileşeni (Boothroyd, 2007)

İşitme kaybıyla başvuran hastaların sayısı sürekli olarak artmaktadır ve rehabilitasyon için potansiyel seçeneklerde işitme cihazları, orta kulak ameliyatı ve işitsel implantlar yer almaktadır. Cihazlandırma sürecinden sonra işitsel rehabilitasyonla işitsel becerileri artırmak kaçınılmazdır. Hastalara etkili bir şekilde danışmanlık yapma ve onlara her birey için en iyi seçeneğe ilişkin dengeli, kanıta dayalı bir görüş sunma yeteneği, sağlık uzmanının deneyimine, rehabilitasyon seçeneklerine erişime ve hastaların kendi uygulamalarında elde ettiği sonuçların anlaşılmasına bağlıdır (Tysome ve diğerleri 2015).

İşitme cihazı ve bire bir veya grup işitsel rehabilitasyon sağlanması şu anda işitme kaybı tedavisinde en yaygın kullanılan yaklaşımlardır. İşitme ve işitme cihazları/teknolojileri hakkında eğitim, psikososyal destek ve iletişim becerilerinin geliştirilmesi işitsel rehabilitasyonun birincil bileşenleridir. Etkili işitsel rehabilitasyon kişiye özel olmalıdır. İşitme cihazı sağlanmasıyla birlikte işitsel rehabilitasyon bazı temel işlevlerini geliştirebilir ve katılım sınırlamalarını iyileştirebilir (Laplante-Levesque ve diğerleri 2010, Hickson ve diğerleri 2007, Preminger ve Yoo 2010).

İşitme kayıplı bireyler cihazlandırma ya da işitsel implantlandırma sürecinden sonra seslere alışkanlık kazandırılmalı, işitsel algı ve bilişsel becerilerini artırmak açısından rehabilitasyon sürecine başlamalı ve işitsel yeteneklerini geliştirmelidir. Çünkü mevcut işitme cihazları bozulan işitsel işlemlemeyi ve konuşma algısını tek başına geri kazandıramamaktadır. Bu

yüzden işitme kayıplı kişilerde işitsel rehabilitasyona ihtiyaç vardır.

3. VESTİBÜLER REHABİLİTASYON

Vestibüler rehabilitasyon, adaptasyon ve alışkanlık süreçleri nedeniyle merkezi sinir sistemi nöro plastisite mekanizmasına dayanmaktadır (Hansson, 2007). Vestibüler rehabilitasyon egzersizlerinin amacı, baş hareketleri sırasında görsel-vestibüler etkileşimi geliştirerek baş dönmesi ve dengelessizliğin azaltılmasına yönelik proprioseptif fonksiyonları uyarmaktır. Kompanzasyon sürecinin yetersiz olduğu hastalarda vestibüler rehabilitasyon endikedir. Terapinin başarısı, sistematik ve sürekli olarak bireysel olarak tasarlanan egzersizlere bağlıdır (Alrwaily ve Whitney 2011). Rehabilitasyonun bir tedavi şekli olarak kullanılması stabilitenin iyileşmesine yol açar ve kompanzasyon sürecinde yer alan mekanizmalar üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir (Soto-Varela, Gayoso-Diz ve diğerleri 2015).

Vestibüler kaybın erken yaşta tanımlanması önemlidir çünkü vestibüler kayıp, fizik tedavi ile giderilebilecek kaba motor gelişimsel gecikmenin ötesinde ek sonuçlara yol açabilir (Wolter ve diğerleri 2015). Vestibüler rehabilitasyon egzersizleri, adına rağmen, yalnızca vestibüler sistem üzerinde etki etmez. Ayrıca duruş kontrolünü, görsel bilgi kullanımını, düşmelere karşı koruma stratejileri (kalça, ayak bileği vb.) geliştirmeye yardımcı olurlar. Vestibüler rehabilitasyon, nedeni ne olursa olsun, instabilitesi olan tüm yaşlı hastalarda yararlı değildir; ancak dengeyi iyileştirmede güçlü bir araçtır, çünkü dengede yer alan çeşitli mekanizmaları iyileştirerek etki eder (Soto-Varela, Gayoso-Diz ve diğerleri 2015).

Vestibüler rehabilitasyon terapisinde temel olarak; alışma (habitüasyon), uyum (adaptasyon) ve yerine koyma prensiplerini kullanılır. Böylelikle vestibüler iyileşmeye bağlı olan kompanzasyon arttırarak kişilerin dengesindeki yetersizlikler giderilmeye çalışılır.

4. İŞİTSEL VE VESTİBÜLER REHABİLİTASYONA BÜTÜNCÜL YAKLAŞIM

Vestibüler rehabilitasyon müdahalesi, işitme kayıplı çocuklarda vestibüler ve denge fonksiyonlarını olumlu yönde etkiler. Denge bozukluğu olan işitme kayıplı çocuklarda etkili vestibüler denge rehabilitasyon tedavisi, postüral stabiliteyi, statik, dinamik dengeyi ve vestibüler fonksiyonları iyileştirir. On iki haftalık vestibüler denge eğitim programının ardından işitme

kayıplı çocuklarda denge testlerine bakılmış ve tüm parametrelerde iyileşme gösterdiği görülmüştür (Somaia ve diğerleri 2024).

İşitme kaybı olan çocuklarda vestibüler kayıp görülmesine rağmen, vestibüler kayıp yaygın olarak değerlendirilmez (Janky ve diğerleri 2018). Literatürde sensörinöral işitme kaybılı çocukların motor becerilerini geliştirmek için vestibüler rehabilitasyon egzersizlerinin kullanıldığı spesifik bir müdahalenin yapıldığı çalışmalar azdır. Var olan altı çalışmada ise vestibüler rehabilitasyon egzersiz programlarının işitme kaybılı çocukların postüral kontrolü, dengesi ve yürüyüşü üzerinde olumlu etkileri olduğunu ve dolayısıyla motor becerilerini geliştirdiğini bulmuştur (Melo ve diğerleri 2019).

Bilateral vestibüler kaybı olan çocuklara erken müdahalenin, vestibüler kaybın bazı sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (Rinne ve diğerleri 2004). Vestibüler fonksiyonun, ileri derecede işitme kaybı ve azalmış vestibüler fonksiyonu olan çocuklarda büyümeyle birlikte iç kulaktaki vestibüler duyuşal hücrelerin ve vestibüler sinirin olgunlaşması nedeniyle iyileşebileceği düşündürmektedir (Masuda ve Kaga 2014). Ayrıca vestibüler rehabilitasyonun dinamik görme keskinliğinde, okuma keskinliğinde ve okuma için gerekli kritik yazı boyutunda iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Braswell ve Rine 2006b).

Vestibüler kaybın kaba motor gelişimi ve diğer sonuçları (örneğin; denge ve okuma keskinliği) üzerindeki önemli etkisinin yanı sıra erken müdahalenin olumlu rolü göz önüne alındığında, vestibüler kaybı olan çocukların belirlenmesi önemlidir. İşitme kaybı olan çocuklara yönelik herhangi bir vaka geçmişine veya tarama aracına dahil edilmesi önerilir. Ebeveynlerin kaba motor gelişimi ve kaba motor beceri edinimi konusundaki kaygıları sorgulanması gerekir. İşitme kaybı 66 desibelden fazla olan ve özellikle 7,25 aydan sonra oturan veya 14,5 aydan sonra yürüyen veya ebeveynleri kaba motor gelişimiyle ilgili endişelerini bildiren çocuklar için vestibüler değerlendirmeye yönlendirme düşünülmelidir (Janky ve diğerleri 2018).

Proprioseptif, somatosensoryel ve görsel sistem yoluyla telafi edici stratejiler kullanılarak vestibüler sistemin güçlendirilmesi gerekir. Sensörinöral işitme kaybılı çocuklarda vestibüler disfonksiyonun kontrol altına alınması, gelecekteki çalışmalarda rehabilitasyon stratejilerine rehberlik edebilir; böylece yeterli bir müdahalenin olumlu etkileri, ciddi motor ve denge

bozukluğu olan çocuklara fayda sağlayabilir. Öte yandan, vestibüler fonksiyonun kontrol edilmemesi, müdahalenin etkisini etkileyebilir, maskeleyebilir ve vestibüler rehabilitasyon egzersiz programlarının etkinliğini küçümseyebilir. (Melo ve diğerleri 2019).

SONUÇ

İşitsel ve vestibüler sistemin anatomik yakınlığından dolayı özellikle ileri derecede işitme kaybı olan kişilerde vestibüler etkilenme de görülebilir. Öncelikle işitme kaybı veya vestibüler bozukluğu olan kişileri değerlendirirken iki sistemi de ayrı ayrı değerlendirmek önemlidir. Sonrasında bu kişileri rehabilite programına aldığımızda kişiye özel, eğitim programları sunarak dezavantajlarını ortadan kaldıracak stratejiler düşünülmelidir. Sonuç olarak; işitsel rehabilitasyonla işitsel becerilerini geliştirirken vestibüler rehabilitasyonla duruş stabilitesini, yürürken dengesini ve ses ile yapılan fiziksel egzersizleri geliştirerek günlük yaşam içerisindeki aktivitesini artırmamız gerekir.

KAYNAKÇA

- Alrwaily, M., & Whitney, S. L. (2011). Vestibular rehabilitation of older adults with dizziness. *Otorhinolaryngology Clinical North Am*, 44 (2), 473–496.
- Arnvig, J. (1955). Vestibular function in deafness and severe hardness of hearing. *Acta Otorhinolaryngology*, 45: 283–288.
- Boothroyd, A. (2007). Adult aural rehabilitation: what is it and does it work? *Trends Amplif.*, 11(2), 63–71.
- Braswell, J., & Rine, R. M. (2006b). Preliminary evidence of improved gaze stability following exercise in two children with vestibular hypofunction. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 70, 1967–1973.
- Chang, Chih-Ming., Lo, Wu-Chia., Young, Yi-Ho., Liao, Li-Jen., & Cheng, Po-Wen. (2021). Relationship Between Galvanic Vestibular-evoked Myogenic Potentials and the Prognosis of Unilateral Severe to Profound Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss With Vertigo. *Otology & Neurotology*, 42(7), e858-e865.
- Cushing, S. L., Gordon, K. A., Rutka, J. A., James, A. L., & Papsin, B. C. (2013). Vestibular end-organ dysfunction in children with sensorineural hearing loss and cochlear implants: an expanded cohort and etiologic assessment. *Otology Neurotology*, 34(3), 422-8.
- Cushing, S. L., Papsin, B. C., & Rutka, J. A., et al. (2008). Evidence of vestibular and balance dysfunction in children with profound sensorineural hearing loss using cochlear implants. *Laryngoscope*, 118:1814Y23.
- Cushing, S. L., Gordon, K. A., Rutka, J. A., James, A. L., & Papsin, B. C. (2013). Vestibular End-Organ Dysfunction in Children With Sensorineural Hearing Loss and Cochlear Implants: An Expanded Cohort and Etiologic Assessment. *Otology & Neurotology*, 34(3), 422-428.
- Fernandes, R., Hariprasad, S., & Kumar, V. K. (2015). Physical therapy management for balance deficits in children with hearing impairments: A systematic review. *Journal of paediatrics and child health*, 51(8), 753-758.

- Gheysen, F., Loots, G., & Waelvelde, V. H. (2008). Motor development of deaf children with and without cochlear implants. *Journal of Deaf Studies and Deaf Education*, 13, 215–224.
- Hansson, E. E. (2007). Vestibular rehabilitation – from whom and how? A systematic review. *Eur. J. Physiotherapy*, 9, 106–116.
- Hickson, L., Worrall, L., & Scarinci, N. (2007). A Randomized Controlled Trial Evaluating the Active Communication Education Program for Older People with Hearing Impairment. *Ear and Hearing*, 28(2), 212–230.
- Janky, K. L., Thomas, M. L. A., High, R. R., Schmid, K. K., & Ogun, O. A. (2018). Predictive Factors for Vestibular Loss in Children With Hearing Loss. *American Journal of Audiology*, 27(1), 137–146.
- Kaga, K., Shinjo, Y., Jin, Y., & Takegoshi, H. (2008). Vestibular failure in children with congenital deafness. *International Journal of Audiology*, 47(9), 590–599.
- Kaga, K. (1999). Vestibular compensation in infants and children with congenital and acquired vestibular loss in both ears. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 49, 215–24.
- Laplante-Levesque, A., Hickson, L., & Worrall, L. (2010). Rehabilitation of Older Adults with Hearing Impairment: A Critical Review. *Journal of Aging and Health*, 22(2): 143–153.
- Lim, R., & Brichta, A. M. (2016). Anatomical and physiological development of the human inner ear. *Hearing Research*, 338, 9–21.
- Livingstone, N., & McPhillips, M. (2011). Motor skill deficits in children with partial hearing. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 53(9), 836–842.
- Masuda, T., & Kaga, K. (2014). Relationship between acquisition of motor function and vestibular function in children with bilateral severe hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica*, 134, 672–678.
- Melo, R. S., Lemos, A., Paiva, G. S., Ithamar, L., Lima, M. C., Eickmann, S. H., & Belian, R. B. (2019). Vestibular rehabilitation exercises programs to improve the postural control, balance and gait of children with sensorineural hearing loss: A systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 127, 109650.

- Preminger, J. E., & Meeks, S. (2010). Evaluation of an audiological rehabilitation program for spouses of people with hearing loss. *Journal of the American Academy of Audiology*, 21(5), 315–328.
- Preminger, J. E., & Yoo, J. K. (2010). Do group audiologic rehabilitation activities influence psychosocial outcomes?. *American journal of audiology*, 19(2), 109–125.
- Rine R. M., Braswell J., Fisher D., Joyce K., Kalar K., & Shaffer M. (2004). Improvement of motor development and postural control following intervention in children with sensorineural hearing loss and vestibular impairment. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 68, 1141–1148.
- Rine, R. M. (2018). Vestibular rehabilitation for children. *Seminars in Hearing*, 39(3).
- Shinjo, Y., Jin, Y., & Kaga, K. (2007). Assessment of vestibular function of infants and children with congenital and acquired deafness using the ice-water caloric test, rotational chair test and vestibular-evoked myogenic potential recording. *Acta Otolaryngology*, 127, 736–747.
- Singh, A., Raynor, E. M., Lee, J. W., Smith, S. L., Heet, H., Garrison, D., Wrigley, J., Kaylie, D. M., & Riska, K. M. (2021). Vestibular Dysfunction and Gross Motor Milestone Acquisition in Children With Hearing Loss: A Systematic Review. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 165(4), 493–506.
- Mohamed, S. T., Hazzaa, N. M., Abdel Rahman, T. T., Ezz Eldin, D. M., & Elhusseiny, A. M. (2024). Efficacy of vestibular rehabilitation program in children with balance disorders and sensorineural hearing loss. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 179, 111931.
- Soto-Varela, A., Gayoso-Diz, P., Rossi-Izquierdo, M., Faraldo-García, A., Vaamonde-Sánchez-Andrade, I., del-Río-Valeiras, M., Lirola-Delgado, A., & Santos-Pérez, S. (2015). Reduction of falls in older people by improving balance with vestibular rehabilitation (ReFOVeRe study): design and methods. *Aging clinical and experimental research*, 27(6), 841–848.

- Tysome, J. R., Hill-Feltham, P., Hodgetts, W. E., McKinnon, B. J., Monksfield, P., Sockalingham, R., Johansson, M. L., & Snik, A. F. (2015). The Auditory Rehabilitation Outcomes Network: an international initiative to develop core sets of patient-centred outcome measures to assess interventions for hearing loss. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, 40(6), 512–515.
- Wang, C. T., Huang, T. W., Kuo, S. W., & Cheng, P. W. (2009). Correlation between audiovestibular function tests and hearing outcomes in severe to profound sudden sensorineural hearing loss. *Ear and hearing*, 30(1), 110–114.
- Wolter, N. E., Gordon, K. A., Papsin, B. C., & Cushing, S. L. (2015). Vestibular and Balance Impairment Contributes to Cochlear Implant Failure in Children. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 36(6), 1029–1034.
- You, T. Z., Wang, S. J., & Young, Y. H. (2014). Registering grades of sudden deafness to predict the hearing outcome via an inner-ear test battery. *International journal of audiology*, 53(3), 153–158.

BÖLÜM 7

YETİŞKİN UYKU EĞİTİMİ

Öğr. Gör. Yunus Emre AKAN¹

Öğr. Gör. Hatun ERKURAN²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14585631>

¹ Gümüşhane Üniversitesi, Kelkit Sema Doğan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Anestezi Programı, Gümüşhane, Türkiye, E-mail: emre.akan.29@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9810-1242

² Gümüşhane Üniversitesi, Kelkit Sema Doğan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Anestezi Programı, Gümüşhane, Türkiye, E-mail: htn_erkan@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-0860-5747

GİRİŞ

Uyku, insanın yaşamında yaşayabileceği ve psikolojik dengeyi sağlayan temel bir biyolojik ihtiyaçtır. Yetişkinde hem fiziksel sağlık hem de zihinsel performans üzerinde derin etkiler uykuya neden olur, ne yazık ki modern yaşamın hızlı temposu, stres, teknoloji kullanımı ve düzensiz yaşam süresi nedeniyle sık sık gecikme uykuda gecikmeler yaşanmasına sebep olur. Uyku eğitimi, daha iyi uyku üretimi geliştirmesi, uyku hijyenini sağlaması ve böylece yaşam esnekliğini arttırmak amacıyla uykuyu sistematik bir şekilde sağlar (Walker, 2017).

Yapılan araştırmalar, yetersiz veya kalitesiz uykunun bireylerin obezitesi, diyabetten korunması gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabileceği ortaya çıkarmaktadır (Van Cauter et al., 2008). Öte yandan düzenli ve yeterli uyku, zayıflama sisteminin güçlendirilmesine, hafıza ve öğrenme kapasitesinin artırılmasına olanak sağlar (Diekelmann & Born, 2010). Uyku eğitiminin devam etmesi, uyku hijyenine ilişkin bilgi edinmesi ve bunu yaşam tarzlarına entegre olmasına bağlıdır. Uyku hijyeni oluşumu, uykunun genişlemesine yönelik odaklanma ve davranışsal düzenlemeleri içerir. Bu, düzenli uyku saatlerini oluşturmak, kafein ve alkol tüketimini sınırlamak, uyku ortamını optimize etmek gibi pratik uygulamaları kapsamaktadır (Stepanski & Wyatt, 2003).

Bu çalışmanın amacını, yetişkin uyku eğitimine yönelik temel çözümler ve yöntemleri ele alarak, sağlıklı bir uyku düzeni oluşturmasını sağlamak oluşturmaktadır.

1.UYKU

Uyku, tüm memelilerde enerji tasarrufunu ve sinir sisteminin gelişimini sağlamak için önemli bir doğal süreçtir. Bu süreç, sinir sistemi dahil birçok biyolojik bileşenin işleyişini etkiler. Uyku, uyarılmışlığı, otomatik işlevleri, davranışları, bilişsel işlevleri ve hücre içi mekanizmaları düzenler (Şahin & Aşçıoğlu, 2013). Uyku, sağlık için gerekli ve karmaşık bir nörolojik durumdur; temel işlevi vücut enerjisini yenilemek ve dinlenmeyi sağlamaktır. Ancak uyku problemleri yaygın olup hem fiziksel hem de mental sağlığı olumsuz etkileyebilir ve yüksek maliyetlere yol açabilir. Uyku bozuklukları kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, inme, artrit ve metabolik bozukluklarla ilişkilidir. Ayrıca, uyku bozuklukları ve ruhsal sorunlar arasında karmaşık bir ilişki vardır: uyku bozuklukları ruhsal sorunlara katkıda bulunabilirken, ruhsal sorunlar da uyku bozukluklarına neden olabilir.

Depresyon ve anksiyete gibi ruhsal sorunlar uyku bozuklukları ile sıkça görülür ve uyku sorunları tedaviyi zorlaştırabilir (Güneş, 2018).Uyku, yaşam kalitesi ve günlük performans üzerinde önemli bir rol oynar ve hayatımızın üçte birini kapsar. Yaşlandıkça uyku sorunları daha yaygın hale gelir. Gelişmekte olan ülkelerde, yaşlılarda uyku bozukluklarının yaygınlığı %9.1'den %37.7'ye kadar çıkabilmektedir. Bu sorunlar genellikle uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede zorluklar ve gün boyunca yorgunluk hissi olarak kendini gösterir. Uyku bozukluklarına yol açan faktörler arasında ilaçlar, bazı hastalıklar, yaşla birlikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler, noktüri ve ağrı gibi etmenler yer alır. Araştırmalar, kötü uyku kalitesinin yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini ve uyku kalitesi ile yaşam kalitesi arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu ortaya koymaktadır (Özurmaz et al., 2018). Kaliteli uyku, pek çok kritik hizmet sunmaktadır. Kardiyovasküler sağlık açısından, yeterli uyku kalp-damar sistemi koruyarak kalp hastalıklarının riskini azaltır. Ruh sağlığı üzerinde de büyük etkisi vardır; Düzenli uyku, stresin düzelmesi ve duygusal dengenin oluşmasını sağlamaktadır. Ayrıca hafıza konsolidasyonunu geliştirerek öğrenme ve problem çözmeleri güçlendirir. Bağışıklık sistemi de uykudan olumlu yönde etkilenir. Üreme sağlığı ve hormon düzenlenmesi için de önemli olup metabolizmanın dengede kalmasına yardımcı olmaktadır (Baranwal et al., 2023).

2.YETİŞKİNLERDE YAYGIN UYKU SORUNLARI

Uyku bozuklukları genel yetişkin popülasyonunda yaygındır ve trafik kazaları, yaşam kalitesinin azalması ve artan mortalite gibi olumsuz etkilerle ilişkilidir. Uyku bozuklukları üç ana gruba ayrılabilir: uykuya dalmada güçlük çekenler, uyku sırasında davranış ve hareket bozuklukları yaşayanlar ve aşırı gündüz uykululuğu yaşayanlar (Ramar & Olson, 2013).

2.1.İnsomniya (Uykusuzluk): En yaygın uyku bozukluğudur ve uykuya dalmada veya uykuyu sürdürmede zorlukla tanımlanır. Bu durum gündüz etkiler yaratır. İnsomniya, öyküye dayanarak teşhis edilir ve bilişsel davranışçı terapi ile tedavi edilir, gerekirse ilaçlarla desteklenir (Holder & Narula, 2022; Ramar & Olson, 2013).

2.2.Hızlı Göz Hareketi (REM) Uyku Davranış Bozukluğu: REM uykusunda artmış kas tonusu ile karakterizedir ve hastalar rüyalarını tehlikeli şekilde gerçekleştirebilirler. Teşhis polisomnografi ile yapılır ve melatonin ya

da klonazepam ile tedavi edilir (Holder & Narula, 2022; Ramar & Olson, 2013).

2.3.Huzursuz Bacak Sendromu: Dinlenme sırasında bacaklarda hareket etme isteği ile tanımlanır. Şiddetine bağlı olarak gabapentin veya dopamin agonistleri ile tedavi edilir (Holder & Narula, 2022; Ramar & Olson, 2013).

2.4.Narkolepsi: Aşırı gündüz uykululuğu, katapleksi, uyku felci ve uyku halüsinasyonları ile karakterizedir. Teşhis öykü ile yapılabilir ve polisomnografi ve çoklu uyku gecikme testi ile doğrulanır. Tedavi, davranış değişiklikleri ve uyarıcılar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, sodyum oksibat ve pitolisant gibi ilaçları içerir (Holder & Narula, 2022; Ramar & Olson, 2013).

2.5.Obstrüktif Uyku Apnesi: Aşırı horlama ve gözlemlenen apne atakları ile teşhis edilir ve gece polisomnografisi ile doğrulanır. Tedavi, uyku sırasında pozitif hava yolu basıncı tedavisi ve kilo kaybını içerir. (Holder & Narula, 2022; Ramar & Olson, 2013).

3.UYKUNUN BİLİMSEL TEMELLERİ

Günlük uyku ve uyanıklık döngüsü, hayatımızın en belirgin özelliklerinden biridir ve neredeyse tüm fizyolojik süreçlerimizi yöneten içsel 24 saatlik ritmik döngünün bir göstergesidir. Sirkadiyen ritimler, beynin ve çevresel dokuların moleküler osilatör ağları tarafından üretilir ve çevresel ve davranışsal döngülerle etkileşime girerek uykuya çevresel gece boyunca yönelirler. Ancak, modern yaşam ortamları, çalışma veya sosyal programlar, ışık maruziyeti desenleri ve biyolojik faktörlerdeki değişiklikler bu uyumu sıklıkla bozar, bu da sadece uyku zamanlamasını değil, fiziksel ve zihinsel sağlığımızı da etkiler (Meyer et al., 2022). Bu etmenlerin tümüne değinmek gerekmektedir.

3.1.Uyku Döngüleri ve Evreleri

İnsanlarda uyku, iki ana aşamadan oluşur: hızlı göz hareketi (REM) ve hızlı olmayan göz hareketi (NREM). NREM, N1, N2 ve N3 aşamalarına ayrılır; N3 aşaması yavaş dalga uykusu (SWS) olarak bilinir. Uyku sırasında beyin dalgaları yavaşlar, kas tonusu düşer ve göz hareketleri azalır. NREM uykusu daha önceki sistemlerde III ve IV aşamalara ayrılmışken, günümüzde N3 olarak birleşmiştir. N2 aşaması, kısa yüksek frekanslı dalgalar (spindles) ve belirgin aktiviteler (K-kompleksleri) ile tanınır. Uyku döngüleri rastgele

olmaz; her gece yaklaşık 90-120 dakika süren döngüler şeklinde ilerler. İlk olarak NREM, ardından REM uykusu gerçekleşir. Gece ilerledikçe REM uykusunun süresi artarken, yavaş dalga uykusunun süresi azalır. Bu nedenle, REM uykusu genellikle gecenin sonuna, SWS ise başlarına daha fazla yayılır (McNamara et al., 2010).

3.2.Beyin ve Uyku İlişkisi

Uyku hem fiziksel hem de beyin gelişimi için kritik bir rol oynadığı düşünülen çeşitli hipotezlerle araştırılmaktadır. Uyku eksikliğinin bilişsel süreçleri olumsuz etkilediği ve stres altında REM uykusunun süresinin arttığı bilinmektedir. Ayrıca, gündüz kısa bir uyku çekmenin ruh halini, bellek konsolidasyonunu ve uyanıklıkta dikkat seviyesini artırdığı ve uyku sayesinde serebral felç sonrası motor iyileşmenin desteklendiği gösterilmiştir. Bu bağlamda, uyku gün boyunca yaşanan hasarları onarmak için beynin optimal bir durumda kalmasını sağladığı düşünülmektedir. Bunun nasıl gerçekleştiği tam olarak bilinmese de uyku sırasında antioksidan sistemlerin işlevselliğini artırması, hücrel bütünlüğü korumaya yönelik moleküllerin sentezini desteklemesi ve sinaptik verimliliği artırması muhtemel mekanizmalar arasında yer almaktadır (Acosta-Peña et al., 2012)

Uyku ve beyin arasındaki ilişki, bilişsel ve fizyolojik süreçlerin işleyişinde hayati bir rol oynar. Beynin yenilenmesi ve optimum bilişsel performans için uyku kritik öneme sahiptir. Uyku eksikliği; hafıza, ruh hali ve dikkat gibi bilişsel işlevlerde ciddi bozulmalara neden olurken, düzenli ve yeterli uyku, hafızanın güçlenmesini, uyanıklığı ve problem çözme becerilerini geliştirir. Araştırmalar, uyku yoksunluğunun özellikle karmaşık bilişsel süreçlerin gerçekleştiği kortikal bölgelerde entelektüel kapasiteyi düşürdüğünü ve problem çözme ile dikkat becerilerini zayıflattığını göstermektedir. Bununla birlikte, uyku bozukluklarının zihinsel sağlık sorunları ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarla yakından ilişkili olduğu, kötü uyku kalitesinin bu hastalıkların ilerlemesini tetikleyebileceği düşünülmektedir (Anderson & Bradley, 2013; Pigarev & Pigareva, 2014).

3.3.Uyku Hormonları ve Nörotransmitterler

Uyku düzenlemesi hormonlar ve nörotransmitterlerin karmaşık bir etkileşimi tarafından kontrol edilir. GABA gibi temel nörotransmitterler, histamin ve serotonin içerenler de dahil olmak üzere uyanıklıkla ilişkili nöronları inhibe ederek, özellikle hipotalamusta uyku kontrolünde merkezi bir rol oynar (Siegel, 2004). Uyku üzerindeki hormonal etki de önemlidir.

Örneğin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) uykuyu teşvik ederken, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) uykuyu bozar. Bu hormonlardaki değişiklikler ve nöroaktif steroidler uyku düzenlemesine ve bozukluklarına katkıda bulunur(Terán-Pérez et al., 2012). Ayrıca, noradrenalin, serotonin, histamin ve oreksin gibi nörotransmitterler uyanıklığı teşvik ederken, asetilkolin ve GABA uyku bakımında rol oynar. Bu dinamik etkileşim, NREM ve REM uykusu da dahil olmak üzere farklı uyku evreleri arasında geçiş için önemlidir. Son olarak, interlökin-1 ve tümör nekroz faktörü gibi sitokinler de nörohormonal sistemlerle etkileşime girerek hızlı olmayan göz hareketi uykusunun düzenlenmesine katkıda bulunur (Kapsimalis et al., 2005).

4.SAĞLIKLI UYKU İÇİN YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ

Uyku bozukluklarının tedavisinde entegre tıp yaklaşımlarından biri yaşam tarzına dayalı müdahalelerdir. Son yıllarda, yaşam tarzı faktörlerinin bir arada incelenmesi, uyku kalitesini iyileştirme açısından önem kazanmıştır. Sağlıksız bir yaşam tarzının düşük uyku kalitesiyle ilişkilendirildiğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Hareketsiz bir yaşam tarzı, düşük uyku kalitesi ile sıkı bir şekilde ilişkilidir. Benzer şekilde, ekran başında geçirilen sürenin artması, uyku kalitesinin düşmesine neden olabilir. Beslenme açısından bakıldığında, bitkisel gıdalar ve deniz ürünlerinin tüketiminin artması, işlenmiş ve şekerli gıdaların ise azaltılması daha iyi bir uyku kalitesi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, tütün ve alkol kullanımı, reçeteli ilaçların kötüye kullanımı ve yüksek stres seviyeleri de uyku bozukluğu riskini artıran faktörler arasında yer almaktadır (Wong et al., 2023). Sağlıksız yaşam tarzı benimseyen bireyler, özellikle fiziksel hareketsizlik, aşırı alkol tüketimi ve yetersiz uyku alışkanlıkları gibi faktörler nedeniyle daha fazla uyku problemi yaşayabilirler. Ayrıca, boşanma veya bir yakını kaybetme gibi stresli yaşam olayları da uyku güçlüklerine yol açabilir (Saltychev et al., 2021). Çeşitli araştırmalar, yaşam tarzı faktörlerinin uyku bozukluklarıyla ilişkisini incelemiştir. Örneğin, evcil hayvan sahipliği daha uzun uyku süresi ve daha hızlı uykuya dalma ile, yetersiz beslenme ise daha kısa uyku ve daha fazla uyku sorunu ile bağlantılıdır. Medya kullanımı, özellikle TV ve sosyal medya, daha kötü uyku kalitesine yol açarken, ergenlerde gece sosyal medya kullanımı uyku kalitesini düşürmektedir. Yetişkinlerde de sosyal medya kullanımı yaşla birlikte uyku kalitesini olumsuz etkilemektedir. Basılı kitap okuma uykuyu teşvik ederken, tablet kullanımı mavi ışığın etkisiyle uykuya geçişi zorlaştırır. Düzenli sosyal ritimler ve egzersiz, özellikle yaşlı

bireylerde, uyku kalitesini iyileştirmekte ve uykusuzluk riskini azaltmaktadır (Dzierzewski et al., 2021).

4.1.Beslenme ve Uyku

Uyku bozuklukları ve beslenme arasındaki ilişkiye bakıldığında, beslenme alışkanlıklarının uyku kalitesini etkileyebileceği görülmektedir. Sirkadiyen ritim, genetik faktörler ve çevresel etmenler tarafından kontrol edilirken, beslenme bu ritmin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Karbonhidratlar üzerinde yapılan araştırmalar, yüksek glisemik indeksli (GI) gıdaların uyku başlangıç süresini kısaltabileceğini, ancak bu tür diyetlerin uykusuzluk riskini artırabileceğini göstermektedir. Bu durumun, yüksek GI'lı gıdaların triptofan seviyelerini artırarak serotonin üretimini teşvik etmesiyle açıklanabileceği, ancak bu etkinin melatonin üretimiyle doğrudan ilişkili olmayabileceği belirtilmektedir. Yağ asitleri açısından, doymuş yağların uyku kalitesini olumsuz etkilediği, omega-3 yağ asitlerinin ise (özellikle DHA) uyku süresini ve kalitesini iyileştirdiği tespit edilmiştir. Omega-6 yağ asitlerinin uyku üzerindeki etkileri daha az net olmakla birlikte, prostaglandinler gibi türevlerinin uyku düzenlenmesinde rol oynadığı vurgulanmıştır. Amino asitler arasında, triptofanın uyku düzeninde önemli bir role sahip olduğu, glutaminin ise GABA üretimini destekleyerek uykuyu teşvik edebileceği ifade edilmiştir. GABA'nın uyku artırıcı etkileri birçok araştırmayla desteklenmiştir. Vitaminlere bakıldığında, D vitamini eksikliğinin uyku bozukluklarıyla ilişkilendirildiği, C ve B vitaminlerinin ise uyku üzerindeki etkilerinin daha tartışmalı olduğu görülmektedir. Özellikle D vitamini ile uyku apnesi arasındaki bağlantı dikkat çekicidir. Sonuç olarak, beslenme bileşenlerinin uyku üzerindeki karmaşık etkileri öne çıkarılarak, bu ilişkinin daha fazla araştırılmasının gerekliliği vurgulanmaktadır (Zhao et al., 2020).

4.2.Egzersiz ve Uyku

Egzersiz ve uyku arasındaki ilişki oldukça iyi belgelenmiş ve karmaşıktır. Araştırmalar, egzersizin genel uyku kalitesini iyileştirdiğini, özellikle toplam uyku süresini artırdığını, yavaş dalga uykusunu geliştirdiğini ve REM uykusunu azalttığını göstermektedir. Ancak bu etkiler, bireysel özelliklere ve uygulanan egzersiz türlerine göre değişkenlik gösterebilir (Driver & Taylor, 2000). Egzersiz, uyku bozukluklarının tedavisinde ilaç dışı yöntemler arasında önemli bir yere sahiptir. Kötü uyku alışkanlıkları fiziksel aktivite seviyelerini düşürebilirken, düzenli egzersiz uyku sorunlarını

hafifletebilir. Bu çift yönlü ilişki, halk sağlığı açısından oldukça kritiktir (Kline, 2014). Düzenli egzersizin özellikle uyku bozukluğu olan bireyler veya yaşlılar için uykuyu iyileştirdiği görülmüştür (Uchida & Youngstedt, 2006).

4.3. Stres Yönetimi ve Uyku

Stres yönetimi ve uyku kalitesi arasında doğrudan bir bağlantı söz konusudur. Bu iki faktör birbirini etkilemektedir. Stres, zihinsel çalışma ve ruh sağlığı üzerine olumsuz etkiler ortaya çıkarır. Stresin artması uyku kalitesini bozmakta, uyku kalitesinin bozulması ertesi gün stresinin daha da artmasına neden olarak bir döngü oluşmasına neden olur (Yap et al., 2018). Stres yönetiminin etkili kullanımı, stresin uyku üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmada yardımcı olabilir. Örneğin, problem odaklı başa çıkma yöntemlerinin, yüksek stres koşullarında uyku süresini artırmaya yardımcı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, stresli dönemlerde uyku sorunlarıyla başa çıkmak için tedavi edici terapi gibi tekniklerin kapsamlı bir şekilde etkili olabileceği önerilmiştir (Altena et al., 2020).

5. UYKU ORTAMI

Uyku sağlığı, çevresel faktörlerden etkilenebilecek yeterli süre, kalite ve uygun zamanda uykuyu içeren çok boyutlu bir yapıdır. Uyku, yetişkinlerde sağlığın korunması ve hastalıkların önlenmesi için önemlidir. Düzensiz uyku felç riskinin artması, zayıflamış bağışıklık fonksiyonu, artmış obezite riski ve intihar riskinin artması gibi olumsuz sonuçlara neden olmaktadır. Yetişkinlerin önerilen uyku kurallarına ulaşmasının önündeki engeller genellikle psikososyaldır, bireyler gün içinde tamamlamayacakları aktivitelere katılmak veya görevleri tamamlamak için uyku saatlerinin bir kısmından vazgeçerler; diğer önemli uyku kesintisi kaynakları patolojiktir, uykusuzluk, uykuda solunum bozukluğu ve hareket bozuklukları gibi nedenler kaliteli uykunun önüne geçer. Uyku, elbette, uzun ve sağlıklı bir yaşamın teşvikinde izole bir faktör değil, daha ziyade dengeli bir yaşam tarzının temel bir unsurudur. Uyku, yiyecek ve su kadar sağlığın ayrılmaz bir parçasıdır ve ortam sesleri, ışık, hava kalitesi ve uyku alanının etrafındaki bağlamsal özellikler gibi dış ortama karşı doğal olarak hassastır (Billings et al., 2020; Longevity, 2023).

5.1.Fiziksel Çevre:

Doğal fiziksel bir ortama maruz kalmanın daha iyi uyku sağlığı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Gözlemsel çalışmalar, yeşil alana veya doğal su özelliklerine erişimi olan mahallelerde yaşayan yetişkinlerin yetersiz uyku olasılığının daha düşük olduğunu göstermiştir. Yeşil bitki örtüsü daha iyi kardiyovasküler biyobelirteçler ve daha düşük sempatik aktivasyon ile ilişkilendirilmiştir. Yeşil alan yürümeyi ve diğer sağlıklı davranışları teşvik edebilir, stres seviyelerini düşürebilir ve sağlıklı uykuyu kolaylaştırabilecek zihinsel sağlığı iyileştirebilir (Billings et al., 2020).

5.2.Gürültü:

Sessiz bir yerde uyumak en kolaydır, çünkü ani veya tekrarlayan sesler uykuyu bölebilir. Gürültü duyduğumuzda, tamamen bilincimize varamayabiliriz, ancak kesinlikle uykunun daha derin evrelerinden çıkarız. İlginç bir şekilde, belirli sesler uykunun bölünmesine neden olurken, yumuşak, sabit sesler rahatlatıcı olabilir (Leonidis et al., 2021). Mahalledeki düzensiz sestten, gece kulübü müziğinden, polis sirenlerinden, trafik sıklığından, inşaat çalışmalarından ve diğer kaynaklardan gelen gürültüler uykuyu etkileyebilecek uyarımlar yaratabilir. Daha yüksek mahalle gürültüsü ve daha fazla trafik gürültüsü uykusuzluk, daha kısa uyku süresi, parçalanmış uyku mimarisi, daha düşük uyku verimliliği, düşük uyku kalitesi ve gecikmiş uykuya dalma ile ilişkilendirilmiştir ve erken uyanmalara ve gündüz uykululuğuna katkıda bulunabilir (Billings et al., 2020).

5.3.Sıcaklık:

Hafif serin bir oda iyi uykuya katkıda bulunur, çünkü sıcak bir ortam daha uzun uyanık kalma süresine ve geceleri daha hafif uykuya yol açarken, uyanmalar çoğalır. Optimum yatak odası sıcaklığının 16 °C (60 °F) ile 18 °C (65 °F) arasında olduğu düşünülmektedir. Çoğu durumda, 75 °F'nin üzerindeki ve 54 °F'nin altındaki sıcaklıklar uykuyu bozar, ancak uyku araştırmacıları uyku için ideal sıcaklık konusunda anlaşmamaktadır. Sıcaklık veya iklim koşulları nedeniyle uykunun kesintiye uğradığı nokta kişiden kişiye değişir ve uyuyan kişinin seçtiği yatak örtüleri ve yatak malzemelerinden etkilenebilir (Leonidis et al., 2021).

5.4.Aydınlatma:

Kentsel ortamların belirgin bir özelliği yapay ışığa maruz kalmaktır. Sokak ve ticari bina ışıklarından kaynaklanan ışık kirliliği, geceleri uygunsuz

ışık maruziyetine neden olabilir ve bu da gecikmiş uyku başlangıcına neden olabilir. Işık, sirkadiyen ritimleri etkiler; gece boyunca yapay parlak ışığa maruziyet melatonin salgılanmasını baskılayabilir ve uyku başlangıcını geciktirebilir. Uygunsuz ışığa daha fazla maruziyet, uzun süreli uyku gecikmesi, sirkadiyen faz gecikmesi ve yetersiz uyku ile ilişkilidir (Billings et al., 2020). Aydınlatma, algılanan atmosferi etkiler. Düşük parlaklığa sahip çevresel ve tekdüze olmayan mekânsal aydınlatma, rahatlatıcı bir atmosfer yaratmaya yardımcı olurken, aynı zamanda aydınlatmadaki doğru renk sıcaklığı insan sağlığı, refahı ve üretkenliği için avantajlı olabilir. Çoğu durumda, soğuk renkler huzurlu, sakin ve dinlendirici ortamlarla ilişkilendirilirken, sıcak renkler fiziksel ve duygusal olarak uyarıcı, heyecan verici ve dikkat dağtııcıdır. Ek olarak, karanlık, vücudu rahatlatan ve daha hızlı uykuya dalmaya yardımcı olan melatonin salınımını teşvik eder (Leonidis et al., 2021).

5.5.Elektronik ve Mavi Işık:

Televizyonlar, bilgisayarlar, tabletler ve akıllı telefonlar gibi elektronik cihazların hepsinde yüksek oranda mavi ışık bulunur. Mavi ışık en güçlü dalga boyudur ve bu nedenle melatonin üretimini en çok bozan ışıktır. Melatonin, akşamları beyin tarafından üretilen uykudan sorumlu hormondur. Işıkları açık bırakmak ve elektronik cihazları kullanmak beynin hala gündüz olduğunu düşünmesine neden olur, böylece melatonin üretimi gecikir ve insanlar daha uzun süre uyanık kalır. Bu nedenle, uyku ortamları yalnızca uyku için kullanılmalı ve iyi bir uykuyu teşvik etmek için yatmadan hemen önce her türlü elektronik cihazdan kaçınılmalıdır (Leonidis et al., 2021).

5.6.Kokular:

Bir odayı rahatlatıcı hissettirmenin bir başka yolu da ortam kokusudur, çünkü belirli kokuların ruh hali üzerinde olumlu bir etkisi olduğu ve rahatlamayı sağladığı gösterilmiştir. Aromaterapi, yüzyıllardır rahatlamayı, zihinsel ve fiziksel sağlığı teşvik etmek için kullanılmıştır. Ayrıca, kaygıyı azalttığı ve uykuyu artırdığı bulunmuştur. Aslında, esansiyel yağ moleküllerini solumak, uykuyu kontrol etmede rol oynayan beyin kimyasallarını aktive edebilir. Ortam kokusunu ayarlamak için, insan müdahalesi olmadan esansiyel yağları havaya yayan akıllı bir aromaterapi difüzörü kullanılabilir (Leonidis et al., 2021).

5.7.Sosyal Çevre:

Sosyal çevre, güvenlik ve sosyal destek algılarını besleyebilir ve ruh halini, kaygıyı ve stresi etkileyebilir, bu da uyarılma durumuna katkıda bulunabilir ve potansiyel olarak uykuyu etkileyebilir. Daha spesifik olarak, olumsuz bir sosyal çevre uyku yoksunluğuna, uykusuzluk semptomlarına ve sirkadiyen bozulmalara (örneğin, gecikmiş uyku zamanlaması) katkıda bulunabilir. Sosyal çevre, algılanan, sosyal bağlantılar/uyum/parçalanma, damgalama, güvenlik, şiddet ve suç ölçümlerini içerir. Sosyal çevre, mahallenin sosyoekonomik/ırksal/etnik özellikleriyle iç içedir ve genellikle birden fazla alanda olumsuz özelliklerle birlikte inşa edilmiş çevresel özelliklerle ilişkilidir. Sosyal uyum, bir mahallede yüksek düzeyde ilişki, güven ve topluluk ruhunu yansıtır. Uyumlu mahallelerde daha az suç, daha yüksek algılanan güvenlik ve daha fazla sosyal sermaye vardır. Sosyal çevrenin diğer ölçümleri mahalle şiddeti ve suç alanlarını kapsar, bu da güvenlik algılarını etkiler ve uyku üzerinde potansiyel olarak olumsuz etkilere sahip olabilir. Güvenli olmayan mahallelerde yaşamak, sakinlerin rahatlama ve uykuya dalma yeteneklerini bozabilir. Polis raporlarına göre tanımlanan mahalle düzeyindeki suç, uyku ile daha az tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Daha düşük algılanan güvenliğe sahip mahallelerde ikamet etmek, geç orta nokta, gündüz uyuşukluğu, düşük uyku kalitesi, kısa uyku süresi ve daha fazla uykusuzluk semptomu ile ilişkilidir (Billings et al., 2020).

6. UYKU BOZUKLUKLARININ TEDAVİSİ

Uykusuzluk tedavisinin amacı uyku kalitesini ve/veya miktarını iyileştirmek ve gündüzleri uykusuzlukla ilişkili bozuklukları azaltmaktır. Tedavi seçimi uykusuzluk semptomlarının şiddetine ve süresine, eş zamanlı bozukluklara, hastanın davranışsal terapilere katılma isteğine ve hastanın ilaçların olumsuz etkilerine karşı duyarlılığına bağlıdır. Uyku bozukluklarının tedavisinde Farmakolojik tedavi yöntemleri ve Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri kullanılır. Farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri uykusuzluk için Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT), uyarın kontrol terapisi, uyku kısıtlama terapisi, gevşeme eğitimi, bilişsel yeniden yapılandırma ve uyku hijyeni eğitimi gibi bilişsel ve davranışsal teknikleri içeren çok bileşenli bir müdahaledir (Brewster et al., 2018).

6.1. Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

Lorazepam, Temazepam ve Klonazepam gibi benzodiazepinler uyku latentliğini azaltır ve gece uyanmalarını azaltır, ancak aynı zamanda hızlı göz

hareketi uykusunu da azaltır. Benzodiazepin olmayan hipnotikler uyku gecikmesini azaltır. Melatonin reseptör agonistleri uyku gecikmesini azaltır ve uyku süresini uzatır. Birçok antidepresanın sakinleştirici etkileri vardır ve bazen depresyon için kullanılan dozlardan daha düşük dozlarda uykusuzluğu tedavi etmek için kullanılırlar. Antidepresanlar genellikle genel REM baskılayıcı etkilere sahiptir, yavaş dalga uyku gecikmesini ve süresini azaltabilirler. Antihistaminikler uyku gecikmesini azaltır; ancak difenhidramin gibi reçetesiz satılan bu uyku ilaçları hızlı tolerans üretir ve oldukça antikolinerjiktir. Farmakolojik tedaviler sadece uykusuzluğun kısa süreli yönetimi için kullanılmalıdır. Farmakoterapi kullanıldığında, sağlık hizmeti sağlayıcıları uykusuzluk semptomlarını, başka tedavilerin mevcut olup olmadığını, hastanın önceki tedavilere nasıl yanıt verdiğini, ilacın yan etki profilini ve ilaç etkileşimlerini göz önünde bulundurmalıdır (Brewster et al., 2018).

6.2.Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri

6.2.1.Davranış Terapileri (Bilişsel Davranış Terapisi, Uyku Kısıtlama Terapisi, vb.)

Uykusuzluk genellikle kronik bir seyir izler. Ancak, uyku sorunları için farmakolojik tedaviler genellikle kısa süreli kullanım için önerilir. İlaç tedavilerinin uzun süreli kullanımda potansiyel bağımlılık ve tolerans dahil olmak üzere sınırlamaları ve uykusuzluk yörüngesinde aşırı uyarılma faktörlerinin tanınması nedeniyle, farmakolojik olmayan yaklaşım son on yılda giderek daha fazla ilgi görmüştür. Özellikle, uykusuzluk için bilişsel davranışçı terapi (BDT-I) en belirgin farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımı olarak ortaya çıkmıştır (Chan et al., 2021).

Bilişsel Davranışçı Terapi, uyku süreçleri, uyarın kontrolü, uyku kısıtlaması, uyku hijyeni, uyarılmayı azaltma stratejileri ve bilişsel terapi hakkında psikoeğitimden oluşan çok bileşenli bir terapidir. Bilişsel Davranışçı Terapi'nin 2 ana davranışsal bileşeni uyarın kontrolü ve uyku kısıtlamasıdır. Uyarıcı kontrolü, yatak/yatak odası ile uyanıklık aktiviteleri (örneğin, TV izlemek, dönüp durmak, endişelenmek) arasında oluşan öğrenilmiş ilişkiyi ele alır ve bu da şartlandırılmış uyarılmaya yol açar. Bu yaklaşımda, bireylere yataklarını yalnızca uyumak ve cinsel aktivite için kullanmaları talimatı verilir. Bireylere ayrıca geceleri uyanık oldukları dönemlerde yataklarından çıkmaları ve yalnızca uykulu hissettiklerinde yatağa dönmeleri talimatı verilir. Bu strateji, bir bireyin yatağı ile uykusu arasındaki ilişkiyi güçlendirmesine

(yani, uyaran kontrolünü artırmaya) ve böylece şartlandırılmış uyarılmanın olumsuz etkilerini azaltmasına yardımcı olur. Uyku kısıtlaması, bir bireyin tedavi başlangıcındaki toplam uyku süresine uyması için yatakta sınırlı zaman (uyku fırsatı penceresi) ile uyku dürtüsünü oluşturmaya ve uykuyu konsolide etmeye yardımcı olur ve yatakta uyanık geçirilen aşırı zamanı azaltma veya ortadan kaldırma hedefi vardır. Uyku kalitesi iyileştikten sonra, hasta yeterli uykuyu alana kadar yatakta geçirilen zaman kademeli olarak uzatılır. Uyku hijyeni, çevresel koşullar, maddelerin kullanımı ve zamanlaması (örneğin kafein, alkol, nikotin) ve fiziksel aktivite dahil olmak üzere uykuyu etkileyen diğer faktörleri ele almayı içerir. Bu davranışsal stratejiler nihayetinde zamanla uyku konsolidasyonuna ve uyku kalitesinin artmasına yol açsa da, ilk uygulamaları genellikle birçok birey için uyku kalitesinin ve toplam uyku süresinin azalmasına neden olur. Bilişsel terapi, uykuyu ve tedavi önerilerine uyumu engelleyen uyumsuz düşünce ve inançları ele alır. Bilişsel terapinin amaçlarından biri, uykuyu etkileyen uyumsuz düşünceleri daha gerçekçi ve yararlı düşüncelerle değiştirerek değiştirmek veya azaltmaktır (Luik et al., 2019; Saldaña et al., 2023).

6.2.2.Uyku Hijyeni Eğitimi

Uykuya ilişkin dünya görüşünün dönüştürülmesi eğitimle başlar. Çok sayıda üniversite ve meslek örgütü tarafından uyku eğitimi ve öğretimini aktif olarak teşvik etmek için küresel çabalar halihazırda devam etmektedir (Lim et al., 2023). Uyku hijyeni, yaşam tarzı, çevresel ve davranışsal stratejiler de dahil olmak üzere sağlıklı uyku uygulamaları olarak tanımlanabilir. 'Uyku hijyeni', uyku kalitesini artırmak ve uyku süresini iyileştirmek için kullanılabilen değiştirilebilir davranışları ve çevresel ayarlamaları içerir (De Pasquale et al., 2024; Gupta et al., 2023).

Uyku Hijyeni Eğitiminde Talimatlar;

1. Uykunuz gelene kadar yatağa girmeyin. Uykunuz yoksa yataktan çıkın ve uykunuz gelene kadar başka bir şey yapın.

2. Düzenli uyku öncesi rutinleri/ritüelleri (okuma, sıcak banyo, vb.) rahatlamaya ve vücudunuzu yatağa hazırlamanıza yardımcı olur.

3. Her sabah aynı saatte kalkmaya çalışın (hafta sonları ve tatiller de dahil). Uyandığınızda parlak, doğal ışık (güneş) alın (güneş idealdir, ancak bazıları yapay ise en azından 10.000 lüks lamba öneriyor).

4. Her gece tam bir gece uykusu almaya çalışın ve mümkünse gün içinde şekerleme yapmaktan kaçının (eğer şekerleme yapmanız gerekiyorsa, bunu 1 saatle sınırlayın ve saat 15.00'ten sonra şekerleme yapmaktan kaçının).

5. Yatağı sadece uyumak ve cinsel ilişkiye girmek için kullanın; televizyon izlemek, bilgisayar veya telefon kullanmak gibi başka hiçbir aktivite için kullanmayın. Ekranlardan (akıllı telefonlar, dizüstü bilgisayarlar, monitörler) yayılan mavi ışıktan en az 2 saat önce kaçının. Mavi ışık, uykuyu başlatmak için gereken melatonin üretimini baskılar. Kısa mesajlardan, sosyal medyadan, oyunlardan, uygulama kullanımından kaçının.

6. Mümkünse kafeinden uzak durun (eğer kafein kullanmanız gerekiyorsa, öğle yemeğinden sonra kullanmaktan kaçının).

7. Mümkünse alkolden uzak durun (eğer alkol kullanmanız gerekiyorsa, yatmadan hemen önce alkol almaktan kaçının). Yatmadan önce sıvı alımınızı azaltmayı düşünün, böylece tuvalete gitmek için kalkmazsınız (sadece gün içinde yeterli sıvı alımınız varsa).

8. Hiçbir zaman sigara içmeyin ve nikotin kullanmayın.

9. Yatmadan hemen önce yoğun egzersiz yapmaktan kaçının (aşırı yoğun egzersiz kortizol seviyesini yükselterek uykuyu bozabilir).

10. Yatak odanızın sessiz, mümkün olduğunca karanlık ve sıcak olmaktan ziyade biraz serin (mağara gibi) olduğundan emin olun.

11. Geceleri yüksek karbonhidrat (yani yüksek glisemik indeksli yiyecekler) ve triptofan dahil yüksek protein uykuyu iyileştirebilir. Geceleri yüksek yağ alımı uykuyu bozabilir. Gün boyunca yetersiz toplam kalori alımı gece uykusunu bozabilir.

12. Gıdalarda doğal olarak bulunan melatonin (örneğin; vişne suyu, ahududu, goji meyvesi, ceviz, badem, domates) uykuyu iyileştirebilir; ancak yapay melatonin takviyelerinden kaçının (Irish et al., 2015; Vitale et al., 2019).

7. ÖZEL DURUMLARDA UYKU

7.1.Vardiyalı Çalışanlarda Uyku

Vardiyalı çalışma, bireylerin geleneksel çalışma ve uyanıklık saatleri dışında (yani "normal" Pazartesi-Cuma, 09:00-17:00 rutini dışında) iş yapmasını gerektirir ve çalışma sürelerinde (uzatılmış, yoğunlaştırılmış ve

bölünmüş) ve çalışma programlarında (dönüşümlü, sabit) çeşitlilik içerir. Vardiyalı çalışmaya katılım, Sanayi Devrimi'nden bu yana gelişmiş ülkelerde istikrarlı bir şekilde artmıştır ve vardiyalı çalışanların artık gelişmiş ülkelerdeki iş gücünün dörtte birini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Üretkenliğe ve ekonomik büyümeye olumlu katkıda bulunmasına rağmen, vardiyalı çalışma bireysel çalışanın sağlığı ve refahı üzerinde önemli bir etki yaratabilir. Uygunsuz zamanlarda ışık maruziyeti, kısaltılmış uyku süreleri ve geleneksel olmayan uyanma ve dinlenme süreleri dahil olmak üzere çok sayıda karmaşık mekanizma vardiyalı çalışmanın olumsuz sağlık ve refah etkilerinden sorumludur ve bu faktörlerin hepsi ortak bir unsuru etkiler: uyku. Vardiyalı çalışma, bireylerin tekrarlayan ve devamlı bir şekilde geleneksel olmayan zamanlarda uyanık ve aktif olmasını gerektirir. Bu davranış örüntüsü, bir dizi bedensel işlevi (örneğin hormon salgılanması, iştah, sıcaklık kontrolü, vb.) düzenleyen 24 saatlik ritimler olan sirkadiyen ritimlerde bozulmalara yol açar. Bu ritimlerdeki kalıcı bozulmalar, sirkadiyen ritimlerin artık günlük (gündüz/gece) döngüsüyle uyumlu olmadığı sirkadiyen uyumsuzluğa yol açabilir. Sirkadiyen uyumsuzluk, uykuyu başlatma ve sürdürmede zorluğa yol açar ve vardiyalı çalışanların yetersiz uyku alma (yani 24 saatte 7 saatten az uyku) ve iş programlarıyla ilişkili uykusuzluk semptomları veya aşırı uyku hali yaşama olasılığı, gündüz çalışanlarına göre daha yüksektir (Shriane et al., 2023).

7.2.Yaşlılıkta Uyku

Uyku düzenleri ve sirkadiyen ritimler, hipotalamusun suprakiasmatik çekirdeğinde reseptörleri bulunan seks steroidleri tarafından modüle edilir. Bu steroidlerin plazma konsantrasyonları, uykuyu etkileyen gelişim dönemine (çocukluk, ergenlik, yaşlılık) göre değişir. Yetişkin popülasyonda kötü uyku kalitesinin yaygın olduğu bildirilmektedir ve yaş, kötü uyku kalitesi ve miktarıyla doğrudan ilişkilidir. Bu değişiklikler, yaşa bağlı olarak seks steroidi düzeylerinde azalma nedeniyle özellikle kadınları etkilemektedir (Cruz et al., 2022). Uyku sorunları ve güçsüzlük arasında yetişkinlerde bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Güçsüzlüğün uyku döngülerinin bozulmasına yol açabileceği bildirilmektedir ve güçsüzlük ile uyku sorunları arasında iki taraflı bir ilişki de öne sürülmüştür. Orta yaşlı ve yaşlı yetişkinlerin, uyku kalitesi ve süresinde yaşa bağlı düşüş nedeniyle uyku desteği için ilaç alma olasılığı daha yüksektir (Hirohama et al., 2024).

Yaşlılarda uyku etkinliği azalmakta, bu da gece uyanmalarının artmasına ve tekrar uykuya dalmada zorluk yaşanmasına neden olmaktadır

(Carvalho et al., 2019). Yaşlı kişiler çoğunlukla uyku konusunda, özellikle de uykuya dalma konusunda sorun yaşarlar. Gece sık sık uyanma eğilimindedirler, gecede 3-4 kez ve ek olarak sabah erken uyanırlar. Toplam uyku süreleri de biraz azalabilir. Yaşlılıkla ilişkili uyku bozukluklarının altında yatan birkaç neden olabilir. Diğerleri arasında geceleri daha sık idrara çıkma ihtiyacı veya nokturi ve özellikle diyabet olmak üzere yaygın olarak var olan kronik hastalıklardan kaynaklanan ağrı veya rahatsızlık yer alır (Souilm et al., 2022).

8. UYKU EĞİTİMİ PROGRAMLARI VE UYGULAMALARI

Başarılı bir uyku eğitimi programına birçok faktör katkıda bulunabilir; Sosyal Bilişsel Teori, Değişim Aşamaları Teorisi ve Planlı Davranış Teorisi gibi davranış değişikliği teorileri, sağlık eğitimi mesajlarını en iyi şekilde nasıl en üst düzeye çıkarılacağını anlamaya yardımcı olmak için kullanılmıştır. Bu teoriler birlikte, sağlıkla meşguliyet dışındaki yönlerin, bir bireyin iyi uyku hijyeni gibi olumlu sağlık davranışlarına girip girmeme kararında güçlü bir etkiye sahip olduğunu öne sürmektedir. İyileştirme beklentileri, öz yeterlilik, uykuya yönelik tutumlar, uykuyu iyileştirmeye yönelik algılanan engeller, akran ve aile tutumları ve uyku davranışının tümünün davranışı etkilediği bilinmektedir. Uyku eğitimi, okul tabanlı eğitimde uyku eğitiminden önemli ölçüde daha uzun bir geçmişe sahip olan sağlık eğitimi literatüründen dersler çıkararak iyi bir şekilde hizmet edecektir. Sağlık eğitimi literatürü, farklı öğrenme stillerinin öğrenme modüllerine entegre edilmesi gerektiğini belirtmiştir (Blunden & Rigney, 2015).

Vaka tabanlı uyku modüler programı, yetişkin öğrenme teorisine dayanarak kasıtlı olarak tasarlanmış ve çeşitli öğrenme sonuçlarını olumlu yönde etkilemiştir. Yetişkin öğrenme teorisi, temel bilim ve klinik çalışmanın dikey entegrasyonunu kullanarak aktif öğrenmeyi destekler ve yetişkin öğrencilerin konunun eğitim hedefleriyle ilişkisini görmelerinden fayda gördükleri kavramını destekler (Sawyer et al., 2022).

SONUÇ

Yetişkin uyku eğitimi programları, uyku kalitesini artırmak ve uyku bozukluklarıyla başa çıkmak için kullanılan davranışsal ve bilişsel stratejileri içerir. Bu makalede, yetişkinler için uyku eğitiminin önemi, kullanılan yöntemler ve bu programların genel sağlık ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri ele alınmıştır. Ayrıca, bu alandaki akademik literatüre dayalı olarak, uyku eğitimi uygulamalarının etkinliği ve uzun vadeli sonuçları

değerlendirilmiştir. Yetişkin uyku eğitimi programları, uykusuzluk ve diğer uyku bozukluklarıyla başa çıkmak için etkili yöntemler sunmaktadır. Bilişsel davranışçı terapi teknikleri ve uyku hijyeni eğitimi, bu programların temel bileşenleri olup, bireylerin uyku kalitesini ve genel sağlık durumlarını iyileştirmede önemli rol oynamaktadır. Literatür, uyku eğitimi programlarının kısa ve uzun vadeli etkinliğini desteklemekte, bu programların bireylerin yaşam kalitesini artırmada etkili bir araç olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, yetişkin uyku eğitimi, yaşanabilirliğin genişlemesi ve sağlık risklerinin azaltılması için uygulanabilir ve sürdürülebilir bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Bu sürecin başarısı, eğitim programlarının bireysel ihtiyaçlara göre uyarlanması ve edinilen bilgilerin günlük yaşamlara entegre edilmesine bağlıdır. Gelecekte, daha geniş kitlelere ulaşabilecek kapsamlı uyku eğitim programlarının geliştirilmesi, dünya çapında uyku sorunlarının azaltılmasında kilit bir rol oynayacaktır.

KAYNAKLAR

- Acosta-Peña, E., Rodríguez-Alba, J. C., & García-García, F. (2012). Brain Restoration: A Function of Sleep. *BRAIN DAMAGE-BRIDGING BETWEEN BASIC RESEARCH AND CLINICS*, 245.
- Altena, E., Baglioni, C., Espie, C. A., Ellis, J., Gavrilloff, D., Holzinger, B., Schlarb, A., Frase, L., Jernelöv, S., & Riemann, D. (2020). Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: Practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. *Journal of sleep research*, 29(4), e13052.
- Anderson, K. N., & Bradley, A. J. (2013). Sleep disturbance in mental health problems and neurodegenerative disease. *Nature and science of sleep*, 61-75.
- Baranwal, N., Phoebe, K. Y., & Siegel, N. S. (2023). Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Progress in cardiovascular diseases*, 77, 59-69.
- Billings, M. E., Hale, L., & Johnson, D. A. (2020). Physical and Social Environment Relationship With Sleep Health and Disorders. *Chest*, 157(5), 1304-1312. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.002>
- Blunden, S., & Rigney, G. (2015). Lessons Learned from Sleep Education in Schools: A Review of Dos and Don'ts. *J Clin Sleep Med*, 11(6), 671-680. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4782>
- Brewster, G. S., Riegel, B., & Gehrman, P. R. (2018). Insomnia in the Older Adult. *Sleep Med Clin*, 13(1), 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.002>
- Carvalho, K. M., Figueiredo, M., Galindo Neto, N. M., & Sa, G. G. M. (2019). Construction and validation of a sleep hygiene booklet for the elderly. *Rev Bras Enferm*, 72(suppl 2), 214-220. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0603>
- Chan, N. Y., Chan, J. W. Y., Li, S. X., & Wing, Y. K. (2021). Non-pharmacological Approaches for Management of Insomnia. *Neurotherapeutics*, 18(1), 32-43. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01029-2>

- Cruz, T., Garcia, L., Alvarez, M. A., & Manzanero, A. L. (2022). Sleep quality and memory function in healthy ageing. *Neurologia (Engl Ed)*, 37(1), 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2018.10.024>
- De Pasquale, C., El Kazzi, M., Sutherland, K., Shriane, A. E., Vincent, G. E., Cistulli, P. A., & Bin, Y. S. (2024). Sleep hygiene - What do we mean? A bibliographic review. *Sleep Med Rev*, 75, 101930. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2024.101930>
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*, 11(2), 114-126. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>
- Driver, H. S., & Taylor, S. R. (2000). Exercise and sleep. *Sleep medicine reviews*, 4(4), 387-402.
- Dzierzewski, J. M., Sabet, S. M., Ghose, S. M., Perez, E., Soto, P., Ravyts, S. G., & Dautovich, N. D. (2021). Lifestyle factors and sleep health across the lifespan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(12), 6626.
- Gupta, C. C., Sprajcer, M., Johnston-Devin, C., & Ferguson, S. A. (2023). Sleep hygiene strategies for individuals with chronic pain: a scoping review. *BMJ Open*, 13(2), e060401. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060401>
- Güneş, Z. (2018). Uyku sağlığının korunmasında uyku hijyeninin rolü ve stratejileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 27(2), 188-198.
- Hirohama, K., Imura, T., Hori, T., Deguchi, N., Mitsutake, T., & Tanaka, R. (2024). The effects of nonpharmacological sleep hygiene on sleep quality in nonelderly individuals: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 19(6), e0301616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301616>
- Holder, S., & Narula, N. S. (2022). Common sleep disorders in adults: Diagnosis and management. *American family physician*, 105(4), 397-405.
- Irish, L. A., Kline, C. E., Gunn, H. E., Buysse, D. J., & Hall, M. H. (2015). The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. *Sleep Med Rev*, 22, 23-36. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.10.001>

- Kapsimalis, F., Richardson, G., Opp, M. R., & Kryger, M. (2005). Cytokines and normal sleep. *Current opinion in pulmonary medicine*, 11(6), 481-484.
- Kline, C. E. (2014). The bidirectional relationship between exercise and sleep: implications for exercise adherence and sleep improvement. *American journal of lifestyle medicine*, 8(6), 375-379.
- Leonidis, A., Korozi, M., Sykianaki, E., Tsolakou, E., Kouroumalis, V., Ioannidi, D., Stavridakis, A., Antona, M., & Stephanidis, C. (2021). Improving Stress Management and Sleep Hygiene in Intelligent Homes. *Sensors (Basel)*, 21(7). <https://doi.org/10.3390/s21072398>
- Lim, D. C., Najafi, A., Afifi, L., Bassetti, C., Buysse, D. J., Han, F., Hogl, B., Melaku, Y. A., Morin, C. M., Pack, A. I., Poyares, D., Somers, V. K., Eastwood, P. R., Zee, P. C., Jackson, C. L., & World Sleep Society Global Sleep Health, T. (2023). The need to promote sleep health in public health agendas across the globe. *Lancet Public Health*, 8(10), e820-e826. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(23\)00182-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(23)00182-2)
- Longevity, T. L. H. (2023). Sleeping our way to better health and longevity. *The lancet. Healthy longevity*, 4(9), e441. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(23\)00175-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2666-7568(23)00175-7)
- Luik, A. I., van der Zweerde, T., van Straten, A., & Lancee, J. (2019). Digital Delivery of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. *Curr Psychiatry Rep*, 21(7), 50. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1041-0>
- McNamara, P., Johnson, P., McLaren, D., Harris, E., Beauharnais, C., & Auerbach, S. (2010). REM and NREM sleep mentation. *International review of neurobiology*, 92, 69-86.
- Meyer, N., Harvey, A. G., Lockley, S. W., & Dijk, D.-J. (2022). Circadian rhythms and disorders of the timing of sleep. *The Lancet*, 400(10357), 1061-1078.
- Özvurmaz, S., Asgarpour, H., & Güneş, Z. (2018). YAŞLILARDA UYKU KALİTESİ VE YAŞAM KALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ: KESİTSEL BİR ÇALIŞMA. *Medical Sciences*, 13(3), 72-79.

- Pigarev, I. N., & Pigareva, M. L. (2014). Partial sleep in the context of augmentation of brain function. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 75.
- Ramar, K., & Olson, E. J. (2013). Management of common sleep disorders. *American family physician*, 88(4), 231-238.
- Saldaña, K. S., McGowan, S. K., & Martin, J. L. (2023). Acceptance and Commitment Therapy as an Adjunct or Alternative Treatment to Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. *Sleep Medicine Clinics*, 18(1), 73-83. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2022.09.003>
- Saltychev, M., Juhola, J., Ervasti, J., Kivimäki, M., Pentti, J., Myllyntausta, S., & Vahtera, J. (2021). Association of changes in lifestyle with changes in sleep difficulties: an analysis of 38 400 participants over a 16-year follow-up. *BMJ open*, 11(10), e050046.
- Sawyer, A. M., Saconi, B., Lyons, M. M., Lang-Gallagher, R., Renz, S. M., Watach, A. J., McPhillips, M. V., & Rosen, I. M. (2022). Case-based, asynchronous sleep education outcomes among primary care nurse practitioner students. *J Clin Sleep Med*, 18(10), 2367-2376. <https://doi.org/10.5664/jcsm.10112>
- Shriane, A. E., Rigney, G., Ferguson, S. A., Bin, Y. S., & Vincent, G. E. (2023). Healthy sleep practices for shift workers: consensus sleep hygiene guidelines using a Delphi methodology. *Sleep*, 46(12). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsad182>
- Siegel, J. M. (2004). The neurotransmitters of sleep. *J Clin Psychiatry*, 65(Suppl 16), 4-7.
- Souilm, N., Elsakhy, N. M., Alotaibi, Y. A., & Ali, S. A. O. (2022). Effectiveness of emotional freedom techniques (EFT) vs sleep hygiene education group therapy (SHE) in management of sleep disorders among elderly. *Sci Rep*, 12(1), 6521. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10456-w>
- Stepanski, E. J., & Wyatt, J. K. (2003). Use of sleep hygiene in the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev*, 7(3), 215-225. <https://doi.org/10.1053/smrv.2001.0246>

- Şahin, L., & Aşçıoğlu, M. (2013). Uyku ve uykunun düzenlenmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 22(1), 93-98.
- Terán-Pérez, G., Arana-Lechuga, Y., Esqueda-León, E., Santana-Miranda, R., Rojas-Zamorano, J., & Velázquez Moctezuma, J. (2012). Steroid hormones and sleep regulation. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 12(11), 1040-1048.
- Uchida, S., & Youngstedt, S. (2006). Exercise and sleep.
- Van Cauter, E., Spiegel, K., Tasali, E., & Leproult, R. (2008). Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med.*
- Vitale, K. C., Owens, R., Hopkins, S. R., & Malhotra, A. (2019). Sleep Hygiene for Optimizing Recovery in Athletes: Review and Recommendations. *Int J Sports Med*, 40(8), 535-543. <https://doi.org/10.1055/a-0905-3103>
- Walker, M. (2017). *Why We Sleep: Unlocking the Power of Sleep and Dreams*. Scribner, 368.
- Wong, V. W.-H., Ho, F. Y.-Y., Wong, Y. S.-H., Chung, K.-F., Yeung, W.-F., Ng, C. H., & Sarris, J. (2023). Efficacy of lifestyle medicine on sleep quality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Affective Disorders*, 330, 125-138.
- Yap, Y., Rice-Lacy, R., Bei, B., & Wiley, J. (2018). 0178 Bidirectional Relations between Stress and Sleep: An Intensive Daily Study. *Sleep*, 41(suppl_1), A70-A70.
- Zhao, M., Tuo, H., Wang, S., & Zhao, L. (2020). The effects of dietary nutrition on sleep and sleep disorders. *Mediators of inflammation*, 2020(1), 3142874.

BÖLÜM 8

GIDA GÜVENLİĞİ VE ULUSAL GELİŞİMDE MATEMATİĞİN YERİ VE ÖNEMİ

Öğr. Tuğba TEKİNŞEN ¹

Dr. Öğr. Üyesi Yasin AKKEMİK ²

Prof. Dr. Kemal Kaan TEKİNŞEN ³

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14585636>

¹ Milli Eğitim Bakanlığı, Mareşal Mustafa Kemal Ortaokulu, Matematik Öğretmeni, Konya, Türkiye. ttekinsen@gmail.com, Orcid ID: 0009-0001-0514-6928

² Kastamonu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Kastamonu, Türkiye. yakkemik@kastamonu.edu.tr, 0000-0002-9086-0324

³ Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Konya, Türkiye. kktekinsen@selcuk.edu.tr, 0000-0003-3287-3925

GİRİŞ

Matematikçiler, çoğu insani sorunun çözüm yollarını bulmakla birlikte, ülkelerin ekonomik ve teknolojik gelişimlerinde büyük bir rol oynamaktadırlar. Çünkü teknoloji dilini matematik oluşturmaktadır. Matematik, farklı alanlardaki (mühendislik, gıda, tarım, hayvancılık, ekonomi, iletişim, sismoloji, ekoloji vb.) sorunları formüle etme, yorumlama ve çözüme kullanılmaktadır. Bununla birlikte matematik modern dünyayı ve toplumsal sorunları anlamamızı sağlamakta, ekonominin önemli bir unsuru olan teknolojinin geliştirilmesi ve yönetilmesi konularında toplumlara teorik ve pratik bilgiler sunmaktadır (Leon-Seitelman, 1994). Günümüz dünyasının içinde bulunduğu ekonomik dönüşümler ve küreselleşme, işsizliğin ve yoksulluğun azaltılması, açlık, hastalık ve doğal kaynakların sürdürülebilir etkin kullanımı gibi önemli temel konuların ele alınarak çözüm yollarının geliştirilmesinde matematik bilgisine ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (Ibidapo-Obe, 2010). Sahip olduğu bilgi ve beceriler sayesinde fikirlerin gerçeğe dönüştürülmesinin temelini oluşturan matematik, ölçme, sayılar ve niceliklerle ilgilenen bir bilim dalıdır (Abubakar, Wokoma & Afebuame, 2012). Bilim ve teknolojinin temelini matematik olduğunun vurgulandığı bir çalışmada, matematik olmadan müreffeh ve ekonomik olarak bağımsız olunamayacağı bildirilmiştir (Enemali & Adah, 2015a). Bu açıdan bakıldığında işletme tasarımları ve ölçümleri, çiftlik matematiği, hesaplar ve kayıt tutma, çiftlik ve bu çiftlikten elde edilecek olan tüm gıdalar matematik bilimi içerisinde yer almaktadır (Enemali & Adah, 2015b).

Yoksulluk ve refah kavramlarının önemli bir bileşeni bilim ve teknolojidir (Eze, 2007). Bu nedenle ulusal refah ve kalkınma için matematik önemli bir unsurdur. Yoksulluk, gelirin geçim ihtiyaçlarını karşılamaya yetmediği durum olarak ifade edilmektedir (Green Word and Associates, 1995; Muhammad 2006). Bu durum yaşam standartlarının kabul edilebilir seviyelerden önemli ölçüde düşük olduğunu göstermektedir. Tüm bu bilgiler ışığında gıda, üretim süreçleri ve gıdaya erişimde matematik önemli bir yer tutmaktadır.

1. MATEMATİK VE GIDA İLİŞKİSİ

Çiftlikte gerçekleşen gıda üretiminin başlangıcından itibaren, gıda zincirinin her aşamasında matematik çok önemlidir. Zaman ve para geniş çiftlik uygulamaları içerisinde önemli iki unsuru oluşturmaktadır. Bu iki unsurun temelinde de matematik bulunmaktadır. Matematik bilimiyle birlikte

çiftçiliğin ekonomik olarak daha verimli olması sağlanmış ve üretkenlik artırılmıştır. Bu nedenle tarım ve hayvancılıkla uğraşan profesyoneller, etkin zaman ve para yönetimini gerçekleştirmek için matematiği bir organizasyon sistemi olarak kullanmaktadırlar. Tarım ve hayvancılıkta matematiğin kullanım alanıyla ilgili olarak ölçme, oranlama, tartma, arazi işaretleme gibi uygulamalar verilebilir. Örneğin; tarlalara uygulanacak olan gübre miktarı, birim alanda kullanılacak gübrenin hesaplanmasıyla bulunabilmektedir ve bu hesaplama ile gereksiz gübre kullanımının önüne geçilmektedir. Böylece toprağın fazla gübre ile gübrenmesi engellenerek hem toprak hem zaman hem de ekonomik açıdan kayıpların önüne geçilmiş olunur. Yine bir gıda üretim tesisini ele alacak olursak, gıda üretiminde kullanılacak olan formülasyonun temeli matematiğe dayanmaktadır. Kullanılacak ham madde ve bileşen oranları matematiksel hesaplamalarla belirlenir. Böylece ürünlerin doğru tat, doku ve besin içeriğine sahip olması sağlanır. Gıdaların besin değerleri ve kalori içerikleri matematiksel hesaplamalarla belirlenir. Nitekim makro besinlerin (proteinler, yağlar, karbonhidratlar) gram başına enerji değerleri hesaplanır ve bu değerler toplanarak ürünün tüm kalori miktarı ve/veya porsiyon başına düşen kalori miktarları tespit edilir. Bununla birlikte üretim sonu uygulanan hijyen ve sanitasyonda da birim alanda kullanılacak olan dezenfektan miktarları yine matematiksel işlemler neticesinde ortaya konmaktadır. Tüm bu hesaplamaların temelinde kaliteli ve sağlıklı ürün üretmek ve bu ürünleri üretirken de zaman ve ekonomik kayıpların önüne geçerek maksimum fayda ile kazanç sağlamak yatmaktadır.

Matematik, gıdaların pişirilmesi, tüketilmesi ve sindiriminin güvenli olup olmadığı ve/veya nasıl güvenli olacağını tespit edilebilmesinde, üretim, depolama, test faaliyetleri ve taşınması gibi süreçlerde karar mekanizmasının uygulanmasında önemli bir faktördür (Chris Budd, 2010). Örneğin matematiği kullanarak gıdaların fırınlarda pişirme süreçlerini modelleyebilir, mikrodalga uygulamalarında uygun sıcaklık-zaman değerleri seçilerek etkin ısıtma-pişirme işlemleri gerçekleştirilebilir. Bisküvi ve dondurmalarda görülebilecek özellikle yapı ve kitle kusurlarının önüne geçilebilmesinde de matematik hesaplamaları (karışım formülünün ayarlanması ile karışım içeriğinin hesaplanması) önem arz etmektedir. Gıda paketleme ve lojistiğinde paketleme boyutları, gıdaların raf ömrü ve dağıtım süreçlerinde geometrik hesaplamalar, olasılık teorisi ve optimizasyon teknikleri kullanılır. Ayrıca diyet planlaması, günlük alınması gereken kalori ve besin miktarlarının hesaplanması gibi konularda matematik bilgisi kullanılmaktadır. Böylece bireylerin sağlık

durum ve hedeflerine uygun olarak beslenmesi desteklenmiş olur. Bununla birlikte gıda güvenliği, kalite kontrol ve tüketici tercihlerinin belirlenmesi gibi alanlarda istatistiksel analizlerden faydalanılır. Bu analizlerle, verilerin doğru bir şekilde yorumlanması ve gıda endüstrisinde doğru kararların verilmesi sağlanır.

Görüldüğü üzere matematik herkesin hayatında önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle tarım, hayvancılık ve gıda teknolojilerinin gelişmesiyle artan karmaşıklık, bu mesleklerde çalışan kişilerin matematiksel problemlerin analizi ve çözümünde becerilere sahip olmasını zorunlu hale getirmiştir. Her ne kadar farkına varılamasa da matematik yukarıda belirtilen alanlarda çok büyük bir rol oynamaktadır. Titiz planlama ve hesaplamalar sayesinde bir üretici, temel matematik bilgisiyle, ürün verimi ile gelir ve giderler gibi birçok faktörü kolaylıkla tahmin edip planlamalar yapabilir.

2. ULUSAL KALKINMA VE MATEMATİK İLİŞKİSİ

Bilimdeki her faktörün kökenini oluşturan matematik tüm bilim dallarının babası niteliğindedir. Bu nedenle bilim ve teknoloji için oldukça önemlidir (Jessie, 2011). Ülkeler ekonomik, teknolojik ve sosyolojik gelişmişlik düzeyine göre az gelişmiş, gelişmekte olan ve gelişmiş olarak sınıflandırılır (Adeniyi, 1983). Bir ülkenin sosyo-ekonomik gelişmişliğinin o ülkedeki bilim ve teknolojinin gelişimiyle mümkün olabileceği bildirilmiştir (Kuku, 1989). Benzer şekilde teknolojinin ülkenin kaynaklarını artırarak ekonominin büyümesine katkıda bulunabileceği ve hızlandırabileceği de ifade edilmektedir (Ihimodu, 1983). Bazı araştırmacılar günümüz dünyasının bilime, biliminde matematiğe dayandığını belirtmişlerdir (Cole ve King 1969). Matematik, fen kavramlarının anlaşılması için temel araç konumundadır (Adegboye 2000). Bir çalışmada hiçbir dersin matematik kadar fazla uygulama alanına sahip olmadığı, bilimselliğin anlaşılabilmesi ve keşfedilebilmesi için temel faktör olduğu üzerinde durulmuştur (Awonoyi, 1996).

Çalışmalar ve bu çalışmalarda geçen ifadeler sonucunda matematiğin ulusal ekonomiye entegrasyonu ile hızlı kalkınmanın gerçekleşebileceği söylenebilmektedir. İstatistikler; matematiğin liderlik, ekonomi ve finans; yönetim, işletme ve girişim; bilgi teknolojisi hizmetleri, tarım ve doğal kaynaklar gibi alanlarla yakından ilişkili olduğunu ve bu alanlarda rol oynadığını göstermiştir. Basitçe yapılan tanımla matematiğin günlük yaşamdaki soru ve sorunlara yanıt verebileceği ifade edilebilir. Buda matematiğin ülkelerin genel ekonomisi de dahil olmak üzere hayatın her

alanında uygulanabileceğini göstermektedir. Eski tarihlerde dahi matematiğin inşaat yapımında, astronomide, hava tahmininde ve hatta savaş alanlarında kullanıldığı görülmektedir. Bu durum geçmiş zamanlarda görülen teknolojik gelişmişliğin matematikle ilişkili olduğunu göstermektedir (Kenneth K. Nwabueze, 1999). Bu nedenle matematiğin uygulanması, yerel ve uluslararası birçok alanda olduğu gibi verimli gıda tedarikinin artırılmasına yardımcı olur. Böylece yaşam standartlarında iyileşme beklentileri ile ekonomide sektörlerinin gelişimini artırabilecek insan gücünün açlığı azaltılarak refah seviyesi yükseltilir (Enemali & Adah, 2015).

Matematiksel bilimlerdeki son gelişmelerle hava durumunu tahmin etme, çevresel tehlikelerin etkilerini ölçme ve evrenin kökenini inceleme becerileri gelişmiştir (Enemali & Adah, 2015). Bu durum, günümüzde tüm dünyada yaşanan iklim değişikliği fenomeninin mevcut eğilimi açısından çok önemlidir. Ajai ve Imoko (2011), temeli matematik olan bilim ve teknolojinin tarımsal alanda, çeşitli ürünlerin ekimi, bakımı, hasadı ve işlenmesi için mekanik cihazlar yardımıyla kullanılmaya başlanmasının, tarımın çehresini tamamen değiştirdiğine dikkat çekmiştir. Araştırmacılar, bitki/hayvan yetiştiricileri tarafından yapılan hibritleme çalışmaları sayesinde sadece gıda, bitkiler ve hayvanlarda çeşitlilik artışı elde etmekle kalmamış, aynı zamanda gübre vb. uygulamalar yoluyla da verimi artırmışlardır. Gıdaların üretimi için yeni yöntemler geliştirildikçe, matematik formülleri ve modelleri, seri üretime geçmeden önce tasarımın yapısal ve işlevsel sağlamlığını test etmek için uygulanabilir. Böylece milyonlarca dolar tasarrufla birlikte zaman yönetimi de sağlanmış olur. Bilgisayar destekli tasarım modellerinin bu maksatla kullanımı giderek artmakta ve temelinde matematik bulunmaktadır (Stolperia, 2011). Tıp alanında da etkin tedavi için gerekli doz miktarının hesaplanması, ilaç oluşturulurken kullanılacak olan etken maddelerin belirlenmesi kadar önemlidir. Miktarlar ayarlanıp sonuçlar değerlendirildikçe, elde edilen matematiksel veriler daha etkin tedavi prosedürünü ve/veya dozunu tahmin etmede kullanılabilir.

3. ULUSAL GÜVENLİK VE MATEMATİK

Matematik bilimleri; istihbarat analizleri için veri madenciliği, görüntü analizleri ve ses tanıma, istihbarat toplama, şifreleme ile şifre çözme, biyoterörizm saldırılarının tespiti ve epidemiyolojisi, çeşitli kaynaklardan aynı anda gelen bilgileri analiz etmek gibi iç güvenliğin birçok önemli alanında kilit rol oynamaktadır (National Research Council, 2004). Belirtilen durumların çözümü için, sayı teorisi, sonlu alan teorisi, Fourier analizi,

olasılık, istatistik ve daha fazlasını kapsayan geniş bir matematik bilgisine ihtiyaç vardır. Bununla birlikte bir sorunun çözümünde temel bileşen matematik bilgisinin kendisi değil, bir matematikçinin eğitim ve yetenek yoluyla sahip olduğu keskin analitik düşüncesidir. Kapalı Devre Televizyon (CCTV), kameralarla video gözetimi yapan teknolojik bir sistemdir. Günümüzde CCTV sistemleri, yüz tanıma sistemleri, seslerin kaydedilmesi, otomatik plaka tanımlama sistemi, hücre sel alarm iletişimi, insansız hava araçları yardımıyla görüntü alma vb. alanlarda gelişmeye devam etmektedir. Özel bazı sistemlerde, şu anda, yüz özelliklerini veri bankalarıyla daha hızlı bir şekilde kontrol edilebilecek basit matematiksel formüllere çeviren yazılımlar mevcuttur (Leman-Langlois, 2013).

Biyoterörizm saldırılarının tespiti ve epidemiyolojisi, bir dizi matematik araştırmasını içermektedir. Hastalıkların nasıl yayıldığına dair matematiksel modellerin geliştirilmesi belki de en iyi bilinen örneklerden biridir. Nitekim Los Alamos Ulusal Laboratuvarı'ndaki araştırmacılar 11 Eylül'de Dünya Ticaret Merkezi Kulelerine ve Pentagona yapılan saldırı sonrası süreci değerlendirerek matematiksel trafik veri akışını analiz etmiş ve olası bir ulusal saldırı ardından salgın hastalıkların yayılma olasılığını tahmin etmeye yönelik bir modelleme geliştirmişlerdir. Ayrıca matematiksel modeller biyolojik veya kimyasal bir saldırının erken tespiti ile saldırıya karşı koymada faydalı olabilecek bilgilerin kazanılmasında etkili olmaktadır (Amao ve Bakare, 2021).

Günümüz teröristleri küresel olarak faaliyet göstermekte, telefon ve internet aracılığıyla iletişim kurmaktadır. Her gün gerçekleşen milyonlarca telefon ve internet görüşmesi arasında ara sıra gerçekleşen kilit telefon ve internet görüşmelerini tespit etmek ancak (eğer yapılabilirse) sesleri ve kelimeleri anahtar kelimeler için taranabilecek dijital kalıplara dönüştürebilen izleme sistemleri ile sofistike otomasyon kullanılarak yapılabilir. Bunlar, ülkenin savunma yetkililerine olası bir tehdit konusunda erken uyarılar sağlamak için iletişim kanallarını gerçek zamanlı olarak izlemek üzere yeni algoritmaların geliştirilmesini gerektirir. Benzer şekilde, internet üzerinden gönderilen görüntülerin otomatik olarak taranmasında, gömülü resimlere (Steganografi) ait mesajların aranması için yöntemler geliştirilmesi gerekir. Günümüzde şüpheli faaliyetlere karışan olası teröristleri tespit etmek, havaalanlarında ve diğer kontrol noktalarında taramayı iyileştirmek için görüntü işleme ve tanıma amacıyla yeni ve daha karmaşık matematiksel tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır (Keith Devlin, 2002).

Gıda güvenliğindeki mikrobiyal inaktivasyon, çoğalma, kimyasal ve biyokimyasal değişiklikler; kalite, stabilite ve gıdanın besleyici değeriyle yakından ilişkilidir. Yeni koruma teknolojileri geliştirildikçe ve gıdaların güvenliğine ilişkin endişeler arttıkça bu hususlar daha da önemli hale gelmiştir. Güvenlik, beslenme ve kalite konuları aynı zamanda gıda üretim, işleme ve kullanım ekonomisini de etkilemektedir. Kaliteden ve besin değerinden ödün vermeden gıdaların güvenliğinin korunması, mikrobiyal güvenliği neyin oluşturduğu, zamanla nasıl değiştiği, bunun nasıl başarılabacağı, işlemenin ve işlem sonrası geçmişin gıdanın kalitesini ve bazı durumlarda kimyasal güvenliği nasıl etkilediği gibi konuları değerlendirmek için doğru nicel yöntemlere gerek duyulmaktadır (Micha, 2014).

4. YOKSULLUĞUN AZALTILMASI VE MATEMATİK İLİŞKİSİ

Yoksulluk; yoksunluğu (örn.; gıda, barınma) ve temel hizmetlere (örn.; sağlık, eğitim) erişimin engellenmesini ifade eder. Ayrıca, haklardan mahrumiyet, güvensizlik ve haysiyet gibi bir dizi maddi olmayan durumu da içine almaktadır. Bu iki tür koşulun (maddi ve maddi olmayan) birleşimi, yoksulluğun daha eksiksiz bir şekilde anlaşılmasını sağlar (Chado & Bala, 2014). Abdullahi'ye (2006) göre fiziksel gelişim; hareket etme, kaldırma, ayakta durma ve nesnelere manipüle etme gibi fiziksel görevleri yerine getirmekle ilişkilidir. Bu görevleri doğru bir şekilde yerine getirme becerisi teknolojiye önemlidir. Matematik, geometrik yapıdaki fiziksel görevleri teşvik eder. Eğer bir öğrenci matematiksel beceriler gerektiren matematiksel faaliyetlere yeterince maruz kalırsa, o zaman toplumun çalışkan bir üyesi haline gelebilir ve böylece kendisi ve diğer bazı insanlar için iş yaratabilir.

Anyakoha (2000) yoksulluğu insan zekâsının gelişimini engelleyen, çevreyi kirleten ve stres yaratan bir unsur olarak tanımlamıştır. Öğrenmeye elverişli bir ortam sağlandığı takdirde yoksulluk ortadan kaldırılabilir (Mushtaq, 2008). Yoksulluğun azaltılmasında matematiksel ideolojilerin uygulanması, elverişli bir öğrenme ortamı, soyuttan somuta (gerçek) kavramların pratik ve gösterimi için matematik laboratuvarının kurulması, mutlak düşünme ve mantıksal yapıya ulaşmada rahatlatma için dinlenme merkezi gerektirir. Gelişmemiş ülkelerdeki yoksulluk sorununun çözüme kavuşması konusunda matematikçilere; öğretim materyallerinin sağlanması, bilgisayar destekli eğitim ve mikro kredi olanakları gibi bazı eğitim hizmetlerinden yararlanma imkânları sağlanmalıdır (Ahmed, 2000; Nnubia, 2006).

Abubakar ve ark. (2014)'na göre; matematik bilgisi, yaratıcılığın yanı sıra değerlendirme ve iyileştirme yetisini de geliştirerek herhangi bir iş prosedürünün oluşumunu hızlandırır. Bunu başarmak için asgari kaynaklarla hedefler eşleştirilmelidir. Çünkü hiç kimse, bir işten elde edebileceği kazanç veya kaybı hesaplamadan anlamlı bir işe girişmez. Başarıya ulaşmak için kullanacağı stratejilere aracılık etmek zorundadır. Başarısı, planlama stratejileri olarak sayıları ve materyalleri manipüle etme konusundaki matematiksel yeteneğine bağlı olacaktır. Inforplease.com'a (2013) göre M.Ö. 2. ve 3. bin yıllar arasında Mısır, Mezopotamya, Hindistan, Çin, Babil ve Yunanistan gibi eski imparatorluklarda matematiksel beceriler çiftlik arazilerinde ölçüm ve ölçme için kullanılmıştır. Matematiksel beceriler aynı zamanda onlara kumaş dokuma, ilaç üretimi ve marangozluk yeteneklerinin de ilerlemesini sağlamıştır. Modern dünyada bile, özellikle Avrupa, Amerika ve Çin'de, matematiksel beceriler ekonominin tüm alanlarında büyüklüklerin eksenini oluşturmaktadır. Matematiksel becerileri kullanan ülkeler, sonunda otomobil üretimine ve savunma için kitle imha silahlarına yol açan metal işleme bilgisine sahip olmuşlardır. Ayrıca matematiksel beceriler, güzel ve yüksek katlı binalar (gökdelenler) inşa etmek için gerekli malzemeleri belirleme ve doğru kullanma bilgisini sağlamıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yoksulluk, yoksunluk, suç, ulusal güvenlik ve gıda üretim süreçleri tüm dünyayı yakından ilgilendiren önemli konular içerisinde yer almaktadır. İnsanlar içinde buldukları durumu anlayarak aldıkları eğitimi, toplumda kendi kendilerine yetebilmeleri ve/veya hayatta kalabilmeleri için iyi kararlar almak üzere kullanabilmelidirler. Bu amaçla da devletler, kendi ayakları üzerinde durmak için kendi işini kurmak isteyen başta matematikçiler olmak üzere konu ile ilgili alan mezunlarına mali yardımda bulunmalıdır. Ayrıca yoksulluğun azaltılması, suç ve güvenlik sorunları ile gıda temini konularında çok önemli olduğu için eğitimin her kademesinde işlevsel matematik eğitimi verilmeli ve bu eğitimlerin sürekliliği sağlanmalıdır. Çiftçilere tarım ve hayvancılık faaliyetlerinde kendilerine yardımcı olacak matematiksel becerileri edinmeleri için matematik alanında eğitimler düzenlemelidir. Öğretmenler, öğrenmeye olan ilgiyi artırmak için daha iyi öğretim stratejileri benimsemelidir. Bu nedenle, öğrencilerin okullarda matematiğe karşı tutumlarını değiştirmeleri ve öğrenme konusunda ciddi olmaları gerekmektedir. Matematiği öğretmek tek başına yeterli değildir. Konunun fayda değeri ya da kullanışlılığı öğrenciler tarafından bilindiğinde ilgileri

artacak ve bu da matematikte daha iyi performans için önemli bir itme kuvveti kazandıracaktır.

KAYNAKÇA

- Abubakar, R.B., Charles-Ogan, G. & Albert, W. (2014). Mental Tool for Self-Employment. Mathematics Education as a Tool for Self-Employment and Security. *Journal of Mathematics Association of Nigeria*. Vol 39(1), 570-579.
- Abubakar, R.B., Wokoma, S.A.D & Afebuame, A.O. (2012). Mathematics: A Pivotal Rebranding Tool for National Development. *Academic Research International*. 2(3): 344-351.
- Ajai, I .J & Imoko, T. B. (2011). Mathematics as a Tool for Sustainable for National Development and for addressing Nigeria Challenges in the 21st Century, *Nasher Journal* 9(2) 95-101.
- Amao, D. O., & Bakare, B. A. (2021). Mathematics: A Necessary Ingredient for Food, Security and Poverty Alleviation and Technologies for National Development. *Al-Hikmah Journal of Education*, 8(1), 287-295.
- Anyakoha, E.U (2000). *Poverty Alleviation Programme for Sustainable Development in Nigeria. The Place of Agriculture and Home Economics*. A Public Lecture Presented at the School of Agriculture and Home Economics Education. Umunze: Federal College of Education (Technical). 14th July.
- Chado, U.D & Bala, A. (2014). Concept of Poverty and Poverty Alleviation. The Role of Mathematics Educators in Reducing Poverty in Nigeria. *Journal of the Mathematics Association of Nigeria*. Volume 39(1), 43-50.
- Chris, B. (2010). *Eat, Drink and Merry: Make sure it is safe. Plus Magazine*. In <http://plus.maths.org/content/eat-drink-and-be-merry>.
- Eze, J.E. (2007). Repositioning Mathematics Education for Job Creation: Implications for Tertiary Education. *The Journal of Mathematics Association of Nigeria* 32(1), 145-153.
- Enemali, I. A & Adah, O.C. (2015). Mathematics Applications for Agricultural Development: Implication for Agricultural Extension Delivery. *Journal of Natural Sciences Research*, 5(20), 112-118
- Enemali, I. A & Adah, O.C. (2015a). Empowering Individual and Communities through Agricultural Education: The role of

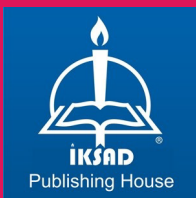
Mathematics Education, *Journal of Vocational and Technical Educators* 4(4), 46-50

- Enemali, I. A & Adah, O.C (2015b). Quality Assurance in Educational Administration in the teaching of farm Mathematics for National Integration in Nigeria, *Journal of Education and Practice* 6(23), 52-56
- Ibidapo-Obe, O. (2010). *Harnessing Science and Technology Research Results for Sustainable National Development*. Paper Presented at 2010 Science and Technology Summit, Abuja 9-10th, 2010. In http://www.first.gov.ng/uploads/harness_national_dev.pdf
- Inforplease.com. (2013). *Mathematics: Development of Mathematics*. In <http://www.funbrain.com/>
- Jessie, K. (2011). What is the role of Mathematics in the Progress of Science and Technology? In <http://www.enotes.com/people/jessie26>
- Leman-Langlois, S. (2003). The Myopic Panopticon: The Social Consequences of Policing through the Lens. *Policing and Society*, 13(1): 44-58.
- Leon Seitelman, T. (1994). *Mathematics is important and Adds Real Value. Can Mathematics Get it Act Together?* In <http://mathforum.org/social/articles/seitelman.html>
- Micha, P. (2014). *Mathematical Modeling and Testing of Foods and Foods System. Centre for Agriculture Research and Extension*. In <http://ag.umass.edu/research-projects/mathematical-modeling-and-testing-foods-and-foods-system>.
- Muhammad, S.Y. (2006). *Poverty Alleviation Programme as a means of Fostering Nigeria Nation-hood*. A Study of Project “Yes” in Niger State.
- Mushtaq, A. (2008). *Role of Micro-credit in Poverty Alleviation. Unpublished Masters of Business Administration Thesis*. Islamabad, Pakistan: National University of Modern Languages.
- National Research Council. (2004). *The Mathematical Sciences’ Role in Homeland Security: Proceedings of a Workshop*. Washington D.C. The National Academies Press, 2004. In http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=10940.

Nnubia, U.E. (2006). Home Economics Education as Panacea to Poverty Alleviation in Nigeria. *Nigrian Journal of Teacher Education and Teaching (NJOTET)*, 2(2), 1-6.

Nwabueze, K.K (1999). *Mathematics and National Development*. In fos.ubd.edu.bn

Stolperia (2011). *What is the role of Mathematics in the Progress of Science and Technology?* In <http://www.enotes.com/people/Stolperia>.



ISBN: 978-625-378-148-4