

BESLENME VE DİYETETİK ALANINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Editör
Doç. Dr. Bülent Işık

Beslenme ve Diyetetik Alanında Güncel Yaklaşımlar

Editör

Doç. Dr. Bülent Işık

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Doç. Dr. Bülent Işık

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Mart, 2025

Yayımcı Sertifika No
45813

Matbaa Sertifika No
47381

ISBN
978-625-6634-80-0

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres:Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B,
06480, Mamak, Ankara, Türkiye.
Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuskita.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



PLATANUS PUBLISHING®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
Yapay Tatlandırıcılar ve Mikrobiyota Ferhan Kesik	
BÖLÜM 2.....	21
Yeşil Yapraklı Sebzeler ve Sağlık: Pişirme Yöntemlerinin Besin Değeri Üzerindeki Etkileri Bahar Yalçın & Muazzez Garipağaoğlu	
BÖLÜM 3.....	41
Nutrisyonel Nöropati Fatih Siriken	
BÖLÜM 4.....	97
Karotenoidlerin Sağlık Üzerine Etkileri Bengi Çetiner	
BÖLÜM 5.....	119
Öğün Yerine Geçen Ürünlerin Vücut Ağırlığı ve Davranış Değişikliği Üzerine Etkisi Ali İleri & Gözde Ede İleri	

BÖLÜM 1

Yapay Tatlandırıcılar ve Mikrobiyota

Ferhan Kesik¹

¹ Arş. Gör. Dr. Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü
ORCID: 0000-0003-1858-529X

1. GİRİŞ

1.1. Yapay Tatlandırıcılar

Yapay tatlandırıcılar, şeker içermeyen ancak tatlı bir lezzet sağlayan ve genellikle şekere kıyasla daha az enerji içeren bileşiklerdir. İlk olarak 1879 yılında sakarin ile birlikte piyasaya sunulan bu tatlandırıcılar, özellikle şeker tüketimini ve enerji alımını azaltma avantajları nedeniyle son yıllarda düşük kalorili diyet uygulayan bireyler ve diyabet hastaları tarafından yaygın olarak tercih edilmektedir. Yüksek yoğunluklu tatlandırıcılar ise şekerden çok daha yüksek tatlılık seviyesine sahip olmaları ve enerji içermemeleri nedeniyle kullanımda öne çıkmaktadır (FDA, 2024). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA), belirli koşullar altında altı yüksek yoğunluklu yapay tatlandırıcının güvenli kullanımını onaylamaktadır. Bu tatlandırıcılar sakarin, aspartam, asesulfam potasyum, sukraloz, neotam ve advantamdır (FDA, 2024).

Keşfedilen ilk yapay tatlandırıcı olan sakkarin, 1879 yılından bu yana kullanılmakta olup sofa şekerinden (sükroz) 200 ila 700 kat daha tatlıdır. Meyve sularında, meşrubatlarda, işlenmiş pek çok üründe belirli koşullar altında kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. 1970'lerin başlarında laboratuvar farelerinde mesane kanseri ile ilişkilendirilmesi ile güvenilirliği tekrar gündeme gelmiş, akabinde yapılan 30'dan fazla insan çalışmasında aynı olumsuz sonuç elde edilmediğinden insan tüketimi için güvenli olduğu bildirilmiştir. 2000 yılında ise Ulusal Sağlık Enstitüleri Toksikoloji Programı tarafından potansiyel karsinojenler listesinden çıkarılmış, ürün etiketlerinde sakkarin içeriğine dair bir uyarıya gerek olmadığı bildirilmiştir (FDA, 2024).

Aspartamın kullanımı ise 1981 yılında FDA tarafından belirli koşullar altında onaylanmıştır. Meşrubatlar, sakızlar, instant kahve, çay, jelatinler, pudingler, dolgular, kahvaltılık gevrekler, süt ürünleri gibi pek çok üründe kullanılmaktadır. 1996 yılında FDA tarafından 'Genel Amaçlı Tatlandırıcı' olarak tanımlanmıştır. Isıya dayanıksızdır, dolayısıyla fırıncılık ürünlerinde kullanımı uygun değildir. Sükrozdan 200 kat daha tatlı olan aspartam, çok az miktarda enerji içerir (Sükrozun %2'si kadar), bu sebeple besleyici olan tatlandırıcı olarak geçer. FDA verilerine göre aspartamın belirli koşullar altında genel nüfus için güvenli olduğunu destekleyen 100'den fazla çalışmayla en detaylı incelenen maddelerden biridir. Bununla birlikte aspartamın bir bileşeni olan fenilalanini metabolize etmede zorluk yaşayan fenilketonüri (PKU) hastası bireyler için aspartam tüketimi hayati risk taşımaktadır. PKU'lu bireyler için aspartam içeren ürünlerin fenilalanin içeriğini bildiren bir ifade besin etiketlerinde belirtilmelidir (FDA, 2024).

Uluslararası Kansere Araştırmaları Ajansı (IARC) ve Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzman Komitesi (JECFA) tarafından 14 Temmuz 2023'te yayımlanan sonuçlara göre aspartam, "insanlar için muhtemel kanserojen" olarak sınıflandırılmıştır. Ancak FDA, bu sınıflandırmaya katılmamakta ve aspartamın onaylı koşullar altında kullanımının güvenli olduğunu vurgulamaya devam etmektedir (FDA, 2024).

Asesulfam Potasyum (Ace-K), 1988 yılında FDA tarafından belirli koşullar altında kullanımı onaylanmış, 2003 yılında kırmızı et ve kümes hayvanları eti hariç besinlerde 'Genel Amaçlı Tatlandırıcı' ve lezzet artırıcı olarak tanımlanmış, besleyici olmayan tatlandırıcıdır. Sükrozdan yaklaşık 200 kat daha tatlıdır ve genellikle diğer tatlandırıcılar ile bir arada bulunmaktadır. Isıya dayanıklıdır, yüksek sıcaklıklarda bile tatlılığını korur, bu da fırıncılık ürünlerinde şeker yerine kullanılmasını sağlar. Genel olarak dondurulmuş tatlılar, şekerler, içecekler ve unlu mamullerde kullanılır. FDA verilerine göre 90'dan fazla çalışma güvenliğini desteklemektedir (FDA, 2024).

Sukraloz kullanımı 1998 yılında FDA tarafından 15 besin için belirli koşullar altında onaylanmış ve 1999 yılında ise 'Genel Amaçlı Tatlandırıcı' olarak tanımlanmıştır. Fırıncılık ürünleri, meşrubatlar, sakızlar, jelatinler, dondurulmuş tatlılar gibi pek çok besinde kullanılmaktadır. Sükrozdan 600 kat daha tatlıdır. Ace-K gibi ısıya dayanıklıdır. FDA verilerine göre 110'dan fazla çalışma sukralozun güvenliğini bakımından incelenmiştir (FDA, 2024).

Sükrozdan 7,000 ile 13,000 kat daha tatlı olan neotame, 2002 yılında Genel Amaçlı Tatlandırıcı olarak kullanılmaya başlanmış, et ürünleri hariç besinlerde lezzet artırıcı olarak da tanımlanmıştır. Isıya dayanıklıdır. Bağışıklık sistemi, üreme sistemi ve sinir sistemi üzerine etkileri de dahil olmak üzere olası toksik etkileri tanımlamak için yapılan 113'ten fazla hayvan ve insan çalışması FDA tarafından incelenmiş ve güvenliği onaylanmıştır (FDA, 2024).

Advantame: Sükrozdan 20 000 kat daha tatlı olan besleyici olmayan yapay tatlandırıcıdır. 2014 yılında genel amaçlı tatlandırıcı ve lezzet artırıcı olarak et ürünleri hariç besinlerde belirli koşullarda kullanımı onaylanmıştır. Isıya dayanıklıdır. Güvenliğini belirlenirken bağışıklık sistemi, üreme sistemi, gelişimsel sistemler ve sinir sistemi üzerindeki etkileri de dahil olmak üzere olası toksik etkileri tanımlamak için tasarlanan 37 hayvan ve insan çalışmasından elde edilen veriler gözden geçirilmiştir (FDA, 2024). Aşağıdaki tabloda yüksek yoğunluklu yapay tatlandırıcıların sükroza göre tatlılık dereceleri ve günlük kabul edilebilir alım miktarları gösterilmiştir.

Tablo 1: Yüksek yoğunluklu yapay tatlandırıcıların tatlılık dereceleri ve günlük kabul edilebilir alım miktarları.

Yüksek Yoğunluklu Yapay Tatlandırıcılar	Sükroza Göre Tatlılık Derecesi	Günlük Kabul Edilebilir Alım Miktarları (mg/kg/gün) (ADI/Acceptable Daily Intake)
Sakkarin	200-700 kat	15
Aspartam	200 kat	50
Asesulfam K	200 kat	15
Sukraloz	600 kat	5
Neotame	7,000-13,000 kat	0,3
Advantame	20,000 kat	32,8

(FDA, 2024)

Şeker alkoller (Maltitol, Ksilitol, Eritrol, Sorbitol) kimyasal olarak hem şekerlerin hem de alkollerin karakteristik özelliğini taşıyan karbonhidratlardır (Grembecka, 2015). Ticari olarak şeker ve nişastadan elde edilmekle birlikte meyvelerde ve sebzelerde de doğal olarak az miktarda bulunur. Ticari olarak üretilen şeker alkoller, düşük kalorili tatlandırıcılar olarak besinlere eklenir; sakızlar, sütlü tatlılar, dondurulmuş besinler, tahıl bazlı tatlılar, sert ve yumuşak şekerlemeler, aromalı reçeller, jöleler gibi pek çok besinde bulunabilir. Sükroza kıyasla 1 gramlarında daha düşük enerjiye sahiptirler. Çoğunlukla yapay tatlandırıcılar ile birlikte kullanılırlar. Besin içerisinde kullanıldığında şeker alkoller besine hacim ve yapı kazandırır, nemi muhafaza eder, ısı ile meydana gelebilecek kahverengileşmeyi önler. Özellikle sert sakızlarda yüksek miktarda kullanımı ile ağızda serinlik hissi verir. Şekerlerin aksine şeker alkoller ağızda bakteriyel reaksiyona neden olmaz dolayısıyla diş çürüklerine yol açmaz. İnce bağırsakta tamamen emilmediği için ve sükroza göre daha yavaş metabolize olduğu için kan glukoz düzeylerinde daha yavaş artışa neden olur. Kalın bağırsakta bakteriler tarafından fermente edilirler. Bu sebeple yüksek miktarda alımları bazı kişilerde karın ağrısı, şişkinlik ve diyareye neden olabilir. Şeker alkollerini içeren besinlerin etiketlerinde aşırı tüketiminin laksatif etkiye yol açacağı uyarısı bulunmalıdır (Grembecka, 2015).

1.2. Mikrobiyota

Bağırsak mikrobiotası, insan vücudunda en fazla alana sahip olan, adeta bir organın işlevsel özelliğine sahip olan ve pek çok mikroorganizmanın meydana getirdiği bir canlı ekosistemi olarak tanımlanabilir (Özdemir & Demirel, 2017). Bu ekosistem içerisindeki en temel bakteri filumları (şubeleri) Firmicutes, Bacteriodes, Verrucomicrobia, Proteabacteria, Actinobacteria ve Fusobacteria'dır (Blandino, Inturri, Lazzara, Di Rosa, & Malaguarnera, 2016).

Bu şubeler içerisinde sayıca en baskın olanları Firmicutes ve Bacteroides'dir. Mikrobiotanın %90'ından fazlasını bu iki grup bakteri oluşturur, diğer dört grup bakteri ise %2 ila %10 arasında bulunur (Blandino et al., 2016). Bağırsak mikrobiotası üzerinde yapılan son çalışmalarda da tip 2 DM, obezite gibi metabolik hastalıkların gelişimi, bozulmuş bağırsak mikrobiotası özellikle de mikrobiotanın %90'ını oluşturan firmicutes ve bacteroides dengesinin bozulması (firmicutes artışı, bacteroidetes azalması) ile ilişkilendirilmiştir (Nettleton et al., 2009).

İnsan vücudunda bağırsak mikrobiotası doğumdan önce oluşmaya başlamaktadır. Doğum ile birlikte bakteriyel maruziyetin artması ile mikrobiota gelişmeye başlamakta, ek besinlere geçiş ile de gelişmeye hızla devam etmektedir. 2-3 yaşlarına gelindiğinde ise bir yetişkinin mikrobiota çeşitliliğine, kompozisyonuna ve fonksiyonuna neredeyse erişilmiştir (Özdemir & Demirel, 2017). Bir yetişkin mikrobiotasına sahip olma ise 4 yaş civarında gerçekleşir (Blandino et al., 2016). Bu süreç içerisinde mikrobiota; bebeğin doğum şekli, annenin mikrobiotası, anne sütü alımı, çevresel bakteriyel maruziyet, beslenme durumu, ilaç kullanım durumu, genetik faktörler gibi hem endojen hem de ekzojen pek çok faktörden olumlu veya olumsuz etkilenebilmektedir (Blandino et al., 2016). Söz konusu bu faktörler arasında beslenme, değiştirilebilir etkili bir faktör olarak ön plana çıkmaktadır (Özdemir & Demirel, 2017).

Mikrobiyotanın fonksiyonları; yapısal-histolojik fonksiyonları, metabolik fonksiyonları ve koruyucu fonksiyonları olarak sınıflandırılabilir. Kolonik mikroorganizmalar ve metabolik faaliyetleri sonucu intestinal hücre büyümesi ve farklılaşması, neoplastik hücrelerin non-neoplastik hücrelere dönüşümü, intestinal mikrovilli gelişimi, mikrovillusların mikrovaskülarizasyonu, dışkı hacminin ve transit geçiş hızının artışı sağlanır. Metabolik fonksiyonları arasında vitamin sentezi, aminoasit sentezi, safranin biyotransformasyonu, glikoz ve kolesterol metabolizmasının düzenlenmesi gibi görevler sayılabilir. Ayrıca mikrobiyota bağırsak hücreleri için enerji sentezi yapmaktadır. Karbonhidratların fermentasyonu ile kısa zincirli yağ asitleri (Bütirat, asetat, propiyonat) ve laktik asit oluşur. Enerji sağlamanın yanı sıra kısa zincirli yağ asitleri intestinal epitel doku üzerinde koruyucu etkiye sahiptir, özellikle bütiratin inflamatuvar yanıtları inhibe ettiği bilinmektedir. Öte yandan bağırsak kaynaklı lenfoid doku (GALT) aracılı immun sistem regülasyonu yine mikrobiyota sayesinde sağlanmaktadır. Nitrozaminler, heterosiklik aminler ve safra asitleri gibi potansiyel risk oluşturan maddelerin metabolizmasında da mikrobiyotanın yararlı etkileri bilinmektedir (Dere H, 2017).

Bağırsak mikrobiyotası, glikoz ve lipit metabolizmasında aktif role sahiptir, bazı besin öğelerinin sentezinde görevlidir, metabolik süreçlerde düzenleyici ve koruyucu etkisi vardır. Büyüme gelişmenin desteklemesinde, bağışıklık sisteminin meydana gelmesinde oldukça önemlidir (Jin, Wu, Zeng, & Fu, 2017). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, bağırsak mikrobiotasının bozulması ve fonksiyonel yeterliliğinin azalması olarak açıklanan intestinal disbiyozis denilen durumun, obezite, metabolik sendrom, diyabet pek çok hastalığın fizyopatolojisinde rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (Blandino et al., 2016).

Obez bireylerde diyetin mikrobiyota üzerine ve mikrobiyotanın da vücut ağırlığındaki artış üzerine etkileri bildirilmektedir. Yüksek yağlı diyetler mikrobiyotada gram negatif bakterilerin artışını sağlamakta, buna bağlı olarak lipopolisakkaritlerde artış ve metabolik endotoksemi görülmektedir. Öte yandan şişman bireylerin fekal kısa zincirli yağ asitleri zayıf bireylerden daha yüksektir. Şişman bireylerdeki yüksek kısa zincirli yağ asidi düzeyi diyetteki farklılıklara ya da kısa zincirli yağ asidi emilimine bağlı değildir. Kısa zincirli yağ asitlerinden propionat üretimi çoğunlukla Bactroideslere, bütirat üretimi ise Firmicutese atfedilmiştir. Kısa zincirli yağ asitleri mukus üretimi ile intestinal bariyer fonksiyonunu etkiler ve tight junction proteinleri uyarırlar. Bakteriyel kısa zincirli yağ asitleri enerji oluşumu üzerine direk etkilerinden başka intestinal motilite ve intestinal hormon üretimi üzerinde indirek etkileri ile de rol oynar. Asetat ghrelin artışını uyarak iştahı artırabilir. Öte yandan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) denilen ve beyinde anoreksik etkiler oluşturan inkretin hormonun da kısa zincirli yağ asitlerinin uyarımı ile salgılandığı bilinmekte olup, bu konuda henüz aydınlatılamamış mekanizmalar da mevcuttur. Bağırsakta FİAF (fasting-induced adipose factor) adı verilen bir ekspresyon faktörü üretilmektedir. FİAF lipoprotein lipazı (LPL) inhibe ederek trigliseritlerden yağ asitlerinin ayrılması ve dokular tarafından kullanımını engeller. Bozulmuş barsak mikrobiyotasının intestinal hücrelerde LPL aktivitesini inhibe eden FİAF üretimini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca barsak permeabilitesi ve adipogenezisi kontrol eden endokannabinoid sistem ile mikrobiyota arasında ilişki olduğu da gösterilmiştir. Barsak florasındaki değişim, tight junction proteinlerin ekspresyonunun azalmasına ve barsak mukoza permeabilitesinde artışa yol açarak endotoksemiye neden olur (Whelan, 2018).

2. YAPAY TATLANDIRICILARIN MİKROBİYOTA İLE İLİŞKİSİ

İlk yapay tatlandırıcı olan sakkarinin keşfiyle yapay tatlandırıcıların beslenmedeki rolü üzerine başlayan tartışmalar, yapay tatlandırıcıların güvenliği ve yeterliliği hakkında devam etmiş ve 135 yıldan uzun süredir tartışma konusu

olmuştur (Mattes, 2016). Son yıllarda yapılan çalışmalarda da yapay tatlandırıcılar ile obezite prevalansının artması arasında ilişkiler kurulmaya başlanmıştır (Fowler et al., 2008; Popkin & Nielsen, 2003; Yang, 2010). Ayrıca aspartam ve sakkarin kullanımının iştah artışı ile sonuçlandığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Vücut ağırlığının denetimindeki etkisi savunan çalışmaların aksine sakkarin alanlarda glukoz alanlara göre anlamlı ağırlık kazanımı ve adiposite artışı rapor edilmiştir (Swithers & Davidson, 2008). 1986 yılında 78649 kadın ile yapılan Amerikan Kanseri Birliği çalışmasında 1 yıl süresince yapay tatlandırıcı kullanımı, anlamlı olarak ağırlık kazanımı ile ilişkilendirilmiştir (Stellman & Garfinkel, 1986).

2.1. Hayvan Çalışmaları:

Yapay tatlandırıcıların mikrobiota üzerine etkisini inceleyen ilk rapor 1980 yılında Anderson ve Kirkland tarafından sunulmuştur. Buna göre, %7,5 sakkarin içeren içecek verilen ratlarda aerobik (aerobik bakterilerin arttığı) ve anaerobik bakteri (anaerobik bakterilerin azaldığı) oranının değiştiği, disbiyozis sonucu olumsuz sağlık etkilerinin ortaya çıktığı öne sürülmüştür (Anderson & Kirkland, 1980).

Bu çalışmadan bir sonraki çalışma olan Abou-Donia ve arkadaşları tarafından yapılan kültür çalışmasında sukraloz uygulamasının rat mikrobiomundaki patojen olmayan mikroorganizmalarda %70'e kadar azalmalar gözlemlendiği bildirilmiştir (Abou-Donia, El-Masry, Abdel-Rahman, McLendon, & Schiffman, 2008).

Bir çalışmada ratlar, aspartam eklenmiş su içen standart diyet alanlar, sade su içen standart diyet alanlar (%12 yağ içeren) ve aspartam eklenmiş su içen yüksek yağlı (%60 yağ içeren) diyet alanlar, sade su içen yüksek yağlı diyet alanlar olarak 4 gruba ayrılmıştır. Her bir grupta 9-12 adet rat bulunmaktadır ve standart diyetin enerjisinin yağdan gelen yüzdesi %12 iken, yüksek yağlı diyetin enerjisinin yağdan gelen yüzdesi %60 olarak belirlenmiştir. Aspartamlı su içen ratların suyundaki aspartam miktarı 5-7 mg/kg/gün olarak hesaplanmıştır. Çalışma 8 hafta sürmüştür (Palrnäs et al., 2014). Çalışma, obez modellerde kronik ve düşük dozda aspartam tüketiminin antropometrik, metabolik ve mikrobiyal parametreler üzerine etkisini incelemeyi amaçlamıştır. Sonuçta yüksek yağlı diyet alanlarda standart diyet alanlara göre vücut ağırlığında anlamlı artış gözlenmiştir. Kemik mineral yoğunluğu bakımından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Yüksek yağlı diyet alan ratlarda aspartamdan bağımsız olarak trigliserit düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Aspartam alan hem yüksek yağlı hem de standart diyet alan ratlarda, ilgili kontrol gruplarına kıyasla daha (sırasıyla %25 ve %17)

anlamli olarak az enerji alınmiş, daha fazla sıvı tüketilmişti. Aspartam alan her iki grupta, almayanlara göre kan glukoz düzeyleri anlamli olarak daha yüksek bulunmuştur. Sade su tüketen grup ile kıyaslandığında aspartam alan grupta daha az kalori alınmış, daha az ağırlık kazanımı gözlenmiş ve daha iyi bir vücut kompozisyonuna sahip olmuşlardır. Fakat buna rağmen, vücut kompozisyonundan bağımsız olarak hem standart diyet alan hem de yüksek yağlı diyet alan hayvanlarda aspartam kan glukozu düzeylerini yükseltmiş, insulin tolerans testinde insulin ile uyarılmış glikoz atımını bozmuştur (Palmnäs et al., 2014). Bağırsak mikrobiyal fekal analizinde de aspartamın total bakterileri, ve clostridium leptum ve enterobacteriaceae miktarını artırdığı gösterilmiştir (Palmnäs et al., 2014). Yüksek yağlı diyet alan ve aspartamli su içen hayvanlarda, yüksek yağlı diyet alan ve sade su içen hayvanlara kıyasla, roseburia türleri anlamli olarak daha fazla miktarda gözlenmiştir (Palmnäs et al., 2014). Çalışmada ayrıca aspartam bakteriyel bir son ürün olan ve oldukça glikojenik bir kısa zincirli yağ asidi olan propiyonat artışı ile ilişkilendirilmiştir. Araştırmacılara göre bu durum, insulin toleransı üzerindeki aspartamın olumsuz etkilerini açıklayabilmektedir (Palmnäs et al., 2014).

Başka bir çalışmada farelerde sakkarinin bağırsak mikrobiyotasını ve bağırsağın metabolik fonksiyonlarını değiştirerek karaciğerde inflamasyonu tetiklediği bildirilmiştir (Bian et al., 2017). Çalışmada 20 adet fareye 1 hafta boyunca standart diyet verilmiş, ardından randomize olarak iki eşit gruba ayrılmıştır. Çalışma grubuna 0,3 mg/ml sakkarin çözödürölmüş su, kontrol grubuna ise sade su verilmiştir. Çalışma 6 ay sürmüş, 3. ve 6. Ayda fekal ve biyokimyasal parametreler değeriendirilmiştir. Çalışma grubundaki farelerin karaciğerinde, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve tumor nekroz faktör alfa (TNF-a) anlamli olarak yüksek bulunmuştur. Sakkarin uygulaması bağırsak mikrobiyotası üzerinde de anlamli değışimlere sebep olmuştur. Başlangıçta gruplar arasında bakterilerin göreceli miktarları arasındaki fark anlamli değilken, hem 3. ayda hem de 6. ayda anlamli değışimler gözlenmiştir. Sakkarin verilen grubun fekal analizlerinde 3. ayda anlamli artış görölen bakteriyel türler; Sporosarcina, Jeotgalicoccus, Akkermansia, Oscillospira, Corynebacterium; 6.ayda anlamli artış görölen bakteriyel türler; üçünün de artışı inflamasyonla ilişkili olan Corynebacterium, Roseburia, Turicibacter olarak gözlenmiştir. Sakkarin verilen grupta, sakkarin almayan gruba göre anlamli olarak azalan bakteriyel türler ise 3. ayda Anaerostipes, azalması inflamasyon ile ilişkili olan Ruminococcus; 6.ayda ise Ruminococcus (azalması başka bir çalışmada kolit ile ilişkilendirilmiş), Adlercreutzia, Dorea (azalması başka bir çalışmada inflamatuvar bağırsak hastalıklarıyla ilişkilendirilmiş) bulunmuştur (Bian et al.,

2017). Uygulama öncesinde ve sonrasında gruplar arasında vücut ağırlıkları bakımından anlamlı fark gözlenmemiştir. Sakkarin alan farelerde 6 ayın sonunda, inflamasyona yol açabilecek bakteriyel toksinlerde artış gözlenmiştir. Gruplar arasında inflamasyon ile ilişkili fekal metabolitlerde anlamlı farklılıklar saptanmıştır (Bian et al., 2017). Sonuç olarak farelerde 6 ay süreyle sakkarin tüketimi, bağırsakta bazı bakteriyel proinflamatuvar mediatörlerin aktivitesini artırmış, anti-inflamatuvar metabolitlerin düzeyini düşürmüş, mikrobiyota üzerinde değişikliklere neden olmuş, ve bakteriyel değişimler karaciğerde TNF- α ve iNOS gen aktivasyonunu artırmıştır (Bian et al., 2017).

Domuz yavruları ile yapılan 2 hafta süren bir çalışmada, 3 gruba ayrılan deneklerde, 1 gruba tahıl ve soya bazlı standart diyet; 2. Gruba standart diyet ek olarak laktoz (%5), 3.gruba ise sakkarin ve neosperidin (%0,015) verilmiş. Sonuçta sakkarin ve neosperidin alan grubun fekal örnekleri incelendiğinde *Lactobacillus* miktarında ve laktik asit konsantrasyonlarında anlamlı artış gözlenmiştir. Bu çalışma, yapay tatlandırıcıların prebiyotik özelliğini öne süren ilk çalışma olmuştur (Daly et al., 2014).

Suez ve arkadaşlarının yaptığı bir başka hayvan çalışmasında yapay tatlandırıcı tüketiminin bağırsak mikrobiotasını bozarak glukoz intoleransını tetikleyebildiği öne sürülmüştür (Suez et al., 2014). Çalışmada sakkarin, sukraloz ve aspartam, 10 haftalık C57Bl/6 farelere verilmiştir. Yapay tatlandırıcıların dozu, toksik olduğu rapor edilen düzeyin altındadır (sakkarin, sukraloz ve aspartam için sırasıyla 6.3 g/kg; 16 g/kg; 4 g/kg). Kontrol grubu için ise %10'luk sukroz ve glukoz solüsyonları kullanılmıştır. Uygulamanın 8. haftasında glukoz ve su alan kontrol grubu farelerinde bağırsakta mikrobiyal kompozisyonda bir değişim gözlenmezken, yapay tatlandırıcı grubunda bağırsak mikrobiyal kompozisyonu değişmiş, *Bacteroides* ve *Clostridiales* sınıfı bakterilerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Uygulamanın 11. Haftasında ise çalışma grubunda glukoz intoleransının meydana gelmiş, bunun sebebi olarak değişen mikrobiota gösterilmiştir. Ayrıca çalışma grubundaki farelerden steril farelere fekal transplantasyon ile bu zararlı etkilerin aktarılabildiği de rapor edilmiştir (Suez et al., 2014).

Ksilitolün de bağırsak mikrobiotası üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. İlk kez 1985 yılında ksilitolün mikrobiota üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada ratlarda 4 hafta boyunca ksilitol alımı bağırsakta gram negatif bakteri azalması ve gram pozitif bakteri artışı ile ilişkilendirilmiştir, insanlarda ise tek seferlik 30 gram doz benzer bir etim oluşturmıştır (Salminen, Salminen, Koivistoinen, Bridges, & Marks, 1985). Yine ksilitolün bağırsak

mikrobiotasına etkilerini incelemek için 2013 yılında Tamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 28 gün boyunca daidzeine %5 ksilitol eklenen ratlarda, kontrol grubuna göre; çeşitli enfeksiyonlarla ilişkilendirilen *Bacteroides* türlerinde anlamlı azalma rapor edilmiştir. Bunun yanında plazma total kolesterol düzeyleri anlamlı olarak azalmış, fekal lipit komponentleri ve idrardaki equol miktarını ise anlamlı olarak artmıştır (Tamura, Hoshi, & Hori, 2013).

Sorbitolun bazı *Lactobasilus* sınıfları tarafından kullanıldığı ve insanda *Bifidobakteriler* tarafından karbon kaynağı olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Gültekin, Öner, Savaş, & Doğan, 2017). Sorbitol alan ratlarda bütirat düzeyleri daha yüksek, asetat/propiyonat oranları ise daha düşük bulunmuş, buna bağlı olarak kan lipitlerinde olumlu değişimler olabileceği rapor edilmiştir (Sarmiento-Rubiano, Zúniga, Pérez-Martínez, & Yebra, 2007).

2.2. İnsan Çalışmaları

Diyabetik olmayan 381 birey (%44 erkek, %56 kadın, ortalama yaş 43,3) ile yapılan bir çalışmada, kalorisiz yapay tatlandırıcı kullanımı ile artmış vücut ağırlığı, bel-kalça oranı, yüksek açlık kan glukozu, HbA1c ve OGTT ve artmış alanin aminotransferaz (ALT) gibi bazı metabolik sendrom ile ilişkili parametreler arasında ilişki bulunmuştur. Bunun yanı sıra 3 ayın sonunda tatlandırıcı tüketimi ile *Enterobacteriaceae*, *Deltaproteobacteria* ve *Actinobacteria* sınıfı arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (Suez et al., 2014).

Sağlıklı bireylerle yapılan yüksek yoğunluklu tatlandırıcı tüketimi ile bağırsak mikrobiotası arasındaki ilişkiyi inceleyen kesitsel bir çalışmada, aspartam ve asesulfam K tüketen ve tüketmeyen katılımcılar arasındaki farklar incelenmiştir. Tatlandırıcı alan katılımcılara 4 gün boyunca aspartam (7 birey) ve asesulfam-K (7 birey) verilmiştir. Çalışmada aspartam kullanımı 5,3 mg/gün ile 112 mg/gün arasında değişirken Ace-K kullanımı 1,7 mg/gün ile 33,2 mg/gün arasındaydı. Ayrıca tüm katılımcıların 4 günlük besin tüketim kayıtları alınmış ve 5. Gün fekal örnekleri sağlanmıştır. Her iki tatlandırıcıyı tüketen veya hiçbirini tüketmeyen bireyler arasında ortalama bakteriyel artışta anlamlı fark gözlenmemiş olsa da bakteriyel çeşitlilikte anlamlı farklar gözlenmiştir (Frankenfeld, Sikaroodi, Lamb, Shoemaker, & Gillevet, 2015).

Normal beden kütle indeksi (BKİ) düzeylerine sahip sağlıklı gönüllü bireyler ile yapılan ve arka arkaya 3 periyot ile yürütülmüş olan bir çalışmada 1. Periyotta 22,8 gram maltitol eklenen çikolataların (50 gram) tüketimi 2 hafta tüketimi, 2.periyotta 34,2 gram maltitol eklenen çikolataların (75 gram) yine 2 hafta tüketimi ve son olarak 3. Periyotta da 45,6 gram maltitol eklenen çikolataların

(100 gram) 2 hafta tüketimi sağlanmıştır. Sonuçta bifidobacteriada anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bunun yanında kısa zincirli yağ asitleri olan asetat, propiyonat ve butirat miktarlarında da artış rapor edilmiştir. Çalışmada maltitolun prebiyotik etkisi üzerinde durulmuştur (Beards, Tuohy, & Gibson, 2010).

Eritritolün insan mikrobiotası üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada da, 3 gönüllü sağlıklı bireyden alınan fekal örnekler in vitro koşullarda eritritol ile 24 saat inkübe edilmiş, sonuçta kısa zincirli yağların üretiminde bir değişim olmamış, pH değişimi ve gaz oluşumu gözlenmemiş ve eritritolün fermente olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Arrigoni, Brouns, & Amado, 2005).

Şeker alkollerinin çoğu mikrobiota üzerine olumlu etkiler sağlamakla birlikte, diyare, gaz, karın ağrısı gibi bazı intestinal semptomları artırabileceği özellikle spastik kolon gibi bağırsak problemlerinde olumsuz etki yaratabileceği de bilinmektedir (Gültekin et al., 2017).

3. OLASI MEKANİZMALAR

Özellikle enerji içermeyen yapay tatlandırıcıların sağlık üzerine olası metabolik yan etkilerinin altında yatan mekanizmalar bozulmuş mikrobiyota, bozulmuş tatlı tat algısı, insulin ve inkretin hormon salınımlarında değişim, adipogenezin upregulasyonu çevresinde dönmektedir (Pepino, 2015; Rother, Conway, & Sylvestsky, 2018):

- Enerji içermeyen yapay tatlandırıcılar, glikoz ve enerji homestazını kontrol etmeye katkıda bulunan öğrenilmiş cevapları engelleyebilir.
- Endotoksikasyona neden olabilir, bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek glukoz intoleransını tetikleyebilir, inkretin hormon salınımını değiştirebilir.
- Tatlı tat algısını bozabilir, iştah artışına sebep olabilir.
- Enerji içermeyen tatlandırıcıların dış çürüklerini önleyici bakteriyostatik etkisinin sindirim kanalı mikrobiyotasını da etkilediği öne sürülmektedir.
- T1R2, T1R3 tatlı tat reseptörleri sadece dilde değil, pankreatik beta hücrelerinde ve ince bağırsakta bulunmaktadır.
- Yapay tatlandırıcılar tatlı tat reseptörleri üzerinde glikoz gibi etki gösterip intestinal glikoz emilimini ve insülin salgılanmasını artırabilir.
- Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada barsaklarda yer alan tat reseptörleri tarafından tatlandırıcıların glukoz gibi algılandığını, GLP-1 ile GIP hormonlarını

salgılatıcıları böylece glukoz emiliminin arttığı görülmüştür (Pepino, 2015; Rother et al., 2018).

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapay tatlandırıcıların mikrobiyota üzerindeki etkileri, son yıllarda artan bir ilgiyle araştırılmaktadır. Literatürdeki çalışmalar, bu bileşiklerin bağırsak mikrobiyotasında belirgin değişimlere yol açabileceğini ve bu değişimlerin metabolik sağlık üzerinde olumsuz etkiler doğurabileceğini göstermektedir. Özellikle sakkarin, aspartam ve sukraloz gibi tatlandırıcıların disbiyozise neden olarak glikoz toleransını bozabileceği, inflamatuvar yanıtları artırabileceği ve metabolik hastalık riskini yükseltebileceği öne sürülmektedir. Ancak, hayvan modelleriyle yapılan çalışmaların bulguları doğrudan insan popülasyonlarına genellenemez.

Yapay tatlandırıcılar farklı kimyasal yapılar gösterir ve besinler içerisinde değişen miktar ve oranlarda, tek başına veya diğer tatlandırıcılarla birlikte bulunabilir. Ayrıca, bireysel faktörler (yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, beslenme durumu, genetik yapı ve maruziyet sıklığı gibi) bu bileşiklerin olası etkilerini değiştirebilir. Bunun yanı sıra, yapay tatlandırıcılar yalnızca besinler yoluyla değil, ilaçlar ve diğ macunu gibi ürünler aracılığıyla da vücuda alınabilir. Bu durum, maruziyetin miktarını belirlemeyi zorlaştırmakta ve ilgili çalışmaların sonuçlarını etkileyebilmektedir.

Mevcut bulgulara rağmen, yapay tatlandırıcıların uzun vadeli sağlık etkileri konusunda bilimsel bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bazı çalışmalar, bu bileşiklerin iştah ve kilo yönetimi üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini öne sürerken, diğerleri bireysel farklılıkların bu etkileri şekillendirdiğini göstermektedir. İnsan çalışmalarında, katılımcıların yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları ve genetik faktörleri gibi değişkenlerin yeterince kontrol edilmemesi, sonuçların genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. Bu nedenle, yapay tatlandırıcıların uzun süreli etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı ve iyi tasarlanmış insan çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Gelecekte yapılacak araştırmalarda, daha uzun süreli ve geniş katılımcı gruplarını içeren randomize kontrollü çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, farklı yapay tatlandırıcı türlerinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki spesifik etkilerinin ayrıntılı şekilde analiz edilmesi önemlidir. Bu çalışmaların sonuçları, yapay tatlandırıcıların güvenliği konusunda daha kesin yargılara varılmasına ve halk sağlığı açısından uygun tüketim rehberlerinin oluşturulmasına katkı sağlayacaktır.

Bireylerin yapay tatlandırıcı tüketiminde dikkatli olması ve aşırı tüketimden kaçınması önemlidir. Klinik bulgular kesinleşene kadar, doğal tatlandırıcı alternatiflerine yönelmek veya tatlılık eşiğini düşürecek beslenme alışkanlıkları geliştirmek daha sağlıklı bir yaklaşım olabilir.

5. KAYNAKLAR

- Abou-Donia, M. B., El-Masry, E. M., Abdel-Rahman, A. A., McLendon, R. E., & Schiffman, S. S. (2008). Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 71(21), 1415-1429.
- Food and Drug Administration (2024). Aspartame and Other Sweeteners in Food. Retrieved from <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/aspartame-and-other-sweeteners-food>
- Anderson, R., & Kirkland, J. (1980). The effect of sodium saccharin in the diet on caecal microflora. *Food and cosmetics toxicology*, 18(4), 353-355.
- Arrigoni, E., Brouns, F., & Amado, R. (2005). Human gut microbiota does not ferment erythritol. *British Journal of Nutrition*, 94(5), 643-646.
- Beards, E., Tuohy, K., & Gibson, G. (2010). A human volunteer study to assess the impact of confectionery sweeteners on the gut microbiota composition. *British Journal of Nutrition*, 104(5), 701-708.
- Bian, X., Tu, P., Chi, L., Gao, B., Ru, H., & Lu, K. (2017). Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions. *Food and chemical toxicology*, 107, 530-539.
- Blandino, G., Inturri, R., Lazzara, F., Di Rosa, M., & Malaguarnera, L. (2016). Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes & metabolism*, 42(5), 303-315.
- Daly, K., Darby, A. C., Hall, N., Nau, A., Bravo, D., & Shirazi-Beechey, S. P. (2014). Dietary supplementation with lactose or artificial sweetener enhances swine gut *Lactobacillus* population abundance. *British Journal of Nutrition*, 111(S1), S30-S35.
- Dere H, S. M. (2017). İntestinal Mikrobiota ve Obezite. In M. Tayfur (Ed.), *Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular* 5.
- Fowler, S. P., Williams, K., Resendez, R. G., Hunt, K. J., Hazuda, H. P., & Stern, M. P. (2008). Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity*, 16(8), 1894-1900.
- Frankenfeld, C. L., Sikaroodi, M., Lamb, E., Shoemaker, S., & Gillevet, P. M. (2015). High-intensity sweetener consumption and gut microbiome content and predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States. *Annals of epidemiology*, 25(10), 736-742. e734.

- Grembecka, M. (2015). Sugar alcohols—their role in the modern world of sweeteners: a review. *European Food Research and Technology*, 241, 1-14.
- Gültekin, F., Öner, M. E., Savaş, H. B., & Doğan, B. (2017). Tatlandırıcılar, Glikoz İntoleransı ve Mikrobiyota. *JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH*, 1, 34-38.
- Jin, Y., Wu, S., Zeng, Z., & Fu, Z. (2017). Effects of environmental pollutants on gut microbiota. *Environmental pollution*, 222, 1-9.
- Mattes, R. D. (2016). Low calorie sweeteners: Science and controversy: Conference proceedings. In: Elsevier.
- Nettleton, J. A., Lutsey, P. L., Wang, Y., Lima, J. A., Michos, E. D., & Jacobs, D. R. (2009). Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes care*.
- Özdemir, A., & Demirel, Z. B. (2017). Beslenme ve Mikrobiyota İlişkisi. *JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH*, 1, 25-33.
- Palmnäs, M. S., Cowan, T. E., Bomhof, M. R., Su, J., Reimer, R. A., Vogel, H. J., . . . Shearer, J. (2014). Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. *PloS one*, 9(10), e109841.
- Pepino, M. Y. (2015). Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Physiology & behavior*, 152, 450-455.
- Popkin, B. M., & Nielsen, S. J. (2003). The sweetening of the world's diet. *Obesity research*, 11(11), 1325-1332.
- Rother, K. I., Conway, E. M., & Sylvestsky, A. C. (2018). How non-nutritive sweeteners influence hormones and health. *Trends in Endocrinology & Metabolism*.
- Salminen, S., Salminen, E., Koivistoinen, P., Bridges, J., & Marks, V. (1985). Gut microflora interactions with xylitol in the mouse, rat and man. *Food and chemical toxicology*, 23(11), 985-990.
- Sarmiento-Rubiano, L. A., Zúniga, M., Pérez-Martínez, G., & Yebra, M. J. (2007). Dietary supplementation with sorbitol results in selective enrichment of lactobacilli in rat intestine. *Research in microbiology*, 158(8-9), 694-701.
- Stellman, S. D., & Garfinkel, L. (1986). Artificial sweetener use and one-year weight change among women. *Preventive Medicine*, 15(2), 195-202.

- Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaïs, C. A., Maza, O., . . . Weinberger, A. (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*, 514(7521), 181.
- Swithers, S. E., & Davidson, T. L. (2008). A role for sweet taste: calorie predictive relations in energy regulation by rats. *Behavioral neuroscience*, 122(1), 161.
- Tamura, M., Hoshi, C., & Hori, S. (2013). Xylitol affects the intestinal microbiota and metabolism of daidzein in adult male mice. *International journal of molecular sciences*, 14(12), 23993-24007.
- Whelan, K. (2018). Gut Microbiome in Obesity. In C. Hankey (Ed.), *Advanced Nutrition and Dietetic in Obesity*.
- Yang, Q. (2010). Gain weight by “going diet?” Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings: *Neuroscience 2010. The Yale journal of biology and medicine*, 83(2), 101.

BÖLÜM 2

Yeşil Yapraklı Sebzeler ve Sağlık: Pişirme Yöntemlerinin Besin Değeri Üzerindeki Etkileri

Bahar Yalçın¹ & Muazzez Garipağaoğlu²

¹ Arş. Gör., Fenerbahçe Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.
Haliç Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul, Türkiye. ORCID: 0000-0003-4046-7096
² Prof. Dr. Fenerbahçe Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.
ORCID:0000-0003-2172-1467

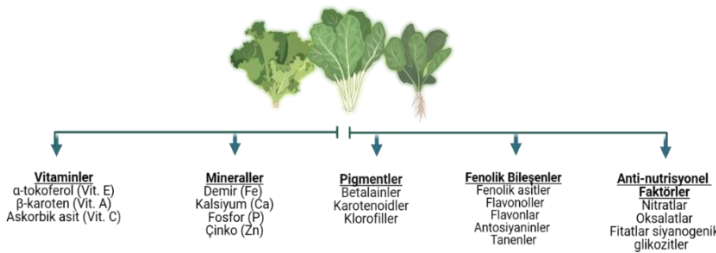
Giriş

Sebzeler, pek çok besin ögesi ile fitokimyasallardan zengin bitki grubu olarak tanımlanır. Kök, gövde, yaprak, olgunlaşmamış çiçek tomurcuğu ve meyve gibi farklı kısımları tüketilebilen sebzeler, insan sağlığı açısından büyük önem taşır. Yapraklı sebzeler, halk arasında "yeşillikler", "sebze yeşillikleri" veya "yapraklı yeşillikler" olarak adlandırılır (Pateiro vd., 2023). Sebzelerin sağlık üzerinde önemli etkileri, içerdikleri zengin besin ögeleri ve biyoaktif bileşiklerden kaynaklanmaktadır. Beta-karoten, askorbik asit, riboflavin, folik asit gibi vitaminler ile kalsiyum, demir ve fosfor gibi minerallerden zengin olan yeşil yapraklı sebzeler, aynı zamanda esansiyel yağ asitleri, amino asitler ve diyet lifi gibi bileşenleri de içerirler. Bu özellikleriyle yeşil yapraklı sebzeler, günlük beslenmenin "koruyucu besinleri" olarak tanımlanır. (Kumar vd., 2020). Dünya Sağlık Örgütü ve ulusal beslenme rehberleri tarafından 5 porsiyon (400 g/gün) sebze ve meyve tüketilmesi önerilmektedir. Bu miktarın en az iki porsiyonunun, yeşil yapraklı sebzelerden karşılanması önerilmektedir (TÜBER, 2022).

Doğada, besleyici değeri yüksek pek çok yeşil sebze bulunmaktadır. Ispanak, marul, pazı, kara lahana, roka, semizotu, maydanoz, kuzukulağı ve brüksel lahanası en sık tüketilen sebzelerdir. (Kumar vd., 2020). Yeşil yapraklı sebzelerde bulunan biyoaktif bileşikler, diyet lifi, vitaminler, mineraller, fenolik bileşikler, fitik asit, fitoöstrojenler, çoklu doymamış yağ asitleri, sülfür bileşenleri ve terpen türevleridir (Pateiro vd., 2023). Sağlıklı beslenme ve sürdürülebilir tarımın öneminin arttığı günümüzde, doğru pişirme yöntemleriyle sebzelerin besin değerinin en iyi şekilde korunması, toplum sağlığını iyileştirmek için kritik bir konudur.

1. Yeşil Yapraklı Sebzelerin Besin İçeriği

Yeşil yapraklı sebzeler, C, A, K ve folik asit gibi önemli vitaminler, lif ve antioksidanlar gibi sağlığa faydalı bileşenler açısından oldukça zengin besinlerdir (Şekil 1) (Mungofa vd., 2022).



Şekil 1. Yeşil Yapraklı Sebzelerde Bulunan Besin Ögeleri ve Bileşenleri

1.1.Enerji ve Makro Besin Öğeleri

Yeşil yapraklı sebzelerin enerji ve makro besin öğeleri değerleri düşüktür. 100 g yeşil yapraklı sebze 10-50 kalori, 1-5 g karbonhidrat, 1-3 g protein ve 0-1 g arasında değişen yağ içerir (Tablo 1). Buna karşın su içerikleri oldukça yüksektir (%70-98). Bu özellikleriyle yeşil yapraklı sebzelerin, günlük enerji ve protein gereksinmelerinin karşılanmasında önemli bir katkılarının olmadığı bilinmektedir (Yiğit ve Ay Yiğit, 2020).

Tablo 1. Bazı Yeşil Yapraklı Sebzelerin Enerji ve Besin Ögesi İçerikleri (100 g)(TURKOMP)

Bileşen	Ispanak	Pazı	Semizotu	Isırgan	Karalahana	Maydanoz	Roka	Dereotu
Enerji (kkal)	24	22	22	54	51	37	26	46
Protein (g)	2,49	1,44	2,64	3,44	0,45	3,39	2,57	2,95
Yağ (g)	0,49	0,25	0,12	0,69	0,39	0,56	0,27	0,97
Karbonhidrat (g)	1,37	2,74	1,77	6,6	10,27	2,82	2,38	5,27
Toplam lif (g)	2,27	1,7	1,59	3,9	2,14	3,42	1,94	1,98
Çözünür lif (g)	0,67	0,48	0,49	0,52	0,58	1,37	0,43	0,38
Çözünmez lif (g)	1,6	1,23	1,1	3,37	1,56	2,05	1,52	1,59
Su (g)	91,38	92,54	92,48	81,99	85,55	88,05	91,26	87,09
A vitamini (RE)	666	334	300	653	415	772	237	680
Beta-karoten (µg)	7987	4005	3606	7831	4983	9261	2848	8156
C vitamini (mg)	35,7	28,3	24,6	74,7	97,2	188,9	109,4	100,9
Folat (µg)	264	211	46	183	89	172	60	125
Lutein (µg)	10012	4781	2438	9467	6814	11558	1762	3837
K-1 vitamini (µg)	336,4	431,9	303,4	429	713	376	383,7	407,4
Kalsiyum (mg)	143	110	155	828	569	146	229	231
Fosfor (mg)	29	22	46	97	64	38	48	59
Magnezyum (mg)	116	95	118	135	48	44	54	89
Potasyum (mg)	529	233	414	639	543	526	397	452
Demir (mg)	9,71	3,02	4,45	13,14	3,1	4,76	6,11	4,4
Sodyum (mg)	77	282	41	17	36	75	14	125
Çinko (mg)	0,42	0,22	0,74	0,98	0,74	0,49	0,54	0,6

1.2.Diyet Lifi

Diyet lifi, bitki dokularının hücre duvarlarında bulunan, sindirim enzimlerinden etkilenmeyen bileşenlerdir. Sindirime dirençli özelliğinden dolayı diyet lifi, gastrointestinal sistem boyunca büyük ölçüde kimyasal yapısını koruyarak ilerler ve dışkı yoluyla atılır. Diyet lifi, çözünür ve çözünmez olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Çözünür lif, suda çözünerek jel benzeri bir yapı oluştururken, çözünmeyen lif bağırsak hareketlerini düzenlemeye yardımcı olur (Singh, 2022). Yeşil yapraklı sebzeler, lif açısından zengin kaynaklar arasında yer alır. İçerdikleri selüloz, hemiselüloz ve pektin gibi bileşenler, yeşil yapraklı sebzelere sertlik kazandırır (Arasaretnam vd., 2018). Bir porsiyon pişmiş yeşil yapraklı sebze ortalama 3-6 g diyet lifi içerir. Ispanak, lahana ve marul gibi yeşil yapraklı sebzeler, toplam diyet lifi içeriği açısından öne çıkan sebzelerdir (Singh, 2022). Yeşil yapraklı sebzeler, içerdikleri yüksek lif sayesinde kardiyovasküler hastalıklar, kolon kanseri, konstipasyon, diyabet, divertikülöz ve obezite gibi hastalıkların riskini azaltırlar (Thakur vd., 2022).

1.3. Vitaminler

Yeşil yapraklı sebzeler, enerji metabolizması, bağışıklık ve sindirim sistemi gibi temel işlevlerde önemli rol oynayan C vitamini başta olmak üzere A, D, E, K ve B grubu vitaminlerden zengin bir besin grubudur. Taze ve genç yapraklar olgun bitkilere göre, marul ve lahana gibi sebzelerin dış yaprakları da iç yapraklarına göre daha fazla C vitamini içerir (Arasaretnam, 2018). C vitamini, bağışıklık sistemini güçlendirir, kollajen üretimini destekler ve güçlü bir antioksidan olarak vücudu serbest radikallerin zararlarından korur. Yeşil yapraklı sebzeler, göz sağlığını destekleyen β -karoten (%25-30), α -karoten, γ -karoten ve lutein (%45) vb. karotenoidler açısından zengindir (Thakur vd., 2022). B grubu vitaminlerden biri olan folik asit, kırmızı kan hücresi üretimi ve DNA sentezi için kritik öneme sahiptir. Yeşil yapraklı sebzeler, folik asit gereksiniminin karşılanmasında önemli kaynaklardan birini oluşturur (Kumar vd., 2020). Benzer şekilde, hücre duvarlarını güçlendiren ve oksidatif strese karşı koruma sağlayan E vitamini, bu sebzelerde bol miktarda bulunur. K vitamini açısından da zengin olan yeşil yapraklı sebzeler, kan pıhtılaşması gibi hayati süreçlerde önemli bir rol oynarlar (Jideani vd., 2021).

1.4. Mineraller

Mineraller, vücudun sağlıklı işleyişi için gerekli olan inorganik bileşiklerdir. Vücut, demir, kalsiyum, çinko ve selenyum gibi mineralleri kullanarak sıvı dengesini sağlar, kemik yapısını güçlendirir, kas kasılmasını ve karbonhidrat metabolizmasını düzenler (Arasaretnam vd., 2018). Magnezyum, insan vücudunda 300'den fazla biyokimyasal süreçte yer alırken, çinko bağışıklık sisteminin düzgün çalışmasında önemli bir rol oynar. Minerallerin dengesizliği, çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir. Örneğin demir eksikliği kadınlar ve çocuklarda anemiye, çinko eksikliği gastrointestinal ve bağışıklık sistemi işlevlerinde bozulmalara neden olabilir (Kumar vd., 2020). İnsan vücudu, mineralleri sentezleyemez, bu nedenle minerallerin günlük besinlerle karşılanması gerekmektedir (Arasaretnam vd., 2018). Yeşil yapraklı sebzeler, büyüme ve metabolizma için hayati önemi olan pek çok mineral içerir. Öne çıkan mineraller arasında demir (Fe), kalsiyum (Ca), fosfor (P), bakır (Cu), çinko (Zn), sodyum (Na) ve klor (Cl) yer alır. Ispanak, kara lahana, kuzukulağı ve turp yaprakları minerallerden zengin yeşil yapraklı sebzelerdir. Özellikle bengal mercimeği yapraklarında toplam demir ve iyonize edilebilir demir içeriği yüksek düzeydedir. Bakır, manganez ve çinko içeriği ise ıspanakta maksimum seviyededir (Gupta vd., 2020). Yeşil sebzelerde bulunan mineraller, vitaminlere göre, pişirme ve gıda işleme sırasında daha stabil kalır ve besin değerini daha iyi korur (Kumar vd., 2020).

1.5. Antioksidanlar ve Fenolik Bileşikler

Yeşil yapraklı sebzeler, serbest radikalleri etkisiz hale getiren güçlü antioksidanlar ve fenolik bileşikler açısından zengin olup, bu özellikleri sayesinde insan sağlığı üzerinde önemli koruyucu etkilere sahiptir. Serbest radikaller, hücresel hasara yol açarak diyabet, kalp hastalıkları ve kanser gibi kronik hastalıkların gelişimine neden olabilmektedir. Yeşil yapraklı sebzelerin düzenli tüketimi, oksidatif stresin önlenmesine yardımcı olarak bu hastalıkların riskini azaltmada önemli bir rol oynamaktadır (Gupta vd., 2020). Askorbik asit, polifenoller, karotenoidler ve flavonoidler yeşil yapraklı sebzelerde bulunan başlıca antioksidan bileşiklerdir. Özellikle ıspanak ve kara lahana gibi sebzeler, yüksek polifenol ve flavonoid içerikleri ile güçlü antioksidan aktiviteler sergiler. Ispanak, klorojenik asit, kuersetin, ferulik asit ve kaempferol gibi fenolik bileşiklerin yanı sıra lutein gibi karotenoidlerden de zengin bir kaynaktır. Bu bileşikler, reaktif oksijen türlerini nötralize etme kapasitesine sahip olup, hücrelerin oksidatif hasardan korunmasına katkıda bulunur (Shetty vd., 2013; Pateiro vd., 2023).

Yeşil yapraklı sebzeler doğada 8.000 farklı türü olan fenolik bileşiklerin önemli bir kaynağıdır. Fenoller, bitkilerdeki antioksidan aktivitelerin büyük bir kısmından sorumlu olan en geniş fitokimyasal grubunu oluşturur (Arasaretnam vd., 2018). Fitokimyasalların bileşimi ve konsantrasyonu, elde edildikleri bitki kısımlarına göre değişiklik gösterir. Örneğin meyve veya gövde gibi diğer bitki parçalarından elde edilenlere göre yaprakların daha fazla çeşit ve yoğunlukta biyolojik olarak aktif bileşik içerdiği gösterilmiştir (Pateiro vd., 2023). Antioksidan bileşiklerin miktarları ve çeşitliliği; genotip, coğrafi köken, yetiştirme koşulları ve bitkinin olgunluk seviyesi gibi faktörlerden etkilenir. Ayrıca, ekstraksiyon yöntemleri ve koşulları, elde edilen özütlerin kalitesini ve etkinliğini belirlemede önemli rol oynar (Pateiro vd., 2023).

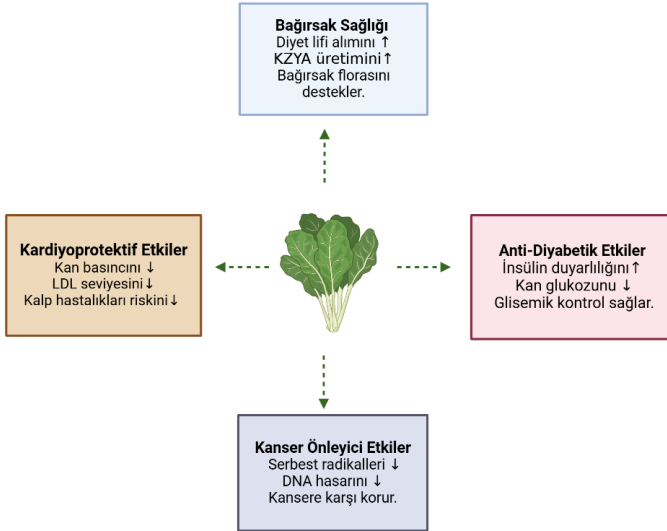
1.6. Yeşil Yapraklı Sebzelerdeki Anti-Nutrisyonel Faktörler

Yeşil yapraklı sebzeler, zengin besin içeriğine rağmen anti-nutrisyonel faktörler nedeniyle besin emilimini olumsuz etkileyebilir. Anti-nutrisyonel faktörler, bitkilerin savunma mekanizması olarak ürettikleri, biyoyararlanımı engelleyen kimyasallardır. Kimyasalın türü ile etkisi bitkinin türüne, yetiştirme koşullarına ve kullanılan kimyasallara bağlı olarak değişir (Thakur vd., 2019; Sinha ve Khare, 2017). Yeşil yapraklı sebzelerde yaygın olarak nitrat, oksalat, tanen ve fitik asit gibi anti-nutrisyonel bileşikler bulunur. Bu bileşiklerin aşırı tüketimi, besin alımını kısıtlayarak uzun vadede sağlık sorunlarına yol açabilir (Singh, 2022).

Nitrat, çevresel koşullar, gübre kullanımı ve bitki genetiği gibi faktörlere bağlı olarak yüksek seviyelerde bulunabilir. Metabolik dönüşümleri sonucu nitrit ve N-nitroz bileşiklerine dönüşerek sağlık riskleri oluşturabilir (Luetić vd., 2023). Oksalatlar, çözünür ve çözünmeyen formlarıyla minerallerin emilimini engelleyerek böbrek taşı oluşumuna yol açabilir (Thakur vd., 2022; Singh, 2022). Tanenler, proteinlere bağlanarak sindirimi ve biyoyararlanımı azaltır, ayrıca demir emilimini engeller (Olivas-Aguirre vd., 2014; Thakur vd., 2022). Fitik asit ise fosfor, kalsiyum ve magnezyum gibi minerallerle bağlanarak emilimlerini kısıtlar ve biyoyararlanımı düşürür (Gibson vd., 2018). Bu bileşenlerin miktarları çevresel ve tarımsal uygulamalara göre değişiklik gösterebilir.

2. Yeşil Yapraklı Sebzelerin Sağlık Üzerindeki Etkileri

Yeşil yapraklı sebzeler, zengin fitokimyasal bileşik ve antioksidan içerikleri sayesinde sağlık üzerinde birçok olumlu etki göstermektedir (Şekil 2). Örneğin, insülin duyarlılığını artırarak anti-diyabetik özellikler sergileyebilir, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesine katkıda bulunabilir, kan basıncını düşürerek anti-hipertansif etkiler sağlayabilir ve kanserle mücadelede faydalı olabilirler. Ayrıca, bağırsak sağlığını destekleyerek sindirim sistemi üzerinde olumlu etkiler yaratabilirler. Bu sağlık yararları, flavonoidler, karotenoidler ve glukosinolatlar gibi biyolojik olarak aktif bileşenlerin etkisiyle ilişkilendirilmektedir (Aslam vd., 2020).



Şekil 2. Yeşil Yapraklı Sebzelerin Sağlık Etkileri

2.1. Kalp Koruyucu Etkileri

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünya genelinde en yaygın ölüm nedenleri arasındadır ve inme, kalp yetmezliği, hipertansiyon, romatizmal kalp hastalığı ve periferik arter hastalığı gibi birçok durumu içerir (Yalçın ve Özen, 2024). Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri arasında sigara içmek, yaş, fiziksel hareketsizlik, alkol tüketimi, obezite, aile öyküsü, diyabet, yüksek kolesterol seviyesi, yoksulluğun yanında yetersiz sebze ve meyve tüketimi de belirtilmektedir (Aslam vd., 2020). Sebzeler ve meyvelerin kalp hastalıkları riskini azaltma üzerindeki etkisiyle ilgili çok az veri bulunmaktadır. Bir meta-analizde, yeşil yapraklı sebze tüketiminin KVH insidansını %7 oranında azalttığı ve serebral infarktüs, kalp hastalıkları gibi diğer KVH olaylarıyla ters orantılı olduğu gösterilmiştir (Ojagbemi vd., 2021). Sekiz çalışmanın dahil edildiği başka bir meta-analiz çalışmasında, yeşil yapraklı sebzelerin kardiyovasküler hastalıkların insidansını %15,8 oranında anlamlı bir şekilde azalttığı belirlenmiştir (Pollock, 2016).

Yeşil yapraklı sebzeler, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkiler sağlayan biyolojik olarak aktif bileşikler içermektedir. Alfa-tokoferol, karotenoidler, kumarinler ve omega-3 yağ asitleri gibi bileşikler, güçlü antioksidan özellikleri sayesinde serbest radikalleri etkisiz hale getirir, kan basıncını düzenler ve LDL seviyelerini düşürür. Bu sebzeler aynı zamanda nitrat açısından zengin bir kaynak olup, inme ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynar (Aslam vd., 2020). Nitrat tüketiminin kan basıncını düşürme, trigliserit seviyelerini azaltma ve ateroskleroz gibi ciddi sağlık sorunlarını önleme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. Yirmi üç yıl süre ile izlenen bir çalışmada, sebzelerle yüksek (141 mg/gün) ve orta düzeyde (60 mg/gün) alınan nitratın sırasıyla: kan basıncını düşürdüğü, kardiyovasküler hastalık riskini %15 oranında azalttığı belirtilmiştir (Bondonno vd., 2021).

2.2. Kanser Önleyici Özellikleri

Hücresel işlevler için önemli olan serbest radikaller, DNA hasarına ve hücre döngüsünün bozulmasına neden olarak kanser gibi hastalıkların gelişmesine zemin hazırlar. Kanser oluşumu, oksidatif stres, iltihaplanma ve genetik faktörlerin etkileşimiyle şekillenir. Oksidatif stresin artması ve mitokondriyal bozukluklarla daha da şiddetlenir (Oluwole vd., 2021). Kanser kaynaklı ölümlerin yaklaşık üçte birinin, yaşam tarzı ve diyetle ilgili risk faktörlerinden kaynaklandığı belirtilmektedir. Diyet ilgili faktörler arasında yüksek yağ alımı, düşük sebze ve meyve tüketimi bildirilmektedir (Hurtada-Barroso vd., 2020). Serbest radikaller, vücudun savunma sistemi ve antioksidanlar (örneğin

fitokimyasallar) tarafından nötralize edilmektedir. Yeşil yapraklı sebzelerde bulunan antioksidan ve fitokimyasallar (beta-karoten, fenil izotiyosiyanat, sülforafan ve selenyum S-metil sistein sülfoksit, күкүртлү flavonoidler, glukozinolatlar, antosiyaninler ve karotenoidler) NRF2 aktivasyonu, anti-inflamatuar etkiler ve östrojen metabolizması üzerindeki düzenlemeler ile kanseri önlediği iddia edilmektedir (Aslam vd., 2020).

Kolorektal kanser hastalarının yaşam tarzlarının incelendiği bir çalışmada, daha fazla et, daha az yeşil yapraklı sebze tükettikleri belirlenmiştir (Tamakoshi vd., 2017). Yeşil yapraklı sebzelerin, kırmızı etin yol açtığı DNA hasarını ve kolorektal kanser riskini azaltma potansiyelinin incelendiği randomize kontrollü bir çalışmada, 4 hafta boyunca günlük 1 porsiyon pişmiş yeşil yapraklı sebze tüketiminin, Vitamin K1 seviyelerinin arttığı, DNA hasarı ve iltihap belirteçleri olan 8OHdG ve TNF α seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (Früge vd., 2021).

2.3. Anti-diyabetik Etkileri

Diyabet, kronik, endokrin, metabolik bir hastalıktır (Dilworth vd., 2021). Bitki bazlı doğal bileşiklerin diyabet tedavisinde etkili olabileceği ve ilaçların yan etkilerini azaltmada yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür. Biyoaktif bileşiklerden zengin olan yeşil yapraklı sebzelerin, glikoz metabolizmasını düzenledikleri, insülin direncini azalttıkları ve böylece glisemik kontrolün iyileşmesinde önemli bir rol oynadıkları belirtilmektedir (Ansari vd., 2024).

Yeşil yapraklı sebzelerde bulunan fenolik bileşiklerin diyabet üzerindeki olumlu etkileri çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Örneğin, semizotu, pazı ve hindiba yaprağı tozlarının, streptozotosin ile indüklenen tip 2 diyabetlilerde metformine göre daha güçlü hipoglisemik etkiler sağladığı ve karaciğer ile pankreas hasarlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (Helmy vd., 2024). Benzer şekilde, ıspanak, hardal ve lahana yaprağı ekstrelerinin ile diyabetlilerde metabolik ve histolojik iyileşmeler sağladığı, lahana ekstresinin diyabetik stresi en etkili şekilde azalttığı saptanmıştır (Mehmood vd., 2023). Haftalık eğitim seminerleriyle çiğ sebze tüketimi artırılan diyabetli bireylerde, 12 haftanın sonunda kan şekeri, vücut ağırlığı, bel çevresi ve toplam kolesterol düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü, insülin yanıtının iyileştiği gözlenmiştir. Elde edilen bu olumlu sonuçlar, yeşil yapraklı sebzelerin düşük glisemik indeksi, yüksek çözünür lif ve fitokimyasal içeriğine bağlanmıştır (Yen vd., 2022).

2.4. Bağırsak Sağlığı Üzerine Etkileri

İçerdikleri zengin diyet lifi nedeniyle yeşil yapraklı sebzelerin, bağırsak sağlığı üzerine, pek çok önemli etkilerinin olduğu bilinmektedir. Çözünen ve

çözünmeyen olarak iki şekilde sınıflandırılan diyet lifinin başlıca bileşenleri polisakkaritler ve lignindir (Tim vd., 2023). Çözünmeyen diyet lifi, sindirim sistemi boyunca yapısını koruyarak bağırsak hareketlerini düzenler ve konstipasyonun önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir rol oynarken; çözünür diyet lifi su çekerek jelatinimsi bir yapı kazanır ve dışkı kıvamını iyileştirerek hem kabızlığın hem de hemoroidlerin tedavisinde fayda sağlar (Aslam vd., 2020). Meyve ve sebzelerden alınan diyet lifinin, her 1 gram lif başına dışkı ağırlığında 4,7 gramlık bir artış sağladığı belirtilmiştir (Dahl ve Stewart, 2015).

Yeşil yapraklı sebzeler günlük lif gereksiniminin %30-40'ını karşılar. Bağırsak enfeksiyonlarına karşı koruma sağlar. Metabolizma ile bağışıklık sistemi dengesinin korunmasına katkıda bulunur (Aslam vd., 2020). Ayrıca, bu sebzelerdeki fermente edilebilir liflerin kolonda, asetat, propiyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitlerini ürettikleri, bu yolla bağırsak pH'sını düşürerek mineral emilimini artırdıkları, zararlı bakterilerin üremesini engelledikleri bilinmektedir. Özellikle bütirat, bağırsak hücrelerinin enerji kaynağı olarak kullanılır ve bağırsak mukozasının bütünlüğünü destekler. Bu süreç, yalnızca bağırsak sağlığını iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda bağışıklık sistemini güçlendirerek genel sindirim fonksiyonlarını optimize eder. Bağırsakları kanser dahil pek çok hastalıktan korur (Alina vd., 2024; Dahl ve Stewart, 2015).

3. Pişirme Yöntemlerinin Besin Değeri Üzerindeki Etkileri

Günlük beslenmede sebzelerin çoğu pişmiş, azı çiğ olarak tüketilmektedir. Pişirme yöntemleri arasında haşlama, buharda pişirme, kızartma, mikrodalgada pişirme ve basınçlı pişirme yer almaktadır (Zhao vd., 2019). Sebzelerin pişirilmesinde öncelikle besin içeriği ve sağlık açısından faydalı bileşenlerin korunması esas alınmakla birlikte, kişisel tat tercihlerine ve pratikliğe de önem verilmektedir (Putriani vd., 2020). Geleneksel ve güncel çalışmalarla, ısıtma işlemlerin sebzelerin fiziksel, duyu ve biyoaktif özelliklerini etkileyebileceği, bu etkinin sebzelerin türüne, kalitesine ve kullanılan pişirme yöntemine bağlı olarak hem olumlu hem de olumsuz sonuçlar doğurabileceği ortaya konmuştur (Cano-Lamadrid ve Artés-Hernández, 2022; Razzak vd., 2023).

Pişirme işlemi, sebzelerdeki besin öğelerinin kaybına, dokularının yumuşamasına, renk değişikliklerine ve aroma oluşumuna yol açabilmektedir. Bazı biyoaktif bileşiklerin biyoyararlanımı, pişirme süreci sırasında artarken, anti-nutrisyonel bileşiklerin inaktivasyonu ya da kaybı da gözlemlenebilmektedir. Bu değişikliklerin büyük bir kısmı, sebzelerin besin matrisinin, özellikle diyet lifi içeriğinin bozulmasıyla ilişkilidir. Isıl işlem sırasında, besin matrisinden salınan düşük moleküler ağırlıklı bileşikler ve su, sebzelerin biyolojik aktivitelerini

etkileyebilir. Ayrıca, bu bileşikler lifler ve diğer besin öğeleriyle etkileşime girerek kompleksler oluşturabilir, bozulma reaksiyonlarına (örneğin C vitamini oksidasyonu) yol açabilir veya aktif yapılara dönüşerek bazı besin öğelerinin biyoyararlanımını artırabilir (Arias-Rico vd., 2020).

3.1. Haşlama

Haşlama, yiyeceklerin 100 °C sıcaklıkta suya daldırılarak pişirilmesi işlemidir. Yeşil yapraklı sebzelerin pişirilmesinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Haşlama işlemi, hücresel membranların bozulmasına, turgor kaybına ve hücreler arası yapışma gücünün azalmasına yol açarak, sebzelerde yumuşama ve sertlik kaybı gibi fiziksel değişikliklere neden olan bir pişirme yöntemidir. Haşlama süresi, sebzenin türüne ve tüketicilerin doku, renk ve tat gibi tercihlerine bağlı olarak değişkenlik gösterir (Putriani vd., 2020).

Islı işlem sırasında bitki hücre duvarı bileşenlerinin bozulması, fenolik bileşiklerin kaynatma suyuna geçmesine ve toplam fenolik içerikte önemli derecede azalmaya neden olabilir (Moyo vd., 2020). Fenolik bileşikler ve C vitaminindeki kayıplara karşın, sebzelerin yağda çözünebilir β -karoten ve lutein bileşenleri pişirme suyuna daha az geçtikleri için kayıplar daha az olduğu belirlenmiştir (Mehmood ve Zeb, 2020). Benzer şekilde suda çözünen bileşikler de haşlama suyuna geçebileceğinden besin değerinde ve biyoyararlanımda azalmalar görülebilir. Bu kayıplar, haşlama süresi ve sıcaklığına bağlı olarak daha belirgin hale gelir (Putriani vd., 2020). Örneğin kaynar suda 3 ve 15 dakika süreyle pişirilen ıspanaktaki fenolik bileşik miktarındaki kaybın, süreye bağlı olarak %78'den %93'e yükseldiği, ıspanak aynı süreyle buharda pişirildiğinde, fenolik bileşik miktarındaki kaybın %54 olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde, 15 dakika kaynar suda pişirilen pazıdaki fenolik bileşik miktarındaki kaybın %79,6, buharda pişirildiğinde %49,8 olduğu belirlenmiştir (García-Rodríguez vd., 2018).

Uzun süreli haşlama, özellikle asidik koşullarda, klorofil türevleri olan feofitin oluşumunu artırabilir. Feofitin oluşumu, nemli ısıda pişirme yöntemlerinde kuru ısıtma yöntemlerine göre daha fazladır. Bu fark, nemli ısının organik asitlerin serbest kalmasını daha fazla teşvik etmesinden kaynaklanabilir (Mehmood ve Zeb, 2020). Özetle haşlama işlemi genellikle sebzelerdeki fenolik bileşik içeriğinde, belirgin bir azalma meydana getirirken, askorbik asit içeriği üzerinde de yıkıcı bir etki yaratır.

3.2. Buharda Pişirme

Buharda pişirme, sebzelerin kaynayan suyun ürettiği buhar ile pişirilmesi, su ile doğrudan temas etmemesi prensibine dayalı bir pişirme yöntemidir (Moyo vd.,

2017). Buharda pişirme, özellikle suda çözünebilen fitokimyasal bileşiklerin korunması açısından en uygun pişirme yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Mehmood ve Zeb, 2020). Bununla birlikte, buharda pişirme sırasında fitokimyasal bileşiklerin kaybı, çoğunlukla termal bozunma nedeniyle meydana gelir. Bu süreç, işleme sıcaklığı ve süresi gibi faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilir (Putriani vd., 2020).

Buharda pişirme yönteminin sebzelerin besin değerine etkisi konusunda pek çok çalışma yapılmıştır. Thi ve ark. (2015) su ıspanakları üzerinde yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada, buharda pişirmenin, çiğ ya da haşlama yöntemlerine kıyasla, daha yüksek antioksidan aktivite sağladığı belirtilmiştir. Sharma ve ark. (2022), ısırgan otunun buharda pişirilmesinin, çiğ ve haşlanmış yapraklara kıyasla, daha az fenolik bileşik ve flavonoid kaybına yol açtığı ve antioksidan özelliklerinin %64,63 oranında arttığı gösterilmiştir. Delchier ve ark. (2012), yeşil fasulye ve ıspanak üzerinde yaptıkları çalışmada, buharda pişirmenin folat ve lutein konsantrasyonlarını koruduğunu, ancak her iki sebzede de askorbik asit miktarını azalttığını belirtmiştir. Rana ve ark. (2021) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, yeşil fasulye, lahana ve hardal yaprağına uygulanan tüm pişirme yöntemlerinde, toplam flavonoid içeriği azalırken, buharda pişirme ile fenolik bileşiklerin arttığı ve β -karotenin en iyi şekilde korunduğu gözlenmiştir. Azima ve ark. (2020) çalışmasında, buharda pişirmenin yeşil yapraklı sebzelerde toplam fenolik içerik ve vitamin C üzerinde daha koruyucu bir etkisi olduğu vurgulanmıştır. Vitamin C kaybı, haşlama ve soteleme yöntemlerine kıyasla buharda pişirme ile daha düşük seviyede gerçekleşmiştir.

3.3. Mikrodalgada Pişirme

Mikrodalga pişirme, hızlı ısıtma, kısa sürede pişirme, güvenli kullanım, kolaylık ve düşük bakım gereksinimi gibi avantajlarıyla, günümüzde en çok tercih edilen pişirme yöntemlerinden biri haline gelmiştir (Salazar-González vd., 2012). Sebzelerin mikrodalga ile pişirilmesi, genellikle su eklenerek gerçekleştirilir. Pişirme sırasında eklenen su, suda çözünebilen fitokimyasal bileşiklerin sızmasına ve bozulmasına yol açabilmektedir. Bu durum, termal parçalanma, su eklenmesine bağlı sızma ve oksidasyon gibi mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir (Wu vd., 2019).

Mikrodalga pişirmenin, diğer geleneksel pişirme yöntemlerine kıyasla, besinlerin lezzeti ve kalitesi üzerinde olumsuz etkisinin az daha az etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Mikrodalga pişirme sırasında sebzelerin biyoaktif içeriklerinin çok az etkilendiği veya hiç etkilenmediği belirtilmektedir (Mehmood ve Zeb, 2020). Odit ve ark. (2022) yaptığı bir çalışmada mikrodalgada

pişirmenin, sebzelerdeki C vitaminini haşlama ve buharda pişirme yöntemlerine kıyasla daha iyi koruduğu belirlenmiştir. Mikrodalga pişirme, sebzelerin biyoaktif bileşenleri üzerinde daha az etki yaparak, fenolik içerik ve karotenoid biyoyararlılığında artış sağlarken, askorbik asit içeriği üzerinde ise daha hafif bir etki göstermektedir (Mehmood ve Zeb, 2020). Chib ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada, mikrodalga pişirmenin *Amaranthus* yapraklarında, geleneksel pişirme ve basınçla pişirme yöntemlerine kıyasla en yüksek besin değerlerini (β -karoten, ham protein ve demir) sağladığı, aynı zamanda anti-besin maddelerinin (oksalat ve saponinler) seviyelerini en düşük düzeye indirdiği gözlenmiştir. Duyusal değerlendirmeler, mikrodalga pişirmenin yaprakların en yüksek kabul edilebilirliğine sahip olmasını sağladığını göstermiştir. Razzak ve arkadaşlarının (2023) yaptığı bir çalışmada, mikrodalgada pişirmenin yeşil yapraklı sebzelerde askorbik asit kaybını minimuma indirerek, başlangıçtaki içeriğin %90'ından fazlasını koruduğu ortaya konmuştur. Rana ve arkadaşlarının (2021) araştırmasında mikrodalga pişirmenin, yeşil fasulye, lahanası ve hardal yaprağı gibi sebzelerde polifenol içeriğini artırırken, askorbik asit kaybını en aza indirerek bu bileşiği yüksek oranda koruduğu bulunmuştur. Bu bulgular, mikrodalga pişirmenin, sebzelerin lezzet ve besin değerini koruma konusunda etkili bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır.

3.4. Basınçlı Pişirme

Basınçlı pişirme, suyun kaynama noktasından daha yüksek sıcaklıklarda ve daha kısa sürede gerçekleşen bir pişirme yöntemidir. Sebzelerin basınçlı pişirilmesi, mikrodalga pişirmede olduğu gibi genellikle su eklenerek gerçekleştirilir.

Pişirme sırasında eklenen su, suda çözünebilen fitokimyasal bileşiklerin sızmasına neden olabilmektedir. Sebzelerdeki vitaminlerin pişirme işlemi sırasında kolayca kayba uğradığı, ancak basınçlı pişirme yöntemiyle pişirme süresinin önemli ölçüde kısaltılması sayesinde bu kaybın daha az olduğu belirtilmektedir (Putriani vd., 2020). Hailemariam ve Wudineh (2020), düdüklü tencere ile pişirilen Etiyopya kara lahanasında 10 dakikada %31,8, lahanada %36,9 askorbik asit korunumu sağlanırken, açık tencere ile pişirme oranlarının sırasıyla %26,8 ve %30,9 olduğunu bildirmiştir.

Veda ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada, diğer yeşil yapraklı sebzeler arasında basınçlı pişirmenin kişniş yapraklarında %84,2, ıspanakta %52,8, nane yapraklarında %35,1 ve moringa yapraklarında %33,9 oranında β -karoten biyoyararlanabilirliğini artırdığı belirlenmiştir. Bu artışların, basınçlı pişirme

işlemi sırasında sebze dokularının yumuşamasıyla β -karotenin daha kolay serbest kalmasına bağlı olduğu ifade edilmiştir.

Thummakomma ve ark. (2018) çalışmasında sebzelerde basınçlı pişirmenin antioksidan aktiviteyi anlamlı şekilde artırdığı gözlemlenmiştir. Bu etki, sebze matrislerinin yumuşamasıyla fitokimyasal bileşiklerin ekstrakte edilebilirliğinin artması, fenolik bileşiklerin pektin veya selüloz ağlarından serbest kalması ve ikincil metabolitlerin oluşması ile açıklanabilir. Ayrıca, basınç altında oksidatif enzimlerin inaktive olması ve flavonoid konjugatlarının aktif aglikonlara dönüşmesi bu mekanizmaların parçasıdır. Geleneksel pişirme yöntemlerine kıyasla, düdüklü tencereyle pişirmenin belirgin avantajları vardır. Hızlı pişirme, fenolik bileşiklerin bozulmasını engellerken, yüksek basınç bu bileşiklerin salınımını artırarak besin değerinin korunmasına yardımcı olur. Bu nedenle, yüksek basınçlı pişirme, besin öğelerinin korunmasında etkili bir yöntem olarak ön plana çıkmaktadır (Putriani vd., 2020).

Sonuç

Yeşil yapraklı sebzeler, besleyici değerleri ve sağlık üzerindeki olumlu etkileriyle günlük beslenmenin önemli besin gruplarından birini oluştururlar. Vitaminler, mineraller, antioksidanlar ve fenolik bileşikler açısından zengin olan bu sebzeler, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet ve bağırsak sağlığı gibi çeşitli sağlık sorunlarının önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Yeşil yapraklı sebzelerdeki besin öğelerinin korunması ve biyoyararlanımının artırılması, pişirme yöntemlerine bağlıdır. Haşlama, buharda pişirme, mikrodalgada pişirme ve basınçlı pişirme gibi farklı pişirme teknikleri, sebzelerin besin değerlerini koruma veya değiştirme açısından farklı etkiler gösterir.

Yeşil yapraklı sebzelerin sağlık üzerindeki olumlu etkilerini en üst düzeye çıkarabilmek için uygun pişirme yöntemlerinin tercih edilmesi, bireylerin genel sağlık düzeyinin iyileştirilmesinde kritik bir öneme sahiptir. Bu derlemede sunulan bilgiler, bireysel ve toplumsal düzeyde yeşil yapraklı sebzelerin daha fazla tüketilmesi gerektiğini vurgularken, doğru pişirme tekniklerinin uygulanmasının sağlık üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koymaktadır. Buharda pişirme, az suyla haşlama ve mikrodalgada kısa süreli pişirme gibi yöntemler, besin kayıplarını en aza indirerek sebzelerin sağlık yararlarını artırmaya yardımcı olur. Bu sayede, bireylerin sebze tüketimini teşvik etmek ve genel sağlık durumlarını iyileştirmek mümkün olacaktır.

Kaynaklar

- Ansari, P., Khan, J. T., Chowdhury, S., Reberio, A. D., Kumar, S., Seidel, V., Abdel-Wahab, Y. H. A., & Flatt, P. R. (2024). Plant-based diets and phytochemicals in the management of diabetes mellitus and prevention of its complications: A review. *Nutrients*, 16(21), 3709. <https://doi.org/10.3390/nu16213709>
- Arasaretnam, S., Kiruthika, A., & Mahendran, T. (2018). Nutritional and mineral composition of selected green leafy vegetables. *Ceylon Journal of Science*, 47(1), 35-41.
- Arias-Rico, J., Macías-León, F. J., Alanís-García, E., Cruz-Cansino, N. D. S., Jaramillo-Morales, O. A., Barrera-Gálvez, R., & Ramírez-Moreno, E. (2020). Study of Edible Plants: Effects of Boiling on Nutritional, Antioxidant, and Physicochemical Properties. *Foods (Basel, Switzerland)*, 9(5), 599. <https://doi.org/10.3390/foods9050599>
- Archi Gupta, Bijendra Singh, Vaishali, Charupriya Chauhan. Green leafy vegetables source of nutrients: A review. *Pharma Innovation* 2020;9(9):540-542.
- Aslam, T., Maqsood, M., Jamshaid, I., Ashraf, K., Zaidi, F., Khalid, S., Shah, F. ul H., Noreen, S., & Maria. (2020). Health benefits and therapeutic importance of green leafy vegetables (GLVs). *European Academic Research*, 8, 4213-4229.
- Azima, F., Asben, A., Refdi, C. W., Aulia, H. S., & Syukri, D. (2020). Effect of different cooking methods on the content of vitamin C, phenolics and minerals in several green leafy vegetables. *Pakistan Journal of Nutrition*, 19(2), 160-165. <https://doi.org/10.3923/pjn.2020.160.165>
- Bondonno, C.P., Dalggaard, F., Blekkenhorst, L.C., et al. (2021). Vegetable nitrate intake, blood pressure and incident cardiovascular disease: Danish Diet, Cancer, and Health Study. *European Journal of Epidemiology*, 36(7), 813–825. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00747-3>
- Cano-Lamadrid, M., & Artés-Hernández, F. (2022). Thermal and Non-Thermal Treatments to Preserve and Encourage Bioactive Compounds in Fruit- and Vegetable-Based Products. *Foods (Basel, Switzerland)*, 11(21), 3400. <https://doi.org/10.3390/foods11213400>
- Chib, A., Bhat, A., Bandral, J., & Trilokia, M. (2022). Effect of thermal processing on nutritional and anti-nutritional factors of amaranthus (*Amaranthus viridis* Linn.) leaves. *The Pharma Innovation Journal*; 11(4): 385-389
- Dahl, W. J., & Stewart, M. L. (2015). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Health Implications of Dietary Fiber. *Journal of the Academy of*

Nutrition and Dietetics, 115(11), 1861–1870.
<https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.09.003>

- Delchier, N., Reich, M., & Renard, C. (2012). Impact of cooking methods on folates, ascorbic acid and lutein in green beans (*Phaseolus vulgaris*) and spinach (*Spinacea oleracea*). *LWT - Food Science and Technology*, 49(1), 197–201. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2012.06.017>
- Dilworth, L., Facey, A., & Omoruyi, F. (2021). Diabetes mellitus and its metabolic complications: The role of adipose tissues. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7644. <https://doi.org/10.3390/ijms22147644>
- Frugé, A. D., Smith, K. S., Riviere, A. J., Tenpenny-Chigas, R., Demark-Wahnefried, W., Arthur, A. E., Murrah, W. M., van der Pol, W. J., Jasper, S. L., Morrow, C. D., Arnold, R. D., & Braxton-Lloyd, K. (2021). A Dietary Intervention High in Green Leafy Vegetables Reduces Oxidative DNA Damage in Adults at Increased Risk of Colorectal Cancer: Biological Outcomes of the Randomized Controlled Meat and Three Greens (M3G) Feasibility Trial. *Nutrients*, 13(4), 1220. <https://doi.org/10.3390/nu13041220>
- García-Rodríguez, C., Romero-Rodríguez, M. Á., & Oderiz, M. (2018). Influence of treatment and cooking time on the antioxidant capacity of different vegetables used in Atlantic and Mediterranean diets. *Journal of Food and Nutrition Research*, 6(4), 234–241. <https://doi.org/10.12691/jfnr-6-4-5>
- Gibson, R. S., Raboy, V., & King, J. C. (2018). Implications of phytate in plant-based foods for iron and zinc bioavailability, setting dietary requirements, and formulating programs and policies. *Nutrition Reviews*, 76(11), 793–804. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy028>
- Hailemariam, G., & Wudineh, T. (2020). Effect of cooking methods on ascorbic acid destruction of green leafy vegetables. *Journal of Food Quality*, 2020, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2020/8908670>
- Helmy, S., Morsy, N., Elaby, S., & Ghaly, M. (2024). Antidiabetic Effect of Green Vegetable Leaf Powders in Diabetic Rats. *Egyptian Journal of Chemistry*, 67(4), 93–104. doi: 10.21608/ejchem.2023.225687.8321
- Hurtado-Barroso, S., Trius-Soler, M., Lamuela-Raventós, R. M., & Zamora-Ros, R. (2020). Vegetable and Fruit Consumption and Prognosis Among Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 11(6), 1569–1582. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa082>
- Jideani, A. I. O., Silungwe, H., Takalani, T., Omolola, A. O., Udeh, H. O., & Anyasi, T. A. (2021). Antioxidant-rich natural fruit and vegetable products and

- human health. *International Journal of Food Properties*, 24(1), 41–67. <https://doi.org/10.1080/10942912.2020.1866597>
- Kumar, D., Kumar, S., & Shekhar, C. (2020). Nutritional components in green leafy vegetables: A review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 9(5), 2498–2502.
- Luetić, S., Knežević, Z., Jurčić, K., Majic, Z., Tripković, K., & Sutlović, D. (2023). Leafy vegetable nitrite and nitrate content: Potential health effects. *Foods*, 12(8), 1655. <https://doi.org/10.3390/foods12081655>
- Marc, A. R., Mureşan, C. C., Pop, A., Marţiş, G. S., Mureşan, A. E., Puşcaş, A., & Raţu, N. R. (2024). Dietary fibers and their importance in the diet. *IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.115461>
- Maser, W., Maiyah, N., Karnjanapratum, S., Nukthamna, P., Thompson, A., Huda, N., Moula Ali, A., & Bindu, S. (2024). Antidiabetic property optimization from green leafy vegetables using ultrasound-assisted extraction to improve cracker production. *Preventive Nutrition and Food Science*, 29(1), 47–62. <https://doi.org/10.3746/pnf.2024.29.1.47>
- Mehmood, A., & Zeb, A. (2020). Effects of different cooking techniques on bioactive contents of leafy vegetables. *International Journal of Gastronomy and Food Science*, 22, 100246.
- Mehmood, A., Zeb, A., & Ateeq, M. K. (2023). *In vivo* antidiabetic effects of phenolic compounds of spinach, mustard, and cabbage leaves in mice. *Heliyon*, 9(6), e16616. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16616>
- Moyo, S. M., Mavumengwana, V., & Kayitesi, E. (2017). Effects of cooking and drying on phenolic compounds and antioxidant activity of African green leafy vegetables. *Food Reviews International*. <https://doi.org/10.1080/87559129.2017.1289384>
- Moyo, S. M., Serem, J. C., Bester, M. J., Mavumengwana, V., & Kayitesi, E. (2020). Influence of boiling and subsequent phases of digestion on the phenolic content, bioaccessibility, and bioactivity of *Bidens pilosa* (Blackjack) leafy vegetable. *Food Chemistry*, 311, 126023. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.126023>
- Mungofa, N., Sibanyoni, J. J., Mashau, M. E., & Beswa, D. (2022). Prospective role of indigenous leafy vegetables as functional food ingredients. *Molecules*, 27(22), 7995. <https://doi.org/10.3390/molecules27227995>
- Odit, E., Omara, D., Kifuku, R., & Kawuma, C. (2022). Effect of different cooking methods on the concentration of vitamin C in cowpea vegetable (*Vigna*

- unguiculata). *European Journal of Nutrition & Food Safety*, 14(12), 8-13. <https://doi.org/10.9734/ejnfs/2022/v14i121276>
- Ojagbemi, A., Okekunle, A., Olowoyo, P., Akpa, O., Akinyemi, R., Ovbiagele, B., & Owolabi, M. (2021). Dietary intakes of green leafy vegetables and incidence of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Journal of Africa*, 32(1), 1-9. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2021-017>
- Olas, B. (2024). The cardioprotective role of nitrate-rich vegetables. *Foods*, 13(5), 691. <https://doi.org/10.3390/foods13050691>
- Olivas-Aguirre, F. J., Wall-Medrano, A., González-Aguilar, G. A., López-Díaz, J. A., Álvarez-Parrilla, E., de la Rosa, L. A., & Ramos-Jimenez, A. (2014). Taninos hidrolizables; bioquímica, aspectos nutricionales y analíticos y efectos en la salud [Hydrolyzable tannins; biochemistry, nutritional & analytical aspects and health effects]. *Nutricion hospitalaria*, 31(1), 55–66. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.1.7699>
- Oluwole, O., Obode, O., Elemo, G., Ibekwe, D., Raji, F., & Arowosola, T. (2021). Anti-inflammatory and anti-cancer properties of selected green leafy vegetables - A review. *Nutrition and Food Processing*, 4(4). <https://doi.org/10.31579/2637-8914/070>
- Osafo, R. (2021). Nutrient composition and health benefits of underutilized green leafy vegetables in Ghana: A review. *European Journal of Nutrition & Food Safety*, 13(11), 43–62. <https://doi.org/10.9734/ejnfs/2021/v13i1130465>
- Pateiro, M., Domínguez, R., Munekata, P. E. S., Nieto, G., Bangar, S. P., Dhama, K., & Lorenzo, J. M. (2023). Bioactive Compounds from Leaf Vegetables as Preservatives. *Foods (Basel, Switzerland)*, 12(3), 637. <https://doi.org/10.3390/foods12030637>
- Pollock, R. (2016). The effect of green leafy and cruciferous vegetable intake on the incidence of cardiovascular disease: A meta-analysis. *JRSM Cardiovascular Disease*, 5, 2048004016661435. <https://doi.org/10.1177/2048004016661435>
- Putriani, N., Perdana, J., Meiliana, & Nugrahedhi, P. Y. (2020). Effect of Thermal Processing on Key Phytochemical Compounds in Green Leafy Vegetables: A Review. *Food Reviews International*, 38(4), 783–811. <https://doi.org/10.1080/87559129.2020.1745826>
- Rana, M. R., Ahmad, H., Sayem, A. S. M., Jothi, J. S., Hoque, M. M., & Rahman, M. (2021). Effects of different cooking methods on physicochemical and bioactive compounds of selected green vegetables in North Eastern Region, Bangladesh. *Current Research in Nutrition and Food Science*, 9(2). <https://doi.org/10.12944/CRNFSJ.9.2.26>

- Razzak, A., Mahjabin, T., Khan, M. R. M., Hossain, M., Sadia, U., & Zzaman, W. (2023). Effect of cooking methods on the nutritional quality of selected vegetables at Sylhet City. *Heliyon*, 9(11), e21709. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21709>
- Salazar-González, C., San Martin-Gonzalez, M. F., López-Malo, A., & Sosa-Morales, M. (2012). Recent studies related to microwave processing of fluid foods. *Food and Bioprocess Technology*, 5(1), 31–46. <https://doi.org/10.1007/s11947-011-0639-y>
- Sharma, S., Padhi, S., Kumari, M., Patnaik, S., & Sahoo, D. (2022). Antioxidant Potential of Selected Wild Edible Leafy Vegetables of Sikkim Himalayan Region: Effects of Cooking Methods and Gastrointestinal Digestion on Activity. *Frontiers in nutrition*, 9, 861347. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.861347>
- Shetty, Anoop & Magadum, Santoshkumar & Managanvi, Kalmesh. (2013). Vegetables as Sources of Antioxidants. *Journal of Food & Nutritional Disorders*. 2. 10.4172/2324-9323.1000104.
- Singh, K. (2022). Nutritional and anti-nutritional chemical composition of green leafy vegetables. *International Journal of Science and Research (IJSR)*, 11(2), 532-534.
- Sinha, K., & Khare, V. (2017). Review on: Antinutritional factors in vegetable crops. *The Pharma Innovation Journal*, 6(12), 353–358.
- Tamakoshi, A., Nakamura, K., Ukawa, S., Okada, E., Hirata, M., Nagai, A., ... & BioBank Japan Cooperative Hospital Group. (2017). Characteristics and prognosis of Japanese colorectal cancer patients: The BioBank Japan Project. *Journal of epidemiology*, 27(Supplement_III), S36-S42.
- Tarım ve Orman Bakanlığı. *Türkiye Gıda Kompozisyonu Veri Tabanı (Türkomp)*. <https://turkomp.tarimorman.gov.tr/main>
- Tarwadi, K., & Agte, V. (2003). Potential of commonly consumed green leafy vegetables for their antioxidant capacity and its linkage with the micronutrient profile. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 54(6), 417-425. <https://doi.org/10.1080/09637480310001622297>
- Thakur, Vishal & Mal, Dipika & Soga, Kunal & Gandhi, A. (2022). A Review on Nutritional Quality of Green Leafy Vegetables. *Ecology, Environment and Conservation*, 28(6S), S351-S356. <https://doi.org/10.53550/EEC.2022.v28i06s.059>
- Thi, N. D., & Hwang, E. S. (2015). Effects of different cooking methods on bioactive compound content and antioxidant activity of water spinach (*Ipomoea aquatica*). *Food Science and Biotechnology*, 24(3), 799–806. <https://doi.org/10.1007/s10068-015-0104-1>

- Thummakomma, K., Kamalaja, M., Prashanthi, M., & Rajeswari, K. (2018). Effect of cooking methods on bioactive compounds in vegetables. *ResearchGate*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.35490.27844>
- Timm, M., Offringa, L. C., Van Klinken, B. J., & Slavin, J. (2023). Beyond Insoluble Dietary Fiber: Bioactive Compounds in Plant Foods. *Nutrients*, 15(19), 4138. <https://doi.org/10.3390/nu15194138>
- Wu, X., Zhao, Y., Haytowitz, D. B., Chen, P., & Pehrsson, P. R. (2019). Effects of domestic cooking on flavonoids in broccoli and calculation of retention factors. *Heliyon*, 5(3), e01310. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01310>
- Veda, S., Platel, K., & Srinivasan, K. (2010). Enhanced bioaccessibility of β -carotene from yellow-orange vegetables and green leafy vegetables by domestic heat processing. *International Journal of Food Science and Technology*, 45(10), 2201–2207. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2010.02385.x>
- Yalçın, B., & Özen, M. (2024). Kardiyovasküler hastalıklar ve fonksiyonel besinler. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9. <https://doi.org/10.51754/cusbed.1398809>
- Yen, T. S., Htet, M. K., Lukito, W., Bardosono, S., Setiabudy, R., Basuki, E. S., Wibudi, A., Martianto, D., Subekti, I., & Fahmida, U. (2022). Increased vegetable intake improves glycaemic control in adults with type 2 diabetes mellitus: a clustered randomised clinical trial among Indonesian white-collar workers. *Journal of nutritional science*, 11, e49. <https://doi.org/10.1017/jns.2022.41>
- Yiğit, Y., & Ay Yiğit, E. (2020). Sebzelerin sağlıklı beslenmeye etkisi *TURAN-SAM Uluslararası Bilimsel Hakemli Dergisi*, 12(46), 346-348. <http://dx.doi.org/10.15189/1308-8041>
- Zhao, C., Liu, Y., Lai, S., Cao, H., Guan, Y., San Cheang, W., Liu, B., Zhao, K., Miao, S., Riviere, C., Capanoglu, E., & Xiao, J. (2019). Effects of domestic cooking process on the chemical and biological properties of dietary phytochemicals. *Trends in Food Science & Technology*. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.01.004>

BÖLÜM 3

Nutrisyonel Nöropati

Fatih Siriken¹

¹ Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Araştırma Hastanesi, Beslenme ve Diyet Birimi

GİRİŞ

Periferik nöropatiler periferik motor, duyuşal ve / veya otonomik aksonların dejenerasyonu ile karakterize bir grup bozukluktur. Spesifik semptomlar, etkilenen akson tipine bağlıdır: motor aksonal dejenerasyon, ilerleyen kas güçsüzlüğü ve israfına yol açar, duyuşal aksonların dejenerasyonu, uyuşukluk, parestezi, ağrı ve ilerleyici duyu kaybına yol açabilir ve otonomik aksonların dejenerasyonu, organ disfonksiyonuna yol açar. Periferik nöropati, diyabet ve ekstremitte iskemisinin sık görülen bir komplikasyonudur ve kemoterapinin sık görülen bir yan etkisidir. Bu “edinilmiş” periferik nöropatiler, dört kategoriye ayrılan kalıtsal periferik nöropatilerden (IPN'ler) ayrılır (Busmann J ve ark.2017).

Motor veya motor baskın nöropatiler motor aksonu ve / veya çevreleyen miyelini etkileyen hastalık süreçlerinden kaynaklanabilir. Alt motor nöron sendromu (LMNS), spinal motor nöronun kendisini etkileyen bir hastalık sürecinden kaynaklanır (Verschueren A.2017).

Periferik sinir rejenerasyonundaki güncel deneysel araştırmalar, farmakolojik ajanlar, karmaşık sinir kanallarının biyomühendisliği, pluripotent kök hücreler ve gen terapisi kullanılarak rejenerasyon sürecini hızlandırmayı amaçlamaktadır. Nöronal ölümleri azaltarak ve aksonal büyüme teşvik ederek sinir onarımını ve rejenerasyonu iyileştirmek ve hızlandırmak için birkaç küçük molekül, peptit, hormon, nörotoksin ve büyüme faktörü çalışılmıştır. Moleküler yollarda spesifik adımları hedeflemek, aynı zamanda, sinir hasarından sonra potansiyel olarak daha iyi bir fonksiyonel iyileşmeye yol açan amaca yönelik farmakolojik müdahaleye izin verir(Panagopoulos GN ve ark.2017).

Bununla birlikte, sinir sistemi içinde, nöroglia olarak adlandırılan nöronal olmayan hücreler, hemen hemen tüm nörolojik bozuklukların patofizyolojisinde önemli bir rol oynadıkları bilinmesine rağmen, büyük ölçüde göz ardı edilmişlerdir. (Madhusudanan P ve ark 2017). Nörolojik hastalıkların tedavisinde nöroglia hedefli uygulama sistemlerinin çok fazla gerekli etkiyi sağlayacağı hala tespit edilmeye devam etmektedir. Bununla birlikte, şimdiye kadar anlaşılan şey, nöroglia'nın, yaşamsal bir bileşenin tümünü oluşturmasıdır.

Kanıtlar, beynin kendi başına yeterli miktarda nörotransmitter madde üretmediğini ve bu nedenle bunları periferik dolaşımdan aldığını gösterir. Beynin nöronlarının çeşitli nörotransmitterler (serotonin, asetilkolin ve muhtemelen katekolaminler dopamin ve norepinefrin) yapma ve salma yeteneklerinin doğrudan kandaki amino asitler ve kolin konsantrasyonuna ve büyük olasılıkla son zamanlarda sindirilmiş besinlerle ilgili olabileceği düşünülmektedir(Lambs S.1983).

Beslenme ile ilişkili hastalıklar arasında, sinir sistemini etkileyen özel bir durum ve önem vardır.(Nightingale ve ark.2009).Beslenme durumu ile optik veya periferik nöropatiler arasındaki bağlantılar ortaya konmuştur (Nightingale ve ark.2009).Beslenme nöropatileri akut olarak, subakutolarak veya Kronik olarak ortaya çıkabilir, demiyelizasyon veya aksonal olabilirler. Myeloneuropati, beslenme nöropatileri ile birlikte görülebilir.

1.Nöron Metabolizması

Beyin, vücudun kütlesinin sadece% 2'sidir, ancak günlük enerjinin % 20'sini tüketir (Rolfe ve Brown, 1997). Olgun beyinde, glikojen çoğunlukla astrositlerde depolanır (Alberini CM2018). Glikoz yoksunluğu veya yoğun nöral aktivite gibi yüksek enerji talebi koşulları altında, metabolik substratları (yani pirüvat ve laktat) hızla sunmak için katabolize edilebilir .Beynin enerji talepleri hem yoğunluğu hem de anlık moment dinamiklerinde dikkate değerdir

. Glikoliz ve oksidatif fosforilasyon arasındaki geçici ayrılma, astrosit-nöronun laktat mekiği önerisine yol açtı. stimülasyon sırasında, astrositlerde artmış glikoliz ile üretilen laktat, birincil enerji kaynağı olarak nöronlar tarafından alınır. Ancak, bu fikre ilişkin doğrudan kanıt eksiktir ve kanıtlar, nöronların kapasiteye sahip olduğunu desteklemektedir.

Beyinde astrositlerin oynadığı ana rollerden biri, yüksek enerji talepleriyle nöronlara yardımcı olmaktır. İn vitro ve in vivo modellerde artmış nöronal aktivitesi sırasında astrositlerin glikolitik metabolik yollarına geçtiklerini, bu da artan glükoz yakalama ve kullanımının ve daha sonra laktatın salınmasına neden olduğunu göstermiştir. Sınırlayıcı olmayan oksijenin varlığında meydana gelen bu metabolik cevap aerobik glikoliz olarak adlandırılır. Astrositlerin aerobik glikolizini tercih edebileceği fikri, on kat daha yüksek verimle ATP üretmelerini sağlayan önemli bir mitokondri yoğunluğuna sahip oldukları ölçüde şaşırtıcıdır.

Uzun süre tartışılan bir soru, nöronların doğrudan glikoz ithal edip etmediğidir, uyarılmış nöronların yüksek enerji talepleri astrositler tarafından desteklenir, astrositler aerobik glikoliz ile üretilen laktat ile nöronları besler,böylece nöronal fonksiyonlar için aktivitenin indüklediği enerji için gerekli enerjiyi sağlar.

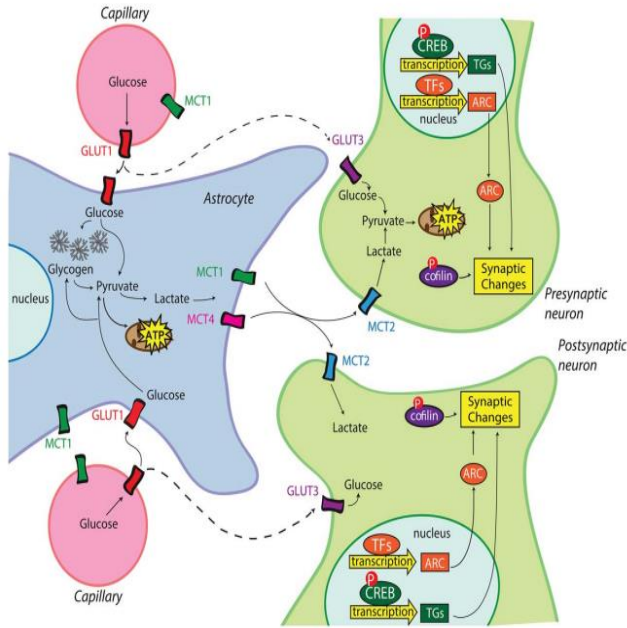
Astrositlerin nöronlara kıyasla daha yüksek glikolitik yapısı, mitokondriyal solunum zinciri enzimlerinin farklı ekspresyon seviyelerine bağlı olabilir. Mitokondrilerin kendi iyonik bileşimlerini, metabolizmalarını hücresel enerji taleplerine uyarlayabilen sitosolik iyon konsantrasyonlarındaki değişikliklerin sonucu olarak düzenledikleri gösterilmiştir. Önceki çalışmalarda lokalize bir

ATP mikro bölgesini içeren hızlı mitokondriyal geçişler, mitokondriyal solunum zincirinin aktivitesini geçici olarak arttıran primer kültürlenmiş kortikal astrositlerde Na^+ aracılı bir mitokondriyal depolarizasyonu tetikler. Astrositler, her ikisi de nöronal aktivite sırasında hücre dışı alana salınan glutamat ve potasyumu temizler. Bu süreçler, enerji metabolizmasıyla yakından bağlantılıdır. Artmış astrosit glutamat tutulumu sitosolik ve mitokondriyal asidifikasyona neden olur, hücre dışı potasyum bikarbonat bağımlı hücresel alkalinizasyonu indükler(Rimmele ve ark.2018).

Astrocyte–neuron lactate shuttle (ANLS) hipotezi, nöronal aktivitenin astrositlerde artmış glikolizlere yol açtığını ve bunun da birincil enerji kaynağı olarak nöronlar tarafından alınan laktatın salınmasına yol açtığını öne sürdü (Magistretti et al. 1993) yapılan diğer çalışmalar, astrositler ve nöronlar arasındaki düzenlenmiş bir laktat akı fikrini desteklemektedir.(Bittar ve ark.1996). ANLS hipotezinin ilk önerisi sinapslarda nöronlar tarafından bir nörotransmitter olarak salınan glutamatın astrositler tarafından alındığı zaman, taşınan Na^+ iyonlarının ATP-güdümlü Na^+ pompasını uyararak ATP ve laktatın glikolitik üretimini teşvik etmesidir. . Astrositler tarafından salınan metabolik substrat baskın olarak laktattır ve glukoz değildir. Astrositler gerçekten de glikozdan laktat üretebilirler (Hertz ve ark. 1988; Magistretti ve ark. 1993) ve bu laktat üretiminöronal aktivite sırasında yükselen glutamat ve potasyum ile uyarılabilir. Astrositlerin laktat ihraç edip etmediği veya alternatif olasılık, nöronların aktivasyon sırasında birincil yakıt olarak glikoz kullanmalarıdır. Nöronların glikolitik kapasitesi fazladır, glikoz metabolizması için gereken tüm enzimleri eksprese eder ve glikozu metabolize edebilir (Bak ve ark, 2009) .Beyin hücrelerinden elde edilen gen ekspresyonu verileri, nöronların glikoliz için iyi bir şekilde donatıldığını ve çoğu glikolitik enzim için astrositlerden daha yüksek mRNA ekspresyonu seviyelerine sahip olduklarını göstermektedir. Etkinleştirilen nöronların kullandığı yakıt olarak glikoz veya laktat seçimi ile sunulduğunda? Uyarılmamış kültürlenmiş nöronlar kullanılarak yapılan çalışmalar(Bouzier-Sore ve ark. 2006), istirahat nöronlarının tercihli olarak glukoz üzerinde laktat tükettiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, laktat ve piruvatınredoks-dengeli bir karışımı yerine, saf bir laktatıalternatif bir yakıt olarak kullanılması nöronlarda düşük sitosolik NADH redoks oranını anormal olarak yükseltir (in vitro olarak)(Hung ve ark.2011). Nöronların, astrositlere göre daha düşük bir glikolitik hıza sahip oldukları bilinmektedir. Buna karşılık astrositlerin, yüksek laktat üretim verimleriyle belirtildiği gibi nöronlardan daha güçlü bir glikolitik metabolizma sergilerler. Matematiksel bir model kullanarak, ekzojen glukoz ve laktatın nöronal oksidatif metabolizmaya nispi katkısını

tahmin edildiğinde glikoz için% 25 ve laktat için% 75'i temsil eder. Hep birlikte, ayrı astrositik ve nöronal kültürler üzerinde elde edilen bu sonuçlar, ağırlıklı olarak astrositler tarafından üretilen laktatın, istirahat fizyolojik koşullar altında in vivo olarak nöronlar tarafından bir ek yakıt olarak kullanıldığı fikrini desteklemektedir Bouzier-Sore ve ark 2006).

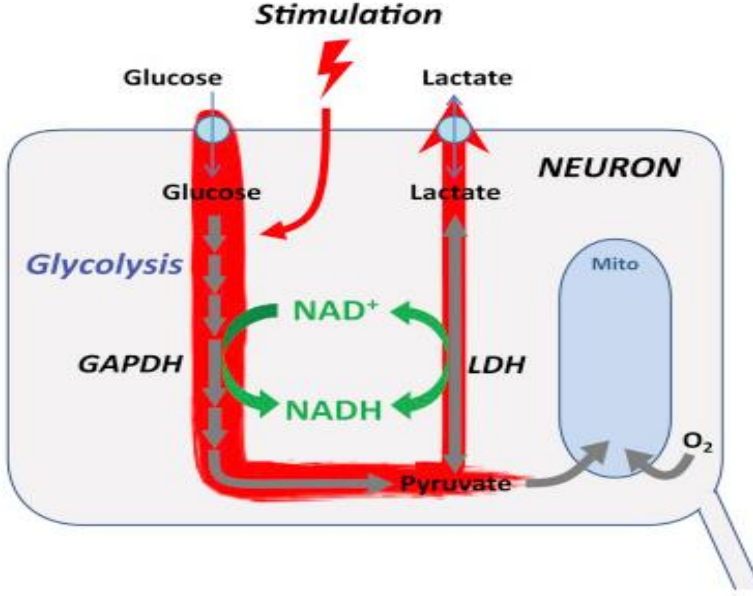
Şekil 1: Glikoz çevredeki kılcal damarlardan astrositler tarafından alınır. Glikoz taşıyıcıları (GLUT1) yoluyla. Glikoz daha sonra astrositlerde glikojen olarak depolanabilir veya piruvat olmak için glycolysis e uğrayabilir. Astrositlerde piruvat, mitokondri içine aktarılabilir veya astrositten dışarıya çıkartılabilen laktat haline dönüştürülebilir. Bu laktat Monokarboksilat taşıyıcı 1 veya 4 (MCT1 / 4) tarafından astrosit dışına ihraç edilebilir ve MCT2 ile nöronlara aktarılır. Nöronlarda, astrositik türevli laktat, tekrar piruvat haline dönüştürülür ve ATP'yi oluşturmak için mitokondriya aktarılır. Glikoz ayrıca kılcallardan glikoz taşıyıcısı (GLUT3) yoluyla nöronlara aktarılabilir (Alberini CM ve ark2018).



Beyin uyarım sırasında, glikozun laktat'a glikolizi, geçici olarak mitokondriyal yakıt oksidasyon oranını aşar; Her ne kadar artan enerji talebi esas olarak nöronlar içinde gerçekleşse de, bazıları bu glikolizin esas olarak

astrositlerde oluştuğunu ve bunun ardından birincil yakıt olarak nöronlara laktat aktaracağını öne sürmüşlerdir (Díaz-García CM ve ark. 2017).

Şekil.2 Bir Uyarım Sırasında Glikozun Laktat'a Glikolizi



Nöronlarda ve diğer hücrelerde, sinaptik iletim için yüksek seviyelerde ATP gereklidir. Bu nedenle, mitokondri hücreleri gerekli miktarda enerji sağlamak için gereklidir. Mitokondri, hücrede çeşitli roller gerçekleştiren son derece aktif organellerdir. Oksidatif stres ve mutasyonlar şeklinde mitokondriyal disfonksiyon, Parkinson (PD), Alzheimer (AD) ve Huntington hastalıkları (HD) gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıkların patogeneze katkıda bulunabilir. Kompleks Anormallikleri elektron taşıma zinciri, bazı nörodejeneratif hastalıklarda, ATP üretimini inhibe ederek mitokondriyalarda büyük hasara neden olabilecek reaktif oksijen türleri üretmektedir. Nükleotit ve mitokondriyal DNA'daki mutasyonlar, patogeneze olmasına rağmen nörodejeneratif hastalığa katkıda bulunabilir. PD'de, PINK1 ve parkin genlerindeki nükleer genom mutasyonları, nörodejenerasyonda yer alırken, APP, PSEN1 ve PSEN2'deki mutasyonlar, AD'nin klinik semptomlarının çeşitliliği. Mutant htt proteinin HD'ye neden olduğu bilinmektedir. Bu nörodejeneratif hastalıkların bazı nedenlerini belirlemek için çok fazla ilerleme kaydedilmiştir, ancak kalıcı tedaviler henüz geliştirilmemiştir (Arun ve ark.2016).

İnsülin ve IGF-1'in mitokondriyal fonksiyonu geliştirdiği ve nöronlarda, özellikle striatal hücrelerde ROS üretimini azalttığı gösterilmiştir. Glikoz beyin

için en önemli enerji kaynağıdır, dolayısıyla glikoz metabolizmasını içeren disfonksiyon, metabolik yetersizliğe ve nörodejenerasyona yol açar (Arun ve ark.2016).

2.Nöropatinin Tanımı ve Sınıflandırılması

Polinöropati, pek çok periferik siniri tutan jeneralize nispeten homojen bir süreçten bahseden spesifik bir terimdir. Periferiknöropati ve/veya polinöropati ile sıklıkla eşanlamlı kullanılan fakat radikülopatileri ve mononöropatileride içeren periferik sinir sistemin herhangi bir hastalığımda tanımlayan daha az spesifik bir terimdir. Periferiknöropati ve/veya polinöropati ile sıklıkla eşanlamlı olarak kullanılan nöropatiise, santral ve periferik sistem hastalıklarını daha genel ifade eden bir terimdir. Mononöropati mültepleks terimi komşu olmayan sinirlerin eşzamanlı ya da ardı sıra tutulumlarını anlatır. Dar manada, bu terim multiplikompressifmononöropatileri de tarif edilebilir, ancak daha spesifik manada vasanervorumlarıafekte eden sistemik vaskülitik süreçlere bağlı multipl sinir infarktılarınıtanımlar. Brakiyal yada lomberpeksus tutulumları ‘‘pleksopati’’ terimi ile ifade edilir. Tipik olarak enfeksiyon veya otoimmünite sonucu sinirlerin enflamatuvar bozukluğu için ‘‘nörit’’ terimi kullanılabilir. Periferiknöropatilerde patolojik prosesperiferik siniri diffuz olarak tutar. Motor, duyuusal ve otonom sinir lifleri birlikte ya da ayrı ayrı tutulabilirler. Sınıflama, tutulan sinir lifi tipine, majör değişikliğin aksonda veya miyelinde olup olmadığına ve altta yatan sebebe dayanarak yapılabilir. Ayrıca etiyolojiye ışık tutmak gayesiyle birbirinden farklı pek çok nöropati sınıflandırılması yapılmıştır. Ortaya çıkış süresi ilen yapılan sınıflandırma e n uygun gibi görülmektedir(Tablo 1)(Deniz ve ark 2013).

Tablo 1 Polinöropatiler
I.Akut başlangıçlı PNP ler(motor bulgularının baskın olduğu, çeşitli otonomik ve sensoriyel bulguların eşlik ettiği)
A.Gullain-Barre sendromu B. Akut Aksonal form C.Akut Sensoriyel Nöropati-Nöropati sendromu D.Difterik PNP ler E.Bazı Toksik PNP ler(talyum, triortokrezil fosfat) F.Nadiren Paraneoplastik PNP ler G.Akut Pandisotonomik PNP ler H.Kene Paralizisi I.Ağır hastalık PNP si
II: Subakut Başlangıçlı Sensorimotor PNP ler
A.Simetrik PNP ler 1.Nutrisyonel drumlar, alkolizm, pellegra, Vit B12 yetmezliği, kronik intestinal hastalıklar 2.Ağır Metal ve çözücülerle zehirlenme durumları; arsenik, cıva, talyum metil n-butil keton, n-heksan, metilbromid, etilen oksit organofosfatlar, akrilaamid

3. İlaç toksisitesi; izozamid, ethionamid, hidralazin, nitrofurantoin, disulfiram, amitriptilin, karbondisülfid, vincristin, sisplatin, kloramfenikol, fenitoin, pridoksin, talidomid, kliokuinol, L-triptofan, v 4. Üremik PNP 5. Subakut inflamatuvar PNP B. Asimetrik PNP'ler 1. Diabetes Mellitus 2. Poliarteritis nodoza ve diğer inflamatuvar anjiopatik NPlar (Churg-Strauss, hipereosinofilik, romatoid, lupus, Wegener granülomatozu, izole periferik sitem vaskülit) 3. Miks krioglobulinemia 4. Sjögren-sicca sendromu 5. Sarkoidoz 6. Periferik vasküler hastalıkla giden iskemik nöropati 7. Lyme hastalığı C. Nadir sensoriyel NPlar 1. Warterberg gezici sensoriyel NPsi 2. Sensoriyel NP D. Poliradikülopatiler 1. Neoplastik infiltrasyon 2. Granulomatöz ve infeksiyöz infiltrasyon; Lyme, sarkoidoz gibi 3. Spinal hastalıklar, osteoartritik spondilitis 4. İdiopatik poliradikülopati
III. Kronik sensorimotor PNPlar
A. Akkız PNPlar 1. Paraneoplastik, karsinoma, lenfoma, myeloma ve diğer maligniteler 2. Kronik inflamatuvar demyelinizan PNP (CIDP) 3. Paraproteinemiler 4. Üremi 5. Beriberi 6. Bağdokusu hastalıkları 7. Amiloidozis 8. Lepa 9. Hipertiroidizm 10. Yaşlıların benign sensoriyel NPs
B. Herediter PNPlar 1. Sensorimotor herediter PNPlar a. Charcot-Marie-Tooth, herediter motor-sensoriyel NP (HSMN Tip I ve II) b. Dejerine-Sottas hipertrofik PNP c. Rousy- Levy PNPsi d. Basınca duyarlı herediter NPlar 2. Bir metabolik bozukluğa bağlı herediter NPlar a. Refsum hastalığı b. Metakromatik lökodistrofi c. Globoid cisimli lökodistrofi (Krabbe hastalığı) d. Adrenolökodistrofi e. Amiloid nöropati f. Porfirik PNP g. Anderson-Fabry hastalığı h. Abetalipoproteinemi Tangier hastalığı 3. Herediter motor sendromlar a. Herediter ALS-dominant, resesif X'e bağlı cukluk çağında başlayanlar b. Bulber sendromlar c. Spinal musküler atrofi

d. Distal SMA- Herediter motor nöropati. Dominant, resesif, X'e bağlı 4. Herediter duysal nöropatiler ve famiyal disotonomi a. Otozomal dominant duysal nöropatiler • Herediter duysal nöroopati tip 1 (HSN-1) b. Otozomal resesif duysal nöropatiler • Konjenital duysal otonomik nöropati tip 2 (HSAN-2) • Famiyal disotonomi (HSAN-3 veya Riley-Day Sendromu) • Konjenital duysal nöropati ve anhidrozis (HSAN-4) 5. Merkezi sinir sistemi tutulumuyla birlikte giden herediter nöropatiler a. Dev aksonal nöropati b. Friedreich Hastalığı c. Nöroakantositoz
IV. Mitokondrial hastalıklarla birlikte görülen NPLer
V. Rekürren PNPLer
A. GBS B. Porfiri C. CIDP D. Mononöropati multipleksin bazı formları E. Beriberi veya intoksikasyonlar F. Refsum hastalığı, Tangier hastalığı VI. Mononöropati veya pleksopati sendromu A. Brakial pleksus PNPLeri B. Brakial mononöropatiler C. Kozalji D. Lumbosakral pleksopatiler E. Krural mononöropatiler F. Gezici sensoryel NP G. Tuzak nöropatiler

Nöropati, periferik sinirlerin hasarı ya da bir hastalığı olarak tanımlanır. Nöropati, motor, duysal ya da miks sensorimotor olabilir. Nöropati, vücutta simetrik olarak pek çok sinirde (polinöropati), tek bir sinirde (mononöropati) ya da düzensiz bir dağılım içinde multipli sinirlerde (mononöropati multipleks) meydana gelebilir. Otonomik nöropati, geniş nöropatik sürece eşlik edebilir ya da bağımsız olarak ortaya çıkabilir. Nöropatiler, etkilenmiş sinir lifi tipine, major değişikliğin aksonal ya da demiyelizan olup olmadığına, sebep olucu ajana bağlı olarak sınıflandırılır. (Deniz ve ark.2013) Nöropati nöronun periferik uzantısının hastalığına verilen addır. Kranial sinirlerin tutulması durumunda karaniyal nöropati terimi kullanılır. Medülla sipinalisten çıkan sinirlerin hastalığına ise periferik nöropati, eğer birkaç periferik sinirde lezyon varsa multipli mononöropati terimleri kullanılır. Pek çok periferik sinirde birden lezyon saptanmışsa polinöropati terimi tercih edilir. Polinöropati pek çok periferik sinirin birlikte tutulmasıyla ortaya çıkan, motor, duysal ve otonom belirtilerle niteli bir sendromdur. Diyabet, üremi, alkol, toksik maddeler, ağır metaller, bazı

ilaçlar, kollejen doku hastalıkları, herediter bozukluklar ve kanserin uzaketkileri polinöropatiye neden olabilir (Tablo 2) (Yaltkaya ve ark.200).

Tablo 2 Polinöropati Etiyolojisi	
<i>İDİYOPATİK</i> Guilain-Barre sendromu Hereditör sensorimotor nöropatiler Hereditör duyuşal nöropatiler Friedreich ataksisi Familiyal amiloidoz	<i>TOKSİK VE YATROJENİK</i> Alkol Hekzakarbonlar Organofosfatlar Arsenik Kurşun Civa Talyum Vincristine Phenytoin INH Dapsone
<i>METABOLİK ve NUTRİSYONEL</i> Diabetes mellitus Üremi Karaciğer hastalığı Hipotroidi Akromegali B12 vit eksikliği vb...	<i>ENFEKSİYÖZ VE GRANÜLOMATÖZ</i> AIDIS Lepra Sarkoidoz Difteri
<i>HEREDİTER METABOLİK</i> Porfiri Refsum hastalığı Metakromatik lökodistrofi Krabbe hastalığı Fabry hastalığı	<i>KOLLEJEN DOKU HASTALIKLARI</i> Poliarteritis nodoza Romatoid artrit Lupus eritematozus
<i>PARANEOPLASTİK</i>	

3.Nutrisyonel Nöropatiler

Beslenme ve periferik nöropati arasındaki ilişkinin ilk araştırması, 19. yüzyılda, beriberi'den gelen polinöropati ve kalp yetmezliğinin epidemik oranlara ulaşmasıyla başlamıştır. 1897'de, Dr. Eijkman, güvercinlerde, zamanın tahıl değirmenlerinin ürettiği cıvalı pirinçten sıyrılan besin bakımından zengin pirinç kabuklarını besleyerek hastalığı iyileştirdi. Vitaminler üzerindeki çalışmaların çoğu 1900'lere kadar uzanıyor. Özellikle tiamin ve disülfid türevlerinin kullanımı Batı tıbbında ihmal edilmektedir.

Beriberi, 17. yüzyılda, Brontius'un Hollanda Doğu Hint Adaları'nda sensorimotor polinöropatisi vakaları bildirdiği zaman anlatılmıştır. Gizem

maddeesi 1911'de "vitamin" olarak nitelendirildi ve 1936'da "tiamin" olarak değiştirildi, çünkü bir amin ve sülfür içeren moleküler yapı karakterize edildi.

Yüzyılın başlarında, beriberinin erken çalışmaları, tiaminin keşfi ve eksiklik hastalıklarının anlaşılmasına modern yaklaşım gelişmesi ile sonuçlanmıştır. Beslenme bilimindeki gelişmeler serisini vitaminlerin keşfi izlemiştir. Bu gelişmelere rağmen beslenme eksikliği ile ilişkili bazı hastalıklar özellikle sinir sistemiyle ilişkili olanlar dünya çapında önemli sağlık sorunları olmaya devam etmektedir. Diyetin yüksek oranda öğütülmüş pirinç içerdiği uzak Doğu toplumlarında hala önemli oranda beriberi sıklığı vardır. Diğer az gelişmiş ülkelerde, eksiklik hastalıkları kronik diyet azlığına bağlı olup, endemiktir. Afrika ülkelerinin çoğunda olduğu gibi, şiddetli açlığın sinir sistemi üzerine olan sonuç etkisini düşünmek alarm vericidir. Amerika ve diğer batı toplumlarında eksiklik hastalıkları hala görülebilmektedir. Bu durum önemli olan alkolizmin yaygınlığına bağlanmaktadır. Daha az neden ise diyetteki besinlerin absorpsiyonundaki bozulmadır (celiac spru, pernisiyöz anemi, şişmanlık veya başka bir nedenin tedavisi için gastrointestinal traktın bir kısmının cerrahi olarak çıkarıldığı hastalarda görülür). Vitamin antagonistlerinin veya tüberküloz tedavisinde kullanılan ve pridoksin metabolizmasını bozan izonikotinic asit hidrazid gibi bazı ilaçların alımının indüklediği eksikliklerde vardır. Sinir sisteminin beslenme ile ilişkili hastalıkları basitçe vitamin yoksunluğu anlamına gelmez. Pratik olarak her zaman, dolaşım dolaşım anomalileri, deri altı yağ ve kas kitlesinde azalma gibi beslenme azlığının genel belirtileri birliktedir. İnfant ve genç çocuklarda, protein ve kalori alımındaki azalma (protein-kalori malnutrisyonu veya PCM olarak bilinir.) vücut büyümesine yıkıcı bir etkide bulunur. Beslenme ile ilişkili hastalıkların bir karakteristiği de sadece belli metabolik hastalıkların paylaştığı, santral ve periferik sinir sisteminin ikisini etkileme potansiyelleridir. (Ropper ve ark. 2006). Yetersiz beslenme sinir sisteminin tüm bölgelerini etkileyebilir. Yetersiz beslenme için risk faktörleri şunlardır: alkol kötüye kullanımı, yeme bozuklukları, yaşlılık, hamilelik, evsizlik ve daha düşük ekonomik durumu. GI kanalını etkileyen herhangi bir tıbbi durum, aynı zamanda, esansiyel emilimini de bozabilir. Vitaminler. İnflamatuvar bağırsak hastalarında beslenme eksiklikleri tanımlanmıştır. Yağ malabsorpsiyonu, kronik karaciğer hastalığı, pankreatik hastalık, gastrit ve küçük bağırsak rezeksiyonları. Total Parenteral nutrition beslenmesi (TPN) alan hastalar da vitamin için risk altındadır. Eksiklik ve TPN formülasyonları, ekleri içerecek şekilde dikkatli bir şekilde formüle edilmeli vitamin ve eser elementler eklenmelidir. Gastrik bypass ameliyatı sonrası nörolojik komplikasyonlar giderek daha sık görülmektedir. Beslenme nöropatileri akut olarak, subakut olarak veya Kronik olarak ortaya

ıkabilir, demiyelizasyon veya aksonal olabilirler. Myeloneuropati, beslenme nöropatileri ile birlikte de görülebilir. Myeloneuropatiler B12 vitamini ve bakır eksiklikleri ile tanımlanmıştır. Myeloneuropathi hastaların hem üst motor nöron hem de alt motor nöronlarında klinik bulgu verebilir. Periferik nöropati miyelopatinin belirtilerini maskeleyebilir ve tanı sorunu oluşturabilir. Hiper refleksi anın şiddeti periferik nöropati varlığında değerlendirilmesi güç olabilir ve ayak bileği gerginliği olmayabilir. Kas güçsüzlüğü ayak parmağı ekstans r n  zayıflatır, bu yüzden Babinski işareti mevcut olmayabilir. (Hammond ve ark.2013)

Büyüme, gebelik, yaşlanma, savaşlar, esir kampları, yoksulluk ve kronik alkolizm gibi sebepler yanı sıra büyük gastrointestinal hastalıklar ve operasyonlar sonucunda ortaya çıkan intestinal emilim bozuklukları, anoreksiya nervosa ve INH eksikliği gibi metabolik antagonist ajanların kullanımı ağır nutrisyonel bozukluklar meydana gelebilir(Sevindik ve ark.2014).

3.1:Niasin Eksikliği

Niasin (nikotinik asit, vitamin B3) triptofan metabolizmasının bir son ürünü olup, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ve NADH koenzimlerinin içinde yer alır. Niasinin eksik alımı gelişmiş ülkelerde enderdir ancak mısırın temel besin maddesi olduğu ülkelerde görülebilir. Alkolizm ve malabsopsiyonu olan hastalarda da endemik olmayan pellegrag lebilir. Pellagra salgını, yüzyıllardır mısır yiyen popülasyonlarda ortaya çıkmıştır. İnsanlarda “4 D” (dermatit, demans, ishal ve ölüm) ile karakterize olan hastalık Niasin eksikliğinde pellegra olarak ortaya çıkar (Kırkland ve ark.2014).Dermatit, güneşe maruz kalmanın bir sonucu olarak ortaya çıkması nedeniyle benzersizdir. Deneysel modeller niasin eksikliğine yanıt olarak genomik instabilite göstermiştir.(Kırkland jB,2012).

Karsinoid sendromda triptofanın seretonine aşırı dönüşümü ile de niasin eksikliği oluşabilir. Vitamin B6 ve nötral amino asitlerin besinlerle eksik alınmasıyla da niasin eksikliği görülebilir. Hartnup hastalığı’nda triptofan transportunda bozukluk nedeniyle niasin ihtiyaıartmıştır, bu nedenle pellegra benzeri bir tablo oluşabilir.(Sevindik ve ark 2014). Pellagra, gelişmiş ülkelerde niasin takviyesi ile büyük ölçüde ortadan kaldırılmıştır, ancak niasin subklinik eksiklikleri devam eder ve bunların hastalık duyarlılığı ile ilişkisi üzerinde çalışılmıştır. Niasin takviyesinin faydaları deneysel olarak gözlemlenmiştir. Niasin desteğinin faydaları, kanser, kardiyovasküler hastalık, cilt sağlığı, akıl sağlığı ve oksidan akciğer hasarının deneysel modellerinde gözlenmiştir.(Meyer-Ficca M ve ark.2016). yüksek besin takviyeleri ile birlikte nikotinik asit ve triptofanın bir araya gelmesi nedeniyle iyi ND kaynaklarıdır. Balık ve etler,

sindirim sırasında NAD / NAD (P) 'den elde edilen yüksek triptofan ve nikotinamid konsantrasyonları nedeniyle mükemmel NE'lerdir. Son olarak, un ve tahıl ürünlerinin zenginleştirilmesi çoğu gelişmiş ülkede gerçekleşmektedir. (Meyer-Ficca M ve ark.2016).

Niasin basit difüzyon ile bağırsakta emilir. Niasin için yetişkinler için RDAGünde 16mg - 16mg Niasin ve türevleri karbonhidrat metabolizmasında önemlidir (Hammond ve ark.2013).

Niasin Eksikliğinin klinik özelliği:

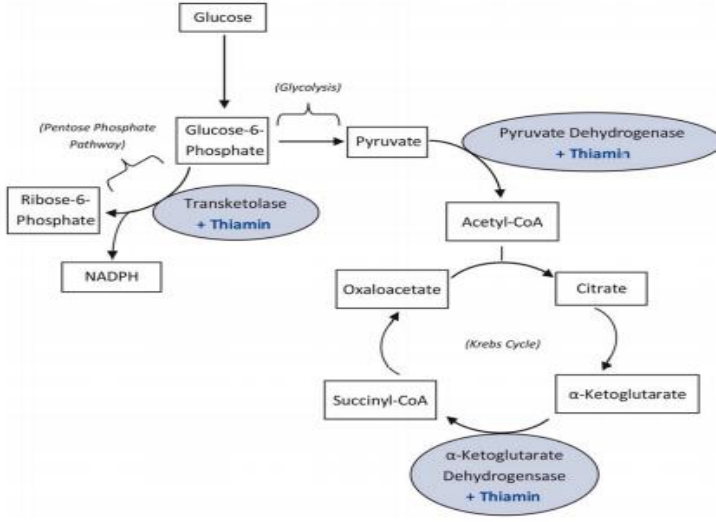
Erken nörolojik semptomlar ağırlıklı olarak apati dahil olmak üzere nöropsikiyatriktir. dikkatsizlik, sinirlilik ve depresyon. Tedavi olmadan semptomlar stupor veya komaya ilerleyebilir. İzole niasinin nöropatiye neden olduğu bilinmemektedir ve niasin eksikliği olan hastaların çoğunda niasin tek başına nöropati gelişmeyeceği için başka beslenme eksiklikleri vardır(Kumar N.2007).

Tedavi için günde iki veya üç kez 50 mg nikotinik asidin oral replasmanı tavsiye edilir, ancak doz aşınmadan dolayı kısıtlanabilir. Nikotinamid, nikotinik asidi tolere edemeyen hastalarda bir ikame olarak kullanılabilir. B12 vitamini veya tiyamin eksikliği olan herhangi bir hastada pellagra düşünülmelidirHammond N ve ark.2013).

3.2. Tiamin Eksikliği

Tiamin karbonhidratların metabolizmasında bir koenzim olarak işlev görür.(Butterworth ve ark.2006). Tiamin (veya B-1 vitamini), glikozun metabolizmasında yer alan bazı önemli biyokimyasal reaksiyonları katalize eden (Şekil 3) ve bu nedenle normal doku ve organ fonksiyonu için kritik öneme sahip olan temel bir mikro besindir (Kerns ve ark.2015).

Şekil 3 Bir Kofaktör Olarak Tiamini Gerektiren Başlıca Biyokimyasal Reaksiyonlar.



Tiamin, glikoz metabolizmasında önemli bir kofaktör olduğundan eksikliği, kalp yetmezliği, ataksi ve felce yol açan nöropati, konfüzyon veya deliryumu içeren ciddi (veya ölümcül) kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. Genel olarak, kardiyak etkiler ıslak beriberi olarak adlandırılır, periferik nörolojik belirtiler kuru beriberi olarak adlandırılır ve delirium veya zihinsel karışıklık Wernicke ensefalopatisi olarak adlandırılır. Fullblown rağmen beriberi veya Wernicke ensefalopatisinin klasik eksiklik sendromlarıdır. Kernes ve ark.2015).Sadece şiddetli tiamin eksikliği olan hastalarda, marjinal yetersizlik (tiamin depolarının bir hastanın refahını etkilemek için yeterince tükenmiş olması ve laboratuvar testlerinde saptanması ancak klasik klinik belirtileri oluşturmak için yeteri kadar tüketilmemiş olması) semptomlara yol açabilir ve belirlenmesi zordur çoğu zaman gözden kaçan (Tablo 3) (Karnes ve ark 2015).

Tablo 3 Tiamin Eksikliğinin Semptom ve Bulguları		
Gastrointestinal	Nörolojik	Kardiyovasküler
Anorexia	Sinirlilik ve duygusal kararsızlık	Göğüs ağrısı
Miğde bulantısı ve kusma	Depresyon	Taşikardi
Dysphagia	Yorgunluk	Kardiomegali
Abdominal discomfort	Genelleştirilmiş Halsizlik	Dekompanse sistolik kalp yetmezliği
Konstipasyon	Uyku bozukluğu	Genişleyen nabız basıncı
	Myalji	Hipotansiyon
	Kas Krampları	Kardiyojenik Şok
	Periferik nöropati (parestezi dahil, nöropatik ağrı, azalmış refleksler ve titreşim / pozisyon azaldı)	
	Sense	
	Ataxia	
	Oftalmopleji	
	Körlük	
	Confusion	
	Ajitasyon	
	Hafıza kaybı	
	Koma	

Tiamin ince bağırsakta emilir. Düşük konsantrasyonlarda tiamin, jejunum ve ileumda aktif transport ile emilir (Butterworth 2006). Yüksek konsantrasyonda emilim pasif difüzyon ile gerçekleşir. Gastrointestinal alımından sonra, tiamin karaciğer portal kan ile taşınır. Tiamin eksikliğine en hassas bölgeler Kaudal beyin ve cerebellum gibi en yüksek oranlarına sahip olanlardır (Rindi ve ark1980). Tiaminin yarı ömrü sadece 10 ila 14 gündür(Kumar N.2007). Tiamin eksikliğinin nedenleri arasında, azalmış alım, azalan absorpsiyon, kusurlu taşıma, artan kayıplar ve geliştirilmiş gereksinimler yer alır.(So 2004)(Butterworth 2006)(Reuler ve ark 1985).Kalıcı kusma, anoreksiya nervoza, diyet, malnütrisyon, ciddi gastrointestinal veya karaciğer ile tiamin eksikliği görülebilir. Hastalık, gastrointestinal cerrahi (bariyatrik cerrahi dâhil) ve AIDS Alkolizmde tiamin eksikliği yetersiz beslenme alımından kaynaklanır, azaltılmış gastrointestinal emilim ve azaltılmış karaciğer tiamin depoları. Ek olarak, alkol,

gastrointestinal sistemde tiaminin taşınmasını önler ve tiyaminin TDP'ye fosforilasyonunu bloke eder(Rindi 1986)]. Tiamin gereksinim, vücudun metabolizma oranına bağlıdır yüksek metabolik talep veya yüksek glukoz alımı dönemlerinde en büyük olmak. Yüksek riskli hastalarda tiamin eksikliği belirtileri görülebilir. Yoğun egzersiz ve yüksek karbonhidrat alımı döneminde tiamin gereksinmesi artar.

Kronik alkolizm, yetersiz diyet alımı ve vitamin emiliminin zayıflaması sonucunda tiamin eksikliği ile sonuçlanır. Ek olarak, alkolün beyinde tiamin fosforilasyonunu tiyamin pirofosfata (TPP) indirgediğini gösteren kanıtlar vardır. TPP, piruvat dehidrojenaz kompleksi (PDHC), alfa-ketoglutarat dehidrojenaz (alfa KGDH) ve transketolaz (TK), serebral glikoz ve enerji metabolizmasında yer alan üç enzim için bir kofaktördür. Sıçandaki piridinamin kaynaklı tiamin eksikliği, beyindeki alfa KGDH'nin erken, seçici, tersine çevrilebilir redüksiyonları ile sonuçlanır; PDHC faaliyetleri etkilenmez. Alfa KGDH'nin azaltılmasına, azalmış aspartat, glutamat ve GABA ve aynı zamanda tiamin eksikliği olan hayvanların beyindeki eş zamanlı olarak artan alanin eşlik eder. Azalmış PDHC'den ziyade azalmış alfa KGDH'nin, 1930'larda ilk olarak Peters tarafından bildirilen tiamin eksikliği ensefalopatisinde 'biyokimyasal lezyon' oluşturduğu ileri sürülmektedir. Yeterince uzamış ve şiddetli ise, tiamin eksikliği beyin hücresi ölümüne yol açar. Muhtemel mekanizmalar arasında, her ikisi de alfa KGDH aktivitesindeki azalmadan kaynaklanabilen, serebral enerji metabolizmasının ve laktatın odak birikiminin yer alması yer alır. Ek olarak, ciddi tiamin eksikliğindeki beyin hücresi ölümünün, eksitotoksik amino asitlerin aşırı salınımından kaynaklanabileceği önerilmiştir. Karşılaştırılabilir mekanizmalar hücre ölümüne ve insanlarda Wernicke-Korsakoff Sendromunun tiamine yanıt vermeyen semptomlarının patogeneğinde yer alabilir ([Butterworth RE.1989](#)).

Yetişkinler için RDA, erkekler için günde 1,2 mg ve günde 1,1mg'dır. Kadınlar(Butterworth ve ark.2006)(Kumar ve ark.2007) En yüksek tiamine konsantrasyonları mayada ve tahıl bulunur. Çoğu hububat ve ekmekler tiamin ile zenginleştirilir. Organ etleri iyi bir tiamine kaynağıdır. Süt ürünleri, deniz ürünleri ve meyveler zayıf kaynaklardır. Tiamin katı ve sıvı yağlarda meydana gelmez. Uzun süreli yemek pişirmek, ekmek pişirmek ve sütün pastörizasyonu, tiamin kaybının potansiyel sebepleridir.

Tiamin eksikliği tanısı konulduğunda veya şüphelenildiğinde, uygun beslenme tekrar sağlanıncaya kadar tiamin replasmanı sağlanmalıdır Çoğu hastada bazı iyileşme beklenir, ancak bu genellikle yavaş bir şekilde ortaya çıkar ve şiddetli nöropatisi olan hastalarda kalıcı defisitler olabilir. Bireylerin tiamin

eksikliğine yol açabilecekleri birçok farklı yol vardır (Tablo 4).)(Karnes ve ark 2015).Tiamin hem sinirlerde hem de beyin dokusunda bulunur. Tiaminin nörofizyolojideki rolü belirsizdir, fakatBir koenzim rolünden bağımsız olarak önemli görünmektedir. TPP'nin sodyuma ve potasyuma bağlı gradientslerle sinirleri uyardığı düşünölmektedir(Jennifer ve ark.2008).

Tablo 4 Tiamin Eksikliğinin Potansiyel Mekanizması			
Azalmış alım/absorbsiyon	Artmış Yıkım/inaktivasyon	Aşırı Kayıplar	Artmış Kullanım/metabolizma
Zayıf diet quality Aşırı alkoll Aşırı basit şeker tüketimi,sütürünleri,yağ Yetersiz tam tahıl ve krubaklagıl Anoroxia Uzamış kusma Bağarsak malabsorpsiyonu (Ör:, duodenal bypass, kısa bağırsak sendromu, Crohn's hastalığı, proton pompa inhibitörleri)	Polyphenols (Ör:Kahve ve çay içindekiler, Thiaminases (ör:çiğdeniz ürünleri veinsan bağarsak florası) Hypomagnesemia Isı işlemi görmüş besinler Gıda ışınlamaları Uzun süre Parenteral beslenme	Diüretikler Peritonal veya hemodiyaliz Diyabetteki renal kayıplar	Yüksek karbonhidratlı diyet Hypermetabolic öen:hyperthyroidism) Yorucu aktivite Akut hastalıklar/ateş Hamileleik ve laktasyon Adolescent büyüme Major travma Major ameliyatlar Refeeding syndrome Kemotherapeutic ajanlar (örn: 5-flourouracil)

Tiamin eksikliğinin klinik belirtileri:

Semptomlar genellikle haftalar ya da aylar boyunca yavaş yavaş gelişir, ancak bazen Gullain Barré Sendromu'nu taklit eden birkaç gün boyunca hızlı bir şekilde kendini gösterir. Yorgunluk,irritabilite ve kas krampları beslenmeyle ilgili tiamin eksikliğinden birkaç gün sonra ortaya çıkabilir. Tiamin eksikliğinin klinik özellikleri ayak parmağı ve ayaklarda distal duyu kaybı, yanma ağrıları, parankim veya kas güçsüzlüğü ile başlar . Alt bacaklarda sıklıkla sık görölen ağrı ve kramp vardır. Tedavi edilmeden bırakıldığında, nöropati bacaklarda artan güçsüzlüğe neden olur ve sonunda ellerindeki sensorimotor nöropatiye dönüşür. Beriberi rekürren laringeal sinirin tutulumunu içerebilir, ses kısıklığı ve kranial sinir

tutulumunu dil ve yüz zayıflığı olarak gösterir. Okülomotor kas güçsüzlüğü ve nistagmus, beriberi'ye atfedilmiştir, ancak bu tezahürlerin eşlik eden Wernicke hastalığına bağlı olması daha olasıdır. Tiamin eksikliği olan polinöropatili hastaların yaklaşık% 25'inde de Wernicke ensefalopatisi olabilir.oftalmopleji, ataksi, nistagmus ve ensefalopati olarak kendini gösterir(Hammond N ve ark 2013).

Tiamin eksikliği tedavisi:

Tiamin eksikliği tanısı konulduğunda veya şüphelenildiğinde, uygun beslenme tekrar sağlanıncaya kadar tiamin replasmanı sağlanmalıdır. Tiamin genellikle 100 mg'lık bir ilk dozda intravenöz veya intramüsküler olarak verilir, ardından günde 100 mg'dır. Nörolojik iyileşme, motor belirtilerin duysal semptomlardan daha iyi yanıt vermesi ile 3–6 ay sürerken, kardiyak bulgular birkaç saat içinde iyileşebilir. Çoğu hastada bir iyileşme beklenir, ancak bu genellikle yavaş bir şekilde ortaya çıkar ve şiddetli nöropatisi olan hastalarda kalıcı defisitler olabilir (Hammond N ve ark,2013).

3.3. Pridoksin (Vitamin B6) Eksikliği

B6 vitamini ya da piridoksin, bir eksiklik ya da fazlalığın bir nöropatiye neden olmasıyla benzersizdir. Piridoksin diyetle kolayca bulunur ve B6'nın besin yetersizliği nadirdir. B6 sentezini vücut yapamaz, bu nedenle diyet alımı önemlidir. Emilimden sonra, piridoksin, çok sayıda metabolik reaksiyonda önemli bir ortak faktör olan piridoksal fosfata dönüştürülür.

Vitamin B6 hücrel fonksiyonlar ve büyüme için gereklidir. Niasin, folat ve karnitin metabolizması için vitamin B6 kullanılır. Erişkinlerin günlük diyetinde 1,5-2mg vitamin B6 yeterlidir. İzole vitamin B6 eksikliği izoniazid (INH), hidralazin ya da penisilamin kullanan hastalarda görülebilir. Bu ilaçlar yapısal olarak piridoksinebenzediğinden pridoksin koenzim aktivitesini bozarlar. Hamile ve süt veren kadınlar ile yaşlılarda vitamin B6eksikliği gelişme riski daha fazladır. Kronik alkolizm, çölyak hastalığı ve böbrek yetmezliğinde de görülebilir. Direkt vitamin B6 ölçümleri ile eksiklik saptanabilir. Vitamin B6 eksikliğine bağlı polinöropati yavaş başlangıçlıdistal, motor ve duysal defisitler ile karakterizedir. INHkullananların yaklaşık yarısında miyelinli ve miyelinsizliflerde aksonal dejenerasyon ile giden nöropati gelişebilir. INH tedavisi alanlarda ek pridoksin (100 mg/gün)önerilmektedir. Buna karşın yüksek doz pridoksin de(>500 mg/gün) duysal ağırlıklı bir polinöropatiye neden olabilir. Elektrodiagnostik çalışmalarda duysal yanıt amplitüdlerinin düşük ya da kayıp

olduğu, motor iletişimlerinin ise korunduğu izlenir. Sinir biyopsisinde kalın ve ince miyelinli lif hasarı saptanır (Sevindik ve ark,2014).

Piridoksin için RDA, günlük 100 mg üst sınır ile günlük 1,3 mg'dır(Intakes A:R,1998). 50 mg ila 100 mg vitamin B6 dozları esas olarak, piridoksin eksikli nöbetleri ve toksisiteyi önlemek için bazı ilaçları alan hastalar gibi belirli durumlarda kullanılmalıdır. Vitamin B6 eksikliği en yaygın olarak, B6 antagonistleri olan, yani isoniazid olan bazı ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda görülür. , fenelzin(Heller ve ark,1983) hidralazin (Raskin ve ark.1965) ve penisillamin. Kronik hemodiyaliz alan hastalarda B6 eksikliği de görülebilir(Corken ve ark.2011). B6 vitamini eksikliği de, kronik alkolizme bağlı malnütrisyon ve hamile veya emziren kadın gibi yüksek metabolik ihtiyaçları olan hastalardan kaynaklanabilir. B6 vitamini toksisitesi için risk faktörleri, eklerin aşırı alımıdır (Silvia ve ark.2006)(Gdyani ve ark2008).Vitamin B6 hücre fonksiyonları ve büyüme için gereklidir. Niasin, folat ve karnitin metabolizması için vitamin B6 kullanılır. Erişkinlerin günlük diyetinde 1,5-2 mg vitamin B6 yeterlidir.

Vitamin B6 yetersizliğinin klinik belirtileri:

Pellagra, nikotinik asit (niasin veya B3) eksikliğinin klinik belirtisidir. Pellagra'nın klasik klinik üçlüsü dermatit, demans ve diyaredir. Pellagra bir zamanlar Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da endemikti ve hala zaman zaman karşılaşıyor. Pellagalı modern hastaların çoğunun evsizlik gibi malnütrisyon için başka risk faktörleri vardır(Kertesz SG.2001).

Bebeklerde, piridoksin eksikliği nöbet nedenidir. Yetişkinlerde B6 eksikliğine bağlı nöropati ayaklarda uyuşukluk, parestezi veya yanma ağrıları ile başlar ve daha sonra bacakları ve sonunda elleri etkilemek için yükselir. Nörolojik muayenede azalmış distal duyu, derin tendon reflekslerinde azalma, ataksi ve hafif distal güçsüzlük ile uzunlamasına bağlı bir polinöropati ortaya çıkar(Hammond ve ark.2013).Piridoksin (B6) aşırı dozuna bağlı olarak yeni tanınmış bir nörotoksik hastalık tablosutanımlanmıştır. Semptomlar, daha önce ekstremitelerde belirgin olan ve ekstremiteler travması öyküsü bulunmadığı sürece, çoğunlukla bilateral olarak görülen parestezi, hiperalestezi, kemik ağrıları, kas zayıflığı, uyuşukluk ve fasikülasyon olarak tanımlanmıştır(Dalton ve ark1987) .

B6 vitamini eksikliği tedavisi:

İsoniazid veya hidralazin ile tedavi edilen hastalar için günde 50 mg'lık B6 vitamini takviyesi önerilmektedir. Hemodiyalize giren hastalar için günlük B6 dozları 10 mg ila 50 mg arasındadır(Corken M ve ark.2011). B6 toksisitesinin

tedavisi eksojen B6'yı durdurmaktır. Hastalar kademeli bir iyileşme başlamadan önce B6 vitamini kesildikten 2-3 hafta sonra semptom ilerlemesine devam edebilirler.

3.4. Folat Eksikliği

Folat, koenzim ve ko-substrat olarak nükleik asit ve ami-noasitlerin metabolizmasında rol alır. Tek başına eksikliği nadirdir, genellikle diğer eksiklikler ile birlikte görülür. Alkolizmde, ince barsak hastalığında, blind-loop sendromunda, parsiyel gastrektomide, atrofik gas-tritte, antiasidlerle tedavi sırasında gastrik asidinnötralize olduğu durumlarda görülebilir. Hemolitik anemide, hamilelerde ve emziren kadınlarda folat ihtiyacı artmıştır.

Folat eksikliği klinik belirtileri

Vitamin B12 ve folik asit eksiklikleri birbirinden morfolojik olarak ayırt edilemeyen megaloblastik anemiye yol açtığı gibi, iç içe geçmiş benzer nöropatolojik mekanizmalarla nöropsikiyatrik sendromlara yol açabilir. Vitamin B12 ve folik asit tüm yaş gruplarında santral sinir sistemi fonksiyonlarında vazgeçilemez rollere sahiptir. Vitamin B12 eksikliği malnütrisyonu olan çocuklarda veya katı vejeteryan olan annelerin çocuklarında görülür. Hematolojik ve nörolojik bulguları olan pernisiyöz anemili annelerin çocuklarında da görülebilir. Folik asit eksikliği diyetteki eksiklik veya emilim bozukluğu sonucu ortaya çıkabilir. Megaloblastik anemi; çocuklarda en sık 6 ay ile 2 yaş arası beklenir, 5 yaşından sonra ise nadiren gelişir. Beş yaşından sonra megaloblastik anemi gelişen çocukların çoğunda kronik ishal, malabsorbsiyon sendromu veya cerrahi olarak bağırsak operasyonu öyküsü bulunur. Bu makalede özellikle üstünde durulacak olan vitamin B12 eksikliği ya da folik asit eksikliği olan olgularda megaloblastik anemi olmadan nörolojik bulguların görülebileceğidir. Anemi veya hematolojik bulgular olmadan gelişen nörolojik semptomlar daha şiddetlidir. Hematolojik bulgular ile nörolojik bulgular arasında ters korelasyon olduğu bildirilmiştir. Biri ne kadar ağır ise diğeri o kadar hafif şiddette olabilmektedir. Önceki bilgilerimize göre, vitamin B12 eksikliğinde B12 vitamini verilmeden, sadece folik asidin verilmesi anemiye ve makrositozu düzeltir, ancak nörolojik bozuklukların tanı ve tedavisini geciktirir. Ancak son yıllarda bazı yazarlar, vitamin B12 eksik iken folik asit verilmesinin nörolojik sistem için toksik olduğunu öne sürmüş, olayın ayrı bir boyutuna dikkat çekmişlerdir(Azık ve ark.2015).

Folat eksikliği, eklem pozisyon ve vibrasyon duyusunun bozulduğu, derin tendon reflekslerinin kaybolduğu aksonal duysal nöropatiye neden olur. Ek

olarak omurilik tutumumu bulguları da eşlik edebilir, alt ekstremitelerde spastisite ve ekstansör taban cildi refleksisaptandır. Folat eksikliğine bağlı nöropati, kobalamin eksikliğine bağlı olana benzer ancak daha hafiftir. Şiddetli olgularda ensefalopati bulguları da görülebilir. Makrositik aneminin bulunması folat veya kobalamin eksikliği için önemli bir bulgudur. Klinik olarak ağır folik asit eksikliklerinde serum homosistein düzeyi de artmış bulunabilir. Hastalarda subakut kombine dejenerasyondan ayırtedilemeyen bir klinik tablo vardır ve folat tedavi-sine hızlı cevap verir(Sevindik ve ark.2014).Özellikle yaşlılarda aşırı folat alamı ilie ilgili uyarılar rapor edilmektedir(Green R.2016).Kronik alkolizm ve ilişkili beslenme bozukluğu olan hastalar. Ek olarak, folat eksikliği nöropatinin ayırıcı tanısı olarak düşünülmelidir(Koike ve ark.2012).

Anoreksiya nervoza ve ilişkili malnutrisyon bütün organ sistemlerinde komplikasyona neden olabilmektedir. Yaygın kas güçsüzlüğü, hastalığın bilinen bir komplikasyonudur ve hipokalemi, myopati veya nöropatiye bağlı gelişebilir (2,3). Hipokalemi ve myopati iyi tanımlanmış olmakla birlikte, az sayıda olguda periferik nöropati bildirilmiştir. Diğer taraftan, aksonal nöropatiye neden olan folik asit eksikliği nadirdir(Bayram ve ark.2014).

Folat eksikliği tedavisi:

Fola Çocuklarda 100 mikrogram/kg dozunda oral folik asit diyetle bağlı veya sekonder emilim bozukluklarında yeterli bir dozdur. Günlük 1 mg folik asit her durumda yeterlidir (Azık ve ark.2015).

3.5. Kobalamin(Vitamin B12) Eksikliği

İntrasellüler olarak kobalamin, metiyonin ve suksinil-CoA adı verilen iki ayrı koenzimin yapımında kullanılır. Nörolojik semptomlardan metiyonin sentezindeki bozukluğun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kobalamin ve folat, DNA sentezinin doğru yapılabilmesi için gerekli vitaminlerdir. Bozulmuş DNA sentezi, oligodendrositlerin büyümesini ve miyelin yapımını etkiler. Et, süt ürünleri ve balık gibi hayvansal kaynaklar kobalaminin temel diyet kaynağını oluşturur. Günlük gereken miktarın fazlası karaciğerde depolanır, fazlalığının herhangi bir yan etkisi bildirilmemiştir. Kobalamin eksikliği, yaşlılarda ve pernisiyöz anemisi olan hastalarda sık görülür. Bu durum ilerleyici otoimmün pariyetal hücre hasarı sonucu intrinsik faktöreksikliğinden kaynaklanır. Vitamin B12'nin malabsorpsiyonu mide ve terminal ince barsak rezeksiyonları sonucu da görülebilir. Bariyatrik cerrahi sonrası, sıkı vejeteryan diyet uygulayanlarda ve barsak parazit enfeksiyonlarında da ender olarak ortaya çıkabilir. Hamilelikte, oral kontraseptif ve proton pompa inhibitörükullananlarda, multipl miyelomda da

düşük B12 seviyeleri tespit edilebilir. Intraoperatif yüksek dozda nitrozoksit kullanımı akut/subakut seyirli vitamin B12'ye bağlı nörolojik sendromlar oluşturabilir. Vitamin B12'nin eksikliğinde oluşan klinik tablo makrositik anemi, atrofik glossit ile birlikte periferik ve merkezi sinir sistemi tutulumudur. Sinir sistemi tutulumu bulguları periferik polinöropati, optik atrofi, omuriliğin posterior ve lateral kolon (omuriliğin subakut kombine dejenerasyonu) ve beyin lezyonlarıdır. Periferik polinöropati, pareteziler ve kalın lif tipi duyu kaybı (vibrasyon ve propriosepsiyon kaybı) ile karakterizedir. Bu bulgular ellerden başlayabilir ya da ellerde baskınlabilir. Omurilik bulguları daha çok torasik ve servikalkordun tutulumuna bağlı ortaya çıkar, gövdede seviyeveren his kusuru, ekstremitte güçsüzlüğü, spastisite ve ekstansör taban cildi refleksi gibi üst motor nöron bulgularını içerir. Vitamin B12 eksikliği otonom disfonksiyon ve ortostatik hipotansiyona da yol açabilir. Dengesiz bir yürüyüş, pozitif Romberg bulgusu, duysal ataksi, yaygın refleks artışı yanı sıra aşıl refleksinin kaybı ko-balamin eksikliğini düşündürmelidir. Sinir ileti çalışmaları nonspesifiktir, duysal amplitüdlere düşüklük ya da kayıp saptanır. İleti hızları isekorunmuştur. Omurilik arka kordonunda T1 ağırlıklı ke-sitlerde hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde ise hiperintens lezyonlar saptanır. Dorsal ve lateral kolonlarda geçici özelliikte kontrast tutulumu bulunabilir. Görsel ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller MSS tutulumunda bozuktur. Sural sinir biyopsisinde aksonal dejenerasyon bulguları izlenir. Tanı serum folat düzeyi normal iken serum vitamin B12 düzeyinin düşük (<170pg/mL) bulunması ile konur. Hastaların %30'unda makrositik anemi görülmeyebilir. Replasman tedavisi ile anemi düzelir, nörolojik komplikasyonların da tedavinin 3-6. aylarında düzelmesi beklenir. Nörolojik tablonun prognozu, başlangıçtaki nörolojik bulguların şiddetine, semptomların süresine ve hemoglobin düzeyine bağlıdır. Aneminin derecesi ile nörolojik semptomların şiddeti arasındaki ters ilişkinin nedeni henüz anlaşılamamıştır. Eğer B12 seviyesinin düzelmesine rağmen semptomlar ilerlese bakır eksikliğine bağlı nöromiyelopati gibi diğer hastalıklar araştırılmalıdır (Sevindik ve ark.2014)

Diğer etiyolojiler arasında diyet yetersizliği ve malabsorpsiyon yeralır. Klinik olarak, Vitamin B12 eksikliği esas olarak nörolojik ve psikiyatrik belirtilerle kendini gösterir. Nörolojik bozukluk genellikle paraestezi, uyuşma ve ataksi olarak ortaya çıkar. Laboratuvar incelemeleri, bu eksikliğin etiyolojilerinin tanısında ve belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. VB12 eksikliğinin tanısında hayati öneme sahip laboratuvar incelemeleri arasında ortalama kan hacmi (MCV), periferik kan yayması (ovalomakrositoz) yeralı rve hipersegmente edilmiş nötrofiller), siyanocobalamin düzeyleri, serum metilmalonik asit ve

homosistein. Vit B12 eksikliğinin erken teşhisi, zamanında tedavi için ve önemli morbiditeyi açıklayabilecek uzun süreli komplikasyonların önlenmesinde çok önemlidir. (Ekabe ve ark.2017)B12 vitamini eksikliği ve periferik nöropati arasındaki ilişki bir dizi önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Metformin, dünya çapında tip 2 diabetes mellitus (DM) için vazgeçilmez birinci basamak tedavidir. Metformin kullanımının olumsuz etkilerinden biri B12 vitamini eksikliğidir fakat çalışmalarda metformin kullanımına bağlı olarak B12 vitamini eksikliğiPeriferik nöropati sıklığını anlamlı olarak arttırmadığı gösterilmiştir.(Olt ve ark.2017)B12 vitamininin kronik eksikliği, optik nöropati ve görme kaybına neden olduğu kesin olarak kanıtlanmış tek besin yetersizliğidir. Bunun gerçekleştiği mekanizma bilinmemektedir. Optik nöropatiler, retinal ganglion hücrelerinin (RGC) ölümü, akciğerine optik sinir boyunca aksonları yansıtan nöronlar ile ilişkilidir. RGC aksonlarının yaralanması, hücre içi süperoksitin patlamasına neden olur ve bu da RGC apoptosisi işaret eder. Vitamin B12'nin (kobalamin) son zamanlarda süperoksit dismutaza benzer bir hız sabitine sahip bir süperoksit tutucu olduğu gösterilmiştir. B12 vitamini eksikliğinin bilinmeyen mekanizmalarla optik bir nöropatiye neden olduğu ve güçlü bir süperoksit tutucu olduğu düşünüldüğünde, bir vitamin B12 vitamini olan kobalaminin süperoksit ile ilişkili bir mekanizma yoluyla RGC'ler için bir endojen nöroprotektan olarak işlev görebileceğini göstermektedir(Chan ve ark.2018).

Kemoterapinin neden olduğu periferik nöropati (CIPN) hastaları için hâlihazırda halen kesin koruyucu veya tedavi seçenekleri bulunmamaktadır. C vitamini önlenmesinde B vitaminlerinin bir rol oynadığı bulunmuştur, ancak olası koruma ve tedavi seçeneklerini belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır(Schloss ve ark.2017).Genç Vejetaryenler B12 vitamini eksikliği ve nöropsikiyatrik ve nörolojik problemler gelişmeye daha eğilimlidir(Kapoor ve ark.2017).

Vitamin B12 eksikliği nöropatisi, yaşlıları etkileyen nadir bir zayıflatıcı hastalıktır. Ancak; Nöropatik semptomları olan genç yetişkinler, yüksek bir şüphe indeksi getirmektedir. Periferik kan yaymaları ve tam kan sayımı, kaynak sınırlı ayarlarda yeterince tanısaldır(Ekabe ve ark 2017).

Myeloneuropathy sık karşılaşılan bir durumdur ve sıklıkla bir teşhis sorunu oluşturur. Çeşitli beslenme, toksik, metabolik, enfektif, inflamatuvar ve paraneoplastik bozukluklar miyelonöropati ile ortaya çıkabilir. B12 vitamini, folik asit, bakır ve E vitamini eksiklikleri, omuriliğin subakut kombine dejenerasyonunun klinik görüntüsüyle miyelonöropatiye yol açabilir. Enfektif nedenler arasında chikungunya virüsünün miyelonöropatiye benzer bir sendrom

ürettiği gösterilmiştir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonun da görülen Vacuolar miyelopati klinik olarak subakut kombine dejenerasyona çok benzemektedir. Altta yatan bir malignite ile ilişkili bir immün aracılı bozukluk olan bir paraneoplastik miyelonöropati, meme kanseri ile nadiren görülebilir. Tropikal miyelonöropatiler, birbiriyle örtüşen iki klinik varlığa - tropikal ataksik nöropati ve tropikal spastik paraparezi - sınıflandırılır. Tropikal spastik paraparezi, kronik noncompressive miyelopati, sık sık Güney Hindistan'dan bildirilmiştir. Miyelonöropatinin doğru teşhisini yapmak, kompresif miyelopatiler tanısız kafa karışıklığına neden olabileceğinden önemlidir. Omuriliğin subakut kombine dejenerasyonunda manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tipik olarak servikal spinal kordun T2 ağırlıklı görüntülerinde karakteristik sinyal değişiklikleri gösterir. Miyelonöropatinin varlığı belirlendikten sonra, tüm bu hastalar bir test bataryasına tabi tutulmalıdır. B12 vitamini, folik asit, A, D, E ve K vitaminleri, demir, metil malonik asit, homosistein ve kalsiyum düzeyleri ile birlikte kan düzeyleri değerlendirilmelidir. Nörolojik tutulum paterni ve biyokimyasal testlerden oluşan bir pilden elde edilen sonuçlar genellikle doğru tanıyı oluşturmaya yardımcı olur(Garg ve ark2016).

Vit B12 klinik semptomları:

Vitamin B12 (kobalamin) eksikliği hematolojik, nörolojik ve psikiyatrik belirtiler. Subakut kombine dejenerasyon, nöropsikiyatrik semptomlar, periferik nöropati ve optik nöropati B12 eksikliğinin klasik nörolojik sonuçlarıdır. Hastalar normal hematolojik tablodan bağımsız olarak nörolojik semptomlar gösterebilirler. B12 eksikliği ile ilişkili nöropati genellikle ayaklardaki duyuşal semptomlarla başlar. Kriptojenik duyuşal polinöropatiden (CSPN) vitamin B12 eksikliği ile ilişkili polinöropatiyi ayırt etmek sadece klinik nedenlerle zor olabilir. B12 vitamini eksikliği ile ilgili periferik nöropati semptomların başlangıcı ve üst ve alt ekstremitelerin eşlik eden tutulumlarıdır. Bazen duyuşal belirtiler ilk önce üst ekstremitelerde veya “uyuşmuş el sendromu” nda görülür. Miyelonöropati bulguları sıklıkla önemli propriosepsiyon ve titreşim, artmış ton, kortikospinal sistem dağılımındaki zayıflık, (kalça ve diz fleksörleri), diz ve kol refleksi, Hoffman'ın parmaklardaki işaretleri ve ayak parmaklarındaki ekstansör plantar cevaplardan oluşmaktadır burada B12 vitaminiyle birlikte bakırda sorumlu olabilir. B12 eksikliği durumları altında merkezi sinir sistemi miyelin yıkımını ve vakuolizasyonunu göstermiştir(Weir DG ve ark.1995). Omurilikte görülen demiyelinizan özelliklerin tersine, B12 vitamini polinöropatisinde sinir biyopsileri ve sinir iletim çalışmalarında aksonal nöropati görülür.

Anti-intrinsik faktör ve anti-paryetal hücre antikorları, yüksek özgüllük ve yüksek duyarlılık ve düşük özgüllük İçin düşük duyarlılık ile pernisiyöz aneminin tanısında yardımcı olabilir (Hammond N ve ark.2013).

B12 Vitamini eksikliği Tedavisi:

Erken tanı önemlidir çünkü ilerlemiş hastalığı olan hastalar majör olarak bırakılabilir.artık sakatlık. Ortak tedavi rejimi 1000 mcg'nin uygulanmasını içerir.5-7 gün boyunca kas içi günlük, ardından 1000 mcg IM aylık. Diğer yaklaşımlar, dört hafta boyunca haftada bir kez enjeksiyonlar ve daha sonra aylık enjeksiyonlardır. Muhtemelen kabul edilebilir. Yetersiz tedaviyi veya uyumsuzluğu önlemek için bazen B12 seviyeleri izlenmelidir. İlk ciddiye ve semptomların süresi ve ilk hemoglobin ölçümleri, kobalamin tedavisinden sonra kalan nörolojik hasar ile ilişkilidir. Anemi şiddeti ile nörolojik hasar arasındaki bu ters ilişki anlaşılmamıştır. Nörolojik bir yanıt olursa, tedavinin ilk altı ayında bunu yapar, ancak zamanla daha fazla iyileşme olabilir. Öte yandan, bazen tedavi sadece daha fazla nörolojik bozukluğu önler ve genellikle hastalar tedaviden önce bulunan nörolojik defisitlerle kalır. Gıda-kobalamin malabsorpsiyonu olan hastalar serbest kobalamin emebilir ve bu nedenle oral kobalamin takviyesi ile tedavi edilebilir. Oral kobalamin replasman tedavisi de pernisiyöz anemi hastaları için bir seçenek olabilir. Günlük kobalamin gereksinimi 1 ila 2 µg arasındadır ve oral yolla uygulanan kobalaminin yaklaşık% 1'i pernisiyöz anemi hastaları tarafından absorbe edilebilir. Bu nedenle, teorik olarak, günde 1000 mg oral kobalamin dozu yeterli olmalı. Oral kobalamin kas içine tercih edilebilir gibi görünse de Enjeksiyonlar, parenteral tedavi aslında daha az pahalıdır (eğer kendi kendine uygulanırsa). Nörolojik defisitli hastalarda oral replasmanla ilgili ikna edici verilerin bulunmadığı düşünüldüğünde, yazarların pratiği pernisiyöz anemi olduğunda intramüsküler kobalamin tedavisini kullanmaktır. Bununla birlikte, birkaç ay sonra oral tedaviye geçmek ve MMA veya Hcy seviyelerini periyodik olarak izlemek makul bir uzlaşma olabilir. Folik asit tedavisinin B12 eksikliği ile ilişkili nöropatiyi hızlandırdığı veya şiddetlendirdiğini gösteren kesin bir kanıt yoktur, ancak folik asitin farmakolojik dozları, kobalamin eksikliğinin hematolojik anormalliklerini tersine çevirebilir, bu da semptomların erken tanınmasını maskeleyebilir ve bu nedenle nörolojik semptomların gelişmesine veya ilerlemesine neden olur (Hammond N ve ark.2013).

3.6. Vitamin E eksikliği

E vitamini diyetle bol miktarda bulunur ve hayvansal yağ, fındık, bitkisel yağlar ve tahıllarda bulunur. Alfa tokoferol, insanlarda biyolojik olarak aktif E vitamini formudur. Vitamin E şilomikronlara dahil edilir ve bağırsaklardan pasif olarak emilir, şilomikronlar yoluyla dokulara verilir, emilim sürecinde yağ asitleri, monogliserit ve safra asitleri gereklidir. E vitamini, alfa-tokoferol transfer proteini (TTP) yoluyla çok düşük yoğunluklu lipoproteinlere (VLDL) transfer edildiğinde, şilomikronlara verilir. E vitamini eksikliklerinin çoğu malabsorpsiyon veya transport problemi olan hastalarda ortaya çıkar. Malabsorpsiyonu olan kistik fibrozlu hastalar E vitamini eksikliği geliştirebilir.

Kolestatik karaciğer hastalığı, kistik fibroz, çölyak hastalığı, intestinal rezeksiyon operasyonları sonrası ve abetalipoproteinemi gibi yağ absorpsiyonunun bozukluğu durumlarda çocuklarda ve genç erişkinlerde ciddi vitamin E (α -tokoferol) düşüklüğü gelişebilir. Yağ mal-absorpsiyonu olmaksızın vitamin E eksikliği görülebilir (ailesel vitamin E eksikliği). Uzun süreli vitamin E eksikliği spinoserebellar sendrom, kalın lif tipi duysal nöropati, ataksi, propriyosepsiyon kaybı, oftalmopleji ve pigmenter retinopatiye yol açabilir. Bazı olgularda miyopati ve periferik sinir tutulumu da plandadır. Kronik kolestazi olan erişkinlerde vitamin E depolarının tükenmesi 2 yılı, nörolojik bulguların ortaya çıkması ise 5-10 yılı bulabilir. Vitamin E bir antioksidan ve serbest radikal temizleyicisidir. Eksikliğinde, periferik sinirlerin kalın çaplı duysal aksonlarını ve omuriliğin arka kolonlarını etkileyen santral ve periferik distal aksonopati ortaya çıkar. Sural sinir biyopsilerinde geniş çaplı miyelin kılıflarının Schmidt-Lanterman aralıklarında lipofuskin-benzeri birikimler saptanır. Elektrodiagnostik olarak normal motor ileti hızları, kayıp ya da düşük duysal sinir amplitüdü izlenir. Uyarılmış potansiyel çalışmaları da normal bulunabilir (Sevindik ve ark.2014).

E vitamini eksikliğinin esas olarak spinoserebellar ile sonuçlandığı bilinmektedir. Sendrom ve periferik sinir sisteminin tutulumu daha az görülür. E vitamini eksikliği olan ataksik nöropati vakalarının çoğunda genetik olarak aracılık edilen kromozom 8q13 üzerinde alfa-tokoferol transfer proteini (TTPA) geninde bir mutasyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Wysota ve ark.2017). İzole vitamin E eksikliği (AVED) ile birlikte Ataksi, alfa tokoferol transfer protein genindeki bir mutasyonun neden olduğu nadir bir otozomal çekinik durumdur. Friedreich ataksisinden klinik olarak neredeyse ayırt edilemez ancak uygun tedavi ile yıkıcı nörolojik özellikleri önenebilir. Hastalar ilerleyici serebellar ataksi, piramidal spastisite ve derin tendon refleksleri olmayan bir nöropati kanıtı

ile başvurabilirler. Progresif ataksi ile başvuran genç bir hastanın ilk değerlendirmesinde bu durumun taranması önemlidir ve potansiyel terapötik ve genetik danışmanlık kapsamında uzun süre devam eden ataksisi olan hastalarda tanı koyulmadan düşünölmelidir(Bonello ve ark.2016).

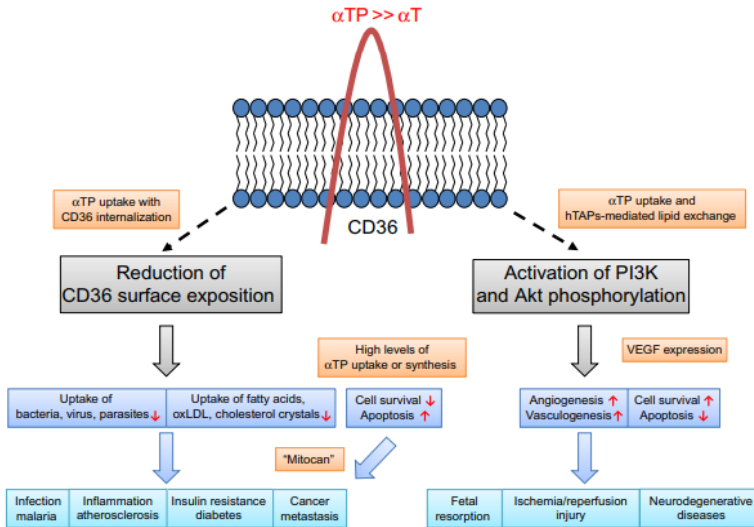
E vitamini diyetle bol miktarda bulunur ve hayvansal yağ, fındık, bitkisel yağlar ve tahıllarda bulunur. E vitamininin hidrofobikliği, biyoyararlanımını düzenlemek ve adipoz doku, beyin ve karaciğer gibi lipid bakımından zengin dokularda birikmesini önlemek için nakil ve metabolik zorlukları ortaya çıkarmaktadır. Etanol (aTA), süksinat (aTS) veya fosfat (aTP) içeren esterleri gibi E vitamininin (a-tokoferol, aT) suda çözönebilir öncöleri, suda ve suda serbest radikallerle reaksiyona karşı stabiliteyi arttırmışlardır; lipid çözölebilir E vitaminine alındıklarında hızla dönöştürölürler. Bununla birlikte, en azından aTS ve aTP için, son araştırmalar, sinyal transdüksiyonu ve gen ekspresyonu ve proliferasyon, hayatta kalma / apoptoz, lipid alımı ve metabolizması, fagositoz, uzun süreli potansiyelizasyon, hücre göçü arasında değışen hücresel olayların modölasyonu üzerinde benzersiz düzenleyici etkiler ortaya çıkarmıştır. telomer bakımı ve anjiyogenez. Ayrıca, aTP'ye dayanan bazılarının dâhil olduğu E vitamininin suda çözönebilir türevleri, ilaçların ve diğör moleköllerin (aT ve aTP'nin kendisi, vitamin D3, karnosin, kafein, dokosaheksaenoik asit dahil olmak üzere, vitaminlerin, hedefli ve hedefli ulaştırılması için nano-moleköllerin bileşenleri olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır (DHA), insulin) ve koenzim Q10 gibi kofaktörler. Bu derlemede, aTP'nin hücre ve dokulardaki kimyasal özellikleri, taşınması, metabolik yolları ve aksiyon mekanizmalarının moleköl mekanizmaları özetlenmiş ve bir dizi hastalığın önlenmesinde olası rolü ile birlikte perspektif haline getirilmiştir(Zingg J.M,2017)

E vitamini eksikliğinde primer nörolojik defisit spinoserebellar sendromu iken, genellikle eşzamanlı büyük bir lif duyuşal baskın aksonal periferik nöropati. C vitamini eksikliği şiddetli ortamda ortaya çıkar.yağ malabsorbsiyonu (örn., biliyer disfonksiyon, kistik fibroz) veya genetik bozukluklar (örn. E vitamini eksikliği veya abetalipoproteinemi ile birlikte ataksi). E vitamini eksikliğini tedavi etmek için kullanılan tedaviler, yağ emilimini ve oral E vitamini desteğini iyileştirmeyi içerir (Nathan ve ark.2014).

E vitamini eksikliği ile ilişkili en yaygın bulgular arasında derin tendon refleksleri, trunkal ve ekstremitte ataksisi kaybı, titreşim ve pozisyonun azalması, oftalmopleji, kas zayıflığı, pitoz ve dizartri sayılabilir. Saccadic göz hareketleri yavaş olabilir ve ilerleyici bakış bozukluğu oluşabilir. Bazı hastalarda etkilenen

gözde medial rektus fonksiyon bozukluğu ve ilişkili nistagmus olabilir. Ciddi E vitamini eksikliği duyusal aksonopati, radikülopati ve periferik nöropatiler ile ilişkilidir. Vitamin E nöropatisi ve miyopati sıklıkla tedavi edilebilir ve önerilen günlük E vitamini dozu günlük 400 IU'dur. Asemptomatik cerrahi sonrası hastalarda önerilen takviye E vitamini açısından zengin bir standart multivitamin formülasyonudur (Daniell ve ark2012).

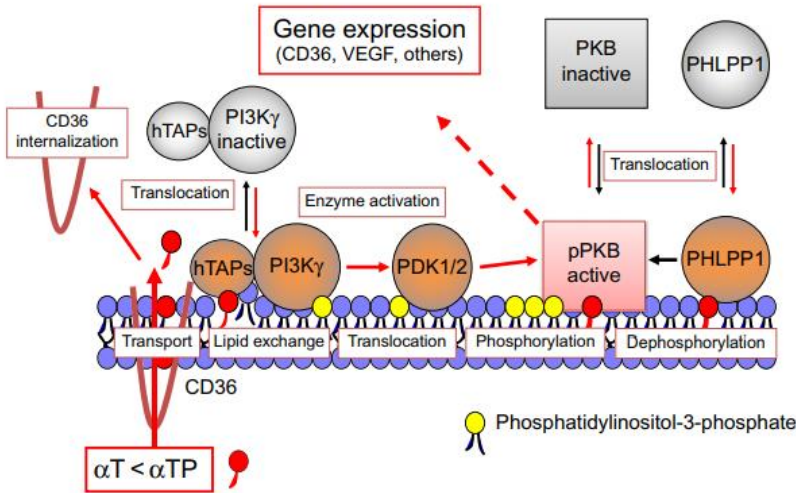
Şekil 4 α -tokoferil fosfatın subapoptotik konsantrasyonları ile CD36 aktivitesinin modülasyonu ile hastalıkların önlenmesi için model. aTP ve daha fazla aTP, CD36 içselleştirmesinin indüksiyonuna yol açan konformasyonel bir değişikliği tetikleyerek CD36 hücre yüzey açıklamasının azaltılmasına yol açar. Sonuç olarak bakteri, virüs, parazitler, yağ asitleri, oxLDL ve kolesterol kristalleri gibi diğer CD36 ligandlarına verilen yanıt, enfeksiyon, enflamasyon, ateroskleroz, insülin direnci, lipotoksisite, kanser ve metastazın azalmasına yol açabilir. CD36 ile aTP'nin alınması ayrıca, hTAP aracılı lipit değişimi ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) artmış ekspresyonu yoluyla PI3K / Akt sinyal transdüksiyonunun aktivasyonuna da yol açar. Artan anjiyogenez, vaskülojeniz ve hücre sağkalımı, fetal rezorpsiyon, iskemi / reperfüzyon hasarı ve nörodegeneratif hastalıkların önlenmesine neden olabilir. Yüksek konsantrasyonlarda, aTP, mitokondri ve bunların metabolizmasında CD36 aracılı yağ asitlerinin taşınmasını azaltarak "mitokan" olarak hareket ederek veya lipotoksisite indükleyerek kanser ve metastazı önleyebilir (Zingg,2018)



Şekil 4 ATP İle Membran Özelliklerinin Değiştirilmesi ve Protein-Membran Etkileşimleri

ATP fosfat grubunun negatif yükü, daha fazla Fosforile messenger lipidler ve dolayısıyla muhtemelen daha iyi modüle edebilir. Spesifik ve nonspesifik protein-membran etkileşimleri (Zingg, 2006, 2015; Zingg ve Azzi, 2006; Zingg, Meydani ve diğerleri, 2010). α TP fosforile için bilinen benzer bir “ikinci mesajcı” rol oynayabilir. Membran eğriliğini etkileyen ve hücre içi olarak işlev gören PIP'lerin formlarını kinazlar, fosfatazlar gibi enzimleri çekerek ve NADPH, plazma membranına oksidazlar ve aktivasyon / inaktivasyona neden olur. Aslında, aT ve aTP, sinyalleme ve gen ekspresyonunu etkiler. Belirli enzimlerin membran ile etkileşimini etkilemek, PI3K, Akt, PHLPP1, PP2A ve PKC olarak (Şekil 3) (Huang ve diğ., 2013; Kempna ve arkadaşları, 2004; Munteanu ve arkadaşları, 2006; Zingg, 2015; Zingg, Libinaki ve arkadaşları, 2010). Dahası, protein alanlarının bağlanması mümkün olabilir. Plazma membranında özellikle aTP'ye ve bağlanma ya aktive olabilir. (Zingg ve ark, 2018)

Şekil 5 α -Tokoferol Fosfat İle Sinyal İletimi İçin Model



E vitamini eksikliğinin klinik belirtileri:

Alfa tokoferol yağ dokularında depolandığından, E vitamini eksikliği belirtileri ortaya çıkması 5-10 yıl sürebilir. Semptomların başlangıcı genellikle yavaş ve ilerleyici olur. E vitamini eksikliğinin klinik özellikleri, Friederich ataksisi ile benzerlik gösterir ve ataksi, hiporefleksi ve propriosepsiyon kaybı ve titleşimi içerir. Nörolojik muayene ile ilgili diğer bulgular arasında dizatri,

nistagmus, oftalmoparezi, retinopati, baş titübasyonu, azalmış duyu ve proksimal kas güçsüzlüğü sayılabilir. E vitamini eksikliğindeki sinir iletim çalışmaları duysal baskın aksonal nöropatiyi göstermektedir. Sinir biyopsisi, büyük miyelinli liflerin kaybını rejenerasyon kanıtıyla gösterir(Zouari M ve ark1998). Elektromiyografi genellikle normaldir, ancak hafif denervasyon belirtileri görülebilir.

E vitamini eksikliği tedavisi:

E vitamini eksikliğinin tedavisi nörolojik semptomların ilerlemesini tersine çevirebilir veya durdurabilir. Tedavi, günde iki kez E vitamini uluslararası ünitelerinin oral takviyesiyle başlar ve serum E vitamini düzeylerinin normalleşmesine kadar dozda kademeli bir artışla başlar. Abetalipoproteinemisi olan hastalar serum E vitamini seviyelerini normalize etmek için çok fazla E vitamini gerektirir. Malabsorpsiyon sendromları, E vitamininin suyla karışabilir veya kas içi preparatları ile tedavi gerektirebilir (Hammond ve ark.2013).

3.7. Bakır Yetersizliği

Bakır eksikliği, insanlarda hematolojik anormalliklerin bir nedeni olarak uzun zamandan beri bilinmektedir, ancak 2001 yılına kadar bakır eksikliğine bağlı nörolojik anormallikler bildirilmemiştir O zamandan beri bakır eksikliğinin miyelopati veya bir miyelonöropatiye neden olduğu bildirilmiştir (Kumar N.2006).

Bakır, vücuttaki birçok oksidatif reaksiyonda gereklidir. Bu tepkimeler, hücre için toksik olan serbest radikaller oluşturabilir ve böylece hem bakırın emilmesi ve atılması hücreler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir.

Bakır günlük diyetimizde bulunan ve emilen önemli bir eser elementtir. Bakır kaynakları çoğu batı diyetinde yaygındır ve bakır açısından zengin gıdalar arasında deniz ürünleri, fındık, buğday ve tahıllar bulunur. Diyet bakırını çözmek için mide asidine ihtiyaç vardır. Daha sonra, bağırsaklarda hem aktif hem de pasif mekanizmalar tarafından emilir. Diyet bakırının düşük olduğu ve diyet bakırının yüksek olduğu durumlarda pasif difüzyon ile artırıldığı zaman aktif taşıma mekanizması baskındır. Diyetik bakırın çözündürülmesi için büyük asit gereklidir. Bakır seruma girdiğinde plazma proteinlerine bağlanır ve portal ven yoluyla karaciğere nakledilir. Burada, hücrelere teslim edilmek üzere bakır, seruloplazmin içine katılmıştır. Bakır malzemeleri yüksek ise, karaciğer safra aracılığı ile fazla bakır atıyor. Kofaktör olarak ve redoks reaksiyonlarında yer alan cuproenzimlerin yapısal bileşeni, bakırdır.

Bakır eksikliğinin en sık nedeni, önceki gastrik cerrahidir. Aşırı çinko takviyesi alımından ekzojen çinko alımı (Rowin J ve ark 2005) veya daha yaşlı çinko içeren protez kremlerin kullanılması (Nations SP ve ark.2008) de nörolojik belirtilerle birlikte bakır eksikliğinin bir nedeni olarak kabul edilmiştir. Hem çinko hem de bakır enterositlerde metallothionein'e bağlanır. Aşırı çinko alımı bu komplekslerin düzenlenmesine yol açar ve bakır bu çinko için çinko öncüsü bakırdan çinkoyu değiştirmeye karşı daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Çinko daha sonra kan dolaşımına emilir ve bakır / metalotiyonin kompleksi enterosit içinde kalır ve bu hücrelerin normal bir şekilde dağılmasını takiben dışkı içinde atılır. Bakır eksikliği ve aşırı demir tüketimi ve malabsorpsiyon sendromları ile ilişkili olarak da görülebilir (Rowin J ve ark 2005).

Beynin normal gelişimi ve işlevi için gerekli olan, hematopoez ve vasküler ve iskelet dokusunun işlevi için bakır gereklidir. Yetişkinlerde kazanılmış bakır eksikliği (ACD) nadirdir ve genellikle bozulmuş sindirim emiliminden kaynaklanır. Uzamış parenteral beslenme veya bakır emilimi ile rekabet eden çinko kronik alımı bakır yetersizliğine yol açabilir. Ayrıca, Wilson hastalarında kronik olarak çinko tedavi olarak kullanılır. ACD, geri dönüşümlü miyelodisplazi ve miyelopatinin bir sebebidir ama sıklıkla yanlış tanı konur. Bakır takviyesi hematolojik olarak hızlı bir şekilde normale döner. Rahatsızlıklar ve bakır dengesi nörolojik iyileşme daha uzun sürer(Poujois ve ark,2018).

Klinik bakır eksikliği artık daha sık tanınıyor. Hematolojik olarak anemi (mikrositik, normositik veya makrositik) ve nötropeni olarak ortaya çıkabilir. Trombositopeni nispeten nadirdir. Nörolojik olarak, subakut kombine dejenerasyonu sitimüle eden miyelopati ve periferik nöropati olarak ortaya çıkabilir. Kemik iliği bulguları myelodysplasia'yı taklit edebilir ve bu da kemik iliği transplantasyonu için uygun olmayan yönlendirmeye neden olur. Benzer sunumları olan diğer durumlar arasında enfeksiyonlar, ilaç toksisitesi, otoimmünite, B12 eksikliği, folat eksikliği, miyelodisplastik sendrom, aplastik anemi ve kemik iliği tutulumu olan lenfoma yer alır. Bakır eksikliği için ortak risk faktörleri; kısmi cerrahi, diyet yetersizliği, malabsorpsiyon ile enteropatiler ve uzun süreli intravenöz beslenme (total parenteral beslenme) şeklindedir. (Wazir ve ark.2017).

İnsanlarda bakır metabolizmasına genel bir bakış Şekil 3'te vurgulanmıştır. En yüksek bakır içeriği karaciğerde bulunur. Yetişkin bir insan vücudundaki toplam bakır miktarı yaklaşık 50-120 mg'dır. Karaciğer, bakır hemostazında rol oynayan temel organdır. Bakır için önerilen diyet ödeneği (RDA) yetişkinlerde 900 mcg / gündür. Bakır ağırlıklı olarak mide ve duodenumda emilir. P tipi ATPaz

(ATP7A), Menkes hastalığında eksik olan bağırsak bakır taşıma proteinidir. İkincisi, ATP7A geninin inaktive edici bir mutasyonunun neden olduğu x'e bağlı bir genetik bozukluktur. Şiddetli bakır eksikliği, ilerleyici nörolojik düşüş ve erken çocukluk ölümüyle karakterizedir(Wazir ve ark.2017).Bakır eksikliğinin nedenleri Tablo 5 de listelenmiştir. Edinilmiş bakır eksikliğinin en yaygın nedeni bariatrik cerrahiye bağlı malabsorbsiyondur(Prodan C.I,2009) (Kumar N.2014).

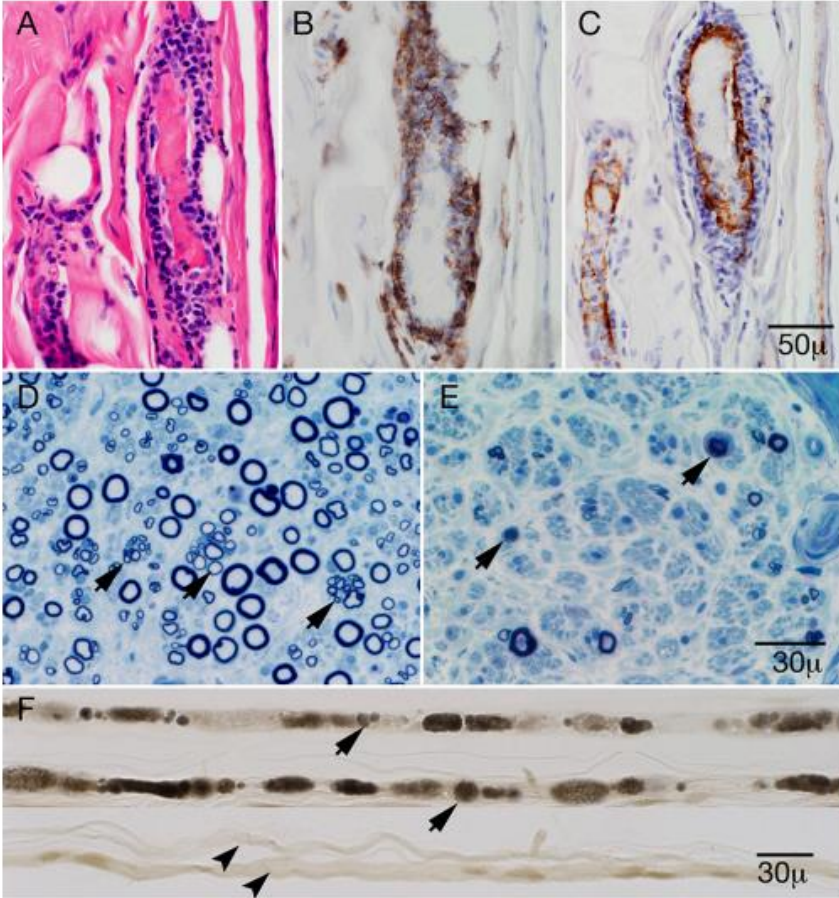
Tablo 5 Bakır Eksikliğinin Yaygın Nedenleri
Bakır Malabsorbsiyonu
Gastrik ameliyatlara, Gastrik bypass veya Gastrektomi
İnflamatuvar barsak hastalığı, kistik fibroz ve Enteropatiler,Çölyak hastalığı
Bakır şelatlarının aşırı kullanımı(Chelators)
Çinko takviyesi aşırı, aşırı parenteral dozu,denture cream yeme
Kronik total parenteral beslenme, uzamış jejunal enteral beslenme
Diyetle düşük bakır alımı
Bilinmeyen nedenler

Bakır eksikliğinin nörolojik sekelleri artık nörolojik disfonksiyonun önemli, potansiyel olarak tedavi edilebilen bir nedeni olarak kabul edilmektedir.

Hipokupraemia tezahürleri çeşitlidir ve merkezi sinir sistemi (CNS) demiyelinizasyonu, izole optik nörit ve motor nöron hastalığı içerebilir. Bununla birlikte, bakır eksikliğinin en yaygın nörolojik görünümü myelopatiye sekonder progresif duysal ataksi olarak kabul edilmektedir. Bakır eksikliği olan miyelopati hastalarının klinik, radyolojik ve elektrofizyolojik incelemeleri, duysal ataksinin öncelikle subakut kombine dejenerasyonda görülmele benzer arka kolon disfonksiyonu; Bununla birlikte, periferik nöropati bildirilmiştir. Sıklıkla santral patolojiye eşlik eder. Periferik nöropati, bakır eksikliğinin nörolojik belirtilerinin bir bileşeni olarak kabul edilmesine rağmen, klinik olarak sistemik olarak tanımlanmamıştır. Özellikleri, fizyolojik özellikleri veya patolojik bulguları. öncelikle aksonal özellikleri olan periferik nöropati. Bununla birlikte, elektrofizyolojik bulgularla ilgili daha spesifik veriler sağlanmamıştır. Miyelopati yokluğunda nöropati bakır eksikliği durumunda tanımlanmıştır. Bakır eksikliği olanlarda sinir patolojisinin resmi değerlendirilmesi periferik nöropati yapılmamıştır; sadece birkaç bireysel olgu raporu, aksonal kayıp ile karakterize patolojik bulguları kısaca tartışmaktadır (Taylor ve ark,2017).Şekil 6 Bakır eksikliği olan hastalardan elde edilen sural sinir biyopsileri nöropatisi. Epineurial perivasküler mononükleer hücre infiltratları (A) H & E, (B) lökosit ortak antijen ve (C) düz kas üzerinde görülen aktin immünohistokimyasal preparatlar minimal bozulma gösterir damar duvarı yıkımı olmayan damar duvarı. Metilen mavisi epoksi bölümler hafif lif kaybı ve (D) rejeneratif kümeleri (oklar) göstermektedir ve dejeneratif profiller (oklar) ile şiddetli lif kaybı (E). Dış çekilmiş fiber

preparatlar (F) miyelin ovaler (oklar) ve boş ipliklerini gösterir Aksonal dejenerasyon düşündür en(oku ları).(Taylor ve ark,2017).

Şekil 6 Bakır Eksikliği Olan Hastalardan Elde Edilen Sural(Sural Sinir Denilen Ayak Bile inin Dış Tarafından Geçen Bir Duyu Siniri) Sinir Bbiyopsileri Nöropatisi.



kl nik özellikleri, fizyolojik testleri (NCS, i ne elektromiyografi (EMG), somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SSEP), kantitatif duyuusal test (QST) ve otonomik refleks testi (ARS) dahil olmak üzere nörolojik hastalık, bakır eksikliği olan hastaların büyük bir kohortunda periferik sinir biyopsisi bulgularının detaylı bir analizi yoluyla termoregülatör ter testi (TST)) ve sinir patolojisi (Taylor ve ark,2017).

Ruminantlarda, genellikle ikincil bakır eksikliği esas olarak azalan bakır emilimi nedeniyle olur. Mo, S, Ca (kalsiyum karbonat gibi) fazla alımı, Zn, Fe,

Mn, Co, Pb ve Cd. Selenyum diyet bakırın, gastrointestinal emilimini azaltabilir (Sousa ve ark.2017).

Son zamanlarda, bakır eksikliği periferik nöropati ile ilişkilendirildi, bu da akut körlüğe, paresteziye, idrar kaçırmaya ve ekstremitelerde nosisepsiyon kaybına yol açıyordu(Sousa ve ark.2017).

Bakır eksikliği klinik belirtileri:

Hastaların çoğunda yürüme zorluğu ve alt ekstremitelerde parestezi mevcuttur. Nörolojik muayenede, dorsal kolon disfonksiyonu ve duyu ataksisine bağlı propriosepsiyon ve vibrasyon kaybını ortaya koymaktadır. Mesane disfonksiyonu, tembel diz gerilmeleri ve ekstansör plantar refleksler gibi üst motor nöron bulguları da ortaya Bakır miyelopatisi olan hastalarda nörofizyolojik çalışmalar anormaldir. Sinir iletim çalışmaları karışık, motor ve duysal aksonal polinöropati ile uyumludur (Kumar N,2006).

Bakır eksikliği tedavisi:

Aşırı çinko alımı nedeniyle bakır eksikliği olan hastalarda, eksojen çinko kesilmesi önemlidir. Günde iki kez 2 mg elemental bakırın değiştirilmesi, tercih edilen bakır değiştirme yöntemidir. Kliniğimiz bir ay boyunca 2 mg haftalık IV infüzyonu ile oral replasmanı birleştirir. Bakır tuzları (bakır glukonat veya bakır klorür) intravenöz olarak verilebilir. Bakır eksikliğine bağlı hematolojik anormallikler sıklıkla ve hemen yanıt verir. Bakır replasmanı nörolojik anormalliklerin ilerlemesini durduracak olsa da, hastalar genellikle rezidüel semptomlarla kalmaktadır (Kumar N, 2006).

3.8. Bariatrik Cerrahi Nöropatisi

Obezite iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, inme, diabetes mellitus, dislipidemi ve hatta depresyon riskini önemli ölçüde artırır. Kilogram cinsinden ağırlık olarak tanımlanan vücut kitle indeksinin (BMI) metre karesi (kg / m²) cinsinden boylara bölünmesi ile hesaplanır ve 29.9 arasında değişen bir BMI aşırı kilolu olarak kabul edilir, > 30 obez olarak kabul edilir ve > 40 (veya birlikte hastalıkların varlığında ≥ 35) morbid veya ciddi obezdir. Suudi Arabistan'ın istatistikleri, Suudilerin% 72,5'inin aşırı kilolu veya obez olduğunu göstermektedir. Bariatrik ameliyatlar, yaşam kalitesini ve obezite ile ilişkili erken ölümleri iyileştirmek için morbid obeziteyi yönetmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Morbid obezite prevalansının artmasıyla birlikte, bariatrik cerrahilerin sayıları da artmakta, bu da mikrobesin (vitaminler ve esansiyel mineraller) eksikliklerinden dolayı daha fazla nörolojik komplikasyonlara neden

olmaktadır. Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG), popüler modalitedir ve Suudi en yaygın kilo azaltma prosedürüdür (% 88). Beslenme eksikliklerine bağlı nörolojik komplikasyonların tahmini insidansı yılda% 16'ya kadar çıkmaktadır. Kilo kaybı ameliyatlarını komplike eden periferik nöropatiler nadirdir ve bunlar arasında Guillain-Barre sendromuna (GBS) benzeyen akut aksonal polinöropatiler çok nadirdir ve farklı İngiliz literatüründe bir düzineden daha az vaka bildirilmiştir(Yasawy ve ark.2017).

Tablo 6 da Bariyatrik cerrahi sonrası vitamin eksikliğine bağlı görülen spesifik nörolojik komplikasyonlar yer almaktadır (Becker ve ark.2012).

Tablo 6 Bariyatrik Cerrahi Sonrası Vitamin Yetersizlikleri İle İlişkili Spesifik Nörolojik Komplikasyonlar		
Vitamin/Nutrient	İnsidans	Komplikasyonlar
Vitamin A	%10	Xerophthalmia, gece körlüğü, azalmı imünite
Vitamin B1	Yaygın <%1 semptomatik	Wernicke's encephalopathy, Korsakoff syndrome, ve Beriberi <1% symptomatic (dry/wet)
VitaminB12		Myelopathy, neuropathy, dementia, and depression
Folat	%30-70	Macrocytic anemia and B12 vitaminieksikliğine bağlı yorgunluk.
Vitamin D	%1-10	Myopathy
Vitamin E	%50-60	Peripheral neuropathy, myopathy
Bakır	Seyrek çünkü diagnostik değil	Myelopathy, sensory ataxia
Vitamin B2	%14	Burning feet syndrome
Vitamin B6	%17	Polyneuropathy

Bariyatrik cerrahi sonrası ilişkili nörolojik komplikasyonların önlenmesi için, vitamin takviyesi ve hasta eğitiminin önemi ve nörolojik komplikasyonların azaltılmasındaki rolleri her zamankinden daha da önemlidir. Bariyatrik cerrahi sonrası nörolojik komplikasyonların, beslenme takviyelerinin yanı sıra rutin tarama ile yakın takibi de içerecektir. Ameliyattan 6 ay sonra seçilen mikrobessinlerin rutin olarak izlenmesi, semptomatik hale gelmeden ve bariyatrik cerrahinin genel komorbiditelerini geliştirmeden önce eksikliklerin tespit

edilmesine yardımcı olabilir. Bariatrik cerrahiden sonra B vitamini eksikliğine bağlı beslenme nörolojik bozuklukları nispeten nadirdir. Nörolojik bozukluklar çoğu hastada (% 85) vitamin replasmanları ile tersine çevrilebilirken, Wernicke-Korsakoff syndrome(WKS)'li hastalarda kalıcı kalıcı nörolojik semptomlar yaygındır (Punchai ve ark.2017).

Gastrointestinal (GI) traktusun kalori emilimini azaltma ve sonuçta kilo kaybına yol açma amacı ile cerrahi olarak manipüle edildiği bariatrik cerrahi, nöroftalmologlarla ilişkilidir çünkü bu, kilo ile ilişkili nöro- oftalmik hastalık ve nöro-oftalmik semptomlar ve bulgular, değiştirilmiş kalorik absorpsiyona eşlik edebilecek besin eksikliğinden kaynaklanabilir. Bariatrik cerrahi ile ilgili literatürün gözden geçirilmesinde karşılaşılan bir soruşturma, oftalmoloji, nöroloji, genel cerrahi, obezite gibi çok sayıda uzmanlık alanını kapsamasıdır (Moss H:E,2016).

Nörolojik komplikasyonlar sıklıkla morbid obezite için kilo azaltma ameliyatları ile tanınır. Kilo kaybı ameliyatını komplike eden periferik nöropatilerin yelpazesi geniştir ve bunlar arasında Guillain-Barre sendromuna benzeyen akut aksonal periferik nöropati nadirdir ve sadece bir düzine vakadan daha azı bildirilmiştir. Bariatrik cerrahi sonrası akut polinöropati gelişen ve başlangıçtan itibaren 4 hafta içinde hızla ilerleyen üç olgu sunulmaktadır. Tüm hastalar agresif parenteral Vitamin B1 ve B12 replasman tedavisine cevap verdiler. Bu vakalar, bariatrik cerrahinin morbid obeziteyi tedavi etmek için ümit verici bir seçenek olmasına rağmen; Mikronutrient eksikliklerinden dolayı potansiyel nörolojik komplikasyonlardan yoksundur. Akut polinöropati tanısında gecikme uzun dönem sekellerini kötüleştirebilir. Düzenli aralıklarla dikkatli beslenme takibi ile multidisipliner bir ekip yönetimi, bariatrik cerrahi sonrası bu komplikasyonları önlemek için erken tanı ve müdahale için tüm hastalarda çok önemlidir (Moss H:E,2016).

Tablo 7 Vitamin Ve Mineral Eksikliğinin Sonuçları (Moss H:E,2016).

Nutrient eksikliği	Eksiklik septom ve bulguları			Test	Nutrient tüketme zamanı
	Neuro-ophthalmic	Nörolojik	Diğer		
Vitamin A	xerophthalmia, keratomalacia, nyctalopia		Ümminite azalması,kuru cilt	Serum retinol	Aylar
Vitamin B1 (Tiamin)	nystagmus, ophthalmoparesis, optic neuropathy	ataxia, amnesia, confusion, peripheral neuropathy	Kardiyak yetmezlik	clinical diagnosis ; erythrocyte transketolase activities, tam kan thiamine	Haftalar
Vitamin B2 (Riboflavin)	Corneal vascularization	burning feet sendromu	Eflaton dil angular cheilitis	serum B ₂ (recent intake) idrar B ₂ atımı Erythrocyte glutathione reductase aktivitesi	Haftalar

Vitamin B ₆ (pyridoxine)		polyneuropathy	anemia, nephrolithiasis, dermatitis	İdrar B ₆ , erythrocyte transaminase aktivitesi	Haftalar
Vitamin B ₁₂	optic neuropathy	posterior & lateral myelopathy, dementia, depression, ataxia, polyneuropathy	anemia, atrophic glossitis	serum B ₁₂ düzeyi, methylmalonic acid, homocysteine	Haftalar-yıllar
Folate		Peripheral Nöropathy Myelopathy	Anemi	Kırmızı kan hücre silfolate, homocysteine	Aylar
Vitamin D		myopathy, Yüz seğirmesi Kas-iskelet ağrısı	hypocalcemia, hyperparathyroidism	25-OH-Vitamin D, parathyroid hormone	Aylar
Vitamin E	slow saccades, ophthalmoplegia retinopathy	polyneuropathy, myopathy, spinocerebellar		yağ malabsorption markırı α-tocopherol level**	Aylar - Yıllar

Bakır	optic neuropathy	myelopathy , polyneuropathy, cognitive deficits	Anemi,Nöropati,Hepatospleno megali,Karışık saç,depigmente cilt,geç yara iyileşmesi	serumbakır, seruloplazmin düzeyi, 24-saatlik urine bakır, erythrocyte bakır-çinko superoxide düzeyi	Aylar - Yıllar
Çinko	Gece Körlüğü		Dermatologic değişiklikler, alopecia, pica, immune ,dysfunction, dysgeusia, erectile dysfunction	erythrocyte çinko düzeyi	Aylar
Demir		Laterji	Anemi	Demir durumu	Yaş ve cinsiyete bağlı değişir
Selenyum	İskelet-kas disfonksiyonu	Yorgunluk	cardiomyopathy, ishal, metabolic kemik hastalıkları	Selenyum düzeyi	

3.9.Akut Nutrisyonel Aksonal Nöropati

Ağırlık kaybı olan, sıklıkla şiddetli kusma ile ilişkili olan ve daha önce alkol kötüye kullanımı, BS, gastrektomi veya yeme bozukluğu olan hastalarda tanımlanan akut aksonal nöropatinin bir sendrom olduğunu ve bunun beslenme eksikliğinden kaynaklandığını öneriyoruz. Bir mikro besin bozukluğunu neden olarak belirleyemedik ve tiamin ve diğer suda çözünen vitaminlerin eksikliğiyle

çok faktörlü bir soyundan şüphelenemedik. Bu sendromun bu farklı klinik ortamlarda tanınması önemlidir, çünkü düşük maliyetle kolayca erişilebilen ve endike olmadığı zaman immünoterapilerin önlenmesini hedefleyen mikrobesein eksikliğinin hedeflenmiş tedavisindeki gecikmeyi azaltacaktır.(Hamel ve ark.2018).

3.10.Deniz Ürünleri İle İlgili Nöropati

Metilmercury esas olarak aquatic ekosistemlerde bulunur ve balıkta birikmektedir. Kirlenmiş balıkların tüketimi İnsan tarafından cıvaya maruz kalmanın ana yoludur. Cıva Öncelikle merkezi sinir sistemini etkiler(Bosch ve ark.2015)

Nöral sodyum kanallarını bloke eden deniz ürün-leri toksinlerinin oral olarak alınması, deniz kıyılarında ve adalarda yaşayan bireylerde zehirlenmeyeneden olur.

3.11.Ciguatera Zehirlenmesi

Avrupalı kolonistler karayıp adalarına yerleştiklerinde nörolojik sorunlarla karşılaştılar. Cigua tüm davaların nedeni olduğu düşünülüyordu.Ciguatera'nın nörolojik belirtileridramatik ve çoğu zaman esrarengizdir.Ciguatera'nın ayrıntılı nörolojik etkileriİlk olarak Surgeon Teğmen tarafından açıklandı. Ciguatera, tropikal ve subtropikal ciguatoxic balıkları yedikten sonra meydana gelen bir zehirlenme şeklidir. Ciguatoksinler, istinat membranı potansiyelinde voltaja duyarlı Na⁺ kanallarına bağlanan ve nöron hipereksitabilitesine ve aynı zamanda Ranvier düğümlerinin şişmesine neden olan ısıya karşı kararlı, lipid çözünebilir sıklık polietere bileşikleridir(Achaibar ve ark.2007).

3.12.Tropikal Ataksik Nöropati

Tropik bölgelerde yaygın olan tropik ataksik nöropati, mortalitenin artmasının yanı sıra önemli bir sakatlığa neden olmakta ve tanımlanmasından bir yüzyıl sonra bile etkili bir tedavi veya tedavi olmaksızın esrarengiz bir hastalık olarak kalmaktadır. İlk olarak 1897'de Jamaika'da tarif edilen ve 1959'da tropik ataksik nöropati olarak nitelenen sendrom, bilateral optik atrofi, bilateral duyuusal nöral sağrılık, baskın arka kolon tutulumu ve piramidal yol myelopatisi, ataksik polinöropati ile karakterizedir. Tam etiyopatogenezi henüz çözülmemiştir ve malnütrisyon, vitamin B eksiklikleri, malabsorbsiyon, kötü protein tüketimi, kronik siyanür ve nitril toksisitesini içeren ve manyok ekimi alanlarında güçlü bir jeospatial endemik prevalansı olan çeşitli faktörler önerilmiştir. Bu derlemede, hastalığın patogenezi ve ayırıcı tanısı ile ilgili tarih, epidemiyoloji, klinik

özellikler ve çelişkileri özetlemekte ve tropiklerde sık görülen bu zayıflatıcı bozukluğa yönelik ileri araştırmalar için potansiyel alanları tanımlamaktayız. Multifaktöriyel etiopatogenezi, tedavi için yeni yollar tanımlamak için araştırma ve uluslararası işbirliği için potansiyel fırsatlar sunmaktadır(Netto ve ark.2016).

3.13.Alkol

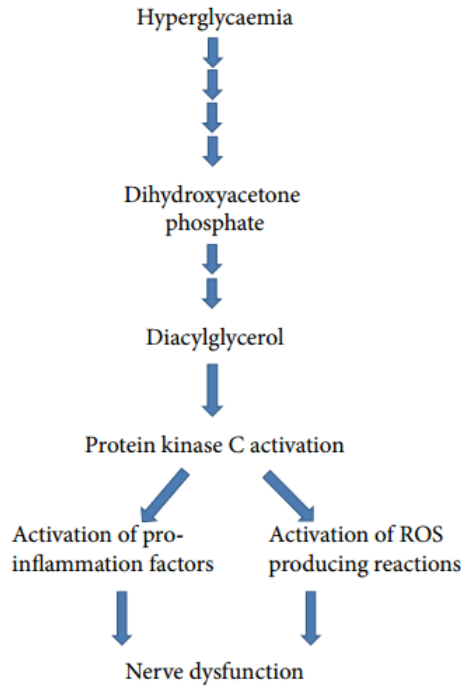
Alkolle ilişkili periferik nöropati (ALN) duysal, motor ve otonomik disfonksiyona neden olan potansiyel olarak zayıflatıcı bir alkolizm komplikasyonudur. Alkol özellikle tiamin eksikliğinin bir parçası olarak nütrisyonel nöropati olarak değerlendiriliyordu. Ancak son zamanlarda alkolün kendisinin nöropatiye yol açtığı ve nöropatiyi artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle alkole bağlı nöropatilerinde çok toksik nöropatiler içersinde değerlendirilmesi önerilmektedir. Alkol ile ilişkili nöropati önemli ölçüde dizabilliteye neden olabilen duysal, motor ve otonomik disfonksiyona neden olan kronik alkolizmin bir komplikasyonudur. Alkol distal daha çok aksonalsensorimotor polinöropatiye neden olur(Mellion ve ark.2011).

3.14.Diabetik Nöropatiler

Diabetik nöropati (DN), kronik diyabetiklerin% 50'sinden fazlasında en yaygın ve en az anlaşılan komplikasyon olarak görülmektedir. Diabetik nöropatinin patogenezinde artmış serbest radikal oluşumu ve / veya oksidatif stresle sonuçlanan antioksidan savunmasındaki bir kusur vardır (Coppey ve ark.2001).Antioksidanlar, hücrenin normal bir savunma mekanizması olarak endojen olarak veya diyetten ekzojen olarak elde edilebilir. Örnekler, enzimatik antioksidanları süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon Stransferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GPx) ve indirgenmiş glutatyon (GSH), ürik asit, karotenoidler, flavonoidler, lipoik asit ve vitaminler A gibi enzimatik olmayan antioksidanlar, C ve E. SOD, su üretmek için CAT ve GPx tarafından etkilenen hidrojen peroksit oluşturmak için süperoksit anyonunu (O_2^-) değiştirir. GST, reaktif elektrofilik türlerin, GSH ile konjugasyonları sonucu kolaylıkla atılabilir ürünler olan hidrofilik formlara dönüştürür. Lipid peroksidasyon sürecinin sonlandırılmasında C ve E vitaminleri ve lipoik asit bulunur (Vallianou ve ark.2009)(Oyenihi ve ark.2015). Bazı özel proteinler ayrıca peroksiredoksinler, tioredoksinler ve glutaredoksinler gibi antioksidanlar olarak işlev görürler(Rahman ve ark.2006).Yüksek konsantrasyonlarda hidrojen peroksidin (H_2O_2) doğrudan insülin sinyalizasyonunu (fosfatidilinositol-3-kinaz bağımlı yolağı) uyardığı ve diyabet başlangıcından önce insülin dirinceni yol açtığı gösterilmiştir. (Pitocco ve ark 2010)(Higaki ve ark,2008).

Yüksek glikozun, diyabetik nöropatide sinirlere zarar verebilen süperoksit anyonu ve peroksinitrit iyonunda bir artışa neden olduğu gösterilmiştir(Ziegler ve ark.2004). Deneysel çalışmalar, yüksek glikozun embriyonik duyu nöronlarında mitokondriya bağlı bir yolla apoptosisi indüklediğini ortaya koymuştur(Vincent ve ark.2004). Hipergliseminin iyi çalışılmış, birbiriyle bağlantılı birkaç yolla oksidatif stres oluşturduğu ileri sürülmüştür.

Şekil 7 Protein Kinazın Hiperglisemiye Bağlı Aşırı Aktivasyonu Sinir Disfonksiyonuna Yol Açar



Şekil 8 Diyabetik nöropati (DPN) ve metabolik sendromla ilişkili kriptojenik duyuşal periferik nöropatisi, muhtemelen yaygın hastalık mekanizmalarını paylaşır. İnsülin direnci, tip 2 diyabetin temel metabolik bir özelliğidir. Obezite ve insülin direnci, her biri doğrudan aksonal hasara yol açacak şekilde, doğrudan aksonal hasarın yanı sıra endotelial hasar ve anormal vasküler reaktiviteye yakınsayan örtüşen ve kendi kendini güçlendiren mekanizmalara yol açar. AGE'ler, gelişmiş glikozilasyon son ürünleri FA, yağ asidi; FFA, serbest yağ

3.15.Nutrisyon ve Miyelinizasyon

Omega-3 yağ asitleri (özellikle DHA) ve demir de miyelinizasyon için gerekli besinlerdir. Oligodendrositlerin üzerindeki bu miyelin yapı blokları ile beslenme müdahaleleri daha önce yayınlanmıştı (Bartzokis, 2011b). Sonraki bir raporda, peroksizom bağımlı enzimde, DHA sentezinin son adımını katalize eden genetik bir bozukluğun, etkilenen bireyleri DHA eksikliği riski altında bırakabileceği ileri sürülmektedir (Astarita ve ark. 2010). Böylesi mutasyonlara sahip bireylere, DHA açıklarının bildirildiği şizofreni, MDB, otizm ve AD gibi hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesi için DHA takviyesinden özellikle yardım edilmelidir (Bartzokis, 2011b'de gözden geçirilmiştir). Metabolizmanın bu genetik varyantlarının bu bozuklukların patofizyolojisine katkısı tam olarak kalmaktadır.

B12 vitaminleri ve folat gibi bazı besin maddeleri GSK3 inhibitör etkilere sahiptir. Tersine, B12 vitamini eksikliği veya sonuçta oluşan hiperhomosisteinemi de GSK3 fosforilasyonunu / inhibisyonunu azalttığı gösterilmiştir (Nicolia ve ark., 2011; Zhuo ve ark., 2011). (Şekil 3) ve böylece miyelinizasyona zarar verebilir (Azim ve Butt, 2011). Bu, epidemiyolojiyi (Clarke ve ark. 1998; Kim ve ark., 2008) ve hayvan modelini (Chan ve Shea, 2007; Zhuo ve ark., 2011) bu beslenme eksiklikleri ile artan AD riski arasındaki ilişkileri bildiren çalışmalara açıklamaya yardımcı olabilir. beyaz cevher eksiklikleri kadar (de Lau ve ark., 2009; Graber ve ark., 2011) (Bartzokis, 2011a'da gözden geçirilmiştir).

3.16.Toksisiteye Bağlı Bir Periferik Nöropatinin Etiyolojisi veya Vitamin Eksikliği

Toksinler, ilaç yan etkileri ve vitamin eksiklikleri sıklıkla periferik sinir sistemine zarar verir.Bu duyarlılık, hücre gövdesi ve distal aksonu birkaç metre uzakta olabilen bir nöronun metabolik taleplerinin bir sonucu olabilir. Periferik sinir sistemi bu durumlarda etkilenen birincil organ sistemi olabileceği gibi, periferik nöropati sıklıkla çoklu sistem disfonksiyonu kümesinde ortaya çıkar (Tablo8)(Staff ve ark.2014).

TABLO 8 İpuçlarını Sağlayabilen Diğer Sistemler Katılımı, Toksikiteye Bağlı Bir Periferik Nöropatinin Etiyolojisi veya Vitamin Eksikliği	
Sistem Katılımı	Toksikite veya Eksiklik
<i>MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ</i>	
Cognitive	Vitamin B12eksikliği,Niasin eksikliği(pellegra), tiamin (vit B1) eksikliği(Wernicke-Korsakoff sendromu),arsenik toksisitesi,civa toksisitesi,disulfiram toksisitesi
Serebellum	Vitamin E eksikliği,civa toksisitesi
Kortikosipinal	Vitamin B12 eksikliği,Bakır toksisitesi
Posterior column	Vitamin B12 eksikliği,bakır toksisitesi
<i>ZAR</i>	
Deri	Tiamin eksikliği(Beriberi),arsenik toksisitesi,Thallium toksisitesi
Tırnaklar	Arsenik toksisitesi,Tallium toksisitesi
<i>İSKELETKASI</i>	
Kaslar	Vitamin E eksikliği(miyopati)
<i>GASTROİNTESTİNAL</i>	
İntestinal	Vitamin E eksikliği,arsenik toksisitesi,Thallium toksisitesi
Karaciğer	Vitamin E eksikliği, arsenik toksisitesi
<i>KARDİYOVASKULER</i>	
Kardiak	Tiamin eksikliği(İslak beriberi)
<i>RENAL</i>	
Böbrekler	Civa toksisitesi
<i>HEMATOLOJİK</i>	
Anemi	Vitamin B12 eksikliği,Bakır eksikliği
Pansitopeni	Arsenik toksisitesi

KAYNAKLAR

- Achaibar K.C, Moore S, Bain P.G, Ciguatera. Poisonig. Pract Neurol, 2007; 7(5): pp316-322
- Akyıldız E.Ü, Sav M.A, Miyelin Hastalıkları. Türkiye Ekopatoloji Dergisi, 2004; 10(1-2): PP43-48
- Alberini C.M, Cruz E, Descalzi G, Bessi res B, Gao V. Astrocyte glycogen and lactate: New insights into learning and memory mechanisms. Glia. 2018; 66(6): 1244-1262
- Arun S, Liu L, Donmez G, Mitochondrial Biology and Neurological Diseases. Current Neuropharmacology, 2016; 14: pp 143-154
- Azık F.M, Topal Y, Azık T.E, B12 vitamini ve/veya folik asit eksikliğinde hematolojik belirtiler olmadan nörolojik bozukluklar ortaya  ıkar mı? Pam Tıp Derg 2015; 8(2): pp166-170
- Barbara Wysota
- Barbara Wysota
- Barbara Wysota
- Bartzokis G, Neuroglial pharmacology: Myelination as a shared mechanism of Action of Psycotropic treatments. Neuropharmacology, 2012; 62(7): pp2137-2153
- Bashar Katarji: Bradley's Neurology in Clinical Practice, 2016; 107: pp 1791-1866
- Bayram E , Y    U , İbrahim  ztura İ , Akdoğan   , Topçu Y , Karaoğlu P , Kurul S H. Folik asit eksikliğine bağlı ciddi aksonal nöropati gelişen restriktif tip anoreksiya nervoza tanılı bir olgu. İzmir Dr. Behçet Uz  ocuk Hast. Dergisi 2014; 4(1): pp72-74
- Bittar, P.G., Y. Charnay, L. Pellerin, C. Bouras, and P.J. Magistretti. 1996. Selective distribution of lactate dehydrogenase isoenzymes in neurons and astrocytes of human brain. J. Cereb. Blood Flow Metab. 16: 1079–1089
- Bonello M, Ray P. A Case of Ataxia with Isolated Vitamin E Deficiency Initially Diagnosed as Friedreich's Ataxia. Case Reports in Neurological Medicine Volume 2016
- Bosch A.C, O'Neill B, Sigge G.O, Kerwath S.E, Hoffman L.C, Heavy metals in marine fish meat and consumer health: a review. J Sci Food Agric. 2016; 15; 96(1): pp32-48
- Bouzier-Sore, A.-K., P. Voisin, V. Bouchaud, E. Bezancon, J.-M. Franconi, and L. Pellerin. Competition between glucose and lactate as oxidative energy

- substrates in both neurons and astrocytes: a comparative NMR study. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 24:pp1687–1694
- Bussmann J, Storkebaum E, Molecular pathogenesis of peripheral neuropathies: insights from *Drosophila* models. *Curr Opin Genet Dev.* 2017 ;44:pp61-73.
- Butterworth R.F. Thiamin. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, editors. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 426–33.
- Butterworth RF. Thiamin. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, editors. *Modern nutrition in*
- Cameron N.E, Cotter M.A, Archibald V, Dines K.C, Maxfield E.K Anti-oxidant and pro-oxidant effects on nerve conduction velocity, endoneurial blood flow and oxygen tension in non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats, *Diabetologia*, 1994; 37(5): pp. 449–459
- Caple IW. *Current Veterinary Therapy Food Animal Practice* 2, Howard JL. (Edt), W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1986, 327-328.
- Chan W, Almasieh M, Catrinescu M.M, Levin L.A. Cobalamin-Associated Superoxide Scavenging in Neuronal Cells Is a Potential Mechanism for Vitamin B₁₂-Deprivation Optic Neuropathy. *Am J Pathol.* 2018;188(1):pp160-172.
- Chiechio S, Copani A, Gereau R.W, Acetyl-L-Carnitine in Neuropathic pain; experimental data. *CNS Drugs*, 2007; 21:pp31-38
- Coppey L.J, Gellett J.S, Davidson E.P, Dunlap J.A, Lund D, Yorek M.A, Effct of antioxidant treatment of streptozotocin-induced diabetic rats on endoneurial blood flw, motor nerve conduction velocity, and vascular reactivity of epineurial arterioles of the sciatic nerve, *Diabetes* 2001; 50(8): pp. 1927–1937,.
- Corken M, Porter J. Is vitamin B(6) deficiency an under-recognized risk in patients receiving haemodialysis? A systematic review: 2000–2010. *Nephrology (Carlton)*. 2011; 16(7):pp619–25
- Corken M, Porter J. Is vitamin B(6) deficiency an under-recognized risk in patients receiving haemodialysis? A systematic review: 2000–2010. *Nephrology (Carlton)*. 2011; 16(7):619–25
- Dalton K, Dalton M.J. Characteristics of pyridoxine overdose neuropathy syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1987; 76(1):pp:8-11.

- Danielle A.B,Laura J.B,Galetta S.L,The Neurological complications of nutritionla deficiency following bariatric surgery. *Journal of Obesity*,2012;8:pp1155-1120
- Deniz O,Vural G,Temel Ş,Bektaş H,Keklikoğlu HD: Nöropatinin tanımı ve sınıflandırılması. *Türkiye Klinikleri* 2013;6(3):1-4
- Díaz-García C.M, Mongeon R, Lahmann C, Koveal D, Zucker H, Yellen G. Neuronal Stimulation Triggers Neuronal Glycolysis and Not Lactate Uptake.*Cell Metab.* 2017 1;26(2):361:pp374-4
- Ekabe C. J, Kehbila J, Abanda M.H, Kadia B.M1,4, Carlson-Babila Sama C.B, Monekosso G.L,Vitamin B12 deficiency neuropathy; a rare diagnosis in young adults: a case report.*BMC Res Notes*, 2017;10:72
- Ekabe C.J, Kehbila J, Abanda M.H, Kadia B.M, Sama C.B, Monekosso G.L.Vitamin B12 deficiency neuropathy; a rare diagnosis in young adults: a case report.*BMC Res Notes.* 2017; 28;10(1):72.
- Fenichel GM, et al, editors. *Neurology in clinical practice*, vol. II. 4th ed. Philadelphia: But-terworth Heinemann; 2004. p. 1693–708
- Furness J.B,Poole D.P,Nonruminant nutrition symposium: Involvement of gut neural and endocrine systems in pathological disorders of the digestive tract. *Journal of Animal Science*,2012;90(4):pp1203-1212
- Gdynia H.J, et al. Severe sensorimotor neuropathy after intake of highest dosages of vitamin B6.*Neuromuscul Disord.* 2008; 18(2):pp156–8.
- Gibbons C.H,Freeman R:Autonomic Noropathy and Coeliac Disease. *J Neurosurg. Psychiatry* 2005;76:pp.579-581
- Gooch C.L,Weimer LH: The Electrodiagnosis of neoropathy: basic principles and common pitfalls. *Neurol. Clin.*2007;25:pp1-28
- Görgülü Ü,Ergünn U,Kavak P,İnan L.E, Yoldaş T.K,Vitamin B12 eksikliğine bağlı ‘subakut kombine dejenerasyon2: Bir olgu nedeniyle gözden geçirme. *GMJ*,2016;27:pp32-36
- Green R. Peripheral neuropathy risk and a transcobalamin polymorphism: connecting the dots between excessive folate intake and disease susceptibility*Am J Clin Nutr* 2016;104:pp1495–6.
- Grossman G:Norological complications of coeliac disease: What is the evidence? *Prac. Neurol.*2008;8:pp.77-89
- Hamel J,Logigian E.L,Acute nutritional axonal neuoropathy. *Muscle Nerve*,2018;57(1):pp33-99

- Hart A.M, · Wiberg M, Youle M, Terenghi G, Systemic acetyl-L-carnitine eliminates sensory neuronal loss after peripheral axotomy: a new clinical approach in the management of peripheral nerve trauma. *Exp Brain Res*,2002; 145:pp182–189
- health and disease. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 426–33.
- Heller C.A, Friedman P.A. Pyridoxine deficiency and peripheral neuropathy associated with long-term phenelzine therapy. *Am J Med.* 1983; 75(5):pp887–8
- Hernel O, Clinical benefits of milk fat globule membranes for infants and children. *J pediatr*,2016;173:pp60-65
- Herrero-Mendez, A., A. Almeida, E. Fernández, C. Maestre, S. Moncada, and J.P. Bolaños. The bioenergetic and antioxidant status of neurons is controlled by continuous degradation of a key glycolytic enzyme by APC/C-Cdh1. *Nat. Cell Biol.*2009; 11:pp747–752.
- Hershman D.L, M. Unger J.M, Crew K.D, Minasian L.M, Awad D, Moinpour C.M, Hansen L, Lew L.D, Greenlee H, Fehrenbacher L, James L. Wade III, Wong S-F, Hortobagyi G.N, Meyskens F. L, Albain K.S, Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Acetyl-L-Carnitine for the Prevention of Taxane-Induced Neuropathy in Women Undergoing Adjuvant Breast Cancer Therapy. *Journal of Clinical Oncology*,2013;10(20):pp2627-2631
- Higaki Y, Mikami T, Fujii N et al., Oxidative stress stimulates skeletal muscle glucose uptake through a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway, *The American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*,2008; 294(5): pp 889– 897
- Huang, P. H., Wang, D., Chuang, H. C., Wei, S., Kulp, S. K., & Chen, C. S. (2009). Alphatocopheryl succinate and derivatives mediate the transcriptional repression of androgen receptor in prostate cancer cells by targeting the PP2A-JNK-Sp1-signaling axis. *Carcinogenesis*, 30(7), 1125–1131
- Jennifer A. Wooley, M.S, Characteristics of Thiamin and Its Relevance to the Management of Heart Failure. *Nutrition in Clinical Practice* 2008;23:pp487-493
- Kapoor A, Baig M, Tunio S.A, Memon A.S, Karmani H. Neuropsychiatric and neurological problems among Vitamin B12 deficient young vegetarians. *Neurosciences (Riyadh)*. 2017; 22(3):pp228-232.

- Kempna, P., Reiter, E., Arock, M., Azzi, A., & Zingg, J. M. (2004). Inhibition of HMC-1 mast cell proliferation by vitamin E: Involvement of the protein kinase B pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 279, 50700–50709.
- Kerns J.C, Arundel C, Chawla L. Thiamin Deficiency in People with Obesity. . *Adv. Nutr*,2015; 6: pp147–153, 2015
- Kertesz S.G, Pellagra in 2 homeless men. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76(3):pp315–8.
- Kirkland JB. Niacin requirements for genomic stability. *Mutat Res* 2012;733:pp14–20
- Kirkland JB. Niacin. In: Zemleni J, Suttie JW, Gregory JF III, Stover PJ, editors. *Handbook of vitamins*. 5th ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2014. p. 149–90
- Klinc P, Rath D.Reduction of oxidativestress in bovinespermatozoaduringflowcytometricsorting. *Reproduction in Domestic Animals* 2007, 42(3), 63–67.
- Koike H,Hama T,Kawagashira Y,Hashimoto R,Tomita M,Lijima M,Sobue G, The significance of folate deficiency in alcoholic and nutritional neuropathies: Analysis of a case.*Nutrition*,2012;28(7-8):pp821-824.
- Kones R,Parkinson’s Disease: Mitochondrial Molecular Pathology, Inflammation, statins and Therapeutic neuroprotective nutrition. *Nutrition in linical Practice*,2010;4:pp371-389
- Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback). *Mayo Clin Proc*. 2006; 81(10):1371–84.
- Kumar N. Nutritional neuropathies. *Neurol Clin*. 2007; 25(1):209–55
- Kumar N1, McEvoy KM, Ahlskog JE. Myelopathy due to copper deficiency following gastrointestinal surgery. *Arch Neurol*. 2003 Dec;60(12):1782–1785.
- Lambs S. Precursor loading for monoamines in neurological disease.*J Neurosurg Nurs*. 1983; 15(4):pp228-33.
- Lodish H,Blerk A,Zipursky S. L,Matsudaira D.B,Darnell J.Moleculer Cell Biology, W.H.Freeman and Company (edit).Newyork,2000
- Madhusudan P, Reade S, Shankarappa S.A.Neuroglia as targets for drug delivery systems: A review.*Nanomedicine*. 2017 Feb;13(2):667-679

- Magistretti, P.J., O. Sorg, N. Yu, J.L. Martin, and L. Pellerin. 1993. Neurotransmitters regulate energy metabolism in astrocytes: implications for the metabolic trafficking between neural cells. *Dev. Neurosci.* 15:306–312.
- Malhotra H.S, Kumar N.Approach to a case of myeloneuropathy.*Ann Indian Acad Neurol.* 2016 ;19(2):pp183-7
- Mellion M,Gilchrist J.M,De la monte S, Alcohol-Related Peripheral Neuropathy: Nutritional ,Toxic,or Both?*Muscle Nerve.* 2011;43(3):pp309-316
- Meyer-Ficca M, Kirkland J.B.Niacin.*Adv Nutr.* 2016;16;7(3):pp556-8.
- Moss H.E, Bariatric Surgery and the Neuro-Ophthalmologist.*J Neuroophthalmol.* 2016;36(1):pp78-84.
- Nations SP, et al. Denture cream: an unusual source of excess zinc, leading to hypocupremia and neurologic disease. *Neurology.* 2008; 71(9):pp639–43
- Negi G, Kumar A, Sharma S.S, Melatonin modulates neuroinflammation and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy: effects on NF- κ B and Nrf2 cascades, *Journal of Pineal Research*, 2011; 50(2): pp. 124–131
- Negre-Salvayre A, Coatrieux C, Ingueneau C, Salvayre R, Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *British Journal of Pharmacology*,2008;153(1): pp. 6–20
- nervous regions, using labeled thiamine as a tracer. *Brain Res* 1980;181:pp369–80.
- Netto A.B,Netto C.M,Mahadevan A,Taly A.B,Agadi J.B.Tropical ataxic neuropathy- A century old enigma. *Neurol India*,20016;64(6):pp1151-1159
- Nightingale L.M, Paviour D.C,Nutritional optic and peripheral neuropathy: a case report. *Cases Journal*,2009;2:pp7763
- Oyenihi A.B, Ayeleso A.O, Mukwevho E, Masola B.Antioxidant Strategies in the Management ofDiabetic Neuropathy. *BioMed Research International*,2015;international volume:pp15
- Olt S, Oznas O. Investigation of the vitamin B12 deficiency with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus treated using metformin.*North Clin Istanbul.* 2017; 19;4(3):pp233-236
- Otten JJ, Pitzi Hellwig J, Meyers LD, editors. Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington (DC): The National Academy Press; 2006. p. 262–9.

- Packer L, Kraemer K, Rimbach G, Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications, *Nutrition*, 2001; 17(10): pp. 888–895
- Panagopoulos GN, Megaloikonomos PD, Mavrogenis AF. The Present and Future for Peripheral Nerve Regeneration. *Orthopedics*. 2017; 1; 40(1): pp 141-156.
- Pellerin, L., and P.J. Magistretti. 2012. Sweet sixteen for ANLS. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 32:1152–1166.
- Pisano C, Pratesi G, Laccabue D, Zunino F, Lo Giudice P, Bellucci A, Pacifici L, Camerini B, Vesci L, Castorina M, Cicuzza S, Tredici G, Marmiroli P, Nicolini G, Galbiati S, Calvani M, Carminati P, Cavaletti G, Paclitaxel and Cisplatin-induced neurotoxicity: a protective role of acetyl-L-Carnitine. *Clin Cancer Res*, 2003; 9(15): pp 5756-5767
- Pitocco D, Zaccardi F, Di Stasio E et al. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes, *The Review of Diabetic Studies*, 2010; 7(1): pp. 15–25
- Poujois A, Djebrani-Oussedik N, Ory-Magne F, Woimant F. Neurological presentations revealing acquired copper deficiency: diagnosis features, aetiologies and evolution in seven patients. *Intern Med J.* 2018 May; 48(5): 535-540
- Prodan CI, Bottomley SS, Vincent AS, et al. Copper deficiency after gastric surgery: a reason for caution. *Am J Med Sci.* 2009; 337(4): 256–258
- Pugazhannthi S, Khandelwal RL. Insulin-like effects of vanadate on hepatic glycogen metabolism in nondiabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1990, 39, 821-827.
- Punchai S, Hanipah Z.N, Meister K.M, Schauer P.R, Brethauer S.A, Aminian A. Neurologic Manifestations of Vitamin B Deficiency after Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2017; 27(8): pp 2079-2082.
- Rahman I, Biswas S.K., and A. Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *European Journal of Pharmacology*, 2006; 533(1-3); pp. 222–239
- Raskin N.H, Fishman R.A. Pyridoxine-deficiency neuropathy due to hydralazine. *N Engl J Med.* 1965; 273(22): pp 1182–5
- Reuler JB, Girard DE, Cooney TG. Current concepts. Wernicke's encephalopathy. *N Engl J Med* 1985; 312: pp 1035–9

- Rimmele TS, de Castro Abrantes H, Wellbourne-Wood J, Lengacher S, Chatton JY. Extracellular potassium and glutamate interact to modulate mitochondria in astrocytes. *ACS Chem Neurosci*. 2018; 9
- Rindi G, Patrini C, Comincioli V, et al. Thiamine content and turnover rates of some rat
- Rongrong L.i, Kang Yu K, Qiang W, Wang L, Jiangfeng M, Jiaming Q. Pellagra Secondary to Medication and Alcoholism: A Case Report and Review of the Literature. *Nutrition in Clinical Practice*. 2016;31(6):pp785-789
- Ropper A.H, Brown R.H. *Principles of Neurology*. Güneş kitapevi, 2006
- Rostami AM: Guillane-Barre Syndrome: Clinical and immunological aspects.. *Springer Semin İmmünopathol*. 1995;17:pp29
- Rowin J, Lewis S.L, Copper deficiency myeloneuropathy and pancytopenia secondary to overuse of zinc supplementation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(5):pp750–1.
- Salles J, Sargueil F, Gellida A.K, Witters LA, Shy M, Jiang H, Cassagne C, Garbay B. Fatty acid synthase expression during peripheral nervous system myelination. *Molecular Brain Research*, 2002;101:pp52-58.
- Schloss J, Colosimo M.B Vitamin Complex and Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Oncol Rep*. 2017; 5;19(12):76
- Scholey A. Nutrients for neurocognition in health and disease: measures, methodologies and mechanisms. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2018; 7:pp 73–83
- Setchell BP. The effects of heat on the testes of mammals. *Animal Reproduction* 2006, 3(2), 81-91.
- Sevindik M. S, Adatepe N.U: Nutrisyonel nöropatiler. *Türkiye klinikleri*, 2014;7(1):95-98
- Shakher J, Stevens M.J, Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 2011; 4: pp. 289–305
- Silva C.D, D’Cruz D.P. Pyridoxine toxicity courtesy of your local health food store. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(12):pp1666–7.
- So Y.T, Simon R.P. Deficiency diseases of the nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB,

- Sousa R.F.A, Almeida V.M, Neto J.E, Nascimento C.W.A, Medeiros G.X, Medeiros R.M.T, Riet-Correa F, Mendonça F.S. Laryngeal Neuropathy in Adult Goats With Copper Deficiency. *Vet Pathol.* 2017 Jul;54(4):676-682
- Staff N.P, Windebank A.J. Peripheral Neuropathy due to Vitamin deficiency, toxins and medications. *Continuum (Minneapolis)* 2014;20(5):pp1293–1306
- Stino A.M, Smith A. G, Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig.* 2017;8:pp646-655
- Taylor S.W, Laughlin R.S, Kumar N, Goodman B, Klein C.J, Dyck P.J, Dyck P.J.B. Clinical, physiological and pathological characterisation of the sensory predominant peripheral neuropathy in copper deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017; 88(10):pp839-845
- Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P, Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy, *Review of Diabetic Studies*, 2009; 6(4): pp. 230–236,
- Verschueren A. Motor neuropathies and lower motor neuron syndromes. *Rev Neurol (Paris)*. 2017;173(5):pp320-325.
- Vincent A.M, Russell J.W, Low P, Feldman E.L, Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine Reviews*, 2004;25(4): pp. 612–628
- Wazira S.M, Ghobrial I, Copper deficiency, a new triad: anemia, leucopenia, and myeloneuropathy. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspective*, 2017;7(4):264-268
- Weir DG, Scott JM. The biochemical basis of the neuropathy in cobalamin deficiency. *Baillieres. Clin. Haematol.* 1995; 8(3):pp479–97.
- Wysota B, Micheal S, Hiew F.L, Dawson C, Rajabally Y.A. Severe but reversible neuropathy and encephalopathy due to vitamin E deficiency. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2017;160:pp19-20
- Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. *Nöroloji Ders Kitabı* 2000;4:pp431-444
- Yasawy M.Z, Hassan A. Post bariatric Surgery Acute Axonal Polyneuropathy: Doing Your Best is Not Always Enough. *Ann Indian Acad Neurol.* 2017; 20(3): pp309–312.
- Yellen G. Fueling thought: Management of glycolysis and oxidative phosphorylation in neuronal metabolism, *J. Cell Biol.* 2018(11)
- Youmans and Winn. *Neurological Surgery*, Seventh edition, Copyright © 2017 by Elsevier, Inc. Chapter 48 pp 326-346

- Ziegler D, Sohr C.G.H, Nourooz-Zadeh J, Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy, *Diabetes Care*,2004; 27(9): pp. 2178–2183
- Zingg J.M.Water-Soluble Vitamin E-Tocopheryl Phosphate.*Adv Food Nutr Res.* 2018;83:pp311-363.
- Zingg, J. M. (2006). In Modulation of signal transduction by vitamin E. Paper presented at the XIII congress of the society for free radical research international, Davos
- Zingg, J. M., Azzi, A., & Meydani, M. (2008). Genetic polymorphisms as determinants for disease-preventive effects of vitamin E. *Nutrition Reviews*, 66(7), 406–414.
- Zingg, J. M., Libinaki, R., Lai, C. Q., Meydani, M., Gianello, R., Ogru, E., et al. (2010). Modulation of gene expression by alpha-tocopherol and alpha-tocopheryl phosphate in THP-1 monocytes. *Free Radical Biology and Medicine*, 49(12), 1989–2000.
- Zingg, J. M., Libinaki, R., Meydani, M., & Azzi, A. (2014). Modulation of phosphorylation of tocopherol and phosphatidylinositol by hTAP1/SEC14L2-mediated lipid exchange. *PLoS One*, 9(7), e101550, PONE-D-14-10912 [pii].
- Zingg, J. M.,& Azzi, A. (2006). Molecular activities of vitamin E. In M. S. Meskin, W. R. Bidlack, & R. K. Randoph (Eds.), *Phytochemicals: Nutrient-gene interactions* (pp. 175–206). Taylor & Francis.
- Zouari M, et al. Electrophysiological and nerve biopsy: comparative study in Friedreich's ataxia and Friedreich's ataxia phenotype with vitamin E deficiency. *Neuromuscular Disorders*. 1998;8(6):pp416–425

BÖLÜM 4

Karotenoidlerin Sağlık Üzerine Etkileri

Bengi Çetiner¹

¹ Dr. Dyt. , Fenerbahçe Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik bölümü
ORCID:0000000309864895

Giriş

Karotenoidler, doğada yaygın olarak bulunur. Karotenoidler, sarı ve kırmızı konjuge polien pigmentlerin önemli bir bileşenidir (Delgado-Vargas, Jiménez, & Paredes-López, 2000). Foto-oksidatif koruma, fotosentez, görme ve hücrel farklılaşma gibi çeşitli rollere sahip olan karotenoidler, fotosentetik bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenirler (Álvarez, R., Vaz, B.N., Gronemeyer, H., & de Lera, A.N.R. 2013). Wachenroder'in 1831 yılında yapmış olduğu havuçlardan β -karoten izolasyonu araştırmalarının sonucunda verilerden elde ettiği kristallere 'karoten' adını vermiş ve günümüzde kullandığımız 'karotenoidler' ifadesi ortaya çıkmıştır (Woutersen et al., 1999). Karotenoidler vücutta sentezlenemediği için kişiler bu bileşikleri dışarıdan gıda veya takviye şeklinde almalıdırlar. Hem gıda zincirinde (yaklaşık 100 kadarı) hem de insan diyetlerinde bulunan karotenoidler aslında bitki, mantar, alg ve bakterilerde de doğal formda bulunmaktadır (Milani, Basirnejad, Shahbazi, & Bolhassani, 2017). Vücutta yaklaşık 30 ila 40 karotenoid bulunmaktadır. Vücutta en çok bulunan karotenoidler sırasıyla β -karoten, likopen, β -kriptoksantin, zeaksantin ve luteindir. Bu karotenoidlerin aynı zamanda endüstriyel formları da üretilerek besin desteği şeklinde de karşımıza çıkmaktadırlar. Aynı zamanda besin ve farmasötik işlemlerde renklendirici olarak da kullanılmaktadır (Milani, Basirnejad, Shahbazi, & Bolhassani, 2017; Zimmer & Hammond, 2007). Son yıllarda karotenoidler geniş çapta incelenmiştir ve karotenoidlerin metabolizması, işlevleri ve biyoyarlanımı ile ilgili bilgiler ortaya konmaktadır. Bu bölüm, karotenoidlerin sağlık üzerine etkilerinin karşılaştığı çok sayıda araştırmanın incelenmesiyle oluşturulmuştur.

1. Karotenoidlerin Yapısı

Karotenoidler; hidrokarbon olan karotenler ve oksijen içeren ksantofiller/oksikarotenoid adlı iki sınıftan oluşmaktadır (Pénicaud et al., 2011). C ve H atomları ile karakterize olan karotenler ve bu atomlara ek çeşitli oksijenli gruplar olan ksantofiller olarak karotenoidler iki sınıfa ayrılmaktadır. İkisi arasında bulunan en önemli fark ise ksantofillerde oksijenin bulunmayışıdır. Yarıları karotene, diğer yarıları ise ksantofile benzeyen aynı zamanda her ikisinin de yapısal özelliklerine sahip olan karotenoid türü kriptoksantinlerdir (Crupi et al., 2012). Besinlerin içinde bulunan karotenoidler 8 izoprenoid biriminden oluşmaktadır. Aynı zamanda karotenoidler C40 tetraterpenoidlerine sahiptirler (Kiokias, Proestos, & Varzakas, 2016). 22 C'lu merkezi bir konumdan ve 9 C atomlu iki terminal birimden oluşan karotenoid moleküllerinin doğrusal ve simetrik iskeleti bulunmaktadır. Bu birimler arasında asiklik olan likopen

sayılabilirken uçlar siklize olabilir. Bunlara örnek olarak α , β -karoten veya γ -karoten şeklinde sayabiliriz. Diğer durumda ise oksijenli fonksiyonel grupların bağlanmasıyla alkol, keton, ester veya epoksit yapılar karşımıza çıkabilir (Bernaerts et al., 2020).

Karotenoidlerin neredeyse binlerce kombinasyonu olabilir. Bunun en büyük nedeni ise bu moleküllerin stereojenik merkez konjüksiyonunun cis/trans konfigürasyonlarının çeşitli izomerleridir. Bitki, bakteri ve mantar tarafından sentezlenen ve renklendirilen 600'den fazla karotenoid vardır. Çeşitli karotenoidler 400 ile 550 nm arasındaki kapsayıcı bir aralıkta ışığı emebilen ve kararsızlıklarının sebebi olan konjuge bağ sistemi tarafından ayırt edilebilir.

Karotenoidlerin doğal trans konfigürasyonundaki çift bağlar hava veya ışığa maruz bırakıldıklarında oksitlenip asitler bu çift bağları etkiler ve çeşitli cis - trans stereoisomerler oluşabilir (Crupi, Preedy, & Antonacci, 2012). Cis-karotenoidler biyolojik sistemlerde çok bulunmaz ve biyolojik gereksinimin, membran yerleşiminin, izomerlerin sınırlanmasında aktif rol oynar. Bu bileşiklerin gıda işlemleri esnasında özellikle sıcaklıkta mesela mikrodalga ısıtma, kurutma, pişirme, fırınlama veya konserve yapımında trans-izomerlerin izomerizasyonu gerçekleşebilir ve cis-izomerlerin oranı artabilir (Chandler & Schwartz, 1988). Hem karotenoid hem de okside olmuş formlarının kimyasal analizi, çeşitli cis-trans izomerik formların oluşumu ve çeşitli faktörlerin yanında ısı, ışık, oksijen ve asitlere karşı olan instabiliteleri sebebiyle karışık olduğu belirtilmektedir (Oliver & Palou, 2000). Ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi (UHPLC) son dönemlerde karotenoid çeşitlerinin belirlenmesi için kullanımı sayesinde karotenoidlerin hızlı analizi ve ayrıştırılması mümkün hale gelmiştir (Maurer et al., 2014). Karotenoidler genellikle biyolojik kökenlerine göre isimlendirilir. Bu durum, bileşikler ile ilgili tartışmayı kolaylaştıracak isme yönelik bir yaklaşım sunar. Örneğin; havuçtan elde edilen karoten, Zea mays'tan elde edilen zeaksantin ve Macula lutea'dan elde edilen lutein gibi (Harrison & Curley, 2016). β -karoten, karotenler arasında en yaygın olan formdur. Kayısı, mango, kiraz, havuç ve üzümde bulunan ve daha düşük konsantrasyonlara sahip α -karoten ve γ -karoten diğer yaygın formlarda olan bileşiklerdir. Asitlik derecesi yüksek olan karpuz ve domates gibi kırmızı etli meyvelerin pigmenti olan likopen en yaygın olan formdur. Lutein (all-trans) ise ksantofiller açısından en yaygın olan formdur.

Yeşil sebzelerde bulunan zeaksantin ve epoksiksantofiller, neoksantin, viyolaksantin, luteoksantin ve lutein-5,6-epoksit daha az miktara sahiptir (Meléndez-Martínez et al., 2022).

2. Karotenoidlerin Kaynakları

Besinlerde bulunan karotenoid içerikleri değişkenlik gösterir. Bu değişkenliği oluşturan etmenler ise besin türü, olgunluk, mevsim, iklim, çeşitlilik, işleme ve depolama koşullarıdır. Karotenoidler kararlı bileşiklerdir ancak pişirme ve depolama koşulları kararlı yapılarını etkiler. Özellikle yüksek sıcaklıklara maruz kaldıklarında bileşikler tahribata uğrar. Karotenoid bileşiklerin biyoyararlanımını belirlemek için yapılan pek çok araştırmanın sonucunda bu bileşiklerin emilimlerinin içsel ve dışsal faktörlerden etkilenebileceği görülmüştür (Moran, Mohn, Hason, Erdman, & Johnson, 2018; Chacón-Ordóñez, Carle, & Schweiggert, 2019). Karotenoidlerin biyoerişilebilirliğini azaltabilecek matrisin çeşitli özelliklerinin dahil edildiği diyet faktörleri içsel faktörleri oluşturmaktadır. Örneğin; besin işleme veya karotenoidlerin emilimlerini artırabilecek yağ ve yağda çözünen mikro besinlerin varlığı karotenoidlerin biyoerişilebilirliğini, biyoyararlanımını ve bozunmasını artırabilir ve/veya azaltabilir (Meléndez-Martínez et al., 2021). Konakçıyla ilgili faktörler olan hastalıklar, alışkanlıklar, yaş, cinsiyet ve genetik polimorfizmler karotenoidlerin emilimlerini ve metabolizmalarını olumlu veya olumsuz şekilde etkileyebilen dışsal faktörleri oluşturmaktadır (Riso, Brusamolino, Moro, & Porrini, 2009). Besinlerde bulunan karotenoid miktarı; 0-0,1 mg/100 g düşük doz, 0,1-0,5 mg/100 g orta doz, 0,5-2 mg/100 g yüksek doz veya >2 mg/100 g aşırı yüksek doz olmak üzere 4 grupta toplanabilir. Elbette besin içeriklerinde bulunan bileşiklerin tarımsal işlemler, iklim, pişirme, işleme ve depolama gibi faktörlerden etkilenebileceğini unutmamak gerekir (Dias et al., 2018).

Karotenoidler, bitki ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenip, insan ve hayvan tarafından sentezlenememektedir. Ancak, memelilerde %10'dan daha düşük miktarda provitamin A şeklinde rol oynayıp retinole metabolize edilebilmektedir. Bu durumun aslında yaklaşık üç milyar yıl önce bakterilerde ortaya çıktığı ve pigment içeriklerine sahip olup bitki hücrelerini fotosentez işlemi esnasında ışığın olumsuz etkilerinden koruduğu bildirilmektedir (Omoni, Akuko, 2005; Rao, 2007). Meyve ve sebzelerde bulunan pro-vitamin A karotenoid miktarları hem iklim değişikliğinden hem de güneşin UV indeksindeki değişikliklerden olumlu yönde etkilendiği belirtilmiştir (Dzomeku et al., 2020).

Pro-vitamin A karotenoidi yaygın olarak biber çeşitleri ve havuç gibi turuncu ve sarı sebzelerde, ıspanak, semizotu, kara lahana, marul vb. yeşil yapraklı sebzelerde bol miktarda bulunan β -karotendir (Lopez et al., 2014). Domates (299 μ g/gün), havuç (573 μ g/gün), ıspanak (128,1 μ g/gün), (15,3 mg/gün),

portakal (12 mg/gün) ve muz (11,2 mg/gün) karotenoidin karşılanmasına en fazla katkıda bulunan sebze ve meyveler arasındadır (Beltran & Stange, 2016). Domates, pembe greyfurt, papaya gibi pek çok kırmızı meyvede lipofilik kırmızı pigment olan likopen bulunur. Likopen, Provitamin A molekülü için elzem olan β -ionon halkasından eksiktir. Bu sebepten ötürü provitamin A aktivite özelliği taşımamaktadır (Harrison & Curley, 2016). En yaygın likopen içeriğine domates ve domatesten yapılan ürünler sahiptir. Bu içeriği iklim, coğrafi koşullar ve ürünün işleme teknikleri değiştirebilir (Przybylska, 2020).

Vücutta A vitaminin üretimi olmadığı için retinol ve retinil esterleri şeklinde hayvansal kökenli kaynaklar olarak önceden oluşturulmuş A vitamini şeklinde veya provitamin A karotenoidi şeklinde dışardan almak gereklidir (Eggersdorfer & Wyss, 2018; Xavier, 2016). Gelişmiş ülkelerde günlük önceden oluşturulmuş A vitamini, hayvansal kaynakların >70 'ini oluşturmakta iken <30 'u bitkisel kaynaklardan elde edilen provitamin A karotenoidlerden gelmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise günlük A vitamini alımının >70 'i meyve ve sebzelerde bulunan provitamin A karotenoid bileşiklerinden gelmektedir (Tang, 2010). Provitamin A ksantofili olarak önemli olan bir diğer karotenoid çeşidi ise β -Kriptoksantindir.

β -kriptoksantin, yoğun olarak hurma meyvesinin hem kabuğunda hem de posasında bulunmaktadır. Bu yoğunluğu ise hurma meyvesinin çeşitliliği etkilemektedir (Veberic et al., 2010). Aynı zamanda, β -Kriptoksantin monopalmitat, tam olgunlaşmış Goji meyvelerinde bulunan toplam karotenoid içeriğinin 5 'ine sahiptir. Bununla birlikte esterleşmiş β -kriptoksantin deniz iğdesi meyveleri ve yenidoğuyada bulunmaktadır (Pop et al., 2014). Küresel pazarda ise egzotik meyveler arasında popüler olan papaya ve sarı çarkıfelek meyveleri de β -kriptoksantin için iyi kaynaklar olarak sayılabilir (Pertuzatti et al., 2015).

Zeaksantin, portakal ve kırmızı biberler açısından zengin kaynaklardır fakat çeşitli araştırmalar bu aktif bileşiğin goji meyvelerinde (35,7 mg/100 g kuru ağırlık) ve Romanya deniz iğdesinde (19,3–42,4 mg/100 g kuru ağırlık) çok fazla olduğunu belirtmiştir (Zhou et al., 2020). Ispanak, kara lahana, tere, brokoli, maydonoz, marul, semizotu ve brüksel lahanası gibi koyu yeşil yapraklı sebzelerde bulunan kartoneoid bileşiği luteindir (Reif et al., 2013).

Lutein, zeaksantin, β -kriptoksantin ve α - ve β -karoten tahıl tanelerinde de bulunmaktadır. Özellikle sarı mısır, yüksek karotenoid konsantrasyonuna sahip olarak tarihsel açıdan tek tahıl olarak kabul görmüştür. Mısır tanesinde bulunan karotenoid içeriği, yulaf, buğday veya arpadan yaklaşık otuz kat daha fazladır.

Karotenoid konsantrasyonu işlemeyle düşmektedir. Buğday türünün %85'inden fazlasını karotenoid konsantrasyonu açısından lutein oluşturmaktadır. Ekmek (4,5–6,3 mg/g) ve makarna (0,08–0,12 mg/g) kuru ağırlığa karşılık gelen değişen miktarlarda lutein ve zeaksantin içerir (Hidalgo, Brandolini, & Pompei, 2010). Özellikle β -karoten ve lutein gibi karotenoidler yumurta sarısında, sığır eti yağında ve sütte düşük oranda bulunmalarına rağmen süt ürünlerinin duyu niteliklerinde aktif rol alırlar. Tereyağı ve farklı peynir türlerinin sarı rengini β -karoten konsantrasyonu etkilerken özellikle peynir yapımı işleminde ciddi miktarda retinol kayıpları olur (Noziere et al., 2006). Balıklar çok çeşitli karotenoidlere sahiptir. Karotenoid içeriklerinden özellikle, ksantofillerin karotenlerden daha fazla emildiği ve biriktiği belirtilmektedir (Meléndez-Martínez et al., 2022). Ksantofiller arasında en yaygın bulunan karotenoid türleri zeaksantin, astaksantin, tunaksantin ve lutein olup bu türler deri, karaciğer, kas, göz, beyin ve bağırsak dokularında birikir. Örneğin alabalık kaslarının lutein, zeaksantin, kantaksantin, β -kriptoksantin ve astaksantin gibi karotenoidlerden zengin olduğu belirtilmiştir (Perez Fernández et al., 2017).

Mantarlar, bakteriler veya böceklerin, çeşitli amaçlar için yetiştirme koşullarını optimize etme yeteneği ve üretim faydaları gibi pek çok özellikleri sebebiyle araştırılabilir ek karotenoid kaynaklardır (Baiano, 2020).

3. Karotenoidlerin Metabolizması

Çok sayıda bilimsel kanıt, karotenoidlerin hücrelerin kloroplastındaki proteinlere ve belirli diğer büyük moleküllere bağlı olduğunu doğrulayan çok sayıda bilimsel kanıt mevcuttur (Arballo, Amengual, & Erdman, 2021). Karotenoidler, sulu çözeltiye çözünmeyen lipofilik bileşikler olarak kabul edilmektedir. Midede lipid ve safra bileşenleri karışarak misellerin yapısına geçerler ve enterositlerin apikal yüzeyine taşınırlar. Kapsüllenmiş karotenoid sayısı, karotenoidin polaritesi ve misellerin lipid bileşimi ve doygunluğundan etkilenirler. Son çalışmalar moleküler geometrinin polariteden daha önemli sayılabileceğini göstermektedir. Karotenoid çeşitlerinden likopen, lutein, zeaksantin emilim öncesinde bozulmaz veya oksidatif bölünmeye uğrayabilir. Aynı zamanda, lutein ve zeaksantin esterleri emilmeden önce bağırsak lümeninde lipaz tarafından hidrolize edilir (Rodríguez-Concepción et al., 2018).

Yapılan çalışmalarda beta-karotenin emiliminde %3 ila % 80 arasında değişiklik olabileceği gösterilmektedir. Yapılan çalışmalarda beta-karotenin emiliminde %3 ila %80 arasında değişiklik olabileceği gösterilmektedir (van Lieshout, West, & van Breemen, 2003). Karotenoidler, taşıyıcı proteinlere bağlanmadan önce vücutta enterositler tarafından pasif difüzyon veya reseptör

destekli taşıma yolu ile emilirler. Vücuda alınan karotenoidlerin en az %40'ı metabolik süreçler esnasında değişime uğramazlar (Castenmiller, 1998). Karotenoidlerin biyokimyasal reaksiyonları sonucu üretilen retinoidlerin hücrel ve nükleer reseptörleri bulunur. Bu bileşikler lef sistemine salgılanmak için şilomikronlara verilir. HDL yolu, polar metabolit olan apokarotenoidleri ve ksantofilleri salgılamak için kullanır. Aynı zamanda, bazı karotenoidler, büyük ölçüde in vivo bilinmeyen farklı metabolik yollara da sokulur (Niesor et al., 2014). Oksijene sahip olan likopenler, in vivo oksidasyonunun yan ürünü sonucunda doğal fizyolojik etkilere sahip olabilir (Yokota et al., 2003).

Diğer karotenoidler gibi likopen de besin alımından sonra yağ asitleri ve safra asitleriyle miçel oluşturur ve duodenuma salınır. Likopen içeren hidrofobik miseller sindirilmek üzere pasif difüzyonla ince bağırsaktaki şilomikronlara paketlenir. Likopen miktarının yarısını trans ve cis izomerleri oluştururken, β -karoten oksijenaz 2 (BCO2) tarafından eksantrik olarak parçalanarak yakın süreçte olumlu etkileri vurgulanan likopenoller, likopenoller ve likopenoik asitler ortaya çıkar (Arballo, Amengual, & Erdman, 2021). Aynı zamanda, gastrointestinal sistemdeki ışık, oksijen ve enzimler besin yoluyla alınmış likopenin biyoerişilebilirliğini ve biyoyararlanımını bozabilmektedir (During, Dawson, & Harrison, 2005). Literatür araştırmaları, nanokapsülün likopeni fiziksel dış etkilere ve vücuttaki sindirim sistemindeki enzim reaksiyonlarından korumak için potansiyel bir form olduğunu, biyoerişilebilirlik ve terapötik tedaviler için faydalı bir gıda takviye bileşeni olduğunu vurgulamaktadır (Anwar et al., 2022). Karotenoidlerin yarısından fazlası (likopen durumunda) kan plazmasında cis izomerleri şeklinde iken, besinlerde genellikle trans izomerleri şeklinde bulunur (Rowles & Erdman, 2020).

Bazı çalışmalar, likopen trans izomerinin cis izomerine kıyasla daha düşük biyoyararlanıma sahip olduğunu belirtmektedir. Bu durumun nedeni olarak cis izomerlerin kısa oluşu, düşük kümeleşme göstermeleri ve safra asidi miçel kısmında daha fazla çözündükleri söylenebilir. Likopen cis izomer formları bağırsak epitelinde seçici şekilde emilmelerinden dolayı dolaşımda yaygın şekilde bulunur (Unlu et al., 2007).

Oksijen içeren ksantofil ile hidrokarbon içeren karotenoidlerin lipoproteinler arasındaki dağılımı farklılık gösterebilir. Örneğin, daha az polar içeriğe sahip karotenlerin neredeyse %65 ile %75'i LDL ile ilişkili bir bağlantılıya sahip iken %15'ten azı HDL ile korelasyona sahiptir. Polar içeriği daha yüksek olan ksantofillerin neredeyse yarısından fazlasının HDL ile daha güçlü bir ilişkiye sahiptir (Romanchik, Morel, & Harrison, 1995).

4. Karotenoidlerin Etki mekanizması

Karotenoidler, kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi ile ilişkili olabilmektedir. Bitkisel besinlerden zengin bir diyet bileşimi, provitamin A potansiyeli olan karotenoidler temel mikro besinler olarak işlev görebilir (Burrows et al., 2015).

4.1. Pro- Vitamin A Fonksiyonu

β halkaları içeren karotenoidlerin fizyolojik açıdan potansiyel etkileri için provitamin A aktivitesi odak nokta olmuştur. Dünya çapında mikro besin ögesi ekliklerinden olan A vitamini eksikliği bir halk sağlığı sorunudur. Memelilerde, provitamin A karotenoidleri retinole ve *gen düzenlemesinde aktif rol oynayan 11- cis -retinal* ve retinoik asit gibi retinoidlere dönüştürülür (Grune et al., 2010). A vitamini, yaklaşık 700 genin düzenlenmesini sağlayan güçlü bir gen düzenleyicisidir. Aynı zamanda, memelilerde retinal görsel kromofor olduğu için A vitamini görme fonksiyonunda oldukça etkilidir. Buna ek olarak, A vitamini lipid metabolizması ve obezite üzerinde β -karoten ile birlikte rol oynamaktadır (Coronel, Pinos, & Amengual, 2019).

Gelişmekte olan ülkelerde özellikle yoksul ve kırsal alanlarda körlük ve/veya bağışıklık ile ilgili bozuklukları önlemek amacıyla A vitamini veya β -karoten takviyesinin uygulanması kolay olmayabilir. Şeker, yağ ve tahıl ürünleri gibi yaygın olarak kullanılan besinlerin içerisine A vitamini eklenebilir fakat bu besinlerin hedef kitleye ulaşması ve bireylerin zenginleştirilmiş besinleri istenilen miktarda tüketmesini sağlamak güç olabilir. Bireylere A vitamini ve β -karoten içeren besinleri tüketmeleri gerektiğini içeren eğitimler ve/veya bu besinlerin yetiştirilmesini sağlayan sürdürülebilir tarım programlarının uygulanması seçenekler arasındadır. Mesela, pek çok ülkede yaygın tüketilen havuç, portakal ve tatlı patates gibi karotenoidler açısından oldukça zengin olan ve özellikle yüksek miktarlarda β -karoten içeren çeşitli besinler yetiştirilmiştir.

Provitamin A içeriği artırılmış olan altın pirinç gibi içeriği zenginleştirilmiş ürünler, transgenik yöntemler kullanılarak üretilir fakat β -karoten'in günlük önerilen alımı konusunda henüz fikir birliği bulunmamaktadır. Ayrıca, karotenoidlerin biyoyararlanımı farklı bitki ve yağ miktarı açısından değişkenlik göstermektedir (Gurmu, Hussein, & Laing, 2014).

4.2. Göz Sağlığı

Gözlerin sürekli olarak ışığa ve oksijene maruz kalması, yüksek şiddette fototoksik ve oksidatif stres üretimine sebep olmaktadır. Özellikle

karotenoidlerin, göz fonksiyonları üzerinde ışık ve oksijenin zararını önlemek ve yaşa bağlı hücrel ve doku bozulmalarını engellemedeki rolünü değerlendirmek için pek çok çalışma yürütülmüştür (Koushan, Rusovici, Li, Ferguson, & Chalam, 2013). Kişilerde ksantofiller lutein, zeaksantin ve mezo-zeaksantin (luteinin metabolik bir ürünü) makula pigmenti olarak foveada ve retinanın iç pleksiform tabakasında birikir ve kısa dalga boylu yüksek yoğunluklu ışığın olumsuz etkilerine karşı retina zarını koruyarak görme keskinliğinde iyileştirme sağlar. Yapılan epidemiyolojik ve klinik araştırma verileri sonucunda, besinlerde bulunan ve diyetle alınan lutein ve zeaksantin yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD) riskini düşürmede önemli bir rolü olduğu kanıtlanmıştır (Black, Boehm, Edge, & Truscott, 2020; Arunkumar, Gorusupudi, & Bernstein, 2020).

Oksidatif stres, prematürite retinopati ve diyabetik retinopatinin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan prospektif çalışmalar; non-proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda serum lutein ve zeaksantin seviyelerinin sağlıklı kişilere kıyasla ciddi anlamda daha düşük olduğunu göstermiştir (Gong & Rubin, 2015).

4.3. Cilt Sağlığı

Karotenoid içeriği zengin olan bir beslenmenin hücrel hasar, erken cilt yaşlanması ve cilt kanserini engelleyebileceği bilinmektedir (Meinke et al., 2013). Özellikle beta-karoten, astaksantin, lutein, zeaksantin ve fukoksantin, güneş ışığının zararlı etkilerine karşı cilt koruyucu etkiler göstermektedir (Talero et al., 2015). Karotenoidlerin , güneşin UV ışığına bağlı zararlara karşı temel savunmayı artırarak cildi güneş yanıklarından koruması ve cilt özelliklerini iyileştirmesi nedeniyle kozmesötiklerde yaygın olarak kullanılmaktadır (Melendez-Martinez, Mapelli-Brahm, Stinco, 2018; Donoso et al., 2021). Karotenoidlerin esas etki mekanizması, tekli oksijen ve serbest radikallerle savaşımasıdır. Aynı zamanda, bu aktif bileşikler strese bağlı sinyalleşmeyi ayarlayarak iltihap gibi hücrel ve doku tepkilerini iyileştirir (Böhm, Edge & Truscott, 2012). 11 klinik çalışmanın sistematik incelemesi sonucunda, 2 ila 16 hafta boyunca 3 ila 6 mg/gün astaksantin takviyesinin cilt dokusunu, cilt görünümündeki kırışıklıkları ve nem içeriğini olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Ng et al., 2021).

4.4. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar dünyada başlıca hastalıkların ve ölüm faktörünün başında gelmektedir. Sigara içmek, yüksek kolesterol ve kan basıncına sahip olmak koroner hastalıklar için önemli risk faktörleridir. Kan atardamarlarının

hasar görmesi ve yeniden şekillenmesi sonucu oluşup kan akışının engellenmesine neden olan Ateroskleroz, kalbi ve beyni etkileyen kardiyovasküler hastalıkların en çok görülme nedenidir (Shanely et al., 2020). Yapılan pek çok klinik çalışmada karotenoidlerin antioksidan özelliklerini ve bunların koroner arter hastalığı riskiyle ilişkisi incelenmiştir (He & Zuo, 2015). Hipertansiyon hastalığının başlıca nedenleri arasında inme, kalp krizi, böbrek yetmezliği gibi hastalıklar yer almaktadır. Karotenoidler arasında likopenin sistolik kan basıncı 130 mmHg olan bireylerde önemli ölçüde düşürdüğü belirtilmektedir (Asbaghi et al., 2022). Benzer şekilde, yapılan bilimsel çalışmalarda daha fazla karotenoid alımı ile kardiyovasküler hastalık riskinin azalması arasında olumlu ilişkiler gösterilmiştir (Cheng et al., 2019).

Kalp koruyucu bir besin takviyesi olan likopenin kardiyovasküler hastalıkları engelleme üzerindeki etkisi epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmektedir. Likopen, ateroskleroz ile ilişkili olan güçlü oksidanların bazılarını yok edebilir ve kolesterolün oksidasyonunu azaltabilir. Likopen takviyesi, kandaki likopen düzeylerini artırır, oksidatif stres seviyelerini düşürür ve antioksidan durumunu iyileştirir (Przybylska, 2020). Epidemiyolojik ve insan müdahale çalışmalarından elde edilen çelişkili verilerin de mevcut olmasına rağmen likopen, hayvan çalışmalarında serum kolesterolünü düşüren, *in vitro* güçlü antioksidan aktivite gösteren bir karotenoid çeşididir (Böhm, 2012; Müller, Caris-Veyrat, Lowe & Böhm 2016).

Karotenoid çeşitlerinden luteinin de kardiyovasküler hastalıklar üzerinde etkili olabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır: genellikle gözlemsel çalışmaları içeren bir meta-analizde diyetle fazla karotenoid alımının koroner kalp hastalığı ve felç riskinin daha düşük olması sonucuna varılmıştır (Leermakers et al., 2016).

4.5. Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet, yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterize olan kronik bir metabolik hastalıktır.

Bu hastalık aynı zamanda kardiyovasküler sistem başta olmak üzere böbreklere ve solunum sistemleri gibi diğer sistemlere de ciddi hasar verir. Meyve ve sebze ağırlıklı zengin bir diyetin benimsendiği sağlıklı bir yaşam tarzı, glisemik indeks kontrolü ve diyabetin önlenmesi için büyük önem taşır. Yapılan son meta-analiz çalışmalarında, besin alımları ve dolaşımdaki karotenoid konsantrasyonları ile diyabet riski arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Bunun sonucunda, diyetle yüksek miktarda sebze ve meyvenin alınmasıyla dolaşımdaki

toplam karotenoid konsantrasyonlarının (özellikle β -karoten) diyabet riskini azalttığı ve açlık kan şekerini düşürücü bir etki gösterdiği görülmüştür. Olumlu sonuçları olmasına rağmen nedenselliği doğrulamak için diyabetin önlenmesinde karotenoidlerin etkilerinin daha fazla araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (Inoue et al., 2023; Jiang et al., 2021).

4.6. Kanser

Karotenoidler, kanser gelişimini ve yayılmasını yavaşlatmada etkin rol oynayabilmektedir (Fakhri, Abbaszadeh, Dargahi & Jorjani, 2018). Oksidatif stres, kanserlerin başlangıcı ve ilerlemesine neden olan bir faktördür. Bunu DNA mutasyonlarını arttırarak, DNA'ya hasar vererek, gen değişikliği yaparak ve hücre proliferasyonuna neden olarak yapar. Karotenoidlerin ise pek çok kanser çeşidine özellikle meme, prostat, melanom ve ürogenital kanserine karşı koruma sağlayabileceği belirtilmektedir (Mileo & Miccadei, 2016).

Karotenoid alımı ile prostat kanseri riski arasında pek çok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Araştırmaların sonucuna göre karotenoidlerin cis-likopenin artan biyoyararlanımı nedeniyle kanseri engelleyici bir aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Chen et al., 2015). Kanser üzerindeki olumlu etki mekanizması ise hücreler arası boşluk bağlantıları iletişiminin uyarılmasıdır: β -karoten, kantaksantin ve lutein, hücreler arası boşluk bağlantısı iletişimini etkili bir şekilde indükleyebilirken; α -karoten ve likopenin etkisi daha zayıftır (Basu, Del Vacchio, Flider & Orthoefer, 2001). Karotenoidler arasında, likopenin kanserin hızlı bir şekilde ilerlemesini engelleyebilecek güçlü etkilere sahip olduğunu söylemek mümkün (Woodside, McGrath, Lyner & McKinley, 2015). Melanom, yüksek metastatik potansiyeli ve hızlı ilerlemesi nedeniyle en kötü prognoza sahip olan bir cilt kanseri çeşididir. Karotenoidlerin bu hastalığı önlemedeki yararlı etkileri büyüktür. Özellikle, likopenin belirgin bir kanser önleyici aktiviteye sahip olduğu araştırmalar ile ortaya konmuştur. Bu etkinin ise apoptoz, hücre döngüsü dinamikleri ve/veya in vivo hareketlerinin hücresele antioksidanlar olarak etkili bir modülatör rolü üzerinden gerçekleştirdiği söylenebilir (Zhang, Chu & Liu, 2014).

5. Sonuçlar

Karotenoidler, meyve ve sebzelerde bulunan antioksidan bileşiklerdir. Ancak, hayvansal kaynaklı yiyeceklere alternatif kaynak olan makroalgler ve böceklerde de karotenoidlerin bulunması son zamanlarda gündemde yer almaktadır. Besinlerde bulunan biyoaktif bileşiklerin içeriğinin yanı sıra, karotenoidlerin biyoyararlanımları vücuttaki faydalı işlevler için oldukça önemlidir. Bu

yararlanım farklı besinler ve fitokimyasalların varlığından güçlü bir şekilde etkilenir. Epidemiyolojik çalışmalar ve klinik denemeler, karotenoidlerin birçok kronik hastalığın, özellikle bazı kanser türleri ve kardiyovasküler hastalıklar ile göz ve cilt hastalıklarının önlenmesi ve tedavisindeki etkinliğini değerlendirmiştir. Karotenoid alımı oksidatif stresi azaltarak kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik bozukluklar, tip 2 diyabet ve çeşitli kanser türleri dahil olmak üzere diğer kronik hastalıkların risklerini düşürmeyi sağlar. Karotenoidlerin antioksidan ilişkisi, serbest radikalleri ve tekli oksijeni temizleme yetenekleriyle bağlantılıdır. Antioksidan ve sağlık ilişkisinin yanında karotenoidler aynı zamanda doğal pigmentler olup kozmetik yararlar da sağlayabilirler. Güncel araştırmalar besinlerden veya besin takviyelerinden gelen karotenoidlerin biyoyararlanımını ve metabolizmasını incelemeye odaklanmıştır. Geniş uygulama alanları nedeniyle büyük ilgi duyulan karotenoidler çok sayıda klinik çalışmanın konusu olmuştur ve etkinliğinin öneminin anlaşılması açısından olmaya da devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- Milani, A., Basirnejad, M., Shahbazi, S., Bolhassani, A. (2017). Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment, *Br. J. Pharmacol.* (174) 1290-1324.
- Álvarez, R., Vaz, B.N., H. Gronemeyer, H., Lera, A.N.R. (2013). Functions, therapeutic applications, and synthesis of retinoids and carotenoids. *Chem. Rev.* (114) 1–125.
- Anwar, U., Alam, M., Khatun, M., Arif, U., & Alam, M. (2022). Recent trend of nanotechnology applications to improve bio-accessibility of lycopene by nanocarrier: A review. *Journal of Food Chemistry and Nanotechnology*, 8, 162–180.
- Arballo, J., Amengual, J., & Erdman, J. W. Jr. (2021). Lycopene: A critical review of digestion, absorption, metabolism, and excretion. *Antioxidants*, 10(3), 342. <https://doi.org/10.3390/antiox10030342>
- Arballo, J., Amengual, J., & Erdman, J. W. Jr. (2021). Lycopene: A critical review of digestion, absorption, metabolism, and excretion. *Antioxidants*, 10(3), 342. <https://doi.org/10.3390/antiox10030342>
- Arunkumar, R., Gorusupudi, A., & Bernstein, P. S. (2020). The macular carotenoids: A biochemical overview. *Biochimica et Biophysica Acta: Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1865, 158617. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158617>
- Asbaghi, O., Nazarian, B., Naeini, F., Kaviani, M., Moradi, S., Askari, G., & Ashtary-Larky, D. (2022). Lycopene supplementation and blood pressure: Systematic review and meta-analyses of randomized trials. *Journal of Herbal Medicine*, 31, 100521. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2022.100521>
- Baiano, A. (2020). Edible insects: An overview on nutritional characteristics, safety, farming, production technologies, regulatory framework, and socio-economic and ethical implications. *Trends in Food Science & Technology*, 100, 35–50. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.03.013>
- Basu, H. N., Del Vacchio, A., Flider, F., & Orthoefer, F. T. (2001). Nutritional and potential disease prevention properties of carotenoids. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 78, 665–675. <https://doi.org/10.1007/s11746-001-0210-2>
- Beltran, J. C. M., & Stange, C. (2016). Apocarotenoids: A new carotenoid-derived pathway. In *Carotenoids in nature: Biosynthesis, regulation and function* (pp. 239–272). Springer.

- Bernaerts, T.M., Verstreken, H., Dejonghe, C., Gheysen, L., Foubert, I., Grauwet, T., Van Loey, A.M. (2020). Cell disruption of *Nannochloropsis* sp. improves in vitro bioaccessibility of carotenoids and ω 3-LC-PUFA. *J. Funct. Foods*, (65), 103770.
- Black, H. S., Boehm, F., Edge, R., & Truscott, T. G. (2020). The benefits and risks of certain dietary carotenoids that exhibit both anti- and pro-oxidative mechanisms—A comprehensive review. *Antioxidants*, 9(3), 264. <https://doi.org/10.3390/antiox9030264>
- Böhm, F., Edge, R., & Truscott, T. G. (2012). Interactions of dietary carotenoids with singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) and free radicals: Potential effects for human health. *Acta Biochimica Polonica*, 59(1), 27–30.
- Böhm, V. (2012). Lycopene and heart health. *Molecular Nutrition & Food Research*, 56(2), 296–303. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100642>
- Burrows, T. L., Williams, R., Rollo, M., & et al. (2015). Plasma carotenoid levels as biomarkers of dietary carotenoid consumption: A systematic review of the validation studies. *Journal of Nutrition and Intermediate Metabolism*, 2, 15–64.
- Pénicaud, C., Achir, N., Dhuique-Mayer, C., Dornier, M., Bohuon, P. (2011). Degradation of β carotene during fruit and vegetable processing or storage: reaction mechanisms and kinetic aspects: a review, *Fruits* (66) 417–440.
- Castenmiller, C. A. M., & West, C. E. (1998). Bioavailability and bioconversion of carotenoids. *Annual Review of Nutrition*, 18, 19–38. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.18.1.19>
- Chacón-Ordóñez, T., Carle, R., & Schweiggert, R. (2019). Bioaccessibility of carotenoids from plant and animal foods. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99(7), 3220–3239.
- Chandler, L. A., & Schwartz, S. J. (1988). Isomerization and losses of trans- β -carotene in sweet potatoes as affected by processing treatments. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 36(1), 129–133.
- Chen, P., Zhang, W., Wang, X., et al. (2015). Lycopene and risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 94(40), e1260. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001260>
- Cheng, H. M., Koutsidis, G., Lodge, J. K., Ashor, A. W., Siervo, M., & Lara, J. (2019). Lycopene and tomato and risk of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(1), 141–158. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1397392>

- Coronel, J., Pinos, I., & Amengual, J. (2019). Beta-carotene in obesity research: Technical considerations and current status of the field. *Nutrients*, 11(4), 842. <https://doi.org/10.3390/nu11040842>
- Crupi, P., Preedy, V. R., & Antonacci, D. (2012). HPLC-DAD-MS (ESI+) determination of carotenoids in fruit. In V. R. Preedy (Ed.), *Vitamin A and carotenoids* (pp. 282–302). Royal Society of Chemistry, London, UK.
- Delgado-Vargas, F., Jiménez, A., Paredes-López, O. (2000). Natural pigments: carotenoids, anthocyanins, and betalains—characteristics, biosynthesis, processing, and stability, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* (40), 173–289.
- Dias, M. G., Olmedilla-Alonso, B., Hornero-Méndez, D., Mercadante, A. Z., Osorio, C., Vargas-Murga, L., & Meléndez-Martínez, A. J. (2018). Comprehensive database of carotenoid contents in Ibero-American foods: A valuable tool in the context of functional foods and the establishment of recommended intakes of bioactives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(21), 5055–5107.
- Donoso, A., Gonzalez-Duran, J., Muñoz, A. A., Gonzalez, P. A., & Agurto-Muñoz, C. (2021). Therapeutic uses of natural astaxanthin: An evidence-based review focused on human clinical trials. *Pharmacology Research*, 166, 105479. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105479>
- During, A., Dawson, H. D., & Harrison, E. H. (2005). Carotenoid transport is decreased and expression of the lipid transporters SR-BI, NPC1L1, and ABCA1 is downregulated in Caco-2 cells treated with ezetimibe. *Journal of Nutrition*, 135(10), 2305–2312. <https://doi.org/10.1093/jn/135.10.2305>
- Dzomeku, B. M., Wald, J. P., Wünsche, J. N., Nohr, D., & Biesalski, H. K. (2020). Climate change enhanced carotenoid pro-vitamin A levels of selected plantain cultivars. *Plants*, 9(4), 541.
- Eggersdorfer, M., & Wyss, A. (2018). Carotenoids in human nutrition and health. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 652, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.06.001>
- Fakhri, S., Abbaszadeh, F., Dargahi, L., & Jorjani, M. (2018). Astaksantin: Biyolojik aktiviteleri ve sağlık yararları üzerine mekanik bir inceleme. *Pharmacological Research*, 136, 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.011>
- Gong, X., & Rubin, L. P. (2015). Role of macular xanthophylls in prevention of common neovascular retinopathies: Retinopathy of prematurity and diabetic retinopathy. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 572, 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.03.005>

- Grune, T., Lietz, G., Palou, A., Ross, A. C., Stahl, W., Tang, G., & et al. (2010). Beta-carotene is an important vitamin A source for humans. *Nutrition*, 140, 2268S–2285S.
- Gurmu, F., Hussein, S., & Laing, M. (2014). The potential of orange-fleshed sweet potato to prevent vitamin A deficiency in Africa. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 84(1), 65–78.
- Harrison, E. H., & Curley, R. W. (2016). Carotenoids and retinoids: Nomenclature, chemistry, and analysis. In *The biochemistry of retinoid signaling II: The physiology of vitamin A-uptake, transport, metabolism and signaling* (pp. 1–19). Springer.
- Harrison, E. H., & Curley, R. W. Jr. (2016). Carotenoids and retinoids: Nomenclature, chemistry, and analysis. In *Sub-cellular biochemistry*, 81 (pp. 1–19). https://doi.org/10.1007/978-94-024-0945-1_1
- He, F., & Zuo, L. (2015). Redox roles of reactive oxygen species in cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(11), 27770–27780. <https://doi.org/10.3390/ijms161126048>
- Hidalgo, A., Brandolini, A., & Pompei, C. (2010). Carotenoids evolution during pasta, bread and water biscuit preparation from wheat flours. *Food Chemistry*, 121(3), 746–751. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.01.052>
- Inoue, T., Yoshida, K., Sasaki, E., Aizawa, K., & Kamioka, H. (2023). Effect of lycopene intake on the fasting blood glucose level: A systematic review with meta-analysis. *Nutrients*, 15(1), 122. <https://doi.org/10.3390/nu15010122>
- J.P. Zimmer, J.P., Hammond B.R. (2007). Possible influences of lutein and zeaxanthin on the developing retina, *Clin. Ophthalmol.* (1) 25-35.
- Jiang, Y. W., Sun, Z. H., Tong, W. W., Yang, K., Guo, K. Q., Liu, G., & Pan, A. (2021). Dietary intake and circulating concentrations of carotenoids and risk of type 2 diabetes: A dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Advances in Nutrition*, 12(6), 1723–1733. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa179>
- Kiokias, S., Proestos, C., Varzakas, T.A. (2016). Review of the structure, biosynthesis, absorption of carotenoids-analysis and properties of their common natural extracts. *Curr. Res. Nutr. Food Sci. J.* (4), 25–37.
- Koushan, K., Rusovici, R., Li, W., Ferguson, L. R., & Chalam, K. V. (2013). The role of lutein in eye-related disease. *Nutrients*, 5(5), 1823–1839. <https://doi.org/10.3390/nu5051823>

- Leermakers, E. T., Darweesh, S. K., Baena, C. P., Moreira, E. M., Melo van Lent, D., Tielemans, M. J., Muka, T., Vitezova, A., Chowdhury, R., Bramer, W. M., & et al. (2016). The effects of lutein on cardiometabolic health across the life course: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 103(2), 481–494. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.113132>
- Lopez, A., Javier, G. A., Fenoll, J., Hellín, P., & Flores, P. (2014). Chemical composition and antioxidant capacity of lettuce: Comparative study of regular-sized (Romaine) and baby-sized (Little Gem and Mini Romaine) types. *Journal of Food Composition and Analysis*, 33, 39–48.
- Maurer, M. M., Mein, J. R., Chaudhuri, S. K., & Constant, H. L. (2014). An improved UHPLC-UV method for separation and quantification of carotenoids in vegetable crops. *Food Chemistry*, 165, 475–482.
- Meinke, M. C., Friedrich, A., Tscherch, K., & et al. (2013). Influence of dietary carotenoids on radical scavenging capacity of the skin and skin lipids. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 84, 365–373. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.05.004>
- Meléndez-Martínez, A. J., Böhm, V., Borge, G. I. A., Cano, M. P., Fikselová, M., Gruskiene, R., Lavelli, V., Loizzo, M. R., Mandić, A. I., Brahm, P. M., & et al. (2021). Carotenoids: Considerations for their use in functional foods, nutraceuticals, nutricosmetics, supplements, botanicals, and novel foods in the context of sustainability, circular economy, and climate change. *Annual Review of Food Science and Technology*, 12, 433–460.
- Meléndez-Martínez, A. J., Mandić, A. I., Bantis, F., Böhm, V., Borge, G. I., Brnčić, M., Bysted, A., Cano, M. P., Dias, M. G., Elgersma, A., & et al. (2022). A comprehensive review on carotenoids in foods and feeds: Status quo, applications, patents, and research needs. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(11), 1999–2049.
- Meléndez-Martínez, A. J., Mandić, A. I., Bantis, F., Böhm, V., Borge, G. I., Brnčić, M., Bysted, A., Cano, M. P., Dias, M. G., Elgersma, A., & et al. (2022). A comprehensive review on carotenoids in foods and feeds: Status quo, applications, patents, and research needs. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(11), 1999–2049. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1986850>
- Meléndez-Martínez, A. J., Mapelli-Brahm, P., & Stinco, C. M. (2018). The colourless carotenoids phytoene and phytofluene: From dietary sources to their usefulness for the functional foods and nutricosmetics industries. *Journal of Food Composition and Analysis*, 67, 91–103. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2018.01.009>

- Mileo, A. M., & Miccadei, S. (2016). Polyphenols as modulator of oxidative stress in cancer disease: New therapeutic strategies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, Article 6475624. <https://doi.org/10.1155/2016/6475624>
- Moran, N. E., Mohn, E. S., Hason, N., Erdman, J. W., & Johnson, E. J. (2018). Intrinsic and extrinsic factors impacting absorption, metabolism, and health effects of dietary carotenoids. *Advances in Nutrition*, 9(5), 465–492.
- Müller, L., Caris-Veyrat, C., Lowe, G., & Böhm, V. (2016). Lycopene and its antioxidant role in the prevention of cardiovascular diseases—a critical review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(11), 1868–1879. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.1002725>
- Ng, Q. X., De Deyn, M., Loke, W., Foo, N. X., Chan, H. W., & Yeo, W. S. (2021). Effects of astaxanthin supplementation on skin health: A systematic review of clinical studies. *Journal of Dietary Supplements*, 18(2), 169–182. <https://doi.org/10.1080/19390211.2020.1763962>
- Niesor, E., Chaput, J. L., Mary, A., Staempfli, A., Topp, A., Stauffer, H., Wang, A., & Durrwell, A. (2014). Effect of compounds affecting ABCA1 expression and CETP activity on the HDL pathway involved in intestinal absorption of lutein and zeaxanthin. *Lipids*, 49(12), 1233–1243. <https://doi.org/10.1007/s11745-014-3958-8>
- Noziere, P., Graulet, B., Lucas, A., Martin, B., Grolier, P., & Doreau, M. (2006). Carotenoids for ruminants: From forages to dairy products. *Animal Feed Science and Technology*, 131(3-4), 418–450. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2006.03.006>
- Oliver, J., & Palou, A. (2000). Chromatographic determination of carotenoids in foods. *Journal of Chromatography A*, 881(1-2), 543–555.
- Omoni, A. O., & Aluko, E. (2005). The anticarcinogenic and anti-atherogenic effects of lycopene: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 16(8), 344–350.
- Perez Fernández, V., Ventura, S., Tomai, P., Curini, R., & Gentili, A. (2017). Determination of target fat-soluble micronutrients in rainbow trout's muscle and liver tissues by liquid chromatography with diode array-tandem mass spectrometry detection. *Electrophoresis*, 38(5), 886–896. <https://doi.org/10.1002/elps.201600464>
- Pertuzatti, P. B., Sganzerla, M., Jacques, A. C., Barcia, M. T., & Zambiazzi, R. C. (2015). Carotenoids, tocopherols and ascorbic acid content in yellow passion fruit (*Passiflora edulis*) grown under different cultivation systems. *LWT* -

Food Science and Technology, 64(1), 259–263. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.05.031>

- Pop, R. M., Weesepeol, Y., Socaciu, C., Pintea, A., Vincken, J.-P., & Gruppen, H. (2014). Carotenoid composition of berries and leaves from six Romanian sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) varieties. *Food Chemistry*, 147, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.09.083>
- Przybylska, S. (2020). Lycopene—A bioactive carotenoid offering multiple health benefits: A review. *International Journal of Food Science and Technology*, 55(1), 11–32.
- Przybylska, S. (2020). Lycopene—a bioactive carotenoid offering multiple health benefits: A review. *International Journal of Food Science & Technology*, 55(1), 11–32. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14289>
- R. Woutersen, R., Wolterbeek, A., Appel, M., Berg, H.V.D., Goldbohm, R., Feron, V. (1999). Safety evaluation of synthetic β -carotene. *Crit. Rev. Toxicol.* (29) 515–542.
- Rao, A. V., & Rao, L. G. (2007). Carotenoids and human health. *Pharmacological Research*, 55(3), 207–216.
- Reif, C., Arrigoni, E., Schärer, H., Nyström, L., & Hurrell, R. F. (2013). Carotenoid database of commonly eaten Swiss vegetables and their estimated contribution to carotenoid intake. *Journal of Food Composition and Analysis*, 29, 64–72.
- Riso, P., Brusamolino, A., Moro, M., & Porrini, M. (2009). Absorption of bioactive compounds from steamed broccoli and their effect on plasma glutathione S-transferase activity. *International Journal of Food Science and Nutrition*, 60(1), 56–71.
- Rodriguez-Concepcion, M., Avalos, J., Bonet, M. L., Boronat, A., Gomez-Gomez, L., Hornero Mendez, D., Limon, M. C., Meléndez-Martínez, A. J., Olmedilla-Alonso, B., Palou, A., Ribot, J., Rodrigo, M. J., Zacarias, L., & Zhu, C. (2018). A global perspective on carotenoids: Metabolism, biotechnology, and benefits for nutrition and health. *Progress in Lipid Research*, 70, 62–93. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2018.04.004>
- Romanchik, J. E., Morel, D. W., & Harrison, E. H. (1995). Distributions of carotenoids and alpha-tocopherol among lipoproteins do not change when human plasma is incubated in vitro. *The Journal of Nutrition*, 125(10), 2610–2617. <https://doi.org/10.1093/jn/125.10.2610>
- Rowles 3rd, J. L., & Erdman Jr., J. W. (2020). Carotenoids and their role in cancer prevention. *Biochimica et Biophysica Acta: Molecular and Cell Biology of*

- Shanely, R. A., Zwetsloot, J. J., Jurrissen, T. J., Hannan, L. C., Zwetsloot, K. A., Needle, A. R., & Perkins-Veazie, P. (2020). Daily watermelon consumption decreases plasma sVCAM-1 levels in overweight and obese postmenopausal women. *Nutrition Research*, 76, 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.05.001>
- Talero, E., García-Mauriño, S., Ávila-Román, J., & et al. (2015). Bioactive compounds isolated from microalgae in chronic inflammation and cancer. *Marine Drugs*, 13(10), 6152–6209. <https://doi.org/10.3390/md13106152>
- Tang, G. (2010). Bioconversion of dietary provitamin A carotenoids to vitamin A in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(5), 1468S–1473. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28674G>
- Unlu, N. Z., Bohn, T., Francis, D. M., Nagaraja, H. N., Clinton, S. K., & Schwartz, S. J. (2007). Lycopene from heat-induced cis-isomer-rich tomato sauce is more bioavailable than from all-trans-rich tomato sauce in human subjects. *The British Journal of Nutrition*, 98(1), 140–146. <https://doi.org/10.1017/S0007114507685201>
- Van Lieshout, M., West, C. E., & van Breemen, R. B. (2003). Isotopic tracer techniques for studying the bioavailability and bioefficacy of dietary carotenoids, particularly beta-carotene, in humans: A review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(1), 12–28. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.1.12>
- Veberic, R., Jurhar, J., Mikulic-Petkovsek, M., Stampar, F., & Schmitzer, V. (2010). Comparative study of primary and secondary metabolites in 11 cultivars of persimmon fruit (*Diospyros kaki* L.). *Food Chemistry*, 119(2), 477–483. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.06.044>
- Woodside, J. V., McGrath, A. J., Lyner, N., & McKinley, M. C. (2015). Carotenoids and health in older people. *Maturitas*, 80, 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.008>
- Xavier, A. A., & Pérez-Gálvez, A. (2016). Carotenoids as a source of antioxidants in the diet. In *Sub-cellular biochemistry*, 79 (pp. 359–375). https://doi.org/10.1007/978-3-319-39126-7_14
- Yokota, T., Etoh, H., Oshima, S., Hayakawa, K., & Ishiguro, Y. (2003). Oxygenated lycopene and dehydrated lutein in tomato puree. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 67(12), 2644–2647. <https://doi.org/10.1271/bbb.67.2644>

- Zhang, Y. P., Chu, R. X., & Liu, H. (2014). Vitamin A intake and risk of melanoma: A meta-analysis. *PLoS ONE*, 9(6), e102527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102527>
- Zhou, W., Niu, Y., Ding, X., Zhao, S., Li, Y., Fan, G., & Liao, K. (2020). Analysis of carotenoid content and diversity in apricots (*Prunus armeniaca* L.) grown in China. *Food Chemistry*, 330, 127223. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127223>

BÖLÜM 5

Öğün Yerine Geçen Ürünlerin Vücut Ağırlığı ve Davranış Değişikliği Üzerine Etkisi

Ali İleri¹ & Gözde Ede İleri²

¹ Dyt. , Çankırı Merkez Toplum Sağlığı Merkezi Sağlıklı Beslenme Danışmanlığı,
ORCID: 0000-0002-8435-568X

² Dr. Öğr. Üyesi, Çankırı Karatekin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
ORCID: 0000-0002-0702-0878

GİRİŞ

Obezite morbidite, mortalite ve sağlık hizmeti maliyetlerini arttırmaktadır (Abdelaal vd., 2017). Bu sürece neden olan faktörler arasında gıda güvencesizliği oranlarının yüksek olması, yağ, şeker oranı ve enerji yoğunluğu yüksek olan besinlerin daha fazla tüketilmesi ve fiziksel aktiviteye elverişli ortamlara sınırlı erişim olduğu belirtilmiştir (Dhurandhar, 2016; Hill-Briggs vd., 2020). Abdominal obezite ve insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklara ve morbiditeye neden olan metabolik sendrom için risk faktörleri olarak bilinmektedir (Liang vd., 2023).

Ağırlık kontrolü sürecinde bir ya da iki öğün için besin gereksinimlerini karşılamak üzere formüle edilen öğün yerine geçen ürünler, sıvı karışımlar, enerji barları, tozlar ve önceden paketlenmiş yemekler gibi özel olarak işlenmiş enerji miktarı belirlenmiş gıda ürünleri olarak tanımlanmaktadır (Chen vd., 2024). Bu ürünler bir öğün yerine tüketilebilmekte, porsiyon kontrolü bulunmakta ve hızlı ağırlık kaybı vaat etmektedir. İlk zamanlarda üretilen öğün yerine geçen ürünler tadı tüketime uygun olmadığı için beslenme planına uyumunun düşük olduğu düşünülmekteydi. Günümüzde öğün yerine geçen ürünler tat ve uygulama şekli bakımından önemli ölçüde daha ilgi çekici hale gelmiştir (Hartmann vd., 2016).

Düşük ve çok düşük enerjili öğün yerine geçen ürünlerin hafif şişman ve obez bireylerde ağırlık kaybını destekleyebileceği rapor edilmiştir (Parretti vd., 2016; Hamdy ve Zwiefelhofer, 2010). Bu ürünleri kullanan katılımcıların kullanım ve hazırlama kolaylığı nedenleriyle tercih ettiği belirlenmiştir. Ayrıca, katılımcılar bireysel beslenme ve fiziksel aktivite planı uygulamanın zorluğuna karşı bu ürünlerin ağırlık kaybını hızlı ve kolay olarak sağladığını beyan etmiştir (McGill vd., 2021). Bu derlemede, öğün yerine geçen ürünlerin vücut ağırlığı üzerine etkisi güncel literatür bilgilerine göre incelenmiştir.

Öğün Yerine Geçen Ürünler

Öğün değiştirme yöntemi, ağırlık kaybını desteklemek yaşam tarzı müdahalesi olarak bilinmektedir. Bu yöntemde, bir veya iki geleneksel besin bazlı öğünü (kısmi) veya tüm öğünleri (toplam) porsiyon kontrolü sağlayarak, bar veya sıvı karışım ile değiştirmeyi içermektedir. Öğün değiştirme yöntemi, ürünlerin tüm veya belirli öğünlerde tüketildiği aktif ağırlık kaybı aşaması ve geleneksel yiyeceklerin tekrar tanıtıldığı ağırlık koruma aşaması olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır. Bu aşamalara genellikle hekim, diyetisyen ve/veya psikologdan oluşan disiplinler arası ekip tarafından sağlanan tıbbi izlem ve yaşam tarzı eğitimi eşlik etmektedir (Durbin vd., 2025).

Öğün değiştirme yöntemi ilk olarak kırk yıldan uzun süre önce, temel besin gereksinimlerini korurken hızlı ağırlık kaybını teşvik etmek için çok düşük enerjili diyetin (>800 kkal/gün) içeriği olarak ortaya çıkmıştır (Walls vd., 1989). Günümüzde, protein kalitesini ve besin ögesi takviyesini iyileştirmek için formüller geliştirilmiş ve bu da öğün yerine geçen ürünler besin ögesi içeriği bakımından yoğun düşük enerjili diyetin (1000-1200 kkal/gün) temel bileşeni olarak kullanılmaktadır. Hastalar, geleneksel gıda bazlı beslenme programı için belirli öğün yerine geçen ürünlerin maliyetinin doğal besinlere göre daha uygun olduğunu düşünebilmektedir. Ancak hastaların aile üyeleri için besin temelli beslenme programının yanı sıra bu ürünleri maliyeti daha yüksek olabilmektedir (Durbin vd., 2025).

Beslenme ve Diyetetik Akademisi, öğün değiştirme yöntemi etkili diyetle ilişkili ağırlık yönetimi stratejisi olarak desteklemektedir. Buna ek olarak, zenginleştirilmiş öğün değiştirme yöntemi kullanan hastalar, standart beslenme programı uygulayan hastalara göre vitamin ve mineral gereksinimini karşılayabileceğini belirtmiştir. Ayrıca, porsiyon kontrollü, besin ögeleri içeriği yeterli öğün ikamesi olarak bu yöntemin, karar verme yükünü ortadan kaldırdığını ve aşırı düzeyde enerji alımında yol açabilecek yiyecek çeşitliliğini ortadan kaldırdığını rapor etmiştir. Ancak, sınırlı karar verme ve yiyecek çeşitliliği, hastanın öğün yerine geçen ürünleri tüketmekten yorulmasına neden olabilmekte ve sosyal ortamlarda ya da başkaları için yemek hazırlarken oluşan besin tüketim isteği, bu yöntemle uyumu zorlaştırmaktadır. Buna ek olarak, hastaların bu yöntemden doğal besin içeren standart beslenme programına geçiş süreci konusunda endişeler devam etmektedir. Son olarak, barlar ve sıvı ürünler işlenmiş ürünler olması nedeniyle "tam besinler" olarak kabul edilmemektedir (Ashley vd., 2007; Annunziato vd., 2009).

Öğün Yerine Geçen Ürünlerin Kullanımı

Öğün yerine geçen ürünlerin kullanım durumu değerlendirildiğinde, Avustralya'da ağırlık yönetimi için hastaların ortalama %7'sine öğün değiştirme yöntemi uygulandığı rapor edilmiştir. Bu bulgular, ağırlık kontrolünde bu yöntemin entegre edilmesinde engeller olduğunu göstermektedir. Bu engeller arasında beslenme danışmanlığı sağlamak için eğitimin yetersiz olması ve birincil bakım ziyaretleri sırasında zaman eksikliği yer almaktadır (Maston vd., 2020). Bu nedenle, ilaç ya da cerrahi müdahaleyi önlemek veya ertelemek isteyen hastalar için etkili yaşam tarzı müdahalesi olarak öğün değiştirme yöntemi önerebilir. Son olarak, bariatrik cerrahi uygulanan hastalar için klinik uygulama kılavuzları, prosedür öncesi glisemik kontrol dahil olmak üzere eşlik eden

hastalıkları iyileştirmek için hastalara öğün yerine geçen ürünlerin yer aldığı tıbbi beslenme tedavisini önermektedir (Mechanick vd., 2020).

Vücut Ağırlığı Üzerine Etkisi

Mineraller ve vitaminlerle zenginleştirilmiş ticari olarak temin edilebilen ürünlerden oluşan öğün yerine geçen ürün kullanımı, günlük öğünlerin yerine kullanılan beslenme planlarını ve günde bir veya iki öğünün yerine kullanılan kısmi öğün değiştirme planlarını içermektedir. Yapılan sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasına göre, öğün yerine geçen düşük enerjili diyetlerin (1000-1500 kkal/gün) ağırlık kaybına etkisi doğal besinleri içeren düşük enerjili diyetlere göre daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Buna ek olarak, optimum ağırlık kaybı için günlük toplam enerji gereksiniminin %30-%60'ının öğün yerine geçen ürünlerden oluşması ile sağlandığı belirlenmiştir (Min, 2021). Obez bireylerde yapılan başka çalışmada, öğün yerine geçen ürünün (388 kkal) akşam öğünü yerine kullanımının vücut kompozisyonu ve metabolik parametreler üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Buna göre, on iki hafta sonucunda bireylerde vücut kompozisyonunda ve metabolik parametrelerde iyileşmeye katkıda bulunduğu belirtilmiştir (Guo vd., 2018).

Altı aylık öğün değiştirme planının vücut kompozisyonu, abdominal ve subkutan yağ miktarı üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada, katılımcılar iki gruba ayrılmıştır. Müdahale grubuna soya, yoğurt, bal karışımını içerek düşük enerjili beslenme planı (ilk 6 hafta boyunca 2 öğün, sonraki haftalarda 1 öğün) verilirken kontrol grubunda bireysel beslenme, fiziksel egzersiz ve motivasyon planı uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda, ağırlık ve beden kütle indeksi (BKİ) düzeyindeki azalma müdahale grubunda altı haftada daha fazla olduğu ancak altıncı ayda bu durumun kontrol grubunda daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Buna ek olarak, abdominal yağ azalmasının ve kan glukozunun düşmesinin kontrol grubunda daha fazla olduğu belirlenmiştir (König vd., 2015). Öğün yerine geçen yüksek proteinli, düşük glisemik indeksli ürünün leptini önemli düzeyde azalttığı rapor edilmiştir (Kempf vd., 2022). Öğün değiştirme planının uzun sürede (3 yıl) ağırlık yönetimine etkisinin incelendiği çalışmada, BKİ ve vücut yağının azalmasının altıncı ayda en fazla olduğu rapor edilmiştir. Ancak, vücut ağırlığı ve yağ kütlelerinde birinci yıldan üçüncü yıla kadar %5 oranında yükselme olduğu belirlenmiştir. Öğün yerine geçen ürünlerin BKİ>35 kg/m² olan bireylerin bir yıllık gözlem sürecinde motivasyonlarını korumalarını olumlu düzeyde etkilediği saptanmıştır (Kruschitz vd., 2017). Öğün değiştirme programının ağırlık kaybı ve koruma döneminden sonra obez bireylerde vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu, inflamasyon ve oksidatif stres parametreleri üzerine etkisinin

değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmada, öğün yerine geçen ürünleri kullanan bireylerin ağırlık koruma döneminde kaybettiği ağırlıktan daha fazla kazandığı rapor edilmiştir. Her iki grupta da 40. haftada biyokimyasal ve klinik göstergelerde iyileşmeler yaşandığı belirlenmiştir (Davis vd., 2010).

Menopoz sonrası dönemde olan obez kadınlarla yapılan çalışmada, günlük enerji gereksiniminin tamamen ya da belirli miktarının öğün yerine geçen ürünler kullanılarak ağırlık kaybına etkisi incelenmiştir. Her iki grupta da besin alımının azalması ile ağırlık kaybının olduğu belirlenmiştir (Pattinson vd., 2021). Obez kadınlarla yapılan başka çalışmada, günde iki kez öğün yerine geçen ürün kullanımının düşük enerjili beslenme programına göre ağırlık kaybında belirgin etkisinin olmadığı ancak mikro besin ögesi düzeylerini olumlu yönde etkilediği rapor edilmiştir. Buna göre, kısmi öğün değişimi planının mikro besin ögesi eksikliği olan obez bireyler için iyi alternatif olabileceği belirtilmiştir (Tovar, 2012). Gebelik öncesi dönemde hafif şişman ve obez kadınlarda kısmi öğün değiştirme planı uygulamasının ağırlık kaybına etkisini incelendiği çalışmada, müdahale grubunda günlük enerji gereksiniminin %30'undan daha az enerji içeren ve sıvı karışımlar ile protein oranı yüksek öğün uygulanırken kontrol grubunda standart beslenme programı ile fiziksel aktivite planlanmıştır. On haftanın sonucunda kısmi öğün değiştirme programı uygulayanların ağırlık kazanımı daha fazla ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı rapor edilmiştir. Buna ek olarak, standart beslenme programı uygulayan grupta ise bel çevresinin anlamlı düzeyde daha fazla azaldığı belirtilmiştir (Muirhead, 2021).

Davranış Değişikliği Üzerine Etkisi

Vücut ağırlığının uzun süreli kontrolünü iyileştirmek yaşam tarzı değişikliği içeren programlarda ağırlık kaybının sürdürülmesinde belirli zorluklar yaşanmaktadır. Bunlar arasında ilk olarak yiyecek ortamının (yüksek enerjili yiyeceklerin bulunması) ve yiyeceğin (porsiyon ve enerji yoğunluğu) iştah ve ağırlık yönetimini önemli düzeyde etkilemesi yer almaktadır. Buna göre, bireysel olarak yiyecek ortamlarının değiştirilmesinin tedavinin temel bileşeni olması gerektiği rapor edilmiştir. İkinci olarak, öz kontrol becerilerindeki değişimlerin (örn. öz izleme, uyaran kontrolü ve motivasyonu artırma) sürdürülebilir olmadığı ve uygulama sonucunda ağırlık kazanımının tekrarlanması yer almaktadır. Son olarak, obez bireyler çevredeki besinlere karşı hassas olduğu için yiyecek ortamlarında beslenme değişikliklerini sürdürülebilir ve doğrudan değiştiren yaklaşımları benimsemesi yer almaktadır (Jansen vd., 2008; Nederkoorn vd., 2010).

Ağırlık kaybının korunmasını kolaylaştırmak için öğün yerine geçen ürünlerin ve standart beslenme programının etkisini değerlendirmek için yapılan çalışmada, bireyler iki yıl takip sonucunda ağırlık kaybı yaşamıştır. Standart beslenme programı uygulayan ve öğün yerine geçen ürün kullanmayan gruptaki bireylerin ağırlık koruma aşamasında öğün yerine geçen ürün kullanan gruba göre anlamlı düzeyde daha az ağırlık kazandığı rapor edilmiştir. Buna göre, obezite için yaşam tarzı değişikliği programları sonucunda ağırlık kayıplarının uzun sürede korunduğu belirtilmiştir (Lowe, 2014).

Öğün yerine geçen ürünler vücut ağırlığını düzenlemek için kullanılmakta ancak bu ürünleri bireylerin yeme davranışını etkileme mekanizması bilinmemektedir. Bireylerin enerji yoğunluğu fazla beslenme örüntülerini tükettikten sonra telafi edici davranışları ve öğün yerine geçen ürünleri tüketimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmada, bu ürünlerin aşırı düzeyde enerji alımını telafi edebildiği rapor edilmiştir. Ayrıca, bireylerin ağırlığın yönetiminde temel bileşenlerden biri olan fiziksel aktivite yerine öğün yerine geçen düşük enerjili ürünlerin kullanımının daha kolay olduğunu beyan ettiği bildirilmiştir (Hartman vd., 2016).

Obezitenin davranışsal tedavisinde öz kontrol becerilerinde kalıcı iyileştirmeler elde etmede zorluklar yaşanmaktadır. Bireylerin çevresel faktörleri ağırlık kaybının uzun süreli kontrolünde uyumlu hale getirmesi önemlidir. Öğün yerine geçen ürünler, çevresel faktörleri kontrol altına almanın bir yöntemi olarak düşünülmektedir. Ağırlık kaybının ilk sürecinde ve ağırlık koruma döneminde porsiyon kontrolünün ve düşük enerjili öğün tüketiminin sağlanması bakımından uygulanabilir olması bakımından tercih edilmektedir (Durbin vd., 2025).

Sonuç ve Öneriler

Öğün yerine geçen ürünler ile planlanan öğün değiştirme yönteminde günlük enerji alımı azaltılarak ağırlık kaybını arttırılmaktadır. Bu ürünler porsiyon kontrollü olarak, besin öğelerini içeren öğün ikamesi olarak kullanıldığında, besin tercihiyle ilişkin karar verme aşamasını ortadan kaldırarak ve enerji yoğunluğu fazla besinlerin çeşitliliğini azaltarak ağırlık kaybını teşvik ettiği belirtilmiştir. Ancak, bu ürünlerin uzun süreli kullanımı sonucunda kaybedilen ağırlığın daha fazla olarak kazanıldığı rapor edilmiştir. Buna ek olarak, sosyal ortamlarda, aileye özgü yemek hazırlarken ve yeniden besin temelli standart beslenme programına geçişlerde yaşanan zorluklar nedeniyle olumsuz etkileri olduğu belirtilmiştir. Öğün yerine geçen ürünlerin işlenmiş ürünler olması nedeniyle uzun süreli olarak alımı yerine besin temelli standart beslenme programlarının sürdürülebilirlik kapsamında düzenlenerek uygulanması ağırlık kontrolünde yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Abdelaal, M., le Roux, C. W., & Docherty, N. G. (2017). Morbidity and mortality associated with obesity. *Annals of Translational Medicine*, 5(7), 161. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.107>.
- Annunziato, R. A., Timko, C. A., Crerand, C. E., Didie, E. R., Bellace, D. L., Phelan, S., Kerzhnerman, I., & Lowe, M. R. (2009). A randomized trial examining differential meal replacement adherence in a weight loss maintenance program after one-year follow-up. *Eating Behaviors*, 10(3), 176–183. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2009.05.003>.
- Ashley, J. M., Herzog, H., Clodfelter, S., Bovee, V., Schrage, J., & Pritsos, C. (2007). Nutrient adequacy during weight loss interventions: a randomized study in women comparing the dietary intake in a meal replacement group with a traditional food group. *Nutrition Journal*, 6, 12. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-6-12>.
- Chen, B., Hong, S., Wang, Y., Hu, Q., & Ma, D. (2024). Efficacy of meal replacement products on weight and glycolipid metabolism management: a 90-day randomized controlled trial in adults with obesity. *Nutrients*, 16(19), 3284. <https://doi.org/10.3390/nu16193284>.
- Davis, L. M., Coleman, C., Kiel, J., Rampolla, J., Hutchisen, T., Ford, L., Andersen, W. S., & Hanlon-Mitola, A. (2010). Efficacy of a meal replacement diet plan compared to a food-based diet plan after a period of weight loss and weight maintenance: a randomized controlled trial. *Nutrition Journal*, 9, 11. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-11>.
- Dhurandhar E. J. (2016). The food-insecurity obesity paradox: A resource scarcity hypothesis. *Physiology & Behavior*, 162, 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.04.025>.
- Durbin, C. G., Hutchison, A., Colecchi, T., Mulligan, J., Bodepudi, S., Zanni, M. V., & Anekwe, C. V. (2025). Meal replacement therapy for obesity and diabetes remission: efficacy assessment and considerations of barriers and facilitators to adherence among U.S. individuals with low economic resources. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 26(1), 113–124. <https://doi.org/10.1007/s11154-024-09925-6>.
- Guo, L., Xi, Y., Jin, W., Yuan, H., Qin, G., Chen, S., Zhang, L., Liu, Y., Cheng, X., Liu, W., & Yu, D. (2024). A 5:2 Intermittent fasting meal replacement diet and glycemic control for adults with diabetes: The early randomized clinical trial. *JAMA network open*, 7(6), e2416786. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.16786>.

- Hamdy, O., Zwiefelhofer, D. (2010). Weight management using a meal replacement strategy in type 2 diabetes. *Current diabetes reports*, 10(2), 159–164. <https://doi.org/10.1007/s11892-010-0103-9>.
- Hartmann, C., Keller, C., & Siegrist, M. (2016). Compensatory beliefs, nutrition knowledge and eating styles of users and non-users of meal replacement products. *Appetite*, 105, 775–781. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.07.013>.
- Hill-Briggs, F., Adler, N. E., Berkowitz, S. A., Chin, M. H., Gary-Webb, T. L., Navas-Acien, A., Thornton, P. L., & Haire-Joshu, D. (2020). Social determinants of health and diabetes: A scientific review. *Diabetes Care*, 44(1), 258–279. <https://doi.org/10.2337/dci20-0053>.
- Jansen, A., Vanreyten, A., van Balveren, T., Roefs, A., Nederkoorn, C., & Havermans, R. (2008). Negative affect and cue-induced overeating in non-eating disordered obesity. *Appetite*, 51(3), 556–562. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2008.04.009>.
- Kempf, K., Röhling, M., Banzer, W., Braumann, K. M., Halle, M., Schaller, N., McCarthy, D., Predel, H. G., Schenkenberger, I., Tan, S., Toplak, H., Martin, S., Berg, A., & Acoorh Study Group (2022). Early and strong leptin reduction is predictive for long-term weight loss during high-protein, low-glycaemic meal replacement-a subanalysis of the randomised-controlled ACOORH Trial. *Nutrients*, 14(12), 2537. <https://doi.org/10.3390/nu14122537>.
- König, D., Zdzienlik, D., Deibert, P., Berg, A., Gollhofer, A., & Büchert, M. (2015). Internal fat and cardiometabolic risk factors following a meal-replacement regimen vs. comprehensive lifestyle changes in obese subjects. *Nutrients*, 7(12), 9825–9833. <https://doi.org/10.3390/nu7125500>.
- Kruschitz, R., Wallner-Liebmann, S. J., Lothaller, H., Luger, M., Schindler, K., Hoppichler, F., & Ludvik, B. (2014). Evaluation of a meal replacement-based weight management program in primary care settings according to the actual European Clinical Practice Guidelines for the Management of Obesity in Adults. *Wiener klinische Wochenschrift*, 126(19-20), 598–603. <https://doi.org/10.1007/s00508-014-0585-6>.
- Liang, X., Or, B., Tsoi, M. F., Cheung, C. L., & Cheung, B. M. Y. (2023). Prevalence of metabolic syndrome in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 2011-18. *Postgraduate Medical Journal*, 99(1175), 985–992. <https://doi.org/10.1093/postmj/qgad008>.
- Lowe, M. R., Butryn, M. L., Thomas, J. G., & Coletta, M. (2014). Meal replacements, reduced energy density eating, and weight loss maintenance in primary care

- patients: a randomized controlled trial. *Obesity* (Silver Spring, Md.), 22(1), 94–100. <https://doi.org/10.1002/oby.20582>.
- Maston, G., Franklin, J., Gibson, A. A., Manson, E., Hocking, S., Sainsbury, A., & Markovic, T. P. (2020). Attitudes and approaches to use of meal replacement products among healthcare professionals in management of excess weight. *Behavioral Sciences* (Basel, Switzerland), 10(9), 136. <https://doi.org/10.3390/bs10090136>.
- McGill, B., Grunseit, A. C., Phongsavan, P., Harper, C., & O'Hara, B. J. (2021). Meal replacement soups and shakes: do they have a place in public health practice to manage weight loss?. *Public Health Research & Practice*, 31(1), 30012002. <https://doi.org/10.17061/phrp30012002>.
- Mechanick, J. I., Apovian, C., Brethauer, S., Timothy Garvey, W., Joffe, A. M., Kim, J., Kushner, R. F., Lindquist, R., Pessah-Pollack, R., Seger, J., Urman, R. D., Adams, S., Cleek, J. B., Correa, R., Figaro, M. K., Flanders, K., Grams, J., Hurley, D. L., Kothari, S., Seger, M. V., ... Still, C. D. (2020). Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures- 2019 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Obesity* (Silver Spring, Md.), 28(4), O1–O58. <https://doi.org/10.1002/oby.22719>.
- Min, J., Kim, S. Y., Shin, I. S., Park, Y. B., & Lim, Y. W. (2021). The effect of meal replacement on weight loss according to calorie-restriction type and proportion of energy intake: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal Of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 121(8), 1551–1564.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2021.05.001>.
- Muirhead, R., Kizirian, N., Lal, R., Black, K., Prys-Davies, A., Nassar, N., Baur, L., Sainsbury, A., Sweeting, A., Markovic, T., Skilton, M., Hyett, J., de Vries, B., Tarnow-Mordi, W., Brand-Miller, J., & Gordon, A. (2021). A pilot randomized controlled trial of a partial meal replacement preconception weight loss program for women with overweight and obesity. *Nutrients*, 13(9), 3200. <https://doi.org/10.3390/nu13093200>.
- Nederkoorn, C., Houben, K., Hofmann, W., Roefs, A., & Jansen, A. (2010). Control yourself or just eat what you like? Weight gain over a year is predicted by an interactive effect of response inhibition and implicit preference for snack foods. *Health Psychology*, 29(4), 389–393. <https://doi.org/10.1037/a0019921>.

- Parretti, H. M., Jebb, S. A., Johns, D. J., Lewis, A. L., Christian-Brown, A. M., & Aveyard, P. (2016). Clinical effectiveness of very-low-energy diets in the management of weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews*, *17*(3), 225–234. <https://doi.org/10.1111/obr.12366>.
- Pattinson, A. L., Seimon, R. V., Harper, C., Nassar, N., Grech, A., Santoso, E. A., Franklin, J., Inan-Eroglu, E., Gibson, A. A., & Sainsbury, A. (2021). Diet quality following total meal replacement compared with food-based weight-loss diets in postmenopausal women with obesity: A secondary analysis of the tempo diet trial. *The Journal of Nutrition*, *151*(11), 3299–3312. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab311>.
- Tovar, A.R., Caamaño, M.d., Garcia-Padilla, S. et al. The inclusion of a partial meal replacement with or without inulin to a calorie restricted diet contributes to reach recommended intakes of micronutrients and decrease plasma triglycerides: A randomized clinical trial in obese Mexican women. *The Journal of Nutrition* *11*, 44 (2012). <https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-44>.
- Walls, J., Worzencraft, J., Kreitzman, S., Coxon, A., & Howard, A. (1989). Formulation change in VLCD in response to DHSS recommendations: comparative evaluation. *International Journal of Obesity*, *13* Suppl 2, 67–72.