
AİLE HEKİMLİĞİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR

Editör: Prof.Dr. Muhittin YÜREKLİ

AİLE HEKİMLİĞİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR

Editör

Prof. Dr. Muhittin YÜREKLİ

yaz
yayınları

2024

Aile Hekimliğinde İleri Araştırmalar

Editör: Prof. Dr. Muhittin YÜREKLİ

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-6171-64-0

Aralık 2024 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Kaçınamadığımız Stres1

Filiz ÇOBAN, Muhittin YÜREKLİ, Atilla Mert YÜREKLİ

Birinci Basamakta Vitamin Desteklerine Yaklaşım40

Hayriye Şentürk

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

KAÇINAMADIĞIMIZ STRES

Filiz ÇOBAN¹,

Muhittin YÜREKLİ¹,

Atilla Mert YÜREKLİ²

1. GİRİŞ

Modern yaşamda stres, sürekli bir faktör ve sıkça konuşulan bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Stres bazıları için heyecan ve mücadele etme -iyi stres- ancak birçok insan için, kronik yorgunluk, endişe, hayal kırıklığı ve baş edememe -kötü stres- durumunu yansıtır. Stresin anlaşılmasında tartışılmasında daha fazla hassasiyet sağlamak için, stresle başa çıkmada biyolojik mekanizmaları ve beynin merkezi rolünün anlaşılması stres faktörlerine verilen yanıtın koruyucu ve zararlı sonuçları arasındaki ayrımın anlaşılmasında önemlidir. Her çeşit stres faktörünün başlangıçta vücutta genel ve yaygın bir uyarılma tepkisini ortaya çıkardığı düşünülmüyordu. Ancak yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular ışığında, stres fizyolojisinin

¹ İnönü Üniversitesi, Fen–Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Battalgazi MALATYA, filiz4458@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8471-6983>, muhittin.yurekli@inonu.edu.tr
<https://orcid.org/0000-0002-5830-8564>

² Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Edirne, amertyurekli@trakya.edu.tr <https://orcid.org/0000-0002-2725-3361>

çok farklı yönleri ortaya çıkmıştır. Sosyal çevrenin fiziksel ve zihinsel sağlık üzerinde birikimli bir etkisi olduğu ve belirli pekçok hastalığın ilerlemesi üzerinde bir etkiye sahip olduğu yönünde bilgiler elde edilmiştir. Bu sosyal çevrenin etkisi, beyin ve vücudun otonom sinir sistemi, endokrin ve bağışıklık sistemleri aracılığıyla iki yönlü iletişim halinde olması gerçeğinden kaynaklanır.

Streste allostatik terimi, stres kelimesiyle ilişkilendirilen belirsizlikleri açıklığa kavuşturmak için kullanılmıştır. Allostazis, adrenalin, kortizol ve diğer kimyasal haberciler gibi aracı maddelerin üretilmesi yoluyla homeostazı sürdüren adaptif süreçleri ifade eder. Strese gösterilen tepkide bu aracı maddeler, akut stresin ardından adaptasyonu teşvik eder ancak kronik stres aynı zamanda vücut ve beyinde aşırı yüklenmeye neden olur. Stres faktörlerine karşı adaptif yanıtın verimliliğini artırmanın ve aynı sistemlerin aşırı aktivitesini en aza indirmenin nasıl mümkün olabileceğinin bilinmesine olan ihtiyaç ortaya çıkmıştır, çünkü stres faktörlerine karşı aşırı aktivite, modern yaşamın yaygın hastalıklarından pekçoğuna yol açar. Ayrıca, yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulara göre, stres olarak bilinen zorluklarla baş etme çabaları, vücudun koruyucu etkilerine bağlı olarak stresin biyolojisini anlaşılmasına yardımcı olmuştur. Hem fiziksel hem de psikolojik stres, her bireyin bir dereceye kadar yaşayacağı yaşamın bir parçası olarak görülebilir.

Goldstein (2010) stresi, ister genetik olarak programlanmış, ister önceki öğrenmeyle oluşturulmuş veya koşullara bağlı ortaya çıkmış olsun, beklentilerin, iç veya dış çevrenin mevcut veya beklenen algılarıyla eşleşmediği bir durum olarak tanımlamıştır. Gözlenen veya hissedilen ile beklenen veya programlanan arasındaki bu uyumsuzluk, kalıplaşmış, telafi edici tepkileri açığa çıkarır. Bu tepkiler topluluğu genellikle "stres tepkisi" olarak adlandırılır ve bu zihinsel stres içinde geçerlidir. Biyolojik bir perspektiften, uyku yoksunluğu, ağrı, yangı veya ekzojen

glukokortikoidlerin kullanımı gibi, tümü hücresel düzeyde bir stres tepkisi ortaya çıkarabilen başka stres faktörleri de vardır. Stres, duygusal, bilişsel ve biyolojik faktörleri olan karmaşık bir durumdur. Aşırı stres, çeşitli insan sistemlerinde uzun ve kısa süreli sorunlara neden olurken aynı zamanda merkezi sinir sisteminin savunma sistemini harekete geçirir. Stres tepkileri, stresin türüne ve bireyin fizyolojik tepkilerine bağlı olarak farklılık gösterir. Fizyolojik tepkiler, nöro-endokrin ve davranışsal tepkilerden oluşur. Bu tepkiler, hipotalamo-hipofiz-adrenal (hpa) ekseninin aktivitesindeki ve bağışıklık fonksiyonundaki değişiklikleri içerir.

2. STRES Mİ KAYGI MI?

Hayat stresli olabilir; okuldaki, işyerindeki performans, travmatik olaylar (pandemi, doğal afet veya şiddet eylemi gibi) veya yaşam değişikliği nedeniyle stres hissedilebilir. Herkes zaman zaman stres hisseder. Stres, kısaca stres faktörlerine verilen fiziksel veya zihinsel tepkidir. Stres etkeni tek seferlik kısa süreli bir olay olabilir ya da uzun bir süre boyunca tekrar tekrar meydana gelebilir. Kaygı nedir? Kaygı, vücudunuzun strese verdiği tepkidir ve mevcut bir tehdit olmasa bile ortaya çıkabilir. Bu kaygı geçmezse ve hayatımızı etkilemeye başlarsa sağlığımızı etkileyebilir. Uyku, bağışıklık, sindirim, kardiyovasküler ve üreme sistemlerimizle ilgili sorunlar yaşayabiliriz. Ayrıca anksiyete bozukluğu veya depresyon gibi rahatsızlıklara yakalanma riski de daha yüksek olabilir.

2.1. Strese Girdiğimizde Vücudumuzda Neler Oluyor

Strese duygusal ve fiziksel cevapların verilmesi, bir dizi kimyasal maddenin salınmasıyla başlatılır. Stres esnasında vücudumuzda gerçekte neler olduğunu ve her stresin kötü olmadığını bilmek önemlidir. Stres sırasında parasempatik sistemin işlevi önem kazanmaktadır. Böbrek üstü bezlerinden

salınan kortizol, beyinde olumsuz etkilere neden olarak iç savunmaları harekete geçirir. Bu nedenle hipokampus, kortizol tarafından etkilenmeden önce kortizole karşı-sakinleştirici hormonların devreye girmesi için çaba gösterir. Bu sakinleştirici hormonlar, beyne giden kortizol akışını engellemek için adrenal bezlere gider. Diğer hormonlar, hipokampusa ulaşan kortizol etkilerini ortadan kaldırmak için beyne gider ve bu hormonlar, kortizolün vücuttan atılması için böbreklere götürülmesini sağlar. Bu aşama, metabolik dengeye, yani homeostaza ulaşma aşamasıdır. Tehlike sona erdiğinde veya algılanan tehdit sona erdiğinde, beynimiz vücudumuzda farklı bir dizi biyokimyasal eylemi başlatır. Dengeye ulaşmada, beynimiz vücudumuzdaki uyarıcı ve sakinleştirici kimyasal güçler arasında metabolik dengeyi kurmaya çalışır. Eğer, uyarıcı ya da sakinleştirici kimyasal güçlerden biri diğerini dengelemeden baskın gelirse, iç dengesizlik durumu yaşanır. Bu durum stres olarak bilinir ve beyin hücreleri için ciddi sonuçları olabilir. Sinir sistemimizde, sempatik sinir sistemi savaş veya kaç tepkisini başlatırken, parasempatik sinir sistemi rahatlama tepkisini teşvik eder. Bazı stres hormonları beyinde fazla uzun süre aktif kalırlar bellek ve öğrenme için gereken beyin alanı olan hipokampüsteki hücrelere zarar verir ve hatta bu hücrelerin ölümüne neden olurlar. Sempatik sinir sisteminin parasempatik sinir sistemi üzerindeki bu hiyerarşik üstünlüğü nedeniyle, genellikle rahatlama tepkisini başlatmak ve metabolik dengeyi yeniden sağlamak için bilinçli çaba gereklidir. Beynin stresle başa çıkan asıl bölgesi limbik sistemdir. Duygular ve bellek üzerindeki büyük etkisi nedeniyle, limbik sistem genellikle duygusal beyin olarak adlandırılır. Sempatik sinir sistemi, tehdit olarak algılanan durumlarla hızla başa çıkmamızı sağlamak için mükemmel bir iş çıkarır. Sempatik sinir sistemi hormonları, ani tehlikeye en iyi şekilde tepki verebileceğiniz birkaç metabolik süreci başlatır. Böbrek üstü bezleri adrenalin ve diğer hormonları salgılar; bunlar solunumu, kalp atış hızını ve kan basıncını artırır. Bu, daha fazla oksijen

açısından zengin kanın daha hızlı bir şekilde beyine, savaşmak veya kaçmak için gereken kaslara taşınmasını sağlar. Savaşmak ya da kaçmak için bol miktarda enerji adrenalin sayesinde kana hızla glikoz ve yağ asitleri salınmasıyla gerçekleştirilir. Ayrıca, duyarlar daha hassas hale gelir, bellek keskinleşir ve ağrıya daha az duyarlı hale gelir. Diğer hormonlar, acil durum sırasında gereksiz olan fonksiyonları kapatır. Büyüme, üreme ve bağışıklık sistemi bloke edilir. Deriye kan akışı azalır. Bu nedenle, kronik stres, cinsel işlev bozukluğuna, hastalanma olasılığının artmasına ve genellikle cilt hastalıkları ortaya çıkmasına neden olur. Tehlike algısı geçtikten sonra, vücudumuz normale dönmeye çalışır. Ancak bu kadar kolay olmayabilir ve yaşlandıkça normale dönme daha da zorlaşır. Sempatik sinir sistemi hemen harekete geçse de, sakinleştirici parasempatik sinir sisteminin işleri yatıştırmasına izin vermek için çok yavaş hareket eder. Stres tepkisi aktive edildiğinde, sistem bizi hazırda tutmayı sürdürür. Stres tamamen kötü müdür? Uygun bir stres tepkisi sağlıklı ve yaşamın gerekli bir parçasıdır. Stresin yaptığı şeylerden biri, başlıca uyarıcı nörotransmitterlerden biri olan norepinefrin salınımını sağlamaktır. Norepinefrine yeni bellekler oluşturmak için ihtiyaç vardır ve norepinefrin ruhsal durumun iyileşmesine katkıda bulunur. Strese bağlı sorunlar, başa çıkılması gereken zorluklar gibi hissedilir, bu durumda beyin içinde yeni bağlantılar oluşturarak beynin yaratıcı işlev yapmasına katkı sağlar. Stresin tamamen ortadan kaldırılması mümkün olmadığına göre bunun yerine stresi yönetmek daha önemlidir. Parasempatik sinir sistemin uyarılmasını sağlayacak rahatlama tepkisini aktive edecek teknikler hakkında bilgi sahibi olmak stresin yönetilmesinde etkili olabilir. Bazı durumlarda kısa süreli akut stres faydalı olmakta ve bağışıklık sistemini aktive etmektedir bununla birlikte pasif olarak şiddet içeren bir video izlemekten kaynaklanan stres ise bağışıklığı zayıflatmaktadır (Hannibal ve Bishop 2014), (<https://www.nimh.nih.gov/>), (LeWine 2024).

2.2. Stres Kan-Beyin Bariyerini Zayıflatır

Stres, beyni kan dolaşımında dolaşan toksinlerden koruyan karmaşık kan damarları sistemi olan kan-beyin bariyerinden kimyasalların geçme kabiliyetini önemli ölçüde artırabilir. Körfez Savaşı sırasında, askerler kendilerini kimyasal ve biyolojik silahlardan korumak için piridostigmin adlı bir ilaç kullanmışlardır. Askerlerin yaklaşık dörtte biri baş ağrısı, mide bulantısı ve baş dönmesinden şikâyet etti ve bu belirtiler sadece ilacın beyne ulaşması halinde ortaya çıkıyordu. Piridostigmin molekülleri genellikle beyne ulaşamaz, öyleyse neden savaş sırasında yan etkiler artmıştı? Stresin bir şekilde kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırmış olup olamayacağı araştırıldı. İki araştırmacı bir grup fare aldı ve bazılarını suya batırarak strese soktu. Daha sonra kemirgenlere bir boya enjekte ettiler ve otopsi yapılan beyinlerdeki boya yoğunluğunu ölçtüler. Boyanın stres altındaki hayvanların beyinlerine çok daha kolay geçtiğini buldular. Stresin kimyasalların kan-beyin bariyerinden geçme kabiliyetini önemli ölçüde artırabileceği gerçeği, birçok ilaç beyne girmeyecekleri varsayımı altında geliştirildiği için çok büyük etkilere sahiptir. İnsan beyninde yaklaşık 700 km uzunluğunda kan damarları bulunmakta ve bu damarlar besin maddeleri, yakıt ve oksijen sağlayarak, aynı zamanda atıkları ve fazla ısıyı beyinden uzaklaştırırlar. Bu vasküler sistemdeki kapillerler aynı zamanda merkezi sinir sistemi için özgün bir koruyucu ağ olan kan-beyin bariyerini (KBB) oluşturur. Tüm omurgalı beyinlerinde bulunan KBB, insan fetüsünün ilk üç ayında oluşturulur ve kan-beyin bariyeri normal kan kimyasındaki belirsiz dalgalanmalardan ve kana karışmış bazı zehirlerden, virüslerden ve diğer toksinlerden nöronları korur (Amourette vd. 2009).

2.3. Gürültüye Verdiğimiz Ani Stres Tepkisi

Ani sesler, beyini güçlü şekillerde etkileyen biyolojik bir alarm olan stres tepkisini uyaran ve aktive eden acil bir uyanma çağırısıdır. Yüksek gürültü, genellikle tehlikeli bir durum olarak algılandığı için, hayvanlar ve insanlar ses stresörlerine hızlı bir tepki geliştirmiştir, bir etoburun kükremesi, düşen bir ağacın çatırtısı, bir çocuğun çığlığı, bir silahın patlaması, bir sirenin çalması bu duruma örnek verilebilir. Sesin farkında olan ve duydukları her kelimeye odaklanan bebekler, konuşmayı öğrenebilmek için çok bilinçlidirler. Yüksek sesler, hatta rahimdeyken bile bebeklerin uzuvlarında ve gövdesinde büyük hareketlere neden olan bir ani tepkiyi tetikler. 18 aylık olana kadar, bebekler diğer bebeklerden gelen seslere güçlü bir şekilde tepki verirler. Hayatta kalmak için hayati öneme sahip olan bu içgüdüsel gürültü tepkisi, bizi derin bir uykudan hızlı bir koşuya saniyeler içinde geçmemizi sağlar veya şaşırtıcı bir güçle mücadele etmemizi sağlar (Xue vd. 2024).

Kalbin elektriksel sisteminin bir bozukluğu olan Uzun QT Sendromu (LQTS), yüksek sesle tetiklenebilen yaşamı tehdit eden bir bozukluktur. LQTS olan kişilerde, kalbin elektriksel iyileşmesi her kalp atışından sonra normalden daha uzun sürer. LQTS uzmanı Dr. G. Michael Vincent, bu uzamanın "bu LQTS hastaları çok hızlı, normal olmayan bir kalp ritmine karşı savunmasız hale getirir, kalpten hiç kan pompalanmaz ve beyin hızla kandan yoksun bırakılır, tipik bilinç kaybı (bayılma) ve aniden ölüm belirtilerini ortaya çıkarır." şeklinde belirtmiştir. Yüksek sesle uyandırmak gibi akustik stres bir nöbeti tetikleyebilir. Vincent, "belirtilerin genellikle fiziksel egzersiz veya öfke, korku veya ürkütme gibi duygusal heyecanlar sırasında ortaya çıktığını" ifade etmiştir. Ani seslerin örnekleri arasında sirenler, telefonlar ve saat alarmları gibi ani sesler bulunur. Stres, birçok psikiyatrik bozukluğu kötüleştirebilir, bunların birçoğu insanlara özgü olan prefrontal korteks (PFC) ile

ilişkilidir. Yale Üniversitesi'nde yapılan bir araştırma, maymunlardaki gürültü stresinin beyin fonksiyonları üzerindeki etkilerini inceledi. Sonuçlar, stresin PFC bilişsel fonksiyonunu dopamin üzerindeki etkisi aracılığıyla bozduğunu göstermektedir. Dopamin pekçok beyin bozukluğunda, dikkat eksikliği hiperaktivite hastalığı (ADHD: Attention deficit hyperactivity disorder) ve Parkinson hastalığında rol oynayan önemli bir nörotransmitterdir (Schwartz vd. 2012).

3. STRES VE HAFIZA

Stres hormonlarının kronik olarak aşırı salgılanması beyin fonksiyonlarını, özellikle de hafızayı olumsuz etkiler. Çok fazla kortizol beyin yeni bir hafıza oluşturmasını veya mevcut anılara erişilmesini engelleyebilir. Ünlü beyin araştırmacısı Robert M. Sapolsky, sürekli stresin öğrenme ve hafızanın merkezi olan limbik beyin bir parçası olan hipokampusa zarar verebileceğini göstermiştir. Bu hormonlar, stres sırasında adrenal bezlerden salgılanan bir steroid hormon olan "glukokortikoidler"dir ve yaygın olarak kortikosteroidler veya kortizol olarak bilinirler. Algılanan bir tehdit sırasında böbrek üstü bezleri hemen adrenal salgılar. Tehdit şiddetli ise veya birkaç dakika sonra hala devam ediyorsa, adrenaller kortizol salgılamaya başlar. Kortizol beyne girdikten sonra adrenalinden çok daha uzun süre kalır ve beyin hücrelerini etkilemeye devam eder. Stresli bir durumda hatırlamanız gereken bir şeyi hiç unuttuğunuz oldu mu? Kortizol ayrıca beyin hücrelerinin birbirleriyle iletişim kurmak için kullandıkları kimyasallar olan nörotransmitterlerin işlevini de bozar. Aşırı kortizol, düşünmeyi veya uzun süreli anıları geri getirmeyi zorlaştırabilir. Bu yüzden insanlar ciddi bir kriz anında şaşkın ve kafası karışık olurlar. Zihinleri bulanıklaşır çünkü "hatlar kesiktir". Örneğin yangın çıkışının nerede olduğunu hatırlayamazlar.

Stres hormonları, kan glikozunu egzersiz yapan kaslara yönlendirir, bu nedenle beynin hipokampus bölgesine ulaşan glikoz- dolayısıyla enerji- miktarı azalır. Bu da hipokampüste bir enerji krizi yaratarak beynin yeni anılar yaratma yeteneğini tehlikeye atar. Bazı insanların çok travmatik bir olayı hatırlayamamasının ve kısa süreli hafızanın genellikle yaşam boyu stresten kaynaklanan yaşa bağlı hafıza kaybının olmasının nedeni bu olabilir. Hipokampus kortizolden en çok zarar gören bölgedir. Yaşlı insanların hipokampuslarındaki hücrelerin %20-25'ini kaybettikleri, hipotalamusa uygun geri bildirim sağlayamadıkları, bu nedenle kortizol salgılanmaya devam edildiği bildirilmiştir. Bu da hipokampüste daha fazla hasara ve daha da fazla kortizol üretimine neden olur (*Khalsa ve Staughton* 2001).

3.1. Anıların Oluşturulması-Nörogenez

Yeni beyin hücrelerinin büyümesi olarak bilinen nörogenez sürecinde yeni hafıza oluşumu da söz konusudur. Princeton Üniversitesi'ndeki araştırmacılar, yetişkinlikte bile günde binlerce hipokampal nöron üretildiğini bildirdi. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, sıçanların hipokampuslarında yetişkinlikte üretilen nöronların sayısı, belirli davranışsal görevleri yerine getirdikten ve hatırlatıcı öğrenmeyi içeren eğitimden sonra iki katına çıkmıştır. Buna karşılık, hipokampus işlevi gerektirmeyen görevler yeni hücre büyümesini teşvik etmedi. Princeton'dan Elizabeth Gould, inceledikleri tüm türlerde yetişkinlikte önemli nörogenez kanıtları olduğunu ve yetişkinlerde üretilen hipokampal nöronların özellikle ilişkisel bellek oluşumundan etkilendiğini ve potansiyel olarak bu oluşuma dahil olduğunu belirtmiştir (Gould vd. 1999).

4. STRESE KARŞI CİNSİYET TEPKİLERİ

Erkekler ve kadınlar arasındaki en temel davranışsal farklılıklardan biri strese nasıl tepki verdikleridir. UCLA (University of California, Los Angeles)'da araştırmacılar, erkeklerin strese genellikle "savaş ya da kaç" tepkisi verdiğini, ancak kadınların streslerini "korumacı ve arkadaş olma" tepkisiyle yönetme olasılıklarının daha yüksek olduğunu bildirdi. Psikoloji profesörü Shelley E. Taylor, bu stres tepkisinin birçok canlı türünde görüldüğüne dikkat çekmiştir. Dişiler stresli koşullara yavrularını koruyup besleyerek (korumacı tepki) ve başkalarından, özellikle de diğer dişilerden sosyal temas ve destek arayarak (arkadaş olma tepkisi) yanıt verirler. Bu durum, uzun zamandır her iki cinsiyetin de stresle başa çıkmak için kullandığı temel yöntem olarak kabul edilen savaş ya da kaç davranışıyla keskin bir tezat oluşturmaktadır (Taylor 2000).

4.1. Erkekler Stres Nedeniyle Neden Daha Fazla Risk Altındadır

Profesör Taylor, erkekler, stresin sağlık üzerindeki olumsuz etkilerine karşı daha savunmasız olduğunu ve erkeklerin "hipertansiyon, agresif davranışlar veya alkol ya da uyuşturucu kullanımı da dahil olmak üzere stresle ilgili belirli bozukluklar" geliştirme olasılığının kadınlardan daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Arkadaşlık ve dostluk düzenleyici sistemi, bazı açılardan kadınları strese karşı koruyabileceğinden, bu biyo-davranışsal model kadınların neden erkeklerden ortalama yedi buçuk yıl daha uzun yaşadığına dair fikir verebilir. Taylor vd. (2000), kadınlar tarafından sergilenen arkadaşça davranma durumunun muhtemelen doğal seçim yoluyla evrimleştiğini söylemiştir. Binlerce nesil önce, stresli durumlarda kaçmak ya da savaşmak, hamile olan ya da yavrularına bakan bir kadın için iyi bir seçenek değildi ve sosyal ittifaklar geliştiren ve sürdüren

kadınlar stresli zamanlarda birden fazla yavruya daha iyi baka-biliyorlardı.

Strese tepki olarak hem erkeklerde hem de kadınlarda salgılanan bir hormon olan oksitosinin, fareleri ve insanları sakinleştirdiği, onları daha az endişeli ve daha sosyal hale getirdiği gösterilmiştir. Oksitosin büyük ölçüde doğumdaki rolü nedeniyle iyi bilinmektedir. Birçok hayvan türünde annelik davranışını ve bağlılığı sağlar. UCLA ekibinin bulgularına göre, erkeklik hormonları oksitosinin etkisini azaltıyor gibi görüldüğünü, ancak kadınlık hormonu östrojenin bunu güçlendirdiğini göstermişler ve bunu binlerce insan ve hayvan tarafından strese verilen tepkiler üzerine yapılan biyolojik ve davranışsal çalışmanın analizine dayandırmışlardır (Taylor vd. 2000).

5. GLUKOKORTİKÖİD HORMONU SOMON ÖLÜMÜNÜN GİZEMİNİ ÇÖZDÜ

Stresin ruh halini etkilemesinin yanı sıra stresin inme riskini artırabileceğini, öğrenmeyi engelleyebileceğini, büyüyen beyin nöron ağının baskılayabileceğini ve koruyucu kan-beyin bariyerini zayıflatabileceği de unutulmamalıdır. Strese genellikle farkına varmadan tepki verilebilmektedir. Somon balıkları yumurtladıktan hemen sonra neden ölürlər, cevap stres. Somonlar, tatlı su akıntısına geri dönmek ve yumurtlamak için su akıntısına karşı yaptıkları muhteşem sıçrayışlarla bizi hayrete düşürürler. Sonra da ölürlər. Ama neden? Dr. Robert M. Sapolsky, Zebralar neden ülser olmaz (Why Zebras Don't Get Ulcers) adlı kitabında şöyle açıklıyor. Somonlar yumurtladıktan hemen sonra, solungaçlarının biraz yeşil görüldüğü, büyümüş böbrek üstü bezlerine, peptik ülserlere ve böbrek lezyonlarına sahip olduklarını; bağışıklık sistemlerinin çöktüğünü, parazitler ve enfeksiyonlarla dolu olduğunu bildirmiştir. Dahası, somonların kanlarında inanılmaz derecede yüksek kon-

santrasyonda glukokortikoid vardır. Somonlar yumurtladığında, glukokortikoid salgılarının düzenlenmesi bozulur. Temel olarak, beyin dolaşımdaki hormonların miktarlarını doğru bir şekilde ayarlama yeteneğini kaybeder ve adrenallere daha fazla salgılamaları için sinyal göndermeye devam eder. Çok fazla glukokortikoid, somonlarda meydana gelen yangı tüm bu hastalıklara kesinlikle neden olabilir. Ölümünden gerçekten bu glukokortikoid fazlalığı mı sorumluydu? Evet. Yumurtlamadan hemen sonra bir somon balığının, adrenalleri çıkarılırsa sonrasında bir yıl yaşamaları mümkündür (Sapolsky vd. 2004).

6. STRES VE FELÇ

Finlandiyalı orta yaşlı 2303 beyaz erkeğin 11 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada, stresin inme riskinde artışla bağlantılı olduğu bildirildi. Michigan Üniversitesi'nde epidemiyolog olan Susan A. Everson, strese verilen yüksek kan basıncı tepkilerinin daha büyük bir felç geçirme riskiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ortalamanın üzerinde sistolik kan basıncı artışları olan erkeklerin, daha az kan basınçları olan erkeklere kıyasla herhangi bir inme geçirme riski %72 daha yüksekti. Bu erkeklerde ayrıca beyin damarının patlamasından ziyade kan pıhtılarının neden olduğu iskemik inme riski de %87 daha fazlaydı. Everson-Rose vd. (2014), bu çalışmanın hastalık gelişiminde zihin-beden bağlantılarına dair daha fazla kanıt sağladığını belirtmiştir. Vücudun sempatik sinir sistemi zihinsel ya da duygusal strese kan basıncını, kalp atış hızını ve solunumu artırarak tepki verir- bu tepki, inme ve kalp hastalığı için bilinen iki risk faktörü olan kronik yüksek tansiyon ve ateroskleroz gelişimiyle bağlantılıdır (Everson-Rose vd. 2014).

7. SÜREKLİ STRES ÖĞRENMEYİ BOZAR

Aşırı ya da sürekli stres beynin hipokampus bölgesine zarar vererek yeni şeyler öğrenmeyi zorlaştırabilir. Güney Florida Üniversitesi'nde yapılan bir hayvan araştırması, stres altındaki sıçanların sanki hafızalarını tutma yetenekleri yokmuş gibi sürekli olarak çevrelerini araştırdıklarını ortaya koymuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde Tampa Gazi Hastanesi'nde davranışsal sinirbilimci olarak görev yapan psikoloji profesörü Dr. David Diamond, farelerin hipokampusleri hasar görmüş gibi davrandıklarını belirtmiştir (Diamond vd. 2001).

7.1. Bilinçdışı Düzeyde Hızlı Stres Tepkisi

Iowa Üniversitesi araştırmacıları, sağ prefrontal korteksteki nöronları izleyerek, bu hücrelerin, yaralanma ve savaş sahnelerini içeren hoş olmayan görüntülere oldukça hızlı tepki verdiğini buldu. Mutlu ya da nötr resimler ise nöronlarda aynı hızlı tepkiye neden olmadı. Nöroloji bilim adamı araştırmacı Ralph Adolphs (2002), "Tiksindirici görsel uyarılara yanıt veren nöronların uyarılma düzenindeki değişiklikler yaklaşık 0,12 saniye içinde gerçekleşti, bu çok hızlı ve muhtemelen hastanın görüntüyü bilinçli olarak 'görmesinden' önce gerçekleşti" dedi. Bulgular, beynin potansiyel olarak tehlikeli veya tehdit edici türden uyarılara son derece hızlı yanıt verebilen sistemler geliştirdiği fikriyle tutarlıdır (Adolphs 2002). Stres birçok formda karşımıza çıkabilir. Stres kısa süreli (akut) veya uzun süreli (kronik) olabilir. Günlük olaylar (örneğin, işyerinde büyük bir sunum), travmatik bir yaşam olayı (örneğin, aile içinde ölüm) veya hatta hiçbir neden olmadan stres tetiklenebilir, bu her zaman bilinçli bir şey olmayabilir aslında, stresli olduğumuzu bile fark etmeyebiliriz. Bazı insanlar stres deneyimini görmezden gelir ve her şeyin iyi olduğunu düşünmek ister. Ancak, bunun baskınlığı artmaya başlarsa ciddi bir sağlık sorununun belirtileri görülmeye

başlanır. İşte bu şekilde stresle ilişkili yaygın sağlık sorunlarını şu şekilde sıralayabiliriz.

Kalp hastalığı: Ciddi bir stresli durumdayken kalp atış hızı artar, daha hızlı nefes alınır, kaslar gerginleşir ve eller terlemeye başlar. Bu, stresle başa çıkma için vücudun doğal tepkisidir, bu durum -savaş veya kaç- tepkisini oluşturmak için vücudumuzda kortizol ve adrenalin gibi hormonların salınımına neden olur. Ancak kronik stresin kalbe etkisi nedir? Kronik stresin ve stres hormonu seviyesinin kalp hastalığına olumsuz etki yapabileceği ifade edilmiştir. Kalıcı stres, dolaşım sisteminde özellikle koroner arterlerde yangıya neden olabilir. Arterlerdeki yangı, arter duvarlarında plak oluşumunun ve sonrasında kalp krizlerinin asıl sebebi olarak gösterilir. Stresli olduğunuzda, kalbinizin daha hızlı atmasına ve kan damarlarınızın daralmasına neden olan bir hormon akışı meydana gelir ve geçici olarak kan basıncınızda bir yükselme görülür. Bu sık sık meydana geldiğinde ise kan damarlarına, kalbe ve böbreklere zarar verir. Strese bağlı olarak aşırı yemek yeme isteği, sigara içme isteğini veya egzersiz yapmaktan kaçınmak isteğini arttırır bunların hepsi kalp hastalığı için risk faktörleridir (Corliss (2022)).

İrritabl bağırsak sendromu (İBS): İBS, büyük bağırsakı etkileyen yaygın bir kronik bozukluk olup kramp, ağrı, şişkinlik, ishal veya kabızlığa neden olur. Krizler birkaç farklı faktörden kaynaklanabilir ve bu durumu yaşayan pekçok kişide buna stresin nedeni olduğu gösterilmiştir. Aslında, İBS'li insanların neredeyse %60'ında anksiyete veya depresyon gibi bir psikiyatrik bozukluk vardır. Bazı ruh hali bozuklukları da kontrol edilemeyen İBS belirtilerinden kaynaklanabilir. Stresin bağırsaklardaki hareketi ve hassasiyeti arttırdığına dair bağlantı vardır. Merkezi sinir sistemimizdeki ağrı yolları bağırsak işlemleri ile bağlantılı olduğundan, dış stres faktörleri hoş olmayan bağırsak semptomlarını tetikleyebilir. Ayrıca, stres ve ruh hali bozukluklarının bağırsak mikrobiyomumuzu değiştirebileceğini

ve doğru bağırsak fonksiyonu için önemli olan bağırsaklık sistemimizi etkileyebileceğini gösteren kanıtlar da bulunmaktadır. Eğer İBS varsa, stresi hafifletmenin yollarını bulmak, durumunuzu yönetmenize ve yaşam kalitenizi artırmanıza yardımcı olabilir. Stresi hafifletmenin yolları da iyi bir uyku ve iş-yaşam dengesi kurmak, İBS belirtilerini yönetmenin iyi bir başlangıcı olabilir (Lydiard 2001).

Stres ve Baş Ağrısı: Kafanızda veya boyun bölgesinde kelepçe gibi donuk bir ağrı mı var? Bu, gergin baş ağrısının klasik bir belirtisidir. Zaman zaman gergin bir baş ağrısı genellikle tek bir stresli olayla tetiklenir, ancak kronik stres yaşayanlar da ayrıca kronik gergin baş ağrısı da olabilir. Bu ağrı döngüsünün, kendisi başlı başına büyük bir stres faktörüdür ve günlük yaşamın streslerini daha da kötü hissettirebilir.

(<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/8257-tension-headaches>).

Stres ve Yüksek Kan Şekeri: Stresli hissettiğinizde, vücudunuz stresin neden olduğu sorunlarla başa çıkmanızı sağlamak ister. Bu nedenle, daha fazla glukagon, adrenalin ve ayrıca glukoz salgır. İnsülin seviyeleri düşerken, büyüme hormonları ve kortizol seviyeleri artar, bu da vücudunuzun sahip olduğu insüline daha az duyarlı hale gelmesine neden olur. Bu, kan dolaşımında daha fazla glukozun bulunduğu anlamına gelir ve kan şekeri seviyesi yükselir. Sürekli yüksek kan şekeri seviyeleri, artan susama ve idrara çıkma, bulanık görme, baş dönmesi ve huzursuzluk gibi belirtilerle sağlığınıza zarar verebilir. Bazı çalışmalar, aşırı stresin diyabet gelişme riskinizi artırabileceğini öne sürmektedir. Uzun süreli stres yaşayan erkeklerde hastalık geliştirme riskinin %45 daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Sharma vd. 2022).

Stres ve Alzheimer Hastalığı: Stresle Alzheimer hastalığı arasındaki bağlantıda stresin beynin yangısına neden olduğu ve

bu nedenle genel olarak sağlık sorunlarına daha duyarlı hale geldiği düşünülmektedir. Depresyonla ilişkilendirilen stres, Alzheimer hastalığının gelişme riskini artırır. Bunun yanı sıra, yapılan bir çalışmada, stresli yaşam deneyimlerinin (örneğin, işten çıkarılma, iflas, bir ebeveynin ölümü veya finansal kayıp) her birinin beyni yaklaşık olarak 1,5 yıl yaşlandırabileceği bulunmuştur. Alzheimer hastalığının başlangıcında, yaşlılığın etkili bir faktör olduğu da ifade edilmektedir (Wallensten vd. 2023).

Stres ve Soğuk Algınlığı: Stres, bağışıklık sistemini değiştirebilir ve bağışıklık sisteminin enfeksiyonlarla savaşma yeteneğinde değişikliklere neden olabilir. Bağışıklık sistemi üzerindeki değişiklikler, yangıyla ilişkili bileşiklerin salınımına neden olabilir. Bu değişiklikler soğuk algınlığı riskini artırır. Ciddi, uzun süreli stres altında olan insanlar daha hafif stres altında olan insanlara göre bir virüse maruz kaldıklarında soğuk algınlığına yakalanma olasılığı daha yüksektir.
(<https://www.mountelizabeth.com.sg/>).

8. PATOLOJİK BİR MODEL OLARAK CUSHİNG SENDROMU, STRES VE OBEZİTE

Stres altında olan insanlar, kendilerini daha iyi hissettirmek için yağ ve şeker açısından yüksek yiyeceklere başvurma eğilimindedirler. Stres altında aşırı yeme alışkanlığı, kişinin obezite geliştirme riskini artırır. Ayrıca, sürekli yüksek kortizol seviyelerine sahip olanların daha fazla kilo aldıkları, daha yüksek vücut kitle indeksine (VKİ) ve daha büyük bir bel çevresine sahip olduklarını gösteren araştırmalar yapılmıştır. Enerji alımı ve enerji harcaması arasındaki dengesizlik obezite yaygınlığının ana nedeni olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, kronik kortizole maruz kalmanın yukarıda bahsedilen etkileri göz önüne alındığında, kortizolün de bu yaygınlıkta önemli bir rol oynar.

dığına dair kanıtlar vardır. Aşırı derecede yüksek kortizol seviyelerine uzun süreli maruz kalmanın etkileri, Cushing sendromu (CS) ile ortaya çıkar. CS'de kortizolün fazlalığı abdominal obezite, hipertansiyon, anormal glukoz toleransı ve proksimal kas zayıflığı gibi çeşitli klinik belirtilere yol açabilir (Nieman 2015). Örneğin yüksek kortizol iştahı artırır ve beyaz yağ dokusunun karın bölgesinde (Fardet ve Feve 2014) oluşmasına ve sonuçta karın bölgesinde aşırı yağlanmaya (van Rossum 2017). yol açabilir. Artmış glukokortikoid etkisinin aracılık ettiği (kronik) stres ve obezite arasındaki ilişki, bazı kişilerde stres tepkisini artıran faktörlere maruz kalma nedeniyle daha büyük olabilir. Biyolojik faktörler veya azalmış uyku ve/veya vardiyalı çalışma nedeniyle bozulmuş bir günlük kortizol ritmi, potansiyel olarak daha yüksek glukokortikoid etkilerine yol açabilir ve bu nedenle bazı kişileri kilo almaya ve obeziteye daha yatkın hale getirebilir. Fazla stres, duyarlı olan kişilerde majör depresyona yol açabilir. Zor yaşam durumlarıyla başa çıkmakta zorluk çektiğinizde, kronik stres sizi yıpratır ve sizi bunaltır. Bu durum, kortizol, serotonin ve dopamin gibi tekrarlanan hormon seviyeleri, depresyona neden olabilen sürekli bir stres tepkisine neden olur. Stres altında iken normalden daha fazla içki içmek ve egzersiz yapmayı atlamak gibi sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarını ihmal etmek, majör depresyon riskini artırabilir.

9. STRES VE UYKU BOZUKLUKLARI

Uyku, insan homeostazının önemli bir bileşenidir. Uyku bozuklukları önemli tıbbi, psikolojik ve sosyal rahatsızlıklarla yakından ilişkilidir. Vücudun stres sistemleri, sürekli değişen ve zorlu bir çevreye uyum sağlamada kritik bir rol oynadığından, önemli bir sorundur. Bu sistemler uyku kaybından etkilenir. İnsan vücudu, homeostazı sürdürmek için uyarlanabilir bir çaba içinde

savunma süreçlerini harekete geçirir. Bu savunmalar başarısız olursa, uykusuzluk meydana gelebilir. Kısa süreli uykusuzluk, psikiyatrik hastalık, engellilik ve stres gibi rutindeki bir değişiklikten kaynaklanır. Uykunun başlangıcında hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin aktivitesi sürekli olarak baskılanır. Uykunun ikinci bölümünde, HPA aktivitesi artar, bu nedenle uyandıktan sonraki aktivite maksimum sirkadiyen ritme yakındır ve HPA ekseninin ve sempatik sinir sisteminin belirgin aktivitesi, hızlı göz hareketi (REM) uykusunun genel miktarını etkiler (Knutson vd. 2006-2). Bu nedenle sabah adrenokortikotropik hormonun (ACTH) yükselmesi uykunun sonunu düzenleyen belirleyici kontrol faktörüdür (Cohen vd. 2007). Stres ve uyku arasındaki ilişkide bağışıklık sistemi de etkilidir. Bağışıklık sistemi ile uyku arasındaki en önemli bağlantı, interlökin-1 beta (IL-1 β), tümör nekroz faktörü (TNF) ve interferon gibi bağışıklık sisteminin sinyal molekülleri olarak görev yapan sitokinler tarafından kurulur. IL-1 β , TNF ve interferonun uykunun düzenlenmesine katıldığı bilinmektedir (van Rossum 2017). IL-1 β veya TNF enjekte edilirse, REM olmayan (NREM) uyku artacaktır. Ancak bu maddelerin yokluğunda uyku kesintiye uğrar. IL-1 β , HPA eksenini aktive eden ve stres ile uyku arasındaki ilişkide rol oynayan bir yol olabilecek bağışıklık düzenleyici geri besleme zinciri ile de ilgilidir (Jackson vd. 2017). Tipik olarak, strese bağlı uykusuzluk geçicidir ve sadece birkaç gün sürer. Ancak klinik ortamında asıl sorun, fizyolojik uykusuzluk olarak da adlandırılan kronik uykusuzluktur. Psikolojik rahatsızlıkları gösteren birçok farklı teori vardır. Bunlardan bir tanesi Strese Yatkınlık Modelidir. Teoriye göre, kişilerin bazı psikiyatrik rahatsızlıkları, biyolojik ve genetik yatkınlığı olduğu için strese maruz kalınca psikiyatrik bozukluklar geliştirmektedir. Örneğin ailede şizofreni geçmişi olan bir kişi strese maruz kaldığında bu teoriye göre hipotalamus ve hipofiz bezi tehlike algısı ile kortizol salgılanması uyarılır ve kişi de şizofreni gelişir. Yine bu teoriye göre, biyolojik veya

genetik yatkınlığı olmayanlarda her ne kadar aynı düzey strese maruz kalsalar da bu kişilerde şizofreni gelişmeyecektir. Teori benzer durumlarda insanların neden aynı stres karşısında farklı tepkiler verdiğini bu şekilde açıklamaktadır. Ayrıca strese yatkınlık modeli, çocuklukta yaşanan deneyimlerin de gelecekte strese maruz kalındığında geliştirilecek olan psikiyatrik rahatsızlıklarla ilişkili olduğunu ifade etmektedir. Çocukluk döneminde yaşanan olumsuz deneyimler ve travmalar biyolojik olarak çocuğu etkilerken, diğer yönden strese maruz kalma ihtimalini arttırır. Çünkü çocuk baş etme becerileri kazamaz ve gelecekte stresle nasıl mücadele edeceğine dair fikir sahibi olamaz. Bu teoriye göre insanların bir kısmında biyolojik, genetik ya da sosyal olarak psikiyatrik hastalıklar geliştirmede belirli yatkınlık ve eğilimi vardır. Bu yatkınlığa da modern yaşamda giderek artan stres faktörleri eklenince psikiyatrik rahatsızlıklar her geçen gün fazlalaşmaktadır. Bağışıklık sistemi, uyku ve rem oluşumu sırasında çeşitli stres tepkileri ve homeostaz ile ilgilidir. Beyindeki TNF ve IL1- β seviyeleri zamanla değişir; bir fare modelinde yürütülen bir çalışma, uyku eğilimi maksimum olduğunda korteks ve hipotalamusta yüksek seviyelerde TNF, mRNA ve protein olduğu gösterilmiştir.

Kronik olarak stabilize hale gelen stres kaynaklı uykusuzluk, tedaviye edilebilir, bunun için kalıcı faktörün anlaşılması esastır. Fiziksel açıdan günlük yaşam tarzının yönetimi, düzenli ve dengeli öğünler, haftada 3-4 kez, yaklaşık 30 dakika düzenli orta derecede hareketle dengeli fiziksel aktivite (örneğin, esneme, koşu, bisiklete binme veya yürüyüş), ve kontrollü solunum ve kas gerilimi yöntemleri gibi uyarılmış vücut dinlenmesi ve gevşemesi kronik stresle mücadelede yararlıdır (Han vd. Tandon 2012).

9.1. Stres Birkaç Tür Uyku Bozukluğuna Neden Olabilir

Uykusuzluk, uyumada ve uyumda zorluk veya genel uyku kalitesinde ortaya çıkar. Uykusuzluk, uyku için yeterli zaman ve uyumak için rahat bir yer olmasına rağmen ortaya çıkar. İşteki sorunlar, aile zorlukları, sevilen birinin ölümü ve ciddi hastalıklar gibi sürekli stres kaynakları, kronik uykusuzluğa katkıda bulunabilir. Kısa süreli stres kaynakları ayrıca kısa süreli uykusuzluk belirtilerine neden olabilir. Bu belirtiler genellikle stresli durum sona erdiğinde çözülür. Ancak, bazı insanlar stres kaynaklı uykusuzluk ve gündüz uykuya ilgili kaygı döngüsüne düşebilir ve bu da kronik uykusuzluğa dönüşebilir.

Uyku Apnesi: Uyku apnesi, uykuda üst hava yolunun tekrarlayan iflasıdır. Bu durum ağır horlama ve boğulma epizodlarına neden olurken aşırı gündüz uykusuzluğu ve diğer gündüz bozukluklarla birlikte gelir. Kronik stres, hipertansiyon, kalp hastalığı, obezite ve diyabet gibi durumlara neden olabilir, bunlar uyku apnesi için risk faktörleridir.

Stres ve Boyun - Omuz ağrısı: Bir kişi stres altında olduğunda, vücut kendisini bir stres tepkisi vermek üzere hazırlar. Bu tepki, vücutta fiziksel değişikliklere neden olabilir. Stres, boyun ve omuzlara birkaç şekilde etki eder: Büyük kas gruplarında kan damarlarını genişletir ve daha hızlı oksijen sağlar. Boynun, çenenin ve omuzların kaslarının güçlü bir şekilde kasılmasına neden olur. Sırtın arka kısmında çalışan kaslarda gerilim artar. Boyun ve omuz hareketleri kısıtlanır. Ağrı algısı arttırılır ve mevcut ağrıyı daha da kötü hissettirir

(<https://www.mountelizabeth.com.sg/>).

10. DOĞUM ÖNCESİ STRES

Bir annenin doğum yapmadan önce yaşadığı strese doğum öncesi stres –prenatal stres- (PS) denir. PS, hem insan hem de hayvan yavrularında nörodavranışsal gelişim üzerinde erken ve uzun süreli etkiler gösterebilir. PS öğrenme ve hafıza yeteneğini azaltır ve dikkat eksikliğini, nöbete yatkınlığı, davranışsal anormallikleri ve kaygıyı artırır. Bu etkiler, çoğu fetal programlama kavramıyla ilgili olan çeşitli mekanizmalara atfedilmiştir. Fetal programlama modeli, fetüsün fenotipinin, strese maruz kalma gibi fetal ortamdaki değişikliklere göre doğum öncesi dönemde değişebileceğini öne sürmektedir. Ancak, tüm bebekler bu maruziyetten dolayı gelişimsel sorunlar göstermez. Maruz kalmanın zamanlaması, yoğunluğu, süresi ve türü gibi faktörler, erken çocukluk davranışındaki bu bireysel farklılıkların bazılarını kısmen açıklayabilir. Artan insan araştırmaları, doğum öncesi annenin çeşitli psikolojik sıkıntılarına [duygusal stres (korku, depresyon), bilişsel stres (kaygı, panik atak), yaşam olaylarına (iş kaybı, sevdiklerinin kaybı, iflas, boşanma vb.)] doğum öncesi maruz kalmanın sonraki yaşamda yavrularda anksiyete bozuklukları riskini artırır.

Anksiyetenin en çok kabul gören alternatif hipotezleri arasında, stres tepkisini düzenlemede merkezi bir sistem olan HPA ekseninin işlev bozukluğu yer alır. Önemli sayıda epidemiyolojik araştırma ve deneysel çalışma, artan anksiyete benzeri davranışların ve hipotalamik pituiter-adrenal (HPA) stres ekseninin düzensizliğinin, doğum öncesi stresli insan ve kemirgenlerin fenotiplerinde yaygın olarak gözlemlendiğini ortaya koymuştur. Bebek, genç, yetişkin ve yaşlı hayvanlarda HPA hiperaktivitesi rapor edilmiştir, bu da PS'nin kalıcı etkisini düşündürür. HPA eksenini hiperaktivitesi ve bunu takiben kortikosteroid seviyelerindeki artış, sistemik proinflatuar ve daha sonra nöroinflammatuar durumları indükleyebilir ve başta limbik ve prefrontal yapılar olmak üzere kaygıyla ilişkili beyin

devrelerinin yapısında veya işlevinde değişikliklere neden olarak beyni kaygı hastalıklarına karşı savunmasız hale getirir.

Doğum öncesi stresin anksiyete benzeri davranışlar üzerindeki etkilerindeki farklılıklara katkıda bulunabilecek faktörler PS kaynaklı anksiyete benzeri davranışların altında yatan mekanizmalardan bağımsız olarak, bu etkilerin doğası ve strese maruz kalmanın zamanlamasına bağlıdır; stresin gücü ve süresi; ayrıca yavruların cinsiyeti ve yaşına bağlıdır. Yaşanılan stres etkeninin türü de PS'nin yavruların beyni ve davranışları üzerindeki etkisini belirlemede önemli bir role sahip gibi görünmektedir. Çeşitli prenatal stres hayvan modelleri vardır; kısıtlama (parlak ışıkla veya ışıksız), kafesin eğilmesi, aralıklı elektrik şokları, gıda yoksunluğu, yırtıcı stres, yüksek platform, soğuğa maruz kalma, ışık döngüsü sırasında uykunun önlenmesi, zorla yüzme ve hamilelik sırasında fiziksel ve psikolojik stres faktörlerinin rastgele bir dizi çeşitli stres faktörlerine maruz kalma dahildir. Kısıtlama stresi, deney hayvanlarında kullanılan en yaygın stres etkenidir ve öncelikle psikolojik bir stres etkenidir, yani kısıtlamanın neden olduğu fiziksel rahatsızlık, kasıtlı olarak organizmanın serbest hareket kazanamamasının bilişsel değerlendirmesine paraleldir. Psikolojik stresin hayvan modellerinden birinde, bir kemirgenin başka bir kemirgenin PS prosedürünü gözlemlemesine veya tanık olmasına izin verilir. Sosyal izolasyon, kalabalık ve yerleşik-davetsiz misafir çatışması, psikososyal stresörlerin yaygın olarak kullanılan hayvan modelleridir. Stres etkeninin doğası ve şiddeti (psikolojik ve psikososyal) davranışsal sonucu güçlü bir şekilde etkiler. Götz ve Stefanski (2007), hamile Long-Evans sıçanlarında stresin sosyal çatışma modelini kullandılar ve geleneksel stres etkenlerini kullanan önceki çalışmalarinkine uymayan bazı veriler bildirdiler. Buna göre, dişiler için ayarlanmış bir yerleşik-saldırgan çatışması (her gün 2 saat) prosedürü kullanılarak anne stresi indüklendi. Bu sosyal çatışma modeli, yerleşik bir dişi

tarafından bir “bölge” kurulmasına ve ardından tanıdık olmayan dişilere karşı savunmasına dayanıyordu. Çatışmalar dışında, yerleşik dişiler erkeklerle çiftler halinde barındırıldı. Dört ila altı aylık erkek yavrular daha sonra kaygı benzeri davranışlar açısından değerlendirildi. Doğum öncesi stresli erkek sıçanlar, EPM (elevated plus maze) testinde daha aktifti ve kontrol erkeklerle kıyasla kollarını daha sık açmanın gösterdiği gibi, daha az kaygı benzeri davranışlar sergiledi. Ek olarak, doğum öncesi stresli erkeklerin serum kortikosteron konsantrasyonları ve lenfosit sayıları önemli ölçüde daha düşüktü. Bu, diğer geleneksel stres araştırmalarından elde edilen bulgularla çelişiyordu, ancak stres etkeninin doğasının hamilelik sonuçlarında ve yavruların sonraki yaşamlarında kaygı benzeri davranışlarında önemli bir rol oynadığını gösterdi. Ayrıca, PS'nin etkileri, muhtemelen belirli beyin bölgelerinin ve devrelerinin gelişim aşamasına ve bağışıklık sisteminin ve stres sisteminin gelişim aşamasına bağlı olarak farklı gebelik yaşları için değişiklik gösterir. Hipokampus, amigdala ve frontal korteks (FC), PS'de en çok etkilenen beyin bölgeleri arasındadır (Roshan-Milania vd 2021).

11. MOLEKÜLER STRES

Endoplazmik retikulum (ER), hücresel proteinlerin üretimine ve katlanmasına katkıda bulunan ve hücresel homeostazın korunmasında ve sağlık ile hastalık arasındaki ince dengede yer alan hücre içi bir organdır. ER, salgılanan proteinlerin sentezinden, olgunlaşmasından, katlanmasından, kalite kontrolünden ve yıkılmasından sorumludur ve yalnızca doğru katlanmış proteinlerin hücre kompartımanlarına ulaşmasını sağlar (Oikonomou ve Hendershot 2020). Katlanmamış protein tepkisi (UPR), katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin endoplazmik retikulumun (ER) lümeninde birikmesiyle aktive olan bir stres tepkisidir ve kontrolsüz aktivasyonu, metabolik,

nörodejeneratif ve inflamatuvar hastalıklar ve kanser dahil olmak üzere birçok insan patolojisinden mekanik olarak sorumludur. Gerçekten de, ER stresi ve azalan UPR aktivasyonu, hücre sağ kalımı ve otofaji düzenleyicilerinin seviyelerinde ve aktivitelerinde değişikliklere yol açar. Buna karşılık, UPR'nin kanser hücrelerinde kronik aktivasyonu, yaygın olarak tümör ilerlemesinin mekanizması olarak kabul edilir. Katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinler ER lümeninde biriktiğinde spesifik bir ER stres yolu aktive olur. Yanlış katlanmış proteinler, ER protein katlama kapasitesi hücresel talep ve/veya hücresel talep tarafından aşıldığında birikebilir. Mevcut enerji sentezlenen ER'nin proteinleri doğru şekilde katlaması için yeterli değildir [Oikonomu ve Hendershot 2020].

11.1. ER Stresi ve Hastalıklar

Endoplazmik retikulum stresi ve buna bağlı olarak doğru katlanmamış proteinler hücre ölümüne yol açabileceğinden, protein yanlış katlanmasında bir artış ve bu proteinlerin işlevinde azalmaya bağlı olarak hücresel işlev bozukluğu ve hastalıklara neden olabilmesi şaşırtıcı değildir. Diyabet, osteoporoz, nörodejenerasyon, kanser, viral enfeksiyonlar ve obezite gibi hastalıklar ER stresine bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu tür hastalıklar, hücreden salgılanan veya membran proteinlerini katlama yeteneğinin azalmasından, yanlış katlanmış proteinleri tanıma veya bunlara yanıt verme yeteneğinin azalmasından ve/veya yanlış katlanmış proteinlerin artmasından kaynaklanabilir. ER stresi, tip II diyabetin erken evrelerinde, insülin sekresyonunun başarısızlığından ziyade insülin direncinin aşırı olduğu bir anda tip I diyabette de yer almaktadır. İnsanlarda Tip I diyabet, sıklıkla β hücrelerine karşı bir otoimmün reaksiyondan kaynaklanır. ER stresi de bu diyabet formunda yer almıştır. İnflamatuvar hücreler tarafından salınan sitokinler ve nitrik oksit, muhtemelen ER stresini indükleyerek UPR'yi aktive ettiği gösterilmiştir (Oyadomari vd. 2002). ER stresi,

doğuştan obez *db/db* farelerin ve tip II DM'li insan hastaların β hücrelerinde bulunmuştur (Laybutt ve diğ, 2007). Araştırmalar, obezitenin sebebiyet verdiği patolojik durumların en önemli nedenlerinden birinin ER stresi ve JNK aktivasyonu ile enflamatuvar cevabın meydana gelmesi ve böylece insülin direncinin tetiklenmesi olduğunu göstermiştir (Hotamisligil, 2005). Beden kitle indeksinin erişkinler erkekler için 30 kg/m²'den yüksek veya vücuttaki yağ oranının %25'ten fazla olması obezite olarak nitelendirilmektedir. Kadınlar içinse yağ oranının %30'dan fazla olması halinde obez bir vücuttan bahsedilmektedir (Newbold 2010, Diamanti-Kandarakis vd. 2009). Kronik ER stresi; insülin ve leptin direnci, enflamasyon, β hücrelerinin harabiyeti ve sonuçta apoptoz meydana getirerek obezite ve diyabet başta olmak üzere pek çok metabolik hastalığa neden olabilmektedir. ER stresi sonucunda, ektopik yağ depoları glikoz taşınımıyla birlikte insülin sinyallerini engeller ve dolayısıyla insülindeki bu değişim iskelet kasında yağ birikimine yol açmaktadır (Ozcan vd. 2009, Coen ve Goodpaster, 2012). Alzheimer hastalığı, hipokampus ve bazal ön beyinde seçici nöronal kayıp ile karakterizedir. Plaklar ve yumaklardan oluşan anormal protein kümeleri, Alzheimer'ın patognomonik özellikleridir. Birincil insan Alzheimer beyin dokularının ölüm sonrası çalışması, UPR aktivitesinin spesifik belirteçleri için gelişmiş ER şaperon ekspresyonu ve immünohistokimyasal reaktivite formunda ER stresinin kanıtını sağlamıştır (Unterberger ve diğ, 2006). Bununla birlikte, Alzheimer'daki kümelenmiş proteinler ER içinde bulunmadığından bu bulgular, Alzheimer'da UPR sinyalini aktive eden ER stresinin kaynağı sorusunu gündeme getirmektedir. Presenilinlerde, ailesel Alzheimer hastalığı formlarına neden olan çok sayıda mutasyon tanımlanmıştır (Tandon ve Fraser, 2002). Bu mutasyonlar, presenilinin *in vitro* iyon kanalları oluşturma yeteneğini bozar ve ER lümenindeki kalsiyum seviyeleri, yabani tip presenilin ile karşılaştırıldığında ailesel Alzheimer hastalığı ile ilişkili

presenilinleri eksprese eden hücrelerde önemli ölçüde yüksektir (Tu vd. 2006). ER kalsiyum homeostazının farmakolojik bozulmasının UPR sinyal yollarını aktive ettiği iyi bilinmektedir. Tipik olarak, bu ajanlar ER lümenindeki kalsiyum havuzunu tüketerek ER stresine neden olur. Örneğin, thapsigargin kalsiyumu bağladığında ve sitozolden kalsiyum alımını engellediğinde ER stresi meydana gelir (Lytton vd. 1991). Presenilin disfonksiyonu tarafından indüklenen ER kalsiyum aşırı yüklenmesinin ER'nin protein katlama ortamını ve UPR'nin aktivitesini nasıl etkilediği çok net değildir. Bununla birlikte artan ER içi kalsiyum konsantrasyonu, ER stresini takiben artan apoptoza yol açabileceğinden (Oakes vd. 2006) presenilin'deki mutasyonların, hipoksi veya besin açlığı gibi koşullar tarafından dış ortamdan indüklenen hafif fakat tekrarlanan ER stresine karşı nöronları duyarlı hale getirmesi de mümkündür. Alzheimer hastalığının ilerleyici ve uzun seyri göz önüne alındığında, bağımsız olarak ER stresini ortaya çıkaran çoklu kronik hareketler, nöronlara zarar vermek için mutant presenilin ile kümülatif olarak sinerji oluşturup kişiye oldukça büyük zararlar verebilir. Nörodejeneratif hastalıklar, başlı başına stres yaratan bilişsel ve motor fonksiyonların yıkıcı kaybını içerir, ancak aynı zamanda stres yanıtlarına aracılık eden sinir devrelerini de bozabilir. Bu devrelerin bozulması, uzun süreli bakımın özellikle zor olmasına neden olan anormal duygusal ve saldırgan davranışlara neden olur. Ayrıca artan stres hastalığın ilerlemesine neden olur ve semptomları şiddetlendirebilir. Stres, çok çeşitli deneysel bağlamlarda Alzheimer hastalığı ile ilişkili patogenezi artırır. Yabani tip farelerde ve sıçanlarda strese maruz kalma, *Amiloid Öncü Proteinin (APP)* ekspresyonunu ve A β peptidinin üretimini artırır (Ray vd. 2011, Briones vd. 2012), Alzheimer Hastalığı etiyolojisinde merkezi kabul edilen gen ve peptit. *APP'de* hümanize, hastalığa neden olan Ailesel Alzheimer Hastalığı mutasyonlarını yanlış ifade eden farelerde, stres yalnızca A β üretimini arttırmakla kalmaz, aynı zamanda bunun

AD'nin patolojik özelliği olan amiloid plaklarda birikmesini de şiddetlendirir ([Rothman](#) vd, 2012, [Lesuis vd. 2016](#)).

Stresin kısır döngüsü ile ilgili klinik araştırmalardaki özel bir örnek, nörodejeneratif hastalıkları olan yaşlı gaziler üzerinde yapılan çalışmalarda, fiziksel travmaların yokluğunda TSSB tanısı alan gazilerin demans tanısı alma olasılığının iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur (Yaffe vd. 2010). Bu bulguyu açıklayan bir çalışmada sıklıkla HPA ekseninin düzensizliğini içeren TSSB semptomlarının (Young ve Breslau 2004), Alzheimer hastalığının patogenezi şiddetlendirdiği veya hızlandırdığıdır. Travma sonrası stres belirtileri (TSSB)'de demans görülme sıklığı daha yüksektir. Pekçok çalışma stresin Alzheimer hastalığını nasıl etkilediğini araştırırken, daha az sayıda çalışma stresin ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalık olan Parkinson Hastalığı (PH) gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda oynadığı rolü araştırmıştır. Klinikten elde edilen kanıtlar, PH etiyolojisinde “Stresin kısır döngüsü”nün her iki tarafında da stresin önemli bir rol oynadığına işaret etmiştir. PH, muhtemelen dopaminerjik veya diğer sinir devrelerinin dejenerasyonundan dolayı Parkinson hastalarında yaygın olan anksiyete, depresyon ve panik ataklarını artırır (Prediger vd. 2012). Parkinson hastalarında en sık görülen nöropsikiyatrik semptom anksiyete olup yüzde 69'a varan oranlarda bulunur, bunu yaklaşık yüzde 30'unda depresyon ve yaklaşık yüzde 11'inde yaygın anksiyete bozukluğu takip eder (Dissanayaka vd. 2010, Leentjens vd. 2011). Parkinson hastalarında stresin, katılık ve titreme dahil olmak üzere Parkinson hastalığının yaygın semptomlarını çarpıcı biçimde şiddetlendirebildiği rapor edilmiştir (Giladi ve Hausdorff 2006). Parkinson hastalığının sıçan modelinde, kronik değişken stres motor performansı kötüleştirir ve dopamin nöron kaybını artırır. PH ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda stres yanıtlarının ve HPA eksen tonunun uygun şekilde sürdürülmesi için kritik olan devrelerin

dejenere olduğu göz önüne alındığında, stres ile nörodejeneratif hastalıkların patolojisi, semptomları ve ilerlemesi arasında çok daha fazla bağlantı bulunması muhtemeldir. Stresin Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesi üzerinde zararlı bir etkiye sahip olabileceğine dair artan kanıtlar göz önüne alındığında, bu bilginin Alzheimer hastalığı tedavisine yardımcı olup olmayacağı sorusu devam etmektedir. Buna çeşitli şekillerde bakılabilir. Stres, Alzheimer hastalığı model hayvanlarda Alzheimer hastalığı patogenezi açıkça şiddetlendirmektedir; Stresi azaltan yaşam tarzı değişikliklerinin demansa karşı koruyucu olduğu ifade edilmektedir, ancak bu henüz insanlarda kanıtlanmamıştır. Ek olarak stres hormonu seviyelerini seçici olarak düşüren farmakolojik tedavilerin (örn. CRFR1 antagonistleri) insanlarda AD ilerlemesinin yavaşlatılmasındaki etkinliği açısından test edilmesi gerekir. Demansı hızlandıran nedensel olayları belirlemek için stres ve Alzheimer arasındaki ilişkinin doğası gereği döngüsel doğasını anlamaya çalışırken, stresle ilişkili semptomları ele alarak, stres sinyali azaltmanın yavaşlayabileceği veya stres sinyallerini yavaşlatabileceği umuduyla demans hastalarının yaşam kalitesini artırabiliriz.

12. SONUÇ

12.1. Stresi Yönetme

Pek çok insan stresi durdurmanın yolunu bulmakta güçlük çekmektedir. Kronik Düşük seviyeli am kronik stres, HPA eksenini, çok uzun süre yüksek rölantide çalışan bir motor gibi aktif tutar. Bir süre sonra, bu durum kronik stresle bağlantılı olarak sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına neden olur. Örneğin kronik epinefrin dalgalanmaları kan damarlarına zarar verebilir, kan basıncını artırabilir ve kalp krizi veya felç riskini yükseltebilir. Strese bağlı artan kortizol seviyeleri, stres tepkisi sırasında tükenen vücudun enerji depolarını yenilemek için

Aile Hekimliği

fizyolojik değişiklikler yaratır. Ancak, bu durum farkında olmadan yağ dokusunun birikmesine ve kilo alımına neden olur. Örneğin, kortizol iştahı artırır, böylece insanlar ekstra enerji elde etmek için daha fazla yemek ister ve kullanılmayan besinlerinde yağ olarak depolanmasını da artırır. Bununla birlikte insanlar stres tepkisine karşı koymak için teknikler öğrenebilirler.

Gevşeme tepkisi: Gevşeme tepkisini ortaya çıkaran yaklaşımların bir kombinasyonunu kullanmak stres tepkisine karşı koymayı sağlayabilir. Bunlar arasında derin karın solunumu, huzur ve sakinlik gibi rahatlatıcı bir kelimeye odaklanma, dua etmek, yoga ve tai chi yapmak yer alır

Fiziksel aktivite: İnsanlar stres yükünü azaltmak için egzersizi çeşitli şekillerde kullanabilirler. Stres algısından sonra kısa bir süre sonra tempolu bir yürüyüş yapmak gibi egzersizler sadece nefes almayı derinleştirmekle kalmaz, aynı zamanda kas gerginliğini gidermeye de yardımcı olur. Yoga, tai chi ve qi gong gibi hareket terapileri, akıcı hareketleri derin nefes alma ve zihinsel odaklanma ile birleştirir ve bunların hepsi sakinlik sağlayabilir.

Sosyal destek: Sırdaşlar, arkadaşlar, tanıdıklar, iş arkadaşları, akrabalar, eşler ve yoldaşlar, yaşamı iyileştiren bir sosyal ağ sağlar ve uzun ömürlülüğü artırabilir. Sosyal desteğin kişiyi stresli yaşam olaylarının olumsuz etkilerinden korumaya yardımcı olabileceğini ileri süren tamponlama teorisi, aile ve arkadaşlarıyla yakın ilişkilerden hoşlanan kişilerin, kronik stres ve kriz zamanlarında onları dolaylı olarak ayakta tutmaya yardımcı olan duygusal destek aldığını savunmaktadır.

Manzaranın tadını çıkarın: Yüksek teknolojiye sahip televizyonlarda göz alıcı sahneler hayal gücümüzü büyüler, ancak her zaman erken uyanıp gün doğumu ya da gün batımını izlemek gibi en akıl almaz manzaraları ekranda bulamayız. Manzara sizi

Aile Hekimliği

telaşlı bir sabaha zihinsel olarak hazırlayacak veya yoğun bir günün ardından stresten kurtulmanıza yardımcı olacaktır.

Doğada gezinmek: Yürümek iyidir, ancak tüm yürüyüşler eşit değildir. Doğa olmadan sokaklarda dolaşmak, yerel bir patikada yürüyüş yapmak veya ayak parmaklarınızın arasında kumlu plajı hissetmek kadar zihinsel bir destek sağlamaz. Ayrıca aklınızda belirli bir varış noktası olması gerekmez. Amacınız belirli bir mesafe yürümek değil, etrafınızdaki doğal dünyaya gözü kapalı dalmaktır. Japonlar buna "orman banyosu" ve yorgun bir zihni canlandırdığını söyler.

Müzikle meditasyon yapın: Kulaklığınızda çalan türden değil. Yüksek teknolojiye sahip cihazlarınızı geride bırakıp ve doğanın sunduğu melodileri dinleyin: şırıldayarak akan dereler, kuş cıvıltıları, ağaçların arasından ısıklık çalan rüzgâr alışı çok olduğumuz korna seslerinden ve kısa mesaj uyarılarından çok daha rahatlatıcıdır. Huzurlu çevrenizde biraz meditatif farkındalık pratiği yapma fırsatı sunar.

Forma girin: Eğer fitness hedefleriniz varsa, bunlar üzerinde çalışmak için açık havadan daha iyi bir yer yoktur. Koşu veya yürüyüşe çıkarken temiz havanın tadını çıkarın ve koşu bandını yağmurlu günler için ayırın. Egzersiz yapmak için çok fazla yol kat etmek gerekmez, halka açık parkta, mekik veya diz bükme gibi esneme ve jimnastik hareketleri yapabileceğiniz egzersiz yerleri ya da zihninize ve bedeninize fayda sağlayan egzersizler için tai chi yapılabilir.

Güneş ışığından faydalanın: Yapmanız gereken bir çalışmanız veya okumanız gereken bir konu varsa, floresan ışıklarını geride bırakın ve başınızın üstündeki mavi gökyüzünün ışığında okuyun. Doğal ortamlar, hafıza gibi bilişsel yetenekleri geliştirebilir. Bu nedenle, gireceğiniz büyük sınav için daha fazla bilgiyi aklınızda tutmak istiyorsanız, diğer öğrenciler ve iş

Aile Hekimliği

arkadaşlarınızla çevrili olmaksansa, kuşlar ve ağaçlarla çevrili olmak daha iyi bir şans olabilir.

Gökyüzüne bakın: Kuşları hobi olarak izleyen tüm bu insanlar bir şeylerin peşindedir. Bir kuşu görerek veya sesinden tanıyabildiğinizde özel bir heyecan vardır. Kuş gözlemciliği size kafanız bulutlarda olacak şekilde doğada rahatlamak için mükemmel bir bahane sunar. Bu, stresi uzaklaştırmanın harika bir yoludur.

KAYNAKÇA

- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol.* 2002, 12(2):169-77. doi: 10.1016/s0959-4388(02)00301-x
- Amourette, C., Lamproglou, I., Barbier, L., Fauquette, W., Zoppe, A., Viret, R., Diserbo, M. (2009). Gulf War illness: Effects of repeated stress and pyridostigmine treatment on blood–brain barrier permeability and cholinesterase activity in rat brain. *Behavioural Brain Research*, (2), 207-214.
- Briones, A., Gagno, S., Martisova, E., Dobarro, M., Aisa, B., Solas, M., Tordera, R., Ramirez, M. (2012). Stress-induced anhedonia is associated with an increase in Alzheimer's disease-related markers. *British Journal of Pharmacology*, 2012;165:897–907. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01602.x
- Coen, P.M. & Goodpaster, B.H. (2012). Role of intramyocellular lipids in human health. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 23 (8), 391-8.
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D., & Miller, G.E. (2007). Psychological stress and disease. *Journal of the American Medical Association*, 298, 1685-1687.
- Corliss, J. (2022). Under pressure: How stress may affect your heart. <https://www.health.harvard.edu/heart-health/under-pressure-how-stress-may-affect-your-heart>
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.P., Giudice, L.C., Hauser, R., Prins, G.S., Soto, A.M., Zoeller, R.T. & Gore, A.C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 30 (4), 293-342.
- Diamond, D., M., Park, C. R., Puls, M. J. & Rose, G. M. (2001). in *Neuronal Mechanisms of Memory Formation*

(ed. Holscher, C.) 379–403 *Cambridge Univ. Press*, New York.

- Dissanayaka, N.N., Sellbach, A., Matheson, S., O'Sullivan, J.D., Silburn, P.A., Byrne G.J., Marsh, R., Mellick, G.D. (2010). Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Movement Disorders*, 2010;25:838–845. doi: 10.1002/mds.22833.
- Everson-Rose, S.A., Roetker, N.S., Lutsey, P.L., Kershaw, K.N., Longstreth, Jr W,T., Sacco, R.L., Roux, A.V.D., Alonso, A. (2014). Chronic stress, depressive symptoms, anger, hostility, and risk of stroke and transient ischemic attack in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke*, 45(8):2318-23. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004815.
- Fardet, L., Feve, B. (2014). Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events. *Drugs*, 74(15), 1731–45. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0282-9>. A review of the metabolic and cardiovascular effects of systemic glucocorticoid therapy.
- Giladi, N., Hausdorff, J.M. (2006). The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 248, 173–176. doi: 10.1016/j.jns.2006.05.015
- Goldstein, D.S. (2010). Adrenal responses to stress. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 30(8), 1433–1440.
- Gould, E., Beylin, A., Tanapat, P., Reeves, A., Shors, T.J. (1999). Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nature Neuroscience*, 2, 260–265.
- Götz, A.A., Stefanski V. (2007). Psychosocial maternal stress during pregnancy affects serum corticosterone,

blood immune parameters and anxiety behaviour in adult male rat offspring. *Physiology and Behavior*, 30;90 (1),108-15.

- Han, K.S., Kim, L., Shim, I. (2012). Stress and Sleep Disorder. *Experimental Neurobiology*, 21(4); 141-150
- Hannibal, K.E., Bishop M.D. (2014). Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation. *Physical Therapy*, 17;94(12):1816–1825. doi: 10.2522/ptj.20130597.
- <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/8257-tension-headaches>
- <https://www.mountelizabeth.com.sg/health-plus/article/health-conditions-linked-to-stress>
- <https://www.nimh.nih.gov/sites/default/files/documents/health/publications/so-stressed-out-fact-sheet/Im-So-Stressed-Out.pdf>
- Hotamisligil, G.S. (2005). Role of endoplasmic reticulum stress and c-jun NH2-terminal kinase pathways in inflammation and origin of obesity and diabetes. *Diabetes*, 54 (2), S73-8.
- Jackson, S.E., Kirschbaum, C., Steptoe, A. (2017). Hair cortisol and adiposity in a population-based sample of 2,527 men and women aged 54 to 87 years. *Obesity* (Silver Spring), 25(3), 539–44. <https://doi.org/10.1002/oby.21733>.
- Khalsa, D.S., Stauth, C. (2001). Brain Longevity: The Breakthrough Medical Program that Improves Your Mind and Memory. *Grand Central Publishing*, ISBN 0759520429, 9780759520424 2001.
- Knutson, K,L, Van Cauter, E., Rathouz, P.J., DeLeire, T., Lauderdale, D.S. (2010). Trends in the prevalence of

short sleepers in the USA: 1975- 2006. *Sleep*, 33(1), 37–45.

- Laybutt, D.R., Preston, A.M., Akerfeldt, M.C., Kench, J.G., Busch, A.K., A V Biankin, A.V., Biden, T.J. (2007). Endoplasmic reticulum stress contributes to beta cell apoptosis in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50, 752–63.
- Leentjens, A.F., Dujardin, K., Marsh L., Martinez-Martin, P., Richard, I.H., Starkstein, S.E. (2011). Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Movement Disorders*, 26, 484–492. doi: 10.1002/mds.23528.
- Lesuis, S.L., Maurin, H., Borghgraef P., Lucassen, P.J., Van Leuven, F., Krugers, H.J. (2016). Positive and negative early life experiences differentially modulate long term survival and amyloid protein levels in a mouse model of Alzheimer's disease. *Oncotarget*, 7, 39118–39135. doi: 10.18632/oncotarget.9776.
- LeWine, H.E. (2024). Understanding the stress response. <https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/understanding-the-stress-response>.
- Lydiard, R.B. (2001). Irritable bowel syndrome, anxiety and depression: What are the links? *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(8), 38-45.
- Lytton, J., Westlin, M. & Hanley, M.R. (1991). Thapsigargin inhibits the sarcoplasmic or endoplasmic reticulum Ca-ATPase family of calcium pumps. *Journal of Biological Chemistry*, 266, 17067–17071.
- Newbold, R.R. (2010). Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. *Hormones (Athens)*, 9 (3), 206-17.
- Nieman, L.K. (2015). Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *European*

Journal of Endocrinology, 173(4),M33–8.

<https://doi.org/10.1530/EJE-15-0464>.

- Oakes, S.A., Lin, S.S. & Bassik, M.C. (2006). The control of endoplasmic reticulum-initiated apoptosis by the BCL-2 family of proteins. *Current Molecular Medicine*, 6, 99–109.
- Oikonomou, C., Hendershot, L.M. (2020). Disposing of misfolded ER proteins: A troubled substrate's way out of the ER. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2020 Jan 15;500:110630. doi: 10.1016/j.mce.2019.110630
- Oyadomari, S., Koizumi, A., Takeda, K., Gotoh, T., Akira, S., Araki, E., Mori, M. (2002). Targeted disruption of the Chop gene delays endoplasmic reticulum stress-mediated diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 2002; 109:525–32.
- Ozcan, L., Ergin, A.S., Lu, A., Chung, J., Sarkar, S., Nie, D., Jr, M.G.M. & Ozcan, U. (2009). Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metabolism*, 9 (1), 35-51.
- Prediger, R.D., Matheus, F.C., Schwarzbold, M.L., Lima, M.M., Vital, M.A. (2011). Anxiety in Parkinson's disease: a critical review of experimental and clinical studies. *Neuropharmacology*, 2012;62:115–124. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.039.
- Ray, B., Gaskins, D.L., Sajdyk, T.J., Spence, J.P., Fitz, S.D., Shekhar, A., Lahir, D.K. (2011). Restraint stress and repeated corticotrophin-releasing factor receptor activation in the amygdala both increase amyloid-beta precursor protein and amyloid-beta peptide but have divergent effects on brain-derived neurotrophic factor and pre-synaptic proteins in the prefrontal cortex of rats. *Neuroscience*, 184:139–150. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.067.

- Roshan-Milania, S., Seyyedabadic, B., Sabooryd, E., Parsamaneshd, N., & Mehranfard, N. (2021). Prenatal stress and increased susceptibility to anxiety-like behaviors: role of neuroinflammation and balance between GABAergic and glutamatergic transmission. *Stress*, 24 (5), 481- 495.
- Rothman, S.M., Herdener, N., Camandola, S., Texel, S.J., Mugha, I. M.R., Cong, W.N., Martin, B., Mattson, M.P. (2012) 3xTgAD mice exhibit altered behavior and elevated Abeta after chronic mild social stress. *Neurobiology of Aging*, 33(830) doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.005. e831–812
- Sapolsky, M., Robert, M., Sapolsky, R. (2004). Why Zebras Don't Get Ulcers -Revised Edition: The Acclaimed Guide to Stress, Stress-Related Diseases, and Coping (Third Edition). *St Martin's Press*; ISBN-10:0805073698.
- Schwartz, P.J., Crotti, L., Insolia, R. (2012). Long-QT Syndrome: From Genetics to Management. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 5 (4), 868-877.
- Sharma, K., Akre, S., Chakole S., Wanjari M.B. (2022). Stress-Induced Diabetes: A Review. *Cureus*, 13;14(9), e29142. doi: 10.7759/cureus.29142
- Tandon, A. & Fraser, P. (2002). The presenilins. *Genome Biology*, 3, 3014–20.
- Taylor, S.E., Klein, L.C., Lewis, B.P, Gruenewald, T.L., Regan, A.R., John, A.G. (2000). Biobehavioral Responses to Stress in Females: Tend-and-Befriend, Not Fight-or-Flight. *Psychological Review*, 107(3), 411–429. <https://doi.org/10.7551/mitpress/3077.003.0048>
- Tu, H., Nelson, O., Bezprozvanny, A., Wang, Z., Lee, S.F., Hao, Y.H., Serneels, L., Strooper, B.D., Yu, G. & Bezprozvanny, I. (2006). Presenilins form ER Ca²⁺ leak

channels, a function disrupted by familial Alzheimer's disease-linked mutations. *Cell*, 126, 981–93.

- Unterberger, U., Hoftberger, R., Gelpi, E., Flicker, H., Budka, H. & Voigtländer, T. (2006). Endoplasmic reticulum stress features are prominent in Alzheimer disease but not in prion diseases in vivo. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 65, 348–57.
- Xue, Z., Ling, X., Zhao, X., Geng, L. (2024). Neural Mechanisms of Nonauditory Effects of Noise Exposure on Special Populations. *Noise Health*, (121), 70–81.
- van Rossum, E.F. (2017). Obesity and cortisol: new perspectives on an old theme. *Obesity*, (Silver Spring). 2017;25(3):500–1. <https://doi.org/10.1002/oby.21774>.
- Wallensten, J., Ljunggren, G., Nager, A., Wachtler, C., Bogdanovic, N., Petrovic, P., Carlsson, A.C. (2023). Stress, depression, and risk of dementia – a cohort study in the total population between 18 and 65 years old in Region Stockholm. *Alzheimer's Research & Therapy*, 15:161 <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01308-4>.
- Yaffe, K., Vittinghoff, E., Lindquist, K., Barnes, D., Covinsky, K.E., T., Kluse, M., Marmar, C. (2010). Posttraumatic stress disorder and risk of dementia among US veterans. *Archives of General Psychiatry*, 67, 608–613. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.61.
- Young, E.A., Breslau, N. (2004). Saliva cortisol in posttraumatic stress disorder: a community epidemiologic study. *Biological Psychiatry*, 56, 205–209. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.05.011.

BİRİNCİ BASAMAKTA VİTAMİN DESTEKLERİNE YAKLAŞIM

Hayriye ŞENTÜRK³

1. GİRİŞ

Vitaminler, normal metabolizma için küçük miktarlarda gerekli olan ve kimyasal olarak birbirinden farklı organik bileşik aileleridir. Çoğu vitamin insan vücudu tarafından sentezlenemediği için sağlığın korunması ve hastalıkların önlenmesi amacıyla beslenme yoluyla alınması gereklidir. Bu duruma istisna olarak, ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kaldıktan sonra deride sentezlenen ön-vitamin D3 ile kolon mikroorganizmaları tarafından sentezlenebilen K2 ve B12 vitaminleri gösterilebilir. Bu vitaminler, kalsiyum ve demir gibi bazı önemli mikro besinler olan minerallerden ayırt edilmelidir.

Gebelik, emzirme, alkol kullanımı ve belirli ilaçların uzun süreli kullanımı vücutta vitamin gereksinimlerini artırır. Ancak, vitamin takviyelerinin birçok kronik hastalığın önlenmesinde veya tersine çevrilmesindeki rolü çoğu durumda kanıtlanmamış, bazı durumlarda ise zararlı olduğu görülmüştür. Randomize kontrollü çalışmalar, gözlemsel çalışmalarda görülen

³ Uzman Doktor, Meram 47 Nolu Aile Sağlığı Merkezi,
hyrybulbul@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-5612-9300

ilişkileri sıklıkla doğrulayamamaktadır. Bunun nedeni, bazal vitamin düzeylerinin standartlaştırılmaması ve kullanılan dozların değişken olması (çoğu zaman farmakolojik düzeyde) gibi metodolojik hatalardır (Cao, Zhang, Zhang, Li, Yang ve Wang, 2024).

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde de günlük pratiğimizde sık karşılaşılan ve hastalar tarafından çok sık talep edilen bir durum haline gelmiştir. Özellikle geçirdiğimiz COVID-19 salgınından sonra her yaş gurubundan vitamin kullanımına talep artmış bu konuda daha fazla bilgi ve deneyime olan ihtiyaç da artmıştır. Yazımızda, kronik hastalıkların önlenmesi için diyet veya takviyeler yoluyla vitamin alımını artırmaya yönelik kanıtlar gözden geçirilecektir.

2. VİTAMİN EKSİKLİĞİ VE YETERLİ ALIM TANIMLARI

Vitamin eksikliği kavramı, açıkça tanımlanmış eksiklik sendromlarının fark edilmesinden (örneğin skorbüt, pellegra, beriberi) kronik hastalıklar üzerindeki optimal olmayan vitamin alımının daha hafif etkilerine doğru evrilmiştir.

Belirgin vitamin eksiklikleri, yetersiz beslenmenin yaygın olduğu bölgelerde gözlenen açık klinik sendromlarla tanımlanabilir. Gelişmiş ülkelerde ise bu durum bazı belirli popülasyonlarda ortaya çıkar. Bunlar arasında yaşlı bireyler, veganlar, göçmenler (önceden var olan eksikliklerle gelebilirler) yoksulluk yaşayan bireyler, alkol kullanım bozukluğu olan hastalar, malabsorpsiyon bozuklukları, sınırlı güneş maruziyeti, bariatrik cerrahi öyküsü, doğumsal metabolik hastalıklar ve hemodiyaliz gören veya parenteral beslenme alan hastalar bulunur (Centers for Disease Control and Prevention, 2022, Martin, Gowda ve Renzaho, 2016). Bununla birlikte, birçok

vitaminin düzeyi altta yatan hastalıklardan etkilenebilir ve düşük seviyeler mutlaka gerçek eksikliği yansıtmayabilir.

Optimal vitamin alımını tanımlamak için birkaç farklı yöntem kullanılmaktadır. Diyet Referans Alımları (DRI) dört kavramı içerir:

- Önerilen Diyet Alımı (RDA)
- Yeterli Alım (AI)
- Tahmini Ortalama Gereksinim (EAR)
- Tolere Edilebilir Üst Alım Seviyesi (UL)

Amerika Birleşik Devletleri'nde, Diyet Referans Alımları (DRI), Ulusal Bilimler Akademisi, Ulusal Araştırma Konseyi ve Tıp Enstitüsü (IOM) tarafından belirlenmektedir. Klinik amaçlar için RDA (önerilen günlük alım miktarı) kullanılır. RDA, neredeyse tüm sağlıklı bireylerin diyet gereksinimlerini karşılamak için yeterli olan günlük alım miktarıdır. AI (Yeterli Alım) ise RDA belirlenemediği durumlarda kullanılır (örneğin, 12 aydan küçük bebeklerde vitamin takviyeleri ve K vitamini için). Ancak, yeterli alım düzeyleri sağlıklı bireylerin alımına dayalı gözlemsel çalışmalardan elde edildiği için herkes için yeterli olmayabilir.

2.1. Testler

Bazı vitaminlerin serum düzeylerinin ölçümü yaygın olarak mevcut olsa da, eksiklik testlerinin çoğu durumda gerekli olmadığı düşünülmektedir:

- Bazı vitaminler için optimum serum düzeyleri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu durum, test sonuçlarının yorumlanmasını ve hafif eksiklik durumlarının teşhis edilmesini zorlaştırır.

- **Düşük vitamin seviyelerine sahip çoğu sağlıklı yetişkinde**, vitamin takviyelerinin hastalıkları önlemede güçlü bir

kanıtı bulunmamaktadır. (özellikle belirli diyetlere sahip veya tıbbi durumu olan bireyler hariç).

- Birçok vitaminin düzeyi, altta yatan hastalıklardan etkilenebilir ve düşük düzeyler gerçek eksiklik durumunu yansıtmayabilir.

Bununla birlikte, eksiklik şüphesinin klinik değerlendirilmede yer aldığı bazı özel durumlarda test yapılması uygun olabilir (örneğin, osteoporozlu hastalarda 25-hidroksivitamin D düzeylerinin ölçülmesi ve nedeni bilinmeyen bilişsel gerileme yaşayan hastalarda B12 vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi).

2.1.2. Genetik Polimorfizmler

Belirli vitaminlere olan gereksinimi artıran genetik polimorfizmler hakkında ek bilgilerin ortaya çıkması muhtemeldir. Bu durum özellikle folat ve D vitamini metabolizmasını kontrol eden genler için geçerli gibi görünmektedir. Ancak bireysel riskler yeterince anlaşılamadığı için polimorfizmler için rutin test yapılmasını haklı çıkaracak yeterli kanıt bulunmamaktadır.

3. VİTAMİNLER

3.1. D VİTAMİNİ

Ergokalsiferol (D2), bitkilerde bulunan ergosterolün **ultraviyole B ışını** etkisiyle dönüşümü sonucu oluşur. **D vitamini D3** ise **7-dehidrokolesterolün** ultraviyole B ışını ile reaksiyonu sonucunda **pre-D3 vitamininin** oluşumuyla elde edilir. Aslında "D vitamini" ifadesi, hem **D2 vitaminini** hem de **D3 vitaminini** kapsamaktadır (Ince, Yildirim, Ismayilzade, Dadacı, 2018).

D vitamini takviyesinin birincil rolü, kemik sağlığını korumak veya geliştirmek ve yetersiz diyet alımına sahip

postmenopozal kadınlar ve yaşlılar gibi belirli grupta düşme riskini azaltmaktır. Ayrıca, D vitamini takviyesinin prediyabetli hastalarda tip 2 diyabet gelişimini önlemede rolü olabilir.

D vitamini takviyesinin iskelet dışı sağlık üzerindeki rolü ise belirsizdir. Gözlemsel çalışmalar düşük D vitamini düzeylerinin artmış mortalite ve kanser, otoimmün hastalık, kardiyovasküler hastalık ve demans gibi birçok sağlık durumuyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak, randomize çalışmalar bu durumlarda D vitamini takviyesinin faydalı olduğunu kanıtlamamıştır.

3.2. ANTİOKSİDANLAR

Besinsel antioksidanlar, hem beslenme yoluyla hem de takviyelerle alınan bileşenleri içerir. Yaygın besinsel antioksidanlar A vitamini (az miktarda A vitamini aktivitesine sahip karotenoidler dahil), C vitamini ve E vitamini'dir. Besinsel antioksidanların biyoyararlanımı, diğer yiyecek ve içeceklerle aynı anda tüketilmesinden etkilenebilir. Besinsel antioksidanlar genellikle meyve, sebze ve kuruyemişler, yağlar, tohumlar ve şarap gibi diğer gıdalarda bulunan antioksidanları ifade eder.

3.2.1. Faydalanma Mekanizmaları

Antioksidanların, vücudun serbest radikalleri ortadan kaldırma yeteneğini artırarak kanser ve kardiyovasküler hastalıkları önleyebileceği hipotez edilmektedir. Bu mekanizma, oksidatif hasarın yavaşlatılması yoluyla gerçekleşir (Diaz, Frei, Vita ve Keaney, 1997). Oksidatif stres ve iltihap ve aterosklerozun başlangıcı ve ilerlemesinde kritik rol oynar; proteinlerin oksidasyonu ve lipoproteinlerdeki çoklu doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu, aterosklerotik lezyonların gelişimini kolaylaştırabilir.

3.2.2. Besinsel Kaynaklar

Gözlemsel çalışmalarda, antioksidan bakımından zengin sebze ve meyvelerin yüksek oranda tüketildiği diyetler, kanser ve **kardiyovasküler hastalık** riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (Stanner, Hughes, Kelly ve Buttriss, 2004). Ancak bu ilişki, vitamin dışı antioksidanlar, flavonoidler gibi diğer bileşiklere, diyetle et ve yağ yerine sebze ve meyve tüketimine veya bu beslenme düzenini benimseyen bireylerde görülen sağlıklı yaşam tarzının diğer unsurlarına da bağlı olabilir.

Ampirik Diyet Enflamatuvar Modeli (EDIP), diyetlerin enflamatuvar potansiyelini değerlendirmek için geliştirilmiş, gıdaya dayalı bir diyet indeksidir. Bu model, antioksidan açısından zengin besinlerin yanı sıra yüksek proinflamatuvar potansiyele sahip gıdaların tüketimini dikkate alır (Tristan Asensi, Napoletano, Sofi ve Dinu, 2023). Gözlemsel bir analizde, yüksek EDIP skoru; düşük adiponektin, tümör nekroz faktörü (TNF) alfa-R2 ve yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) gibi dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerde artış ile ilişkili bulunmuştur (Tabung vd., 2017). Beş milyondan fazla kişi-yıl takip süresi içeren geniş çaplı bir gözlemsel çalışmada, yüksek EDIP skorunun yeni kardiyovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı ve inme riskini artırdığı gösterilmiştir (Li vd., 2020).

Bununla birlikte aterosklerotik kardiyovasküler hastalık veya kanser gelişimini önlemek amacıyla antioksidan takviyelerinin kullanılması önerilmemektedir. Bu durum, Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü'nün (USPSTF) önerileriyle örtüşmektedir. USPSTF, vitamin A, vitamin C veya antioksidan kombinasyon takviyelerinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı önlemede kullanımı için yeterli kanıt bulamamış ve bu amaçla beta-karoten veya vitamin E takviyelerinin kullanımına karşı tavsiyede bulunmuştur (Mangione vd., 2022). Antioksidan takviyelerini değerlendiren randomize çalışmalar, kanser riskinde bir azalma göstermemiştir (Bjelakovic, Nikolova, Simonetti ve Gluud, 2004). Ayrıca,

vitamin E, vitamin C ve beta-karoten (provitamin A karotenoidi) takviyelerinin, tek başına veya kombinasyon halinde verildiğinde, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde etkili olduğu gösterilmemiştir (Bjelakovic vd., 2012).

4. A VİTAMİNİ VE KAROTENOİDLER

Vitamin A, önceden oluşmuş vitamin A (retinol ve retinil esterler) ile vitamin A'ya dönüştürülebilir provitamin A karotenoidlerinden (alfa- ve beta-karotenler) oluşur. Retinol yalnızca hayvansal gıdalarda (örneğin, karaciğer, süt, yumurta sarısı, tereyağı) ve takviyelerde bulunur. Provitamin A karotenoidler ise sarı ve turuncu renkli meyve ve sebzeler ile yeşil yapraklı sebzelerde yaygındır. Antioksidan özelliklerinin yanı sıra, retinol hücrel farklılaşmayı da tetikleyebilir.

Kaynak açısından zengin ülkelerdeki diyetler, genellikle yeterli miktarda retinol ve karotenoid içerir. Vejetaryenler, veganlar da dahil, yeterli çeşitlilikte karotenoid içeren sebzeler tüketiyorlarsa vitamin A takviyesi almalarına gerek yoktur. Dolayısıyla, rutin vitamin A veya beta-karoten takviyesi kanıtlanmış bir etkinlik olmaması ve potansiyel zarar ihtimali nedeniyle önerilmemektedir.

4.1. Kanser

Vitamin A veya karotenoid takviyelerini değerlendiren çalışmalarda, herhangi bir fayda sağlanmadığı ya da kanser riskinde artış görüldüğü bildirilmiştir (Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, 1994, Tamimi vd., 2005). Örneğin:

İki büyük randomize çalışma, sigara içme veya asbest maruziyeti nedeniyle yüksek risk taşıyan erkeklerde beta-karoten takviyesinin akciğer kanseri riskine etkisini değerlendirmiştir

(Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, 1994, Omenn, 1996). Her iki çalışmada da takviye alan erkeklerde akciğer kanseri riskinde artış gözlenmiştir. Bu fazla risk, takviyeler bırakıldıktan sonra zamanla ortadan kalkmıştır (Virtamo, 2003).

ATBC Kanser Önleme Çalışması'nda, beta-karoten alan katılımcılarda prostat kanseri insidansı ve mortalitesinde artış görülmüştür (Heinonen, 1998). Bu fazla risk, takviyelerin kesilmesinden dört ila altı yıl sonra zamanla azalmıştır (Virtamo, 2003).

USPSTF'nin 84 çalışmayı içeren sistematik incelemesinden elde edilen toplu analizde, beta-karotenin (tek başına veya vitamin A ile birlikte) akciğer kanseri riski yüksek bireylerde akciğer kanseri riskini artırdığı tespit edilmiştir (O'Connor, 2022).

Beta-karotenin yukarıda belirtilen randomize çalışmalarda kanser riskini artırması, antioksidanların kanser önlenmesindeki potansiyelini araştıran klinik çalışmalara olan ilgiyi azaltmıştır.

4.2. Kardiyovasküler Hastalık

Vitamin A ve beta-karotenin değerlendirildiği randomize çalışmalar, koroner kalp hastalığının birincil veya ikincil önlenmesinde herhangi bir fayda göstermemiştir.

4.3. Bağışıklık

Vitamin A, beslenmenin yetersiz olduğu ve yaşamı tehdit eden enfeksiyon hastalıklarının yaygın olduğu kaynak açısından sınırlı ülkelerde yaşayan çocuklarda bağışıklığı güçlendirir. Kaynakları sınırlı bölgelerde kızamık hastalığı olan çocuklara yönelik 12 randomize çalışmayı içeren bir meta-analizde, vitamin

A takviyesinin hem hastaneye yatırılan hem de yatırılmayan hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (Fawzi, Chalmers, Herrera ve Mosteller, 1993). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kaynak açısından sınırlı ülkelerde, belirti ve semptomlar olmasa bile çocuklara toplum bazlı vitamin A takviyesi yapılmasını önermektedir (World Health Organization, 2011).

4.4. Kırıklar

Gözlemsel çalışmaların kanıtları, daha yüksek vitamin A alımının (özellikle retinol) osteopeni ve kırıklar için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir [39-41]. Örneğin, Nurses' Health Study kapsamında 34 ila 77 yaş aralığındaki 72.000'den fazla postmenopozal kadın 18 yıl boyunca takip edilmiştir. Toplam vitamin A alımı en yüksek olan gruptaki bireylerde, en düşük alım grubuna kıyasla kalça kırığı riski artmıştır (40). Bu nedenle, özellikle osteopeni için diğer risk faktörlerine sahip hastalar, retinol açısından zengin diyetler konusunda uyarılmalı ve diyetle yeterli vitamin A alımı varsa vitamin A takviyelerinden kaçınmalıdır.

4.5. Konjenital Anomaliler

Hamileliğin ilk trimesterinde günde 10.000 IU üzerinde alınan vitamin A (retinol) takviyeleri, doğumsal anomali riskini artırmaktadır (Muhammad vd., 2024).

4.6. Katarakt ve Makula Dejenerasyonu

Randomize çalışmalarda, vitamin A veya karotenoid takviyelerinin katarakt veya makula dejenerasyonunun önlenmesinde herhangi bir faydası gösterilmemiştir.

5. C VİTAMİNİ

Vitamin C (askorbik asit), suda çözünen bir vitamindir ve özellikle turunçgiller, biber, domates ve yeşil yapraklı sebzelerde yüksek miktarda bulunur. Kanıtlar, vitamin C takviyesinin kanser, kronik hastalıklar veya koroner kalp hastalığının (KKH) birincil veya ikincil önlenmesinde kullanımını desteklememektedir.

5.1. Kanser

Büyük randomize çalışmalar, vitamin C takviyesi verilen hastalarda kanser insidansında azalma olmadığını göstermiştir. Physicians' Health Study II kapsamında, 14.000'den fazla 50 yaş ve üzeri erkek rastgele olarak günlük 500 mg vitamin C veya plasebo alacak şekilde guruplandırılmış, sekiz yıllık tedavi süresinin sonunda gruplar arasında kanser insidansında bir fark bulunmamış (Gaziano vd., 2009). Başka bir çalışmada, yaklaşık 8000 kadın katılımcı 9.4 yıl boyunca günlük 500 mg vitamin C kullanmış ve kanser insidansı üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir (Lin vd., 2009).

5.2. Kardiyovasküler Hastalık

Randomize çalışmalar, vitamin C'nin koroner kalp hastalığının (KKH) birincil veya ikincil önlenmesinde herhangi bir faydasını göstermemiştir.

5.3. Enfeksiyon

Vitamin C, soğuk algınlığı semptomlarının süresini yetişkinlerde hafifçe kısaltabilir, ancak bunun klinik önemi muhtemelen küçüktür (Geçotek, 2022). Düzenli vitamin C takviyesinin soğuk algınlığı sıklığını azalttığına dair bir kanıt bulunmamaktadır.

5.4. Böbrek Taşları

C vitamini, idrar oksalat atılımını artırır ve böbrek taşı riskini artırabilir.

5.5. Katarakt ve Makula Dejenerasyonu

Randomize çalışmalarda, C vitamini takviyesinin katarakt veya makula dejenerasyonunun önlenmesinde faydası bulunmamıştır (Evans ve Lawrenson, 2017).

6. E VİTAMİNİ

Biyolojik olarak aktif birçok vitamin E bileşiği vardır; bunlar alfa, beta, gama ve delta-tokoferoller içerir. Vitamin E, buğday tohumu, ayçiçeği ve aspir gibi bitkisel yağlarda bulunur; mısır ve soya yağlarında ise daha düşük miktarlarda mevcuttur. Badem, fındık, yer fıstığı ve ayçiçeği gibi tohumlar, vitamin E açısından iyi kaynaklardır. Ayrıca brokoli ve ıspanak gibi yeşil yapraklı sebzelerde de vitamin E bulunur.

Vitamin E takviyesinin kanser, kardiyovasküler hastalık, demans veya enfeksiyonların önlenmesi ya da tedavisinde bir rolü olduğunu desteklenmemektedir. Özellikle, antikoagülan kullanan bireyler, vitamin E'nin bu ilaçlarla sinerjik etkisi nedeniyle yüksek doz vitamin E kullanımından kaçınmalıdır.

6.1. Kanser

Gözlemsel çalışmalar, vitamin E'nin bazı kanser türleri üzerindeki etkilerinin değişken olduğunu göstermiştir, özellikle sigara içenler gibi alt gruplarda (Kushi vd., 1996, Chan vd., 1999). Ancak, çoğu randomize çalışma koruyucu bir etkiyi desteklememektedir [Lin vd., 2009, Greenberg vd., 1994, Gaziano vd., 2009]. Örneğin, Women's Health Study'de, 40.000'e yakın 45 yaş ve üzeri sağlıklı kadın, ortalama 10,1 yıl boyunca takip edilmiştir. Alternatif günlerde 600 ünite doğal kaynaklı

vitamin E takviyesi verilen grup ile plasebo grubu karşılaştırıldığında, tüm kanserler, meme kanseri, akciğer kanseri, kolon kanseri veya kansere bağlı ölüm oranlarında bir fark bulunmamıştır (Lee vd., 2005). SELECT çalışması, 35.000'den fazla erkek katılımcıyı ortalama yedi yıl boyunca takip etmiştir (Klein, 2011). Günlük 400 ünite vitamin E takviyesi alan grupta, plasebo grubuna kıyasla prostat kanseri riskinde artış gözlenmiştir.

6.2. Kardiyovasküler Hastalık

Neredeyse tüm randomize çalışmalar, E vitamini takviyesinin, koroner kalp hastalığının (KKH) birincil veya ikincil önlenmesinde fayda sağlamadığını göstermiştir (Vivekananthan, 2003). Ayrıca, E vitamini takviyesinin kalp yetmezliği riskini artırabileceği bildirilmiştir (Lonn, 2005).

İnme önlenmesinde de E vitamini takviyelerinin genel bir faydası bulunmamıştır. Dokuz randomize çalışmayı içeren bir meta-analizde, E vitamini takviyesinin toplam inme riskini etkilemediği bulunmuştur (Schürks vd., 2010).

6.3. Demans

Gözlemsel çalışmalar, artmış vitamin E alımının veya vitamin E takviyesinin Alzheimer hastalığı ve vasküler demansa karşı koruyucu olabileceğini öne sürse de (Masaki vd., 2000, Engelhart vd., 2010), randomize çalışmalar vitamin E takviyesinin demansın önlenmesinde herhangi bir faydasını göstermemiştir (Yaffe vd., 2004, Kang, 2006).

6.4. Enfeksiyon

Çalışmalar, E vitamini takviyesinin bağışıklık yanıtını iyileştirdiğini bildirmiştir (Meydani vd., 1997, Serafini, 2000). Bu durum özellikle yaşlı erişkinlerde, yaşla ilişkili bağışıklık azalması nedeniyle ilgi çekicidir. Ancak randomize çalışmalar,

yaşlı erişkinlerde enfeksiyonların önlenmesinde klinik bir fayda bulmamıştır (Girodon vd., 1999, Graat, Schouten ve Kok, 2002). Büyük çalışmalar, E vitamini takviyesinin solunum yolu enfeksiyonu insidansını azaltmadığını göstermiştir (Girodon vd., 1999).

6.5. Venöz Tromboembolizm

Yüksek doz E vitamini, K vitamini ile etkileşime girerek koagülasyonu etkileyebilir. Örneğin, Women's Health Study'de, iki günde bir 600 ünite E vitamini alan kadınlarda venöz tromboembolizm riski daha düşük bulunmuştur (Glynn vd., 2007). Bu etkinin, E vitamininin venöz tromboembolizmi önlemede kullanılabilmesi için başka çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir.

6.6. Katarakt ve Makula Dejenerasyonu

Randomize çalışmalar, E vitamini takviyesinin katarakt veya makula dejenerasyonunun önlenmesinde faydasını göstermemiştir (Evans ve Lawrenson, 2017, Christen, Glynn, Chew ve Buring, 2010).

6.7. Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite

Vitamin E takviyesinin mortalite üzerinde bir etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Vitamin E takviyelerini inceleyen randomize çalışmaların bir meta-analizi, takviyenin tüm nedenlere bağlı mortalite üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir (Miller vd., 2005). Çalışmalar genelinde mortalite üzerinde anlamlı bir etki bulunmamakla birlikte, yüksek

doz vitamin E takviyesi (günlük ≥ 400 ünite) alan hastalarda mortalite artışı gözlenmiştir. Bu artış, 10.000 kişide 39 ölüm olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, doz-yanıt ilişkisi olduğu görülmüş, düşük doz takviye alan hastalarda mortalite oranında azalma saptanmıştır. Ancak, bu dozları değerlendiren çalışmalar genellikle yetersiz beslenen popülasyonlarda veya vitamin E'nin diğer takviyelerle birlikte kullanıldığı durumlarda yapılmıştır. Yüksek doz takviyeleri değerlendiren çalışmaların çoğu kronik hastalığı olan hastalarda gerçekleştirilmiştir bu yüzden daha sağlıklı popülasyona genellenemez.

7. B VİTAMİNLERİ

B vitaminleri, **DNA ve RNA** sentezi ve sinir iletimi için gerekli olan suda çözünen bir grup vitamindir. Ayrıca birçok hücrel metabolik yolda önemli kofaktörler olarak görev yaparlar. B vitaminlerinin kardiyovasküler hastalık, demans, kanser ve osteoporozun önlenmesinde potansiyel rolleri olduğu öne sürülmüştür.

B vitaminleri, tek tek ya da kombinasyon halinde takviye olarak bulunabilir; kombinasyon takviyeleri genellikle tüm sekiz B vitaminini içerir. B kompleks vitaminlerinin kardiyovasküler hastalık ve demans riskini azaltmada rolü olabileceği öne sürülmüştür, ancak bu durum randomize çalışmalarla net bir şekilde doğrulanmamıştır.

B2 vitamini; süt, et, yumurta, tahıllar ve yeşil yapraklı sebzeler dahil olmak üzere birçok yaygın gıdada bulunur. Bu nedenle, belirgin riboflavin eksikliği nadirdir. Dengeli beslenen sağlıklı bireylerde B2 takviyesinin faydalı olduğuna dair güçlü bir kanıt bulunmamakla birlikte, B2 takviyesi epizodik migreni olan yetişkinlerin tedavisinde rol oynayabilir.

B6 vitamini muz, kuruyemişler ve patates, yeşil fasulye, karnabahar ve havuç gibi birçok yaygın sebze de bulunur. B6 vitamininin kardiyovasküler hastalık ve kanser riskini azaltabileceği düşünülmektedir. Ancak, B6 vitamininin etkilerini diğer vitaminlerden veya meyve ve sebzelerde bulunan diğer bileşiklerden ayırmak zor olmuştur. B6 vitamini ve metabolitlerinin yüksek seviyeleri, daha düşük kanser riski ile ilişkilidir. Ancak, B6 takviyesini değerlendiren randomize çalışmalar, kanser riskini azaltmada bir fayda göstermemiştir (Mocellin, Briarava ve Pilati, 2017).

Vitamin B12 (kobalamin) seviyelerinin yetersizliği en sık olarak kötü emilim veya B12 içeren gıdaların (örneğin karaciğer, süt, balık, et) yetersiz alımından kaynaklanır. Kobalaminin malabsorpsiyonu genellikle besin proteinlerinden kobalaminin salınmaması sonucunda ortaya çıkar. Bu durum, özellikle intrinsek faktöre karşı otoimmün antikorların varlığı veya azalmış mide asidi salgısı nedeniyle görülür. Metformin tedavisi gören hastalarda da vitamin B12 emilimi azalır. Yaşlı erişkinlerde mide atrofis ve hipoklorhidri, mide asidinde azalmaya ve dolayısıyla vitamin B12 emiliminin verimsizleşmesine yol açar.

Vitamin B12 eksikliği, nöropsikiyatrik belirtiler ve megaloblastik anemi ile ilişkilidir. Vitamin B12 seviyelerinin ölçümü, kötü vitamin B12 alımı riski olan bireylerde düşünülebilir. Bu risk grupları arasında veganlar, metformin kullananlar, alkol kullanım bozukluğu olanlar ve yetersiz beslenme çeşitliliğine sahip kişiler bulunur. Risk altındaki bireylerde rutin takviye için de henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ancak, vitamin B12 takviyesi önemli yan etkilere yol açmadan iyi tolere edilir ve vegan diyeti uygulayan bireyler gibi bazı risk altındaki hastalar için önerilebilir (Dietary Guidelines for Americans, 2021). Yaşlı erişkinlerde vitamin B12

emiliminin bozulması yaygın bir durum olduğundan, vitamin B12 ile zenginleştirilmiş gıdaların tüketilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte B12 vitamini hücre proliferasyonu sırasında, DNA replikasyonunda önemli bir kofaktördür. Çeşitli çalışmalarda yüksek serum B12 düzeylerinde özellikle sigara ve alkol ilişkili kanserler ile hematolojik malignitelerin prevalansında artış olduğu gösterilmiş ve kısa vadede malignite riskinin 6-15 kat fazla olduğu ifade edilmiştir (Tekinalp, Demircioğlu, Bilgen, Dikici, Çeneli, 2021).

B9 Vitamini (Folik Asit) Folat, doğal olarak besinlerde bulunan vitamin formudur ve yeşil yapraklı sebzeler, meyveler, tahıllar, baklagiller, kuruyemişler ve etlerde bulunur. Folik asit, çoğu takviye ve gıda zenginleştirmelerinde kullanılan sentetik formdur ve folat ile benzer biyolojik etkilere sahiptir. Isıya dayanıklıdır, biyoyararlanımı daha yüksektir ve bu nedenle doz başına daha etkilidir (Fairfield ve Fletcher, 2002). Folat eksikliği, makrositik megaloblastik anemiye neden olur.

Folik asit, birçok hastalığın önlenmesi için araştırılmıştır. Ancak, folik asit takviyesinin iyi bilinen faydası, nöral tüp defektlerini önlemesidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, nöral tüp defektleri riski ile ilgili endişeler nedeniyle 1998 yılında tüm zenginleştirilmiş tahıllarda folatla zenginleştirme programı başlatılmıştır.

Folik asit takviyesi, nöral tüp defekti (NTD) riskini azaltır; muhtemelen bu etki, folatın normal hücre bölünmesi için gerekli olmasından kaynaklanmaktadır. Bu durum birçok gözlemsel çalışmada gösterilmiş ve randomize çalışmalarla doğrulanmıştır (Botto, Olney ve Erickson, 2004, Czeizel ve Medveczky, 2003, Botto, Mulinare ve Erickson, 2003). Doğurganlık çağındaki kadınların günde 400 mcg folik asit tüketmesi önerilir. Belirli risk

faktörlerine sahip olan bireyler için daha yüksek doz önerilmektedir.

Yüksek risk gurubu olan ebeveynlerden birinde veya birinin 1. derece akrabasında nöral tüp defekti olması durumunda gebelik öncesi 3 ay önce 4 mg önerilmektedir.

Orta risk gurubu olanlarda ise gebelik öncesi 3 ay 1 mg önerilmektedir. Bunlar NTD dışındaki folat duyarlı konjenital anomalinin kişisel veya aile öyküsü, ailede NTD öyküsü (birinci veya ikinci derece akraba), Tip 1 veya Tip 2 diyabet, maternal gastrointestinal malabsorpsiyon (örneğin; gastrik bypass cerrahisi, inflamatuvar bağırsak hastalığı, aktif çölyak hastalığı), artmış riskle ilişkili tıbbi durumlardır. (örneğin; ileri evre karaciğer hastalığı, diyaliz, alkol kullanım bozukluğu, antiepileptik veya folat inhibe edici ilaç kullanımı, obezite)

7.1. Kanser

Folat eksikliği, metiyonin seviyelerini azaltarak ve normal DNA metilasyonunu bozarak anormal DNA sentezine ve karsinogeneze katkıda bulunabilir. Gözlemsel kanıtlar, yeterli folat alımının bazı yüksek riskli popülasyonlarda kanserin önlenmesiyle ilişkili olabileceğini öne sürse de (Larsson, Giovannucci ve Wolk ,2007, Cole vd., 2007). randomize çalışmalar bu faydaları doğrulamamış ve potansiyel zarar ihtimalini de gündeme getirmiştir (Ebbing vd., 2009). Çalışmalarda kullanılan folik asit dozları, günlük 0.5 ila 5 mg arasında değişmiştir ve bu miktar sağlıklı yetişkinler için önerilen günlük alım miktarından (RDA) yüksektir. Çalışmaların kısıtlılıkları arasında, müdahale süresinin kısa olması ve katılımcıların beslenme durumları ile diğer önleyici tedbirlerin ele alınmamış olması yer almaktadır.

7.2. Kardiyovasküler hastalık (KVH)

Yüksek homosistein seviyeleri, artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir ve folik asit, B6 vitamini ve B12 vitamini takviyeleri homosistein seviyelerini düşürebilir. Ancak, bu vitaminlerin sekonder koruma için kullanıldığı randomize çalışmalar, bu vitaminlerin kardiyovasküler hastalığı önlediği hipotezini desteklememektedir (Miller vd., 2010).

7.3. Demans

B vitaminlerinin demans üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir.

7.4. Kardiyovasküler Hastalık (KVH)

Yüksek homosistein seviyeleri, kardiyovasküler hastalık riski artışı ile ilişkilidir ve folik asit, B6 vitamini ve B12 vitamini takviyeleri homosistein seviyelerini düşürebilir. Ancak, folat takviyesinin kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde etkinliğine dair bir kanıt bulunmamaktadır.

7.5. Diğer Durumlar

Yüksek homosistein seviyeleri, osteoporoz ve demans ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkilerin nedensel olup olmadığı veya genel beslenme kalitesini yansıtıp yansıtmadığı bilinmemektedir. Ayrıca, folik asit takviyesi ile homosistein seviyelerinin düşürülmesinin bu durumların önlenmesinde etkili olduğuna dair kanıtlar sınırlıdır.

8. MULTİVİTAMİNLER

Çoğu jenerik ve markalı multivitamin, A, C, D, E, B2, B6, B9 (folik asit) ve B12 vitaminleri dahil olmak üzere tüm vitaminler için önerilen diyet alım miktarının (RDA) %50 ila %150'sini içerir. Bununla birlikte, multivitaminlerde çeşitli varyasyonlar mevcuttur: yalnızca B vitaminleri, mineralli multivitaminler veya belirli gruplara özel (örneğin kadınlar, erkekler, gençler, gebeler ve yaşlılar için) multivitaminler gibi. Günlük multivitamin kullanımının gerekçeleri, bazı bileşen vitaminlerin bilinen veya potansiyel etkinliği, düşük dozlarda nispeten güvenli olması, düşük maliyet ve birden fazla vitamin hapi yerine tek bir hapi alınmasının verimliliği olarak açıklanabilir.

Birçok multivitamin aynı zamanda mineraller de içerir, ancak bu takviyelerdeki mineral dozları (örneğin kalsiyum ve demir) genellikle bir günlük değer miktarının altındadır. Günlük değerler, paket etiketlerinde belirtilen önerilen besin alım referans değerleridir.

9. SONUÇLAR İŞİĞİNDA GENEL YAKLAŞIM

Diyetle yeterli besin alan ve vitamin eksikliği açısından risk faktörü olmayan sağlıklı bireylerde, kronik hastalıkların birincil önlenmesi için multivitamin takviyesi alınmasını önerilmemeli, çünkü bu konuda yeterli fayda kanıtı bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bireysel inançları nedeniyle multivitamin kullanmak isteyen hastalara, kendileri için mutlak bir kontrendikasyon olmadığı sürece güçlü bir şekilde karşı çıkmaya gerek yoktur.

Öte yandan, vitamin eksikliği riski taşıyan hastalarda multivitamin takviyesi uygun olabilir. Bu risk grupları arasında alkol kullanım bozukluğu olanlar, meyve ve sebze tüketimi düşük olan yetersiz beslenmiş bireyler, malabsorpsiyon bozuklukları

olanlar, vegan diyeti uygulayanlar, bariatrik cerrahi geçirmiş bireyler, bazı doğuştan metabolik hastalığı olanlar ve hemodiyaliz veya parenteral beslenme tedavisi görenler yer alır. Belli bir vitamin eksikliği olan hastalarda, multivitamin kullanımı bazen bireysel vitamin takviyelerine kıyasla daha uygun olabilir. Eğer multivitamin daha düşük maliyetli ise ve uygun dozda vitamin içeriyorsa, tercih edilebilir bir seçenek olabilir.

9.1 Etkinlik

Çoğu birey için multivitamin ve mineral takviyelerinin dengeli ve sağlıklı bir diyetle ek bir fayda sağladığı kanıtlanmamıştır (Lee vd., 2022). Mortalite, kardiyovasküler hastalık ve kanser: 2022 yılında USPSTF tarafından yapılan 84 çalışmayı içeren bir kanıt incelemesine göre, vitamin ve mineral takviyelerinin kanser, kardiyovasküler hastalık veya ölüm riskini önlemede çok az fayda sağladığı veya hiç fayda sağlamadığı bulunmuştur. Bunun tek istisnası, multivitamin kullanımının kanser insidansı üzerinde küçük bir fayda göstermesidir (O'Connor, 2022). Ancak, sonrasında yapılan bir randomize çalışma, multivitamin takviyesi alan hastalarda invaziv kanser riskinde plaseboya kıyasla bir azalma göstermemiştir (Sesso vd., 2022). Ayrıca, tüm nedenlere bağlı ölüm oranında da bir azalma görülmemiştir.

Benzer sonuçlar, 390.000'den fazla yetişkinin 20 yıllık takip sürecinde değerlendirildiği bir kohort çalışmasında da elde edilmiştir. Bu çalışmada, multivitamin kullanımının mortalite açısından bir fayda sağlamadığı bulunmuştur (Loftfield vd., 2024).

9.2. Güvenlik

Aile Hekimliği

Multivitaminler, çeşitli kombinasyonlar ve dozlarda satılmaktadır, ancak üreticilerin içerikleri standart bir şekilde listelemesi zorunludur, bu da tüketicilerin markaları karşılaştırmasını kolaylaştırır. Multivitaminlerdeki bireysel vitamin dozları, çoğu yetişkin için güvenlidir. Örneğin, vitamin E dozu, genel mortalitede artışa neden olan seviyelerin oldukça altındadır ve beta-karoten dozu, akciğer kanseri ile ilişkilendirilen seviyelerin altındadır. Ayrıca, folik asit dozu da potansiyel kanser riskini artırabilecek seviyelerin altındadır.

Bununla birlikte, vitamin takviyeleriyle ilişkili bazı potansiyel riskler de mevcuttur. 2021 yılında USPSTF tarafından yapılan incelemede, multivitamin kombinasyonlarını içeren çalışmalar değerlendirildiğinde, yan etkiler nadir olmakla birlikte bazı takviyeler ciddi zararlarla ilişkilendirilmiştir:

- Kalça kırığı (vitamin A),
- Hemorajik inme (vitamin E),
- Böbrek taşları (vitamin C ve kalsiyum) (O'Connor, 2022).

Ek olarak, reçetesiz satılan bazı vitamin formülasyonları, önerilen günlük alım miktarının birkaç katı vitamin B12 içerebilir ve bu tür dozlardan kaçınılmalıdır.

Bazı bireyler, normal dozlarda bile vitamin A'dan zarar görebilir. Örneğin, gözlemsel çalışmalar, vitamin A'nın, yetişkin nüfusun önemli bir kısmı tarafından tüketilen doz aralıklarında osteopeni ve kırıklar için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Osteopeni riski yüksek olan veya diyetle nispeten yüksek miktarda vitamin A alan bireyler, vitamin A içeren ek takviyeler almamalıdır. Ayrıca, vitamin A, günde 10.000 ünite gibi düşük dozlarda bile teratojeniktir (Rothman vd., 1995).

9.3. Yüksek Dozlarda Toksisite

Bireysel vitaminlerin potansiyel olarak toksik seviyelerine, yüksek güçlü vitamin takviyeleri alan kişilerde kolayca ulaşılabilir. Bu tür takviyeler özel mağazalardan, internetten ve hatta eczanelerden temin edilebilir. Yüksek dozlara, tek bir hapın dozu yüksek olmasa bile çok sayıda hap alarak da ulaşmak mümkündür. Institute of Medicine ve Amerika Birleşik Devletleri Diyet Takviyeleri Ofisi, belirli vitaminler için tolere edilebilir üst alım seviyeleri (UL) önermektedir. UL, genel popülasyonda sağlık üzerinde olumsuz etkilere neden olma ihtimali düşük olan en yüksek günlük dozu ifade eder.

Suda çözünen vitaminler (folat, vitamin C ve B vitaminleri) genellikle yüksek dozlarda tolere edilir. Ancak, toksisite genellikle önerilen günlük alım miktarının (RDA) binlerce katı dozlarda ortaya çıkar. Bunun istisnası, vitamin C'dir; RDA'nın 10 ila 25 katı dozlarında böbrek taşı riskinin artabileceği öne sürülmüştür.

Yağda çözünen vitaminler (A, D, E, K vitaminleri) genellikle suda çözünen vitaminlere göre daha toksiktir.

- Vitamin D, bazı bireylerde günde 4000 ünite kadar düşük dozlarda bile hiperkalsemiye neden olabilir (önerilen üst limit).
- Vitamin A, hamilelikte günlük alım miktarının birkaç katı dozlarda teratojeniktir. Görünür eşik, günlük 10.000 ünite takviye vitamin A olarak tanımlanmıştır.
- Beta-karoten, sigara içenler veya asbest maruziyeti nedeniyle yüksek risk taşıyan bireylerde akciğer kanseri riskini artırabilir.

- Vitamin E takviyesinin, günde 400 ünite üzerindeki dozlarda tüm nedenlere bağlı mortalite riskini artırabileceğine dair veriler bulunmaktadır.

9.5. Özel diyetler

Özel diyet uygulayan bireylerin vitamin takviyesine ihtiyaçları olabilir. Örneğin, yeterli vitamin B12 seviyeleri, emilimin yanı sıra diyetteki alımdan da güçlü bir şekilde etkilenir.

Genç erişkinlerde, hayvansal kaynaklı gıdaların düşük tüketimi düşük vitamin B12 seviyelerinin başlıca nedeni iken, yaşlı erişkinlerde vitamin B12'nin besinlerden emilim bozukluğu en yaygın nedenidir. En düşük vitamin B12 alımı, hayvansal ürün tüketmeyen bireylerde görülür ve vitamin B12 alımı, hayvansal gıda tüketiminin artışıyla birlikte yükselir.

Tamamen hayvansal ürünleri içermeyen vegan diyet uygulayan bireylerin (et, yumurta, süt ve süt ürünleri dahil) günlük önerilen doz olan 2.4 mikrogram vitamin B12 takviyesi almaları önerilir. Bu bireylerin ayrıca vitamin D eksikliği riski taşıyabilecekleri için vitamin D takviyesinin de düşünülmesi gerekmektedir.

Lakto-ovo vejetaryenler (et tüketmeyen ancak yumurta, süt ve süt ürünleri tüketenler) ve lakto vejetaryenler (et ve yumurta tüketmeyen ancak süt ve süt ürünleri tüketenler) de vitamin B12 takviyesini düşünmelidir.

Beslenme etkileri açısından yeterince araştırılmamış birçok özel diyet vardır. Vitaminlerin çoğu çeşitli besinlerde mevcut olduğundan, yalnızca belirli bir besinin diyetten çıkarılması genellikle eksikliğe veya takviye ihtiyacına yol açmaz. Ancak, tüm besin gruplarını kısıtlayan, yalnızca birkaç tür besin veya besin grubunu tüketen bireyler, belirli vitamin eksiklikleri açısından risk taşıyabilirler. Bu tür hastalarda makul seçenekler arasında günlük multivitamin önerilmesi veya

beklenen besin eksikliklerine göre spesifik testler yapılması yer almaktadır.

KAYNAKLAR

- Cao, D., Zhang, Y., Zhang, S., Li, J., Yang, Q., & Wang, P. (2024). Risk of Alzheimer's disease and genetically predicted levels of 1400 plasma metabolites: a Mendelian randomization study. *Scientific Reports*, 14(1), 26078.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for evaluating the nutritional status and growth in refugee children during the domestic medical screening examination. Available at: <https://www.cdc.gov/immigrantrefugeehealth/guidelines/domestic/nutrition-growth.html> (Accessed on April 05, 2022)
- Martin, C.A., Gowda, U, Renzaho, A.M., (2016).The prevalence of vitamin D deficiency among dark-skinned populations according to their stage of migration and region of birth: A meta-analysis. *Nutrition*, 32:21.
- Ince, B, Yildirim, MEC, Ismayilzade, M., Dadaci, M. (2018). Vitamin D and Systemic Effects of Vitamin D Deficiency. *Selcuk Med J*, 34(2): 84-89 .
- Diaz, M.N., Frei, B, Vita, J.A., Keaney JF Jr. (1997). Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med*, 337:408.

- Stanner ,S.A., Hughes, J., Kelly, C.N., Buttriss, J., (2004). A review of the epidemiological evidence for the 'antioxidant hypothesis'. *Public Health Nutr*, 7:407.
- Tristan Asensi M, Napoletano A, Sofi, F., Dinu, M.,(2023). Low-Grade Inflammation and Ultra-Processed Foods Consumption: A Review. *Nutrients*, 15:1546.
- Tabung, F.K., Smith-Warner, S.A., Chavarro, J.E., et al. (2017). An Empirical Dietary Inflammatory Pattern Score Enhances Prediction of Circulating Inflammatory Biomarkers in Adults. *J Nutr*, 147:1567.
- Li, J., Lee, D.H, Hu, J., et al. (2020). Dietary Inflammatory Potential and Risk of Cardiovascular Disease Among Men and Women in the U.S. *J Am Coll Cardiol*, 76:2181.
- Mangione, C.M., Barry, M.J., et al. (2022). Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation to Prevent Cardiovascular Disease and Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 327:2326.
- Bjelakovic, G., Nikolova, D., Simonetti, R.G., Gluud, C. (2004). Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 364:1219.
- Bjelakovic, G., Nikolova, D., Gluud, L.L., et al. (2012). Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*, :CD007176.
- Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, (1994). The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*, 330:1029.
- Hennekens, C.H., Buring, J.E., Manson, J.E., et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence

of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1145.

- Lin, J, Cook, NR, Albert, C, et al. (2009). Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst*, 101:14.
- Tamimi, R.M., Hankinson, S.E., Campos, H., et al. (2005). Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol*, 161:153.
- Omenn, G.S., Goodman, G.E., Thornquist, M.D., et al. (1996). Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 334:1150.
- Virtamo, J., Pietinen, P., Huttunen, J.K., et al. (2003). Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. *JAMA*, 290:476.
- Heinonen, O.P., Albanes, D., Virtamo, J., et al. (1998). Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst*, 90:440.
- O'Connor, E.A., Evans, C.V., Ivlev I., et al. (2022). Vitamin and Mineral Supplements for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 327:2334.
- Fawzi, W.W., Chalmers, T.C., Herrera, M.G., Mosteller, F. (1993). Vitamin A supplementation and child mortality. A meta-analysis. *JAMA*, 269:898.
- World Health Organization.(2011). Guideline: Vitamin A supplementation in infants and children 6–59 months of age. Available at:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44664/9789241501767_eng.pdf (Accessed on March 18, 2022).

- Muhammad U.I, Digbijay K, Abdul Q, Aqsa K, Adnan S, Aqsa M, Linta M, and Anum A. (2024). Effect of vitamin A on maternal, fetal, and neonatal outcomes: An overview of deficiency, excessive intake, and intake recommendations. *Nutrition in Clinical Practice*, 39(2):373–384
- Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, et al. (2009). Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*, 301:52.
- Gęgotek, A., & Skrzydlewska, E. (2022). Antioxidative and anti-inflammatory activity of ascorbic acid. *Antioxidants*, 11(10), 1993.
- Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7:CD000253.
- Kushi LH, Fee RM, Sellers TA, et al. (1996). Intake of vitamins A, C, and E and postmenopausal breast cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol*, 144:165.
- Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, et al.(1999). Supplemental vitamin E intake and prostate cancer risk in a large cohort of men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8:893.
- Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:141.
- Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, et al. (2005). Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the

Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 294:56.

- [Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. \(2011\). Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial \(SELECT\). *JAMA*, 306:1549.](#)
- Vivekananthan, D.P., Penn, M.S., Sapp, S.K., et al. (2003). Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 361:2017.
- Lonn, E., Bosch, J., Yusuf, S., et al. (2005). Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*, 293:1338.
- Schürks, M., Glynn, R.J., Rist, P.M., et al. (2010). Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 341:c5702.
- Masaki K.H., Losonczy, K.G., Izmirlian, G., et al. (2000). Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology*, 54:1265.
- Engelhart, M.J., Geerlings, M.I., Ruitenberg, A., et al. (2002). Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*, 287:3223.
- Yaffe, K., Clemons, T.E., McBee, W.L., et al. (2004). Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 63:1705.
- Kang, J.H., Cook, N., Manson, J., et al. (2006). A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Intern Med*, 166:2462.
- Meydani, S.N., Meydani, M., Blumberg, J.B., et al. (1997). Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects. A randomized controlled trial. *JAMA*, 277:1380.

- Serafini, M. (2000). Dietary vitamin E and T cell-mediated function in the elderly: effectiveness and mechanism of action. *Int J Dev Neurosci*, 18:401.
- Girodon, F., Galan, P., Monget, A.L., et al. (1999). Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial. MIN. VIT. AOX. geriatric network. *Arch Intern Med*, 159:748.
- Graat, J.M., Schouten, E.G., Kok, F.J. (2002). Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons: a randomized controlled trial. *JAMA*, 288:715.
- Glynn, R.J., Ridker, P.M., Goldhaber, S.Z., et al. (2007). Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism: report from the Women's Health Study. *Circulation*, 116:1497.
- Christen, W.G., Glynn, R.J., Chew, E.Y., Buring, J.E. (2010). Vitamin E and age-related macular degeneration in a randomized trial of women. *Ophthalmology*, 117:1163.
- Miller, E.R. 3rd, Pastor-Barriuso, R., Dalal, D., et al. (2005). Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*, 142:37.
- Mocellin, S., Briarava, M., Pilati, P. (2017). Vitamin B6 and Cancer Risk: A Field Synopsis and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*, 109:1.
- Dietary Guidelines for Americans. (2021). Building a healthy eating routine as you get older. US Department of Health and Human Services. Available at:
<https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2021->

12/DGA_OlderAdults_FactSheet-508c.pdf (Accessed on May 21, 2022).

- Tekinalp, A., Demircioğlu, S., Bilgen, H., Dikici, H.Z., Çeneli, Ö. (2021). B12 Vitamini Düzeyinin Multiple Miyelom Kliniğine Etkisi. *Selcuk Med J*, 37(1): 11-16.
- Fairfield, K.M., Fletcher, R.H. (2002). Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *JAMA*, 287(23):3116–26
- Botto, L.D., Olney, R.S., Erickson, J.D. (2004). Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 125C:12.
- Czeizel, A.E., Medveczky, E. (2003). Periconceptional multivitamin supplementation and multimalformed offspring. *Obstet Gynecol*, 102:1255.
- Botto, L.D., Mulinare, J., Erickson, J.D. (2003). Do multivitamin or folic acid supplements reduce the risk for congenital heart defects? Evidence and gaps. *Am J Med Genet A*, 121A:95.
- Larsson, S.C., Giovannucci, E., Wolk, A. (2007). Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 99:64.
- Cole, B.F., Baron, J.A., Sandler, R.S., et al. (2007). Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA*, 297:2351.
- Ebbin, M., Bønaa, K.H., Nygård, O., et al. (2009). Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA*, 302:2119.
- Miller, E.R. 3rd, Juraschek, S., Pastor-Barriuso, R., et al. (2010). Meta-analysis of folic acid supplementation trials on risk of

cardiovascular disease and risk interaction with baseline homocysteine levels. *Am J Cardiol*, 106:517.

- Lee, S.H., Moore, L.V., Park, S., et al. (2022). Adults Meeting Fruit and Vegetable Intake Recommendations - United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 71:1.
- Sesso, H.D., Rist, P.M., Aragaki, A.K., et al. (2022). Multivitamins in the prevention of cancer and cardiovascular disease: the COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS) randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*, 115:1501.
- [Loftfield, E., O'Connell, C.P., Abnet, C.C., et al. \(2024\). Multivitamin Use and Mortality Risk in 3 Prospective US Cohorts. *JAMA Netw Open*, 7:e2418729.](#)
- Rothman, K.J., Moore, L.L., Singer, M.R., et al. (1995). Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med*, 333:1369.

AİLE HEKİMLİĞİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com