BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

SAYI: 9
TEMMUZ - 2025

BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

ISSN: 2980-1362 **9. Sayı** **TEMMUZ-2025**

Sahibi

Prof. Dr. Necmettin ELMASTAŞ

Yazı İşleri Müdürü

Prof. Dr. Mehmet Sait İZGİ

Editör

Doç. Dr. Erkan DİKİCİ

Editör Yardımcıları

Arş. Gör. Esra Nur TUNÇ

Arş. Gör. Şeyma Şehadet TAŞDEMİR

Arş. Gör. Şüheda KÜÇÜKKAYA

Yayın Kurulu

Doç. Dr. Hale UYAR HAZAR
Doç. Dr. Serhat TEK
Doç. Dr. Tülay ÇEVİK SALDIRAN
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet GÖKTAŞ
Dr. Öğr. Üyesi Ali GÜZEL
Dr. Öğr. Üyesi Barış ÖTÜN
Dr. Öğr. Üyesi Başak DÜZEL
Dr. Öğr. Üyesi Cihan ÖNEN
Dr. Öğr. Üyesi Elif AKYİĞİT ALBAYRAK
Dr. Öğr. Üyesi Esma AKSOY KENDİLCİ
Dr. Öğr. Üyesi Fatma SÖYLEMEZ
Dr. Öğr. Üyesi Hanifi DEMİR
Dr. Öğr. Üyesi Hatice ÖNTÜRK AKYÜZ
Dr. Öğr. Üyesi Hatice TETİK METİN
Dr. Öğr. Üyesi Hilal TOKLU BALOĞLU
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Halil ŞAHİN
Dr. Öğr. Üyesi Kenan KENDİLCİ
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Salih ÖKTEN

Dr. Öğr. Üyesi Merve TUNÇDEMİR
Dr. Öğr. Üyesi Mesut ARSLAN
Dr. Öğr. Üyesi Muhittin KAYA
Dr. Öğr. Üyesi Mücahide ÖNER
Dr. Öğr. Üyesi Necla ÖZDEMİR ORHAN
Dr. Öğr. Üyesi Nurten Ebru ÖZDEMİR
Dr. Öğr. Üyesi Ömer DURSUN
Dr. Öğr. Üyesi Rıdvan YILMAZ
Dr. Öğr. Üyesi Seda OĞUR
Dr. Öğr. Üyesi Sultan ÖZKAN ŞAT
Dr. Öğr. Üyesi Şerafettin OKUTAN
Dr. Öğr. Gör. Alpaslan ÇOBANOĞLU
Dr. Arş. Gör. Abdurrahman TANHAN
Dr. Arş. Gör. Sıla UZKUL

BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

HAKKINDA

Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, Bitlis Eren Üniversitesi'ne bağlı bilimsel bir yayın organıdır. Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, sağlık bilimleri alanında bilimsel çalışmalara yer vermektedir. Çift yönlü kör değerlendirme hakem sürecini işleten hakemli bir dergi olan Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi temel tıp bilimleri, hemşirelik, ebelik, beslenme ve diyetetik, fizyoterapi ve rehabilitasyon, sağlık kurumları işletmeciliği, sağlık yönetimi, dil ve konuşma terapisi, odyoloji, ergoterapi, iş sağlığı ve güvenliği, afet ve acil durum yönetimi, sosyal hizmet, çocuk gelişimi, gerontoloji, spor bilimleri ve diğer sağlık bilimleri alanında derleme, deneysel ve uygulamalı çalışmalara yer vermektedir.

Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi ulusal hakemli bir dergidir. Mart, Temmuz ve Aralık aylarında olmak üzere yılda üç kez yayınlanmaktadır.

AMAÇ VE KAPSAM

Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi sağlık bilimleri alanındaki çalışmaları yakından takip etmeyi, özgün ve nitelikli çalışmalarla bilim dünyasına katkı sunmayı amaçlamaktadır.

Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisinin ana amacı, sağlık bilimleri alanında (temel tıp bilimleri, hemşirelik, ebelik, beslenme ve diyetetik, fizyoterapi ve rehabilitasyon, sağlık kurumları işletmeciliği, sağlık yönetimi, dil ve konuşma terapisi, odyoloji, ergoterapi, iş sağlığı ve güvenliği, afet ve acil durum yönetimi, sosyal hizmet, çocuk gelişimi, gerontoloji, spor bilimleri ve diğer sağlık bilimleri alanında) yapılacak bilimsel çalışmaları yayınlamaktır.

İÇİNDEKİLER

1

Penicillium Toksinleri

Ebrar AKDENİZ*, Dr. Öğr. Üyesi Barış ÖTÜN

14

Depresyon Tanısı Almış Hastaların Gastrointestinal Semptomlarının, Akdeniz Diyetine Uyumlarının ve Besin Seçimlerinin Değerlendirilmesi

Zeynep YAVUZ*

25

Depresyon ve Anksiyete Bozuklukları Tanısı Almış Hastalarda Antidepresan Kullanım Durumlarının Diyet İnflamatuar İndeksi Üzerine Etkisi

Işıl ÖZER*

36

Obezitede İleri Glikasyon Son Ürünlerine (AGEs) Güncel Yaklaşımlar

Büşra TOTAN DÖYEN*, Prof. Dr. Yasemin AKDEVELİOĞLU

Araştırma Makalesi

Penicillium **Toksinleri**
Penicillium Toxins

Ebrar AKDENİZ[1]*, Barış ÖTÜN[2]

[1]Diyetisyen, Bitlis Eren Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Bitlis, Türkiye.

ORCID: 0009-0004-0623-0621, diyetisyenebrarakdeniz@gmail.com

[2]Dr. Öğr. Üyesi, Bitlis Eren Üniversitesi, Hizan Meslek Yüksekokulu, Bitlis, Türkiye.

ORCID: 0000-0002-5953-8898, barisotun@gmail.com

ÖZET

Penicillium, çok sayıda türü olan ve doğada yaygın olarak bulunan bir filamentöz mantar cinsidir. *Penicillium* türleri, mikroskobik mantarların önemli bir sınıfını temsil eder ve çeşitli doğal ortamlarda bulunan bir grup olarak geniş bir çeşitlilik gösterirler. Bu türler, antibiyotik üretimi, gıda bozulmasını önleme ve biyoteknolojik uygulamalar açısından büyük öneme sahiptir. Bu çalışma, *Penicillium* cinsi mantarlar ve bu mantarlar tarafından üretilen toksinler ve bu toksinlerin insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerini ele almaktadır. Gıda ürünlerinde yaygın olarak karşılaşılan *Penicillium* türlerinin, özellikle patulin, okratoksin A, sitrinin, penisilik asit ve roquefortin gibi toksik ikincil metabolitler ürettiği bilinmektedir. Bu mikotoksinler; nörotoksik, hepatotoksik, nefrotoksik ve genotoksik etkileri nedeniyle halk sağlığı açısından ciddi tehdit oluşturmaktadır. Çalışmada, toksin üretimini etkileyen çevresel faktörler, maruziyet yolları ve gıdalarda oluşum mekanizmaları değerlendirilmiş; aynı zamanda gıda güvenliğini sağlamaya yönelik önleme ve kontrol stratejilerine de yer verilmiştir. *Penicillium* kaynaklı toksinlerin oluşturduğu risklerin azaltılması için düzenli denetim, uygun muhafaza koşulları ve bilinçli tüketim uygulamalarının önemi vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Penicillium,* Mikotoksin, Patulin, Gıda Güvenliği

ABSTRACT

Penicillium is a filamentous fungal genus with numerous species and widespread distribution in nature. *Penicillium* species represent a significant class of microscopic fungi and exhibit a wide diversity of species found in diverse natural environments. These species are of great importance for antibiotic production, food spoilage prevention, and biotechnological applications. This study addresses *Penicillium* species and the toxins produced by these fungi, as well as the potential effects of these toxins on human health. It is known that *Penicillium* species, commonly found in food products, produce toxic secondary metabolites such as patulin, ochratoxin A, citrinin, penicillic acid, and roquefortin. These mycotoxins pose significant public health threats due to their neurotoxic, hepatotoxic, nephrotoxic, and genotoxic effects. The study evaluates environmental factors influencing toxin production, routes of exposure, and the mechanisms of occurrence in foods. It also discusses prevention and control strategies aimed at ensuring food safety. Emphasis is placed on the importance of regular monitoring, proper storage conditions, and informed consumption practices to reduce the risks posed by *Penicillium*-derived toxins.

Keywords: *Penicillium,* Mycotoxin, Patulin, Food Safety

GİRİŞ

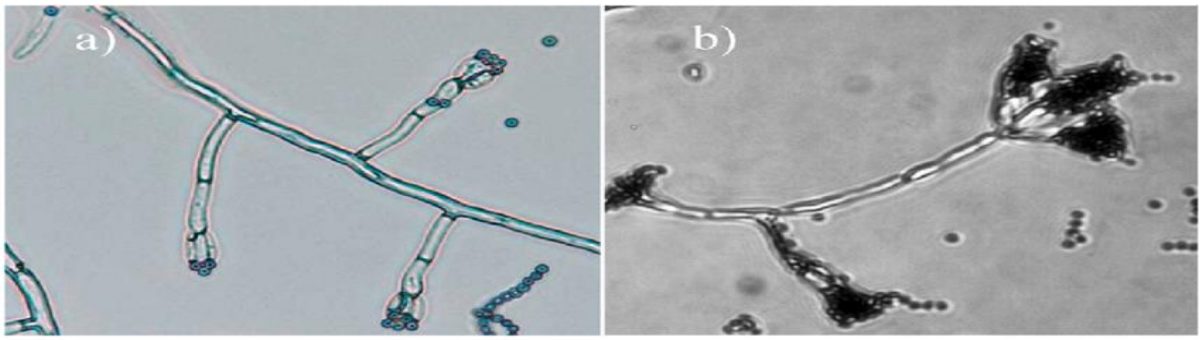
Penisilin, 1928 yılında Alexander Fleming tarafından keşfedilen ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde devrim yaratan ilk antibiyotiktir. Bu doğal antibiyotiğin keşfi, modern tıbbın çehresini değiştirmiş ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yeni bir dönem başlatmıştır. Penisilin, özellikle *Streptococcus* ve *Staphylococcus* cinsi gram pozitif bakterilere karşı etkili olmasıyla tanınır. Bunun yanı sıra penisilin, çeşitli türevleri ve sentezlenmiş formları sayesinde geniş bir spektrumda bakteriyel

enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin yan etkileri ve bakteriyel etkenler tarafından geliştirilen direnç mekanizmaları, beta laktam grubu antibiyotiklerden olan penisilin ve benzeri antibiyotiklerin etkinliğini sorgulamak noktasında önemli bir tartışma konusu yaratmıştır (1).

Penisilin toksinleri, bu antibiyotiklerin aşırı kullanımı sonucunda insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilere yol açabilen bileşenlerdir. Bu toksinlerin varlığı, özellikle alerjik reaksiyonlar ya da anafilaksi gibi ciddi durumların ortaya çıkmasına neden olabilir. *İn vivo* olarak ortaya çıkan bazı immünolojik tepkimeler, penisilin veya onun metabolitlerine karşı aşırı duyarlılık geliştirilmesine yol açabilmektedir. Bu duyarlılık, çeşitli hastalarda gelişebilen komplikasyonlar arasında yer alır. Bu nedenle, penisilin ve türevlerinin kullanımı sırasında dikkatli bir değerlendirme ve izleme süreci gerekmektedir (2,3).

1 *Penicillium*

Penicillium, çok sayıda türü olan ve doğada yaygın olarak bulunan bir filamentöz mantar cinsidir (4). Bu cinsin tanımlanmasında, fırça benzeri konidyum taşıyan yapılar, önemli bir morfolojik ayırt edici özelliktir. Konidiofor olarak adlandırılan saplar, hiyalin (renksiz) olup yüzeyleri düz ya da pürüzlü olabilir; ayrıca bu yapılar basit ya da dallanmış bir morfoloji sergileyebilir. Bu sapların uç kısımlarında yer alan şişe biçimindeki fiyalidler, tipik olarak yeşil renkli ve kuru yapıdaki konidiyal zincirlerin oluşumunu sağlar. Söz konusu konidiyal zincirler doğrudan fiyalidlerin apikal uçlarından gelişir (5). Şekil 1'de *Penicillium*un mikroskobik görüntüsüne yer verilmiştir.



Şekil 1: *Penicillium* sp. SA29 mikroskobik görüntüsü (6)

Penicillium cinsine ait yaklaşık 150 kadar tür ve bunlara ait 97 çeşit toksin tespit edilmiştir (7). Başka bir kaynak ise yaklaşık 100 adet toksin oluşturan *Penicillium* türü olduğunu belirtmektedir (8). Bu türlerin çoğu genellikle tek bir toksin üretirken, bazı türlerin birden fazla toksin üretebildiği de bilinmektedir (9).

1.1 *Penicillium* Türleri

Penicillium türleri, mikroskobik mantarların önemli bir sınıfını temsil eder ve çeşitli doğal ortamlarda bulunan bir grup olarak geniş bir çeşitlilik gösterirler. Bu türler, antibiyotik üretimi, gıda bozulmasını önleme ve biyoteknolojik uygulamalar açısından büyük öneme sahiptir (10). En yaygın ve bilinen türlerden bazıları arasında *Penicillium chrysogenum* ve *Penicillium camemberti* bulunmaktadır. Bu türler, özellikle beta laktam grubu antibiyotikler olan penisilinlerin üretiminde kritik bir rol oynamaktadır. *Penicillium chrysogenum*, biyoteknolojik süreçlerde öne çıkan bir türdür ve penisilin G'nin ana kaynağı olarak bilinir. Diğer yandan, *Penicillium chrysogenum*, 1940'larda kullanılmaya başlanan ve tıbbi dünyaya devrim niteliğinde katkılarda bulunmuş olan ilk penisilini üreten türdür (11).

Bunun dışında *Penicillium roqueforti* gibi diğer türler, tamamen farklı bir rol üstlenerek gıda endüstrisinde önemli bir yer edinmiştir. Bu tür özellikle mavi peynirlerin fermantasyon sürecinde kullanılır ve karakteristik lezzet ve doku yapısını geliştiren bir dizi enzim üretir. *Penicillium roqueforti*, ayrıca bazı toksinlerin üretimiyle bağlantılıdır; bu metabolitler belirli koşullarda insan sağlığı üzerinde zararlı etkilere neden olabilmektedir. Dolayısıyla, bu türlerin sanayi üzerindeki etkisi, sadece pozitif yönleriyle sınırlı kalmamakta, aynı zamanda insan sağlığına karşı potansiyel tehditler de barındırmaktadır (12). Tablo1'de *Penicillium* türleri ve gıdalarda ürettiği toksinler belirtilmiştir.

Tablo 1: *Penicillium* türleri ve ürettiği toksinler

***Penicillium* Türü**	**Ürettiği Mikotoksin**	**Gıda Ortamı**	**Kaynak**
P. expansum	Patulin	Elma, armut	(13)
P. crustosum	Penitremler	Elma	
P. roqueforti	Roquefortin C PR toksini	Peynir (bazı izolatlar)	(9)
P. paneum	Patulin Botrydiploidin vb.	Silaj/yem	
P. verrucosum	Okratoksin A	Tahıl (arpa, buğday)	
P. nordicum	Okratoksin A	Et ürünleri	
P. citrinum	Sitrinin	Çeşitli gıdalarda izole edilmiş	

1.1.1 *Penicillium Chrysogenum*

Penicillium chrysogenum (*P. notatum*), *Chrysogena* seksiyonuna ait bir küf türüdür (4). *Penicillium* cinsine ait ipliksi bir küf olan *Penicillium chrysogenum*, hem endüstriyel hem de klinik alanlarda önemli roller üstlenmektedir. Özellikle, dünyanın ilk antibiyotiği olan penisilini üretme yeteneğiyle bilinen bu tür, 20. yüzyılın başlarında çığır açıcı gelişmelere öncülük etmiştir. *P. chrysogenum*, ilk olarak kontamine olmuş *Staphylococcus sp.* kültürlerinden izole edilmiş ve antibiyotik üretimindeki potansiyeli, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde devrim yaratmıştır. Genellikle çürüyen bitki materyalleri gibi organik maddece zengin ortamlarda gelişen bu mantar, insan yaşam alanlarının çevresinde yaygın olarak bulunmaktadır (14). Ayrıca, *P. chrysogenum*' un alfa-amilaz ve pektinaz gibi enzimlerin üretiminde kullanıldığı da bilinmektedir (5).

P. chrysogenum'da penisilin biyosentez yolunun biyokimyası oldukça karmaşıktır. Bu süreçte organizma, öncül amino asitler olan L-α-aminoadipik asit, L-sistein ve L-valin'i sentezler; bu bileşikler daha sonra birleşerek penisilin N olarak bilinen temel yapıyı oluşturur. Çeşitli enzimatik reaksiyonlar, penisilin N'yi farklı penisilin türevlerine dönüştürerek yan zincirlerde değişiklik yapar ve antibiyotik etkinliğini artırır. Penisilin üretimi; besin maddelerinin mevcudiyeti, pH düzeyleri ve çevresel koşullar gibi faktörlerden etkilenir; bu da farmasötik uygulamalarda verimin artırılmasına yönelik araştırmaların sürdürülmesine neden olmuştur. Bilim insanları, artan antibiyotik direnci çağında penisiline olan talebi karşılayabilmek amacıyla *P. chrysogenum* suşlarının üretkenliğini artırmak için genetik manipülasyon tekniklerini de araştırmışlardır (10).

Penisilin, üretiminde çığır açarak antibiyotik çağını başlatmıştır ve bu özelliğiyle insanlık tarihinde sayısız hayat kurtarmıştır. Günümüzde de ilaç endüstrisinde lider konumunu sürdürmekte ve ikincil metabolizma ve bu metabolizmanın düzenlenmesi üzerine yapılan araştırmalar için bir model organizma olarak kullanılmaktadır (15).

P. chrysogenum hem tarihi önemi hem de güncel araştırma ve biyoteknolojik potansiyeli ile dikkat çekici bir mikroorganizmadır. Birincil odak noktası faydalı uygulamaları olsa da, bazı suşlar gıda güvenliği ve sağlığı açısından risk oluşturan toksik bileşikler sentezler. Patulin ve okratoksin A gibi bu mikotoksinler tarım ürünlerini kirletebilir ve bu da organizmanın hem güçlü bir iyileşme aracı hem de gıdada potansiyel bir tehlike olarak doğasında bir ikilik olduğunu gösterir (16).

1.1.2 *Penicillium roqueforti*

Penicillium roqueforti, mavi damarlı peynirlerin (örneğin Roquefort, Gorgonzola, Stilton) üretiminde kullanılan bir küf mantarıdır. Bu fungus, özellikle mavi ve yeşil peynirlerin, yaklaşık 1000 yıllık bir

geçmişe sahip olduğu bilinen Roquefort çavdar peyniri gibi, karakteristik lezzet ve görünümünü sağlamak amacıyla fermente edilmesinde kullanılır (17). *Penicillium roqueforti*, okyanustan gelen tuzlu ve eski sıcak hava akımlarının etkisiyle gelişen doğal bir ortamda ortaya çıkmış olan, toprak ve bitki örtüsünde yaygın olarak bulunan bir türüdür. Bu mantar, genellikle kütle oluşturma ve yoğun bir mavi yeşil renk kazandırma yeteneği nedeniyle, özellikle gıdaların eski çağlardan beri korunmasında ve fermente edilmesinde kritik bir rol üstlenmiştir. *P. roqueforti*, düşük oksijen ve yüksek karbondioksit seviyelerinde ve soğuk koşullarda iyi gelişebilir (18). Morfolojik olarak hızlı büyüyen, koyu yeşil koloniler oluşturan bir mantardır. Ancak, bazı suşları PR-toksin, rokfortin C, patulin, penisilik asit ve mikofenolik asit gibi toksik metabolitler üretebilir (19).

1.1.3 *Penicillium Camemberti*

Bir küf mantarı türü olarak bilinir ve özellikle peynir endüstrisinde önemli bir rol oynar. Bu mantar, beyaz ve yumuşak peynirlerin üretiminde yaygın olarak kullanılır, en tanınmış örneği ise Camembert peyniridir. Bu tür, genellikle 15–30 °C arasında gelişir ve %90'ın üzerinde bir nem oranında en iyi şekilde performans gösterir. Miselleri yüzeyde gözlemlenen beyaz peyniri kaplayan ince, peluş bir yapıya sahiptir ve bu yapı, mantarın en belirgin özelliklerinden biridir. Bu mantarın sporogenezinin belirli aşamalarında, çevresel koşullara bağlı olarak, karakteristik mavi veya yeşil renkler de görülebilir (20).

1.1.4 *Penicillium Citrinum*

Penicillium citrinum, filamentöz yapıda bir mantar türü olup funguslar arasında önemli bir yere sahiptir. Bu tür, özellikle tropikal ve subtropikal iklim koşullarında yaygın olarak bulunmakta ve çeşitli organik substratlar üzerinde gelişim gösterebilmektedir (21). Nemli ortamlarda ve değişken sıcaklık koşullarında hızlı çoğalma yeteneğine sahip olan *P. citrinum*, protein, lipid ve karbonhidrat gibi temel makro besinleri hidrolize edebilen enzimler sentezleyerek farklı besin kaynaklarını kullanabilme kapasitesine sahiptir. Bu özellik, türün çeşitli çevresel koşullarda başarılı bir şekilde kolonizasyon gerçekleştirmesini sağlayan önemli bir adaptasyon mekanizmasıdır (22). Metabolik faaliyetleri sonucunda bazıları antibiyotik ve farmasötik ajan olarak değerlendirilebilecek biyolojik olarak aktif bileşiklerin yanı sıra, toksik özellik taşıyan metabolitler de üretilebilmektedir. Bu toksinlerin varlığı hem ekosistem dinamikleri üzerinde hem de insan sağlığı açısından potansiyel riskler oluşturabileceği için dikkatle değerlendirilmelidir (23, 24)

1.1.5 *Penicillium Verrucosum*

Penicillium verrucosum, gıda ve yem matrislerinde önemli bir mikotoksin kontaminasyonu kaynağı olarak kabul edilen dikkate değer bir filamentous mantardır (25). Özellikle okratoksin A (OTA)'nın birincil üreticilerinden biri olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, sitrinin de üretebilen bir tür olup, bu özelliği onu *Penicillium* cinsi içinde hem OTA hem de sitrinin biyosentezi yapabildiği bilinen nadir türlerden biri yapmaktadır. Bu mikotoksinlerin biyosentezi, OTA-PKS (bir yüksek redükleyici poliketid sentaz) ve CIT-PKS (bir redükleyici olmayan poliketid sentaz) dahil olmak üzere, farklı yolları takip eden kendine özgü poliketid sentaz (PKS) enzimleri tarafından katalize edilir. *P. verrucosum*, Avrupa ve Kuzey Amerika gibi soğuk ve ılıman iklim bölgelerinde başlıca okratoksijenik mantar olarak yaygınlık gösterir. Primer olarak tahılları, özellikle buğday ve arpayı enfekte eder; bu matrislerdeki kontaminasyon genellikle tarladan ziyade depolama koşullarındaki elverişli ortamlarla ilişkilidir (26). Bununla birlikte, olgunlaştırılmış peynirler gibi diğer gıda ürünlerini de kolonize edebilir. Mantarın büyümesi ve mikotoksin üretimi, sıcaklık ve su aktivitesi (aw) gibi çevresel faktörlerden önemli ölçüde etkilenir. Örneğin, peynir olgunlaştırma simülasyonlarında 10 ve 15°C sıcaklıkta ve 0,96 aw'de büyüme gözlemlenmiş olsa da, bu koşullarda OTA biyosentez genlerinin eksprese edilmediği ve algılanabilir OTA üretilmediği, bu sıcaklıklarda kontaminasyon riskinin düşük olabileceğini düşündürmektedir (27).

P. verrucosum'un büyümesini ve/veya toksin üretimini engelleyebilecek çeşitli kontrol stratejileri mevcuttur. Yerli mantarlar gibi diğer mikroorganizmalarla olan etkileşimler, besin rekabeti veya antimikotik/anti-mikotoksijenik metabolitlerin üretimi yoluyla inhibisyon potansiyeli taşımaktadır (25).

2 *Penicillium* Toksinleri

Penicillium toksinleri, *Penicillium* cinsine dâhil olan çeşitli filamantöz funguslar tarafından metabolik süreçler neticesinde sentezlenen ikincil metabolitler olarak tanımlanan bu bileşikler, mikotoksinler

olarak adlandırılmaktadır (28). Mikotoksinler, belirli nem ve sıcaklık koşullarının uygun olduğu ortamlarda çok sayıda küf mantarı türü (yaklaşık 400 farklı tür) tarafından üretilebilmekte olup, *Penicillium* cinsi, *Aspergillus* ve *Fusarium* cinsleri ile birlikte gıda ve yemlerde yaygın olarak bulunan en önemli mikotoksin üreticileri arasında yer almaktadır. Bu toksijenik metabolitlerin kontamine olmuş yem ve gıdaların tüketilmesiyle insan ve hayvan organizmalarına alınması, çeşitli fizyolojik ve patolojik bozukluklara neden olabilmekte, akut yüksek doz maruziyetlerinin yanı sıra kronik düşük doz maruziyetleri sonucunda genotoksik ve karsinojenik etkiler de dâhil olmak üzere birçok olumsuz sağlık sorununa yol açabilmektedir (29). *Penicillium* cinsi tarafından oluşturulabilen önemli mikotoksinler arasında sitrinin, penisilik asit ve patulin sayılabilir. Tablo 2'de *Penicillium* toksinleri ve gıdalardaki yeri özetlenmiştir.

Tablo 2: *Penicillium* toksinleri ve gıdalardaki yeri (30, 29, 8)

Toksin	Üretici Türler	Gıdalar / Ortamlar	Etkileri
Okratoksin A (OTA)	*P. verrucosum*	Tahıllar,	Nefrotoksik
	P. aurantiogriseum	Unlar	Hepatotoksik
	P. citrinum	Sebzeler	Teratojen
	P. palitans	Et ve süt ürünleri	Immünosupresif
	P. purpurescens	Kahve	Kanserojen
	P. expansum	Üzüm suyu	
	P. citreonigrum	Şarap	
	Chemotype I-II		
Patulin	*P. expansum*	Elma ve türevleri	Nörotoksik
	P. patulum	Armut	Immünosupresif
	P. claviforme	Domates	Genotoksik
	P. aurantiogriseum	Kayısı	Sitotoksik
	P. equinum	Malt	
	P. melinii		
	P. roquefortii		
	P. chrysogenum		
Penisilik Asit	*P. aurantiogriseum*	Pirinç	Hepatotoksik
	P. verrucosum	Un	Nefrotoksik
	P. martensii	Kuru baklagiller	Antibakteriyel
	P. simplicissimum	Peynir	
	P. raistrickii		
	P. roquefortii		
	P. smithii		
	P. thomii		
	P. chrysogenum		
Sitrinin	*P. citrinum*	Pirinç	Nefrotoksik
	P. citreoviride	Arpa	Nörotoksik
	P. aurantiogriseum	Fasulye	Mutajen
	P. palitans	Peynir	Teratojen
	P. purpurescens		
	P. expansum		
	P. verrucosum		
	P. citreonigrum		
Siklopiazonik Asit (CPA)	*P. cyclopium*	Mısır	Hepatotoksik
	P. viridicatum	Süt	Kanserojen
	P. camembertii	Peynir	Nörotoksik
	P. puberulum	Et ürünleri	
Ksantomegnin	*P. aurantiogriseum*	Tahıllar	Hepatotoksik, nefrotoksik
	P. crustosum	Hayvan etleri	
	P. viridicatum		
Rubratoksin A, B	*P. rubrum*	Tahıllar	Hepatotoksik
	P. purpurogenum	Peynir	Teratojen
Roquefortin	*P. roqueforti*	Küflü peynir	Nörotoksik

2.1 Okratoksin A

Okratoksin A, başta *Aspergillus* ve *Penicillium* cinslerine ait olmak üzere bazı küf mantarı türleri tarafından belirli nem ve ısı koşullarında üretilen toksik bir ikincil metabolittir. İlk olarak *Aspergillus ochraceus* küf mantarı ile keşfedilmiş ve adlandırılmıştır. OTA, gıdalarda sıklıkla sitrinin mikotoksini ile birlikte bulunmaktadır. Toksik etkileri benzer olan bu iki mikotoksinin hedef organları böbreklerdir. OTA ve sitrinin içeren gıdaların tüketimi Balkan endemik nefropatisi ve üriner sistem tümörleri ile ilişkilendirilmiştir. OTA kontaminasyonu arpa, mısır, buğday, yulaf, çavdar gibi tahıl ve tahıl ürünlerinin yanı sıra, hayvansal ürünlerde, çeşitli sebze-meyvelerde, baharatlarda, bebek mamalarında, çay, kahve, kakao, üzüm suyu ve şarapta yaygın olarak görülebilir (31). Ayrıca baklagiller, sorgum, karışık yemler ve yer fıstığında da bulunabileceği belirtilmektedir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda da mısır örneklerinde OTA tespit edilmiştir. Okratoksin üretimi için optimum su aktivitesi, fungusun gelişimi için gerekli su aktivitesine benzerdir ve literatürde OTA'nın 0,80 gibi düşük su aktivitesinde bile üretilebildiği belirtilmektedir (8). OTA'nın hayvanlarda ve insanlarda böbrek ve karaciğer için toksik olduğu, genotoksik, immünotoksik ve teratojenik etkilere sahip olduğu, ayrıca mide, özofagus ve testis kanseri ile de ilişkili olabileceği bildirilmektedir. OTA'nın temel toksik etki mekanizması, fenilalanine yapısal benzerliğinden dolayı fenilalanin-tRNA sentetazı inhibe ederek protein, DNA ve RNA sentezini engellemesidir (32).

2.2 Patulin

Patulin (PAT), özellikle *Penicillium expansum* olmak üzere birçok *Penicillium* türü tarafından belirli nem ve ısı koşullarında oluşturulan toksik bir metabolittir. Aynı zamanda meyve ve sebzeler üzerinde görülen bozulma etmeni funguslardandır. İlk olarak 1940'larda antibakteriyel etkiye sahip olması ve geniş bir spektrum göstermesi nedeniyle bir süre antibiyotik olarak kabul edilmiş ve hatta sulu çözeltileri gönüllü hastalarda nezle tedavisinde kullanılmıştır. Ancak kısa süre sonra hem memelilerde hem de bitkilerde toksik etkiler gösterdiği tespit edilmiş ve antibiyotikler grubundan çıkarılarak mikotoksinler sınıfına dâhil edilmiştir (30). Patulinin insanlardaki toksisitesi tam olarak aydınlatılamadığından, bu maddeyle kontamine gıdaların tüketilmesi durumunda ortaya çıkabilecek sağlık riskleri kesin olarak belirlenememiştir. Bununla birlikte, patulinin çok kanlanan dokularda birikme eğilimi gösterdiği düşünülmektedir. Bazı hayvan modellerinde immünsüpresif, nörotoksik, nefrotoksik, sitotoksik, klastojenik, mutajenik, genotoksik, karsinojenik ve teratojenik etkiler gösterdiği değerlendirilmiştir. Patulin, memeli hücrelerinde klastojen olarak kabul edilmekte olup, özellikle glutatyon düzeyi düşük hücrelerde mutajenik etki gösterdiği, kromozom sapmalarında artışa ve mikro çekirdek oluşumuna yol açtığı bildirilmektedir (29).

Patulin riskini azaltmak için en iyi yol meyvelerin ayıklanması ve hasarlı olanların üretimde kullanılmamasıdır. Elmada hücreler arası boşluklarda bulunan gazlar difüzyonu engellediği için, çürük kısımların kesilip atılması ve basınçlı su püskürtülerek temizlenmesiyle patulinin neredeyse tamamının (%95-100) dekontaminasyonu sağlanır. Meyveleri muhafazada kullanılan soğuk hava depolarının atmosferindeki CO_2 oranını yükselterek de küflerin gelişimi ve patulin oluşumu önlenebilir (33).

2.3 Penisilik Asit

Penisilik asit, bazı *Penicillium* ve *Aspergillus* cinsine ait belirli küf türleri tarafından oluşturulan önemli bir mikotoksindir. Yapılan bir çalışmaya göre, rapor edilmiş 101 penisilik asit üreticisinden 48 türün bu mikotoksini ürettiği doğrulanmıştır. Penisilik asit üreten *Aspergillus* türleri genellikle *circumdati* seksiyonunda yer alır (34). *Cyciopium* türünün penisilik asit ürettiği belirtilmiştir. Mısır tohumlarının çimlenmesi üzerinde fitotoksik etkileri olduğu gösterilen penisilik asidin, *P. cyclopium* ve *P. canescens* kültürlerinde en yüksek seviyelerde üretildiği belirlenmiştir (35). Ayrıca, penisilik asidin antibiyotik özelliklere sahip olduğu erken dönemlerde fark edilmiş olup, daha sonra bakterilerde quorum sensing'i (iletişim algılama) inhibe ettiği de gösterilmiştir (36). Bununla birlikte, penisilik asidin potansiyel bir mutajenik tehlike oluşturabileceği de öne sürülmüştür (37). Bu küf türü, doğada yaygın olarak bulunan psikrofilik (soğuk seven) bir karakterdedir ve çeşitli gıda maddelerinin kontaminasyonuna neden olabilmektedir (7).

2.4 Sitrinin

Sitrinin, başta *Penicillium citrinum* olmak üzere, çeşitli *Aspergillus* ve *Monascus* türleri tarafından üretilen toksik bir ikincil metabolittir, yani bir mikotoksindir. *Monascus purpureus* da sitrinin biyosentezinden sorumlu bir poliketit sentaz genine sahiptir. Bu toksin, sarı renkli, kokusuz, kristal yapıda bir katıdır ve çözücüye bağlı olarak 250 ile 321 nm arasında değişen bir UV ışığı absorpsiyon maksimumuna sahiptir (38). Sitrinin kuru koşullarda 175 °C'nin üzerinde ve nemli koşullarda 100 °C'nin üzerinde sıcaklıklarda bozunur; ayrıca asidik veya alkali sıvılar ve ısıtma yoluyla da yok edilebilir. Kimyasal yapısı itibarıyla iki molekül içi hidrojen bağı içeren bir kinondur (24).

Sitrinin, çeşitli gıda ve yem maddelerinde yaygın olarak bulunur. Özellikle tahıllar (mısır, pirinç, buğday gibi), meyveler (elma, armut, portakal gibi), baharatlar, fermente pirinç (özellikle kırmızı küflü pirinç) ve kırmızı küflü pirinç bazlı gıda takviyelerinde sıklıkla tespit edilmiştir. Ayrıca, peynir, zeytin ve şifalı bitkilerde de bulunabilir (22).

Sitrininin insanlar ve hayvanlar üzerinde çeşitli toksik etkileri vardır. Başlıca etkisi böbrek toksisitesidir (nefrotoksik), ancak genlere zarar verici (genotoksik) ve karaciğer toksisitesi (hepatotoksik) etkileri de bilinmektedir. Sitrinin mitokondriyalarda birikebilir, solunum sisteminin işlev bozukluğuna ve mitokondriyal kompleks I inhibisyonuna neden olabilir. Ayrıca, hücrelerde reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu artırarak oksidatif strese yol açabilir (21, 22). Sitrininin bağışıklık sistemi üzerinde modülatör etkileri olduğu da gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında sitrininin üreme sistemi üzerinde olumsuz etkileri, kan akış hızında ve kalp atışında azalma gibi etkileri de gözlemlenmiştir (23).

2.5 Siklopiazonik Asit (CPA)

Siklopiazonik Asit (CPA), *Aspergillus* ve *Penicillium* cinslerine ait bazı küf türleri tarafından sentezlenen bir mikotoksindir (39). En önemli üretici türler arasında *Asp. flavus* ve *P. aurantiogriseum* (*P. cyclopium*) yer alırken, diğer üreticiler arasında *Asp. tamarii*, *P. viridicatum*, *P. camabertii* ve *P. puberulum* sayılmaktadır. Siklopiazonik asit özellikle mısırda, yer fıstığında, sütte, peynirde ve diğer gıda ve yemlerde görülebilmektedir. Yemden süte geçişinin bir gün sürdüğü ve bu nedenle kontamine süt ve ürünleri yoluyla insanlara geçebileceği ifade edilmektedir. Siklopiazonik asidin hepatotoksik, kanserojen ve nörotoksik etkileri bilinmektedir (40).

2.6 Roquefortin

Roquefortin, özellikle *Penicillium roqueforti* küf türü tarafından üretilen bir alkaloiddir (pen9). Bu küf, Roquefort gibi küflü peynir çeşitlerinde aroma ve tat oluşumu için starter kültür olarak kullanılmaktadır. Ancak, *P. roqueforti* aynı zamanda Roquefortin C gibi toksik sekonder metabolitler de üretebilmektedir (17). Roquefortin C olarak da bilinen bu bileşik, nörotoksik aktiviteye sahiptir ve kobaylarda felce neden olmaktadır. Bununla birlikte, antibakteriyel özelliklere sahip olduğu ve Ames testinde negatif sonuç verdiği de belirtilmiştir (19). Laboratuvar hayvanlarındaki toksisitesine dair çalışmalar, oral LD_{50} değerlerinin farelerde 169-184 mg/kg aralığında olduğunu göstermektedir. Çeşitli çalışmalar, küflü peynirlerde Roquefortin C'nin varlığını ortaya koymuş ve konsantrasyonlarının 50 ila 12,000 µg/kg arasında değişebileceği rapor edilmiştir. *Penicillium roqueforti* izolatlarının büyük bir çoğunluğunun sürekli olarak andrastin A ve roquefortin C ürettiği belirtilmektedir. Ayrıca, roquefortin C'nin kararlı bir bileşik olması nedeniyle ot silajlarında da sıklıkla bulunduğu ifade edilmektedir (41). Türkiye'de yapılan çalışmalarda da küflü tulum ve kaşar peynirlerinden *Penicillium roqueforti* izole edilmiş olup bu durum, bu peynirlerde roquefortin oluşma potansiyelinin olduğunu göstermektedir (42).

2.7 Rubratoksin

Rubratoksinler, özellikle *Penicillium rubrum* tarafından üretilen ve *Penicillium purpurogenum*'un da sentezleyebildiği mikotoksinlerdir. Ayrıca, *Penicillium purpurogenum*'un da bu toksini üretebildiği belirtilmiştir (43). İlk olarak 1957'de hayvanlarda hepatotoksik bir ajan olarak varlığı ima edilen bu toksinlerin, rubratoksin A ve B olmak üzere iki ana formu tanımlanmıştır (44). Rubratoksin A, rubratoksin B'den iki hidrojen atomu farklılık gösterir (45). Hayvanlarda yapılan çalışmalar, rubratoksinlerin başta karaciğer ve böbrekler olmak üzere çeşitli organlarda kanama ve hasara yol açtığını ve sinir sistemi üzerinde potansiyel toksik etkileri olabileceğini göstermiştir (46). Genellikle yemlerde ve tahıllarda bulunan bu toksinlerin üretimi için malt ekstraktı gereklidir ve çeşitli sıvı-sıvı ekstraksiyon ve kromatografik yöntemlerle izole edilip analiz edilebilirler (47). Küflenmiş yemlik mısırlardan *Asp. flavus* yanında *Pen. rubrum*'un da izole edildiği ve bu küfle bulaşık mısırlarla beslenen

sığır, at, domuz, keçi, köpek ve farelerde toksik etkiler görüldüğü gibi, 3-5 gün içinde hayvan ölümleriyle de karşılaşıldığı belirtilmektedir (30).

3 Toksinlerin Sağlık Üzerine Etkileri

Toksinler, canlı organizmalar tarafından üretilen ve biyolojik sistemlerde çeşitli patolojik etkiler doğurabilen kimyasal bileşiklerdir. Bu toksinlerden özellikle mikotoksinler, sağlık açısından önemli bir risk grubunu oluşturmaktadır. Mikotoksinler; başta *Aspergillus*, *Penicillium* ve *Fusarium* olmak üzere bazı filamentli küf türleri tarafından sentezlenen ikincil metabolitlerdir ve gıda zinciri aracılığıyla insan organizmasına geçerek akut veya kronik toksisiteye neden olabilirler (48, 49).

Toksinlerin sağlık üzerindeki etkileri, organizmaların çeşitli sistemleri üzerinde derin etkilere yol açabilecek karmaşık bir bileşenler toplamıdır. İnsanın bağışıklık sistemi, toksinlerle karşılaştığında, çeşitli savunma mekanizmaları geliştirir. Ancak, bazı bireylerde toksinlere karşı alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir. Bu reaksiyonlar, histamin salınımı gibi bağışıklık tepkimeleriyle ortaya çıkar ve kaşıntı, döküntü, nefes darlığı gibi semptomlar gösterebilir. Özellikle gıda kaynaklı toksinler veya çevresel alerjenler, bireylerin sağlığında aniden olumsuz etkiler yaratabilir. Duyarlılığı artırıcı faktörler arasında genetik yapı, önceki alerjik reaksiyon öyküsü ve bireylerin maruz kaldıkları çevresel etkiler yer almaktadır (50).

Günümüzde, mikotoksinlerin toksikolojik etkileri çok boyutlu bir tehdit olarak değerlendirilmekte; karaciğer, böbrek, bağışıklık, üreme ve özellikle sinir sistemi üzerindeki olumsuz etkileri bilimsel çalışmalara konu olmaktadır. Örneğin, aflatoksin B1, güçlü hepatokarsinojenik etkisiyle öne çıkmakta ve gıda kaynaklı karaciğer kanserlerinin önemli nedenleri arasında gösterilmektedir. Zearalenon, östrojen benzeri yapısı nedeniyle endokrin sistemi etkilerken; okratoksin A böbrek toksisitesine ve potansiyel nörotoksisiteye yol açabilmektedir. *Fusarium* türleri tarafından üretilen fumonisinler ve trichothecenler ise merkezi sinir sistemi hastalıklarıyla ilişkilendirilmektedir (51).

Penicillium cinsi, doğada yaygın olarak bulunan ve gıda ürünlerinden çevresel örneklere kadar çeşitli ortamlarda karşılaşılan önemli bir küf grubudur. Bazı *Penicillium* türleri gıda bozulmasına neden olurken, diğerleri de insan ve hayvan sağlığı için risk oluşturan çeşitli mikotoksinler üretebilir (52).

Mikotoksinlere maruziyet, sadece doğrudan kontamine gıdaların tüketimi ile sınırlı değildir. Tarımsal üretim, gıda işleme, hayvancılık ve endüstriyel ortamlarda çalışan bireylerde; solunum yoluyla toksin içeren tozların inhalasyonu ya da deri teması gibi yollarla da ciddi maruziyet oluşabilmektedir. Bununla birlikte, mikotoksinlere dirençli yapıları nedeniyle, ısı ve kimyasal işlemler sırasında bile toksisitelerini koruyabilmekte; dolayısıyla gıda güvenliği açısından büyük bir tehdit oluşturmaktadır (48, 51)

4 Toksinlerin Önlenmesi ve Kontrolü

Toksinlerin önlenmesi ve kontrolü, sağlık alanında kritik bir konu olup, özellikle mikrobiyal kaynaklı zararlı maddelerin etkilerini azaltmada önemli rol oynamaktadır. Gıda güvenliği açısından, toksinlerin oluşumunu önlemek için etkili stratejiler geliştirmek gerekmektedir. Mikrobiyal kontrol yöntemleri, bu bağlamda temel bir unsur olarak öne çıkmaktadır; çünkü birçok toksin, patojen mikroorganizmalar tarafından üretilir. Bunlar arasında bakteriyel ve mantar kaynaklı toksinler yer alır. Mikrobiyal kontrol, enfeksiyonun önlenmesi ve gıda kaynaklı zehirlenmelerin azaltılmasını hedeflemektedir, bu da uygun sıcaklıkta saklama, yeteri derecede ve etkili pişirme yöntemleri ile çapraz kontaminasyonun önlenmesi gibi uygulamalarla sağlanabilir (53).

Gıda işleme önlemleri de toksin kontrolünün ayrılmaz bir parçasıdır. İyi tarım uygulamaları, gıda üretiminde yüksek standartların sağlanmasına olanak tanır. Bunun yanı sıra, ön işleme yöntemleri, özellikle gıda maddelerinin temizlenmesi, ayrıştırılması ve düzenlenmesi gibi işlemlerle toksin varlığını en aza indirmektedir. Örneğin, yüksek sıcaklıklarda pişirme, birçok patojenin yok edilmesine ve dolayısıyla toksin üretiminin engellenmesine yardımcı olur. Ayrıca, kimyasal koruyucuların ve doğal antimikör gevşek örnekleri gibi maddelerin kullanımı, gıda ürünlerinde toksin oluşumunu önlemekte etkili olabilir. Bunun yanı sıra, düzenli gıda denetimleri ve izleme sistemleri, toksinlerin tespit edilmesine ve uygun önlemlerin alınmasına olanak tanır (54, 55).

SONUÇ

Bu çalışma kapsamında, *Penicillium* cinsine ait filamentöz mantarların biyolojik çeşitliliği, mikotoksin üretim kapasiteleri ve bu toksinlerin insan sağlığı ile gıda güvenliği üzerindeki potansiyel etkileri detaylı bir şekilde incelenmiştir. *Penicillium* türlerinin özellikle elma, tahıl, süt ürünleri ve çeşitli fermente gıdalarda kontaminasyon oluşturarak patulin, okratoksin A, sitrinin, penisilik asit ve roquefortin gibi ikincil metabolitleri sentezledikleri ortaya konulmuştur. Bu mikotoksinlerin nörotoksik, hepatotoksik, nefrotoksik, genotoksik ve immünosupresif etkilerinin yanı sıra karsinojenik potansiyelleri de bilimsel literatürde güçlü kanıtlarla desteklenmektedir.

Penicillium kaynaklı mikotoksin kontaminasyonu, yalnızca akut toksisite vakalarıyla sınırlı kalmayıp, düşük dozda kronik maruziyetler aracılığıyla da uzun vadeli halk sağlığı problemlerine yol açabilmektedir. Bu nedenle, gıda üretim zincirinin tüm aşamalarında tarımsal üretimden hasat, işleme, depolama ve tüketim aşamalarına kadar etkin kontrol önlemlerinin uygulanması büyük bir zorunluluk arz etmektedir. Özellikle sıcaklık, su aktivitesi ve hijyenik koşullar gibi çevresel faktörlerin optimize edilmesi; mikotoksin oluşumunu sınırlamak adına kritik rol oynamaktadır.

Bunun yanı sıra, *Penicillium* türlerinin biyoteknolojik ve endüstriyel uygulamalardaki yararlı kullanımları ile toksin üretimi potansiyelleri arasındaki ince dengenin iyi kavranması önem taşımaktadır. Penisilin üretimi gibi insanlık için büyük kazanımlar sağlayan maddelerin yanısıra, toksik metabolitler üreten türlerin de bulunması, *Penicillium* cinsinin doğasındaki bu çelişkili durumu açıkça gözler önüne sermektedir.

Gıda güvenliğinin sağlanabilmesi adına, ileri düzey tespit ve izleme teknolojilerinin geliştirilmesi, toksinlerin biyosentez mekanizmalarının daha derinlemesine anlaşılması ve risk yönetimi stratejilerinin güçlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, kamu sağlığı perspektifinden bakıldığında, tüketicilerin bilinçlendirilmesi, düzenleyici standartların sıkılaştırılması ve toksin kontaminasyonu ile ilgili farkındalık çalışmalarının artırılması da son derece önemlidir.

KAYNAKÇA

1. Dokumacı, A. D. (2024). Antibiyotik direncinin aşılması için yeni stratejiler ve ilaç geliştirme çalışmaları: Geleneksel derleme. J Lit Pharm Sci, 13(1), 57-68.
2. Zhu, K. P., Zhang, C. L., Ma, X. L., Hu, J. P., Cai, T. ve Zhang, L. (2019). Analyzing the interactions of mRNAs and ncRNAs to predict competing endogenous RNA networks in osteosarcoma chemo-resistance. Molecular Therapy, 27(3), 518-530.
3. Yasuura, S. ve Harada, Y. (2017). A case of adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome in Japan. Journal of General and Family Medicine, 18(5), 261-264.
4. Abastabar, M., Mirhendi, H., Hedayati, M. T., Shokohi, T., Rezaei-Matehkolaei, A., Mohammadi, R., Baladi, H., Mozeni, M., Haghani, I., Ghojoghi, A. ve Akhtari, J. (2016). Genetic and morphological diversity of the genus *Penicillium* from Mazandaran and Tehran provinces, Iran. Jundishapur Journal of Microbiology, 9(1), e28280.
5. Mansouri, S. (2017). Plant biomass-acting enzymes produced by the ascomycete fungi *Penicillium subrubescens* and *Aspergillus niger* and their potential in biotechnological applications (Doctorate Thesis). https://helda.helsinki.fi/server/api/core/bitstreams/b872eb22-05ce-4fcb-9231-45820c7e7146/content
6. Rodríguez-Córdova, L. A., Sáez-Navarrete, C. A., Ishanoglu, V., Herrera, L. ve Ginocchio, R. (2016). Tolerance of native Magellan fungi in peat to anthracene and n-dodecane for potential use in bioremediation. Ciencia e investigación agraria, 43(1), 85-93.
7. Sert, S. (1992). Bazı peynir çeşitlerinde küf florası ve aflatoksin içerikleri ile aflatoksin potansiyellerinin araştırılması: I. Küf florası. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 23(2), 89-100.
8. Özeren, P. (2022). Yemlik mısırlarda aflatoksin, okratoksin, fumonisin, zearalenon ve deoksinivalenol düzeylerinin saptanması ve *aspergillus*, *penicillium* ve *fusarium* türlerinin toksin oluşumuyla ilişkilerinin belirlenmesi (Doktora tezi). https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp
9. Houbraken, J., Kocsubé, S., Visagie, C. M., Yilmaz, N., Wang, X. C., Meijer, M., Kraak, B., Hubka, V., Bensch, K., Samson, R. A. ve Frisvad, J. C. (2020). Classification of *Aspergillus, Penicillium*, *Talaromyces* and related genera (Eurotiales): An overview of families, genera, subgenera, sections, series and species. Studies in mycology, 95, 5-169.
10. Fierro, F., Vaca, I., Castillo, N. I., García-Rico, R. O. ve Chávez, R. (2022). *Penicillium chrysogenum*, a vintage model with a cutting-edge profile in biotechnology. Microorganisms, 10(3), 573.
11. Cairns, T. C., Nai, C. ve Meyer, V. (2018). How a fungus shapes biotechnology: 100 years of *Aspergillus niger* research. Fungal biology and biotechnology, 24, 5-13.
12. Huang, Y., Fu, L., Gan, Y., Qi, G., Hao, L., Xin, T., Xu, W. ve Song, J. (2024). Analysis of Whole-Genome for Identification of Seven *Penicillium* Species with Significant Economic Value. International Journal of Molecular Sciences, 25(15), 8172.
13. Habib, W., Masiello, M., Chahine-Tsouvalakis, H., Moussawi, Z. A., Saab, C., Tawk, S. T., Piemontese, L., Solfrizzo, M., Logrieco, A.F., Moretti, A. ve Susca, A. (2021). Occurrence and characterization of *Penicillium* species isolated from post-harvest apples in Lebanon. Toxins, 13(10), 730.
14. Douma, R. D., Batista, J. M., Touw, K. M., Kiel, J. A. K. W., Krikken, A. M., Zhao, Z., Veiga, T., Klaassen, P., Bovenberg, R. A. L., Daran, J. M., Heijnen, J. J. ve van Gulik, W.M. (2011). Degeneration of penicillin production in ethanol-limitedchemostat cultivations of *Penicillium chrysogenum*: A systemsbiology approach. BMC Syst. Biol., 5(132), 2-16.

15. Janoska, A., Verheijen, J. J., Tang, W., Lee, K., Sikkema, B. ve Gulik, W. M. (2023). Influence of oxygen concentration on the metabolism of *Penicillium chrysogenum*. Engineering in Life Sciences, 23(1), e2100139.

16. Van Den Berg, M. A., Albang, R., Albermann, K., Badger, J. H., Daran, J. M., Driessen, A. J., Garcia-Estrada, C., Fedorova, N. D., Harris, D. M., Heijne, W. H. M., Joardar, V., Kiel, J. A. K. W., Kovalchuk, A., Martín, J. F., Nierman, W. C., Nijland, J. G., Pronk, J. T., Roubos, J. A., Klei, I. J. V. D., van Peij, N. N. M. E., Veenhuis, M., Döhren, H. V., Wagner, C., Wortman, J. ve Bovenberg R. A. L. (2008). Genome sequencing and analysis of the filamentous fungus *Penicillium chrysogenum*. Nature biotechnology, 26(10), 1161-1168.

17. Dubey, M. K., Aamir, M., Kaushik, M. S., Khare, S., Meena, M., Singh, S. ve Upadhyay, R. S. (2018). PR toxin–biosynthesis, genetic regulation, toxicological potential, prevention and control measures: overview and challenges. Frontiers in Pharmacology, 29(9), 288.

18. Hymery, N., Puel, O., Tadrist, S., Canlet, C., Le Scouarnec, H., Coton, E. ve Coton, M. (2017). Effect of PR toxin on THP1 and Caco-2 cells: an in vitro study. World Mycotoxin J., 10(4), 375-386.

19. Vallone, L., Giardini, A. ve Soncini, G. (2014). Secondary metabolites from *Penicillium roqueforti*, a starter for the production of Gorgonzola cheese. Italian Journal of Food Safety, 3(3), 2118.

20. Kalai, S., Anzala, L., Bensoussan, M. ve Dantigny, P. (2017). Modelling the effect of temperature, pH, water activity, and organic acids on the germination time of *Penicillium camemberti* and *Penicillium roqueforti* conidia. International Journal of Food Microbiology, 240, 124-130.

21. Kamle, M., Mahato, D. K., Gupta, A., Pandhi, S., Sharma, N., Sharma, B., Mishra, S., Arora, S., Selvakumar, R., Saurabh, V., Dhakane-Lad, J., Kumar, M., Barua, S., Kumar, A., Gamlath, S. ve Kumar, P. (2022). Citrinin mycotoxin contamination in food and feed: Impact on agriculture, human health, and detection and management strategies. Toxins, 14(2), 85.

22. Li, T., Jiang, G., Qu, H., Wang, Y., Jian, Q., Wu, Y., Xiong, Y., Jian, Q., Wu, Y., Duan, X., Zhu, X., Hu, W., Wang, J., Gong, L. ve Jiang, Y. (2017). Comparative transcriptome analysis of *Penicillium citrinum* cultured with different carbon sources identifies genes involved in citrinin biosynthesis. Toxins, 9(2), 69.

23. Brennan, K. M., Oh, S.-Y., Yiannikouris, A., Graugnard, D. E. ve Karrow, N. A. (2017). Differential gene expression analysis of bovine macrophages after exposure to the *Penicillium* mycotoxins citrinin and/or ochratoxin a. Toxins, 9(11), 366.

24. Sabdaningsih, A., Liu, Y., Mettal, U., Heep, J., Riyanti, Wang, L., Cristianawati, O., Nuryadi, H., Sibero, M. T., Marner, M., Radjasa, O. K., Sabdono, A., Trianto, A. ve Schäberle, T. F. (2020). A new citrinin derivative from the Indonesian marine sponge-associated fungus *Penicillium citrinum*. Marine drugs, 18(4), 227.

25. Vankudoth, K. R., Boda, A., Sivadevuni, G. ve Solipuram, M. R. (2016). Effect of indigenous fungi on ochratoxin A produced by two species of *Penicillium*. Animal Nutrition, 2(3), 225-228.

26. Dhungana, B., Ali, S., Byamukama, E., Krishnan, P. ve Caffe-Treml, M. (2018). Incidence of *Penicillium verrucosum* in grain samples from oat varieties commonly grown in South Dakota. Journal of Food Protection, 81(6), 898-902.

27. Rodríguez, A., Magan, N. ve Delgado, J. (2024). Exploring a cheese ripening process that hinders ochratoxin A production by *Penicillium nordicum* and *Penicillium verrucosum*. Biology, 13(8), 582.

28. Özay, 1988. Gıdalarda mikotoksinlerin detoksifikasyonu. Gıda, 13(2), 137-141.

29. Becit, M., Aydın, S. ve Baydar, T. (2017). Mikotoksinlerin genotoksik etkileri. Journal of Literature Pharmacy Sciences, 6(2), 59-76.

30. Tunail, N. (2000). Funguslar ve Mikotoksinler. Gıda Mikrobiyolojisi ve Uygulamaları. Genişletilmiş 2. Baskı. Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü yayını. Sim Matbaası, Ankara.

31. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to ochratoxin a in food. 15.06.2025 tarihinde https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/365 adresinden erişildi.

32. McMasters, D. R. ve Vedani, A.(1999). Ochratoxin binding to phenylalanyl-tRNA synthetase: computational approach to the mechanism of ochratoxicosis and its antagonism. J Med Chem, 42(16), 3075-86.

33. Baert, K., Devlieghere, F., Flyps, H., Oosterlinck, M., Ahmed, M. M., Rajković, A., Verlinden, B., Nicolaï, B., Debevere, J. ve De Meulenaer, B. (2007). Influence of storage conditions of apples on growth and patulin production by *Penicillium expansum*. International Journal of Food Microbiology, 119(3), 170-182.

34. Frisvad, J. (2018). A critical review of producers of small lactone mycotoxins: Patulin, penicillic acid and moniliformin. World Mycotoxin, 11, 73-100.

35. Keromnes, J. ve Thouvenot, D. (1985). Role of penicillic acid in the phytotoxicity of *Penicillium cyclopium* and *Penicillium canescens* to the germination of corn seeds. Applied and environmental microbiology, 49(3), 660-663.

36. Rasmussen, T. B., Skindersoe, M. E., Bjarnsholt, T., Phipps, R. K., Christensen, K. B., Jensen, P. O., Andersen, J. B., Koch, B., Larsen, T. O., Hentzer, M., Eberl, L., Hoiby, N. ve Givskov, M. (2005). Identification and effects of quorum-sensing inhibitors produced by *Penicillium* species. Microbiology-SGM, 151(5), 1325-1340.

37. Shyong, J., Wang, J., Huynh, Q.-D. T., Fayzullina, M., Yuan, B., Lee, C.-K., Minehan, T., Seidler, P. M. ve Wang, C. C. (2024). Discovery of penicillic acid as a chemical probe against tau aggregation in Alzheimer's disease. Chemical Science, 15(48), 20467-20477.

38. Ji, H., Zhao, L., Lv, K., Zhang, Y., Gao, H., Gong, Q. ve Yu, W. (2023). Citrinin is a potential quorum sensing inhibitor against Pseudomonas aeruginosa. Marine Drugs, 21(5), 296.

39. Ulutaşdemir, T. (2019). Williopsis saturnus var. saturnus içeren yenilebilir kaplamanın yer fıstığında aflatoksin oluşumu üzerine etkisi (Yüksek lisans tezi). https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=Wxr5gjvyO98gnGAQUwTwXw&no=AO3M4TURbl5VSTuBtKRGdQ.

40. Mahato, D. K., Kamle, M., Sharma, B., Pandhi, S., Devi, S., Dhawan, K., Selvakumar, R., Mishra, D., Kumar, A., Arora, S., Singh, N. A. ve Kumar, P. (2021). Patulin in food: A mycotoxin concern for human health and its management strategies. Toxicon, 198, 12-23.

41. Fog Nielsen, K., Nielsen, O.G., Sumarah, M.W., Frisvad, J.C. ve Miller, J.D. (2006). Production of metabolites from the *Penicillium roqueforti* complex. J Agr Food Chem, 54, 3756-3763.

42. Kırtıl, H. E., Metin, B. ve Arıcı, M. (2020). Peynir küfü olarak penıcıllıum roquefortı'nin taksonomisi, morfolojik, genetik ve metabolik özellikleri. Gıda, 45(6), 1188-1200.

43. Kimura, Y., Yoshinari, T., Koshino, H., Fujioka, S., Okada, K. ve Shimada, A. (2007). Rubralactone, Rubralides A, B and C, and Rubramin Produced by *Penicillium rubrum*. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 71(8), 1896–1901.

44. Wada, S., Usami, I., Umezawa, Y., Inoue, H., Ohba, S., Someno, T., Kawada, M. ve Ikeda, D. (2010). Rubratoxin A specifically and potently inhibits protein phosphatase 2A and suppresses cancer metastasis. Cancer science, 101(3), 743-50.

45. Richmond, M. L., Gray, J. I. ve Stine, C. M. (1980). The rubratoxins: Causative agents in food/feedborne disease. Journal of Food Protection, 43(7), 579-586.

46. Sava, V., Mosquera, D., Song, S., Stedeford, T., Calero, K., Cardozo-Pelaez, F., Harbison, R. ve Sanchez-Ramos, J. (2004). Rubratoxin B elicits antioxidative and DNA repair responses in mouse brain. Gene Expr, 11(5-6), 211-219.

47. Hayes, A. W. ve Wilson, B. J. (1968). Bioproduction and Purification of Rubratoxin. Applied Microbiology, 16(8), 1163-1167.

48. Alshannaq, A. ve Yu, J.-H. (2017). Occurrence, toxicity, and analysis of major mycotoxins in food. International journal of environmental research and public health, 14(6), 632.

49. Ku´c-Szymanek, A., Kubik-Machura, D., Ko´scielecka, K., Mecik-Kronenberg, T. ve Radko, L. (2025). Neurotoxicological Effects of Some Mycotoxins on Humans Health and Methods of Neuroprotection. Toxins, 17(1), 1-24.

50. Mantle, P., Copetti, M. V., Buddie, A. ve Frisvad, J. C. (2016). Comments on "Mycobiota and Mycotoxins in Traditional Medicinal Seeds from China. Toxins 2015, 7, 3858-3875"-in Attributing Ochratoxin A Biosynthesis Within the Genus *Penicillium* Occurring on Natural Agricultural Produce. Toxins, 8(6), 166.

51. Viegas, S., Viegas, C. ve Oppliger, A. (2018). Occupational exposure to mycotoxins: current knowledge and prospects. Ann Work Expo Health, 62(8), 923-941.

52. Kalinina, S. A., Jagels, A., Cramer, B., Geisen, R. ve Humpf, H.-U. (2017). Influence of environmental factors on the production of penitrems A–F by *Penicillium crustosum*. Toxins, 9(7), 210.

53. Günal, A. M. ve Seylam Küşümler, A. (2023). Mutfak ve Yemekhane Çalışanlarının Hijyen Kurallarına Uyumu ve Ellerinden Alınan Kültürlerin Mikrobiyolojik Açıdan İncelenmesi, Journal of Innovative Healthcare Practices (JOINIHP) 4(2), 75-86.

54. Hamad, G. M., Mehany, T., Simal-Gandara, J., Abou-Alella, S., Esua, O. J., Abdel-Wahhab, M. A. ve Hafez, E. E. (2023). A review of recent innovative strategies for controlling mycotoxins in foods. Food Control, 144, 109350.

55. Furlong, E. B., Buffon, J. G., Cerqueira, M. B. ve Kupski, L. (2024). Mitigation of Mycotoxins in Food—Is It Possible? Foods, 13(7), 1112.

Araştırma Makalesi

Depresyon Tanısı Almış Hastaların Gastrointestinal Semptomlarının, Akdeniz Diyetine Uyumlarının ve Besin Seçimlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Gastrointestinal Symptoms, Adherence to the Mediterranean Diet, and Food Choices in Patients Diagnosed with Depression.

Zeynep YAVUZ[1]

[1]MSc, Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Başkent University, Ankara, Türkiye.
ORCID: 0009-0005-8527-9171, dytzeynepyavuz@gmail.com

ÖZET

Bu araştırma, depresyon tanısı almış bireylerde antidepresan kullanımının Akdeniz diyetine uyum, gastrointestinal semptomlar, beden imajı, besin tercihleri ve fiziksel aktivite düzeyine etkisini incelemek amacıyla yürütülmüştür. Tanımlayıcı ve karşılaştırmalı tipteki çalışmaya, 19–65 yaş aralığında depresyon tanısı almış 110 gönüllü birey (70 kadın, 40 erkek) katılmıştır. Katılımcıların yarısı antidepresan kullanırken, diğer yarısı ilaçsızdır. Veriler anket yöntemiyle toplanmış; IPAQ, MEDAS, Beden İmajı Ölçeği, GSDÖ ve BST uygulanmıştır. Antidepresan kullanımı; yaş, kilo değişimi, düzenli ilaç kullanımı, kardeş sayısı, ara öğün sayısı ve sağlığa verilen önemle anlamlı ilişki göstermiştir ($p<0.05$). Akdeniz diyetine uyumda gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$), antidepresan kullanan kadınlarda E vitamini alımı daha yüksek bulunmuştur ($p=0.019$). Gastrointestinal semptomlar açısından, erkeklerde konstipasyon antidepresan kullanan grupta; kadınlarda ise kullanmayan grupta daha sık raporlanmıştır ($p<0.05$). Beden imajı puanları her iki cinsiyette de antidepresan kullananlarda daha olumsuzdur ($p<0.05$). Ayrıca, ilaç kullanmayanlar sağlıklı, doğal ve ekonomik besinleri tercih etme eğilimindedir ($p<0.05$). Akdeniz diyeti uyumu, sağlıklı ve çevre dostu besin tercihiyle pozitif ilişkilidir. Fiziksel aktivite düzeyi arttıkça beden kitle indeksi ve vücut ölçümleri olumlu etkilenmiştir ($p<0.05$). Beden imajı, Akdeniz diyeti uyumunu negatif etkileyen tek anlamlı değişken olarak belirlenmiştir ($\beta = -0.209$, $p = 0.044$). Sonuç olarak, antidepresan kullanımının yaşam tarzı bileşenlerini etkilediği ve depresyon yönetiminde bütüncül yaklaşımların gerekliliği vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, Antidepresan Ajanlar, Akdeniz Diyeti, Gastrointestinal Sistem, Yeme Davranışı.

ABSTRACT

This study aimed to examine the effects of antidepressant use on adherence to the Mediterranean diet, gastrointestinal symptoms, body image, food preferences, and physical activity levels in individuals diagnosed with depression. A total of 110 volunteers (70 women, 40 men), aged 19–65 and diagnosed with depression, participated in this descriptive and comparative study. Half of the participants were undergoing antidepressant treatment, while the other half were not. Data were collected through face-to-face surveys, and the following tools were applied: IPAQ, MEDAS, Body Image Scale, GSRS, and the Single-Item Food Choice Questionnaire. Antidepressant use was found to be significantly associated with variables such as age, weight change, regular medication use, number of siblings, number of snacks, and importance given to health ($p<0.05$). While no significant difference was found between groups regarding adherence to the Mediterranean diet ($p>0.05$), vitamin E intake was significantly higher in women using antidepressants ($p=0.019$). Regarding gastrointestinal symptoms, constipation was more common in antidepressant-using men, while it was higher in non-using women ($p<0.05$). Body image scores were significantly more negative among antidepressant users of both sexes ($p<0.05$). Additionally, non-users were more likely to prefer foods that were healthy, natural, and economically priced ($p<0.05$). Mediterranean diet adherence was positively associated with preferences for healthy, natural, weight-control supportive, and environmentally friendly foods. Increased physical activity was associated with improved anthropometric measurements ($p<0.05$). Body image was identified as the only significant variable negatively affecting Mediterranean diet adherence ($\beta = -0.209$, $p = 0.044$). In conclusion, antidepressant use influences not only mental health but also nutrition habits, gastrointestinal health, body perception, and physical activity. These findings emphasize the need for a multidisciplinary approach in managing depression, integrating psychiatric treatment with lifestyle and nutritional support.

Keywords: Depression, Antidepressant Agents, Mediterranean Diet, Gastrointestinal System, Eating Behavior.

GİRİŞ

Depresyon, Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre dünya genelinde 280 milyondan fazla kişiyi etkileyen, bireyin duygu durumu, düşünce yapısı ve fizyolojik işlevleri üzerinde ciddi etkiler yaratan küresel bir halk sağlığı sorunudur (1). Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülen bu bozukluk, her yaş grubunu etkileyebilmektedir (2). Etiyolojisi oldukça karmaşık olan depresyonda; genetik yatkınlık, biyokimyasal bozukluklar, stres, sosyal izolasyon gibi birçok faktör rol oynamaktadır (3). Özellikle HPA aksı bozuklukları ve inflamatuar yanıtlar depresyon gelişiminde önemli mekanizmalardır (4).

Son yıllarda depresyonun patofizyolojisinde gastrointestinal sistem (GİS) ve beyin-bağırsak aksı etkileşiminin belirleyici rol oynadığı vurgulanmaktadır. Mikrobiyota dengesizlikleri (disbiyozis) ve bağırsakta serotonin sentezindeki bozulmalar depresyona katkıda bulunabilmektedir (5). Depresyon tanılı bireylerde irritabl bağırsak sendromu, konstipasyon ve hazımsızlık gibi GİS semptomlarının sık görülmesi, bu bozukluğun yalnızca mental değil aynı zamanda somatik bir yapı taşıdığını göstermektedir (6).

Beslenme düzeni, depresyon riskinin azaltılmasında önemli bir faktördür. Özellikle Akdeniz diyeti (AD), yüksek antioksidan kapasitesi ve inflamasyonu azaltıcı etkisiyle depresyon semptomlarını hafifletici özellik göstermektedir (7). AD'ye uyumun, kortizol seviyelerini düzenlediği ve mikrobiyota çeşitliliğini artırarak olumlu fizyolojik etkiler sağladığı bildirilmektedir (7).

Antidepresan ilaçlar, nörotransmitter düzeylerini etkileyerek depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta; bunun yanında iştah, bağırsak hareketliliği ve GİS fonksiyonlarını da değiştirebilmektedir. Örneğin, Trisiklik Antidepresanlar (TCA) kabızlık ve kilo artışıyla; Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) ise iştah artışı ve diyare ile ilişkilendirilmiştir (8). Bu etkiler, depresyonun yalnızca psikolojik değil fizyolojik boyutlarının da göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir (9).

Bireylerin besin tercihlerini etkileyen birçok faktör arasında psikolojik durumun da önemli bir yeri vardır. Depresyon iştah mekanizmasını bozabilir, bireyleri yüksek kalorili ve düşük besin değerine sahip gıdalara yönlendirebilir (10). Ayrıca beden imajı algısı ve fiziksel aktivite düzeyleri, besin seçimini etkileyen diğer faktörlerdir. Depresyon düzeyi arttıkça beden algısı bozulmakta ve yeme davranışları olumsuz etkilenmektedir (11). Düzenli fiziksel aktivite ise serotonin ve endorfin salınımını artırarak ruh halini olumlu yönde etkileyebilir (12).

Bu bağlamda, depresyon tanısı almış bireylerde Akdeniz diyetine uyum, GİS semptomları, beden algısı, besin tercihi ve fiziksel aktivite düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi, depresyonun çok boyutlu yapısını anlamada ve tedaviye yönelik yaklaşımlar geliştirmede önemli katkılar sunmaktadır. Bu çalışma, antidepresan kullanımının yaşam tarzı faktörleriyle olan etkileşimini inceleyerek, depresyonun yönetiminde beslenme temelli yaklaşımların bilimsel dayanaklarını güçlendirmeyi hedeflemektedir.

2.1. DEPRESYON

2.1.1. DEPRESYONUN TANIMI

Depresyon, duygu durum, düşünce biçimi ve fizyolojik işlevlerde bozulmalara neden olan ciddi bir ruhsal bozukluktur. DSM-5'e göre tanı, çökkün ruh hali veya anhedoniyle birlikte 9 semptomdan en az 5'inin iki hafta boyunca devam etmesiyle konur (13). DSÖ'ye göre en yaygın ruhsal hastalık olup, bireysel ve toplumsal işlevselliği olumsuz etkiler (14). Nörotransmitter dengesizlikleri ve bağırsak mikrobiyotası ile beyin etkileşimi de hastalığın temelindedir (15). Beslenme alışkanlıkları, omega-3, B vitaminleri ve triptofan eksiklikleri depresyon riskini artırabilir (16,17).

2.1.2. DEPRESYONUN NEDENLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Genetik yatkınlık (%30–40), nörotransmitter bozuklukları ve HHA aksı disfonksiyonu depresyonun biyolojik temelindedir (18). Travmalar, düşük sosyoekonomik düzey, yalnızlık gibi çevresel faktörler riski artırır (19). Ayrıca, yaşam tarzı ve batı tipi beslenme depresyonla ilişkilidir. Omega-3 ve B12 gibi mikro besin eksiklikleri önemli rol oynar (20). İnflamasyon da depresyonla ilişkilidir; IL-6, TNF-α, CRP düzeyleri artabilir (21).

2.1.3. DEPRESYONUN EPİDEMİYOLOJİSİ

DSÖ'ye göre dünya genelinde depresyon prevalansı %3.8'dir; yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik duruma göre değişir (14). 18–25 yaş arasında görülme oranı %17'ye ulaşır ve intihar bu yaş grubunda ikinci sırada yer alır (22). Türkiye'de 65 yaş üzeri bireylerde depresyon prevalansı kadınlarda %27.8, erkeklerde %18.4'tür (23). Kadınlarda erkeklere kıyasla 2 kat fazla görülür (30,38). Düşük ve orta gelirli ülkelerde yaygın olup, COVID-19 pandemisiyle %25 artmıştır (24). Türkiye'de yaşam boyu majör depresyon oranı %8.9'dur (25).

2.1.4. BELİRTİLER VE TANI KRİTERLERİ

Depresyon belirtileri duygusal, bilişsel, davranışsal ve fiziksel düzeyde görülür. DSM-5'e göre tanı için belirtilerin çoğu her gün ve en az iki hafta sürmelidir (13). ICD-10/11, şiddeti temel alarak sınıflama yapar (14).

2.1.5. TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Tedavi bireysel özelliklere göre planlanır. SSRI, SNRI, TCA, MAOI gibi antidepresanlar sık kullanılır (26). Psikoterapiler (BDT, IPT), destekleyici yaklaşımlardır (27). Dirençli vakalarda EKT, rTMS ve VNS gibi biyolojik tedaviler uygulanabilir. Yaşam tarzı düzenlemeleri ve beslenme desteği de önemlidir (28).

2.1.6. ANTİDEPRESANLARIN BESLENMEYE ETKİSİ

Antidepresanlar iştah, GİS fonksiyonları ve vücut ağırlığı üzerinde etkilidir. SSRI'lar başlangıçta iştahı azaltabilirken uzun vadede artırabilir (29). TCA'lar enerji harcamasını düşürerek kilo alımına neden olabilir (30). MAOI'ler özel diyet gerektirir ve sosyal yeme davranışını etkileyebilir (31). Bazı antidepresanlar mikrobiyota çeşitliliğini azaltarak olumsuz sonuçlar doğurabilir (32).

2.2. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM VE DEPRESYON İLİŞKİSİ

2.2.1. BAĞIRSAK-BEYİN EKSENİ (BBE)

BBE, ENS, MSS, bağışıklık sistemi ve mikrobiyota arasında çift yönlü iletişim sağlar (33). Vagus siniri bu iletişimde merkezi rol oynar. Mikrobiyota, nörotransmitter üretiminde (GABA, serotonin, dopamin) görev alır (34). SCFA'lar sinir sistemi gelişiminde, inflamasyonun baskılanmasında önemlidir (35). Mikrobiyotanın beyin gelişimi ve HHA aksı üzerindeki etkileri deneysel olarak gösterilmiştir (36). Disbiyozis, LPS salınımı yoluyla nöroinflamasyon oluşturabilir (37).

2.2.2. DEPRESYON VE GİS SEMPTOMLARI

Depresyonlu bireylerde IBS, dispepsi, kabızlık gibi fonksiyonel GİS bozuklukları sık görülür (56,65–66). HHA aksı bozulması motilite ve geçirgenliği etkiler (38). Mikrobiyotadaki değişimler LPS salınımını artırarak inflamasyonu tetikler (39). Ayrıca iştah değişiklikleri ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları GİS'i olumsuz etkiler (40). Hayvan çalışmalarında depresif mikrobiyota transferi ile GİS bozuklukları gösterilmiştir (21).

2.3. AKDENİZ DİYETİ

2.3.1. TANIMI VE TARİHÇESİ

Akdeniz Diyeti (AD), İtalya, Yunanistan ve İspanya gibi ülkelerin geleneksel beslenme alışkanlıklarına dayanan, zeytinyağı, sebze, meyve, balık ve tahıllar açısından zengin, kırmızı et ve işlenmiş gıdaların sınırlı olduğu bir diyettir (41). Ancel Keys'in Yedi Ülke Çalışması ile bilimsel temeli atılmıştır (42). 2010'da UNESCO tarafından kültürel miras ilan edilmiştir (43).

2.3.2. BİLEŞENLERİ

AD; MUFA'lardan zengin zeytinyağı, antioksidan içerikli sebze-meyveler, tam tahıllar, baklagiller, omega-3 içeren balıklar, sınırlı kırmızı et, kuruyemiş ve tohumlardan oluşur (44). Bu içerik hem bireysel sağlık hem de çevresel sürdürülebilirlik açısından avantaj sağlar.

2.3.3. DEPRESYONLA İLİŞKİSİ

AD, B grubu vitaminleri, omega-3 ve antiinflamatuar bileşenleriyle depresyonu önleyebilir veya semptomları hafifletebilir (45). Yüksek homosistein düzeyi ve vitamin eksiklikleri depresyonla ilişkilidir. Uzun dönem çalışmalar AD'ye uyumun depresyon prevalansını azalttığını göstermektedir (46).

2.4. BESİN SEÇİMİ, BEDEN ALGISI VE FİZİKSEL AKTİVİTE

2.4.1. BESİN SEÇİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Besin seçimi biyolojik, psikolojik ve sosyoekonomik etkenlere bağlıdır (47). Stres ve duygusal yeme eğilimi yüksek yağ/şeker içeriği olan yiyeceklere yönelimle sonuçlanabilir (48). Düşük gelir ve eğitim düzeyi sağlıksız seçimlerle ilişkilidir (49). Medya ve kültürel faktörler de etkilidir (50).

2.4.2. DEPRESYONUN BESİN SEÇİMİNE ETKİSİ

Anhedoni ve motivasyon kaybı, besin çeşitliliğini azaltır. Depresyonlu bireyler sıklıkla işlenmiş, şekerli gıdalara yönelir (51). Serotonin etkisiyle rafine karbonhidratlara yönelim artar (52). Besin hazırlama isteksizliği, sosyal izolasyon da etkendir (53). SSRI ve TCA gibi ilaçlar iştah ve besin tercihlerini etkileyebilir (9).

2.4.3. DEPRESYON, BEDEN ALGISI VE BESLENME

Olumsuz beden algısı depresif bireylerde düzensiz yeme davranışlarına yol açar (54). Kadınlarda düşük beden memnuniyeti ile depresyon ilişkisi güçlüdür. Antidepresanlara bağlı kilo artışı beden imajı döngüsünü etkileyebilir (55).

2.4.4. FİZİKSEL AKTİVİTE VE DEPRESYON

Fiziksel aktivite, nörotransmitter düzeylerini artırarak depresyon semptomlarını azaltır (56). Egzersiz öz-yeterliliği artırır, sosyal etkileşim sağlar (57). Meta-analizler, haftada 3 gün yapılan orta şiddetli egzersizin depresyon riskini %20–30 azalttığını göstermektedir (58). Sedanter yaşam depresyonla ilişkilidir; fiziksel aktivite halk sağlığı düzeyinde önemlidir (59).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ, ZAMANI VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Araştırma, Özel Çankaya Yaşam Hastanesi'ne başvuran ve depresyon tanısı almış, antidepresan kullanan (n=55) ve kullanmayan (n=55) bireyler ile gerçekleştirilmiştir. Toplam 110 birey (70 kadın, 40 erkek) çalışmaya katılmıştır. Örneklem büyüklüğü power analiziyle belirlenmiş ve etik kurul onayı alınmıştır. 19-65 yaş arası bireyler dahil edilmiş; ciddi GİS hastalığı, başka psikiyatrik tanı, ilaç bırakımı gibi durumlar dışlama kriteri olmuştur.

3.2. ARAŞTIRMANIN GENEL PLANI

Çalışma, depresyon tanılı bireylerde GİS semptomları, Akdeniz diyeti uyumu, beden imajı, besin tercihleri ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişkenlerini incelemeyi amaçlamaktadır. Veriler yüz yüze anketlerle toplanmıştır. Anket; genel bilgiler, sağlık, beslenme durumu, antropometri, IPAQ, 24 saatlik besin kaydı, MEDAS, BİÖ, GSDÖ ve BST formlarını içermektedir.

3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.3.1. Genel Bilgiler: Katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim, medeni durum gibi sosyo-demografik bilgileri alınmıştır.Tanılı hastalık, düzenli ilaç ve takviye kullanımı, kilo değişimi, sağlık algısı sorgulanmıştır. Öğün sayısı, iştah, su tüketimi, paketli gıda tüketimi gibi bilgiler toplanmıştır. BKİ, bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranı standardize koşullarda ölçülmüştür. Ölçümler risk sınıflamasına göre değerlendirilmiştir. IPAQ ile Fiziksel aktivite düzeyleri MET-dakika üzerinden hesaplanmış ve üç kategoriye ayrılmıştır (inaktif, minimal aktif, çok aktif). 24 Saatlik Besin Kaydı ile BeBİS 8.2 programı ile analiz edilen veriler, DRI referanslarına göre değerlendirilmiştir. MEDAS ile14 maddelik ölçekle AD uyumu değerlendirilmiş; düşük, orta ve yüksek uyum olarak sınıflandırılmıştır. BİÖ ile 21 maddelik ölçekle beden algısı dört alt boyutta değerlendirilmiş, yüksek puanlar olumsuz algıyı göstermektedir. 15 maddelik ölçekle karın ağrısı, reflü, diyare, hazımsızlık ve konstipasyon alt başlıklarında GİS semptomları ölçülmüştür. BST ile Besin tercih nedenleri (sağlık, fiyat, çevre vb.) 7'li Likert tipi ölçekle değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Antidepresan kullanımının yaş, kardeş sayısı, düzenli ilaç kullanımı, kilo değişimi, ara öğün sayısı ve sağlığa verilen önem düzeyi gibi değişkenlerle anlamlı düzeyde ilişkili olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Akdeniz diyetine uyum açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Besin ögeleri açısından antidepresan kullanan kadınların E vitamini alımı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.019$); diğer mikro besin ögelerinde ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Gastrointestinal semptomlar açısından değerlendirildiğinde, konstipasyon şikâyeti erkeklerde antidepresan kullanan grupta anlamlı düzeyde fazlayken ($p<0.05$), kadınlarda ise antidepresan kullanmayan bireylerde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Beden imajı açısından, antidepresan kullanan bireylerin olumsuz beden algısı ve toplam beden imajı puanları her iki cinsiyette de anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Besin tercihlerinde ise antidepresan kullanmayan bireylerde 'sağlıklı', 'doğal içerikli' ve 'fiyat açısından uygun' olan besinleri tercih etme eğilimi daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Akdeniz diyeti uyumunun besinlerin sağlıklı', 'doğal', 'kilo kontrolüne yardımcı' ve 'çevre dostu' olması ile pozitif ilişkili olduğunu; fiziksel aktivite düzeyi arttıkça antropometrik ölçümlerin olumlu yönde değiştiğini göstermiştir. Toplam MET skoru, BKİ, bel, kalça çevresi ve bel/kalça oranı ile negatif yönde ve anlamlı ilişkili bulunmuştur ($p < 0.05$). Beden imajı, Akdeniz diyeti uyumunu negatif yönde etkileyen tek anlamlı değişken olarak bulunmuştur ($\beta = -0.209$, $p = 0.044$). Gastrointestinal semptomların Akdeniz diyeti uyumu üzerindeki etkisi sınırda bulunmuş ($p = 0.057$). Sonuç olarak, bu çalışma depresyon tanılı bireylerde antidepresan kullanımının yalnızca ruhsal durum üzerinde değil, aynı zamanda beslenme alışkanlıkları, gastrointestinal sağlık, beden algısı ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı bileşenleri üzerinde de anlamlı etkiler yarattığını ortaya koymaktadır.

5. TARTIŞMA

5.1. BİREYLERİN GENEL DURUMLARIYLA İLGİLİ BİLGİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmada kadın bireylerin oranı %63.6 olup, katılımcıların çoğunluğu 30–50 yaş aralığındadır. Literatürde de kadınlarda depresyon sıklığının daha fazla olduğu ve 30 yaş üstünde daha sık görüldüğü belirtilmiştir (60). Antidepresan kullanımının yaşla birlikte arttığı ve 30–50 yaş grubunda daha yaygın olduğu belirlenmiştir (61). Gelir durumu açısından ise bireylerin yarısından fazlası gelir-gider dengesinde olduğunu belirtmiştir. Sosyoekonomik düzeyin depresyon üzerinde etkili olduğu ancak tek başına belirleyici olmadığı aktarılmıştır (62).

5.2. BİREYLERİN SAĞLIK VERİLERİ VE BESLENME ALIŞKANLIKLARIYLA İLGİLİ BİLGİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ana öğün atlama yaygındır, en sık kahvaltı ve öğle öğünü atlanmaktadır. Antidepresan kullanan bireylerde ara öğün sıklığı daha fazladır ($p=0.007$). Bu bulgu, antidepresanların iştah ve yeme davranışını etkileyebileceğini göstermektedir (63). Kronik hastalıklar da depresyonla birlikte yaygındır (64).

5.3. VÜCUT AĞIRLIĞI VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Katılımcıların büyük kısmı hafif şişman ya da obezdir. Artan vücut ağırlığının depresyon riskini artırdığı bilinmektedir (65). Bel çevresi ölçümleri de özellikle kadınlarda yüksektir. Bu durum metabolik riskin yüksekliğini ve depresyonla ilişkili olabileceğini göstermektedir (66).

5.4. FİZİKSEL AKTİVİTE DURUMU

Katılımcıların çoğu fiziksel olarak inaktiftir. Fiziksel aktivite depresyon gelişimini önlemede etkilidir (67). Fiziksel aktivitenin artırılması tedavide önemli bir tamamlayıcı yöntemdir (68).

5.5. ENERJİ VE BESİN ÖGESİ ALIMLARI

Kadınlarda antidepresan kullanımına göre makro ve mikro besin alımları benzerken, erkeklerde enerji alımı anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0.05$). Bazı antidepresanların iştahı artırdığı bilinmektedir (69). Erkeklerde sodyum alımı da anlamlı derecede daha yüksektir (70).

5.6. AKDENİZ DİYETİ UYUMLARI

Genel olarak Akdeniz diyeti uyumu düşüktür. Antidepresan kullanımı ile uyum arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde ise Akdeniz diyetinin depresyonu azaltıcı etkileri gösterilmiştir (71).

5.7. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR

Hazımsızlık en sık bildirilen semptomdur. Antidepresan kullanımı ile konstipasyon arasında cinsiyete göre farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$). Depresyon ve GIS semptomları arasında karşılıklı bir ilişki olduğu görülmektedir (72).

5.8. BEDEN İMAJI

Antidepresan kullanan bireylerin beden imajı puanları daha yüksektir ($p<0.05$). Özellikle erkeklerde beden algısına ilişkin alt boyutlarda anlamlı fark gözlenmiştir. Bu durum depresyonun beden algısını etkilediğini göstermektedir (73).

5.9. BESİN SEÇİMİ

Antidepresan kullanmayan bireyler, doğal içerik ve sağlık odaklı seçimleri daha fazla önemsemektedir. Depresyon ve antidepresanlar beslenme davranışlarını olumsuz yönde etkileyebilir (74).

5.10. AKDENİZ DİYETİ, FİZİKSEL AKTİVİTE, BEDEN ALGISI VE GIS SEMPTOMLARI İLİŞKİSİ

Kadınlarda anlamlı ilişki bulunmazken, erkeklerde Akdeniz diyetine uyum ile fiziksel aktivite, beden algısı ve bazı GIS semptomları arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Beden algısı, Akdeniz diyetine uyum üzerinde negatif yönde anlamlı etkilidir (75).

6.1. SONUÇ

Bu çalışma, depresyon tanısı almış bireylerde antidepresan kullanımının; Akdeniz diyetine uyum, gastrointestinal semptomlar, beden imajı ve besin tercihleri üzerindeki etkilerini incelemiştir. Bulgular, antidepresan kullanan bireylerin bazı sağlık ve davranışsal değişkenlerde anlamlı farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur.

Antidepresan kullanan bireylerde daha yüksek ara öğün tüketimi, artan enerji alımı (özellikle erkeklerde), sık görülen vücut ağırlığı artışı ve düşük sağlık farkındalığı dikkat çekmiştir. Akdeniz diyeti uyum puanları genel olarak düşük olup, gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak, yüksek diyet uyumu olan bireylerde GIS semptomlarının daha az görüldüğü saptanmıştır.

Cinsiyete göre incelendiğinde, konstipasyon puanları kadınlarda antidepresan kullanmayanlarda, erkeklerde ise kullananlarda daha yüksektir. Antidepresan kullanan bireylerde doğal içerik, sağlık ve fiyat gibi besin seçimi kriterlerine daha az önem verilmiştir. Erkek bireylerde beden imajı algısı, antidepresan kullanımına bağlı olarak daha olumsuz etkilenmiştir. Ayrıca, Akdeniz diyeti uyumu ile beden imajı arasında negatif ilişki saptanmıştır. Bu durum, düşük öz-değerlendirmenin sağlıklı beslenme davranışları üzerinde olumsuz etki yaratabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, antidepresanların yalnızca psikiyatrik semptomlar değil, aynı zamanda bireylerin fiziksel sağlık davranışları ve beslenme örüntüsü üzerinde de etkili olduğu görülmektedir.

6.2. ÖNERİLER

Araştırmanın bulguları doğrultusunda, depresyon tanılı bireylerde antidepresan kullanımına bağlı olarak gelişen olası olumsuz etkilerin önlenebilmesi için bütüncül ve multidisipliner yaklaşımlar benimsenmelidir. Antidepresan kullanan bireylerde sıklıkla gözlenen kilo artışı ve düşük farkındalık seviyesi, bu bireylerin düzenli vücut ağırlığı takibiyle izlenmesini, davranışsal beslenme eğitimiyle desteklenmesini gerekli kılmaktadır. Sağlığa önem vermeme nedenleri arasında öne çıkan alışkanlık edinememe durumu göz önünde bulundurularak, sürdürülebilir yaşam tarzı değişikliklerine yönelik bireysel danışmanlık hizmetlerinin sunulması önem arz etmektedir. Antidepresan kullanımına bağlı olarak artan ara öğün tüketimi, porsiyon kontrolü, dengeli makro besin alımı ve bilinçli atıştırma alışkanlıklarının kazandırılması yönünde beslenme müdahalelerini gerekli kılmaktadır. Fiziksel inaktivitenin yaygın olduğu çalışma grubunda, ruhsal ve fiziksel sağlığı destekleyici motivasyonel egzersiz programlarının planlanması önerilmektedir. Özellikle antidepresan kullanan erkek bireylerde belirlenen yüksek enerji alımı dikkate alınarak, obezite ve metabolik risklerin önüne geçilebilmesi için bireysel beslenme rehberliği sunulmalıdır. Akdeniz diyetine uyumun düşük olabileceği bu bireylerde, diyet kalitesini artırmaya yönelik bireyselleştirilmiş beslenme eğitimleri planlanmalı; aynı zamanda konstipasyon gibi sık görülen gastrointestinal semptomlara karşı posa tüketimi, su alımı ve fiziksel

aktivite artırılmalıdır. Ayrıca, Akdeniz diyetine yüksek uyumun gastrointestinal semptomları azaltıcı etkileri göz önünde bulundurularak, bu diyet modeli özellikle sindirim sistemi şikâyeti yaşayan bireylerde beslenme müdahalesi olarak önerilmelidir. Beden imajı algısında olumsuzluk yaşayan bireylerde psiko-eğitim programlarının yanı sıra gerekli durumlarda psikolojik destek süreçleri devreye alınmalıdır. Son olarak, bu çalışmanın sınırlılıkları göz önünde bulundurularak, daha büyük örneklem gruplarıyla ve uzun süreli izlem süreçleriyle gerçekleştirilecek yeni araştırmaların konuya ilişkin bilgi birikimini artıracağı düşünülmektedir. Depresyon tedavisinde diyetisyen, psikiyatrist ve psikologlardan oluşan multidisipliner ekiplerin birlikte çalışması; psikolojik, fizyolojik ve beslenme temelli müdahalelerin bütüncül biçimde ele alınarak bireylerin yaşam kalitesini artırmada önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates [İnternet]. Geneva: WHO; 2017. Erişim adresi: https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates

2. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJL, vd. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Hay PJ, editör. PLoS Medicine. 2013;10(11):e1001547.

3. Malhi GS, Mann JJ. Depression. The Lancet. 2018;392(10161):2299-312.

4. Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: Diet, sleep and exercise. Journal of Affective Disorders. 2013;148(1):12-27.

5. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Nature Reviews Neuroscience. 2012;13(10):701-12.

6. Chouinard G, Cloutier M, Villeneuve A. Management of constipation induced by psychotropics. CNS Drugs. 2016;30(8):655-68.

7. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, vd. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). BMC Medicine. 2017;15(1):23.

8. Kishi T, Matsunaga S, Oya K. Antidepressant side effects and tolerability. CNS Drugs. 2017;31(4):303-13.

9. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and Body Weight: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. The Journal of Clinical Psychiatry. 2010;71(10):1259-72.

10.Leigh Gibson E. Emotional influences on food choice: Sensory, physiological and psychological pathways. Physiology & Behavior. 2006;89(1):53-61.

11.Paans NPG, Bot M, Van Strien T, Brouwer IA, Visser M, Penninx BWJH. Eating styles in major depressive disorder: Results from a large-scale study. Journal of Psychiatric Research. 2018;97:38-46.

12.Schuch F, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward P, Reichert T, vd. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. Journal of Affective Disorders. 2017;210:139-50.

13.American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013.

14."World Health Organization". Depression [İnternet]. 2023. Erişim adresi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression

15.Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. Trends in Neurosciences. 2013;36(5):305-12.

16.Marx W, Moseley G, Berk M, Jacka F. Nutritional psychiatry: the present state of the evidence. Proceedings of the Nutrition Society. 2017;76(4):427-36.

17.Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. Nature Reviews Immunology. 2016;16(1):22-34.

18.Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. Trends in Neurosciences. 2008;31(9):464-8.

19.Soares CN, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? Journal of psychiatry & neuroscience: JPN. 2008;33(4):331-43.

20.Adjibade M, Assmann KE, Andreeva VA, Lemogne C, Hercberg S, Galan P, vd. Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and risk of depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort. European Journal of Nutrition. 2018;57(3):1225-35.

21.Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, vd. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. Journal of Psychiatric Research. 2016;82:109-18.

22."'World Health Organization'". World Mental Health Report: Transforming Mental Health for All. Cenevre: World Health Organization; 2022.

23.D A, A Ü, S M, N K. Eskişehir il merkezinde 65 yaş ve üzerindeki yaşlılarda depresyon görülme sıklığı ve etkileyen faktörler. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2004;5(4):214-22.

24."COVID-19 Mental Disorders Collaborators". Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. The Lancet. 2021;398(10312):1700-12.

25.Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Kececi M, Şimsek Z. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Araştırması Raporu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 1998.

26.Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. Nature. 2008;455(7215):894-902.

27.Cuijpers P, Karyotaki E, Weitz E, Andersson G, Hollon SD, Van Straten A. The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: A meta-analysis. Journal of Affective Disorders. 2014;159:118-26.

28.Jacka FN, Mykletun A, Berk M. Moving towards a population health approach to the primary prevention of common mental disorders. BMC Medicine. 2012;10(1):149.

29.Serafini G, Pompili M, Innamorati M. Weight gain among antidepressant users: a systematic review and meta-analysis. CNS Spectrums. 2011;16(3):145-53.

30.Taylor D, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. 13th edition. Hoboken, NJ: Wiley; 2019. 1 s.

31.Whitton AE, Treadway MT, Pizzagalli DA. Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. Current Opinion in Psychiatry. 2015;28(1):7-12.

32.McGuinness AJ, Davis JA, Dawson SL, Loughman A, Collier F, O'Hely M, vd. A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. Molecular Psychiatry. 2022;27(4):1920-35.

33.Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. Journal of Clinical Investigation. 2015;125(3):926-38.

34.O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. Behavioural Brain Research. 2015;277:32-48.

35.Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2019;16(8):461-78.

36.Erny D, Hrabě De Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, vd. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. Nature Neuroscience. 2015;18(7):965-77.

37.Berding K, Vlckova K, Marx W, Schellekens H, Stanton C, Clarke G, vd. Diet and the Microbiota–Gut–Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health. Advances in Nutrition. 2021;12(4):1239-85.

38.Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. Nature Reviews Endocrinology. 2009;5(7):374-81.

39.Maes M, Kubera M, Leunis JC. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. Neuro Endocrinology Letters. 2008;29(1):117-24.

40.Lee YJ, Park KS, Lee SY, Choi CH, Choi MG. The effects of psychological stress on functional gastrointestinal disorders. Journal of Neurogastroenterology and Motility. 2017;23(4):555-66.

41.Willett W, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, vd. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. The American Journal of Clinical Nutrition. 1995;61(6):1402S-1406S.

42.Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, vd. Diet and overall survival in elderly people. BMJ. 1995;311(7018):1457-60.

43.UNESCO. Intangible Cultural Heritage. 2010. Mediterranean diet.

44.Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; A Literature Review. Nutrients. 2015;7(11):9139-53.

45.Sánchez-Villegas A, Henríquez P, Bes-Rastrollo M, Doreste J. Mediterranean diet and depression. Public Health Nutrition. 2006;9(8A):1104-9.

46.Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, vd. The Relationship of Depression and Stressors to Immunological Assays: A Meta-Analytic Review. Brain, Behavior, and Immunity. 2001;15(3):199-226.

47.Sobal J, Bisogni CA. Constructing Food Choice Decisions. Annals of Behavioral Medicine. 2009;38(S1):37-46.

48.Macht M. How emotions affect eating: A five-way model. Appetite. 2008;50(1):1-11.

49.Darmon N, Drewnowski A. Does social class predict diet quality? The American Journal of Clinical Nutrition. 2008;87(5):1107-17.

50.Story M, Neumark-Sztainer D, French S. Individual and Environmental Influences on Adolescent Eating Behaviors. Journal of the American Dietetic Association. 2002;102(3):S40-51.

51.Benton D, Donohoe RT. The effects of nutrients on mood. Public Health Nutrition. 1999;2(3a):403-9.

52.Van Strien T. Causes of Emotional Eating and Matched Treatment of Obesity. Current Diabetes Reports. 2018;18(6):35.

53.Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A, Williams LJ, Hodge AM, O'Reilly SL, vd. Association of Western and Traditional Diets With Depression and Anxiety in Women. American Journal of Psychiatry. 2010;167(3):305-11.

54.Stice E, Bearman SK. Body-image and eating disturbances prospectively predict increases in depressive symptoms in adolescent girls: A growth curve analysis. Developmental Psychology. 2001;37(5):597-607.

55.Pritchard M, Cramblitt B. Media Influence on Drive for Thinness and Drive for Muscularity. Sex Roles. 2014;71(5-8):208-18.

56.Stathopoulou G, Powers MB, Berry AC, Smits JAJ, Otto MW. Exercise Interventions for Mental Health: A Quantitative and Qualitative Review. Clinical Psychology: Science and Practice. 2006;13(2):179-93.

57.Gordon BR, McDowell CP, Hallgren M, Meyer JD, Lyons M, Herring MP. Association of Efficacy of Resistance Exercise Training With Depressive Symptoms: Meta-analysis and Meta-regression Analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Psychiatry. 2018;75(6):566.

58.Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. Journal of Psychiatric Research. 2016;77:42-51.

59.Teychenne M, Ball K, Salmon J. Physical inactivity and depression in women: a review of the epidemiological evidence. Maturitas. 2008;63(3):180-92.

60.Türkiye İstatistik Kurumu. Türkiye Sağlık Araştırması 2019. Ankara: TÜİK; 2020.

61.OECD. Health at a Glance 2021: OECD Indicators. OECD; 2021. (Health at a Glance).

62.Hudson CG. Socioeconomic Status and Mental Illness: Tests of the Social Causation and Selection Hypotheses. American Journal of Orthopsychiatry. 2005;75(1):3-18.

63.Lee E, Kim JM. Association between depression and eating behavior factors in Korean adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2018. Journal of Nutrition and Health. 2021;54(2):152.

64.Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. Biological Psychiatry. 2003;54(3):216-26.

65.Annis NM, Cash TF, Hrabosky JI. Body image and psychosocial differences among stable average weight, currently overweight, and formerly overweight women: the role of stigmatizing experiences. Body Image. 2004;1(2):155-67.

66.Durmuşçelebi E, Akman M. Obezite ile Depresyon ve Benlik Saygısı Durumunun İlişkisinin Değerlendirilmesi. OPUS Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi. 2021;17(34):903-19.

67.Schuch FB, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward PB, Silva ES, vd. Physical Activity and Incident Depression: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. American Journal of Psychiatry. 2018;175(7):631-48.

68.Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, vd. Exercise for depression. Cochrane Common Mental Disorders Group, editör. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;2013(9).

69.Fava M. Weight gain and antidepressants. The Journal of Clinical Psychiatry. 2000;61 Suppl 11:37-41.

70.Evers C, Adriaanse M, De Ridder DTD, De Witt Huberts JC. Good mood food. Positive emotion as a neglected trigger for food intake. Appetite. 2013;68:1-7.

71.Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A, vd. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). Nutritional Neuroscience. 2017;22(7):474-87.

72.Ruan X, Chen J, Sun Y, Zhang Y, Zhao J, Wang X, vd. Depression and 24 gastrointestinal diseases: a Mendelian randomization study. Translational Psychiatry. 2023;13(1):146.

73.Cash TF, Fleming EC. The impact of body image experiences: Development of the body image quality of life inventory. International Journal of Eating Disorders. 2002;31(4):455-60.

74.Van Strien T, Donker MH, Ouwens MA. Is desire to eat in response to positive emotions an 'obese' eating style: Is Kummerspeck for some people a misnomer? Appetite. 2016;100:225-35.

75.Garicano Vilar E, López Oliva S, Penadés BF, Sánchez Niño GM, Terrén Lora A, Sanz Rojo S, vd. Mediterranean Diet Effect on the Intestinal Microbiota, Symptoms, and Markers in Patients with Functional Gastrointestinal Disorders. Microorganisms. 2024;12(10):1969.

Araştırma Makalesi

Depresyon ve Anksiyete Bozuklukları Tanısı Almış Hastalarda Antidepresan Kullanım Durumlarının Diyet İnflamatuar İndeksi Üzerine Etkisi

The Effect of Antidepressant Use on Dietary Inflammatory Index in Patients Diagnosed with Depression and Anxiety Disorders

Işıl ÖZER[1]
[1]Yüksek Lisans Öğrencisi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye.
ORCID:0009-0003-2551-872X, dyt.isilozer@gmail.com

ÖZET

Bu çalışma, depresyon ve/veya anksiyete tanısı almış ve antidepresan tedavisi gören bireylerde diyet inflamatuvar indeksini (Dİİ) hesaplamak, antidepresan kullanım süresiyle ilişkisini incelemek ve yeme davranışlarını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Mart-Mayıs 2025 arasında Ankara'da 61 hasta (41 kadın, 20 erkek) çalışmaya katılmıştır. Katılımcıların beslenme alışkanlıkları, antropometrik ölçümleri ve psikolojik durumları (BDÖ, BAÖ, TFEQ-Tr21) değerlendirilmiştir.

Antidepresan süresi ile yaş, cinsiyet ve medeni durum arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.0$). Ancak kullanım süresi ile beden kitle indeksi ve iştah arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır ($p<0.05$). Cinsiyet ile enerji ve bazı besin ögeleri alımı arasında anlamlı farklar görülmüştür. Dİİ puanı ile antidepresan süresi ve psikolojik ölçekler arasında genel olarak anlamlı bir ilişki yoktur. Yalnızca Efexor dozuyla Dİİ arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p>0.05$).

Sonuçlar, antidepresan tedavisinin beslenme ve iştah üzerinde etkileri olabileceğini, ancak Dİİ üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermektedir. Çalışma, psikiyatrik tedavide beslenmenin dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: İnflamasyon, Beslenme, Antidepresan İlaç, Depresyon, Anksiyete

ABSTRACT

This study was conducted to calculate the dietary inflammatory index (DII) in individuals diagnosed with depression and/or anxiety and receiving antidepressant treatment, to examine its relationship with the duration of antidepressant use, and to evaluate eating behaviors. 61 patients (41 female, 20 male) participated in the study in Ankara between March and May 2025. The participants' eating habits, anthropometric measurements, and psychological status (BDI, BAI, TFEQ-Tr21) were evaluated.

No significant relationship was found between the duration of antidepressant use and age, gender, and marital status ($p>0.0$). However, significant relationships were found between the duration of use and body mass index and appetite ($p<0.05$). Significant differences were observed between gender and energy and some nutrient intake. There was no generally significant relationship between the DII score and the duration of antidepressant use and psychological scales. Only a negative significant relationship was found between the Efexor dose and DII ($p>0.05$).

The results suggest that antidepressant treatment may have effects on nutrition and appetite, but has no significant effect on DII. The study highlights the need to consider nutrition in psychiatric treatment.

Keywords: inflammation, nutrition, antidepressant drug, depression, anxiety

GİRİŞ

İnflamasyon, enfeksiyon, yaralanma veya zararlı uyaranlara karşı bağışıklık sistemi tarafından başlatılan doğal bir savunma tepkisidir ve amacı vücudu korumak, iyileştirmektir (1). Ancak kontrolsüz veya kronik inflamasyon, çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir. Diyet ve psikolojik faktörler inflamasyonun düzeyini etkileyen önemli unsurlardır. Pro-inflamatuvar içerikli diyetler inflamasyonu artırırken, anti-inflamatuvar içerikli diyetler azaltıcı etkiye sahiptir (2,3).

Diyetin inflamasyon potansiyelini değerlendirmek için Diyet İnflamatuvar İndeksi (Dİİ) geliştirilmiştir (4,5). Dİİ, besin ögelerinin inflamatuvar etkilerini bilimsel çalışmalar temelinde derecelendirir ve puanlaması -8 ila +8 arasında değişebilir; yüksek skorlar daha pro-inflamatuvar diyetleri ifade eder (6). Artan sayıda çalışma, diyetin ruh sağlığı üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır (7,8). Özellikle Akdeniz diyeti, içerdiği bitkisel gıdalar ve sağlıklı yağlar sayesinde inflamasyonu azaltarak psikiyatrik hastalık riskini düşürebilir (9–11). Buna karşılık, Batı tipi diyetin sistemik inflamasyonu artırdığı gösterilmiştir (12).

Stres ve ruhsal bozukluklar, sağlıksız beslenme eğilimlerini artırarak Dİİ puanını yükseltebilir ve depresyon riskiyle ilişkili olabilir (11,13,14). Depresyon ve anksiyete bozukluklarında, pro-inflamatuvar sitokin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (15,16). Ayrıca, antidepresan ilaçların anti-inflamatuvar etkileri olabileceği, özellikle SSRI ve SNRI'ların inflamatuvar belirteçleri azalttığına dair bulgular vardır (17,18).

Bu bağlamda çalışmanın amacı; (i) antidepresan kullanan bireylerde Dİİ'yi hesaplamak ve ilaç kullanım süresiyle karşılaştırmak, (ii) yeme davranışlarını ve psikiyatrik belirtileri değerlendirmek, (iii) antidepresanların olası anti-inflamatuvar etkilerini incelemektir.

GENEL BİLGİLER

İnflamasyon ve Beslenme

İnflamasyon, vücudun enfeksiyon, yaralanma veya zararlı uyaranlara karşı bağışıklık sistemi tarafından tetiklenen doğal ve koruyucu bir mekanizmadır (1). Ancak bu süreç kronikleştiğinde veya kontrolsüz hale geldiğinde, kalp hastalıkları, diyabet ve psikiyatrik hastalıklar gibi birçok sağlık sorununa yol açabilir. Diyet ve psikolojik faktörler, inflamasyonun artışını veya azalmasını belirleyen önemli etmenlerdir (2). Diyetin inflamatuvar potansiyelini ölçmek amacıyla geliştirilen Diyet İnflamatuvar İndeksi (Dİİ), besinlerin pro- ve anti-inflamatuvar etkilerini bilimsel verilerle değerlendiren kapsamlı bir araçtır (4,6). Dİİ'de yüksek puanlar, daha pro-inflamatuvar bir diyet profilini göstermektedir.

Ruh Sağlığı ve Beslenme İlişkisi

Son yıllarda artan sayıda çalışma, diyet bileşiminin ruh sağlığı üzerinde etkili olduğunu ortaya koymuştur (7,9). Özellikle Akdeniz diyeti gibi anti-inflamatuvar özellik taşıyan beslenme biçimlerinin, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik hastalık riskini azaltabileceği bildirilmiştir (9,19). Bu diyet, sebze, meyve, tam tahıllar ve sağlıklı yağlardan zengin olup inflamasyonu azaltmaya yardımcı olur. Öte yandan, Batı tipi diyetler; doymuş yağ, şeker ve işlenmiş gıdalardan zengin olması nedeniyle sistemik inflamasyonu artırmakta ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmektedir (12).

Psikiyatrik Hastalıklar ve İnflamasyon

Depresyon ve anksiyete bozuklukları gibi ruhsal hastalıklarda, pro-inflamatuvar sitokin düzeylerinin yükseldiği birçok araştırmada gösterilmiştir (16). Bu sitokinlerin artışı, nörotransmitter fonksiyonlarını bozarak depresyonun gelişmesine katkı sağlayabilir. Psikolojik stresin inflamatuar yanıtları tetiklemesi ve kronik inflamasyonun ruh sağlığını olumsuz etkilemesi, ruhsal bozuklukların patogenezinde önemli bir rol oynar.

Antidepresan İlaçların Anti-İnflamatuvar Etkileri

Antidepresanlar, özellikle SSRI ve SNRI grubu ilaçlar, yalnızca nörotransmitterleri düzenlemekle kalmayıp inflamatuvar süreçleri de etkileyebilirler (18,20). Bu ilaçlar, periferik pro-inflamatuvar sitokin seviyelerini azaltarak inflamatuar yolakların aktivitesini düşürür. Böylece hem ruhsal semptomların iyileştirilmesinde hem de inflamasyonun kontrolünde etkili olabilirler.

GEREÇ YÖNTEM

Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma, Ankara il merkezinde bulunan Başkent Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'nde yürütülmüştür. Araştırma kapsamına, depresyon ve/veya anksiyete tanısı almış, 18-65 yaş aralığında bulunan ve düzenli psikiyatrik ilaç tedavisi görmekte olan ya da yeni ilaç tedavisine başlayan toplam 61 yetişkin birey (41 kadın, 20 erkek) dahil edilmiştir. Örneklem büyüklüğü, %80 güven düzeyi ve %5 hata payı esas alınarak yapılan güç analizine göre belirlenmiş olup, minimum 60 katılımcı hedeflenmiştir.

Araştırma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından 13 Mart 2025 tarihinde onaylanmış (Proje No: KA25/40) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. Çalışmaya katılım öncesinde bireylere yazılı bilgilendirme yapılmış ve gönüllü onamları alınmıştır.

Araştırmaya, depresyon veya anksiyete bozukluğu dışındaki psikiyatrik tanılar, kanser, kronik böbrek veya karaciğer yetmezliği, tıbbi beslenme tedavisi gören hastalar, gebelik ve emzirme dönemindeki kadınlar ile çalışmaya katılmayı reddedenler dahil edilmemiştir.

Araştırmanın Genel Planı

Kesitsel tasarıma sahip bu çalışmada, depresyon ve/veya anksiyete tanısı almış hastaların antidepresan kullanım sürelerine göre (0-1 ay, 1-6 ay, ≥6 ay) diyet inflamatuar indeksleri hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır. Ayrıca, antidepresan kullanan bireylerin psikiyatrik belirtilerinin remisyon durumları ile besin tercihleri ve yeme davranışları incelenmiştir. Veriler, yüz yüze görüşmeler yoluyla uygulanan kapsamlı bir anket formu aracılığıyla toplanmıştır. Anket formu; sosyodemografik ve sağlık bilgileri, antropometrik ölçümler, Üç Faktörlü Yeme Anketi (TFEQ-Tr21), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ve üç günlük besin tüketim kayıtlarından oluşmaktadı.

Veri Toplama ve Değerlendirme

Sosyodemografik Bilgiler

Katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim durumu gibi temel sosyodemografik bilgileri anket formu ile elde edilmiştir.

Sağlık Durumu

Katılımcıların mevcut hastalıkları, kullanılan ilaçlar, tedavi süresi, son üç ay içindeki kilo değişiklikleri, diyet uygulama durumu ve sağlık farkındalıkları sorgulanmıştır.

Beslenme Alışkanlıkları

Ana ve ara öğün sıklığı, öğün atlama durumları, iştah ve su tüketimi, paketli gıda tüketimi, yemek yeme hızları ve vitamin-mineral takviyesi kullanımı gibi beslenme alışkanlıkları detaylı şekilde değerlendirilmiştir.

Antropometrik Ölçümler

Katılımcıların güncel boy ve vücut ağırlığı ölçümleri alınarak Beden Kütle İndeksi (BKİ) hesaplanmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre sınıflandırılmıştır.

Üç Faktörlü Yeme Anketi (TFEQ-Tr21)

Yeme davranışlarını değerlendiren bu ölçek; kontrolsüz yeme, bilişsel kısıtlama ve duygusal yeme olmak üzere üç faktörden oluşmaktadır. Ölçeğin Türk kültürüne uyarlanmış ve geçerlik-güvenirlik çalışmaları yapılmış versiyonu kullanılmıştır.

Beck Depresyon ve Anksiyete Ölçekleri (BDÖ ve BAÖ)

Depresyon ve anksiyete düzeyleri Beck tarafından geliştirilmiş, 21 maddelik geçerli ve güvenilir ölçekler kullanılarak ölçülmüştür. Toplam puanlar her iki durumda da 0-63 arasında değişmektedir.

Besin Tüketim Kaydı

Katılımcılar üç gün süreyle günlük besin tüketim kayıtlarını tutmuş ve kayıtlar WhatsApp uygulaması üzerinden araştırmacıya iletilmiştir.

Diyet İnflamatuar İndeksi (Dİİ)

Dİİ, diyetin inflamasyon potansiyelini değerlendirmek için makro ve mikro besin öğelerinin pro- ve anti-inflamatuar etkilerini dikkate alan bir indeks olup, literatürde geniş kabul görmüştür. Bu çalışmada Türkiye'de uyarlanmış versiyonu kullanılmıştır. Dİİ hesaplaması, belirli biyobelirteçler üzerindeki etkilerine göre besin parametrelerinin puanlanmasıyla yapılmıştır.

BULGULAR

Bireylerin Sosyodemografik Özellikleri

Katılımcıların %67,2'si kadınlardan oluşmaktadır. Bu bulgu, kadınların depresyon ve anksiyete bozukluklarına daha yatkın olduğunu gösteren literatürle uyumludur (10,21). Kadınların sağlık hizmetine erişim konusundaki daha proaktif tutumu, bu oranı etkileyebilir. Ayrıca, kadın bireylerde pro-inflamatuvar beslenme eğilimlerinin daha sık olduğu, bunun da Dİİ puanlarına ve depresyon riskine katkı sağladığı görülmektedir (22).

Bireylerin Sağlık Durumu

Antidepresan kullanım süresi ile kronik hastalık varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak hipertansiyon ve hipotiroidi gibi hastalıkların bazı gruplarda görülme sıklığının değişmesi dikkat çekmiştir (23). Besin takviyesi kullanımında ise ferittin takviyesinin 1–6 ay grubunda anlamlı şekilde daha sık kullanıldığı tespit edilmiştir ($p<0.05$). B12, magnezyum ve D vitamini kullanım oranlarının ≥6 ay grubunda artmış olması literatürdeki biyolojik etkilerle uyumludur (24,25).

Bireylerin Beslenme Durumu

Öğün düzeni ve ara öğün sayılarında gruplar arası fark yoktur ($p>0.05$). Kahvaltı atlama oranı %64,4'tür (26,27). Antidepresan süresi uzadıkça iştah düzeyinde artış gözlenmiştir ($p<0.05$); bu durum beslenme alışkanlıklarının dengeye girmesiyle ilişkilendirilebilir. Tüm gruplarda hazır paketli ürün tüketiminin yüksek olması dikkat çekicidir (22,28). Su tüketimi düşük düzeyde olmasına rağmen, gruplar arasında fark bulunmamıştır (29,30). Yemek yeme hızında da anlamlı fark yoktur; ancak hızlı yemek yemenin metabolik risklerle ilişkili olduğu bilinmektedir (31). Bireylerin sağlığa önem verme beyanları da tedavi süresine göre farklılık göstermemiştir; ancak 1–6 ay grubunda farkındalığın daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (32).

Sigara Kullanımı ve Alkol Tüketimi

Katılımcıların %44,3'ü aktif sigara kullanıcısıdır ve günlük ortalama tüketim 15,19±7,52 adettir. Antidepresan süresi ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Alkol kullanımında ise sürenin artmasıyla birlikte tüketim miktarında azalma eğilimi gözlenmiştir (0–1 ay: 188,5 ml; ≥6 ay: 81,11 ml), ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (129–132). Tedavi sürecinin yaşam tarzı davranışlarını etkileyebileceği düşünülse de, bulgular bu konuda kesin bir etki ortaya koymamaktadır.

Antidepresan İlaç Kullanım Süreleri ve Dozlarının Değerlendirilmesi

Bu bölümde, antidepresan türleri, kullanım süresi ve dozajlar birey bazında incelenmiş ve bireyselleştirilmiş tedavinin önemi vurgulanmıştır. En sık kullanılan antidepresan türü SSRI (%72,1) olup, etkinlik ve yan etki profilinin dengeli olması nedeniyle tercih edilmektedir (133). SSNI'lar %18,0 oranında kullanılmıştır. SSNI grubundan Efexor kullanıcılarının çoğu (%71,4) 6 aydan uzun süre tedavi almıştır. SSRI grubundaki Lustral kullanıcıları ise 0–1 ay ile ≥6 ay arasında eşit dağılmıştır; bu, bireyler arası tolerans farkını göstermektedir (33).

Doz analizinde, Efexor için ortalama 122,86 mg, Duloksetin için 66,67 mg, Lustral için 81,82 mg saptanmış ve bu değerler kılavuzlara uygundur (19). Ayrıca, Rexapin gibi antipsikotikler düşük dozlarda (2,19 mg) kullanılmış ve bu, kombinasyon tedavisinde yan etki riskini azaltmaya yönelik bir strateji olarak değerlendirilmiştir.

Klinik literatür, tedaviye yanıtın dozla optimize edilmesi gerektiğini ve uzun süreli kullanımda genellikle daha yüksek fakat dengelenmiş dozların tercih edildiğini göstermektedir (33,34).

Antropometrik Ölçümler

Antidepresan kullanım süresi ile beden kütle indeksi (BKİ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak, ≥6 ay kullanan bireylerde BKİ ortalaması daha yüksek (25.97 kg/m²) bulunmuştur. Bu grupta obez bireylerin oranı %25,8 iken, diğer gruplarda obezite görülmemiştir ($p<0.05$). Bu durum, uzun süreli antidepresan kullanımının kilo artışına katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir (35,36).

SSRI ve SNRI'ların uzun vadeli kullanımının iştah artışı ve metabolik değişikliklere yol açtığı belirtilmiştir (37,38). Beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler, özellikle depresif bireylerde fiziksel aktivite azalması ve stresle baş etme yollarının etkisiyle daha belirgin hale gelmektedir (39). Kadın bireylerde bu etkilerin daha belirgin olduğu görülmüştür.

Üç Faktörlü Yeme Ölçeği (TFEQ-Tr21)

Antidepresan kullanım süresine göre **bilişsel kısıtlama, duygusal yeme ve kontrolsüz yeme** davranışlarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bilişsel kısıtlama puanları sabit kalmış, bu da yeme davranışlarının daha çok bireysel motivasyon ve beden imajıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (40,41).

Duygusal yeme davranışında ≥6 ay grubunda artış gözlenmiş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Kontrolsüz yeme davranışı da uzun süreli kullanımda artmıştır ancak bu da anlamlı bulunmamıştır. Antidepresanların serotonin düzeyini artırarak iştah ve karbonhidrat isteğini etkileyebileceği öne sürülmektedir (42).

Yeme davranış bozuklukları depresyon ve anksiyete ile ilişkilidir ve bu durum bireylerin kilo kontrolünü zorlaştırabilir (43,44). Kadın bireylerde duygusal yeme davranışının Dİİ üzerindeki etkisi daha belirgin olmuştur (45).

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Antidepresan kullanım süresine göre BDÖ puanları anlamlı fark göstermemekle birlikte, ≥6 ay kullanan bireylerde depresyon puanlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p>0.05$). Bu durum, uzun süreli farmakolojik tedavinin depresif belirtileri azaltmada etkili olduğunu düşündürmektedir (46).

Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Antidepresan kullanım süresiyle BAÖ puanları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$), ancak ≥6 ay kullanan bireylerde puanlar daha düşüktür. SSRI ve SNRI'ların anksiyete semptomlarını azaltıcı etkileriyle bu sonuç uyumludur (47,48). Bu bulgu, antidepresanların anksiyete tedavisinde uzun vadeli etkilerinin önemli olduğunu göstermektedir.

Beck Depresyon ve Anksiyete Ölçekleri Arasındaki İlişki

BDÖ ile BAÖ puanları arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p<0.005$). Bu durum, depresyon ve anksiyete arasında sık görülen komorbiditeyi desteklemektedir (49). Araştırmalara göre, depresif bireylerin çoğunda aynı zamanda anksiyete bozukluğu da bulunmaktadır (50). Bu bulgu, psikolojik değerlendirmelerde depresyon ve anksiyetenin birlikte ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bireylerin Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımlarının Değerlendirilmesi

Bireylerin üç günlük besin tüketim kayıtları, günlük enerji ve makro besin ögesi alımlarının nicel analizini sağlar. Bu çalışmada erkek ve kadınların enerji ve makro besin ögesi alımları TÜBER-2022 önerileriyle karşılaştırılmıştır. Erkeklerin enerji ve makro besin alımları kadınlara kıyasla anlamlı derecede yüksektir ($p<0.005$). Erkeklerin ortalama enerji alımı 1251.42±439.93 kkal (%50.06 karşılanma) iken, kadınlarda 834.45±292.68 kkal (%41.72 karşılanma) olmuştur. Bu fark, erkeklerin fizyolojik gereksinimleri ve beslenme alışkanlıklarıyla açıklanabilir. Literatürde de erkeklerin günlük enerji ve makro besin alımlarının kadınlardan daha fazla olduğu belirtilmektedir (51).

Karbonhidrat, protein ve yağ alımlarında da cinsiyetler arası anlamlı farklılıklar vardır; erkeklerin bu makro besin ögelerini kadınlara göre daha fazla tükettiği görülmektedir ($p<0.05$). Özellikle protein alımı, erkeklerde kas kütlesi ve enerji metabolizması için daha yüksek bulunmuştur (52). Doymuş yağ asidi alımı da erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olup (%95.15 karşılanma vs. %70.20), kardiyovasküler risk açısından dikkat çekicidir (53). Tekli ve çoklu doymamış yağ asidi alımlarında da erkekler daha yüksek değerlere sahiptir, ancak omega-3 alımı cinsiyetler arasında farklılık göstermemiştir (54). Omega-6 alımı erkeklerde anlamlı şekilde daha yüksek olup, omega-6/omega-3 oranı inflamasyon ve hastalık riski açısından önemlidir (55).

Bireylerin Antidepresan İlaç Kullanım Sürelerine Göre Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımlarının Değerlendirilmesi

Antidepresan kullanım süresi ile enerji ve makro besin alımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak 6 aydan uzun süre ilaç kullananlarda karbonhidrat ve bitkisel protein alımlarında nispeten artış gözlenmiştir. Literatürde depresyon ve antidepresan tedavisi görenlerde enerji alımının değişkenlik gösterdiği; bazılarında düşük, bazılarında ise iştah artışına bağlı yükseldiği bildirilmektedir (56). Ayrıca, antidepresan kullananlarda karbonhidrat tüketimi artmakta, özellikle rafine şeker tercih edilmektedir (57). Protein ve sağlıklı yağ alımında azalma ve düzensizlik rapor edilmiştir; düşük protein alımı nörotransmitter sentezini etkileyerek depresyon riskini artırabilir. Omega-3 yağ asidi takviyelerinin depresif belirtileri azalttığı gösterilmiştir (58).

Lif alımı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktur, ancak 1 ile 6 ay arasında antidepresan kullananlarda biraz daha yüksek lif alımı gözlenmiştir. Literatürde lif alımının depresyon riskini azalttığı belirtilmektedir (59). Kafein alımı ≥6 ay antidepresan kullananlarda yüksek bulunmuş, ancak bu fark anlamlı değildir ($p>0.05$). Kafeinin düşük dozunun depresyonu azalttığı, yüksek dozunun ise anksiyeteyi artırdığı bildirilmektedir (60). Ayrıca kafein ile bazı antidepresanlar arasında etkileşim olabilir, bu nedenle ılımlı tüketim önerilmektedir..

Bireylerin Mikro Besin Ögesi Alımlarının Değerlendirilmesi

Cinsiyete göre mikro besin alımları incelendiğinde, erkeklerin E vitamini, B3 vitamini, folat, demir, magnezyum, çinko, fosfor, sodyum, potasyum ve iyot gibi birçok mikro besini kadınlara göre daha yüksek aldığı belirlenmiştir ($p<0.05$). Bu durum erkeklerin genel olarak daha yüksek enerji alımı ile ilişkilidir. Erkeklerin daha fazla hayvansal kaynaklı besin ve tahıl tüketimi ile besin çeşitliliğinin daha geniş olması da etkili olabilir. TÜBER-2022 karşılanma yüzdelerinde erkeklerin birçok besin ögesinde önerilere daha yakın alım yaptığı, kadınların ise E vitamini, folat, demir ve iyot gibi mikro besinlerde yetersizlik yaşadığı görülmüştür. Bu eksiklikler kadınlarda yorgunluk, bağışıklık düşüklüğü ve ruhsal sağlık sorunlarına neden olabilir. A, D, B1, B2, B6, B12, C vitaminleri ile selenyum, kalsiyum ve K vitamini alımlarında cinsiyetler arasında fark yoktur ($p>0.05$).

Bireylerin Antidepresan İlaç Kullanım Sürelerine Göre Mikro Besin Ögesi Alımlarının Değerlendirilmesi

Antidepresan kullanım süresi ile mikro besin alımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik hastalıklar ile beslenme ilişkisi karmaşıktır ve beslenme durumu tedavi etkinliğinde önem taşır. Antidepresan kullananlarda özellikle B vitamini grubu (B6, B12, folat), D vitamini, demir, çinko ve magnezyum eksiklikleri bildirilmektedir (61).Folat ve B12 eksikliklerinin tedavi yanıtını olumsuz etkilediği vurgulanmıştır. D vitamini eksikliği depresif belirtileri ağırlaştırabilir. Demir ve çinko eksiklikleri de depresyonla ilişkilidir ve sıkça gözlenmektedir. Antidepresanların gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri nedeniyle beslenme durumunun izlenmesi gereklidir. Bu nedenle antidepresan kullanım süresi ile beslenme durumunun ilişkisi daha kapsamlı çalışılmalıdır.

Diyet İnflamatuvar İndeksi ile Antidepresan İlaç Türü Arasındaki İlişki
Çalışmada SSRI ve SNRI antidepresan ilaç türlerinin ve ek psikiyatrik ilaç kullanımının Dİİ skorları üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$). Literatürde SSRI ve SNRI ilaçların pro-inflamatuvar sitokinleri azalttığı bildirilse de bu etkiler bireylerin günlük beslenme davranışlarına yansımayabilir.

Diyet İnflamatuvar İndeksi ile Antidepresan İlaç Dozu Arasındaki İlişki
Venlafaksin (Efexor) dozunun artması ile Dİİ skorları arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur

($p<0.05$), diğer SSRI'larda bu ilişki gözlenmemiştir ($p>0.05$). Venlafaksinin inflamatuvar sitokinler üzerindeki etkileri çalışmalarda desteklenmiştir.

Diyet İnflamatuvar İndeksi ile Antidepresan İlaç Kullanım Süresi Arasındaki İlişki
İlaç kullanım süresi ile Dİİ arasında anlamlı ilişki saptanmamış ($p>0.05$), ancak uzun süre kullananlarda Dİİ ortalaması daha düşük bulunmuştur. Uzun süreli tedavi psikolojik iyileşme ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarına katkı sağlayabilir. Ayrıca, Batı tipi diyetin inflamasyonu artırdığı ve Akdeniz diyetinin anti-inflamatuvar etkisi olduğu belirtilmiştir (62).

Diyet İnflamatuvar İndeksi ile Depresyon (BDÖ) ve Anksiyete Ölçekleri Arasındaki İlişki
Dİİ ile depresyon ve anksiyete puanları arasında pozitif ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur ($p>0.05$). Bu durum, psikiyatrik bozuklukların çok faktörlü doğasına işaret eder.

Diyet İnflamatuvar İndeksi ile Üç Faktörlü Yeme Ölçeği Arasındaki İlişki
Dİİ ile yeme davranışları arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0.05$). Bilişsel kısıtlama, duygusal yeme ve kontrolsüz yeme gibi davranışlar karmaşık psikolojik ve çevresel faktörlerle şekillenmektedir. Ayrıca, yeme davranışları ile psikolojik durumun çift yönlü etkileşimi vurgulanmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçlar

Depresyon ve anksiyete tanılı bireylerde antidepresan kullanım süresi, Diyet İnflamatuvar İndeksi (Dİİ), yeme davranışları ve ruh sağlığı ile ilişkilendirildi. 61 katılımcı üzerinde yapılan çalışmada, antidepresan süresi arttıkça iştah artışı gözlendi ancak diğer yaşam tarzı değişkenlerinde fark yoktu. Erkekler kadınlara göre daha fazla enerji ve mikro besin aldı, ancak kullanım süresiyle besin alımı değişmedi. Uzun süreli tedavi alanlarda Dİİ ortalaması daha düşük, yani daha az inflamatuvar diyet eğilimi vardı. Venlafaksin dozunun artışı ile Dİİ arasında anlamlı negatif ilişki bulundu. Dİİ puanı arttıkça depresyon ve anksiyete puanlarında artış gözlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Genel olarak, tedavi süresi uzadıkça depresyon puanları azaldı ama bu da anlamlı değildi. Çalışma, antidepresan tedavi sürecinde beslenme ve yeme davranışlarının bütüncül değerlendirilmesi gerektiğini vurguluyor.

Öneriler

Tedavi süreçlerinde yalnızca ilaç değil, diyetin inflamatuvar potansiyeli ve yeme davranışları da dikkate alınmalı. Dİİ ölçütü kullanılarak beslenme planlaması yapılabilir. Psikiyatrist, diyetisyen ve psikologlar iş birliği yapmalı; bireylerin diyet danışmanlığı ve psikososyal destek almaları sağlanmalı. Kadınlarda inflamatuvar diyet örüntüleri daha yaygın olduğu için cinsiyet temelli farkındalık artırılmalı. Sigara ve alkol kullanımına yönelik davranışsal müdahaleler artırılmalı. Gelecekte, farklı antidepresanların inflamatuvar etkileri büyük örneklemlerde incelenmeli, anti-inflamatuvar besinlerin ruh sağlığı üzerindeki etkileri deneysel olarak araştırılmalı.

KAYNAKLAR

1. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, vd. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget. 2018;9(6):7204-18.

2. Silveira BKS, Oliveira TMS, Andrade PA, Hermsdorff HHM, Rosa CDOB, Franceschini SDCC. Dietary Pattern and Macronutrients Profile on the Variation of Inflammatory Biomarkers: Scientific Update. Cardiol Res Pract. 2018;2018:1-18.

3. Hart MJ, Torres SJ, McNaughton SA, Milte CM. Dietary patterns and associations with biomarkers of inflammation in adults: a systematic review of observational studies. Nutr J. 2021;20(1):24.

4. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. Public Health Nutr. 2014;17(8):1689-96.

5. Seremet Kurklu N, Karatas Torun N, Ozen Kucukcetin I, Akyol A. Is there a relationship between the dietary inflammatory index and metabolic syndrome among adolescents? J Pediatr Endocrinol Metab. 2020;33(4):495-502.

6. Shivappa N, Hebert JR, Marcos A, Diaz L, Gomez S, Nova E, vd. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. Mol Nutr Food Res. 2017;61(6):1600707.

7. Yassine HN, Samieri C, Livingston G, Glass K, Wagner M, Tangney C, vd. Nutrition state of science and dementia prevention: recommendations of the Nutrition for Dementia Prevention Working Group. Lancet Healthy Longev. 2022;3(7):e501-12.

8. Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Feher A, Csipo T, Forrai J, vd. Nutrition Strategies Promoting Healthy Aging: From Improvement of Cardiovascular and Brain Health to Prevention of Age-Associated Diseases. Nutrients. 2022;15(1):47.

9. Muscaritoli M. The Impact of Nutrients on Mental Health and Well-Being: Insights From the Literature. Front Nutr. 2021;8:656290.

10.Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A, Williams LJ, Hodge AM, O'Reilly SL, vd. Association of Western and Traditional Diets With Depression and Anxiety in Women. Am J Psychiatry. 2010;167(3):305-11.

11.Popa TA, Ladea M. Nutrition and depression at the forefront of progress. J Med Life. 2012;5(4):414-9.

12.Patel D, Evanchuk J, Wang R, Dunbar CL, Munhoz J, Field CJ. Regulation of immune function in healthy adults: one-stop guide on the role of dietary fatty acids, gut microbiota-derived short chain fatty acids, and select micronutrients in combination with physical activity. Appl Physiol Nutr Metab. 2023;48(8):554-68.

13.Akbaraly TN, Brunner EJ, Ferrie JE, Marmot MG, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2009;195(5):408-13.

14.Chen GQ, Peng CL, Lian Y, Wang BW, Chen PY, Wang GP. Association Between Dietary Inflammatory Index and Mental Health: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. Front Nutr. 2021;8:662357.

15.Müller N. COX-2 Inhibitors, Aspirin, and Other Potential Anti-Inflammatory Treatments for Psychiatric Disorders. Front Psychiatry. 2019;10:375.

16.Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, vd. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. Biol Psychiatry. 2010;67(5):446-57.

17.Song Y, Zhou D, Guan Z, Wang X. Disturbance of Serum Interleukin-2 and Interleukin-8 Levels in Posttraumatic and Non-Posttraumatic Stress Disorder Earthquake Survivors in Northern China. Neuroimmunomodulation. 2007;14(5):248-54.

18.Patel S, Keating BA, Dale RC. Anti-inflammatory properties of commonly used psychiatric drugs. Front Neurosci. 2023;16:1039379.

19.Opie RS, Ball K, Abbott G, Crawford D, Teychenne M, McNaughton SA. Adherence to the Australian dietary guidelines and development of depressive symptoms at 5 years follow-up amongst women in the READI cohort study. Nutr J. 2020;19(1):30.

20.Song C, Wang H. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35(3):760-8.

21.Beiranvand R, Mansournia MA, Vahid F, Nejatisafa AA, Nedjat S. Association between dietary inflammatory index and mental disorders using multilevel modeling with GLIMMIX. Front Nutr. 2024;11:1288793.

22.Adjibade M, Lemogne C, Touvier M, Hercberg S, Galan P, Assmann KE, vd. The Inflammatory Potential of the Diet is Directly Associated with Incident Depressive Symptoms Among French Adults. J Nutr. 2019;149(7):1198-207.

23.Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, Khandaker GM, Pariante CM, Howes OD. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. Brain Behav Immun. Temmuz 2020;87:901-9.

24.Coppen A, Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. J Psychopharmacol (Oxf). 2005;19(1):59-65.

25.Murray-Kolb LE. Iron Status and Neuropsychological Consequences in Women of Reproductive Age: What Do We Know and Where Are We Headed?,. J Nutr. 2011;141(4):747S-755S.

26.Cooper SB, Bandelow S, Nevill ME. Breakfast consumption and cognitive function in adolescent schoolchildren. Physiol Behav. 2011;103(5):431-9.

27.ErmiŞ E, Doğan E, EriLli NA, Satici A. ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİNİN BESLENME ALIŞKANLIKLARININ İNCELENMESİ: ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ ÖRNEĞİ. Spor Ve Performans Araştırmaları Derg. 2015;6(1):30.

28.Jacka FN, Kremer PJ, Berk M, De Silva-Sanigorski AM, Moodie M, Leslie ER, vd. A Prospective Study of Diet Quality and Mental Health in Adolescents. Scott JG, editör. PLoS ONE. 2011;6(9):e24805.

29.Ganio MS, Armstrong LE, Casa DJ, McDermott BP, Lee EC, Yamamoto LM, vd. Mild dehydration impairs cognitive performance and mood of men. Br J Nutr. 2011;106(10):1535-43.

30.Pross N, Demazières A, Girard N, Barnouin R, Metzger D, Klein A, vd. Effects of Changes in Water Intake on Mood of High and Low Drinkers. Chao L, editör. PLoS ONE. 2014;9(4):e94754.

31.Tanihara S, Imatoh T, Miyazaki M, Babazono A, Momose Y, Baba M, vd. Retrospective longitudinal study on the relationship between 8-year weight change and current eating speed. Appetite. 2011;57(1):179-83.

32.Artvin Coruh University, Faculty of Health Sciences, Işık E, Kanbay Y, Artvin Coruh University, Faculty of Health Sciences, Aslan Ö, Artvin Coruh University, Faculty of Health Sciences. HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS OF STUDENTS AT THE FACULTY OF EDUCATION. Int J Health Serv Res Policy. 2019;4(1):01-10.

33.Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, vd. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. Am J Psychiatry. 2006;163(11):1905-17.

34.Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, vd. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 2018;391(10128):1357-66.

35.Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. Longo DL, editör. N Engl J Med. 2017;376(3):254-66.

36.Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and Body Weight: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. J Clin Psychiatry. 2010;71(10):1259-72.

37.Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2010;71(10):1259-72.

38.Alonso-Pedrero L, Bes-Rastrollo M, Marti A. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: A systematic review. Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes. 2019;20(12):1680-90.

39.Latife Ezgi Taş. Doğu Akdeniz Üniversitesinde Okuyan Öğrencilerin İştah, Duygusal Yeme ve Depresyonun Beslenme Durumu Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi [Yüksek lisans Tezi]. Doğu Akdeniz Üniversitesi; 2018.

40.Bryant EJ, King NA, Blundell JE. Disinhibition: its effects on appetite and weight regulation. Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes. 2008;9(5):409-19.

41.Alqahtani RM, Alhazmi A. Association between cognitive restraint, emotional eating, uncontrolled eating, and body mass index among health care professionals. Sci Rep. 2025;15(1):2570.

42.Fava M. Weight gain and antidepressants. J Clin Psychiatry. 2000;61 Suppl 11:37-41.

43.Konttinen H, Männistö S, Sarlio-Lähteenkorva S, Silventoinen K, Haukkala A. Emotional eating, depressive symptoms and self-reported food consumption. A population-based study. Appetite. 2010;54(3):473-9.

44.Blundell JE, Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, Hopkins M. Appetite control and energy balance: impact of exercise. Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes. 2015;16 Suppl 1:67-76.

45.Gibson-Smith D, Bot M, Brouwer IA, Visser M, Penninx BWJH. Diet quality in persons with and without depressive and anxiety disorders. J Psychiatr Res. 2018;106:1-7.

46.Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. Am J Psychiatry. 2000;157(4 Suppl):1-45.

47.Stein MB, Sareen J. CLINICAL PRACTICE. Generalized Anxiety Disorder. N Engl J Med. 2015;373(21):2059-68.

48.Baldwin DS, Stein DJ, Dolberg OT, Bandelow B. How long should a trial of escitalopram treatment be in patients with major depressive disorder, generalised anxiety disorder or social anxiety disorder? An exploration of the randomised controlled trial database. Hum Psychopharmacol. 2009;24(4):269-75.

49.Zilcha-Mano S. Is Targeting Depression Sufficient to Alleviate Anxiety Comorbidity? Exploring Between-Individuals Heterogeneity in Within-Individuals Processes. Clin Psychol Sci. 2025;21677026241301056.

50.Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(6):617.

51.Kant AK, Graubard BI, Schatzkin A. Dietary patterns predict mortality in a national cohort: the National Health Interview Surveys, 1987 and 1992. J Nutr. 2004;134(7):1793-9.

52.Westerterp KR. Physical activity and physical activity induced energy expenditure in humans: measurement, determinants, and effects. Front Physiol. 2013;4:90.

53.Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, vd. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2017;136(3).

54.Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. Biochem Soc Trans. 2017;45(5):1105-15.

55.Simopoulos AP. The Importance of the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio in Cardiovascular Disease and Other Chronic Diseases. Exp Biol Med. 2008;233(6):674-88.

56.Gill H, Gill B, El-Halabi S, Chen-Li D, Lipsitz O, Rosenblat JD, vd. Antidepressant Medications and Weight Change: A Narrative Review. Obes Silver Spring Md. 2020;28(11):2064-72.

57.Gopinath B, Flood VM, Burlutksy G, Louie JCY, Mitchell P. Association between carbohydrate nutrition and prevalence of depressive symptoms in older adults. Br J Nutr. 2016;116(12):2109-14.

58.Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, vd. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. PloS One. 2014;9(5):e96905.

59.Fatahi S, Matin SS, Sohouli MH, Găman MA, Raee P, Olang B, vd. Association of dietary fiber and depression symptom: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Complement Ther Med. 2021;56:102621.

60.Liu QS, Deng R, Fan Y, Li K, Meng F, Li X, vd. Low dose of caffeine enhances the efficacy of antidepressants in major depressive disorder and the underlying neural substrates. Mol Nutr Food Res. 2017;61(8).

61.Petridou ET, Kousoulis AA, Michelakos T, Papathoma P, Dessypris N, Papadopoulos FC, vd. Folate and B12 serum levels in association with depression in the aged: a systematic review and meta-analysis. Aging Ment Health. 2016;20(9):965-73.

62.Boyce JA, Gleaves DH, Kuijer RG. Measuring Dietary Restraint Status: Comparisons between the Dietary Intent Scale and the Restraint Scale. Front Nutr. 2015;2.

Araştırma Makalesi

Obezitede İleri Glikasyon Son Ürünlerine (AGEs) Güncel Yaklaşımlar

Current Approaches to Advanced Glycation End Products (AGEs) in Obesity

Büşra TOTAN DÖYEN[1], Yasemin AKDEVELİOĞLU[2]

[1]Uzm. Dyt., DiyetPartner Beslenme Eğitimi ve Danışmanlık Merkezi
ORCID: 0000-0002-3868-6904, busra.totan@gmail.com
[2]Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, TÜRKİYE.
ORCID: 0000-0002-2213-4419, demirciogluy@gmail.com

ÖZET

Proteinlerin, lipitlerin ve nükleik asitlerin indirgeyici şekerlerle enzimatik olmayan glikasyonları sonucu oluşan heterojen, prooksidan ve sitotoksik bileşikler ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) olarak tanımlanmaktadır. Normal metabolizmanın bir parçası olarak endojen düzeyde vücutta oluşan AGE birikimi; hiperglisemi, oksidatif stres ve yaşlanma gibi durumlarda hızlanmakta, dolaşımda çok yüksek seviyelere ulaştığında ise patojenik etkiler yaratmaktadır. Ekzojen AGE'ler ise; özellikle ızgara, kavurma, kızartma gibi pişirme teknikleri uygulanmış besinler ile ve çok yüksek sıcaklıklarda pişirilmiş hayvansal besinlerle vücuda alınmaktadır. Yapılan çalışmalarda da özellikle ultra işlenmiş gıdaların tüketimi ile diyet AGE miktarının arttığı ve bu durumun serum AGE (sAGE) düzeylerinde ve vücut ağırlığında artışa neden olduğu bulunmuştur. Serum AGE seviyeleri aynı zamanda metabolik sendrom, insülin direnci ve kardiyometabolik bozukluklar gibi çeşitli metabolik durumlarla da ilişkilendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda serum AGE düzeyi ile inflamatuar ve oksidatif stres belirteçleri ve insülin direnci arasında doğrudan bir korelasyon olduğu, obez bireylerde sAGE düzeylerindeki artışın metabolik sendroma geçişin bir göstergesi olabileceği saptanmıştır. Diğer yandan diyet AGE alımının azalmasıyla sAGE düzeyindeki düşüşe paralel olarak inflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri, insülin ve leptin düzeylerinin de azaldığı ve adiponektin düzeyinin arttığı belirlenmiştir. Obez bireylerde sAGE düzeylerini azaltmada özellikle 8 haftadan uzun süre uygulanan enerji kısıtlı diyetlerin etkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle obezite tedavisinde obezite, oksidatif stres ve inflamasyon arasındaki güçlü ilişkinin bir kaynağı olan AGE içeriği yüksek bir diyete maruziyetin etkisi göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle AGE içeriği düşük diyetlerin obezite ve kronik hastalık riskini azaltıcı potansiyel faydaları konusunda ise daha fazla randomize kontrolllü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Serum İleri Glikasyon Son Ürünleri, İnflamasyon, Diyet, Oksidatif Stres.

ABSTRACT

Advanced glycation end products (AGEs) are heterogeneous, pro-oxidant and cytotoxic compounds formed by non-enzymatic glycation of proteins, lipids and nucleic acids with reducing sugars. While endogenous accumulation of AGEs occurs as part of normal metabolism, this process is accelerated under conditions such as hyperglycemia, oxidative stress and aging. When AGE levels reach extremely high concentrations in circulation, they can exert pathogenic effects. On the other hand, exogenous AGEs are primarily ingested through foods subjected to cooking methods such as grilling, roasting and frying, especially those involving the high-temperature preparation of animal-based products. Many studies have shown that consumption of ultra-processed foods increases dietary AGE intake, which contributes to elevated serum AGE (sAGE) levels and increased body weight. Serum AGE concentrations are also associated with various metabolic disorders, including metabolic syndrome, insulin resistance and cardiometabolic abnormalities. Evidence from research suggests a direct correlation between serum AGE levels and markers of inflammatory and oxidative stress, as well as insulin resistance. In obese individuals, elevated sAGE levels may serve as an early indicator of progression towards metabolic syndrome. On the other hand, it was found that inflammation and oxidative stress markers, insulin and leptin levels decreased and adiponectin levels increased in parallel with the decrease in sAGE levels with decreased dietary AGE intake. It was found that energy-restricted diets applied for more than 8 weeks were effective in reducing sAGE levels, especially in obese individuals. Therefore, the effect of exposure to a diet high in AGEs, which is the source of the strong relationship between obesity, oxidative stress and inflammation, in obesity treatment should not be ignored. Therefore, more randomized controlled trials are needed on the potential benefits of diets low in AGEs in reducing the risk of obesity and chronic diseases.

Keywords: Obesity, Serum Advanced Glycation End Products, Inflammation, Diet, Oxidative Stress.

1. Serum İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Reseptörleri

Proteinlerin, lipitlerin ve nükleik asitlerin indirgeyici şekerlerle enzimatik olmayan glikasyonları sonucu oluşan heterojen, prooksidan ve sitotoksik bileşikler ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) olarak tanımlanmaktadır. Bu bileşikler, maillard reaksiyonunun ileri evresinde oluşmakta ve "glikotoksinler" olarak da adlandırılmaktadır (1).

İleri glikasyon son ürünleri (AGEs); Vücutta endojen düzeyde sentezlenmekle birlikte, vücuda ekzojen olarak ise diyet (batı tarzı diyet), işlenmiş gıdalar ve sigara dumanı gibi dış kaynaklar ile de alınmaktadır (2). Vücutta AGEs oluşumu normal fizyolojik süreçlerde sınırlı düzeyde gerçekleşirken, hiperglisemi, oksidatif stres ve yaşlanma gibi durumlarda artmaktadır (2-4). Endojen düzeyde oluşan AGEs normal metabolizmanın bir parçası olup toplam vücut havuzunun küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Ancak dokularda ve dolaşımda çok yüksek seviyelere ulaştığında patojenik bir etki yaratmaktadır (5).

Ekzojen olarak alınan AGE'lerin temelini diyet ile alınan AGE'ler oluşturmaktadır. Özellikle yüksek sıcaklıkta pişirme işlemlerine maruz kalan hayvansal gıdalar (kızartma, ızgara, kavurma vb.) başlıca diyet AGE (dAGE) kaynaklarıdır. En yüksek AGE düzeyine sahip besinler; Sığır eti, peynir, kümes hayvanları, domuz eti, balık ve yumurta gibi hayvansal kaynaklı besinlerdir (5). Düşük nem, yüksek sıcaklık, eser metallerin varlığı, yüksek pH ve pişirme süresi gibi faktörler besinlerde AGEs oluşumunu artırmaktadır. Sebze ve meyve gibi bitkisel kaynaklar ise nispeten daha düşük AGEs içeriğine sahiptir (1). Izgara, kavurma ve kızartma gibi pişirme teknikleri; kaynatma, haşlama ve buharda pişirmeye kıyasla önemli ölçüde daha fazla dAGE oluşturmaktadır (6). Diyet ile alınan AGE'ler (dAGE'ler) serum AGE (sAGE)'lerin en önemli kaynağı olarak kabul edilmektedir (4, 7).

Serum AGE'ler, dolaşımda genellikle proteinlere bağlı şekilde bulunmaktadır. En yaygın çalışılan sAGE belirteçleri arasında εN-karboksimetillisin (KML), karboksietillisin (CEL) ve metilglioksal-türevli bileşikler (örneğin MG-H1) yer almaktadır. Bu bileşiklerin düzeyi, oksidatif stres ve inflamasyon gibi metabolik süreçlerle yakından ilişkili olduğu için potansiyel biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (6). Sağlıklı yetişkinlerde dolaşımda sAGE belirteçleri (KML veya MG-H1 türevleri) ile inflamatuar belirteçler ve insülin direnci arasında doğrudan bir korelasyon olduğu görülmüştür (8, 9). Öte yandan, bazı çalışmalarda KML düzeyinin, BKİ'si yüksek bireylerde daha düşük olduğu bildirilmiştir (10, 11). Bu durum, KML'nin artan yağ dokusunda birikmesi sonucu serum konsantrasyonunun düşmesiyle açıklanmaktadır (2, 12, 13).

Serum ileri glikasyon son ürünlerinin biyolojik etkileri çoğunlukla reseptör aracılı mekanizmalarla gerçekleşmektedir. En iyi tanımlanmış reseptör olan RAGE (Receptor for Advanced Glycation End-products), immünoglobulin süper ailesine ait bir çoklu ligand reseptörüdür ve vasküler hücreler, adipositler, makrofajlar, nöronlar, kardiyomiyositler gibi pek çok hücrede yer almaktadır (14, 15). RAGE'nin bir formu olan çözünebilir RAGE ise (sRAGE), AGE'lerin bağlanabildiği, fakat hücre içi sinyalizasyonu başlatmayan bir reseptördür ve AGE'lerin RAGE ile etkileşimini bloke ederek koruyucu bir rol üstlenmektedir. Çözünebilir RAGE (sRAGE)'nin iki ana formu bulunmaktadır. Birincisi hücre membranından metalloproteinaz aracılığıyla koparılarak oluşan cRAGE (cleaved RAGE), ikincisi ise alternatif mRNA eklenmesi ile endojen düzeyde sentezlenen esRAGE (**endojen sekreutuar RAGE**)'dir. Çözünür RAGE (sRAGE) düzeyi; diyabet, hipertansiyon, insülin direnci, inflamasyon ve obezite ile ilişkili bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda obez kadınlarda normal kilolu kadınlara göre daha düşük sRAGE konsantrasyonları olduğu bildirilmiştir (16, 17). Yayınlanan bir metanalizde ise bozulmuş adiposit fonksiyonu ile düşük sRAGE düzeyinin arasında bir korelasyon olduğu belirtilmiş, ve obez bireylerde sRAGE'nin AGE-RAGE etkileşimlerinin zararlı sonuçlarına karşı koruyucu bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (2). Ayrıca AGEs AGE-R1, AGE-R2 ve AGE-R3 gibi diğer reseptörlerle de etkileşime girmektedir (12). Yüksek sAGE düzeyinin; antiinflamatuar etkili metabolik fonksiyonlara sahip SIRT1 ve antioksidan etkiye sahip bir AGE reseptörü olan AGE reseptör 1 düzeyi ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (8, 9).

2. İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Metabolik Etkileri ve Obezite ile İlişkisi

Serum AGE seviyelerinin obezite başta olmak üzere metabolik sendrom (MS), insülin direnci (IR) ve kardiyometabolik bozukluklar gibi çeşitli metabolik durumlarla ilişkili olduğu bilinmektedir (2).

Ağırlık artışına paralel adipositlerde AGEs'in birikmesi RAGE aktivasyonuna yol açarken, obezitede meydana gelen adiposit hipertrofisi RAGE ekspresyonunu artırmaktadır (2, 3, 18). Serum ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE), RAGE'ye bağlanması sonucunda ise p38 MAP kinaz, NF-κB ve diğer hücre içi sinyal yolları aktive edilerek reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimi, proinflamatuar sitokinlerin salınımı (TNF-alfa, IL-6) ve hücresel fonksiyon bozuklukları tetiklenmekte (14, 19) ve bu durum hem obezite hem de ilgili inflamatuar hastalıkların gelişimine yol açmaktadır (20). Diğer yandan NF-κB (Nükleer Faktör kappa B) ve diğer proinflamatuar mediatörlerdeki artış, AGE reseptörlerinin ekspresyonunu artırmakta ve RAGE stimülasyonu sonucu oksidatif stres indüklenmektedir. Kronik olarak yüksek düzeyde AGE içeren bir diyete maruziyetin, inflamasyon ve oksidatif stres arasında oluşan bu kısır döngüye (17) katkı sağlayarak, kronik inflamasyon ve insülin direncini tetiklediği belirtilmektedir (7). Yapılan çalışmalarda da AGE içeriği yüksek diyetlerin insülin direncini artırabileceği gösterilirken (20-22), AGE içeriği düşük diyetlerin ise inflamasyon belirteçleri (23, 24), oksidatif stres belirteçleri (24, 25), insülin (25-27) ve leptin düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (23, 28). Birkaç çalışmada ise AGE içeriği düşük diyetlerin yüksek adiponektin seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (26, 29). Obez yetişkinlerde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada; AGE alımının % 40-50 oranında azaltıldığı, enerji kısıtlı 8 haftalık bir diyet ile sAGE düzeylerinin % 13,9 azaldığı, insülin direnci, açlık kan şekeri, inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinde ise iyileşmeler olduğu saptanmıştır (30). Bu sonuçlar, AGE içeriği düşük-enerji kısıtlı beslenme modellerinin sAGE seviyelerini düşürdüğü ve buna bağlı olarak inflamatuar ve oksidatif stres belirteçlerini iyileştirdiğini göstermektedir (31).

Diyet ile alınan AGE'lerin ağırlık artışı üzerine etkisini araştıran çalışma da ise; ultra işlenmiş gıda tüketimi sonucunda fazla miktarlar da alınan enerjinin yanı sıra AGE'lerin de ağırlık artışına yol açan önemli bir diyet bileşeni olabileceği sonucuna varılmıştır (32). Enerji kısıtlı diyet ile sağlanan ağırlık kaybının sAGE konsantrasyonlarını azaltabileceği gösterilmiş, ancak altta yatan mekanizmalar henüz netleşmemiştir (31, 33). Ağırlık kaybının sAGE konsantrasyonunu azaltmadaki etkisi ile ilişkili 4 mekanizma ileri sürülmektedir (31).

Bunlar,

1. Düşük enerji alımı daha düşük doku AGE birikimi ile ilişkilendirilmektedir. Aşırı beslenme sonucu sıklıkla görülen hiperglisemi ve yüksek oksidatif stres AGE oluşumu hızlandırmaktadır. Bu nedenle enerji kısıtlaması ile azalan kan glikoz seviyeleri sAGE düzeyinin azalmasına katkı sağlamaktadır.
2. Enerji kısıtlı diyetler ile artan diyet kalitesi (tam tahıl, sebze, meyve ile antioksidan ve fitokimyasal alımında artış ve işlenmiş gıda tüketiminin azalması) diyet AGE alımını da azaltmaktadır.
3. Ağırlık kaybı ile yağ hücrelerindeki AGE-RAGE etkileşimi önlenerek doku inflamasyonu azaltılmaktadır.
4. Beden kütle indeksindeki (BKİ) azalma sonucu sRAGE üretimi arttığı için dolaşımdaki AGE yükü azalmaktadır. Özellikle BKİ'deki azalma esRAGE serum konsantrasyonunu artırarak cRAGE:esRAGE oranını ve sAGE düzeylerini azaltmaktadır (31).

Enerji kısıtlı diyetlerin AGEs düzeyleri üzerine etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada BKİ ortalama 44,5 kg/m^2 olan 22 obez hastaya 12 hafta boyunca çok düşük kalorili bir diyet uygulaması sonrası; sRAGE düzeyinde iyileşme ve sRAGE düzeyinde iyileşmelerin görüldüğü bireylerde HOMA-IR skorunda daha anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır (34). Gugliucci ve arkadaşlarının (35) çalışmasında; 1200 kalorilik bir diyetin 2 ay uygulaması sonucu sAGE düzeyinde azalma (%7,21) ve paralelinde trigliserit, bel çevresi ve BKİ'nde azalma bulunmuştur. Deo ve arkadaşlarının (33) çalışmasında 1700 kalorilik düşük yağlı bir diyetin 3 ay uygulanması sonucunda sAGE düzeyinde %14,3'lük bir azalma sağlanmıştır. Rodriguez ve arkadaşlarının (36) çalışmasında ise hafif kilolu ve obez kadınlarda; düşük kalorili Akdeniz diyetinin 3 ay uygulanması sonucunda serum AGE düzeyinde ciddi bir azalma bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışma da ise; obez bireylerde 8 hafta süreyle uygulanan enerji kısıtlamasının (300-500 kkal/gün); ağırlık kaybı, sistolik kan basıncı azalma,

inflamasyon belirteçlerde azalma (TNF-alfa, interlökin-6, C-reaktif protein) ve insülin duyarlılığında artış sağladığı, buna karşılık sRAGE konsantrasyonunda önemli bir değişiklik oluşturmadığı bulunmuştur. Bu çalışmada ılımlı bir kalori kısıtlaması ile sağlanan minimal ağırlık kaybının sRAGE seviyelerini iyileştirmediği sonucuna varılmıştır (37). Uzun süreli çalışmaların sonuçlarını inceleyen sistematik bir derlemede ise; 2-6 ay boyunca uygulanan enerji kısıtlı diyetlerin (800-1700 kkal/gün veya 20 kkal/kg başlangıç vücut ağırlığı) serum AGE düzeyini azalttığı belirtilmiştir (31).

Enerji kısıtlı diyetlerin yanı sıra farklı diyet modellerini inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Aralıklı oruç diyetlerinin otofajiyi ve adiponektin seviyelerini artırarak, AGE seviyelerini azaltabileceği ve metabolik parametreleri iyileştirebileceği düşünülmektedir (38). Romatoid artritli on hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 54 günlük aralıklı oruç diyetinin pentosidin'in (AGE) idrarla atılımını önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (39). Akdeniz diyeti gibi yüksek antioksidan, fitokimyasal ve omega-3 yağ asidi içeriğine sahip, düşük işlenmiş gıdalardan oluşan diyet modelinin daha düşük sCML ve sMG seviyeleri sağladığı ve oksidan AGE'leri azalttığı gösterilmiştir. Akdeniz diyetinin oksidatif strese ve inflamasyona karşı bilinen koruyucu etkilerine ilave olarak düşük AGE içeriği ile de metabolik sağlık üzerinde olumlu etkiler sağladığı belirtilmektedir (4, 40).

Aynı zamanda, AGE'lerin yağ dokusunda birikebileceği ve dolayısıyla dolaşımdaki seviyelerinin yanıltıcı olabileceği de öne sürülmektedir (41-43). Yapılan çalışmalarda serum AGEs seviyesi ile vücut yağ kütlesi belirteçleri arasında çelişkili bir ilişki olduğu ancak obezite ve metabolik sendrom kriterleri varlığında serum AGEs düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuş, bu nedenle obez yetişkinlerdeki yüksek serum AGEs seviyelerinin obeziteden metabolik sendroma geçiş sinyali olarak düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır (1, 3, 44).

3. Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak serum AGE seviyelerinin obezite, inflamasyon, oksidatif stres, insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkisi de göz önüne alındığında; sAGE düzeyini azaltmak pek çok komorbiditeye karşı da koruyucu olacaktır (7). Diyet ile alınan AGE miktarının sınırlandırılmasının serum AGE konsantrasyonunu azaltmanın etkili bir yolu olduğu bilinmektedir (1, 20).

Ağırlık kaybı üzerine yapılan çalışmalarda 8 haftadan daha uzun süreli uygulanan diyet tedavisine bağlı kalındığında, sAGE düzeylerinde belirgin bir düşüş sağlandığı dikkat çekicidir (20). Bu nedenle; yüksek AGE içeriğine sahip işlenmiş besin, hayvansal besin, yüksek yağlı besin, rafine karbonhidrat tüketimini azaltmak ve yiyecek hazırlama yöntemlerini değiştirmek (kızartma, kavurma, ızgara ve fırında kızartma işlemleri yerine düşük sıcaklıkta haşlama, buğulama, yahni, kendi suyunda kısık ateşte pişirme yöntemlerini seçmek) obezitenin tedavisinde ve obezite ile ilişkili komorbiditeleri yönetmede doğru bir strateji olacaktır. Literatürde incelendiğinde, sAGE ölçümünde standart bir yaklaşımın olmaması, çalışmaların az sayıda örneklem ile kısa süreli ve belirli etnik gruplar ile sınırlı kalması, diyet ile alınan AGE miktarını belirlemede farklı yöntemlerin kullanılması, bireylerin yaşam tarzlarının da sAGE düzeyini etkilemesi ve düşük AGE içeren diyet müdahelelerinin uzun dönemde etkisini inceleyen çalışmaların yetersizliği temel sınırlılıklar olarak dikkat çekmektedir. Obez bireylerde düşük AGE diyetlerinin obezite ve kronik hastalık riskini azaltmada potansiyel faydalarını ve etki mekanizmalarını gösteren daha çok randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Uribarri J, Cai W, Woodward M, Tripp E, Goldberg L, Pyzik R, et al. Elevated serum advanced glycation endproducts in obese indicate risk for the metabolic syndrome: a link between healthy and unhealthy obesity? The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;100(5):1957-66.

2. Tayyib NA, Ramaiah P, Alshahrani SH, Margiana R, Almalki SG, Kareem A, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) is associated with obesity rates: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional study. BMC endocrine disorders. 2023;23(1):275.

3. Vasilj M, Goni L, Gayoso L, Razquin C, Sesma MT, Etxeberria U, et al. Correlation between serum advanced glycation end products and dietary intake of advanced glycation end products estimated from home cooking and food frequency questionnaires. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2023;33(9):1768-77.

4. Lopez-Moreno J, Quintana-Navarro GM, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Delgado-Casado N, Camargo A, et al. Mediterranean diet reduces serum advanced glycation end products and increases antioxidant defenses in elderly adults: a randomized controlled trial. Journal of the American Geriatrics Society. 2016;64(4):901-4.

5. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. Journal of the American Dietetic Association. 2010;110(6):911-6. e12.

6. Vlassara H, Cai W, Goodman S, Pyzik R, Yong A, Chen X, et al. Protection against loss of innate defenses in adulthood by low advanced glycation end products (AGE) intake: role of the antiinflammatory AGE receptor-1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(11):4483-91.

7. Liman PB, Anastasya KS, Salma NM, Yenny Y, Faradilla MA. Research trends in advanced glycation end products and obesity: Bibliometric analysis. Nutrients. 2022;14(24):5255.

8. Uribarri J, Cai W, Pyzik R, Goodman S, Chen X, Zhu L, et al. Suppression of native defense mechanisms, SIRT1 and PPARγ, by dietary glycoxidants precedes disease in adult humans; relevance to lifestyle-engendered chronic diseases. Amino Acids. 2014;46:301-9.

9. Lu C, He JC, Cai W, Liu H, Zhu L, Vlassara H. Advanced glycation endproduct (AGE) receptor 1 is a negative regulator of the inflammatory response to AGE in mesangial cells. Proceedings of the national academy of sciences. 2004;101(32):11767-72.

10. Semba RD, Arab L, Sun K, Nicklett EJ, Ferrucci L. at Mass Is Inversely Associated with Serum Carboxymethyl-Lysine, An Advanced Glycation End Product, in Adults. The Journal of Nutrition. 2011;141(9):1726-30.

11. Foroumandi E, Alizadeh M, Kheirouri S, Jafarabadi MA. Exploring the role of body mass index in relationship of serum nitric oxide and advanced glycation end products in apparently healthy subject. PLoS One. 2019;11(3):e0213307.

12. Rodríguez-Mortera R, Luevano-Contreras C, Solorio-Meza S, Gómez-Ojeda A, Caccavello R, Bains Y, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products and its correlation with vascular damage in adolescents with obesity. Hormone Research in Paediatrics. 2019;92(1):28-35.

13. Corica D, Aversa T, Ruggeri RM, Cristani M, Alibrandi A, Pepe G, et al. Could AGE/RAGE-related oxidative homeostasis dysregulation enhance susceptibility to pathogenesis of cardio-metabolic complications in childhood obesity? Frontiers in endocrinology. 2019;10:426.

14. Riehl A, Németh J, Angel P, Hess J. The receptor RAGE: Bridging inflammation and cancer. Cell Communication and Signaling. 2009;7:1-7.

15. Gallegos-Gonzalez G, Pineda-García G, Serrano-Medina A, Martinez AL, Ochoa-Ruiz E. Association between stress and metabolic syndrome and its mediating factors in university students. American Journal of Health Behavior. 2021;45(6):1091-102.

16. Zaki M, Kamal S, Kholousi S, El-Bassyouni HT, Yousef W, Reyad H, et al. Serum soluble receptor of advanced glycation end products and risk of metabolic syndrome in Egyptian obese women. EXCLI journal. 2017;16:973.

17. Dozio E, Briganti S, Delnevo A, Vianello E, Ermetici F, Secchi F, et al. Relationship between soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE), body composition and fat distribution in healthy women. European journal of nutrition. 2017;56:2557-64.

18. Fernandes AC, Melo JB, Genova VM, Santana ÁL, Macedo G. Phytochemicals as Potential Inhibitors of Advanced Glycation End Products: Health Aspects and Patent Survey. Recent Advances in Food Nutrition & Agriculture. 2022;13(1):3-16.

19. Dozio E, Vianello E, Briganti S, Lamont J, Tacchini L, Schmitz G, et al. Expression of the receptor for advanced glycation end products in epicardial fat: link with tissue thickness and local insulin resistance in coronary artery disease. Journal of Diabetes Research. 2016;2016(1):2327341.

20. Sohouli MH, Sharifi-Zahabi E, Lari A, Fatahi S, Shidfar F. The impact of low advanced glycation end products diet on obesity and related hormones: a systematic review and meta-analysis. Scientific Reports. 2020;10(1):22194.

21. Birlouez-Aragon I, Saavedra G, Tessier FJ, Galinier A, Ait-Ameur L, Lacoste F, et al. A diet based on high-heat-treated foods promotes risk factors for diabetes mellitus and cardiovascular diseases. The American journal of clinical nutrition. 2010;91(5):1220-6.

22. Moraru A, Wiederstein J, Pfaff D, Fleming T, Miller AK, Nawroth P, et al. Elevated levels of the reactive metabolite methylglyoxal recapitulate progression of type 2 diabetes. Cell metabolism. 2018;27(4):926-34. e8.

23. Baye E, De Courten MP, Walker K, Ranasinha S, Earnest A, Forbes JM, et al. Effect of dietary advanced glycation end products on inflammation and cardiovascular risks in healthy overweight adults: a randomised crossover trial. Scientific reports. 2017;7(1):4123.

24. Luévano-Contreras C, Garay-Sevilla ME, Wrobel K, Malacara JM, Wrobel K. Dietary advanced glycation end products restriction diminishes inflammation markers and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of clinical biochemistry and nutrition. 2013;52(1):22-6.

25. Kellow N, Savige GS. Dietary advanced glycation end-product restriction for the attenuation of insulin resistance, oxidative stress and endothelial dysfunction: a systematic review. European journal of clinical nutrition. 2013;67(3):239-48.

26. Uribarri J, Cai W, Ramdas M, Goodman S, Pyzik R, Chen X, et al. Restriction of advanced glycation end products improves insulin resistance in human type 2 diabetes: potential role of AGER1 and SIRT1. Diabetes care. 2011;34(7):1610-6.

27. Vlassara H, Cai W, Tripp E, Pyzik R, Yee K, Goldberg L, et al. Oral AGE restriction ameliorates insulin resistance in obese individuals with the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2016;59:2181-92.

28. Van Puyvelde K, Mets T, Njemini R, Beyer I, Bautmans I. Effect of advanced glycation end product intake on inflammation and aging: a systematic review. Nutrition reviews. 2014;72(10):638-50.

29. De Courten B, De Courten MP, Soldatos G, Dougherty SL, Straznicky N, Schlaich M, et al. Diet low in advanced glycation end products increases insulin sensitivity in healthy overweight individuals: a double-blind, randomized, crossover trial. The American journal of clinical nutrition. 2016;103(6):1426-33.

30. Goudarzi R, Sedaghat M, Hedayati M, Hekmatdoost A, Sohrab G. Low advanced Glycation end product diet improves the central obesity, insulin resistance and inflammatory profiles in Iranian patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. 2020;19:1129-38.

31. Tavares JF, Ribeiro PV, Coelho OG, Silva LEd, Alfenas RC. Can advanced glycation end-products and their receptors be affected by weight loss? A systematic review. Obesity Reviews. 2020;21(6):e13000.

32. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY, et al. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. Cell metabolism. 2019;30(1):67-77. e3.

33. Deo P, Keogh JB, Price NJ, Clifton PM. Effects of weight loss on advanced glycation end products in subjects with and without diabetes: a preliminary report. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2017;14(12):1553.

34. Hagen I, Schulte DM, Müller N, Martinsen J, Türk K, Hedderich J, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products as a potential biomarker to predict weight loss and improvement of insulin sensitivity by a very low calorie diet of obese human subjects. Cytokine. 2015;73(2):265-9.

35. Gugliucci A, Kotani K, Taing J, Matsuoka Y, Sano Y, Yoshimura M, et al. Short-term low calorie diet intervention reduces serum advanced glycation end products in healthy overweight or obese adults. Annals of Nutrition and Metabolism. 2009;54(3):197-201.

36. Uribarri J, de la Maza Cave MP, Rodríguez JM, Balich LL, Concha M, Mizón C, et al. Reduction of serum advanced glycation end-products with a low calorie Mediterranean diet. Nutrición Hospitalaria. 2015;31(6):2511-7.

37. Kanikowska D, Kanikowska A, Swora-Cwynar E, Grzymisławski M, Sato M, Breborowicz A, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) correlates with obesity-related parameters, and it is not easy to be modified by moderate caloric restriction in obese humans. J Physiol Pharmacol. 2022;73(531-538):10.26402.

38. Almabruk BA, Alharbi SH, Alsaqer FS, Al Essa A, Eid H, Alqahtani O, et al. The Role of Intermittent Fasting on Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2024;16(10).

39. Iwashige K, Kouda K, Kouda M, Horiuchi K, Takahashi M, Nagano A, et al. Calorie restricted diet and urinary pentosidine in patients with rheumatoid arthritis. Journal of physiological anthropology and applied human science. 2004;23(1):19-24.

40. Oliveira JS, da Silva JA, de Freitas BV, Alfenas RC, Bressan J. A Mediterranean diet improves glycation markers in healthy people and in those with chronic diseases: a systematic review of clinical trials. Nutrition Reviews. 2025;83(2):e317-e31.

41. Šebeková K, Somoza V, Jarčušková M, Heidland A, Podracká L. Plasma advanced glycation end products are decreased in obese children compared with lean controls. International Journal of Pediatric Obesity. 2009;4(2):112-8.

42. Semba RD, Arab L, Sun K, Nicklett EJ, Ferrucci L. Fat mass is inversely associated with serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, in adults. The Journal of nutrition. 2011;141(9):1726-30.

43. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. Current atherosclerosis reports. 2000;2(5):430-6.

44. de Courten B, Baye E. Effects of a low-AGE diet on insulin sensitivity. Dietary AGEs and Their Role in Health and Disease: CRC Press; 2017. p. 329-38.