

Yeme Bağımlılığına Bağırsak Mikrobiyotası Üzerinden Bakış

A Perspective on Food Addiction through Gut Microbiota

Cahit Erkul ¹ , Ezgi Sakar Schoinas ² 

1. Yakın Doğu Üniversitesi, Kıbrıs

2. İstanbul Galata Üniversitesi, İstanbul

Abstract

Eating behavior is characterized by the balance between homeostatic and hedonic regulatory mechanisms and is highly influenced by environmental signals. Eating behavior depends on internal and external factors such as genetics, taste of food, and environment. The gut microbiota is an important environmental contributor to host physiology and influences feeding behavior. Additionally, the gut microbiota performs numerous functions in the body: Appetite and satiety control, production of neurotransmitters and other metabolites. Although there is still an ongoing debate about the concept of food addiction, studies agree that patients with food addiction behavior exhibit symptoms similar to those experienced by drug addicts, affecting central areas involved in the control of motivated behavior. Little work has been done to answer how the microbiota may influence behaviors associated with “food addiction.” Although research to date has not yet been completed, a growing body of evidence demonstrates how microbiota dysbiosis plays a role in the development of food addiction. Early-life influences may prime the infant's gut microbiota and brain for food addiction; this may be further reinforced by increased antibiotic use and dietary habits throughout adulthood. The ubiquity and marketing of cheap, highly palatable, and energy-dense foods may shift this balance toward hedonic eating through both central (perturbations in dopaminergic signaling) and gut-related mechanisms (vagal afferent function, metabolic endotoxemia, changes in gut microbiota). In recent studies, the relationship between food addiction and intestinal microbiota attracts attention. In this context, this review aims to examine the mechanisms between intestinal microbiota and food addiction.

Keywords: Food addiction, microbiota, eating behavior

Öz

Yeme davranışı, homeostatik ve hedonik düzenleyici mekanizmalar arasındaki denge ile karakterize edilir ve çevresel sinyallerden oldukça etkilenmektedir. Yeme davranışı genetik, yemeğin lezzeti ve çevre gibi içsel ve dışsal faktörlere bağlıdır. Bağırsak mikrobiyotası, konak fizyolojisine önemli bir çevresel katkıda bulunur ve beslenme davranışını etkiler. Ayrıca bağırsak mikrobiyotası vücutta çok sayıda işlevi yerine getirir: İştah ve tokluk kontrolü, nörotransmitter ve diğer metabolitlerin üretimi. Yeme bağımlılığı kavramı hakkında halen devam eden bir tartışma olmasına rağmen, çalışmalar yeme bağımlılığı davranışı olan hastaların, motive olmuş davranışın kontrolünde yer alan merkezi alanları etkileyerek, uyuşturucu bağımlılarının yaşadığı semptomlara benzer semptomlar gösterdiği konusunda hemfikirler. Mikrobiyotanın “yeme bağımlılığı” ile ilişkili davranışları nasıl etkileyebileceğini yanıtlamak için az çalışma yapılmıştır. Bugüne kadar yapılan araştırmalar henüz tamamlanmamıştır ancak, artan sayıda kanıt mikrobiyota disbiyozunun yeme bağımlılığı gelişiminde nasıl rol oynadığını göstermektedir. Erken yaştaki etkiler, bebeğin bağırsak mikrobiyotasını ve beynini yeme bağımlılığı için hazırlayabilir; bu durum, yetişkinlik boyunca artan antibiyotik kullanımı ve beslenme alışkanlıklarıyla daha da güçlendirilebilir. Ucuz, oldukça lezzetli ve enerjisi yoğun yiyeceklerin her yerde bulunması ve pazarlanması, bu dengeyi hem merkezi (dopaminergic sinyallemeye bozulmalar) hem de bağırsaklarla ilgili mekanizmalar (vagal afferent fonksiyon, metabolik endotoksemi, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler) yoluyla hedonik yemeye doğru kaydırabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yeme bağımlılığı ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki dikkat çekmektedir. Bu derlemede, bağırsak mikrobiyotası ile yeme bağımlılığı arasındaki mekanizmaları incelemek amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Yeme bağımlılığı, mikrobiyota, yeme davranışı

Giriş

Besin alımı ve enerji tüketimindeki günlük büyük farklılıklara rağmen, her iki sürecin sürekli düzenlenmesi nedeniyle çoğu konuda vücut ağırlığı uzun süre sabit kalır. Bu düzenleme, merkezi sinir sistemi (MSS) tarafından entegre edilen ve periferik organlardan gelen endokrin ve sinir sinyalleri tarafından modüle edilen, enerji deposu üzerindeki etkiler yoluyla sıkı bir şekilde kontrol edilir. Ancak bu homeostatik yol, homeostatik olmayan daha esnek bir yolla nötralize edilebilir (1). Örneğin lezzetli bir yemeğin görülmesi, yemek yeme arzusu gibi iştah açıcı davranışları ortaya çıkarabilir, ancak aynı zamanda, benzer sonuçlara ilişkin geçmiş deneyimlere dayalı olarak, bir yemeği yemenin sonuçları ve bununla ilişkili ödül değeri hakkında beklentiler de üretecektir (2). Aslında dışsal uyaranlar, bilişsel ve duygusal faktörler homeostatik süreci geçersiz kılabilir ve son olarak motivasyon ve ödül yolları yeme davranışının düzenlenmesinde çok önemli hale gelir, dolayısıyla besin alım süreci metabolik ihtiyaçların ötesine geçer. Bu kuralsız durum zamanla devam ederse, yeme bağımlılığı gibi karmaşık ve bağımlılık yaratan davranışlara yol açabilir (3).

Bu bağlamda bağırsak, kendi sinir sistemi olan enterik sinir sistemi (ESS) ve MSS ile doğrudan iletişim ağı nedeniyle ikinci bir beyin olarak kabul edilir ve hem homeostatik hem de homeostatik olmayan yanıtları düzenleyerek anahtar rol oynar. Bu ağ, bağırsak sinyallerini bütünleştirir ve bunları esas olarak vagus siniri aracılığıyla beyin bilişsel ve ödül merkezlerine bağlar, dolayısıyla davranışsal tepkileri modüle eder. Üstelik son yıllarda bu denklemde ilginç yeni bir aktör (mikrobiyota) ortaya çıkmıştır. Dolayısıyla artık "beyin-bağırsak-mikrobiyota (BBM) aksından bahsedilebilmektedir (4).

Bağırsak mikrobiyotası, konakçıyla yakın etkileşimleri sayesinde birçok fayda sağlayan karmaşık ve dinamik bir mikroorganizma popülasyonundan oluşur. Bu simbiyotik mikroorganizmalar yalnızca temel fizyolojik işlevler ve gastrointestinal (GI) homeostazın sürdürülmesi için gerekli değildir, aynı zamanda giderek artan sayıda kanıt şunu desteklemektedir: Bu "süperorganizma" aynı zamanda konakçının nöroendokrin sistemi ile etkileşime girebilir ve beyin gelişimini ve yanıtlarını değiştirebilir, bu da konakçının davranışında değişikliklere yol açabilir (5,6).

Stres, bağırsak mikrobiyotasını ve bağırsak mikrobiyotası da stres modülasyonunu etkilemektedir. Bu iddiaya destek olarak hem pre-klinik hem de klinik çalışmalarda, bağırsak mikrobiyotası manipülasyonunun stres hormonlarının düzeylerini değiştirdiği ve spesifik probiyotiklerin tüketilmesinin, gözlemlenen bazı anormallikleri düzeltebildiği gösterilmiştir. Dolayısıyla bağırsak mikrobiyotası ile MSS arasındaki sağlıklı çift yönlü iletişim sisteminin olması, psikolojik bozuklukların (yeme bağımlılığı vb.) önlenmesinde önemli bir unsurdur (7,8).

'Yeme bağımlılığı' kavramı medyada ve genel kamuoyunda bir süredir belirgindir ve bilimsel literatürde giderek artan bir ilgi kazanmaktadır. Artık, yeme bağımlılığının tanısallık, nörobiyolojik ve pratik yönlerini tartışan, faydası ve geçerliliği lehinde ve aleyhinde argümanlar içeren çok sayıda inceleme bulunmaktadır. Yeme bağımlılığı henüz Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-5)'de tanınmamıştır; ancak bazı beslenme ve yeme bozuklukları ile madde kullanım bozuklukları arasındaki benzerlikler kabul edilmiştir (9,10). Bu derlemenin amacı yeme bağımlılığı ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki mekanizmaları ortaya koymaktır.

Yeme Bağımlılığı

"Bağımlılık, bir beyin hastalığı olarak tanımlanmaktadır". Bağımlılık üç adımdan oluşur: meşguliyet/beklenti (özlem), aşırı yeme/sarhoşluk ve geri çekilme/olumsuz etki. Besin alımının hayatta kalmak için gerekli olması ve yeme davranışının önemli bir sosyal uygulama olması nedeniyle, yeme bozukluklarına yaklaşıırken bu hususların dikkate alınması gerektiğini belirtmek gerekir (11).

Beden imajı, depresyon, yeme bağımlılığı ve beden kütle indeksi (BKİ) arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla 793 üniversite öğrencisinin katılımı ile yapılan bir araştırmada yeme bağımlılığı ile BKİ arasında pozitif bir

ilişki bulunmasının yanı sıra, yeme bağımlılığı ile depresyon puanları arasında da pozitif bir ilişki bulunmuştur (12).

Ergenler üzerinde yapılan bir çalışmada yeme bağımlılığının depresyon ile ilişkisi araştırılmış, çalışmada ergenlerin %12'sinde yeme bağımlılığı saptanmıştır. Ergenlerin 74'ünde (%18,5) depresyon görülmüşken, yeme bağımlılığı ve depresyon 5 olguda (%10,4) birlikte görülmüştür (13).

Yeme bağımlılığı ile stres ve uyku kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırmak için Lübnan'da 644 üniversite öğrencisi üzerinde araştırma yapılmıştır. Çalışmada yeme bağımlılığını belirlemek için Yale Gıda Bağımlılığı Ölçeği (YFAS), uyku kalitesini belirlemek için ise Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PSQI) kullanılmıştır. Yeme bağımlılığı prevalansı %10,1 bulunmuştur. Tüm katılımcıların %56,5'inin uyku kalitesi kötüyken, yeme bağımlılığı görülen katılımcıların %81,2'sinin uyku kalitesinin kötü olduğu gösterilmiştir (14).

Klinisyenler, "bağımlılığı" bir beyin hastalığı olarak tanımlar, bu kısmen dopamin eksikliği hipotezi ile açıklanabilir. Bu hipoteze göre, bazı denekler dopamin eksikliğini telafi etmek için yüksek düzeyde ödüllendirici besinlerin aşırı tüketimi gibi anormal özlem davranışlarına maruz kalacaklardır (15,16).

İnsanların yaşadıkları ortamdaki hemen hemen her şey ödüllendirici olabilir. Bu nedenle ödüllendirici olan her şey bağımlılık yapma kapasitesi kazanabilmektedir. Buna göre yemek ve buna bağlı yeme davranışları, bağımlılığa neden olabilir (17). Bununla birlikte, bilim camiasında "besin bağımlılığı kavramı" ile ilgili halen devam eden bir tartışma vardır (18,19).

Bu tartışma yeme bağımlılığının maddeyle ilişkili bir bozukluk (besin bağımlılığı) veya maddeyle ilişkili olmayan bir bozukluk (yeme bağımlılığı) olarak değerlendirilebilmesi ile ilgilidir. Bu nedenle, bazı yazarlar insanların şeker, tuz, katkı maddeleri ve yüksek yağ içeriğine bağımlı olabileceğini bildirirken (19,20), diğerleri davranışsal bağımlılık bozukluğunun yeme sorunlarını daha iyi tanımladığını ileri sürmektedir (18,21). Son olarak, yeme bağımlılığının yaygın davranışların tıbbileştirilmesini arttıracak gereksiz bir terim olduğunu düşünen diğer araştırmacılar tarafından üçüncü bir pozisyon alınmıştır (22,23).

Yeme bağımlılığının alkol ve yasadışı uyuşturucu kullanımına benzer bir madde kullanım bozukluğu (24) ile karşıt olma-karşı gelme bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve obsesif-kompulsif bozukluğa benzer bir davranış bozukluğu şeklinde tanımları yapılmıştır. Oldukça lezzetli yiyeceklerin, striatum ve insuladaki dopaminerjik ödülle ilgili nöronları aktive ettikleri için bağımlılık yapıcı olduğu fikrini destekleyen literatür vardır (25,26).

Yale Gıda Bağımlılığı Ölçeği (YFAS) 2009 yılında, maddeyle ilişkili bağımlılık bozukluklarına yönelik tanı kriterlerinin aşırı besin alımına uygulanması yoluyla bağımlılık yaratan yemeyi operasyonel hale getirmek için geliştirilmiştir (27). YFAS bireylerden tatlılar, tuzlu atıştırmalıklar ve şekerli içecekler dahil olmak üzere aşırı işlenmiş besinlerin tüketimi bağlamında bu teşhis göstergelerinin varlığına ilişkin raporlama yapmalarını ister. YFAS iki puanlama seçeneği sunar: sürekli semptom sayımı (onaylanan semptomların sayısının toplanmasına dayalı olarak) ve maddeyle ilişkili bağımlılık bozukluklarının teşhis eşiğine dayanan yiyecek bağımlılığı tanısı olarak adlandırılır. Spesifik olarak, bu yiyecek bağımlılığı tanısı hafif (iki ila üç semptom), orta (dört ila beş semptom) ve şiddetli (altı veya daha fazla semptom) sürekliliğinde ortaya çıkar. Bu tanı için tekil bir semptoma gerek yoktur ancak klinik olarak anlamlı bir bozulma veya sıkıntının mevcut olması gerekir. YFAS ölçeğinin puanlaması her bir bağımlılık kriterine (tolerans, yoksunluk, klinik anlamlılık gibi) ait alt soruların puanlarının toplamı ile yapılmaktadır. Kriter puanı ≥ 1 ise kriter karşılanmakta, 15. veya 16. maddelerden en az birinin 1 puan olması ve semptom puanının ≥ 3 olması klinik anlamlılığa ulaşılmış, bu iki parametreden birinin karşılanmaması durumunda tanının olmadığı veya karşılanmadığı anlamına gelmektedir (28).

Yeme Bağımlılığı ve Mikrobiyota Arasındaki İlişki

Bağırsak mikrobiyotasının, konağın yeme davranışını değiştirmede bir payı olması beklenir. Farklı bakterilerin farklı beslenme ihtiyaçları vardır; örneğin Prevotella karbonhidratlarla beslenirken Bacteroides hayvansal proteinleri ve yağları tercih ediyor gibi görünmektedir. Alcock ve arkadaşları baskın mikrobiyotanın popülasyon çeşitliğinin, konakçıdaki besin alımını modüle ettiği, belirli bir seçici baskı uygulayarak pozitif bir

geri besleme döngüsüne yol açtığı ve muhtemelen belirli besin tercihlerine ve/veya kalıplarına yönlendirerek belirli bir seçiciliği sürdürdüğü hipotezini öne sürmektedir (29).

Örneğin yüksek yağlı diyet tüketimi bağırsak mikrobiyal bileşiminde değişikliklere neden olur ve bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini azaltır (30). Batı diyeti (BD) nin Bifidobakteriler ve Laktobasiller gibi faydalı bakterileri azalttığı bildirilmektedir (31). Yüksek yağlı bir diyetin fruktooligosakkaritler ile desteklenmesi, farelerde bifidobakteri miktarını eski haline getirmiştir (32). Ayrıca şekerden zengin bir beslenme Lactobacillus, Ruminococcaceae ve Lachnospiraceae organizmalarının bolluğunu azaltmıştır (33). Batı diyeti çoğunlukla hayvansal kökenli protein açısından da zengindir. Hayvansal protein bakımından zengin diyetlerin aynı zamanda Bacteroides, Alistipes ve Bilophila gibi safraya toleranslı bakterilerin düzeylerini de arttırdığı gösterilmiştir (34).

Sağlıksız olarak adlandırılan BD'nin aksine Akdeniz diyeti, yüksek oranda çoklu doymamış yağ asidi, meyve, sebze, ekmek, zeytin ve zeytinyağı, kabuklu yemiş ve yağlı tohum içermektedir (35). Akdeniz diyetinin pek çok bileşeni, bilişsel işlevler ve zihinsel sağlık ile ilişkilidir (36,37). Akdeniz diyeti bitki bazlı protein bakımından yüksektir. Bitkisel proteinler açısından zengin beslenmenin Bifidobacterium ve Lactobacillus organizmalarının bolluğunu arttırdığı, Bacteroides ve Clostridium perfringens organizmalarının ise sayısını azalttığı gösterilmiştir (38).

Klinik (74,75) ve pre-klinik çalışmalardan elde edilen veriler (76,77) bazı hipotezlere işaret etmektedir. Öncelikle bağırsak bakterilerinin hormonal üretim veya iştahı düzenleyen aktivite üzerindeki etkisi dikkate alınmalıdır. Enteroendokrin hücreler bakteriyel metabolitlere bağlanarak aktive olduklarında tokluk ve açlığı düzenleyen hormonların salgılanmasını değiştirirler. Bir diğer ilgili mekanizma ise memelilerin iştahını düzenleyen hormonlara benzer peptitlerin üretilmesidir. Bu peptitler, hormonu taklit edebilir veya iştah düzenlemesine müdahale eden bir otoimmün tepkiyi tetikleyebilir, bu da konağın mikrobiyal peptitlerle savaşmak için antikorlar üretmesine neden olur, ancak bunlar benzer oldukları için konağın kendi hormonal etkisini nötralize eder. Bu mekanizma özellikle yeme bozukluklarının patogeneğinde önemlidir (39).

Nörotransmitterler ve nöromodülatörler üreten bakteriler, doğrudan afferent aksonlar üzerinde etki eder veya bağırsak epitel hücreleriyle ve dolayısıyla merkezi sinir sistemine giden sinir sinyallerini değiştirmek için enterik sinir sistemiyle etkileşime girer (40). Örneğin Bifidobacterium ve Lactobacillus, beyin ağlarındaki inhibitör yolun geliştirilmesiyle γ -aminobütirik asit (GABA) üretebilirken, Lactobacillus ve Oscillibacter ise birlikte triptofan sentazın gen ekspresyonunu artırarak serotonin üretimini artırırlar (41,42).

Yeme bağımlılığı olan hastalarda besin kısıtlaması, bağırsak bakterileri için enerji substratın (tip, miktar ve süre) kullanılabilirliğini değiştirir ve farklı mikrobiyal profillere yol açar. Sınırlı besin seçimi, doğrudan seçici bir baskıdır; çünkü farklı bakteriler tercih ettikleri substratlara sahiptir; örneğin Roseburia ve Bacteroides, sırasıyla diyetdeki karbonhidratlara ve proteinlere duyarlıdır ve Bacteroideslerin oranı, kolona ulaşan diyet lifinin türüne bağlıdır (43).

Doğum Öncesi Etkiler

Çok sayıda çalışma bağırsak mikrobiyotasını beyin ve davranışta anahtar modülatör olarak göstermiş ve BBM eksenini aracılığıyla çift yönlü iletişimin konakçı metabolizması ve enerji homeostazisinin düzenlenmesi için ne kadar gerekli olduğunu açıklamıştır (4,44).

Ancak mikrobiyotanın "yeme bağımlılığı" gibi bağımlılıkla ilişkili davranışları nasıl etkileyebileceğini yanıtlamak için daha az çalışma yapılmıştır. Bugüne kadar yapılan araştırmalar tamamlanmamasına rağmen, artan kanıtlar mikrobiyota disbiyozunun bu uyumsuz alışkanlıkların gelişiminde nasıl rol oynadığını göstermektedir (45,46).

Erken yaşta farklı mikroorganizmalara, antibiyotiklere, diyet faktörlerine ve strese maruz kalma, bağırsak mikrobiyotasının göreceli bolluğunu ve zenginliğini şekillendirir, bağışıklık sistemini ve beyin gelişimini etkiler, MSS ile mikrobiyal iletişimi modüle eder ve uyumsuz BBM etkileşimlerini programlar ve bunların sonucunda anormal yeme davranışı tetiklenebilir (47,48).

Aslında yakın zamanda Dong ve ark. obezite ve yeme bağımlılığı olan kadınların, bu koşulları taşımayan kadınlara kıyasla farklı bir mikrobiyotaya sahip olduklarını bildirmişlerdir. 105 kadın üzerinde yapılan çalışmada obez kadınların %33,3'ünde yeme bağımlılığı görülmüşken, aşırı kilolu kadınlarda bu oran %5,3 bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analizde Bacteroides, Megamonas, Eubacterium ve Akkermansia'nın istatistiksel olarak yeme bağımlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dikkate değer bir şekilde, bu değişikliklerden bazıları, besin alımını düzenleyen diğer mekanizmalar bağlamında açıklanan fetal programlamaya benzer şekilde, doğum öncesi faktörlerin sonucu olabilir (49).

Farklı çalışmalar, hamilelik sırasında anne mikrobiyotasındaki değişikliklerin yenidoğan bağırsak mikrobiyomunu etkilediğini vurgulamaktadır (50,51). Anneye ait doğum öncesi faktörlerin bebeğin BBM ekseninin gelişimini etkilediği gösterilmiştir. Artan sayıda kanıt, doğum öncesi anne diyetinin yenidoğan bağırsak mikrobiyomunu etkilemede önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Örneğin, yapılan bir çalışmada hamilelik sırasında daha fazla süt ürünü tüketen annelerin bebeklerinin doğum sonrası mikrobiyomları incelenmiştir. 145 bebeğin bağırsak mikrobiyomunda Clostridium cinsinin üyelerinin daha bol olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde, annenin yüksek yağlı diyeti, neonatal bağırsak mikrobiyomunda Bacteroides cinsinin tükenmesiyle ilişkilendirilmiş ve bu durum 4-6 haftalık olana kadar devam etmiştir. Bu değişiklikler dolaylı olarak anne sütünün bileşimi üzerindeki anne diyetinin etkisinden veya doğrudan anne diyetinin fetal bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkilerinden kaynaklanıyor olabilir (52,53).

Muhtemelen gebelik döneminde anne beslenmesinin rolü en çok çalışılan faktör olmuştur. Hem klinik hem de pre-klinik çalışmalar anne beslenmesi, anne mikrobiyomu ve bebek mikrobiyomu arasında yakın bir ilişki olduğunu kanıtlamaktadır. Bu nedenle, hamilelik sırasında beslenme, annenin mikrobiyotasını modüle eder ve bu durum, disbiyozis nedeniyle bebeğin beyin gelişimi üzerinde olumsuz bir etkiye yol açabilir. Buna göre, anne mikrobiyomunu etkileyen tüm gebelik komplikasyonları, potansiyel olarak nörogelişimsel bozukluklara neden olabilir ve yavru davranışı üzerinde uzun süreli etkiler yaratabilir (54,55).

İlginçtir ki, Jašarević ve ark. stresli bir duruma bağlı olarak annenin vajinal mikrobiyotasının bileşimindeki değişikliklerin, yavrunun bağırsaklarını ve hipotalamusunu etkileyerek nöro-bozukluk riskini artırabileceğini göstermektedir (56).

Doğum Sonrası Etkiler

Bu doğum öncesi ve yenidoğan etkilerinin yanı sıra, mikrobiyota yaşamın erken dönemlerindeki değişikliklere karşı oldukça hassastır. Bu bağlamda emzirme veya mamayla besleme, bebeğin mikrobiyota kompozisyonunu farklı şekilde modüle ederek gelecekteki davranışlarda rol oynayabilir (57).

Liu ve ark.'nın gözlemlediği gibi emzirmenin erken beyin gelişimi ve bilişsel işlevlerle olumlu bir ilişkisi vardır. Yavru makaklarda gerçekleştirilen bu çalışmada yazarlar, kortikal alanların olgunlaşmasını teşvik eden anne sütüyle beslenen hayvanlar ile mamayla beslenen hayvanlar arasındaki önemli beyin yapısal farklılıklarını tanımlamaktadırlar (58).

Bebek bağırsak mikrobiyotası yaşamın erken dönemindeki beslenmeye duyarlıdır. İnsan anne sütü, bağırsak glikozit hidrolazları tarafından parçalanamayan veya bağırsak zarı taşıyıcıları yoluyla emilemeyen bir tür prebiyotik olan 200'den fazla farklı insan sütü oligosakkariti (HMO) içerir; bu da bunların birincil hedefinin bebeğin bağırsak mikrobiyotası olduğunu düşündürür. HMO'ların ince bağırsaktaki sınırlı biyoyararlanımı, gelişmekte olan bebek bağırsağı mikrobiyotasına, özellikle de bu şekerleri parçalayabilen Bifidobacterium'a etkili bir şekilde verilmesini sağlar. Yalnızca anne sütüyle beslenen bebeklerin, yalnızca mamayla beslenen bebeklere (yedi bebekten 154 dışkı örneği) göre daha çeşitli Bifidobacterium mikrobiyotası (yedi bebekten 175 dışkı örneği) gösterdiği bulunmuştur (59).

Her ne kadar yaygın olmasına rağmen, kombinasyonla beslenmenin (anne sütü ve mama) bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkisine ilişkin sınırlı veri mevcuttur (60). İlginçtir ki, çocuklar üzerinde yapılan araştırmalar emzirilen bireylerin yaşamlarında daha sağlıklı beslenme alışkanlıklarına sahip olduklarını da

göstermiştir (61,62). Bu dönemde mikrobiyom, stres tepkisi için HPA ekseninin programlanmasında önemli bir role sahiptir (11).

Farelerde anneden ayrılma gibi kronik erken yaşam stresi, anormal davranışları belirleyen bağırsak disbiyozuna yol açmaktadır (63). Bu anormal etkilere miyelinasyon ve beyin gelişimi süreçlerindeki bozulma aracılık ediyor olabilir, çünkü klinik öncesi modellerde gözlemlendiği gibi erken yaşam mikrobiyomu, her ikisi de uygun yeme davranışı için hayati önem taşıyan prefrontal korteksin miyelinizasyonu ve sinaps strial fonksiyonunda rol oynar (64). Ancak araştırmaların çoğu hayvan modellerinde yapıldığından, bu rahatsızlıkların yetişkinlikte yeme bozuklukları geliştirme riskini artırıp artırmayacağını çözmek için insan çalışmalarından daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Diyet

Erken yaşamdaki etkilere ek olarak disbiyozis, sosyal stresin yanı sıra diyet, toksinler, ilaçlar ve patojenler gibi yaşam boyunca diğer çevresel faktörlere maruz kalmanın bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Diyetteki baskın makrobesinlere bağlı olarak, mikrobiyotada farklı mikroorganizma türleri uyarılacaktır. Bu anlamda, yağ ve basit karbonhidratlardan zengin, lif düzeyi düşük olan BD, bağırsak mikrobiyotasının daha az çeşitliliğe sahip olmasına neden olur. Ayrıca Sonnenburg ve ark. farelerde, BD alımından sonra mikrobiyotanın bileşimindeki çeşitlilik kaybının birbirini takip eden birkaç nesil boyunca arttığını göstermiştir (65).

BD'nin neden olduğu "sağlıksız" bir mikrobiyota bileşimine olan bu değişim, beyin fonksiyonunu etkiler ve bağımlılık benzeri yeme davranışlarını tetikler. Hem insanlarda hem de hayvan modellerinde yürütülen çalışmalar, BD'ye özgü oldukça lezzetli gıdaların ve ultra işlenmiş gıdaların tüketiminin, bu uyumsuz alışkanlıkların gelişimi ile yakından ilişkili olduğunu doğrulamaktadır (66,67). Bu verilere dayanarak kısır döngü hipotezi öne sürülmüştür. Buna göre diyet, beyne sinyal göndererek iştahı modüle eden bağırsak mikrobiyotası için substrat sağlar ve son olarak MSS, belirli yiyeceklerin tercihine aracılık eder ve döngü bir kez daha başlar (68). Büyük miktarlarda tuz, şeker, yağ ve katkı maddeleri içeren ileri derecede işlenmiş besinler, gelişmiş dünyada giderek daha fazla erişilebilir hale gelmiştir (69).

Çocuklukta bu tür besinlere daha fazla maruz kalma, besin tercihlerini programlayabilir ve yetişkinlikte yeme bağımlılığı geliştirme riskini artırabilir. Aslında, bu tür yiyeceklerin, özellikle de yüksek düzeyde yağ ve şeker içeren yiyeceklerin aşırı tüketimi, beyindeki dopamin ve dopamin reseptörlerinin düzeylerinin azalması nedeniyle, tüketildiğinde yiyeceğin ödül eşiklerini azaltır ve dolayısıyla aynı doyum sağlaması için bu tür yiyeceklerin daha fazla alımına ihtiyaç duyulmasına yol açar. Ayrıca, bu tür besinlerin çocukluk çağından itibaren aralıksız pazarlanması, özellikle çocuklarda sağlıksız besinlerin kontrolsüz tüketiminin ve bu besinlere olan isteğin artmasına katkıda bulunmuştur (70,71).

Endotoksemi

Beyindeki değişiklikleri açıklamak için önerilen potansiyel mekanizmalardan biri "sızdıran bağırsak" olmuştur. Dengesiz bir bağırsak mikrobiyotası bağırsak geçirgenliğinde değişikliklere neden olur, dolayısıyla endotoksemi olarak bilinen mikrobiyal metabolitlerin GI kanalın lümeninden bitişik dokulara ve son olarak sistemik dolaşıma translokasyonunu artırır. Bu metabolitler beyne konakçı davranışını modüle etmesi için sinyal verebilir, bu da birçok MSS bozukluğunun neden bozulmuş bir bağırsak bariyeriyle bağlantılı olduğunu açıklayabilir. Dikkate değer bir şekilde, hasarlı bir bağırsak bariyeri, diğerlerinin yanı sıra BD ve stres gibi daha önce yorumlanan bazı faktörlerden kaynaklanmaktadır (72).

Sızdıran bir bağırsak ve aşırı miktarda inflamatuvar bakteriyel ürünün kombinasyonunun, Lipopolisakkaritlerin ve İnterlökin (IL)-1 β , IL-6 ve Tümör Nekroz Faktör (TNF) dahil pro-inflamatuvar sitokinlerin plazma seviyelerinin yükselmesine neden olduğu düşünülmektedir. Bu metabolik endotoksemi durumunun, tokluk hormonları Peptid YY(PYY), kolesistokinin ve serotoninin enteroendokrin salgılanmasını etkileyerek ve sırasıyla vagal aferentlerde ve hipotalamusta anoreksijenik peptit reseptörleri ve leptin reseptörlerinin ekspresyonunu azaltarak merkezi tokluk mekanizmalarını azalttığı gösterilmiştir (73).

Sonuç

Bağırsak mikrobiyotasının yeme davranışını düzenlemek için beyne nasıl sinyal gönderdiği son on yılda önemli araştırmaların konusu olmuştur ve bağırsak mikrobiyotasının konak metabolizmasında ve yeme davranışında çok önemli bir rol oynadığına şüphe yoktur. Bununla birlikte kanıtlar, mikrobiyotayı hedeflemenin, bağımlılık benzeri davranışlar gibi bazı zihinsel bozukluklar için umut verici bir tedavi seçeneği olabileceğini öne sürse de bugüne kadar mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenine ilişkin verilerin çoğunluğu, hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. Hayvan çalışmaları bazı moleküler mekanizmaların anlaşılmasında temeldir, ancak bu potansiyel klinik çıkarımlar klinik modellerde derinlemesine değerlendirilmelidir. Bu nedenle daha kesin sonuçlar elde etmek için daha fazla klinik çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Yeo GSH, Heisler L. Unraveling the brain regulation of appetite: Lessons from genetics. *Nat Neurosci* 2012; 15(10): 1343–1349.
2. Higgs S. Cognitive processing of food rewards. *Appetite* 2016; 104: 10–17.
3. Novelle MG, Diéguez C. Food Addiction and binge eating: Lessons learned from animal models. *Nutrients* 2018; 10: 71.
4. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev* 2019; 99(4): 1877–2013.
5. Cusotto S, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. The neuroendocrinology of the microbiota-gut-brain axis: a behavioural perspective. *Front Neuroendocr* 2018; 51: 80–101.
6. Morais LH, Schreiber HLT, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol* 2020; 19: 241–255.
7. Chahwan B, Kwan S, Isik A, et al. Gut feelings: a randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *J Affect Disord* 2019; 253: 317–26.
8. Bloemendaal M, Szopinska-Tokov J, Belzer C, et al. Probiotics-induced changes in gut microbial composition and its effects on cognitive performance after stress: exploratory analyses. *Transl Psychiatry* 2021; 11: 300.
9. Novelle MG, Diéguez C. Unravelling the role and mechanism of adipokine and gastrointestinal signals in animal models in the nonhomeostatic control of energy homeostasis: Implications for binge eating disorder. *Eur Eat Disord Rev* 2018; 26: 551–568.
10. Petrovich GD. Lateral hypothalamus as a motivation-cognition interface in the control of feeding behavior. *Front Syst Neurosci* 2018; 12: 14.
11. Novelle MG. Decoding the role of gut-microbiome in the food addiction paradigm. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(13): 6825.
12. Şanlıer N, Türközü D, Toka O. Body image, food addiction, depression, and body mass index in university students. *Ecology of Food and Nutrition* 2016; 55(6): 491-507.
13. Ahmed AY, Sayed AM, Mostafa KM, Abdelaziz EA. Food addiction relations to depression and anxiety in Egyptian adolescents. *Egyptian Pediatric Association Gazette* 2016; 64(4): 149-153.
14. Najem J, Saber M, Aoun C, et al. Prevalence of food addiction and association with stress, sleep quality and chronotype: A cross-sectional survey among university students. *Clin Nutr* 2020; 39(2): 533-539.
15. Eblum K, Thanos PK, Gold MS. Dopamine and glucose, obesity, and reward deficiency syndrome. *Front Psychol* 2014; 5: 919.
16. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *N Engl J Med* 2016; 374(4): 363–371.
17. Hauck C, Cook B, Ellrott T. Food addiction, eating addiction and eating disorders. *Proc Nutr Soc* 2020; 79: 103–112.
18. Hebebrand J, Albayrak Ö, Adan R, et al. “Eating addiction”, rather than “food addiction”, better captures addictive-like eating behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 47: 295–306.
19. Schulte EM, Avena NM, Gearhardt AN. Which foods may be addictive? The roles of processing, fat content, and glycemic load. *PLoS One* 2015; 10: e0117959.
20. Sarkar S, Kochhar KP, Khan NA. Fat addiction: psychological and physiological trajectory. *Nutrients* 2019; 11: 2785.
21. Ruddock HK, Christiansen P, Halford JCG, Hardman CA. The development and validation of the Addiction-like Eating Behaviour Scale. *Int J Obes* 2017; 41: 1710–1717.

22. Ziauddeen H, Fletcher PC. Is food addiction a valid and useful concept? *Obes Rev* 2012; 14: 19–28.
23. Finlayson G. Food addiction and obesity: unnecessary medicalization of hedonic overeating. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 493–498.
24. Meyyappan AC, Forth E, Wallace CJK, Milev R. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2020; 20(1): 299.
25. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? a changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms* 2019; 7(1):14.
26. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol* 2020; 11: 25.
27. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale. *Appetite* 2009; 52:430–436.
28. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
29. Alcock J, Maley C, Aktipis A. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bio Essays* 2014; 36(10): 940-949.
30. Beilharz JE, Kaakoush NO, Maniam J, Morris MJ. Cafeteria diet and probiotic therapy: cross talk among memory, neuroplasticity, serotonin receptors and gut microbiota in the rat. *Mol Psychiatry* 2018; 23(2): 351–536.
31. Araujo JR, Tomas J, Brenner C, Sansonetti PJ. Impact of high-fat diet on the intestinal microbiota and small intestinal physiology before and after the onset of obesity. *Biochimie* 2017; 141: 97–106.
32. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50(11): 2374–2383.
33. Beilharz JE, Kaakoush NO, Maniam J, Morris MJ. The effect of short-term exposure to energy-matched diets enriched in fat or sugar on memory, gut microbiota and markers of brain inflammation and plasticity. *Brain Behav Immun* 2016; 57: 304–313.
34. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559–563.
35. Chiva-Blanch G, Badimon L, Estruch R. Latest evidence of the effects of the Mediterranean diet in prevention of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16: 446.
36. Bersani FS, Biondi M, Coviello M, et al. Psychoeducational intervention focused on healthy living improves psychopathological severity and lifestyle quality in psychiatric patients: preliminary findings from a controlled study. *J Ment Health* 2017; 26(3): 271–275.
37. Opie RS, O'Neil A, Jacka FN, et al. A modified Mediterranean dietary intervention for adults with major depression: dietary protocol and feasibility data from the SMILES trial. *Nutr Neurosci* 2018; 21(7): 487-501.
38. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014; 6(263): 263ra158.
39. Raybould H. Gut chemosensing: interactions between gut endocrine cells and visceral afferents. *Auton Neurosci-Basic* 2010; 153(12): 41-46.
40. Lam Y, Maguire S, Palacios T. Are the gut bacteria telling us to eat or not to eat? Reviewing the role of gut microbiota in the etiology, disease progression and treatment of eating disorders. *Nutrients* 2017; 9: 602.
41. Patterson E, Ryan PM, Wiley N, et al. Gamma-aminobutyric acid-producing lactobacilli positively affect metabolism and depressive-like behaviour in a mouse model of metabolic syndrome. *Sci Rep* 2019; 9: 16323.
42. Busnelli M, Manzini S, Chiesa G. The gut microbiota affects host pathophysiology as an endocrine organ: A focus on cardiovascular disease. *Nutrients* 2019; 12: 79.
43. Chung WS, Walker AW, Louis P. Modulation of the human gut microbiota by dietary fibres occurs at the species level. *BMC Biol* 2016; 14: 3.
44. Fetissov SO. Role of the gut microbiota in host appetite control: Bacterial growth to animal feeding behaviour. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 11–25.
45. Gupta A, Osadchiy V, Mayer EA. Brain–gut–microbiome interactions in obesity and food addiction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17(11): 655-672.
46. Gonzalez-Santana A, Heijtz RD. Bacterial Peptidoglycans from Microbiota in Neurodevelopment and Behavior. *Trends Mol Med* 2020; 26: 729–743.
47. Cohen LJ, Cho JH, Gevers D, Chu H. Genetic factors and the intestinal microbiome guide development of microbe-based therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2019; 156(8): 2174–2189.
48. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, et al. Diet, gut microbiota, and obesity: Links with host genetics and epigenetics and potential applications. *Adv Nutr* 2019; 10 (Suppl 1): S17–S30.

49. Dong TS, Mayer EA, Osadchiy V, et al. A distinct brain-gut-microbiome profile exists for females with obesity and food addiction. *Obesity* 2020; 28: 1477–1486.
50. Molle RD, Bischoff AR, Portella AK, Silveira PP. The fetal programming of food preferences: Current clinical and experimental evidence. *J Dev Orig Health Dis* 2016; 7(3): 222–230.
51. Mirpuri J. Evidence for maternal diet-mediated effects on the offspring microbiome and immunity: Implications for public health initiatives. *Pediatr Res* 2021; 89: 301–306.
52. Lundgren SN, Madan JC, Emond JA, et al. Maternal diet during pregnancy is related with the infant stool microbiome in a delivery mode-dependent manner. *Microbiome* 2018; 6: 109.
53. Bhagavata Srinivasan SP, Raipuria M, Bahari H, et al. Impacts of diet and exercise on maternal gut microbiota are transferred to offspring. *Front Endocrinol* 2018; 9: 716.
54. Yao Y, Cai X, Chen C, et al. The role of microbiomes in pregnant women and offspring: research progress of recent years. *Front Pharmacol* 2020; 11: 643.
55. Al Rubaye H, Adamson CC, Jadavji NM. The role of maternal diet on offspring gut microbiota development: a review. *J Neurosci Res* 2021; 99: 284–293.
56. Jašarević E, Howard CD, Morrison K, et al. The maternal vaginal microbiome partially mediates the effects of prenatal stress on offspring gut and hypothalamus. *Nat Neurosci* 2018; 21: 1061–1071.
57. Gabbianelli R, Bordonì L, Morano S, et al. Nutri-epigenetics and gut microbiota: how birth care, bonding and breastfeeding can influence and be influenced? *Int J Mol Sci* 2020; 21: 5032.
58. Liu Z, Neuringer M, Erdman JW Jr, et al. The effects of breastfeeding versus formula-feeding on cerebral cortex maturation in infant rhesus macaques. *Neuro Image* 2019; 184: 372–385.
59. Roger LC, Costabile A, Holland DT, et al. Examination of faecal Bifidobacterium populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life. *Microbiology (Reading)* 2010; 156(Pt 11): 3329–3341.
60. O'Sullivan A, Farver M, Smilowitz JT. The influence of early infant-feeding practices on the intestinal microbiome and body composition in infants. *Nutr Metab Insights* 2015; 8(Suppl 1): 1–9.
61. Schwartz C, Scholtens PA, Lalanne A, et al. Development of healthy eating habits early in life. Review of recent evidence and selected guidelines. *Appetite* 2011; 57(3):796–807.
62. Forestell CA. Flavor perception and preference development in human infants. *Ann Nutr Metab* 2017; 70(3): 17–25.
63. De Palma G, Blennerhassett P, Lu J, et al. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nat Commun* 2015; 6: 7735.
64. Hoban AE, Stilling RM, Ryan F, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry* 2016; 6: e774.
65. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 2016; 529(7585): 212–215.
66. Teasdale SB, Burrows TL, Hayes T, et al. Dietary intake, food addiction and nutrition knowledge in young people with mental illness. *Nutr Diet* 2020; 77: 315–322.
67. Ayton A, Ibrahim A, Dugan J, et al. Ultra-processed foods and binge eating: A retrospective observational study. *Nutrition* 2021; 84: 111023.
68. López-Taboada I, González-Pardo H, Conejo NM. Western diet: implications for brain function and behavior. *Front Psychol* 2020; 11: 564413.
69. Monteiro CA, Moubarac JC, Levy RB, et al. Household availability of ultra-processed foods and obesity in nineteen European countries. *Public Health Nutr* 2018; 21(1): 18–26.
70. Hall KD. Did the food environment cause the obesity epidemic? *Obesity* 2018; 26(1): 11–13.
71. Nunes-Neto PR, Köhler CA, Schuch FB, et al. Food addiction: prevalence, psychopathological correlates and associations with quality of life in a large sample. *J Psychiatr Res* 2018; 96: 145–152.
72. Grochowska M, Laskus T, Radkowski M. Gut microbiota in neurological disorders. *Arch Immunol Ther Exp* 2019; 67: 375–383.
73. Larraufie P, Dore J, Lapaque N, Blottiere HM. TLR ligands and butyrate increase Pyy expression through two distinct but inter-regulated pathways. *Cell Microbiol* 2017; 19: e12648.
74. Vandeputte D, Kathagen G, D'hoë K, Vieira-Silva S, et al. Quantitative microbiome profiling links gut community variation to microbial load. *Nature* 2017;551(7681):507–511.
75. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut* 2015; 64(11): 1744–1754.
76. Arora T, Loo RL, Anastasovska J, Gibson GR, et al. Differential effects of two fermentable carbohydrates on central appetite regulation and body composition. *PLoS One* 2012; 7(8): e43263.

77. Queipo-Ortuño MI, Seoane LM, Murri M, et al. Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. PloS One 2013; 8(5): e65465.

Yazar Katkıları: Tüm yazarlar ICMJE'in bir yazarda bulunmasını önerdiği tüm ölçütleri karşılamışlardır
Etik Onay: Bu çalışma için ilgili Etik Kurul onayına gerek yoktur.
Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.
Author Contributions: All authors met criteria recommended by ICMJE for being an author
Ethical Approval: Ethical approval was not required for this study.
Peer-review: Externally peer-reviewed.
Conflict of Interest: The authors have declared that there is no conflict of interest.
Financial Disclosure: Authors declared no financialsupport

Ek-1. İncelenen makalelere yönelik künye bilgileri

Yazarlar	Yıl	Çalışma	Yayınlandığı yer
Akdeniz E.	2019	Sigara bağımlılığı sağlığa etkileri ve sigara bırakmada kullanılan Transteoretik modeli.	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2(3), 11-25.
Akgül G, Atalan- Ergin D, Uzunpınar S.	2021	Üstün yetenekli ergenlerde problemler internet kullanımı ve siber zorbalık: Drama temelli bir müdahale programının etkililiği.	Yaratıcı Drama Dergisi, 16(2), 167-190.
Akkuş D, Eker F, Karaca A, Kapisız Ö, Açıkgoz F.	2016	Lise gençlerinde ekran eğitimi programı madde bağımlılığını önlemede etkili bir model olabilir mi?	Psikiyatri Hemşireliği Dergisi, 7(1), 34-44.
Aktan O, Yılmaz M, Yılmaz M.	2018	Ortaokullarda uygulanan bağımlılıkla mücadele programının etkililiğinin değerlendirilmesine yönelik yönetici, öğretmen ve veli görüşleri.	ADDICTA: The Turkish Journal on Addictions, 5(4), 637-664.
Arıcı Doğan D, Döğher SS.	2023	Annelerin dijital ebeveynlik tutumları ile aile- çocuk internet bağımlılığı arasındaki ilişkinin incelenmesi.	International Journal of Social Sciences and Education Research, 9(1), 1-14.
Ayas S, Hatipoğlu Sümer Z.	2021	Bireysel psikoloji (Adler yaklaşımı) temelli internet bağımlılığını önleme çalışmaları: Okullarda sosyal ilgi uygulamalarının önemi.	Okul Psikolojik Danışmanlığı Dergisi, 4(2), 1-22.
Aydın B, Seferoğlu S.S	2023	Dijital bağımlılıkla mücadele için bir öneri: Disiplinler arası işbirlikli müdahale programı (DAİMM).	Uluslararası Türk Eğitim Bilimleri Dergisi, 11(20), 202-253.
Baştürk Akça E, Sayımer İ, Balaban Salı J, Başak B.E.	2014	Okulda siber zorbalığın nedenleri, türleri ve medya okuryazarlığı eğitiminin önleyici çalışmalarındaki yeri.	Elektronik Mesleki Gelişim ve Araştırmaları Dergisi, 21(Özel Sayı), 17-30.
Berber Çelik Ç.	2016	İnternet bağımlılığı eğilimini azaltmada eğitsel bir müdahale	ADDICTA: The Turkish Journal on Addictions, 3(3), 365-386.
Bulut T, Yeşilkayalı E.	2020	Çocuk ve gençlerde madde bağımlılığının önlenmesine yönelik programların incelenmesi	Sosyal Çalışma Dergisi, 4(1), 27-32.
Danışmaz Sevin M, Erbay E.	2021	Eroin arkadaşlığı: Çevresi içerisinde birey perspektifi ile madde bağımlılarının yaşam deneyimleri.	Bağımlılık Dergisi, 22(1), 65-75.
Demirdel E, Aşkın BG, Çıtlak B, Zorlu FZ	2021	Madde bağımlılığı tedavisinde eğzersiz.	Türkiye Sağlık Araştırmaları Dergisi, 2(2), 51-62.
Ekşi F, Ümmet D.	2013	Bir kişiler arası iletişim problemi olarak internet bağımlılığı ve siber zorbalık: Psikolojik danışma açısından değerlendirilmesi.	Değerler Eğitimi Dergisi, 11(25), 91-115.
Ertemel AV, Aydın G.	2018	Dijital ekonomide teknoloji bağımlılığı ve çözüm önerileri.	ADDICTA: The Turkish Journal on Addictions, 5(4), 665-690.
Gümüş Doğan D, Ulukol B.	2010	Ergenlerin sigara içmesini etkileyen faktörler ve sigara karşıtı iki eğitim modelinin etkililiği.	Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi, 17(3), 179-185.
Gürsu O, Özçelik MF.	2022	Ergenlik döneminde dijital oyun bağımlılığı ve dindarlık ilişkisi.	Çukurova Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi, 22(1), 199-216.
Işık A.	2018	Türkiye’de madde bağımlılığıyla mücadelede bir sosyal politika uygulaması olarak okul sosyal hizmetinin önemi	Toplum ve Sosyal Hizmet, 29(1), 208-228.
İkiz F, Çinkı E, Sarıkaya Ö.	2020	Ergenlerde bilişsel davranışçı terapi uygulamalarının etkililiğinin ve yöntemlerinin sistematik gözden geçirilmesi	Turkish Studies, 15(6), 4277-4296.
İşmen Gazioglu E, Canel AN.	2018	UNODC "Madde Bağımlılığını Önlemede Aile Becerileri Eğitimi Programları Uygulama Rehberi" nin Türkiye'nin ihtiyaçları açısından incelenmesi.	ADDICTA: The Turkish Journal on Addictions, 5(3), 365-403.
Karadağ YE, Noyan CO.	2023	Teknoloji bağımlılığını önlemeye yönelik psikoeğitim programının 8. Sınıf öğrencileri üzerindeki etkisi.	Bağımlılık Dergisi, 24(1), 43-52.
Karataş Z.	2021	Madde bağımlılığının nedenlerine, sosyal tedavi ve rehabilitasyonuna ilişkin görüşlerin odak grup yöntemiyle belirlenmesi.	Türkiye Sosyal Araştırmalar Dergisi, 25(1), 67-94.

Kavurucu Ö, Küçük L.	2021	Çağın gelişen sorunu siber zorbalık: Çocuk ve ergenlerde siber zorbalığı önleme.	Medical Research Reports, 4(3), 50-56.
Meral B, Çağlar S.	2021	Siber zorbalık: Çocuklarda zorbalığın yeni dönemi ve hemşirelik yaklaşımları.	Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi, 14(3), 261-267.
Nalbantoğlu İ, Tuncay T.	2023	Madde bağımlılarının ve ailelerinin bağımlılıkla mücadele deneyimlerinin incelenmesi.	Bağımlılık Dergisi, 24(2), 207-226.
Nazlıgül MD, Baş S, Akyüz Z, Yorulmaz O	2018	İnternette oyun oynama bozukluğu ve tedavi yaklaşımları.	ADDICTA: The Turkish Journal on Addictions, 5(1), 13-35.
Özbay Y, Yılmaz S, Büyükoztürk Ş, Aliyev R, Tomar İH, Eşici H, Yancar C, Akyılmaz FD.	2018	Madde bağımlılığı: Temiz bir yaşam için bireyin güçlendirilmesi.	ADDICTA: The Turkish Journal on Addictions, 5(1), 81-130.
Özbay Y, Büyükoztürk Ş, Tomar İH, Esici H, Aliyev R, Yancar C, Kumaz Z	2019	Bağımlılıkla mücadelede koruyucu ve önleyici faktörlerin incelenmesi: Yaşam becerilerinin rolü.	ADDICTA: The Turkish Journal on Addictions, 6(3), 907-961.
Şarlak D, Öztürk E.	2021	Psikodrama temelli müdahale programları: Sistematik bir değerlendirme.	Karya Journal of Health Science, 2(1), 21-29.
Şentürk H.	2021	Dijital oyun bağımlılığını önlemeye yönelik uygulanan programlar.	Uluslararası Psikososyal Eğitim Araştırmaları Dergisi, 1(1), 41-56.
Tınışkan M, Çetin YA, Onnar N, Cömert İT.	2015	Madde bağımlılığında nüksü önlemede bilinçli farkındalığın önemi: Bir derleme çalışması.	ADDICTA: The Turkish Journal on Addictions, 2(2), 123-142.
Uludaşdemir D, Küçük S.	2021	Siber zorbalığın önlenmesinde önemli bir kavram: Dijital ebeveynlik ve pediatri hemşireliği.	Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi, 4(3), 54-70.
Yavuz O, Erden Çınar S.	2023	Ergenlerde internette oyun bağımlılığı düzeyi ve algılanan sosyal destek arasındaki ilişkide oyun süresinin ve işlevsel olmayan inanışın aracı rolü.	Bağımlılık Dergisi, 23(1), 52-60.
Yıldırım O.	2022	Ergenlere yönelik geliştirilen nomofobi farkındalığı psikoeğitim programının etkililiği.	Bayburt Eğitim Fakültesi Dergisi, 17(34), 625-641.
Yoldaş C, Demircioğlu H.	2019	Çocuk ve ergenlik döneminde psikososyal risk faktörleri ve koruyucu unsurlar.	ASHD, 18(1), 40-48.
Yoldaş C, Demircioğlu H.	2020	Madde kullanımı ve bağımlılığını önlemeye yönelik psikoeğitim programlarının etkililiği.	Bağımlılık Dergisi, 21(1), 72-91.
Yüncü Z, Aydın R, Aydın C, Özbaran B, Köse S.	2016	Aile desteği ya da denetimli serbestlik kararı sonucu tedavi merkezine başvuran madde kullanım bozukluğu olan ergenlerin klinik, sosyodemografik farklılıklarının belirlenmesi ve denetimli serbestlik olgularında ayıklığı sağlamada öngörücü faktörlerin belirlenmesi.	Nöropsikiyatri Arşivi, 53, 130-135.

Ek 2. İncelenen tezlere yönelik künye bilgileri

Yazar	Yıl	Çalışma	Tez türü	Enstitü Bilgileri
Akyüz A.	2019	Empati yönelimli siber zorbalık psikoeğitim programının lise 9. ve 10. Sınıf öğrencilerinin siber zorbalık düzeylerine etkisi.	Yüksek lisans tezi	Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
Alagöz N.	2019	Ortaöğretim öğrencilerinin fiziksel aktivite düzeyleri ile internet ve oyun bağımlılığı ilişkisi.	Yüksek lisans tezi	İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
Altundağ Y.	2018	Lise rehber öğretmenlerine yönelik tüm okul yaklaşımına dayalı sanal zorba farkındalığı ve sanal zorbalıkla başa çıkma stratejilerini kazandırma programının etkililiği.	Doktora tezi	Sakarya Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
Arar M.	2018	İnternet bağımlılığı ile başa çıkma psikoeğitim programının lise 10. Sınıflarda internet kullanımına etkisi.	Yüksek lisans tezi	European University of Lefke, Yurtdışı Enstitüsü, Girne.
Ateş K.	2018	Madde bağımlılarının sosyal rehabilitasyonunda yerel yönetimlerin rolü: Bursa örneği.	Yüksek lisans tezi	Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.
Ayar N.	2010	Okul güvenliği sorununa farklı bir yaklaşım: Okul polisi uygulaması.	Yüksek lisans tezi	Sakarya Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Sakarya.
Aydil Ö.	2020	Ergenlerde düzenli bir sosyal aktivitenin ve algılanan sosyal destek düzeyinin internet bağımlılığı ile ilişkisinin incelenmesi.	Yüksek lisans tezi	İstanbul Gelişim Üniversitesi Lisansüstü Gelişim Enstitüsü, İstanbul.
Baba Kaya H.	2018	Bireysel egzersiz programının ve neuro-feedback uygulamalarını oyun bağımlılığı, kişilik özellikleri, psikolojik belirtiler ve beyin dalgaları üzerine etkisi.	Doktora tezi	Sakarya Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
Bağatarhan T.	2020	Lise öğrencilerinde internet bağımlılığını önlemeye yönelik bilişsel- davranışçı yaklaşıma dayalı psikoeğitim programlarının geliştirilmesi ve etkililiğinin değerlendirilmesi.	Doktora tezi	Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
Başıyigit P.	2021	Madde bağımlılarının maddeyi bırakma sürecinde dini tutum ve davranışları üzerine sosyolojik bir araştırma: Bursa Gadem örneği.	Yüksek lisans tezi	Bursa Uludağ Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Bursa.
Biçer U.	2016	Sosyal beceri eğitiminin ortaokul öğrencilerindeki internet bağımlılığı düzeyine etkisi.	Yüksek lisans tezi	Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Adana.
Bostancıoğlu B.	2018	Resim sanat terapisinin madde bağımlı gençlerin sosyal uyumlarına etkisi.	Doktora tezi	Yıldız Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
Çakırbilgiç B.	2023	Öz kontrol odaklı psikoeğitim programının dijital oyun bağımlılığı ve dürtüsellik üzerine etkisi: Deneysel bir çalışma.	Yüksek lisans tezi	Necmettin Erbakan Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Konya.
Çetin M.	2023	Sigara bağımlılığına karşı geliştirilen eğitim yazılımının lise öğrencilerinin bilgi düzeylerine ve olumlu duygu gelişimine etkisi.	Yüksek lisans tezi	Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Adana.
Ekici F.	2022	Fiziksel aktivite içerikli eğitimsel oyunların dijital oyun bağımlılığına etkisi ve ebeveyn görüşleri.	Yüksek lisans tezi	Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Niğde.
Ergülşen- Başlar G.	2022	Yeni medya okuryazarlık düzeyinin siber zorbalık ve siber mağduriyet davranışı üzerindeki rolü.	Doktora tezi	Ege Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İzmir.
Evcin U.	2015	Önleme stratejileri perspektifinden madde kullanımı ve okul temelli örnek bir uygulama: Yaşam becerileri eğitim programı.	Doktora tezi	İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü, İstanbul.
Güme S.	2022	İnternet bağımlılığını önlemeye yönelik bir model önerisi.	Doktora tezi	Yıldız Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
Günler H.	2023	Annelele yürütülen grup çalışmasının ergenlerin internette	Yüksek lisans tezi	Maltepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.

		oyun oynama sorunlarına, özel iyi oluşlarına ve anneleri ile ilişkilerine etkisinin incelenmesi.		
Kacar D.	2020	Geleneksel çocuk oyunlarının internet bağımlılığı sosyal beceri ve stres düzeyine etkisi	Yüksek lisans tezi	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
Karaca HN.	2023	Lise öğrencilerinin dini inançları ile madde bağımlılığından korunma öz yeterlilikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.	Yüksek lisans tezi	İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
Keleş A.	2023	Sosyal temelli destek eğitim programının şiddet içerikli dijital oyunlar oynayan ergenlerin saldırganlık davranışına etkisi.	Yüksek lisans tezi	KTO Karatay Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Konya.
Koçak Uyaroglu A.	2017	Ergenlere yönelik güçlendirme programının madde bağımlılığından korunmada öz yeterlik, benlik algısı ve atılganlık düzeylerine etkisi.	Doktora tezi	Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
Korkmaz K.	2018	Bilişsel davranışçı temelli siber zorbalık önleme programının etkisi.	Yüksek lisans tezi	Gaziantep Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.
Özbay A.	2017	Sanal zorbalığa maruz kalan ergenlerin çözüm odaklı kısa süreli terapi yönelimli psikoeğitim programının psikolojik belirtiler ve sanal mağduriyete etkisi.	Yüksek lisans tezi	Sakarya Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
Özer İÖ.	2019	Öznel iyi oluşu artırma programının, zararlı alışkanlıkları olan ergenlerin öznel ve psikolojik iyi oluşları üzerine etkisi.	Yüksek lisans tezi	Uludağ Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
Pamuk M	2017	Ergenlerde akıllı cep telefonunun problemli kullanımını azaltmaya yönelik bir psikoeğitim programının etkililiğinin incelenmesi.	Doktora tezi	İnönü Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
Peker A.	2013	İnsani değerler yönelimli psikoeğitim programının problemli internet kullanımı ve siber zorbalık üzerindeki etkisi	Doktora tezi	Sakarya Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
Sarı S.	2019	10-12 yaş aralığındaki çocuklarda rekreatif amaçlı yapılan sporun internet bağımlılığı, iyimserlik ve iletişim becerileri üzerindeki etkisi. (Kocaeli Büyükşehir Belediyesi spor okulları örneği).	Yüksek lisans tezi	Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli.
Sözbilir A.	2019	Açık hava etkinliklerinin dijital bağımlılık düzeyine etkisinin incelenmesi	Yüksek lisans tezi	Marmara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
Şen AS.	2015	Ergenlerin sahip oldukları değerler ile gelecek beklentileri ve madde bağımlılığından korunma öz yeterliliği arasındaki yordayıcı ilişkiler.	Yüksek lisans tezi	Necmettin Erbakan Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Konya.
Şengü Tan H.	2020	Siber zorbalık eğitiminde durumlu öğrenme yönteminin uygulanması.	Yüksek lisans tezi	Gazi Üniversitesi Bilişim Enstitüsü, Ankara.
Tanrıku T.	2013	Siber zorbalıkla ilgili değişkenlerin incelenmesi ve gerçeklik terapisi yönelimli bir müdahale programının siber zorba davranışlar üzerindeki etkisi.	Doktora tezi	Sakarya Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
Taş İ.	2015	Psikolojik belirtileri azaltmaya yönelik psikoeğitim programının ergenlerde internet bağımlılığına etkisi.	Doktora tezi	Sakarya Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
Tunçbilek M.	2018	Spor tesislerinden yararlanan 15-18 yaş arası öğrencilerin madde bağımlılığından korunmada öz yeterliliğinin araştırılması (Keçiören Belediyesi örneği).	Yüksek lisans tezi	Bartın Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Bartın.
Uludaşdemir D.	2021	Sağlığı geliştirme modeline temellendirilmiş web tabanlı siber zorbalık eğitimi ile siber zorba	Doktora tezi	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

		adolesan ve ebeveynlerinde farkındalık oluşturma.		
Üçüncü T.	2022	İlköğretim (2. Kademe) öğrencilerinin madde bağımlılığı ile mücadelesinde okul sosyal hizmetinin önemi.	Yüksek lisans tezi	Gümüşhane Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Gümüşhane.
Yıldız MO.	2018	Belediye madde bağımlılığı merkezlerinin çalışmalarının değerlendirilmesi	Yüksek lisans tezi	Başkent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.
Yılmış G.	2019	İnternet ve tütün bağımlılığını önlemede "Türkiye Bağımlılıkla Mücadele Eğitimi" nin ilköğretim 3. ve 4. Sınıf öğrencileri üzerindeki etkisi.	Yüksek lisans tezi	Trakya Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Trakya.
Yumru H.	2020	Erken ergenlik dönemindeki çocuklarda internet bağımlılığını önlemede oyun temelli programın etkisi.	Yüksek lisans tezi	Karamanoğlu Mehmet Bey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Karaman.