

## Gıda Emülgatörleri İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları İçin Risk Olabilir mi?

### *Can Food Emulsifiers be a Risk for Inflammatory Bowel Disease?*

Cansu Bekar<sup>1</sup>, Aylin Ayaz<sup>2</sup>

Geliş tarihi/Received: 30.11.2022 • Kabul tarihi/Accepted: 10.04.2023

#### ÖZET

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), son on yılda prevalansı artan, patogenezi henüz kesinleşmemiş, kronik inflamatuvar hastalıklardır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde Batı tarzı beslenmenin artışıyla ilişkili olarak prevalansın arttığı düşünülmektedir. Batı tarzı beslenme, yüksek miktarda protein, doymuş yağ, şeker, ultra işlenmiş besinler ve gıda katkı maddelerini içerirken; düşük miktarda sebze, meyve ve posa tüketimini içermektedir. Gıda katkı maddelerinden, emülgatörler ve kıvam artırıcıların intestinal mukozal bariyer fonksiyonunu bozarak, bağırsak mikrobiyotasının fonksiyonel karakteristiğini değiştirerek ve mukozal inflamasyona neden olarak sağlık üzerine etkileri olabileceği belirtilmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında emülgatörlerin diyetten çıkarılmasının, hastalığın seyrini olumlu etkileyebileceği bildirilmiştir. Bu derleme yazıda, gıda emülgatörlerinin intestinal sağlık üzerine etkilerinin mekanizması ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları üzerindeki rolü incelenmiştir.

*Anahtar kelimeler: Gıda emülgatörleri, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, intestinal inflamasyon, mikrobiyota*

#### ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases are chronic inflammatory diseases whose prevalence has increased in the last decade, the pathogenesis of which has not yet been determined. It is thought that the prevalence is increasing in relation to the increase in Western-style diet, especially in developing countries. While the Western-style diet contains high amounts of protein, saturated fat, sugar, ultra-processed foods and food additives, it includes low consumption of vegetables, fruits and fibre. It has been reported that food additives such as emulsifiers and thickeners may have adverse health effects by disrupting the intestinal mucosal barrier function, changing the functional characteristics of the intestinal microbiota and causing mucosal inflammation. It has been reported that the removal of emulsifiers from the diet in patients with inflammatory bowel disease may positively affect the course of the disease. In this review article, the mechanism of the effects of food emulsifiers on intestinal health and their role in inflammatory bowel diseases were examined.

*Keywords: Food emulsifiers, inflammatory bowel disease, intestinal inflammation, microbiota*

1. **İletişim/Correspondence:** Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Burdur, Türkiye  
E-posta: cansubekar@mehmetakif.edu.tr • <https://orcid.org/0000-0001-6271-3936>

2. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0002-3543-7881>

## GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), ülseratif kolit ve Crohn hastalığını içeren gastrointestinal kanalda inflamasyona neden olan kronik, heterojen hastalıklardır (1). Son 10 yılda inflamatuvar bağırsak hastalıkları prevalansının artmasıyla, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Batı ülkelerinde yüksek, ancak stabil bir prevalans devam ederken, özellikle gelişmekte olan ülkelerde Batı tarzı beslenmeye paralel olarak prevalansın arttığı bildirilmiştir (2). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında intestinal mikrofloranın önemi, özellikle Crohn hastalığında iyi bilinmektedir. Bu hastalıkta kronik intestinal inflamasyon, genellikle maksimum bağırsak mikroflora konsantrasyonuna sahip bölge olan, terminal ileum ve kolonda görülmektedir (3). Crohn hastalığı, ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi etkilerken, ülseratif kolit çoğunlukla kolonik mukozayı etkilemektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının etiyojisi tam olarak kesinleşmemiş olsa da genetiğin, immün yanıtın, çevresel faktörlerin ve bağırsak mikrobiyotasının hastalığın patogeneğinde birlikte rol aldığı düşünülmektedir (1).

Batı tarzı beslenme, yüksek miktarda protein, doymuş yağ, şeker, ultra işlenmiş besinler ve gıda katkı maddelerini içerirken; düşük miktarda sebze, meyve ve posa tüketimini içermektedir. Batı tarzı beslenme intestinal mikrobiyotanın inflamatuvar yönde değişmesine neden olmaktadır (4). Proteinler, lipitler ve karbonhidratların yanı sıra, mikropartiküller, emülgatörler ve kıvam artırıcılar gibi gıda katkı maddeleri de bağırsak mikrobiyotasında ve intestinal geçirgenlikte değişikliğe, böylece intestinal inflamasyona neden olabilmektedir (5). Robert et al. (6) ülkeler seviyesinde yaptıkları ekolojik analizde Avrupa, Kuzey Amerika ve Japonya'da yağ miktarından bağımsız olarak, diyetle emülgatör alımı ile Crohn hastalığı insidansı arasında güçlü pozitif korelasyon olduğunu, ayrıca olası emülgatör içeren fast-food besinler ve margarin tüketiminin Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gelişimiyle pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Bu derlemenin amacı gıda katkı maddelerinden biri olan emülgatörlerin, intestinal sağlık ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları üzerine etkisini araştıran çalışmaların incelenmesidir.

## Gıda Emülgatörleri

Emülgatörler, bir gıdada iki veya daha fazla fazın homojen emülsiyonunu oluşturan veya koruyan, gıdaların lezzetini değiştirmek, dokusunu, stabilitesini verafömrünü iyileştirmek için gıda işlemede kullanılan bir gıda katkı maddesi sınıfıdır (7). Emülgatörler; düşük molekül ağırlıklı emülgatörler (surfaktanlar), amfifilik biyopolimerler ve katı parçacıklar olarak üç temel kategoriye ayrılmaktadır (8). Karboksimetil selüloz (CMC), karragenan, pektin, guar gam, aljinik asit, gam arabik ve modifiye nişasta gibi bileşikler hem emülgatör hem de kıvam artırıcı olarak kullanılmaktadır (9). Emülgatörler ve benzer katkı maddelerinin her birinin kimyasal özelliklerine göre farklı metabolizmaları bulunmaktadır. Surfaktanların tamamı yağ asiti non-polar kısım ve hidrofilik baş kısmı içermektedir. Fosfatidilkolin (lesitin), intestinal hidrolizden sonra intakt veya lizofosfatidilkolin veya kolin olarak absorbe edilmektedir. Lesitin bir kısmı koline hidrolize olmakta ve bağırsak bakterileri tarafından metabolize edilerek trimetilamin üretilmektedir. Amfifilik biyopolimerler proteolitik enzimlerle sindirilip emilmektedir. Kıvam artırıcı ve jelleştirici ajanlar, çoğunlukla nişasta olmayan polisakkaritler olup, sindirilmeden kolona ulaşarak burada fermente olabilmektedir (10). Temel gıda katkı maddesi emülgatörleri lesitin (E322), yağ asitlerinin mono- ve digliseritleri (E471), guar gam (E412), ksantan gam (E415), karragenan (E407), selülozlar (E460-E469) ve polisorbattar (E432-E436)'dır (11). Avrupa'da en çok kullanılan emülgatörlerin lesitin, yağ asitlerinin mono- ve digliseritleri, guar gam, ksantan gam, karragenan ve CMC gibi selülozlar olduğu bildirilmiştir. Emülgatörler çikolatalar, dondurma, margarin, şekerlemeler, mayonez, aromalı sütler, dondurulmuş tatlılar, soğuk kahve ve krema gibi gıdalarda kullanılmaktadır (12).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority-EFSA)'nin yükselen riskler teknik raporuna göre, "gıda emülgatörleri, bağırsak mikrobiyomu ve uzun dönem sağlık etkileri" araştırılması gereken bir konu olarak tanımlanmıştır (13). Emülgatörler ve kıvam artırıcıların intestinal mukozal bariyer fonksiyonunu bozarak, bağırsak mikrobiyotasının fonksiyonel karakteristiğini değiştirerek ve mukozal inflamasyona neden olarak sağlık üzerine etkileri olabileceği bildirilmiştir (10).

### Gıda Emülgatörlerinin Mikrobiyota Üzerine Etkisi

Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, genetik olarak duyarlı konakçılarda inflamatuvar bağırsak hastalıklarının başlamasına yol açan bozulmuş mukozal bağışıklık yanıtına ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olabilmekte ve bu durum da inflamatuvar bağırsak hastalıklarında görülen inflamasyona katkıda bulunmaktadır. Günümüzde bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi yoluyla immün homeostazın geri kazanılması, İBH hastalarını tedavi etmede değerli bir terapötik yaklaşım olarak kabul edilmektedir (14).

Emülgatörlerin mikrobiyota üzerindeki etkisi, inflamasyona neden olan temel mekanizma olarak tanımlanmıştır (11). Yapılan bir in vitro çalışmada, soya lesitini, karboksimetilsellüloz (carboxymethylcellulose-CMC) ve polisorbitat-80 (P80)'in fekal mikrobiyota kompozisyonunu, patojen bakteri konsantrasyonunda artışa ve kısa zincirli yağ asidi kompozisyonunu daha yüksek propiyonat ve daha düşük bütirat üretimine neden olacak şekilde değiştirdiği bildirilmiştir. Çalışma sonucunda gıda emülgatörlerinin bağırsak mikrobiyotasını önemli derecede etkileyebileceği ve bunun, emülgatörün türünden daha çok emülsifiye edici güçleriyle orantılı olduğu belirtilmiştir (15). İnsan mikrobiyota modeli oluşturulmuş ex vivo bir çalışmada sıklıkla kullanılan emülgatörlerin mikrobiyota üzerine etkisi incelenmiştir. Gliserol stearat, sorbitan monostearat ve karragenan bakteriyel yoğunluğu müdahale sonrasında da artırırken, guar gam ve maltodekstrinin sadece müdahale sırasında artırdığı; agar, mono ve

digliseritlerin diaçil tartarik asit esteri, hidroksi metil selüloz ve gliseril oleatın ise mikrobiyal yoğunluğu geri dönüşsüz olarak azalttığı bildirilmiştir (16).

Yapılan bir çalışmada CMC ve P80'in genetik olarak mikrobiyota değişikliğine duyarlı (IL10<sup>-/-</sup>) farelerde mikrobiyal çeşitliliği azalttığı, *Bacteroidales* seviyesini azalttığı, mukolitik tür olan *Ruminococcus gnavus*'u ve *Verrucomicrobia* türünden özellikle *Akkermansia muciniphila*'yı artırdığı, mukoza ilişkili inflamasyonu destekleyen *Proteobacteria* türünü zenginleştirdiği belirlenmiştir. Germ free farelere bu emülgatörler eklendiğinde etkisinin görülmediği, bu durumun da emülgatörlerin etkilerinin mikrobiyota ile ilişkili olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir. Ayrıca emülgatörlerin bütirat seviyesini azalttığı, safra asitleri seviyesini değiştirdiği, böylece mikrobiyota kompozisyonunu değiştirdiği bildirilmiştir (17).

Kolit ilişkili kanser modeli oluşturulmuş farelere CMC ve P80 verildiğinde mikrobiyota çeşitliliğinin azaldığı, *Bacteroidales* ve *Clostridiales* türlerinin arttığı, *Lactobacillus* gibi *Firmicutes* ailesinin ve *Bacteroidetes* ailesi üyelerinin azaldığı bildirilmiştir (18). Sekiz hafta boyunca P80 verilen farelerin ince bağırsak mikrobiyotasında α-çeşitlilikte ve *Bacteroides* varlığında azalmaya, *Gammaproteobacteria* ve sülfid üreten *Proteus mirabilis* türünde artışa neden olduğu belirtilmiştir (19). Benzer şekilde dört hafta boyunca vücut ağırlıklarının %1'i kadar P80 verilen farelerde gram pozitif bakterilerin sayısında artma, *Bacteroidetes* popülasyonunda azalma, *Salmonella* spp. *Helicobacter*, *Clostridium*, *Campylobacter jejuni* ve *Porphyromonadaceae* popülasyonlarında artış olduğu bildirilmiştir (20).

Yapışkan-invaziv *Escherichia coli* (*E. coli*) (AIEC), özellikle çok sayıda virülans faktörünün ekspresyonu yoluyla bağırsak epitel hücrelerine bağlanma ve bunları istila etme, makrofajlarda yaşama ve çoğalma yeteneğine olması nedeniyle Crohn hastalığının patolojisinde önemli etkiye sahiptir (21). Gıda emülgatörlerinin mikrobiyota üzerine etkisinin düşük mikrobiyal yükü olan ve patojen free farelerde görülmediği bildirilmiş, bu da emülgatörlerin

etkilerinin patojen bakteriler üzerinden gerçekleşiyor olabileceği hipotezini ortaya koymuştur. Bu hipoteze dayanarak yapılan bir çalışmada, düşük mikrobiyal yüklü farelere AIEC uygulanmasının, onları CMC ve P80'in pro-inflamatuvar etkilerine yatkın hale getirip getirmeyeceği araştırılmıştır. CMC ve P80'in flagellin seviyesini, Toll benzeri reseptör 5 (Toll Like Receptor 5-TLR5) ve NLR ailesi CARD alanı içeren protein 4 (NLR family CARD domain containing 4 protein-NLRC4) gen ekspresyonunu artırdığı bunun da mikrobiyota değişikliğinin inflamasyona neden olan bir gösterge olduğu bildirilmiştir. Ayrıca emülgatörlerin adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC) virülans gen ekspresyonunu upregüle ettiği, emülgatörlerin patojen varlığında sinerjistik zararlı etki gösterdiği belirtilmiştir (22).

Yapılan başka bir çalışmada farklı karragenan izomerlerinin kolit oluşumundaki etkisi araştırılmış, içme suyuna 20mg/L  $\kappa$ -,  $\iota$ -,  $\lambda$ -karragenan eklenen farelerde tüm izomerlerin kolite neden olduğu, karragenanın intestinal emilimi olmadığı için bu etkinin mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tüm izomerlerin *Bacteroidetes* ve *Verrucomicrobia*'da azalmaya, *Firmicutes*'te artışa, antiinflamatuvar özellik gösteren *Akkermansia muciniphila* türünde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (23). Antimikrobiyal bir emülgatör olan gliserol monolauratın (GML), farelere 150 mg/kg verildiğinde mikrobiyotanın  $\beta$ -çeşitliliğini önemli ölçüde azalttığı ve bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu değiştirdiği, özellikle anti-inflamatuvar tür olan *Akkermansia muciniphila*, *Lupinus luteus* ve lipopolisakkarit (LPS) baskılayan *Verrucomicrobia* türünde azalmaya; patojenik türler olan *Turicibacter*, *Bradyrhizobium*, *Escherichia coli*'de artışa neden olduğu bildirilmiştir (24).

Maternal emülgatör maruziyetinin uzun dönem sağlık etkilerini araştıran bir çalışmada, gebe farelere verilen P80'in üç haftalık yavrularda intestinal proliferasyon ve farklılaşma ile pozitif ilişkili olan *Mucispirillum*, *Clostridium XI* ve *Parabacteroides*'i azalttığı, *Proteobacteria*, *Helicobacteraceae*, *Campylobacteriales*

ve *Desulfovibrionales* gibi zararlı türleri ise artırdığı belirlenmiştir (25).

### Gıda Emülgatörlerinin İntestinal Mukozal Bariyer Fonksiyonuna Etkisi

Bozulmuş mukozal bariyer, intestinal geçirgenliğin artmasına ve lümen içeriğine maruziyete neden olarak ve immünolojik yanıtı başlatarak intestinal inflamasyonu desteklemektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında, mukus tabakasının bileşiminden paraselüler geçirgenliği düzenleyen adezyon moleküllerine kadar mukozal bariyerin birçok özel bileşeninde çeşitli sorunlarla karşılaşmaktadır (26).

Yapılan çalışmalarda içme suyuna eklenmiş %1'lik CMC veya P80 takviyesinin, flagellin popülasyonu ile LPS seviyesinde artışa neden olduğu, kolonik mukus kalınlığını azalttığını, bağırsak geçirgenliğini artırdığı ve bakteriyal translokasyona neden olarak kolit oluşumunu desteklediği bildirilmiştir (17,18). Başka bir çalışmada ise gavajla vücut ağırlığının %1'i kadar P80 verilen farelerin kolon ve dışkılarında kronik bağırsak iltihabı ile ilişkili flagellin, LPS seviyelerinin ve bağırsak geçirgenliğinin arttığı bildirilmiştir (20). Genetik olarak İBH modeline yatkın farelere (IL-10 -/-) 3 hafta boyunca %2'lik CMC solüsyonu verildiğinde, bağırsak mukozasında daha fazla bakteri büyümesi olduğu, villüs uzunluklarında azalma ve villüsler arasındaki boşluklarda artış olduğu, bakterilerin kriptlerin dibine doğru göç ettiği ve bakterilerin mukozaya yapışmasının arttığı, bu durumun insan İBH'na benzer olduğu bildirilmiştir (27).

Başka bir çalışmada ise diyetle CMC alımı ile mikrobiyota kompozisyonunun musinyıkıcı bakteriler yönünde değiştiği, kolonik mukus tabakasının incelendiği, bağırsak geçirgenliğinin ve inflamatuvar belirteçlerin arttığı bildirilmiştir. Çalışmada bozulan intestinal mikrobiyotanın düzelmesi için farelere galaktooligosakkarit verildiğinde inflamasyonun azaldığı, mukus tabakasının kalınlığının ve bağırsak bariyer fonksiyonunun düzeldiği saptanmıştır (28).



## Gıda Emülgatörlerinin İnflamasyona ve Karsinogeneze Etkisi

Bağırsak mukozal bariyerinin bozulması ve bakteri invazyonu, intestinal inflamasyona neden olmakta ve bağırsak epitel hücrelerinde daha fazla TLR4/NF- $\kappa$ B stimülasyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve inflamatuvar sitokin salınımı ile duyarlı hücrelerde anormal proliferasyonu desteklemektedir. Ülseratif kolit ile artan kolon kanserine riski arasındaki ilişkide gösterildiği gibi, düzensiz inflamatuvar yanıtlar tümörlerin başlamasında, gelişmesinde ve ilerlemesinde çok önemli bir rol oynamaktadır (29).

Farelere 150 mg/kg gliserol monolaurat verildiğinde, serum lipopolisakkarit (LPS) seviyesinde ve bununla ilişkili olarak proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyesinde artışa, IL-10 seviyesinde ise azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (24). İnsan mikrobiyota modeli oluşturulmuş *ex vivo* bir çalışmada ksantam gam, sorbitan monostearat ve gliseril stearatın LPS seviyesini yavaş ama kalıcı bir şekilde artırdığı, karragenan, ksantan gam ve guar gamın flagelinin biyoaktif seviyesini geri dönüşümlü olarak artırdığı bildirilmiştir (16).

Farelerde P80 tüketiminin indometazin ile indüklenen ince bağırsak lezyonlarını sadece indometazin eklenen gruba göre şiddetlendirdiği ve IL- $\beta$  ekspresyonunu artırdığı, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında P80 tüketen grupta villus/kript oranının daha küçük olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (19). Kolit ilişkili kanser modeli oluşturulmuş farelere içme suyuyla CMC ve P80 verildiğinde, emülgatörlerin tümör gelişimini, adenom varlığını, inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve proinflamatuvar sitokinlerden CXCL1, CXCL2, IL-6, IL-22, TNF- $\alpha$  ile miyeloperoksidaz aktivitesi (MPO), lipokalin-2 (Lcn-2) ve flagellin seviyesini artırdığı bildirilmiştir. CMC'nin proliferasyon ve apoptoz arasındaki dengeyi değiştirdiği, kolonda pro-inflamatuvar ortam oluşturduğu ve bunu koruduğu,

böylece karsinogenezi teşvik ettiği bildirilmiştir. P80'in CMC'ye göre daha yüksek tümör etkisine sahip olduğu ve daha yüksek CXCL1, CXCL2 seviyesiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (18).

Başka bir çalışmada CMC ve P80 verilen normal farelerde inflamasyonun hassas ve dinamik bir belirleyicisi olan fekal Lcn-2 seviyesinin hafif düzeyde arttığı, inflamasyona genetik yatkınlığı olan farelerde ise anlamlı düzeyde arttığı ve kolit gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (17). Benzer bir çalışmada genetik olarak kolon kanserine yatkın farelerde CMC ve P80'in intestinal polip sayısını ve büyüklüğünü artırdığı, kolona bir etkisinin olmadığı, sonuçta intestinal adenom gelişimini tetiklediği bildirilmiştir. Her iki emülgatörün hem ince bağırsakta hem de kolonda kript hücre proliferasyonunu ve fekal Lcn-2 seviyesini artırdığı belirtilmiştir (30).

Farklı karragenan izomerleri ( $\kappa$ -,  $\iota$ -,  $\lambda$ ) 20mg/L içme suyuna eklenen farelerde, tüm izomerlerin kolonun epitel tabakasını bozduğu ve koliti tetiklediği, serum TNF- $\alpha$  seviyesini artırdığı bildirilmiştir (23). Başka bir çalışmada  $\kappa$ -karragenan verilen farelerde LPS'nin indüklediği inflamasyon yolu Bcl10-NF- $\kappa$ B'nin tetiklendiği, *Citrobacter freundii* DBS100 ile birlikte verilen farelerde *C. Freundii*'nin neden olduğu inflamasyona bağlı ağırlık kaybını, mortaliteyi ve kolonik hasarı şiddetlendirdiği belirtilmiştir (31).

Maternal emülgatör maruziyetinin uzun dönem sağlık etkilerini araştıran bir çalışmada, gebe farelere verilen P80'in üç haftalık yavrularda intestinal gelişimi geciktirdiği, intestinal bariyer fonksiyonu bozduğu ve düşük dereceli inflamasyona neden olduğu, yetişkinlik döneminde kolite yatkınlığı artırdığı bildirilmiştir. Üç haftalık yenidoğanda villus ve kript uzunluklarının, musin 2, zonulin ve klaudin mRNA seviyesinin azaldığı, TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$  seviyesinin arttığı ve böylece bağırsak geçirgenliğinin ve intestinal inflamasyonun arttığı belirlenmiştir (25).

## **Emülgatörlerin İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarına Etkisini Araştıran İnsan Çalışmaları**

Batı tarzı beslenme modelinin, intestinal inflamasyona neden olmasının yüksek yağ tüketimiyle olduğu kadar ultra işlenmiş besinlerin ve böylece gıda katkı maddelerinin yüksek oranda alınmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (4). Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu (European Crohn's and Colitis Organisation-ECCO), Crohn ile ilişkili olası diyet bileşenlerinin; yüksek yağlı, yüksek hayvansal yağlı veya yüksek yağ/yüksek şekerli diyetler ile gluten, maltodekstrin, emülgatörler, titanyum dioksit, luminal demir ve alüminyum olduğunu belirtmiş, İBH üzerine emülgatörlerin etkisine yönelik literatürün sınırlı olduğunu bildirmiştir (32).

Crohn hastası 20 katılımcıyla yapılan bir çalışmada, 14 gün boyunca emülgatör sınıfındaki tüm gıda katkı maddelerinin çıkarıldığı bir diyet uygulanmıştır. Başlangıçta hastaların %75'inin her gün emülgatör içeren bir besin tükettiği, en çok lesitin, yağ asitlerinin mono- ve digliseritleri, pektin, mono- ve digliseritlerin diaçil tartarik asit esterleri ve ksantan gam olduğu, en çok tüketilen emülgatör içeren besinlerin ise tahıl ve tahıl ürünleri, şekerlemeler, çikolatalar, süt ve süt ürünleri, protein bar ve beslenme destekleri olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonunda, emülgatör içeren besin tüketim sıklıklarının %94.6 oranında azaldığı, besin ilişkili yaşam kalite skorlarının arttığı, hastalık ilişkili semptomların azaldığı ve hastalık kontrol skorunun iyileştiği, ancak hastalık aktivite skorunun ve fekal kalprotektin seviyesinin değişmediği bildirilmiştir (33). Başka bir çalışmada en az bir aydır klinik remisyonda olan ülseratif kolitli hastalar karragenan içermeyen diyet tükettikten sonra iki gruba ayrılarak karragenan kapsül (200 mg), veya plasebo kapsül verilmiştir. Çalışma sonunda karragenan tüketen hastaların %60'ında relaps görülürken, plasebo tüketen grupta relaps görülmediği, ayrıca sadece

karragenan grubunda başlangıca göre IL-6 ve fekal kalprotektin seviyesinin arttığı bildirilmiştir (34).

Hafif-orta derece aktif Crohn hastası çocukların yarısı kısmî enteral beslenme (enerjinin %50'si) ve Crohn hastalığı eliminasyon diyeti (Crohn's disease elimination diet-CDED) uygularken diğer yarısı tam enteral beslenme almıştır. Crohn hastalığı eliminasyon diyeti; hayvansal yağları, gluten içeren tahılları ve gıda emülgatörlerini içermezken; meyve, sebze ve dirençli nişastadan zengindir. Eliminasyon diyeti uygulayan grupta diyet toleransının, 6. ve 12. hafta sonunda remisyon sıklığının, normal C-reaktif protein (CRP) seviyesi ile kortikosteroid almadan remisyonun sürdürülme oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (35). Benzer bir çalışmada ise hafif-orta aktif Crohn hastası çocuk ve genç yetişkinlere CDED yalnız veya kısmî enteral beslenme ile birlikte uygulandığında hem çocuklarda (%70) hem de yetişkinlerde (%69) remisyon sağlandığı, hastalık aktivite skorunun, serum CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) seviyesinin azaldığı bildirilmiştir (36).

Yetişkin 44 Crohn hastasıyla yapılan başka bir çalışmada 6. haftada CDED ve kısmi enteral beslenme ile %68, yalnız CDED ile %57 remisyon sağlandığı, 6. haftada remisyon sağlanan 25 hastanın 20'sinde (%80) 24. haftada remisyonun devam ettiği, toplamda hastaların %35'inde endoskopik remisyon sağlandığı bildirilmiştir (37). Benzer çalışmalarda CDED diyetinin yalnız veya kısmi enteral beslenme ile Crohn hastalarında remisyonu sağlayabileceği belirtilmiştir. Bu diyetin parçası olarak emülgatörlerin diyetten çıkarılmasıyla sağlanan fayda emülgatörlerin inflamasyon üzerine etkilerini doğrular niteliktedir (38,39). Uluslararası İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Araştırmaları Örgütü (International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease-IOIBD) de İBH'de emülgatör ve kıvam artırıcı içeren işlenmiş besinlerin tüketimini sınırlamanın koruyucu olabileceğini bildirmiştir (40).

**Tablo 1.** Gıda emülgatörlerinin intestinal inflamasyon ve mikrobiyota üzerine etkilerini inceleyen fare çalışmaları

Çalışma grubu	Müdahale-süresi	Sonuç	Kaynak
C57BL/6 fare APC <sup>min</sup> fare	İçme suyuna %1 CMC ve P80-15 hafta	- İntestinal polip sayısını ve büyüklüğünü artırmış, intestinal adenom gelişimini tetiklemiştir. - Kolona bir etkisi olmamıştır. - Hem ince bağırsakta hem de kolonda kript hücre proliferasyonunu artırmıştır. - Fekal Lcn-2 seviyesini artırmıştır.	Viennois et al., 2021 (30)
C57BL/6 fare	İçme suyuna %1 P80/ soya lesitini/ gam arabik veya CMC-12 hafta	- Tüm emülgatörler daha kısa kolonik uzunluğa neden olmuş ama sadece P80 ve CMC anlamlı düzeyde olduğu belirlenmiştir.	Sandall et al., 2020 (33)
Erkek C57BL/6J Fare	İçme suyuna %1 P80-8 hafta	- İnce bağırsakta $\alpha$ bakteri çeşitliliği azalmıştır. - İndometasin kaynaklı ince bağırsak lezyonlarının şiddeti artmıştır. - IL-1 $\beta$ ekspresyonu artmıştır.	Furuhashi et al., 2020 (19)
Mikroflorası değiştirilmiş fare	İçme suyuna %1 CMC veya P80-12 hafta	- Kolon ağırlığı ve kolon kısalması artmıştır. - Fekal Lcn-2, kolonik IL-1 $\beta$ ve IL-10 mRNA artmıştır. - Kolonun histolojik skoru artmıştır.	Viennois et al., 2020 (22)
Erkek C57BL/6J fare	150mg/kg gliserol monolaurat -8 hafta	- Mikrobiyotanın $\beta$ -çeşitliliği azalmıştır. - <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Lupinus luteus</i> ve lipopolisakkarit baskılayan <i>Verrucomicrobia</i> türleri azalmıştır. - Patojenik türler olan <i>Turicibacter</i> , <i>Bradyrhizobium</i> , <i>Escherichia coli</i> artmıştır.	Jiang et al., 2018 (24)
Kolit ilişkili kanseri modeli oluşturulmuş C57BL/6 fare	İçme suyuna %1 CMC veya P80-13 hafta	- Flagellin ve LPS artmıştır. - Kolonik mukus kalınlığını azalmıştır. - Bakteriyal translokasyon artmıştır. - Kolite neden olmuştur. - Karsinogenezi desteklemiştir.	Viennois et al., 2017 (18)
8 haftalık patojen free C57BL/6J fare	İçme suyuna 20mg/L $\kappa$ -, $\iota$ -, $\lambda$ -karragenan-6 hafta	- kKolonun epitelyal tabakasında bozulma ve kolit oluşumu tetiklenmiştir. - Serum TNF- $\alpha$ artmıştır. - Mikrobiyota kompozisyonu değişmiştir. - <i>Akkermansia muciniphila</i> azalmıştır.	Shang et al., 2017 (23)
C57BL/6 fare	Vücut ağırlığının %1'i P80-4 Hafta	- Gram pozitif bakterilerin sayısı artmıştır. - Kolon ve dışkıda Lcn-2, LPS, flagellin artmıştır. - Bağırsak geçirgenliği artmıştır.	Singh et al., 2016 (20)
C57Bl/6 fare IL10 <sup>-/-</sup> , TLR5 <sup>-/-</sup> fare	İçme suyuna %1 CMC veya P80-12 hafta	- Mukus kalınlığı azalmıştır. - Bakteri ve epitel hücre teması artmıştır. - Bakteri kompozisyonu değişmiştir. - Bağırsak geçirgenliği artmış: LPS ve flagellin artmıştır. - Proteobacteria'nın desteklediği mukoza ilişkili inflamasyon artmıştır. - Bütirat seviyesi azalmış, safra asitleri seviyesi değişmiştir.	Chassaing et al., 2015 (17)

APC<sup>min</sup> fare: Adenomatözis Polipözis Koli (çoklu intestinal neoplazi), CMC: Karboksi metil selüloz, IL-1 $\beta$ : İnterlökin-1 Beta, IL-10: İnterlökin-10, IL10<sup>-/-</sup> fare: IL-10 geni eksik fare, Lcn-2: Lipocalin-2, LPS: lipopolisakkarit, P80: polisorb-80, TLR5<sup>-/-</sup> fare: Toll benzeri reseptör-5 geni eksik fare, TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktör- $\alpha$

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Batı tarzı beslenme modeliyle işlenmiş besin tüketiminin artması, bu besinlerde kullanılan çeşitli gıda katkı maddelerinin tüketiminde de artışa neden olmuştur. İşlenmiş besinlerde sıklıkla kullanılan özellikle karboksil metil selüloz, P80, karragenan gibi emülgatör ve kıvam artırıcılar intestinal bariyer fonksiyonunu bozarak, intestinal geçirgenliği artırarak ve fekal mikrobiyota kompozisyonunu değiştirerek intestinal inflamasyona neden olabilmekte ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının gelişimi için risk oluşturabilmektedir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuk ve yetişkinlerde emülgatör gıda katkı maddelerinin diyetten çıkarıldığı bir eliminasyon diyeti, hastalık semptomları üzerine olumlu etkiler gösterebilmekte ve remisyonun sağlanmasından etkili olabilmektedir.

Çoğu emülgatörün gıdalarda kullanılan miktarlarına yönelik bilginin olmaması nedeniyle kesin bir maruziyet bilgisi bulunmamaktadır. Çalışmaların çoğunun in vitro ve hayvan modelleri olması nedeniyle daha kapsamlı klinik araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Konuyla ilgili çalışmaların artması ile inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tıbbi beslenme tedavisinde umut verici sonuçların elde edilebileceği öngörülmektedir.

**Yazarlık katkısı - Author contributions:** Çalışmanın tasarımı: CB, AA; İlgili literatürün taranması: CB; Makale taslağının oluşturulması: CB; İçerik için eleştirel gözden geçirme: AA; Yayınlanacak versiyonun son onayı: CB, AA • Study design: CB, AA; Literature review: CB; Draft preparation: CB; Critical review for content: AA; Final approval of the version to be published: CB, AA.

**Çıkar çatışması - Conflict of interest:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • The authors declare that they have no conflict of interest.

## KAYNAKLAR

1. Malik TA. Inflammatory bowel disease. Historical perspective, epidemiology, and risk factors. Surg Clin North Am. 2015;95(6):1105-22.

- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. Lancet. 2017;390(10114):2769-78.
- Akram W, Garud N, Joshi R. Role of inulin as prebiotics on inflammatory bowel disease. Drug Discoveries & Therapeutics. 2019;13(1):1-8.
- Zinöcker MK, Lindseth IA. The Western diet-microbiome-host interaction and its role in metabolic disease. Nutrients. 2018;10(3):1-15.
- Schreiner P, Diana M. Nutrition in inflammatory bowel disease. Digestion. 2020;101(suppl 1):120-35.
- Roberts CL, Rushworth SL, Richman E, Rhodes JM. Hypothesis: Increased consumption of emulsifiers as an explanation for the rising incidence of Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2013;7(4):338-41.
- T.C. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Türk Gıda Kodeksi, Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği, Resmi Gazete: 30.06.2013-28693. Erişim: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/06/20130630-4.htm> Erişim tarihi: 10 Kasım 2022.
- Berton-Carabin CC, Sagis L, Schroën K. Formation, structure, and functionality of interfacial layers in food emulsions. Annu Rev Food Sci Technol. 2018;9:551-87.
- Updated up to the 42nd Session of the Codex Alimentarius Commission. FAO/WHO Food Standards. July 8-12, 2019. Available at: <http://www.fao.org/gsfonline/additives/results.html>. Accessed November 10, 2022.
- Halmos EP, Mack A, Gibson PR. Review article: Emulsifiers in the food supply and implications for gastrointestinal disease. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49(1):41-50.
- Bancil AS, Sandall AM, Rossi M, Chassaing B, Lindsay JO, Whelan K. Food additive emulsifiers and their impact on gut microbiome, permeability, and inflammation: mechanistic insights in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2021;15(6):1068-79.
- Cox S, Sandall A, Smith L, Rossi M, Whelan K. Food additive emulsifiers: A review of their role in foods, legislation and classifications, presence in food supply, dietary exposure, and safety assessment. Nutr Rev. 2021;79(6):726-41
- European Food Safety Authority (EFSA). Technical report on EFSA's activities on emerging risks in 2015. EFSA supporting publication; 2016. 22p. Report No.:1100.
- Amoroso C, Perillo F, Strati F, Fantini MC, Caprioli F, Facciotti F. The role of gut microbiota biomodulators on mucosal immunity and intestinal inflammation. Cells. 2020;9(5):1-24.



15. Miclotte L, De Paepe K, Rymenans L, Callewaert C, Raes J, Rajkovic A, et al. Dietary emulsifiers alter composition and activity of the human gut microbiota in vitro, irrespective of chemical or natural emulsifier origin. *Front Microbiol.* 2020;11(577474):1-20.
16. Naimi S, Viennois E, Gewirtz AT, Chassaing B. Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. *Microbiome.* 2021;9(1):1-19.
17. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis. *Nature.* 2015;519(7541):92-6.
18. Viennois E, Merlin D, Gewirtz AT, Chassaing B. Dietary emulsifier-induced low-grade inflammation promotes colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 2017;77(1):27-40.
19. Furuhashi H, Higashiyama M, Okada Y, Kurihara C, Wada A, Horiuchi K, et al. Dietary emulsifier polysorbate-80-induced small-intestinal vulnerability to indomethacin induced lesions via dysbiosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(1):110-7.
20. Singh RK. Food additive P-80 impacts mouse gut microbiota promoting intestinal inflammation, obesity and liver dysfunction. *SOJ Microbiol Infect Dis.* 2016;4(1):1-10.
21. Chervy M, Barnich N, Denizot J. Adherent-invasive *E. coli*: Update on the lifestyle of a troublemaker in Crohn's disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):1-34.
22. Viennois E, Bretin A, Dubé PE, Maue AC, Dauriat CJG, Barnich N, et al. Dietary emulsifiers directly impact adherent-invasive *E. coli* gene expression to drive chronic intestinal inflammation. *Cell Rep.* 2020;33(108229):1-16
23. Shang Q, Sun W, Shan X, Jiang H, Cai C, Hao J, et al. Carrageenan-induced colitis is associated with decreased population of anti-inflammatory bacterium, *Akkermansia muciniphila*, in the gut microbiota of C57BL/6J mice. *Toxicol Lett.* 2017;279:87-95.
24. Jiang Z, Zhao M, Zhang H, Li Y, Liu M, Feng F. Antimicrobial emulsifier-glycerol monolaurate induces metabolic syndrome, gut microbiota dysbiosis, and systemic low-grade inflammation in low-fat diet fed mice. *Mol Nutr Food Res.* 2018;62(3):1-11.
25. Jin G, Tang Q, Ma J, Liu X, Zhou B, Sun Y, et al. Maternal emulsifier p80 intake induces gut dysbiosis in offspring and increases their susceptibility to colitis in adulthood. *mSystems.* 2021;6(2):1-19.
26. Michielan A, D'Inca R. Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: Pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut. *Mediators Inflamm.* 2015;1-10
27. Swidsinski A, Ung V, Sydora BC, Loening-Baucke V, Doerffel Y, Verstraelen H, et al. Bacterial overgrowth and inflammation of small intestine after carboxymethylcellulose ingestion in genetically susceptible mice. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(3):359-64.
28. Xu D, Wu X, Gilliland M, Zheng W, Hu X, Martens E, et al. Altered gut microbiota induced by a dietary emulsifier degrades the colonic mucus barrier and promotes visceral hypersensitivity. *Digestive Disease Week (DDW): American Gastroenterological Association, 18-21 May, 2019, San Diego. Gastroenterology.* 2019;156(6):S-685.
29. Yao D, Dong M, Dai C, Wu S. Inflammation and inflammatory cytokine contribute to the initiation and development of ulcerative colitis and its associated cancer. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(10):1595-602.
30. Viennois E, Chassaing B. Consumption of select dietary emulsifiers exacerbates the development of spontaneous intestinal adenoma. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):1-15.
31. Wu W, Zhen Z, Niu T, Zhu X, Gao Y, Yan J, et al. K-Carrageenan enhances lipopolysaccharide-induced interleukin-8 secretion by stimulating the bcl10-nf-kb pathway in HT-29 cells and aggravates *C. Freundii*-induced inflammation in mice. *Mediators Inflamm.* 2017(2017):1-16.
32. Sigall-Boneh R, Levine A, Lomer M, Wierdsma N, Allan P, Fiorino G, et al. Research gaps in diet and nutrition in inflammatory bowel disease. A topical review by D-ECCO working group [Dietitians of ECCO]. *J Crohns Colitis.* 2017;11(12):1407-19.
33. Sandall AM, Cox SR, Lindsay JO, Gewirtz AT, Chassaing B, Rossi M, et al. Emulsifiers impact colonic length in mice and emulsifier restriction is feasible in people with Crohn's disease. *Nutrients.* 2020;12(9):1-20.
34. Bhattacharyya S, Shumard T, Xie H, Dodda A, Varady KA. A randomized trial of the effects of the no-carrageenan diet on ulcerative colitis disease activity. *J Nutr Health Aging.* 2017;4(2):181-92.
35. Levine A, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R, Shaoul R, Kori M, et al. Crohn's disease exclusion diet plus partial enteral nutrition induces sustained remission in a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2019;157(2):440-450. e8.
36. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(8):1353-60.

37. Yanai H, Levine A, Hirsch A, Sigal-Boneh R, Kopylov U, Banai-Eran H, et al. The Crohn's disease exclusion diet for induction and maintenance of remission in adults with mild-to-moderate Crohn's disease (CDED-AD): An open-label, pilot, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(1):49-59.
38. Szczubelek M, Pomorska K, Korólczyk-Kowalczyk M, Lewandowski K, Kaniewska M, Rydzewska G. Effectiveness of Crohn's disease exclusion diet for induction of remission in Crohn's disease adult patients. *Nutrients.* 2021;13(11):1-9.
39. Sigal Boneh R, Van Limbergen J, Wine E, Assa A, Shaoul R, Milman P, et al. Dietary therapies induce rapid response and remission in pediatric patients with active Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(4):752-9.
40. Levine A, Rhodes JM, Lindsay JO, Abreu MT, Kamm MA, Gibson PR, et al. Dietary guidance from the international organization for the study of inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(6):1381-92.