



**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA, ARALIKLI AÇLIK DİYET
MODELLERİNİN STANDART BESLENME TARZINA
GÖRE VÜCUT BİLEŞENLERİ VE KAN
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

SAFİYE ARZIK

BİYOKİMYA (VETERİNER) ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Özkan DURU

KIRIKKALE-2022



**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA, ARALIKLI AÇLIK DİYET
MODELLERİNİN STANDART BESLENME TARZINA
GÖRE VÜCUT BİLEŞENLERİ VE KAN
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

SAFİYE ARZIK

BİYOKİMYA (VETERİNER) ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Özkan DURU

**Bu tez, Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından 2021/078 numaralı proje ile desteklenmiştir.**

KIRIKKALE-2022

ETİK BEYANI

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

o Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,

o Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,

o Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,

o Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,

o Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Safiye ARZİK

25.07.2022

ÖZET

RATLARDA, ARALIKLI AÇLIK DİYET MODELLERİNİN STANDART BESLENME TARZINA GÖRE VÜCUT BİLEŞENLERİ VE KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Kırıkkale Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Özkan DURU

Temmuz 2022, 91 sayfa

Beslenme yaşamın ayrılmaz bir parçasıdır. Bununla birlikte günümüzde yaygınlığı artan birçok hastalığın da önemli nedenlerindedir. Bu çalışmada özellikle obezite ve neden olduğu kronik hastalıklarla mücadele yanında yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğu düşünülen aralıklı orucun, zaman kısıtlı beslenme modellerinin, istenildiği zaman ve miktarda besin tüketilen beslenme modeli ile kıyaslanarak, bazı kan parametreleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada 48 adet Wistar ırkı, 8-12 haftalık, erkek (250-300 g) sıçanlardan sürekli yeme ulaşabilen kontrol grubu (1. grup), günde tek öğün beslenen 2. Grup, 18 saat açlık sonrası 6 saatte iki öğün beslenen 3. grup ve 14 saat açlıktan sonra 10 saat tokluk periyodunda 2 öğün beslenen 4. grup olmak üzere her birinde 12 adet sıçan olacak şekilde 4 grup oluşturuldu. Tüm sıçanlar, standart sıçan yemi ile beslendi. Deneme sonunda grup 1 (kontrol)'e göre grup 3'te (18 saat aç olan) serum total kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($P<0,05$). Grup 1'e göre diğer deneme gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan HDL-kolesterol düzeyinde sayısal azalmalar, trigliserid düzeyinde ve AST aktivitesinde sayısal artmalar belirlendi ($P>0,05$). Serum glikoz düzeyleri ($P<0,05$) ve ALT aktivitesinde ($P<0,01$) grup 1'e göre diğer deneme gruplarında istatistiksel olarak önemli düzeyde artma gözlemlendi. Serum LDL-kolesterol düzeylerinde Grup 1'e göre diğer deneme gruplarında, istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma saptandı ($P<0,01$). Ayrıca LDL-kolesterol düzeylerinde grup 4'e göre grup 3'de de istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma saptandı ($P<0,01$). Serum üre, BUN, kreatinin düzeyleri uygulamalardan etkilenmedi ($P>0,05$). Serum keton düzeylerinde, tek öğün beslenen grup 2'de diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma tespit edildi ($P<0,001$). Serum insülin düzeyinde grup 4'de, tek öğün beslenen grup 2 ve grup 3'e göre istatistiksel olarak önemli düzeyde artma saptandı ($P<0,05$). HbA1C düzeylerinde ise hiçbir grupta farklılık saptanmadı. Hemogram değerleri incelendiğinde ise, kontrol grubuna (grup 1) göre IF uygulanan deney gruplarında RBC, HGB, HCT düzeylerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma tespit

edildi. Ancak hemogramın diğer parametreleri; WBC, MCV, MCH, MCHC, PLT, NEUT, LYM, MONO, EO, BASO ise gruplar arasında bir farklılık oluşmadı. Sunulan çalışmada tüm aralıklı oruç gruplarında kontrole göre yem tüketimi daha düşük bulundu. Canlı ağırlık açısından değerlendirildiğinde aralıklı oruç uyguladığımız tüm grupların daha az kilo aldığı tespit edildi. Sonuç olarak zaman kısıtlı orucun sağlıklı metabolik düzeyler açısından bazı olumlu etkileri olduğu, olumsuz denebilecek düzeyde değişiklik olmadığı bununla birlikte farklı oranlarda besin bileşimleri ve daha uzun zaman dilimini kapsayan araştırmaların yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aralıklı açlık, biyokimya parametreleri, hematolojik parametreler, zaman kısıtlı beslenme, sıçan, canlı ağırlık, yem tüketimi



ABSTRACT

THE EFFECT OF INTERMITTENT FASTING DIET MODELS ON BODY COMPONENTS AND BLOOD PARAMETERS ACCORDING TO STANDARD DIET IN RATS

Kirikkale University

Institute of Health Science

Department of Biochemistry (Veterinary), Master Thesis

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Ozkan DURU

July 2022, 91 pages

Nutrition is an integral part of life. However, it is one of the important causes of many diseases whose prevalence is increasing today. In this study, the effects of intermittent fasting, which is thought to have positive effects on quality of life, as well as on the fight against obesity and chronic diseases, was compared between time-restricted nutrition model and model fed ad-libitum. And in this study, it was aimed to investigate effect of intermittent fasting on some blood parameters. In the study, 48 Wistar breed, 8-12 weeks old, male (250-300 g) rats were segregated into control group (1st group), 2nd group fed one meal a day, 3rd group fed two meals in 6 hours after 18 hours of fasting. Four groups were formed with 12 rats each, and the 4th group fed 2 meals in a 10-hour fasting period after 14 hours of fasting. All rats were fed with standard rat diet. A statistically significant decrease was observed in serum total cholesterol level in group 3 (18 hours fasting group) compared to group 1 (control) ($P<0.05$). A statistically significant increase was determined in serum glucose levels ($P<0.05$) and ALT activity ($P<0.01$) in group 1 compared to other groups, and in insulin levels in group 4 compared to groups 2 and 3 ($P<0.05$). A statistically significant decrease was found in serum LDL-cholesterol levels in other experimental groups compared to group 1 and in group 3 compared to group 4 ($P<0.01$).

In the study, it was determined that there was no statistically significant difference in serum triglyceride, HDL-cholesterol, urea, BUN, creatinine, HbA1C levels and AST activity in the other experimental groups compared to group 1 (control) ($P>0.05$). When the hemogram values were examined, a statistically significant decrease was found in the levels of RBC, HGB, and HCT in the experimental groups treated with IF compared to the control group (group 1). However, there was no statistically significant difference between the groups in other parameters of the hemogram. In the present study, feed consumption was lower in all intermittent fasting groups than in the control. When evaluated in terms of body weight, it was determined that all groups in which we applied intermittent fasting gained less weight. As a result, we think that time-restricted fasting has some positive effects in terms of healthy metabolic levels, there is no change in negative levels, however, it is necessary to conduct research involving food compositions at different rates and longer time periods.

Keywords: Intermittent fasting, biochemistry parameters, hematological parameters, time restricted feeding, rat, body weight, feed consumption

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezim olarak gerçekleştirdiğim bu alışmada aralıklı orucun bazı kan parametrelerine etkisinin araştırılması amacıyla sıçanlarda eşitli aralıklı oru modellemeleri yapılarak etkileri değerlendirilmiştir. Bu alışma sonuçlarının aralıklı orucun etkilerini değerlendirecek diğer çalışmalara öncülük etmesini dilerim.

Tez çalışmamın her aşamasını yakından takip ederek bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, yol gösteren ve her türlü olanağı sağlayarak yanımda olan değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Özkan DURU'ya, yüksek lisans eğitimim boyunca desteklerini hissettiren ve tez çalışma sürecimde yardımlarını hiç esirgemeyen kıymetli hocam Prof. Dr. Miyase ÇINAR ve Arş. Gör. Ali ŐENOL'a, bana her zaman destek olan sevgili aileme, iç arkadaşlarıma ve Gülay SENCAR'a teőkükür ederim. Ayrıca bu çalışmayı destekleyen Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (Proje no: 2021/078) teőkükürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
TEŞEKKÜR	VII
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	IX
ÇİZELGELER DİZİNİ	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
KISALTMALAR DİZİNİ	XIII
1. GİRİŞ	1
1.1. Sağlıklı ve Dengeli Beslenme	2
1.2. Popüler Diyetler	4
1.2.1. Akdeniz Diyeti.....	5
1.2.2. Alkali Diyet.....	7
1.2.3. Düşük Karbonhidratlı Diyet (Atkins Diyeti)	8
1.2.4. Düşük Kalorili Diyet.....	11
1.2.5. Yüksek Proteinli Diyet.....	12
1.2.6. Aralıklı Oruç	14
1.3. Beslenmeyle İlişkili Hastalıklar	21
1.4. Öğün Sıklığı Ve Beslenme İlişkili	24
1.5. Beslenmenin Kan Parametrelerine Etkileri	26
1.6. Açlık Tokluk Metabolizması.....	28
1.7. Sirkadiyen Ritim Ve Beslenme	36
1.8. Çalışmanın Amacı	38
2. MATERYAL VE YÖNTEM	39
2.1. Materyal.....	39
2.1.1. Hayvan Materyali	39
2.1.2. Barınma ve Beslenme Koşulları	39
2.1.3. Yem Materyali	40

2.1.4. Deneme Düzeni.....	40
2.1.5. Kan Örneklerinin Toplanması	41
2.2. Yöntem	41
2.2.1. Canlı Ağırlıklarının Belirlenmesi	41
2.2.2. Yem Tüketiminin Belirlenmesi	41
2.2.3. Kan Analizleri.....	41
2.2.3.1. Biyokimyasal Parametrelerin Analizleri.....	41
2.2.3.2. Hematolojik Parametrelerin Analizleri.....	42
2.2.4. İstatistiksel Analizler	42
3. BULGULAR	43
3.1. Ortalama Canlı Ağırlıkları.....	43
3.2. Deneme Gruplarının Yem Tüketimi Miktarları	44
3.3. Serum Biyokimyasal Parametreler	45
3.4. Hematolojik Parametreler.....	46
4. TARTIŞMA	48
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	59
ÖZGEÇMİŞ	77

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
1.1. En sık kullanılan aralıklı açlık diyetleri	20
2.1. Kullanılan standart sıçan yeminin içeriği.....	40
2.2. Deney grupları.....	40
3.1. Kontrol ve deneme gruplarına ait canlı ağırlık değerleri (g).....	43
3.2. Kontrol ve deneme gruplarına ait yem tüketim miktarları (g).....	44
3.3. Kontrol ve deneme gruplarına ait bazı serum biyokimyasal parametreler.....	46
3.4. Kontrol ve deneme gruplarına ait bazı hematolojik parametreler.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Ketojenik Diyetlerde Makro Besin Öğeleri Oranları.....	10
1.2. Aralıklı Oruç Uygulamalarında Temel Metabolik Değişiklikler.....	35



KISALTMALAR DİZİNİ

ADF	Alternatif gün orucunun
AL	Adlibitum (sürekli beslenme)
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
BMI	Beden kitle indeksi
BUN	Kan üre nitrojeni
CER	Sürekli enerji kısıtlaması
CHO	Karbonhidratlardan
CR	Kalori kısıtlı
DEXA	Kemik dansitometri
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
EO	Eozinofil
EODKD	Ketojenik aralıklı oruç
GGT	Gama glutamil transferaz
HbA1c	Glikolize hemoglobin
HCT	(Hematokrit), kırmızı kan hücreleri
HDL	Plazma yüksek yoğunluklu lipoprotein
HF	Yüksek yağlı bir diyet
HGB	Kırmızı kan hücreleri
HOMA	İnsülin direnci testi
HOMA-IR indeksi	İnsülin direnci testi
IER	Aralıklı enerji kısıtlaması
MCV	Ortalama korpusküler hacim
MCH	Ortalama eritrosit hemoglobin
MCHC	Hemoglobinin bir kırmızı kan hücresinin
MONO:	Monosit
NEUT	Nötrofil
PLT	Platelet
RDW	Kırmızı hücre dağılım genişliği
RDW-CV	Kırmızı hücre yoğunluk genişlik-varyans katsayısı
ROS	Reaktif oksijen türleri
SCN	Hipotalamusun suprakiazmatik çekirdekleri
T2DM	Tip 2 Diyabet
TG	Tiroglobulin
THP	Tek hücre proteini
TRF	Zaman kısıtlı beslenme
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WBC	Beyaz kan hücresi yani lökosit

1. GİRİŞ

Beslenme, sağlığın, büyüme ve gelişimin kritik bir parçasıdır. Daha iyi beslenme, daha iyi bebek, çocuk ve anne sağlığı, daha güçlü bağışıklık sistemleri, daha güvenli hamilelik ve doğum, daha düşük bulaşıcı olmayan hastalık riski (diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi) ve uzun ömür ile ilişkilidir. Sağlıklı çocuklar daha iyi öğrenir. Yeterli beslenmeyi sağlayabilen insanlar daha üretkendir. Yetersiz beslenme, her şekliyle insan sağlığı için önemli tehditler oluşturmaktadır. Bugün dünya, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde hem yetersiz beslenmeyi hem de fazla kiloyu içeren çifte yetersiz beslenme yüküyle karşı karşıyadır. Dünya sağlık örgütü (DSÖ), her yaştan herkes için sağlığı ve refahı desteklemek, ülkelerin her türlü yetersiz beslenmelerini ele almak için harekete geçmesine yardımcı olabilecek bilimsel tavsiye ve karar verme araçları sağlamaktadır (Organization, 2018).

Diyet kısıtlaması tarzı beslenme; aralıklı oruç (IF) günün belirli saatlerinde ya da haftanın belirli günlerinde besin tüketimini içeren diyet modelleridir. Yüzyıllardır birçok dinde var olan ve son yıllarda popüler olan aralıklı oruç diyeti de bu modellerden biridir. Çeşitli aralıklı oruç türleri mevcuttur. Zaman kısıtlamalı beslenme ve gün aşırı oruç tutma bu diyet modellerinden bazılarıdır (Mattson, Longo, ve Harvie, 2017). Günlük hayatımıza orucun dahil edilemeyeceği durumlarda kalorisiz içeceklerin alımına izin veren modeller olduğundan uygulanması kolaydır. Sirkadiyen ritimlere ilişkin son gelişmeler obezite ile mücadele için özellikle etkili bir yaklaşım olduğunu ortaya koymuş, sirkadiyen döngünün bu beslenme düzeniyle daha etkili olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda obez hayvanlar ve insanlarda canlı ağırlığı azalttığı, kan şekeri, insülin ve leptin seviyelerini normalleştirdiği görülmüştür (Stote vd, 2007; Weindruch ve Sohal, 1997). Yaşam süresini uzatmak için iki farklı diyet kısıtlaması paradigması sıçanlarda ve farelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk modelde, hayvanlar günlük olarak yiyecek alırlar ancak belirli bir süreyle sınırlıdır, İkinci modelde, hayvanların iki günde bir tam gün yiyecekten mahrum bırakıldığı ve aradan geçen

günlerde *ad libitum* ile beslendiği IF diyetini içerir (Sohal ve Weindruch, 1996). Aralıklı oruç deneysel modellerinde, alzheimer ve parkinson hastalıklarını, felçte tümör oluşumunu, böbrek hastalıklarını azalttığı ve nöronların işlev bozukluğu ile dejenerasyona direncini artırdığı görülmüştür. Kalori alımında genel bir azalma olmaksızın IF'in yaşam süresinin uzatılması, geliştirilmiş glikoz regülasyonu ve nöroproteksiyon gibi çeşitli yararlı etkileri olduğu bilinmektedir (Wan, Camandola, ve Mattson, 2003). Çeşitli çalışmalarda bu tarz beslenmenin plazma glikoz seviyesi, kan üre nitrojeni (BUN), plazma albümini ve plazma yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolü üzerine etkileri değerlendirilmiş ve olumlu sonuçlar görülmüştür (Tikoo, Tripathi, Kabra, Sharma, ve Gaikwad, 2007).

Beslenme yaşamın ayrılmaz bir parçasıdır. Bununla birlikte günümüzde yaygınlığı artan birçok hastalığında önemli nedenlerindedir. Özellikle obezite, diyabet, kanser, kalp hastalıkları vb. gibi hastalıkların altında yatan nedenlerdendir. Günümüzde yaygınlığı artmakta olan aralıklı açlık diyet modellerini ve uygunluğunu gözlemek, katkıda bulunmak ve farklı türleri bulunan bu modellerin üstünlüklerini kıyaslamak amacıyla sıçanlarda böyle bir çalışma amaçlanmıştır.

Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız aralıklı oruç diyet modellerine uygulama kolaylığı ve sürdürülebilirlik açısından katkıda bulunmak ve sağlık üzerine olası etkilerini açığa çıkarmaktır.

1.1. Sağlıklı ve Dengeli Beslenme

Sağlıklı ve dengeli beslenmenin amacı bireylerin her yaş ve durumda, cinsiyetine, yaşam şekline, varsa hastalıklarına, özel durumuna göre ihtiyacı olan enerji ve besin öğelerinin yeterli miktarda almalarını sağlamaktır (Popkin, Adair, ve Ng, 2012). Dünya nüfusunun yaklaşık yarısı yetersiz veya uygun olmayan şekilde beslenmektedir. Küresel nüfusumuz büyüdükçe, kentleştikçe ve zenginleştikçe, daha fazla kaynak yoğun, enerji açısından zengin gıdalar talep edilmektedir. Neyi ne kadar yediğimiz, neyin ne kadar üretildiğini doğrudan etkiler. Bu nedenle daha "sürdürülebilir diyetler" ve daha sağlıklı diyetler tüketmemiz gerekir (Garnett vd, 2014). Sağlıklı beslenme batı diyetleriyle karşılaştırıldığında, bu sağlıklı alternatifler, taze meyve ve sebzeler, tam tahıllar, baklagiller, tohumlar ve sert kabuklu yemişler dahil olmak üzere bitki bazlı gıdalarda daha yüksektir ve hayvansal gıdalarda, özellikle yağlı ve işlenmiş etler daha düşüktür (Cena ve Calder, 2020).

Dünya Sağlık Örgütü sağlıklı beslenmeyi şu şekilde tanımlamıştır:

- Meyve, sebze, baklagil, sert kabuklu yemişler ve tam tahıl (işlenmemiş mısır, darı, yulaf, buğday ve esmer pirinç) içermelidir.
- Patates ve diğer nişastalı kökler hariç, günde en az 400 gr (yani beş porsiyon) meyve ve sebze içermelidir (WHO, 2003).
- Günde 5 g'dan az iyotlu tuz (yaklaşık bir çay kaşığına eşdeğer) alımı önerilmektedir.

Diyet faktörleri bağışıklığı artırmada ve enfeksiyonları önlemede önemli bir rol almaktadır. Yapılan çalışmalarda özellikle sosyo-ekonomik düzeyi düşük kesimde işlenmiş ve enerjisi yüksek gıdaların kolay ulaşılabilmesinden dolayı diyet alımının yetersiz ve dengesiz olduğu gösterilmiştir. Yetersiz ve dengesiz diyetler karbonhidrat, basit şeker, doymuş yağlar, trans yağlar bakımından zengin ve lif, protein, meyve- sebzeler bakımından fakirdir. Bu tip beslenme obezite, tip 2 diabetes mellitus ve pek çok kronik hastalığı tetiklemektedir (Gulati ve Misra, 2017).

Sağlıklı ve dengeli beslenme, güçlü bağışıklık sistemi ile doğrudan bağlantılıdır. Genel olarak, yetersiz beslenen bireyler, çeşitli enfeksiyonlara yakalanma açısından daha yüksek risk altındadır (Pae ve Wu, 2017). Beslenme bozuklukları kronik ve şiddetli enfeksiyonlara neden olabilir ve hastanın beslenme durumunu kötüleştirebilir; bu da bireyleri enfeksiyonlara duyarlı hale getirir. Bazı yaşam tarzı alışkanlıklarının büyük ölçüde değiştiğini, özellikle de düşük kaliteli diyet tüketiminin arttığını belirtmek önemlidir. Kalitesiz diyetler ve fiziksel aktivitede azalma kilo alımına ve tip 2 diyabete yatkınlığın artmasına neden olmuştur (Ghosal vd, 2020).

Yetersiz beslenme, enerji, protein ve diğer besinlerin eksikliği, fazlalığı veya dengesizliğinin vücut formu, işlevi ve klinik sonuç üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu bir durum olarak tanımlanır (Stratton, Green, ve Elia, 2003). Ayrıca yetersiz beslenme, fonksiyonel durumda azalma, kas fonksiyonunda bozulma, kemik kütlelerinde azalma, immün fonksiyon bozukluğu, anemi, azalmış bilişsel işlev, zayıf yara iyileşmesi, ameliyattan sonra iyileşmede gecikme ile ilişkilidir (Ahmed ve Haboubi, 2010). Yetersiz beslenme, diğer sorunların yanı sıra genel işlevsel

durumdaki düşüş ve azalan kemik kütlesi, bağışıklık disfonksiyonu, ameliyat sonrası iyileşmede gecikme, yüksek hastaneye yatış, yeniden kabul oranları ve artan mortalite ile ilişkilidir (Fávaro-Moreira vd, 2016). Yetersiz beslenmenin küresel yükünün gelişimsel, ekonomik, sosyal ve tıbbi etkileri, bireyler ve aileler, topluluklar ve ülkeler için ciddi ve kalıcı boyutta olabilmektedir. Yetersiz beslenme, bir kişinin enerji ve besin alımındaki eksiklikleri, fazlalıkları veya dengesizlikleri ifade eder. Yetersiz beslenme terimi, 3 geniş koşul grubunu ele alır. Kilo kaybı (boyuna göre düşük ağırlık, yaşa göre düşük ağırlık) ve bodurluğu (yaşa göre düşük boy) içerir. Ayrıca yetersiz beslenme; mikro besin eksikliklerini (önemli vitamin ve mineral eksikliği) veya mikro besin fazlalığını içeren obezite ve diyetle bağlı bulaşıcı olmayan hastalıklar (kalp hastalığı, felç, diyabet ve bazı kanserler gibi) olarak karşımıza çıkmaktadır (Organization, 2018).

1.2. Popüler Diyetler

Aşırı kilo ve obeziteyi tedavi etmek için diyet stratejileri popüler hale gelmiş ve geniş çapta benimsenmiştir. En etkili diyeti belirlemek vücut kompozisyonu ve metabolik sonuçlardaki değişiklikleri incelemek için hayvan modelleri ve insan klinik deneyleri değerlendirilerek karar verilmektedir. Kilo kaybını teşvik etmek için en etkili diyet diye bir yöntem yoktur (Freire, 2020). Optimal beslenme, daha iyi sağlık ve kronik hastalıklar da dahil olmak üzere diyetle bağlı sağlık koşulları riskini azaltmak için önemlidir (Ramachandran vd, 2018) Kısa vadede, yüksek proteinli, düşük karbonhidratlı diyetler ve aralıklı oruç tutmanın daha fazla kilo kaybını teşvik ettiği ve hızlı bir başlangıç olarak benimsenebileceği önerilmektedir (Freire, 2020; Schulze vd, 2005). Uzun vadede, mevcut kanıtlar, farklı diyetlerin benzer kilo kaybını desteklediğini ve diyetlere bağlılığın başarılarında etkili olacağını göstermektedir. Sağlığı geliştirmek için iyi gıda kalitesine odaklanan bir diyet benimsemek esastır (Freire, 2020). Obezite salgınının arka planına ve çoğu bireyin kalori kısıtlı diyetlerin neden olduğu kilo kaybını sürdürememesi durumuna karşın, kısa ve uzun vadeli kilo kaybına ulaşmak için alternatif diyet yaklaşımları artan bilimsel ilgi haline gelmiştir (Mann vd, 2007). Yakın zamana kadar (2015), Amerikalılar için Diyet Rehberi, makro besin alımının günlük enerji alımının %45-65'ini karbonhidratlardan, %20-35'ini yağlardan ve %10-35'ini proteinden oluşturmasını öneriyordu. Halbuki karbonhidrat tüketiminin 1971'de toplam enerji

alımının %39' olduğu ve bunun 2011'de %51'e yükseldiğini göstermiştir. Bu uygulamayla aşırı kilolu Amerikalıların oranı da önemli ölçüde artarak (%42'den %66'ya) yükselmiştir (Cohen vd, 2015). Kısmen kilo alımındaki bu tür eğilimlere dayanarak, birçok popüler diyetin (örneğin, Atkins, Zone) yaratıcıları, karbonhidrat alımının diğer makro besinlerden önemli ölçüde daha yüksek olduğu diyetlerin kilo kaybı için optimal bir yaklaşım olmadığını ve hatta kilo alımına katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir (Anton vd, 2017).

Halk sağlığı açısından geleneksel diyetin bu bariz başarısızlığı, alternatif diyet yaklaşımlarına ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu veriler, düşük karbonhidratlı diyetlerin, kilo verme, diyabet ve metabolik sendromun dislipidemisinde iyileşme ve ayrıca kan basıncının, tokluk gliseminin ve insülin salgılanmasının kontrolü için geleneksel düşük yağlı yüksek karbonhidratlı diyetlerle karşılaştırılabilir veya daha iyi olduğunu göstermektedir. Ayrıca, düşük karbonhidratlı diyetlerin trigliseritleri azaltma ve HDL'yi artırma yeteneği özellikle önemlidir (Arora ve McFarlane, 2005). Yeni diyetlerin yaratılması popüler trendleri takip etmeye devam edecektir. Bununla birlikte, bu diyetlerin kilo vermeyi teşvik ettiği inancı, titizlikle kontrol edilen araştırmalardan ziyade kişisel izlenimlerden ve kitaplarda yayınlanan raporlardan ortaya çıkmıştır (Freire, 2020). Popüler diyetlerin çoğu ciddi enerji kısıtlamasına dayanmaktadır. Bu nedenle öğün yerine geçen ürünlerin kullanımı uzun vadede sürdürülebilir değildir (Guo vd, 2018).

1.2.1. Akdeniz Diyeti

Diyet değişiklikleri ve fiziksel aktivite dahil olmak üzere yaşam tarzı müdahaleleri kronik hastalıkların önlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Düşük hayvansal yağ tüketimi ile tam tahıllar, meyveler ve sebzeler açısından zengin diyetler, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve obezite gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin önlenmesini sağlamaktadır. Akdeniz diyeti kardiyoprotektif etkilerini zaten göstermiş olan bir diyet modelidir. İlk olarak 1960'larda Ancel Keys tarafından bu diyet ortaya çıkarılmıştır. Özellikle zeytin ve zeytinyağından yüksek miktarda tekli doymamış yağ asitleri tüketimi ile karakterizedir. Günlük meyve, sebze, tam tahıllar ve az yağlı süt ürünleri tüketimini teşvik etmektedir (Hoevenaar-Blom vd, 2012; Martínez-González vd, 2011; Perona vd, 2010). Ayrıca haftalık balık, kümes hayvanları, yağlı tohumlar ve baklagiller tüketimini önerirken ayda iki kez nispeten düşük kırmızı et tüketimi; yanı sıra normalde yemeklerle birlikte ılımlı

bir günlük alkol tüketimini önerir (Jankowski, 2017; Sofi, Abbate, Gensini, ve Casini, 2010). Akdeniz diyeti kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kanser, obezite ve tip 2 diyabetten kaynaklanan mortalite açısından yararlı rolü birçok epidemiyolojik çalışma ve klinik araştırmanın sonuçlarından rapor edilmiştir. Başlıca biyopatofizyolojik mekanizmalar, Akdeniz diyet modeline dahil olan gıdaların antioksidan ve antienflamatuvar etkiler içerdiğini bildirmişlerdir (Kastorini vd, 2011).

Akdeniz diyeti Akdeniz bölgesinde geleneksel diyetin bir parçasıdır (Yunanistan, İtalya). Temel olarak sekiz bileşene sahiptir:

1. Yüksek tekli doymamış yağ/doymuş yağ oranı
2. Yüksek bakliyat tüketimi
3. Yüksek tahıl tüketimi
4. Yüksek meyve tüketimi
5. Yüksek sebze tüketimi
6. Orta düzeyde süt ve süt ürünleri tüketimi
7. Düşük et ve et ürünleri tüketimi
8. Orta düzeyde alkol tüketimi

Keys vd., (1986) yılında yapılan çalışmada, özellikle kalp ve damar hastalıkları üzerine bir dizi faydaları görülen Akdeniz diyeti üzerindeki hipotezlerini kanıtlamışlardır (Trichopoulou ve Vasilopoulou, 2000). Deneysel çalışmalardan elde edilen verilerde, Akdeniz diyeti; meyve ve sebzeler, lif ve kepekli tahıllar, balık gibi bazı besinlerin artan tüketimi ve orta düzeyde alkol tüketimi ile majör kronik dejeneratif hastalık riskinin azalması ile ilişkili bulunmuş, bunların aksine artan kalori alımı, canlı ağırlık, yüksek et tüketimi hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda Akdeniz diyetinin daha iyi bir yaşam kalitesi ile ortaya konabildiği yaygın olarak rapor edilmiştir. Majör kronik dejeneratif hastalıkların ortaya çıkmasında Akdeniz diyetinin faydalı etkileri görülmüştür (Sofi, Macchi, Abbate, Gensini, ve Casini, 2013). Artan kanıtlar, Akdeniz diyetlerinin, visseral obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom dahil olmak üzere kronik inflamasyonla ilişkili hastalıklarla savaşmaya yardımcı olabilecek anti-inflamatuvar bir diyet modeli olarak hizmet edebileceğini göstermektedir (Giugliano ve Esposito, 2008). Yapılan çalışmalarda akdeniz diyetinin beden kitle indeksi (BMI), bel çevresi, bel-kalça

oranı, Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), Gama Glutamil Trasferaz (GGT), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), Tiroglobulin (TG), serum glikozu, Tot-Chol/HDL, LDL/HDL, TG/HDL, İnsülin direnci testi (HOMA) gibi biyokimyasal parametrelerine olumlu etkileri 6 aydan sonra görülmüştür (Gelli vd, 2017).

Akdeniz diyeti, yüksek oranda sebze, meyve, baklagiller, tam tahıllı tahıllar, deniz ürünleri, zeytinyağı ve kuruyemiş tüketimi ile karakterize edilen dengeli bir diyettir. Kırmızı et, süt ürünleri ve alkol ölçülü olarak tavsiye edilir. Akdeniz diyeti, diğer diyetlere kıyasla yüksek düzeyde antioksidan ve diyet lifi ve düşük glisemik yük içeren bitki bazlı gıdalar açısından zengindir. Aynı zamanda, tekli doymamış ve doymuş yağ asitlerinin yeterli bir oranına sahiptir (Bray ve Siri-Tarino, 2016; Shai vd, 2008). Bununla birlikte, Akdeniz diyetinin temel önemi, kanıta dayalı güçlü sağlık ve metabolik faydaları ile ilişkilendirilmiştir. Besin bileşiminin yüksek beslenme kalitesi nedeniyle, Akdeniz diyeti birçok koşul için sağlıklı bir beslenme modeli olarak kabul edilmiştir. Çalışmalar, Akdeniz diyetinin tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrol sonuçlarını iyileştirdiğini göstermiştir (Estruch vd, 2013). Bu nedenle Amerikan Diyabet Derneği tarafından önerilen diyetlerden biridir. Akdeniz diyeti, inflamatuvar belirteçlerde azalma ve kardiyovasküler risk faktörlerinde ve mortalitede önemli azalma ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, bu diyet, anlamlı kilo kaybı olmadığında bile inflamasyonu ve kardiyovasküler riski azaltmada etkili olmuştur. Aynı zamanda, alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığının ve kanserlerin iyileştirilmesi ile olan ilişki umut vericidir (Estruch vd, 2013; Richard, Couture, Desroches, Charest, ve Lamarche, 2011; Zelber-Sagi, Salomone, ve Mlynarsky, 2017).

1.2.2. Alkali Diyet

Genel olarak et, yumurta, peynir ve tahıllar gibi besinler organizmada asit üretimini arttırırken, meyve ve sebzeler alkalize edicidir. Öte yandan süt, asit-baz dengesi üzerinde küçük bir etkisi olan yağlar ve şekerler kadar nötr olarak kabul edilir. Modern batı tipi diyet, meyve ve sebzelerden eksiktir ve aşırı hayvansal ürünler içermektedir (Schwalfenberg, 2012). Bu nedenle metabolik asidoz, yüksek uçucu olmayan asit yükü sağlayan çağdaş bir batı diyeti tarafından şiddetlenebilir. Kalan asit nötralize edilir veya vücutta depolanır. Asit ve serum bikarbonat düşüşlerini nötralize etmek için kemik ve kas kaybedilir. Asidozun metabolik parametreleri,

kemik ve kasları korur ve glomerüler filtrasyon hızındaki düşüşü yavaşlatır. Genel olarak vücut pH sını nötralize etmeye dayalı olan alkali diyetler yüksek meyve sebze tüketimiyle karakterizedir (Angélico, de Souza, Romão, ve Chiarello, 2018). Alkali diyetler idrar pH'sı yükselmesiyle sonuçlanır ve idrarda kalsiyumun azalmasına neden olur. Ancak bunun kemik sağlığını iyileştirdiğine dair veya osteoporozdan koruduğuna dair önemli bir kanıt yoktur. Bununla birlikte, alkali diyetler, aşağıda belirtildiği gibi bir takım sağlık yararları ile sonuçlanabilir (Bonjour, 2013).

(1) Alkali bir diyetle artan meyve ve sebzeler K/Na oranını iyileştirmekte ve kemiğe fayda sağlamaktadır. Kas yıkımını azaltır. Hipertansiyon ve inme gibi kronik hastalık risklerini azaltmaktadır.

(2) Büyüme hormonunda ortaya çıkan artış; alkali diyet, kardiyovasküler sağlıktan hafıza ve bilişe kavrayışa kadar birçok sonucu iyileştirebilir. Büyüme hormonunda da artış sağlayabilmektedir.

(3) Hücre içi magnezyumda bir artış sağlar ve bu magnezyum D Vitamini aktive etmek için gerekli olduğundan D Vitaminine bağlı apokrin/ekzokrin sistemleri aktive etmektedir.

(4) Alkalinite, daha yüksek pH gerektiren kemoterapötik ajanlara ek fayda sağlamaktadır (Gelli vd, 2017; Schwalfenberg, 2012).

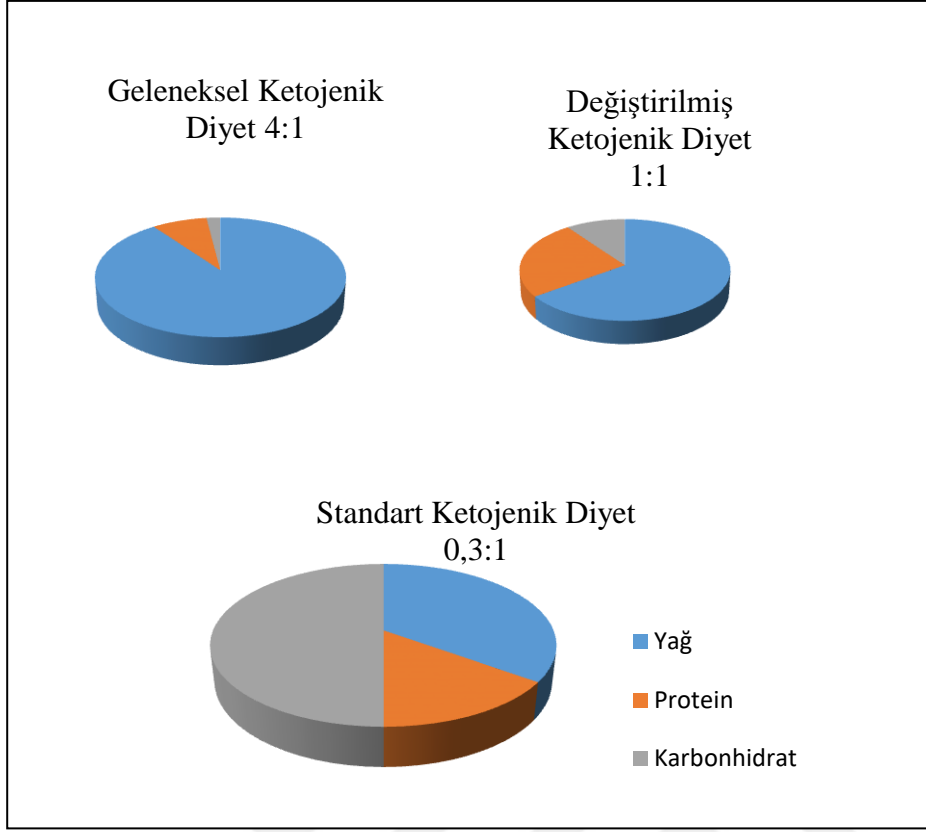
1.2.3. Düşük Karbonhidratlı Diyet (Atkins Diyeti)

Tipik olarak, Modifiye Atkins diyetindeki günlük karbonhidrat miktarı, tedavinin başlangıcından itibaren 10-20 g ile sınırlıdır. Diyetin kabul edilebilirliğini artırmak için günlük karbonhidrat miktarını bu hedefe kademeli olarak azaltmak mümkündür. Aynı zamanda bu diyetin nöropsikolojik yararları bulunmaktadır (Gauthier, Simic, Jones, ve RamachandranNair, 2020). Bu diyet günlük enerji alımının %6 sını karbonhidratlardan (CHO) %59 yağdan ve %35 proteinden oluşan bir beslenme yöntemidir. Günlük protein alımı kilogram başına 2,3 gr olarak belirlenmiştir (Atkins, 2002). Atkins Diyeti, Johns Hopkins Hastanesinde, ebeveynlerin ve nörologların geleneksel ketojenik diyetle başlamak konusunda isteksiz olduğu davranışsal güçlükleri olan çocuklar ve ergenler için daha lezzetli ve daha az kısıtlayıcı bir diyet tedavisi oluşturma girişimi olarak oluşturulmuştur.

Atkins diyet protokolü;

- Karbonhidratlar (herhangi biri) ilk ay için 10 g/gün ile sınırlandırılmıştır (yetişkinler için 15 g/gün)
- Yağlar (örn %36 ağır krem şanti, sıvı yağlar, tereyağı, mayonez) teşvik edilir
- Düşük karbonhidratlı multivitamin (Centrum Silver, Wyeth, Madison, NJ, ABD) ve kalsiyum karbonat takviyesi önerilir
- Nöbetleri günlük olarak belgelemek için sağlanan takvim kullanılır.
- Her hafta idrar ketonları ve vücut ağırlığına bakılır.
- Düşük karbonhidratlı, mağazadan satın alınan ürünler (örneğin, shakeler, şekerlemeler, fırın karışımları) en azından ilk ay önerilmemekte ve ardından kademeli olarak birer birer tanıtılmaktadır.
- 1 ay sonra telefonla, 3 ve 6 ay sonra klinikte değerlendirilmektedirler.
- 1 ay sonra karbonhidratlar 5 gr/ay artırılarak 30 gr/gün sınırına kadar çıkarılabilir. Ek olarak, düşük karbonhidratlı ürünler denenebilir ve antikonvülsanlar tolere edildiğinde azaltılabilir (bir seferde bir değişiklik).
- Tam kan sayımı, tam metabolik profil, başlangıçta, 3 ve 6 ayda açlık lipid profili bakılır.

Kalorilerin yaklaşık %65'i yağ kaynaklarından gelen, 0,9:1 ketojenik oranlı (yağ:karbonhidrat ve protein) diyeteye benzerdir. Çocuklarda karbonhidratlar başlangıçta 10 g/gün ile sınırlıdır, nöbet kontrolüne bağlı olarak 1 ay sonra 15 g'a, daha sonra tolere edildiği gibi günde 20-30 g'a planlı artışlar yapılır. Erişkinlere 15 gr/gün ile başlanır ve 1 ay sonra 20-30 gr/güne yükseltilebilir. Karbonhidratları glisemik indeksi 50'den az olanlarla sınırlayan düşük glisemik indeks tedavisinin aksine tüm karbonhidratlara izin verilir (Pfeifer ve Thiele, 2005). Karbonhidratlar gün boyunca veya bir öğünde verilebilir. Toplam karbonhidrat sayısından lif göz ardı edilir ancak şeker alkolleri hesaba katılır (Kossoff ve Dorward, 2008).



Şekil 1.1. Ketojenik Diyetlerde Makro Besin Öğeleri Oranları

Atkins diyeti standart 4:1 ketojenik diyetten (%90 yağ) daha az, ancak tipik bir diyetten (%0.3:1, %35 yağ) daha fazla yağ içermektedir (Şekil 1).(Kossoff ve Dorward 2008). Ketojenik diyet (KD) olarak bilinen bir başka çok düşük karbonhidrat –yüksek yağ diyeti, açlık durumunu taklit etmek ve ketozu indüklemek için yağdan en az %70 enerji ve ciddi bir karbonhidrat kısıtlaması öngörür. KD, 1920'de çocuklarda ve yetişkinlerde epilepsiyi tedavi etmek için tasarlanmıştır. Günümüzde ise, KD kilo kaybını desteklemek için kullanılmıştır ve açlığı ve iştahı azaltma gibi ek avantajlara sahip olduğu görülmüştür (Meira vd, 2019). Genel olarak, klinik araştırmalar KD'deki bireyler için önemli kilo azalması bildirmiştir, ancak birçok çalışma kontrolsüz olmuştur. Kabızlık, ağız kokusu, baş ağrıları, kas krampları ve güçsüzlük gibi yan etkiler yaygın olarak gözlenmiştir. KD'nin lipem ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkiler kesin değildir. Çünkü çalışmalar lipid profilinde iyileşme veya kötüleşme ve hepatik steatoz olduğunu göstermiştir (Xiaoyu Zhang vd, 2016). Ayrıca, gözlemsel veriler, hem düşük karbonhidratlı diyetlerin hem de yüksek karbonhidratlı diyetlerin uzun süreli alımı ile ilişkili mortalitede (%50 ila %55 karbonhidratlardan elde edilen enerji) minimum riskle bir

artış olduğunu göstermiştir. Ayrıca, hayvan kaynaklı protein ve yağın daha yüksek ölüm oranı ile ilişkili olduğunu, bitki kaynaklı protein ve yağın ise daha düşük ölüm oranı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Seidemann vd, 2018). Son olarak, enerjinin \geq %20'sinin proteinden elde edildiği yüksek proteinli diyetler, kısa vadede kilo kaybı ve vücut kompozisyonu açısından avantajlar sunuyor gibi görünmektedir. Atkins veya Zone gibi popüler yüksek protein-yüksek yağlı diyetleri, kısa süreler için önemli kilo kaybını teşvik etmiştir. Yüksek protein alımı, doyumluğu ve enerji harcamasını artırarak ilgili metabolik hedeflere etki eder. Bununla birlikte 1 ila 2 yıllık klinik çalışmalarda, kanıtlar kilo kaybında anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Ayrıca, yüksek protein- yüksek yağlı diyetleri sıklıkla yüksek miktarda hayvansal ürün ve doymuş yağ alımı ile ilişkilidir ve artan düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünün zararlı etkilerine neden olduğu belirlenmiştir (Mansoor, Vinknes, Veierød, ve Retterstøl, 2016). Sonuç olarak, kısa vadede, yüksek proteinli-düşük karbonhidratlı diyetlerin kilo kaybı için faydaları görülmektedir. Bununla birlikte, metabolizma ve bağırsak sağlığı üzerindeki önemli etkileri nedeniyle, yaşam boyu bir diyetten ziyade hızlı bir kilo verme aracı olarak düşünülmelidirler. Uzun vadede, mevcut kanıtlar, sağlıklı diyetlerde kalori kısıtlaması ile ilişkili farklı makrobesin oranının benzer kilo kaybını desteklediğini göstermektedir (Hall ve Guo, 2017).

1.2.4. Düşük Kalorili Diyet

Çok düşük kalorili diyetler, obez hastalarda önemli kısa vadeli kilo kaybı sağlamak için iyi kurulmuş bir yöntemdir, ancak kilo kaybının uzun vadeli korunması çok hayal kırıklığı yaratmaktadır (Apfelbaum vd, 1999). Çok düşük kalorili diyet (<800 kcal/gün) veya düşük kalorili diyet (<1200 kcal/gün) ile tedavi, başlangıçta önemli kilo kaybı ile ilişkilidir, fakat uzun dönemde istenen sonucu vermemektedir (Johansson, Neovius, ve Hemmingsson, 2014). Beden kitle indeksi 30'un üzerindeki kişilerde çok düşük kalorili diyetlerin (günlük 800 kalori) uygulanması haftada 2 kg kayıp sağlayarak 4 ayda 20 kg kaybedilmesini sağlayabilir. Ancak kaybedilen bu kiloların tamamı yağ dokusundan olmaz. Tahminen %16-20'si vücut için çok yararlı olan destek dokudan kaybedilir. Bu destek doku ise genellikle 50'li yaşlardan sonra artırılamaz. En az 1g/kg ideal canlı ağırlık miktarında protein alınması gerekmektedir (Strychar, 2006). Bu diyetle başladıktan sonra kilo kaybının korunmasının zor olduğu görülmektedir. Bunun nedeni enerji azlığına

bağlı olarak enerji tüketiminin azalmasıdır. Aynı zamanda tam tokluk olmayışı yorgunluk, halsizlik, motivasyon kaybı gibi nedenlerden davranış değişikliğine dönüşmemektedir. Stres de burada tetikleyici bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır (Kerr, 2010). Gözlemsel çalışmalarda, bitki temelli bir diyet uygulayan bireyler genellikle vejetaryen olmayanlara göre daha düşük bir BMI sunar. Girişimsel çalışmalarda, vejetaryen diyetlerin reçete edilmesi iyi kabul edilmiştir ve kilo kaybı ile ilişkilendirildiği İki meta-analiz, vejetaryen diyetlerin uygulanmasından sonra canlı ağırlığında önemli bir azalma olduğunu tespit edilmiştir. Alt grup analizi, lakto-ovo-vejetaryen diyetlere kıyasla vegan diyetlerle kilo kaybında daha yüksek bir azalma saptanmıştır. Bu azalmanın, bitki bazlı diyetlerle ilişkili tipik olarak düşük enerji yoğunluğu, düşük yağ ve yüksek lif alımından kaynaklanması muhtemeldir (Barnard, Levin, ve Yokoyama, 2015; Farmer, Larson, Fulgoni III, Rainville, ve Liepa, 2011; Huang, Huang, Hu, ve Chavarro, 2016).

1.2.5. Yüksek Proteinli Diyet

Bir diyetin protein içeriğinin 0,8 g/kg veya günlük toplam enerjinin %15 inin üzerinde olması yüksek proteinli diyet olarak kabul edilmektedir (Marini vd, 2019). Bilinen yüksek proteinli diyetler Atkins, South Beach diyeti (düşük CHO/yüksek protein diyeti), Stillman diyeti (düşük CHO/yüksek protein/düşük yağ) ve Zone (düşük CHO/yüksek protein) diyetleridir (St. Jeor vd, 2001). Yüksek proteinin obezite, metabolik sendrom, tip 2 diyabet (T2DM) ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gibi rahatsızlıkların önlenmesine ve tedavi edilmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Knowler vd, 2002; Parikh vd, 2005). Yapılan bir çalışmada enerji kısıtlaması olmayan hem düşük hem de yüksek proteinli diyet ile enerji kısıtlaması olan düşük yağlı zayıflama diyeti karşılaştırılmıştır. Yapılan bu meta analizde, 6 aylık bir uygulamadan sonra, enerjiyi kısıtlaması olmayan düşük karbonhidratlı yüksek proteinli diyetlerin, enerji kısıtlı düşük yağlı zayıflama diyetlerine göre, göre daha fazla kilo verdirdiği gösterilmiştir (Nordmann vd, 2006). Yapılan çalışmalarda yüksek proteinli diyetler ile termojenezde ve tokluk hormonlarında artış ile obeziteye karşı etkili olduğu gösterilmiştir (Halton ve Hu, 2004; Westerterp-Plantenga, Nieuwenhuizen, Tome, Soenen, ve Westerterp, 2009). Her ikisinde de enerji kısıtlı, yüksek proteinli, düşük yağlı diyetler ile standart protein, düşük yağlı diyetlerin kalp hastalıkları üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada standart protein, düşük yağlı diyet ile karşılaştırıldığında, yüksek proteinli, düşük yağlı diyetinin, canlı ağırlığında,

yağ kütlesinde, trigliseritlerde, azalma görüldüğü ve kalp hastalıklarına karşı etkili olabileceği görülmüştür (Wycherley, Moran, Clifton, Noakes, ve Brinkworth, 2012). Proteinin yüksek kan basıncına olan etkisini araştıran bu çalışmada, yüksek kan basıncı olan kişilerde 60 g protein takviyesi ile günde 60 g maltodekstrinin kan basıncına etkileri karşılaştırılmıştır. Sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı protein grubunda sırasıyla $4,9 \pm 1,7$ mmHg ve $2,7 \pm 1,3$ mm Hg daha düşük ölçülmüştür (Teunissen-Beekman vd, 2012). Tip 2 diyabetli hastalarda çalışmada düşük karbonhidrat yüksek protein diyetinin HbA1C, insülin duyarlılığı, plazma glikoz ve insülin konsantrasyonları üzerine etkileri bakıldığında glikoz düzeylerinin normale indiği, HbA1C'nin %0,5 azaldığı ve insülin duyarlılığının yaklaşık % 75 oranında arttığı görülmüştür (Boden, Sargrad, Homko, Mozzoli, ve Stein, 2005). Protein türü ve miktarının bağırsak fonksiyonlarına etkisine bakılan çalışmada %15 proteinli diyet bitkisel protein olan soya, hayvansal protein olarak kazein ve kontrol olarak maltodekstrin almışlar diyet proteini oral alıma ek olarak %15 supplementten sağlanmıştır. Fekal numuneler ve rektal biyopsi örnekleri çalışma başlangıcında ve sonunda alınmıştır. Proinflamatuvar sitokinler yüksek protein alan gruplarda kontrole göre artış göstermemiştir (Beaumont vd, 2017).

Sıçanlara yüksek ve düşük proteinli beslenme düzeni uygulanıp kolon epiteli üzerine etkileri değerlendirilen %16 protein içeren çalışmada yüksek protein diyetin %53'ünü oluşturmuştur. İleum ve kolonda immün hücrelerin ölçümleri yapılmıştır. Bağışıklık hücreleri yüksek protein tüketen grupta anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Lan vd, 2015). Yüksek proteinin sıçanların kolonlarındaki mikrobiyota, üzerindeki etkisini belirlemek amacı ile Mu ve arkadaşları (2017) çalışmalarında zararlı mikroorganizmaların azalmasında etkilerini göstermişlerdir. Yüksek protein grubu %45 protein alırken, normal protein grubu %20 protein almıştır. Fekal bakteriler analiz edilmiştir. Zararlı mikroorganizmalardan Enterococcus, Streptococcus, ve Escherichia/Shigella yüksek protein grubunda normal protein grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (Mu, Yang, Luo, ve Zhu, 2017). Yüksek proteinli diyetlerin kemik bileşiminde neden olduğu değişiklikleri belirlemek için %69,2 karbonhidrat, %11,3 protein içeren normal proteinli diyet, %4,73 karbonhidrat, %49,77 protein içeren yüksek proteinli diyet ile karşılaştırılmıştır. Çalışma başında ve sonunda sıçanların kemik mineral yoğunluğu DEXA ile ölçülmüştür. Çalışma sonunda sakrifiye edilen hayvanların kemik ile

ilişkili mineral konsantrasyonları ölçülmüştür. Serum mineral yoğunlukları değerlendirildiğinde yüksek protein grubunda kontrole göre serum kalsiyum düzeyleri anlamlı derecede yüksek olmuştur. Magnezyum, fosfor ve paratiroid hormon gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Kemik mineral yoğunluğu femoral bölgede yüksek protein grubunda anlamlı derce de düşük olduğu tespit edilmiştir (da Silva vd, 2014). Daha yüksek protein alımının, düşük protein içeriğine sahip diyetlere kıyasla termojenezi ve tokluğu arttırdığına dair ikna edici kanıtlar vardır. Kanıtların ağırlığı ayrıca yüksek proteinli yemeklerin daha sonra enerji alımının azalmasına yol açtığını gösteriyor. Bazı kanıtlar, protein içeriği yüksek diyetlerin, protein içeriği düşük diyetlere kıyasla daha fazla kilo kaybı ve yağ kaybı ile sonuçlandığını göstermektedir. Diyet pratiğinde, rafine karbonhidratın kısmen doymuş yağ oranı düşük protein kaynaklarıyla değiştirilmesi faydalı olabilir (Halton ve Hu, 2004). Besin alımı proteine duyarlıdır. Öğünlerin ve diyetlerin protein içeriğine verilen yanıt periferik organlardan beyne kadar farklı seviyelerde kontrol edilir. Protein alımı, bağırsakta salgılanan nöropeptitler, besin emilimine yanıt olarak üretilen insülin gibi metabolik hormonlar ve kan amino asitleri ve kanda salınan türev metabolitler dahil olmak üzere karmaşık sinyalleri ilettikleri bilinmektedir (Journel, Chaumontet, Darcel, Fromentin, ve Tomé, 2012).

1.2.6. Aralıklı Oruç

Memelilerin karaciğer ve yağ dokusu gibi enerji depoları olarak işlev gören ve türe bağlı olarak değişen sürelerde açlığa izin veren organları vardır. Daha da önemlisi, metabolik, endokrin ve sinir sistemleri, aç durumdayken yüksek düzeyde fiziksel ve zihinsel performans sağlayan şekillerde gelişmiştir. Aralıklı oruç terimi, gıda alımının her gün 8 saat veya daha az bir zaman penceresiyle sınırlandırıldığı bir yeme düzenini tanımlamak için kullanılır. Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar, bireylerin oruç tutmaya genel zindeliklerini ve yaralanmalara ve çok çeşitli hastalıklara karşı dirençlerini artırabilecek şekillerde tepki verdikleri hücrel ve moleküler mekanizmaları aydınlatmıştır (Mattson vd, 2017). Aralıklı oruç (IF) modelinin tipine ve çalışılan türe bağlı olarak niceliksel olarak farklılık gösterebilse de, tüm IF rejimleri, bir açlık dönemini tanımlayan birkaç temel metabolik değişikliklerle sonuçlanır. Bunlar kan şekeri düzeylerinin düşük normal aralıkta korunması, glikojen depolarının tükenmesi veya azalması, yağ asitlerinin mobilizasyonu ve keton üretimi, dolaşımdaki leptinin azalması ve sıklıkla

adiponektin seviyelerinin yükselmesi olarak karşımıza çıkar (de Cabo ve Mattson, 2019; Patterson ve Sears, 2017). IF diyetlerinin oruç döneminde meydana gelen davranış değişiklikleri, artan uyanıklık, uyarılma ve artan zihinsel etkinliği içerir. Hem keton kullanımına metabolik geçiş hem de beynin ve otonom sinir sisteminin gıda yoksunluğuna adaptif tepkileri, IF'nin zindeliği teşvik edici ve hastalık yatıştırıcı etkilerinde önemli roller oynar. IF sırasında genel kalori alımı genellikle azaldığından IF'ye verilen fizyolojik tepkilerin genel kalori kısıtlamasının aracılık edip etmediğini ve ne ölçüde aracılık ettiğini bilmek önemlidir. Bununla birlikte, kemirgen laboratuvar çalışmalarında kalori kısıtlı beslenme için en yaygın olarak kullanılan yöntemin aslında bir IF ve zaman kısıtlı beslenme şekli olduğu belirtilmiştir. Kilo kaybı için gerekli olan negatif enerji dengesini elde etmek için, çoğu kilo kontrol programı %20 ila %40 arasında sürekli (günlük) kalori kısıtlaması kullanır (Mattson vd, 2017; Patterson vd, 2015).

Bununla birlikte, daha yakın zamanlarda, zamanlamanın manipüle edilebilmesi, yani aralıklı kalori kısıtlaması veya aralıklı oruç, alternatif bir strateji olarak büyük ilgi görmüştür. IF, normal yeme ile dönüşümlü olarak belirli bir süre yiyecek ve kalorili içeceklerden uzak durmaktan oluşur. IF'nin çeşitli varyasyonları, hızlı döngülerin uzunluğu ve sıklığı bakımından farklılık gösterir. Ayrıca, modifiye edilmiş IF, kalıcı açlıktan kaçınmak için az miktarda alıma izin verir. IF genellikle düzenli egzersiz ve hatta diğer diyetlerle birleştirilir. En yaygın IF türleri arasında periyodik oruç veya 5:2 diyet, güneşirisi oruç, zaman kısıtlı beslenme ve dini oruç bulunur (Antoni, Johnston, Collins, ve Robertson, 2017; Eshghinia ve Mohammadzadeh, 2013; Harvie vd, 2011).

Oruç tutmanın temel dayanağı, metabolik yollar, hücresel süreçler ve hormonal salgılardaki değişiklikleri teşvik etmektir. Modern toplumlardaki insanlar tipik olarak günde en az üç kez yiyecek tüketirken, laboratuvar hayvanları ad libitum beslenir. Bu tür yeme alışkanlıklarına sahip yiyeceklerin aşırı tüketimi, özellikle hareketsiz bir yaşam tarzıyla ilişkilendirildiğinde, sıklıkla metabolik hastalıklara (insülin direnci, aşırı viseral yağ birikimi vb.) yol açar (Mattison, Lane, Roth, ve Ingram, 2003; Pan ve Chiang, 1995). İnsanlar da dahil olmak üzere hayvanlar, yiyeceğin nispeten kıt olduğu ortamlarda evrimleştikleri için, yiyecekten yoksun, aç durumda olduklarında hem fiziksel hem de bilişsel olarak yüksek düzeyde işlevgörmelerini sağlayan çok sayıda adaptasyon geliştirmişlerdir. IF, bireylerin

uzun zaman periyotlarına (örneğin, 16-48 saat) gittiği yeme alışkanlıklarını kapsar. Çok az enerji alımıyla veya hiç enerji alımı olmadan, aradaki normal gıda alım periyotları ile yinelenen bir temeldedir (Varady ve Hellerstein, 2007).

Periyodik oruç (PF) terimi; 2 ila 21 veya daha fazla gün süren oruç veya oruç tutan diyetleri taklit eden IF'ye atıfta bulunmak için kullanılmaktadır. Laboratuvar farelerinde IF ve PF, birçok farklı sağlık indeksi üzerinde derin faydalı etkilere sahiptir ve daha da önemlisi, diyabet, kardiyovasküler hastalık, alzheimer hastalığı parkinson hastalığı ve felç gibi nörolojik bozukluklar ve kanserler dahil olmak üzere çok çeşitli yaşa bağlı bozuklukların deneysel modellerinde hastalık süreçlerine karşı koyabilir ve fonksiyonel sonuçları iyileştirebilir (Martin, Ji, Maudsley, ve Mattson, 2010). IF çalışmaları (örn. haftada 2 gün veya gün aşırı %60 enerji kısıtlaması), PF (örn. 750-1100 kcal sağlayan 5 günlük diyet) gibi uygulamaları içerir. PF ayrıca uzun süreli metabolik etkilerin yanı sıra kök hücre düzeyinde yenilenmeyi de destekler. Randomize kontrollü klinik çalışmalar IF'nin genel sağlığı iyileştirmede ve başlıca yaşlanma hastalıklarını önlemede ve yönetmede etkinliğini belirlemek için insan deneklerde IF'nin periyodik açlık diyeti ve sürekli enerji kısıtlamasına karşı daha etkili olduğu görülmüştür (Longo ve Mattson, 2014; Mattson vd, 2017).

Zaman kısıtlı beslenme (TRF); Öğün zamanı düzenlemesinin bir türü olan zaman kısıtlı beslenme, birkaç spesifik açlık protokolünü içerir. Gün içerisinde 3 ile 21 saat arasında değişen açlık periyodunu içeren bir diyet modelidir. Zaman kısıtlı beslenme sirkadiyen biyolojiye bağlı olarak gün içerisindeki doğru zamanda gerçekleştirilen açlık periyodu olarak da belirtilmektedir (Aslan ve Karabudak, 2020). Hayvanlarda zaman kısıtlı beslenme araştırmaları, aralıklı açlık rejimlerini günlük sirkadiyen ritimlerle senkronize etmenin potansiyel önemini vurgulamaktadır (Hatori vd, 2012). Ad libitum yüksek yağlı diyetle beslenen kemirgenler, gece ve gün boyunca yemek yer, normal gece beslenme döngülerini bozar. Zaman kısıtlı beslenme, canlı ağırlık, toplam kolesterol, TG'ler, glikoz, insülin, interlökin 6 (IL-6) ve TNF- α 'daki azalmalarla ve ayrıca insülin hassasiyeti ile ilişkili bulunmuştur (Chung vd, 2016). Zaman kısıtlı beslenme, günlük gıda alımı periyodunu 8 saat veya daha az ile sınırlama normal ve aşırı kilolu insan deneklerde kilo kaybı ve insülin direnci ve risk faktörlerinde azalma dahil olmak üzere çoklu sağlık göstergelerinde iyileşmeler göstermiştir. Kalp-damar hastalığı, IF'nin sağlığı iyileştirdiği ve hastalık süreçlerine karşı koyduğu hücresel ve

moleküler mekanizmalar, mitokondriyal sağlığı, DNA onarımını ve otofajiyi geliştiren uyarlanabilir hücrel stres yanıtı sinyal yollarının aktivasyonunu içerir (Longo ve Mattson, 2014).

Spesifik IF diyetlerinin örneklerinden birisi, iki günde bir tam oruç tutma, gün aşırı %70 enerji kısıtlaması ve haftada iki gün arka arkaya sadece 500-700 kalori tüketilen ve gıda alımının, günde 6-8 saatlik bir süre ile sınırlandırıldığı aynı zamanda 'zaman kısıtlı beslenme (TRF) olarak da adlandırılan modeldir. IF hayvan çalışmalarının büyük çoğunluğu, gınaşırı oruç tutmayı veya TRF'yi içermiştir ve çoğu randomize kontrollü insan denemesi, alternatif günlerde veya haftada 2 gün arka arkaya %60-75 enerji kısıtlaması (500-800 kkal) içermektedir. Bu aralıklı oruç türlerinin birbirlerine üstünlüklerini karşılaştıran çalışmalarda henüz net bir sonuca varılamamıştır (Johnson vd, 2007; Wan vd, 2010).

Kalori kısıtlı (CR); beslenmedeki hayvanlara tipik olarak günlükleri veya bazı durumlarda haftada üç kez yiyecekleri bir porsiyon halinde verilir. Bununla birlikte, CR'deki hayvanlar genellikle yiyecekleri aldıktan sonraki birkaç saatlik bir süre içinde tüm paylarını tüketirler ve buna göre, aralıklı olarak uzun süreler boyunca (örneğin, günlük beslendiklerinde 16-20 saat veya 3 kez tam açlık) oruç tutarlar. Oruç tutmanın hücrel ve moleküler seviyelerde fizyolojik ve hastalık değiştirici etkilerine ilişkin çalışmalar bulunmaktadır (Longo ve Mattson, 2014).

Alternatif gün orucu; kalorili yiyeceklerin tüketilmediği alternatif oruç günlerini ve yiyecek ve içeceklerin *ad libitum* tüketildiği beslenme günlerini içerir. Alternatif gün orucu obezite ile ilişkili canlı ağırlığını ve açlık insülin ve glikoz konsantrasyonlarını azaltmada basit kalori kısıtlaması kadar etkili olduğu kanıtlanmıştır. Hayvansal çalışmaların obezite modellerinde alternatif gün orucunun ayrıca toplam plazma kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarını azalttığı, karaciğer yağlanmasını ve inflamatuvar gen ekspresyonunu azalttığı ve hücre proliferasyonu gibi kanser risk faktörleri üzerinde faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir (Varady ve Hellerstein, 2007). alternatif gün orucu, günlük enerji ihtiyacının yaklaşık %25'i kadar kkal öğle yemeğinden oluşan minyatür bir beslenme penceresi ile ayrılan iki ayrı oruç olarak görülebilir. Bu durumda, ilk oruç periyodu öğle yemeği yendiğinde sona erecek ve bu öğünün zamanı önceki gün son gıda alımının ne zaman gerçekleştiğine bağlı olarak makul bir tercihe göre 12 ila 19

saat arasında zamanı belirlenir. Oruçlu bir günde saat 1 civarında başlayan ikinci oruç periyodu, bir sonraki beslenme gününde kahvaltının ne zaman tüketildiğine bağlı olarak 17 ila 20 saat arasında sürebilir. Alternatif gün orucunun da kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili çeşitli risk faktörlerini iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir. Toplam kolesterol, trigliserit, ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolde azalma gözlenmiştir (Tinsley ve La Bounty, 2015).

Modifiye oruç rejimleri veya değiştirilmiş oruç rejimleri genellikle, düzenli olarak programlanmış oruç günlerinde enerji tüketiminin enerji ihtiyacının % 20-25'i ile sınırlı olduğunu ifade eder. Bu çalışmalarda, oruç terimi, enerji alımının olmamasından ziyade ciddi şekilde sınırlı enerji alımı dönemlerini tanımlamak için kullanılmaktadır. Aralıklı enerji kısıtlaması olarak da adlandırılan bu rejim türü, haftada ardışık olmayan 2 gün boyunca enerji kısıtlamasını ve haftanın diğer 5 günü boyunca sınırsız yemeyi içeren popüler 5:2 diyetinin temelidir (Mosley ve Spencer, 2015). Değiştirilmiş alternatif gün orucunun farelerde etkilerini araştıran bir çalışmada alternatif oruç günlerinde % 85 enerji kısıtlamasını *ad libitum* yemekle karşılaştıran bir denemede, enerji kısıtlı durum viseral yağ, leptin ve resistin azalmasına ve adiponektin artışına neden olmuştur. Bu araştırma grubu tarafından yürütülen benzer çalışmalar, farelerde bu açlık rejimlerinin adiposit boyutunu, hücre proliferasyonunu ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 düzeylerini azalttığı da bulunmuştur (Varady, Hudak, ve Hellerstein, 2009).

Bir küçük öğün içeren başka bir modifiye açlık periyodu, 30 ila 40 saat arasında makul bir şekilde değişebilir. Örneğin, bir kişi son öğününü pazartesi (1. beslenme günü) gece yarısı ve ilk öğününü Çarşamba (2. beslenme günü) sabah 6'da tükettiyse, süre 30 saat olacaktır. Ancak Pazartesi günü son öğün saat 17:00'de ve çarşamba günü ilk öğün saat 9'da yenilirse, süre 40 saat olacaktır. Modifiye edilmiş orucun süresine bağlı olarak, bu iki alternatif gün oruç programı arasında metabolizma ve sağlık belirteçlerindeki değişikliklerde farklılıklar olabilir (Tinsley ve La Bounty, 2015). Tek öğün (OMAD); Tüm kalorileri 1-2 saatlik bir aralıkta tüketmekten ibaret olduğu için aralıklı orucun daha ekstrem versiyonlarından biridir. Bu diyeti iyi bir şekilde takip etmek için, yemek yemeyi seçerken de tutarlı olunmalıdır. Başka bir deyişle, her gün aynı saatlerde yemek yenmelidir. Bazı insanlar uyanıp büyük bir kahvaltı yapmayı ve günün geri kalanında oruç tutmayı tercih edebilirken, diğerleri gün boyunca oruç tutup daha sonra akşam yemeği saatinde yemek yiyebilir. Ayrıca

yeterli kalori tüketme konusunda daha gayretli olunmalıdır. Yiyecekler vücuda yakıt sağlamak içindir ve vücudunuzu uzun bir süre enerjiden yoksun bırakmak bazı sağlık sorunlarına yol açabilir (Wasserfurth, Palmowski, Hahn, ve Krüger, 2020). Ek olarak, vücudunuz aldığı daha düşük enerji miktarına uyum sağlar ve kiloyu korumak için bazı bedensel süreçleri değiştirir. Başka bir deyişle, vücudunuz herhangi bir vücut yağını kaybetmesini engeller (Benton ve Young, 2017). Orucunuzu bu kadar büyük miktarda uzatmak, kilo kaybı, DNA'ya verilen hasarın azalması, yaşlanmayı geciktirme özellikleri ve çeşitli hastalık risk faktörlerinde iyileştirmeler gibi aralıklı oruçla ilişkili tüm sağlık yararlarını elde etmenize yardımcı olacaktır (Paoli, Tinsley, Bianco, ve Moro, 2019).

Ramazan orucu; sağlıklı yetişkin Müslümanların kutsal ramazan ayı boyunca gün doğumundan gün batımına kadar oruç tutmaları islami uygulamanın önemli bir bileşenidir. Ayrıca sıvı alımı, sigara ve ilaç kullanımı yasaktır. Ramazan ayında oruç tutanların coğrafi konumuna göre gündüz orucu 11 ile 22 saat arasında değişebilmektedir. Ramazan ayında İslami oruç, enerji kısıtlaması gerektirmez; ancak gıda ve sıvı alımı azaldıkça canlı ağırlıkta değişiklikler meydana gelebilir (Altun ve Ugur-Altun, 2006; Gumaa, Mustafa, Mahmoud, ve Gader, 1978).

Çizelge 1.1. En sık kullanılan aralıklı açlık diyetleri

	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar
Alternatif gün orucu	<i>Ad libitum</i> beslenme veya enerji ihtiyacının %125'i	Enerji ihtiyacının %25'i	<i>Ad libitum</i> beslenme veya enerji ihtiyacının %125'i	Enerji ihtiyacının %25'i	<i>Ad libitum</i> beslenme veya enerji ihtiyacının %125'i	Enerji ihtiyacının %25'i	<i>Ad libitum</i> beslenme veya enerji ihtiyacının %125'i
Modifiye oruç rejimleri 5:2 diyet	24 saat açlık periyodu (400-600 kkal ile sınırlı beslenme)	<i>Ad libitum</i> beslenme	<i>Ad libitum</i> beslenme	24 saat açlık periyodu (400-600 kkal ile sınırlı beslenme)	<i>Ad libitum</i> beslenme	<i>Ad libitum</i> beslenme	<i>Ad libitum</i> beslenme
Zaman kısıtlı beslenme	Bireyler 24 saatte 12-21 saat açlık, 3-12 saat <i>ad libitum</i> beslenme uygulamaktadır.	Bireyler 24 saatte 12-21 saat açlık, 3-12 saat <i>ad libitum</i> beslenme uygulamaktadır.	Bireyler 24 saatte 12-21 saat açlık, 3-12 saat <i>ad libitum</i> beslenme uygulamaktadır.	Bireyler 24 saatte 12-21 saat açlık, 3-12 saat <i>ad libitum</i> beslenme uygulamaktadır.	Bireyler 24 saatte 12-21 saat açlık, 3-12 saat <i>ad libitum</i> beslenme uygulamaktadır.	Bireyler 24 saatte 12-21 saat açlık, 3-12 saat <i>ad libitum</i> beslenme uygulamaktadır.	Bireyler 24 saatte 12-21 saat açlık, 3-12 saat <i>ad libitum</i> beslenme uygulamaktadır.
Tek öğün (OMAD)	24 saatlin 1-2 saatinde tüm kalori tüketilir. Her gün aynı saatlerde tüketilir.	24 saatlin 1-2 saatinde tüm kalori tüketilir. Her gün aynı saatlerde tüketilir.	24 saatlin 1-2 saatinde tüm kalori tüketilir. Her gün aynı saatlerde tüketilir.	24 saatlin 1-2 saatinde tüm kalori tüketilir. Her gün aynı saatlerde tüketilir.	24 saatlin 1-2 saatinde tüm kalori tüketilir. Her gün aynı saatlerde tüketilir.	24 saatlin 1-2 saatinde tüm kalori tüketilir. Her gün aynı saatlerde tüketilir.	24 saatlin 1-2 saatinde tüm kalori tüketilir. Her gün aynı saatlerde tüketilir.
Ramazan orucu	Müslümanların kutsal ramazan ayı boyunca gün doğumundan gün batımına kadar oruç tutarlar. Ayrıca sıvı alımı, sigara ve ilaç kullanımı yasaktır. Coğrafi konumuna göre gündüz orucu 11 ile 22 saat arasında değişebilmektedir.						

1.3. Beslenmeyle İlişkili Hastalıklar

Hastalık ve beslenme dengesizliği arasındaki ilişkiden büyülenen bir dünyada yaşıyoruz. Kronik besin toksisitesinin ince ve yavaş etkileri, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Gıda, “metabolik hafızanın” gelişimi için potansiyel olarak önemli olduğundan, olumsuz veya toksik etkilere neden olan besin türleri hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır (Hernández-Aguilera vd, 2016).

Hastalıkların diyetle önlenmesi potansiyelinden daha iyi yararlanmak için sağlıklı beslenme gereklidir. Obezite, tip 2 diabetes mellitus, dislipoproteinemi, hipertansiyon, metabolik sendrom, koroner kalp hastalığı ve kanser beslenmeyle ilişkili patofizyolojik yaygın hastalıklardır. Beslenmeyle ilişkili başlıca hastalık bulgular şunlardır: yüksek yağ ve doymuş yağ asitleri ve karbonhidrat alımı, toplam kolesterol ile LDL kolesterolü artırır, ancak HDL kolesterolü düşürür. Değiştirilen yağın türü ne olursa olsun, yüksek karbonhidrat alımı trigliserit konsantrasyonunda bir artışa neden olur. Ayrıca, şekerle tatlandırılmış içeceklerin yüksek tüketimi obezite ve tip 2 diyabet riskini artırırken, özellikle tam tahıllı ürünlerden yüksek diyet lifi alımı obezite, tip 2 diyabet, dislipoproteinemi riskini azaltır (Hauer vd, 2012). Aşırı kalori alımı mitokondri parçalanmasına yol açar. Tip 2 DM'de mitokondriyal dinamikler anormaldir ve aşırı mitokondriyal bölünmenin önlenmesi insülin fonksiyonunu iyileştirir. Obez ortamda, mitokondriyal dinamiklerdeki değişiklikler, nöronlardaki iştah ve diyetle düzenlenen sinyal yollarını kontrol eder (Roy, Reddy, Iijima, ve Sesaki, 2015).

Son deneysel çalışmalar, IF ile ilgili bazı metabolik mekanizmaları aydınlatmıştır. Hayvan modelleri, glikozda (düşük plazma glikoz ve insülin seviyeleri) ve lipid metabolizmasında (düşük viseral yağ dokusu ve artan plazma adiponektin seviyesi) ve strese karşı artan dirençte olumlu değişiklikler göstermiştir. IF'nin insan sağlığı üzerindeki etkisi konusunda olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Obez bireyler üzerinde yapılan çalışmalar, IF için hasta uyumunun diğer geleneksel beslenme yaklaşımlarından (kalori kısıtlaması) daha fazla olduğunu göstermiştir ve IF'nin düşük oksidatif stres ile ilişkili olduğu bulunmuştur. IF'nin yaygın olarak kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili metabolik düzensizlikler üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu ve çoğu birey için uygulanabilir ve erişilebilir bir müdahale olabileceğini düşündürmektedir (de Azevedo, Ikeoka, ve Caramelli, 2013). Hayvan

modellerinde hem kalori kısıtlı hem de IF'ye yanıt olarak birkaç ortak yol etkinleştirilmiştir. Bunlar arasında azalmış oksidatif stres, inflamasyonda azalma, gelişmiş otofaji ve doku onarım kapasitesi, gelişmiş bağırsak mikrobiyotası ile birlikte gen ekspresyonundaki değişiklikler ve transkripsiyon sonrası modifikasyonlardır (Liu, Liu, ve Heilbronn, 2020).

Aralıklı oruç ve kalori kısıtlaması, kemirgenlerde ve maymunlarda yaşam süresini uzatır, yaşa bağlı hastalıklara karşı direnci artırır ve aşırı kilolu insanların sağlığını iyileştirir. Hem IF hem de CR, kardiyovasküler ve beyin fonksiyonlarını geliştirir ve kan basıncında azalma ve artan insülin duyarlılığı dahil olmak üzere koroner arter hastalığı ve felç için çeşitli risk faktörlerini iyileştirdiğini tespit etmişlerdir (Anson vd, 2003; Weindruch ve Sohal, 1997). IF veya CR diyeti uygulanan kemirgenlerde kardiyovasküler stres adaptasyonu iyileştirilir ve kalp hızı değişkenliği artar. Ayrıca, IF rejimi yapılan kemirgenler, deneysel miyokard enfarktüsü ve felç modellerinde kalp ve beyin hücrelerinin iskemik hasara karşı daha fazla direnç sergilemişlerdir. IF ve CR'nin faydalı etkileri, en az iki mekanizmadan kaynaklanır. Bunlar; azaltılmış oksidatif hasar ve artan hücrel stres direncidir. Son bulgular, IF'nin hem kardiyovasküler sistem hem de beyin üzerindeki bazı yararlı etkilerinin beyindeki beyin kaynaklı nörotrofik faktör sinyalleşmesinin aracılık ettiğini göstermektedir (Anson vd, 2003). İlginç bir şekilde, IF ve CR'nin kardiyovasküler sistem ve beyin üzerindeki hücrel ve moleküler etkileri, düzenli fiziksel egzersizinkine benzer, bu da ortak mekanizmalar olduğunu düşündürmüştür. IF ve CR'nin kan damarlarını, kalp ve beyin hücrelerini etkilediği hücrel ve moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması, sağlık süresini uzatmak için yeni önleyici ve tedavi edici stratejilere yol açacaktır (Mattson ve Wan, 2005). Yapılan çalışmalarda kısa süreli günlük IF'nin Tip 2 DM hastalarında canlı ağırlık, açlık glikozu ve tokluk değişkenlik dahil olmak üzere temel sonuçları iyileştirebilecek güvenli, tolere edilebilir, diyet müdahalesi olabileceğini göstermektedir (Arnason, Bowen, ve Mansell, 2017). Çok sayıda hayvan ve insan çalışmasında IF, insülin duyarlılığını artırdığı ve glikoz toleransını geliştirdiği tespit edilmiştir (Gotthardt vd, 2016). IF'nin hayvan çalışmalarında dolaşımdaki hormonlarda çeşitli değişiklikler ortaya konmuştur. Dolaşımdaki leptin ve insülin seviyeleri azaltığı ve ADF diyetindeki hayvanlarda adiponektin seviyeleri artırdığı bulunmuştur (Duan, Guo, Jiang, Ware, ve Mattson, 2003). IF ile beslenenlerde dinlenme kalp hızında, günlük %40 kalorili kısıtlı beslenenlere göre

istirahat kalp hızında daha büyük azalmalar sergilemiştir (Mager vd, 2006). IF, genel sağlık ve uzun ömür üzerinde etkisi olabilecek hayvan davranışları ve sirkadiyen ritimler üzerinde etkilere sahiptir. Enerji metabolizması, insülin, leptin, kortikosteron ve adiponektin dahil olmak üzere tüm ana enerji düzenleyici hormonlardaki sirkadiyen salınımların gösterdiği gibi sirkadiyen bir şekilde düzenlenir (Ramsey ve Bass, 2011). IF, pankreas β -hücrelerinin korunmasını içeren bir mekanizma ile tip I diyabetli bir sıçan modelinde insülin eksikliğini ve glikoz intoleransını iyileştirebilir (Belkacemi vd, 2012). IF'nin diyabeti önlediği ve tersine çevirdiği hücrenel ve moleküler mekanizma, insülinin, kas ve karaciğer hücreleri ve muhtemelen nöronlar dahil diğer hücre tipleri tarafından glikoz alımını daha kolay uyarması için insülin reseptör sinyalinin artan duyarlılığını içerdiği bulunmuştur (Sequea, Sharma, Arias, ve Cartee, 2012). Diğer bir çalışmada; IF'nin anti-diyabetik etkilerine katkıda bulunabilecek inflamasyonu baskılayabildiği tespit edilmiştir (Arumugam vd, 2010). Kalp üzerine yapılan bir IF çalışmasında, sol koroner arterin tıkanması ile indüklenen kalp krizinden 2 hafta sonra IF modeli beslenmeye başlandığında, sıçanlarda sağ kalımı ve kalp fonksiyonunun iyileşmesini büyük ölçüde iyileştirdiği bildirilmiştir (Katara, Kakinuma, Arikawa, Yamasaki, ve Sato, 2009). IF diyetindeki sıçanların %75'inden fazlası kalp krizinden sonrası 8 haftalık bir süre boyunca hayatta kalırken, ad libitum diyetindeki sıçanların %25'inden azı hayatta kaldığı görülmüştür (Castello vd, 2010). Sıçanlar, kainik asit uygulamasından birkaç ay önce IF diyeti ile beslendiğinde, hipokampal nöronları dejenerasyona karşı daha dirençli oldukları ve öğrenme, hafıza açıklarını iyileştirmişlerdir (Bruce-Keller, Umberger, McFall, ve Mattson, 1999). IF nin otofajiyi artırarak okstatif stres ve sinaptik hasarı azalttığı yapılan çalışmalarda görülmüştür (Bai vd, 2015). Bir başka çalışmada IF'nin sinir sistemine travmatik yaralanmanın hayvan modellerinde ve ayrıca periferik nöropati modellerinde sonucu iyileştirdiği bildirilmiştir. Eksik servikal omurilik yaralanması ve torasik kontüzyon yaralanması sıçan modellerinde, IF, yaralanmadan önce başlatılmış ve daha sonra devam etmiştir. Fonksiyonel sonucu önemli ölçüde iyileştirdiği ve omurilik lezyon boyutunu azalttığı tespit edilmiştir (Plunet, Lam, Lee, Liu, ve Tetzlaff, 2010). Hayvan modellerinde yapılan bir dizi çalışmada, 2 veya daha fazla gün süren periyodik açlığın çok çeşitli kanserlerin ilerlemesini geciktirmede kemoterapi kadar etkili olabileceğini, ancak daha da önemlisi normal hücreleri kemoterapi ilaçlarının toksik etkilerden koruyabildiğini göstermiştir. Kanser hücrelerini tedaviye duyarlı hale getirmiştir (Dorff vd, 2016). Hızlandırılmış kanser

ölümü fenotipine sahip fareler haftada bir gün oruç tuttuğunda, *ad libitum* diyetindeki farelerden önemli ölçüde daha uzun süre hayatta kaldığı görülmüştür (Berrigan, Perkins, Haines, ve Hursting, 2002). IF, farelerde serebral iskemiden sonra beyinde ve periferde proinflamatuvar proteinleri azaltmıştır. Diyete verilen eksik yanıt, nöbet kontrolünde orta düzeyde veya geçici iyileşmeler göstermiş ve IF'nin nöroprotektif etkilerine bağlandığı tespit edilmiştir (Hartman, Rubenstein, ve Kossoff, 2013). Hem farelerde hem de insanlarda, sırasıyla 2 veya 5 gün oruç tutmak, glikozda %30 veya daha fazla azalmaya, IGF-I'de %50'den fazla azalmaya ve IGF-1 bağlayıcı proteinde 5-10 kat artışa neden olduğu bulunmuştur (Longo ve Mattson, 2014). Sıçanlarda IF, stres yanıtını içeren bir mekanizma yoluyla (plazma adrenokortikotropin ve kortikosteronu artırarak) düzenli fiziksel egzersizle elde edilenlere benzer veya daha yüksek kalp hızı, kan basıncı ve insülin düzeylerini düşürür. İnsülin benzeri sinyal yolları strese karşı hücrel yanıtı aşağı regüle ettiğinden, bu onların zıt etkilerinin bir başka nedenidir (Wan vd, 2003). Yeme sıklığı ve inflamatuvar biyobelirteçler arasındaki ilişki araştırmasında, akşamları toplam günlük kalorilerinin <%30'unu yiyen ve gece aç kalma süresi daha uzun olan kadınların yüzde 8 daha düşük C-reaktif protein ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Marinac vd, 2015).

1.4. Öğün Sıklığı Ve Beslenme İlişkisi

Yemek sıklığının vücut yağ yüzdesi, toplam ağırlık, yağsız kütle veya dinlenme metabolizma hızı üzerinde önemli bir etkisi yoktur (Dreon vd, 1988). Hem erkeklerde hem de kadınlarda yapılan çalışmada, beslenme sıklığı ile BMI arasında önemli bir ters ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Crawley ve Summerbell, 1997). Yannakoulia ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan bir çalışmada menopoz öncesi kadınlarda yağlanma indeksleri ile yeme sıklığı arasında bir ilişki olmamış, ancak menopoz sonrası kadınlarda vücut yağ yüzdesi ile yemek sıklığı arasında anlamlı bir pozitif ilişki görülmüştür. Her iki kadın grubunda da yeme sıklığı, enerji alımı ile pozitif ilişkili olmuştur (Yannakoulia, Melistas, Solomou, ve Yiannakouris, 2007). İzokalorik koşullar altında veya kalori alımı deneklerin mevcut canlı ağırlığını korumak için tasarlandığında bile, yemek sıklığını bir öğünden beş öğüne veya bir öğünden üç öğüne çıkarmak kilo kaybını daha yüksek olmasını sağlamamıştır (Wolfram, Kirchgessner, Müller, ve Hollomey, 1987). Günde iki öğün (yani kahvaltı

ve akşam yemeği) yerine üç öğüne (yani kahvaltı, öğle yemeği ve akşam yemeği) yayılan aynı enerji içeriğinin tüketilmesinin, günlük öğünlerde önemli ölçüde daha fazla tokluk hissine yol açtığı bilinmektedir. Günde üç öğün veya üç ana öğün ve üç ara öğünden oluşan enerji kısıtlı bir diyet tüketen bireyler arasında açlık veya tokluk hislerinde önemli bir fark olmadığını ifade etmişlerdir. Ayrıca, araştırmacılar toplam ghrelin veya nöropeptid YY için gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını da belirlediler. Ölçülen bağırsak peptidlerinin her ikisinin de, ghrelin ve nöropeptid YY'nin iştahı uyardığına inanılmaktadır (Cameron, Cyr, ve Doucet, 2010). Mevcut araştırmaların tümü olmasa da çoğu, artan yemek sıklığının gıdanın termik etkisi, istirahat metabolizma hızı ve toplam enerji harcaması üzerindeki etkinliğini desteklememektedir. Bununla birlikte, enerji alımı sınırlı olduğunda, artan yemek sıklığı muhtemelen açlığı ve nitrojen kaybını azaltabilir, lipid oksidasyonunu, toplam kolesterol, LDL kolesterol ve insülin gibi kan belirteçlerini iyileştirir (La Bounty vd, 2011).

Stote vd., (2007) yaptıkları çalışmada günde 3 öğünle 1 öğün kıyaslanmıştır. Sekiz hafta süre ile eşit kalorilerin sağlandığı çalışmada 1 öğün tüketenler akşam saatinde tüketti ve yaklaşık 20 saat açlık 4 saatlik yemek aralığını kullanmışlardır. Kalorilerin arasında 65 kalori gibi çok az bir fark olmasına rağmen 1 öğün tüketenlerde kiloda azalma tespit edilmiştir. Kan basıncında 1 öğün tüketenlerin yüksek bulunuşu ölçüm zamanının farklı olmasından mı kaynaklanıyor sorusu netlik kazanmamıştır. Kan basıncı bir öğün tüketenlerin akşam yemek öncesi ölçülürken 3 öğün tüketenlerin sabah kahvaltı öncesi ölçülmüştür. Sekiz hafta süren bir çalışmada günde 3 öğün yemek yiyen grupla 1 öğün yemek yiyen grup karşılaştırılmış, 1 öğün tüketen grup bir gün içinde gerekli enerji miktarını 4 saatlik sürede tüketilmiş. Bir öğün tüketen grup deney süresi sonunda 2 kg kadar azalma tespit edilmiş, 3 öğün tüketen grupta kiloda bir azalma tespit edilmemiştir (Stote vd, 2007). Bir başka çalışmada ise 4 erkek ve 8 kadından oluşan 3 haftalık bir çalışmada, 1. Grup 3 öğün yemek tüketirken, 2. Grup 8 öğün olacak şekilde günlük enerjilerini tüketmişler. Bu çalışmada az ve sık yemenin yetişkinlerde iştahı azalttığı görüşünün tam tersine azaltmadığını tespit edilmiştir (Perrigue, Drewnowski, Wang, ve Neuhouser, 2016). Sabah ve akşam öğünlerinde tüketilen enerji miktarlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada 2 bölüm şeklinde değerlendirilmiştir. 12 hafta süren çalışma 6 haftalık süreler olarak değerlendirilmiştir. Sabah kahvaltısında ve öğleye kadar olan zamanda

günlük enerjinin yüzde 70 tüketilmesine karşılık 2. grupta öğleden sonraki ve akşam zaman diliminde günlük enerjinin yüzde 70 tüketilmiştir. İlk 6 haftalık süreçte sabah grubunun kilo vermesi daha fazlayken akşam grubunun ise kas kitlesini koruduğu daha çok yağ kaybettiği tespit edilmiştir. İkinci 6 haftalık süreçte akşam grubuna göre sabah grubunun daha fazla kilo ve kas kaybettiği akşam grubunun ise kası daha iyi koruduğu bulunmuştur (Keim, Van Loan, Horn, Barbieri, ve Mayclin, 1997). Tip 2 DM li hastalarda yapılan bir çalışmada 3-4 haftalık bir süre ile bireylere 16-18 saat aç kalarak kilo, glikoz, insülin değerlerinde iyileşme tespit etmişlerdir. Normal beslenme döngülerinde bireylerin 11 saat kadar aç kaldıkları bilinmektedir. Aç kalma sürelerinde çay, kahve, su gibi kalorisiz içeceklere izin verilmiştir (Arnason vd, 2017). Yapılan bir çalışmada 3 öğün ile 2 öğün kıyaslanmış ve çalışmada 2 öğün tüketip 18 saat kadar aç kalanların kilo kaybı daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca aralıklı oruçta da uzun vadede günlük alması gereken kaloringin çoğunluğunu sabah tüketen grubun, kaloringin çoğunluğunu akşam tüketen gruba göre daha iyi kilo verdiği de tespit edilmiştir (Kahleova, Lloren, Mashchak, Hill, ve Fraser, 2017).

1.5. Beslenmenin Kan Parametrelerine Etkileri

Oruç tutmanın sağlık göstergeleri üzerindeki başlıca fizyolojik tepkileri arasında daha yüksek insülin duyarlılığı ve daha düşük kan basıncı, vücut yağı, glikoz, aterosjenik lipidler ve inflamasyon yer alır. Hayvanlarda açlık, kanser, tip 2 diyabet ve KVH gibi hastalıkların fonksiyonel sonuçlarını iyileştirdiği görülmüştür (Mattson, Moehl, Ghena, Schmaedick, ve Cheng, 2018). Kemirgenlerde ortaya çıkan bulgular, etkilerin büyüklüğü tartışmalı olmasına rağmen, oruç tutmanın yaşlanmayı geciktirme potansiyelini de gözlemlemiştir. Ayrıca, kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen verilerin, oruç tutmanın yaşlanmaya karşı potansiyel bir etki gösterebileceğini belirlemiştir. Bu durumun ise canlı türü, diyet başlama yaşı ve açlık döngüsüne bağlı değişkenlik gösterebileceğini de ifade etmektedir. (Arum, Bonkowski, Rocha, ve Bartke, 2009; Brandhorst vd, 2015). Klinik öncesi ve klinik çalışmalar, aralıklı açlığın obezite, diyabet ve insülin direnci dahil olmak üzere birçok hastalık için geniş bir yelpazede fayda sağladığını göstermiştir. 2-6 aylık veya daha uzun IF dönemlerinin başlangıcında ve sonrasında çeşitli sağlık göstergelerinin ölçüldüğü insan çalışmalarının sonuçları, IF'nin diyabet ve obeziteye karşı koruma sağlayabileceğini düşündürmektedir. Farklı aralıklı oruç türlerinin canlı ağırlığı ve

açlık glikozu, açlık insülini, HOMA-IR indeksi ve glikolize hemoglobin (HbA1c) gibi diyabet parametreleri azalttığı tespit edilmiştir (Nowosad ve Sujka, 2021). IF, enerji açığı ve/veya canlı ağırlığının azaltılması yoluyla lipid profilinin iyileşmesine yol açan bir enerji açığı protokolü olarak düşünülebilir. Bu nedenle, IF'nin lipid profili üzerindeki biyolojik etkilerini araştırmak için kalori alımı ve kilo kaybı değerlendirmeleri önemlidir (Klop, Elte, ve Cabezas, 2013). IF yoluyla lipid profili iyileşmesi, kilo kaybında değişiklik olsun veya olmasın gerçekleşebilir. Yapılan çalışmalarda IL-6, CRP ve homosistein seviyeleri her iki cinsiyette oruç tutanlarda Ramazan ayında bazal değerlere (Ramazan öncesi 1 hafta) göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Ramazan gibi bir modelde uzun süreli aralıklı oruç tutmanın vücudun inflamatuvar durumu ve homosistein, CRP ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri üzerinde bazı olumlu etkiler göstermektedir (Aksungar, Topkaya, ve Akyildiz, 2007). Ramazan ayında oruç tutmak vücut kitle indeksini, trigliseritleri, eritrosit sedimentasyon hızını, insülini, HOMA indeksini önemli ölçüde azaltmıştır (Mohammadzade vd, 2017).

Normokalorik ve hipokalorik aralıklı oruç, sağlıklı, obez ve dislipidemik erkek ve kadınlarda artan HDL ile azalmış toplam kolesterol, LDL, trigliseritler ile lipid profilinin iyileştirilmesine yardımcı olan bir diyet yöntemi olabilir. Bununla birlikte, aralıklı orucun lipid profili ve canlı ağırlık kaybı üzerindeki etkilerini analiz eden çalışmaların çoğu ramazan orucuna dayalı gözlemlerdir (Santos ve Macedo, 2018). IF, apolipoprotein A (Apo A) ve apolipoprotein B'nin (Apo B) hepatik üretimini artırabilir. Apo A, HDL'nin bir öncüsü olduğundan, Apo A üretimi sayesinde serum HDL'si artar. PPAR α ekspresyonunun artması, serum HDL'sindeki artıştan da sorumludur. Apo B üretimini azaltarak VLDL, LDL ve küçük ve yoğun LDL (sdLDL) serum seviyeleri azalır (Kingwell ve Chapman, 2013; Wang, 2010). Ramazan orucunun pıhtılaşma biyokimyasal parametrelerine bakılan bir çalışmada pıhtılaşma ve hematolojik faktörlerden fibrinojen düzeyi ve faktör VII aktivitesi ramazan orucu boyunca önemli ölçüde azaldığını göstermişlerdir (Sarraf-Zadegan vd, 2000). Çalışmalarında aralıklı oruç grubunda vücut yağ miktarında yaklaşık 5,5 kg azalma görülürken, kalori kısıtlanan grubunda yaklaşık 4 kg azalma gözlemlendi. Katılımcıların farklı diyetleri olmasına rağmen, diyet sırasında vücut yağ yüzdesi, yağsız vücut kütlesi, toplam vücut suyu, vücut kitle indeksi ve bel/kalça oranında iyileşmeler gözlemlenmiştir. Aralıklı oruç ve kalori kısıtlı grubun ikisinde de sistolik

ve diyastolik kan basıncı, LDL, TG, açlık glikozu, HOMA-IR ve HbA1c azalma tespit etmişlerdir. İnsülin sadece kalori kısıtlı grubunda önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Bununla birlikte, kan basıncı, lipid profili ve glisemik parametre değişikliklerinde gruplar arası fark oluşmamıştır. Her iki grupta da enerji, protein yüzdesi ve lif alım düzeylerinin benzer olduğu, karbonhidrat ve yağ tüketiminin tavsiye edilen değerlerin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Aralıklı oruç diyetinin metabolik sendromu iyileştirmek için uygulanabilir bir kilo verme yöntemi olduğunu ve kolay tolere edildiğini göstermişlerdir (Kunduraci ve Ozbek, 2020).

Teng vd., (2013) yaptığı çalışmada, IF grubunda sistolik, diastolik kan basıncı, toplam kolesrol, LDL, TG/HDL oranı kalori kısıtlı gruba göre düzelme göstermiştir. IF, sağlıklı yaşlı erişkin erkeklerde metabolik parametreleri ve DNA hasarını iyileştirdiğini de tespit etmişlerdir (Teng vd, 2013). Artan kanıtlar, kalori kısıtlaması, kilo azaltan diyetler veya IF ve fiziksel egzersizin obezite ile ilişkili olumsuz metabolik rahatsızlıkları tersine çevirebileceği veya bunlara karşı koruma sağlayabileceği fikrini desteklemektedir (Freire, 2020). Yapılan başka bir çalışmada da, kan enzimleri de analiz edilmiş ve özellikle karaciğer enzimlerinin IF sırasında, özellikle oruç tutmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, genel olarak aralıklı oruçla ilişkili faydalı etkilerle gösterdiği gözlemlenmiştir (Dündar, 2018).

1.6. Açlık Tokluk Metabolizması

Besin kaynaklı enerji alımının baskılanmasının altında yatan mekanizmalar, diyet proteini ve lipid arasında farklılık gösterir. Yüksek yağlı, enerji yoğun diyetler, bağırsak hormonlarının doyurucu etkilerini tehlikeye atar ve bu nedenle daha fazla aşırı tüketimi teşvik eder. Bu etkilere hem periferik hem de merkezi yollardaki sinyalleşmedeki değişiklikler aracılık eder ve sadece diyet kısıtlaması ile kısmen tersine çevrilebilir. Probiyotikler, yemekle ilgili faktörler (örneğin yeme hızı ve sıklığı), sirkadiyen etkiler ve gen polimorfizmleri gibi ek faktörler de enerji alımını ve yeme davranışını değiştirir (Feinle-Bisset, 2014). Açlık-doyma döngüsü, preabsorbtif ve postabsorbtif hümorale ve nöronal mekanizmaları içerir. Psikolojik, sosyal ve çevresel faktörler, besinler ve metabolik süreçler ve mide kasılmaları açlık sinyallerini oluşturur. Yemek yemek, tokluk üretmek için engelleyici sinyalleri harekete geçirir. Yiyeceklerin yutulması ve sindirimi arasındaki gecikme nedeniyle, tokluk mekanizması aşırı yemeyi önlemek için kısa süreli bir sinyal gerektirir. Bu

kısa süreli tokluk sinyali, psikolojik faktörler, kimyasal duyular (tat ve koku) ve yutma süreci ve mide şişkinliği ile ilgili mekanik faktörler tarafından aktive edilir. Uzun vadeli tokluk daha sonra besinlerin ve peptitlerin gastrointestinal sistem (karaciğer dahil), santral sinir sistemi mekanizmaları tarafından kemoresepsiyonuyla aktive edilir. Bu mekanizmalar aracılığıyla beslenme davranışının hassas bir şekilde düzenlenmesi, normal enerji metabolizmasının korunmasını sağlayacaktır (Plata-Salamán, 1991).

Enfeksiyonlar homeostazı bozar ve sıklıkla katabolik organizma metabolizmasına geçişi indükler. Katabolizma sırasında, glikoz, yağ asitleri ve keton cisimlerinin artan sistemik kullanılabilirliği gözlenir ve son kanıtlar, bu metabolitlerin bir immünomodülatör fonksiyona hizmet edebileceğini gösterir. Bununla birlikte, konakçı bağışıklık sistemi tarafından doğrudan patojen tanıma anlayışımız oldukça ayrıntılı olsa da, enfeksiyona metabolik konak yanıtının immünobiyojisi hakkında çok daha az şey bilinmektedir (Balmer ve Hess, 2017).

Mide ve ince bağırsak mukozasına dağılmış endokrin hücrelerden birkaç peptit üretilir ve salgılır. Bu peptit hormonları, bilgilerini beyin sapında ve ayrıca hipotalamik çekirdekler gibi ön beyinde bulunan merkezi düzenleyici bölgelere ileterek gastrointestinal fonksiyonların ve gıda alımının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Ghrelin, mide hücrelerde periferik olarak üretilen ve gıda alımını uyarmak için merkezi olarak hareket edebilen tek hormon iken, beslenmenin baskılanması, bir dizi bağırsak peptidi tarafından çok daha fazla kontrol ediliyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte leptin, ürokortin 2, amilin ve glukagon benzeri peptit 1 dahil olmak üzere bir dizi peptit, doyma sinyali etkisini güçlendirmek için kolesistokinin ile uyumlu olarak etkileşime girer (Stengel ve Taché, 2011).

Leptin; Friedman ve arkadaşları tarafından 1994'de ilk kez bir fare üzerinde tanımladıkları obezite sorumlu gen, obezite homeostazında yeni bir keşfi başlatmıştır. Obezite sorumlu geni daha sonra leptin (16-k Da bağıyla dolaşan gen) olarak adlandırılmıştır. Bu proteini taşımayan farelere leptin verilince enerji kullanımının arttığı, canlı ağırlığın azaldığı; hiperglisemi, insülin direnci ve hiperinsülinemin normale döndüğü görülmüştür (Weigle vd, 1995). Leptin sadece adipositlerde üretilir ve yaklaşık %50 oranında serbest halde dolaşır, geri kalanı proteine bağlıdır. Leptin gıda alımı ve enerji homeostazında ana regülatör olan ve

hormon gibi davranan adiposittir. Bağımsız ya da proteine bağlı olarak dolaşımında yer alır. Vücut yağı, sürekli enerji harcaması ve gıda alımıyla kana salınan miktarı değişmektedir. Hipotalamus melanokortin sistem ve özel olarak melanocortin-4 reseptör (MC-4R) leptinin iştah ve metabolizma üzerindeki kritik arabulucularıdır (Mak, Cheung, Cone, ve Marks, 2006).

Hipotalamusa olan direk etkileri ile iştahı azaltır ve metabolizmayı hızlandırır. Obezitede, leptin belirgin derecede artmasına rağmen, endojen leptin üretimine karşı bir duyarsızlık söz konusudur. Ayrıca, leptinin kan-beyin bariyerini geçişinde bir defekt olduğu ve buna bağlı olarak santral etkilerine karşı bir direnç olduğu da varsayılmaktadır (Considine vd, 1996). Obez insanlarda beyin omurilik sıvısındaki leptinin kandaki leptine oranı azalmaktadır. Bu belirgin azalma leptinin merkezi sinir sistemine taşınmasına engel oluşturarak leptin direncini oluşturmaktadır. Leptin vücut yağ oranıyla orantılı olarak kana salınır. Enerji harcamasındaki artış sürerken gıda alımında inhibitör etkisini uygular. Vücut yağ depolarındaki azalmayla düşen leptin seviyesi beyin tarafından algılanır ve iştah ve metabolizmada artışa neden olur. Bu verimlilik kilo kaybedene kadar devam eder. Araştırmalar leptin ile CRP'nin de doğrudan ilişkili olduğu görülmektedir. Çünkü leptin direk IL6 salınımını uyarmaktadır ve obez bireylerde leptin ve IL6 düzeyleri yüksektir (Mak vd, 2006).

İnsülin; Pankreasın Langerhans adacıklarının beta hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda bir hormondur. Besin enerji iç dengesini düzenleyen en önemli hormondur. 51 amino asitli, A ve B zincirleriyle bunları birleştiren C-peptit bölümünden oluşmuş küçük bir proteindir (Makroglou, Li, ve Kuang, 2006). İnsan pankreası ortalama 40-50 UI/gün insülin üretmektedir. İki farklı insülin salgılanmaktadır. Bunlar; bir bazal insülin, egzojen uyarı olmaksızın (açlık) yapılan insülin, iki uyarılmış insülin, gıda alımına beta hücresinin yanıtı olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsülin, besin maddelerinin hücre içinde kullanılmasını sağlayan anabolik bir hormondur. İnsülinin salgılanmasıyla plazma karbonhidrat, protein, yağ ve potasyum konsantrasyonu azalır. Glikozun hücre içine alınmasını sağlar (Takahashi, Xiao, ve Hu, 2008). Glikolitik yol ile glikozun krebse girmesi sağlanır. Glikolitik enzimler stimüle edilir, glikoneogenetik enzimler ise inhibe edilir. Glikojen sentezi artar, yıkımı inhibe edilir. TG'den esansiyel yağ asitleri oluşmasını sağlayan hormona duyarlı lipoprotein lipaz inhibe edilir. HmgCoA redüktazı aktive

ederek karaciğerde de kolesterol sentezini arttırır. Potasyum, magnezyum, fosfatın hücre içine girmesini sağlar (NELSON, Cox, ve Freeman, 2000). Obez bireylerde yapılan bir çalışmada açlık serum insülin seviyesi, obez deneklerde önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Obez kadınlarda karbonhidrat ve protein öğünlerinin tüketilmesinden sonraki tokluk hissi, tokluk insülin yanıtı ile ilişkiliyken, yağlı bir öğünün tüketilmesinden sonra tokluk GLP-1 salınımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Wikarek, Chudek, Owczarek, ve Olszanecka-Glinianowicz, 2014).

Ghrelin; Kojima 1999 yılında fare mide ekstraktlarından 28 amino asitli bir peptit olarak ghrelini keşfetti. Ghrelin, G-protein-bağlı reseptörün endojen bir ligandı olarak işlev gören bir mide hormonudur. Büyüme hormonunun hipofizden salınmasını uyaran asillenmiş bir peptittir (Kojima, Hosoda, Nakazato, Matsuo, ve Kangawa, 1999). Ghrelin üreten nöronlar hipotalamusta bulunurken grelin reseptörleri beynin çeşitli bölgelerinde eksprese edilir. Burada ghrelinin, enerji homeostazının hipotalamik düzenlenmesinde rol oynadığını gösteriyoruz. Ghrelin intraserebroventriküler enjeksiyonları, sıçanlarda beslenmeyi kuvvetle uyarılmış ve canlı ağırlık artışına neden olmuştur (Bozkurt, 2009). Ghrelin ayrıca genetik olarak büyüme hormonu eksikliği olan sıçanlarda beslenmeyi artırmıştır. Anti-ghrelin immünoglobulin G, ise beslenmeyi güçlü bir şekilde bastırmıştır. Ghrelin, nöropeptit Y gen ekspresyonunu artırmış ve leptin kaynaklı beslenme azalmasını bloke etti, bu da beslenme düzenlenmesinde ghrelin ve leptin arasında rekabetçi bir etkileşim olduğunu göstermiştir.

Ghrelin'in beslenmenin fizyolojik bir aracısı olduğu ve muhtemelen beslenmeyi ve büyüme hormonunun salınımını uyarak büyümenin düzenlenmesinde bir işlevi olduğu sonucuna varılmıştır (Nakazato vd, 2001). Ghrelin açlık ve açlığa tepki olarak öncelikle mideden salgılanır, kanda dolaşır ve periferik bir sinyal olarak hizmet ederek merkezi sinir sistemini (vagus siniri yoluyla) beslenmeyi uyarması için bilgilendirir. Ghrelin hipotalamusta da tanımlanır. Ghrelin içeren nöronlar, iştahın düzenlenmesinde yer alan bir bölge olan hipotalamusun kavisli çekirdeğinde bulunur. Aslında, intraserebroventriküler ghrelin enjeksiyonu, kümülatif gıda alımını arttırır ve enerji harcamasını azaltır, bu da canlı ağırlık artışına neden olur (Van den Berghe vd, 1999). Hipotalamik ghrelinin bu oreksijenik etkisi, gıda alımını içeren bir nöronal ağ aracılığıyla düzenlenir. Oreksijenik peptitlerin salınımını uyarmak için

ghrelin içeren nöronlar, nöropeptit Y ve agouti ile ilişkili protein (AgRP) eksprese eden nöronlara efferent lifler gönderir. Leptin, nöropeptit Y ve AgRP'nin iştah uyarıcı etkilerini doğrudan inhibe ederken, hipotalamik ghrelin, nöropeptit Y gen ekspresyonunu artırır ve leptin kaynaklı beslenme azalmasını bloke eder. Bu nedenle, ghrelin ve leptin, beslenme düzenlemesinde rekabetçi bir etkileşime sahiptir. Ayrıca Ghrelinin, pankreas adacık hücrelerinden bağımsız olarak insülin salınımına neden olabilecek yüksek seviyelerde glikoz varlığında insülin salınımını uyardığını bilinmektedir (Sato vd, 2012).

Kolesistokinin hormonu, safra kesesi kasılmasını indüklemeye kabiliyeti nedeniyle 1928'de keşfedilmiştir. O zamandan beri, kolesistokinin'in gastrointestinal kanalda ve beyinde birden fazla işlevi olduğu gösterilmiştir. Kolesistokinin indüklediği gösterildi tokluk CCK-1 ile arka beyindeki özel bölgelerde bulunan reseptörleri etkileşimdedir (Chandra ve Liddle, 2007). Kolesistokinin ayrıca hipotalamusta oreksijenik peptitlerin ekspresyonunu inhibe eder ve özel nöronların ghrelin tarafından uyarılmasını önler. Pankreasta, kolesistokinin, insülin üreten beta hücrelerinin proliferasyonunu arttırdığı ve insülin kaynaklı hiperfajiyi azalttığını göstermişlerdir. Yüksek kolesistokinin seviyelerinin iştahı azalttığı ve parazitler ve bakteriyel toksinlerin neden olduğu bağırsak iltihabını azaltarak etki gösterdiği bildirilmiştir. Diyet yağları tarafından bağırsak iltihabının azaltılması, hormonun, mide-bağırsak sisteminin iltihaplı hastalıkları ile ilgili olabilecek yiyeceklerin yutulmasını ve sindirimini düzenlemede entegre bir rol oynadığını düşündürmektedir (Chandra ve Liddle, 2007; Dockray, 2012).

Bağırsak I-hücreleri, G-protein-bağlı reseptörler GPR40 ve kalsiyum algılayıcı reseptörü içeren mekanizmalar yoluyla diyet lipid ve proteinine yanıt olarak CCK salgılar. Vagal afferent nöronlar, CCK'nin birincil hedefidir ve yutmayı düzenleyen periferik sinyallerin entegrasyonunun önemli bir bölgesi olarak kabul edilmektedir (Toker, 1993). Vagal afferent sinir deşarjını düzenlemeye ek olarak, CCK ayrıca bu nöronlar tarafından reseptörlerin ve peptit nörotransmitterlerin ekspresyonunu da kontrol eder; bu eylemler leptin tarafından güçlendirilir ve ghrelin tarafından inhibe edilir. Vagal afferent nöronların tepkileri CCK'ye obezitede zayıflar. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak insan merkezi sinir sistemi tepkileri üzerine yapılan araştırmalar, bir CCK-1 reseptör antagonisti tarafından inhibe edilen

sindirilmiş yağ asidi tarafından beyin sapı, hipotalamus ve motor korteksin aktivasyonunu göstermektedir. CCK ayrıca β -hücre kütesini koruyarak ve belirli durumlarda bir inkretin olarak hareket ederek pankreas adacıklarındaki adaptif yanıtlarda rol oynayabildiği bildirilmiştir (Dockray, 2012).

Gastrin fizyolojik olarak yemekten sonra asit salgısını uyaran bir bağırsak hormonudur ve mide mukozasının hücre büyüme faktörü olarak hareket eder (Haruma vd, 2018). Ayrıca, CCK ve gastrin peptitleri, pankreas adacıklarında eksprese edilen çeşitli hormonlardır. Buna göre, biyoaktif gastrin ve CCK peptitleri, adacık hücresi büyümesinin yanı sıra insülin ve glukagon salgılanmasını uyarır (Pendharkar, Drury, Walia, Korc, ve Petrov, 2017). Bağırsak hormonları, vücudun her yerinde çok çeşitli ekstra bağırsak fonksiyonlarının metabolik ve büyüme düzenlemesine önemli ölçüde katkıda bulunur. Bu işlevlerden biri pankreas adacık hücrelerinden insülin ve glukagon salgılanmasıdır. 16-18 Adacık hücresi salgılanmasını ve büyümesini uyaran bağırsak hormonları, inkretinler olarak adlandırılmıştır (Rehfeld, 2018).

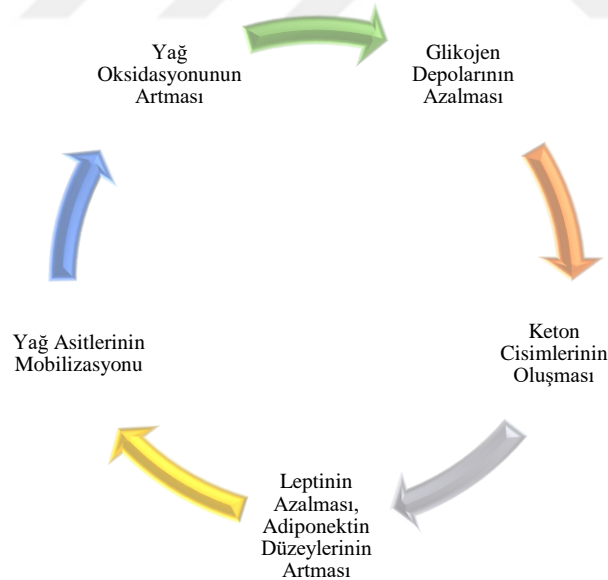
Otofaji, hasarlı veya gereksiz hücre bileşenlerini temel biyomoleküllere indirgeyen ve daha sonra sitozole geri dönüştürülen bir lizozomal bozunma yoludur. Bu bağlamda, otofaji, sürekli bir bozunma-rejenerasyon döngüsünde bir biyomolekül akışını yönlendirir. Otofaji genellikle hücreleri stres veya yetersiz beslenme koşulları altında koruyan bir hayatta kalma mekanizması olarak kabul edilir. Mevcut araştırmalar, otofajinin hayati biyolojik süreçlerde sayısız işlevi yerine getirdiğini açıkça göstermektedir. Gelişim, farklılaşma, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık, yaşlanma ve hücre ölümü ile ilgilidir. Ek olarak, bilinen kanıtlar, otofaji ile çeşitli insan hastalıkları ve tümör gelişimi arasındaki ilginç bağlantıları göstermektedir. Bu nedenle, otofaji, hücrelerin ve organizmaların yaşamı ve ölümünde önemli bir oyuncu gibi görünmektedir. Otofaji hakkındaki artan bilgiye rağmen, otofajik makinelerin bu çeşitli süreçleri düzenlediği mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır (Wirawan, Berghe, Lippens, Agostinis, ve Vandenabeele, 2012). Artan veriler, otofajinin bağışıklık ve inflamasyonun kontrolünde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Otofaji, farklı seviyelerde düzenleyici ve efektör olarak hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklığa katkıda bulunur (Deretic ve Levine, 2009). Otofaji, patojen replikasyonunu ve hayatta kalmasını kısıtlar ve hem

bitkilerde hem de farelerde patojen kaynaklı hücre ölümünü engeller (Liang vd, 1998). Otofaji ayrıca kazanılmış bağışıklığa da katılır. İlk olarak, T- ve B-hücresi hayatta kalma ve farklılaşmasının düzenlenmesinde ve hücre homeostazında önemlidir (Pua, Guo, Komatsu, ve He, 2009). Otofaji, hücrenin olumsuz büyüme koşullarında hayatta kalmasını sağlayan ve hücre sitoplazmasını koruyucu bir mekanizma olmakla beraber enerji sıkıntısı, ROS üretimi, genomik kararsızlık, yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi, organel hasarı veya mikrobiyal enfeksiyon gibi olumsuz hücresel stresi azaltmak için çok önemlidir (Kroemer vd, 2009). Açlık sırasında, otofaji, temel metabolitleri geri dönüştürmek ve enerji rezervlerini yenilemek için hücresel bileşenlerin parçalanması yoluyla apoptozu engeller. Ayrıca, otofaji protein agregatlarını bozar ve mitokondri gibi hasarlı organelleri hedef alarak ROS birikimini ve hücre ölümünü önler (Hou, Han, Lu, Goldstein, ve Rabinowich, 2010).

Otofaji, kendi kendini sindirme sürecidir. Hücreler kendi sitoplazmalarını ve organellerini yakalar ve lizozomlarda tüketirler. Ortaya çıkan parçalanma ürünleri, enerji üretmek ve yeni proteinler ve zarlar oluşturmak için kullanıldıkları hücresel metabolizmanın girdileridir. Otofaji, eski ve hasarlı hücresel bileşenleri yenileriyle değiştirerek hücre ve dokuların sağlığını korur. Açlık durumunda, enerji üretimi ve dolayısıyla hayatta kalma için dahili bir besin kaynağı sağlar. Hem hücresel hem de tüm hayvan düzeyinde güçlü bir metabolik homeostaz destekçisi olan otofaji, dejeneratif hastalıkları önler (Rabinowitz ve White, 2010). Buna göre otofaji, karaciğeri kalbi sinir sistemini ve böbreği etkileyen çok sayıda kemirgen organ hasarı modellerinde koruyucu etkilere aracılık edebilir. Otofaji, tek tek hücrelerin veya organların değişen koşullara adaptasyonundaki işlevinin ötesinde, birçok model organizmanın yaşam süresinin belirlenmesinde önemli bir role sahiptir. Azaltılmış otofaji, hızlandırılmış yaşlanma ile ilişkilendirilirken, otofajinin uyarılması güçlü yaşlanma karşıtı etkilere sahip olabilir (Rubinsztein, Mariño, ve Kroemer, 2011). Klinik öncesi çalışmalarda, diyet kısıtlamasının ömrü uzattığı ve diyabet, kanser ve nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklar gibi yaşa bağlı hastalıkların gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Diyet kısıtlaması, prokaryotlardan insanlara organizmalarda, sınırlı besin mevcudiyeti dönemlerine adaptasyona izin veren metabolik ve hücresel değişiklikleri teşvik eder. Ana değişiklikler, azalmış kan şekeri seviyeleri ve büyüme faktörü sinyalizasyonu ve hücre büyümesini, enerji metabolizmasını ve oksidatif

strese, inflamasyona ve hücre ölümüne karşı korumayı etkileyen stres direnci yollarının aktivasyonunu içerir. Besin açlığı, aynı zamanda, karaciğer ve kas gibi çoğu hücre ve organda, stresli koşullara adaptif bir mekanizma olarak otofajiyi aktive eder (Antunes vd, 2018). Otofaji-lizozom yolu hem IF tarafından indüklenir hem de Tip 2 DM gelişiminde rol oynar. Burada, IF'nin obezite kaynaklı diyabette otofaji-lizozom yoluyla glikoz kullanımını iyileştirdiği hipotezini araştırılmıştır. Araştırma sonuçları IF'nin, beta hücre kütlelerinin ve fonksiyonunun korunması yoluyla *ad libitum* kontrollere kıyasla yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde glikoz toleransını geliştirdiğini göstermişlerdir (Wirawan vd, 2012).

Otofaji ayrıca çeşitli bakteri ve virüslerin bozulmasını artırabilir ve çok sayıda bulaşıcı hastalıkta koruyucu rol oynayabilir (Ravikumar vd, 2010). Otofaji, sitoplazmik bileşenleri lizozoma ileten hücre içi bir bozunma sistemidir. Basitliğine rağmen, son gelişmeler, otofajinin bazen karmaşık olan çok çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik roller oynadığını göstermiştir. Otofaji birkaç ardışık adımdan oluşur. Bu adımlar sekestrasyon, lizozomlara taşınma, bozunma ve bozunma ürünlerinin kullanımınıdır. Her adım farklı işlev görebilir (Mizushima, 2007).



Şekil 1.2. Aralıklı Oruç Uygulamalarında Temel Metabolik Değişiklikler

1.7. Sirkadiyen Ritim ve Beslenme

Memelilerde, temel saat mekanizması çoğu organda bulunur ve merkezi saatin çevresel saatleri sürükleyebileceği hiyerarşik bir sistemde toplanmıştır. Merkezi saat ön hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeklerinde (SCN) bulunurken, periferik saatler karaciğer, yağ, kalp, kas ve böbrek gibi metabolik organlar dahil olmak üzere çoğu organda bulunur (Dibner, Schibler, ve Albrecht, 2010). Hem merkezi saat hem de çevresel saatler, Zeitgebers ("zaman verici") olarak da bilinen çevresel ipuçlarıyla sıfırlanabilir. Merkezi saat için baskın Zeitgeber, retina tarafından algılanan ve doğrudan SCN'ye sinyal gönderen ışıktır. Merkezi saat, tüm saatleri dış aydınlık/karanlık döngüsü ile hizalayarak, vücut ısısının yanı sıra nöronal ve hormonal sinyaller yoluyla çevresel saatleri sürükleyebilir (Brown, Zimbrunn, Fleury-Olela, Preitner, ve Schibler, 2002). Metabolik dokulardaki periferik saatler de beslenme/açlık döngüleri yoluyla merkezi saat tarafından sürüklenir. Açlık/beslenme, temel endokrin hormonlarının seviyelerini ve periferik saatlerin işlevini değiştirebilen hücre içi metabolik durumu değiştirir. Kısıtlı gıda mevcudiyeti açlık/beslenme döngülerini değiştirdiğinde, çevresel saatler merkezi saatten ayrı olarak sıfırlanabilir, bu da gıda mevcudiyetinin bu saatler için baskın Zeitgeber olduğunu düşündürür (Stokkan, Yamazaki, Tei, Sakaki, ve Menaker, 2001). Memeli sirkadiyen saati, çeşitli fizyolojik işlevlerin gündüz ve gece döngülerini düzenler. Sirkadiyen saat sistemi, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğindeki merkezi bir saatten ve periferik dokulardaki periferik saatlerden oluşur. Periferik saatler, sadece SCN'deki merkezi saatten gelen fototik stimülasyonla değil, aynı zamanda beslenme ve egzersiz gibi harici ipuçlarıyla da kontrol edilir (Aoyama ve Shibata, 2017). Uykudan uyanma döngüsü, vücut ısısı, hormon salgılanması ve lokomotor aktivite dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik işlevler sirkadiyen ritimler sergiler. Bu zamana bağlı düzenleme, dahili bir sirkadiyen saat tarafından yürütülür. SCN'deki ana saat, tüm vücutta bir zaman tutucu görevi görür; bu nedenle, sempatik sinir sistemi ve glukokortikoid sinyalizasyonu gibi nöral ve endokrin yolları düzenleyerek periferik sirkadiyen saatleri bütünleştirir ve yönlendirir. Işık, SCN için ana sürükleyici faktördür. Öte yandan, çevresel saatler, sadece SCN'nin ışığa bağlı düzenlemesi tarafından değil, aynı zamanda SCN'den bağımsız bir şekilde programlı beslenme ve programlı egzersiz tarafından etkilenirler (Shibata, 2004; Tahara ve Shibata, 2013). Saat genlerindeki veya sirkadiyen ritimlerdeki bozulmalar yaşlanmayı hızlandırır ve

yaşam süresini kısaltır, sirkadiyen ritimlerin uygun şekilde sıfırlanması ise esenlik ve uzun ömür sağlar. Ömrü uzatma için kalori kısıtlamalı beslenme, aralıklı oruç ve kısıtlı sürede beslenmek sirkadiyen ritimleri sıfırlar ve daha iyi sağlığı destekler. Ayrıca kahvaltı tüketiminin tüm gün metabolizmayı etkilediği, yüksek enerjili bir kahvaltı ve düşük enerjili bir akşam yemeğinin tüketilmesi, gün boyu tokluk glisemi ve canlı ağırlığın da önemli bir azalmaya neden oldu görülmüştür. Aralıklı oruçta gıdayı alım zamanına göre ritim değişir. Gündüz beslenmesinden farklı olarak, gece beslemesi, *ad libitum* besleme sırasında oluşturulanlara benzer ritimler oluşturduğu görülmüştür (Froy, 2018). Endokrin kontrolüne ek olarak sirkadiyen saatin de düzenleyici olduğu bildirilmiştir. İnsülin, glukagon, adiponektin, kortikosteron, leptin ve ghrelin gibi metabolizmaya dahil olan birçok hormonun sirkadiyen salınım sergilediği gösterilmiştir. Vardiyalı çalışmanın ve uyku yoksunluğunun artan adipozite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular leptin sekresyonundaki uykuyla ilişkili zirve ile bağlantılıdır. Son kanıtlar, karaciğer ve diğer periferik dokulardaki saat geni ekspresyonunun periyodik öğünlere katıldığını göstermektedir. Kalori azaltma olmaksızın gıda mevcudiyetinin zamanını ve süresini sınırlamak, kısıtlı beslenme olarak adlandırılır. Her gün aynı anda ve yalnızca birkaç saatliğine *ad libitum* olarak beslenmeye izin verir (Froy, 2007).

Karaciğer gibi metabolik organları içeren hücrelerdeki sirkadiyen saat, epigenomik bir programcı olarak işlev görür ve metabolik çıktıları kontrol eder. Bu otonom cihaz, SCN'deki merkezi saat tarafından ve hormonlar ve besinler/metabolitler yoluyla gıda alımı ile düzenlenir. Hem merkezi saat hem de gıda mevcudiyeti, gıda alımının zamansal düzenlenmesine katkıda bulunur (Feng ve Lazar, 2012). Sirkadiyen saatin insan fizyolojisi üzerindeki belirgin etkisi, uyku ve uyanıklık döngüleri, beslenme davranışı, metabolizma, fizyolojik ve endokrin aktivite gibi çok sayıda sistemin zamansal ve belirgin aktivitesi ile gösterilir. Bozulan biyolojik ritimler, zayıflamış sirkadiyen beslenme ritimlerine, hiperfajjiye, obeziteye, kansere yatkınlığa ve yaşam beklentisinin azalmasına yol açar. Besin bileşenleri ve beslenme süresi bedensel ritimleri sıfırlama yeteneğine sahip olduğundan son derece önemlidir (Asher ve Sassone-Corsi, 2015).

1.8. Çalışmanın Amacı

Günümüzde yaygınlığı artan aralıklı açlık diyet modellerini ve uygunluğunu gözlemlemek, katkıda bulunmak ve farklı türleri bulunan bu modelleri kıyaslamak çalışmanın temel hipotezini oluşturmaktadır. Aralıklı oruç tarzı beslenmenin farklı süre ve sıklıklardaki beslenmeye kıyasla bazı biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerindeki değişikliğin incelenecek olması çalışmanın özgünlüğünü oluşturmaktadır. Bu kapsamda sunulan çalışma obezite, diyabet, kardiovasküler hastalıklar gibi kronik metabolik hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülen glikoz, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol düzeyleri, ALT, AST enzim aktiviteleri, insülin, HbA1c, üre, kreatinin ve keton cisimleri seviyeleri üzerine etkilerini araştırmak üzere prospektif olarak planlanmıştır. Ratlar üzerinde yapılan bu çalışma ile aralıklı oruç diyet modellerine uygulama kolaylığı ve sürdürülebilirlik açısından katkıda bulunmak ve sağlık üzerine olası etkilerini açığa çıkarmak çalışmanın temel amacıdır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Tez çalışması Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Rutin Biyokimya Laboratuvarı'nda yürütüldü ve Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2021/078 nolu proje ile desteklendi.

2.1. Materyal

2.1.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmada, Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'unun 26.03.2021 tarihli toplantısında, 2021/03-17 no'lu kararı ile 48 adet erkek Wistar albino sıçan kullanılmasına izin verilmiştir.

Çalışma, biri kontrol grubu olmak üzere toplamda 4 grup olarak planlanmıştır. Araştırmada kullanılan minimum hayvan sayısı tespitinde G*Power 3.1.9 programı kullanılmıştır. Program ile tek yönlü ANOVA ile yapılan istatistik analizinde %80 istatistik gücü, Alfa=0,05 önemlilik seviyesinde ve 0,5 etki büyüklüğünde her grup için 12 ve toplamda 48 hayvan kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan 48 adet erkek Wistar albino ırkı sıçanlar, 8–12 haftalık yaşta ve yaklaşık 250-300 g ağırlıklarında ticari firmadan temin edilmiştir. Deney süresince hayvanlara Kırıkkale Üniversitesi Hüseyin Aytemiz Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde bakılmıştır.

2.1.2. Barınma ve Beslenme Koşulları

Hayvanlar çalışma boyunca şeffaf ve polikarbon malzemeden yapılmış standart sıçan kafeslerinde (her kafeste 4 rat olacak şekilde) 21 ± 2 °C çevre sıcaklığı, %55–60 nem ve doğal aydınlık-karanlık döngüsü şartlarında barındırıldı. Çalışma 2022 yılı Ocak, Şubat ve Mart aylarını kapsayan 90 günlük sürede gerçekleştirildi. Gruplara göre beslenme saatleri farklılık göstermekle beraber su temini tüm gruplarda *ad libitum* olarak sağlandı. Yeme ulaşım kontrol grubunda *ad libitum*, deney gruplarında ise günün farklı saatlerinde ve kısıtlı bir zaman aralığında olacak şekilde ayarlandı.

2.1.3. Yem Materyali

Hayvanların beslenmesinde Çizelge 2.1’de içeriği verilen standart sıçan yemi kullanıldı.

Çizelge 2.1. Kullanılan standart sıçan yeminin içeriği

Temel Besin Maddeleri (%)	
Karbonhidrat: 27	Fosfor: 0.88
Ham Protein: 24	Sodyum: 0.28
Ham Yağ: 5.21	Vitamin A: 36000 IU/Kg
Ham Kül: 8.65	Vitamin D3: 6500 IU/Kg
Ham Selüloz: 4.78	Metionin: 0.61
Kalsiyum: 1.08	Lizin: 1.37

2.1.4. Deneme Düzeni

Deney hayvanları ünitesine gelen 48 adet sıçan 2 haftalık adaptasyon süresi sonrasında baş, sırt, kuyruk ve arka ayak olmak üzere farklı bölgelerden boyanarak işaretlendi ve canlı ağırlıklarına göre sınıflandırıldı. Deney grupları, her biri 12 adet sıçandan oluşan 4 farklı grup şeklinde oluşturuldu. Birinci grup (Grup 1) standart yemle *ad libitum* (yeme istediği an ulaşabilen) beslenen kontrol grubu, ikinci grup (Grup 2) günde 1 öğün beslenen (23 saat aç, 1 saat yeme süresi) deneme grubu, üçüncü grup (Grup 3) günde 2 öğün (11:00-17:00 saatleri arasında) beslenen deneme grubu ve dördüncü grup (Grup 4) günde 2 öğün (08:00-18:00 saatleri arasında) beslenen deneme grubu olarak tasarlandı.

Çizelge 2.2. Deneme grupları

Gruplar	Beslenme şekli		Beslenme süreleri
	Yem	Su	
Grup 1	<i>Ad libitum</i>	<i>Ad libitum</i>	24 saat yeme ulaşım (Kontrol grubu)
Grup 2	Günde 1 öğün	<i>Ad libitum</i>	23 saat aç 1 saat yeme süresi (16:00-17:00)
Grup 3	Günde 2 öğün	<i>Ad libitum</i>	18 saat aç, 6 saat yeme süresi (11:00-17:00)
Grup 4	Günde 2 öğün	<i>Ad libitum</i>	14 saat aç, 10 saat yeme süresi (08:00-18:00)

2.1.5. Kan Örneklerinin Toplanması

Araştırmanın 90 günlük deneme periyodu sonunda, 8 saat aç bırakılan hayvanlar intraperitoneal (İP), 10 mg/kg ksilazin (Rompun, Bayer) ve 90 mg/kg ketamin (Vetaketam, Vetagro) uygulaması ile derin anesteziye alındı. Her hayvandan intrakardiyak olarak antikoagülanlı (EDTA) ve antikoagülan içermeyen tüplere kan örnekleri alındı. Biyokimyasal analizler için alınan kan örnekleri oda ısısında yaklaşık 30 dakika bekletildi ve 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar eppendorf tüplere transfer edildi. Serum örnekleri analiz yapılıncaya kadar -20 °C’de muhafaza edildi. Antikoagülanlı (EDTA) tüplere alınan kan örneklerinde hematolojik parametrelerin ölçümü aynı gün içerisinde yapıldı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Canlı Ağırlıklarının Belirlenmesi

Vücut ağırlıklarının belirlenmesi için; deney hayvanları ünitesine gelen hayvanlar ilk ağırlıklarına göre boyanarak sınıflandırılmıştır. Her kafeste 4 hayvan yerleştirilerek her biri baş, sırt, kuyruk ve arka ayaklar olmak üzere boyanmıştır. Ratların canlı ağırlık ölçümleri deney hayvanları ünitesine gelmelerinden itibaren her hafta düzenli olarak elektronik terazi (DESİS ATW+, İstanbul, Türkiye) kullanılarak yapıldı.

2.2.2. Yem Tüketiminin Belirlenmesi

Deneysel çalışmanın başlangıcından itibaren her gruba ayrılan yem kaplarına, haftalık olarak belirli bir ölçüde standart suçan yemi eklendi ve yemleme bu kaplardan yapıldı. Tartım günlerinde hayvanların önündeki yemlerle birlikte kaplarda kalan yem miktarı elektronik terazi (DESİS ATW+, İstanbul, Türkiye) ile ölçüldü.

2.2.3. Kan Analizleri

2.2.3.1. Biyokimyasal Parametrelerin Analizleri

Ticari olarak sağlanan kitler (Rel Assay Diagnostics®, Gaziantep, Türkiye) ile serum örneklerinde açlık kan glikozu ve lipid profilini belirlemek amacıyla total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, glikoz, üre, BUN ve kreatinin seviyeleri ile AST, ALT enzim aktiviteleri otoanalizör (MINDRAY-BS400, Çin) ile ölçüldü. HbA1c değerleri, iyon değişim kromatografi yöntemiyle G7 HPLC Glikohemoglobin

Analiz Cihazı (Tosoh Bioscience, Inc., South San Francisco, CA) kullanılarak ölçüldü. Keton cisimcikleri seviyesi elektromanyetik akım yöntemiyle (ACON, On Call GK Dual), açlık serum insülini seviyesi ise ELISA tekniği kullanılarak (BIO-TEK EL X-800, USD) belirlendi.

2.2.3.2. Hematolojik Parametrelerin Analizleri

Hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi için EDTA'lı kan tüplerine alınan tam kanda alyuvar (RBC), akyuvar (WBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), ortalama alyuvar hacmi (MCV), ortalama alyuvar hemoglobini (MCH), ortalama alyuvar hemoglobin derişimi (MCHC), nötrofil (NEUT), lenfosit (LYM), beyaz kan hücresi (MONO), ezonofil (EO), bazofil (BASO) ve kan pulcukları (PLT) değerleri otomatik kan sayım cihazında (Mindray BC-6800, Çin) ölçülerek belirlendi.

2.2.4. İstatistiksel Analizler

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 25.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile yapıldı. Gruplar arasındaki fark, tek yönlü varyans analizi olan ANOVA testi ile belirlendi. F değerleri anlamlı olduğunda Duncan's Multiple Range Testi yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede $P \leq 0.05$ düzeyi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi. Veriler ortalama değerler ve standart hata ($\bar{X} + Sh$) olarak verildi.

3. BULGULAR

Kontrol ve deneme gruplarına ait haftalık olarak belirlenen canlı ağırlık değerleri Tablo 3.1’de, haftalık olarak yem tüketim miktarları Tablo 3.2’de, bazı serum biyokimyasal ve hematolojik parametreler ise sırasıyla Tablo 3.3 ile 3.4’de verildi.

3.1. Ortalama Canlı Ağırlıkları

Çizelge 3.1’de kontrol grubu ve deney gruplarındaki sıçanların 90 günlük süre boyunca haftalık olarak yapılan tartımlar sonucu canlı ağırlıktaki değişimler grup bazında verildi. Grup 1’in 2. haftada canlı ağırlığı grup 2’ye göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulundu ($P<0,05$). Üçüncü, 4. 5. haftalarda grup 2’nin ağırlığı diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu tespit edildi ($P<0,01$). Altıncı, 7., 8., 10. ($P<0,01$), ve 11. ($P<0,001$) haftalarda grup 1’in canlı ağırlığı diğer gruplara göre önemli düzeyde yüksek bulundu. Ayrıca grup 2’ye göre grup 3 ve 4’ün canlı ağırlıkları yüksek bulundu ($P<0,01$). Dokuzuncu ve 13. haftalarda grup 1’in canlı ağırlığı diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulundu ($P<0,01$). On ikinci hafta grup 1’e göre grup 2 ve grup 4’ün canlı ağırlıklarının düşük olduğu belirlendi ($P<0,01$).

Çizelge 3.1. Kontrol ve deneme gruplarına ait canlı ağırlık değerleri (g)

Hafta	Grup 1 (n:12)	Grup 2 (n:12)	Grup 3 (n:12)	Grup 4 (n:12)	P
Başlangıç ağırlığı	342,65±16,90	315,21±15,75	316,35±26,02	323,13±20,72	-
Hafta 1	353,77±15,85	291,83±14,35	336,33±24,69	327,02±20,05	-
Hafta 2	362,41±14,16 ^a	286,55±12,88 ^b	337,78±22,11 ^{ab}	325,61±18,56 ^{ab}	*
Hafta 3	370,09±13,09 ^a	280,04±13,15 ^b	342,20±21,64 ^a	342,01±17,77 ^a	*
Hafta 4	373,62±12,25 ^a	292,15±12,09 ^b	345,48±20,81 ^a	340,83±17,62 ^a	*
Hafta 5	385,02±13,62 ^a	296,15±11,75 ^b	362,59±17,09 ^a	345,25±17,06 ^a	***

Çizelge 3.1. Kontrol ve deneme gruplarına ait canlı ağırlık değerleri (g) (Devamı)

Hafta	Grup 1 (n:12)	Grup 2 (n:12)	Grup 3 (n:12)	Grup 4 (n:12)	İstatistik
Hafta 6	403,31±15,96 ^a	301,85±12,04 ^c	357,30±18,84 ^b	348,42±16,80 ^b	***
Hafta 7	407,60±15,41 ^a	307,60±12,71 ^c	359,15±18,71 ^b	360,68±16,92 ^b	***
Hafta 8	407,94±15,28 ^a	305,14±14,30 ^c	357,98±17,08 ^b	361,32±16,75 ^b	***
Hafta 9	425,28±16,82 ^a	325,89±14,39 ^b	353,79±18,05 ^b	375,25±17,34 ^b	***
Hafta 10	416,81±15,61 ^a	314,35±13,72 ^c	369,05±17,83 ^b	362,65±16,06 ^b	***
Hafta 11	418,03±15,68 ^a	312,27±13,53 ^c	372,61±17,83 ^b	364,66±16,26 ^b	***
Hafta 12	419,58±17,86 ^a (n:11)	312,51±13,71 ^c (n:12)	374,70±17,70 ^{ab} (n:12)	367,30±16,43 ^b (n:12)	***
Hafta 13	412,10±18,09 ^a (n:11)	334,15±14,73 ^b (n:12)	366,42±17,76 ^b (n:12)	350,64±12,17 ^b (n:12)	*

^{a, b, c}: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir - : Önemsiz, *: $P < 0.05$
*** $P < 0,001$.

3.2. Deneme Gruplarının Yem Tüketimi Miktarları

Çizelge 3.2’de kontrol grubu ve deney gruplarındaki sıçanların 90 günlük süre boyunca haftalık olarak yapılan tartımlar sonucu belirlenen yem tüketim miktarı grup bazında verilmiştir.

Çalışmamızda ilk haftadan son haftaya yem tüketimi grup ortalamaları dahil kıyaslandığında kontrol ve aralıklı oruç gruplarından 4. grupta belirgin şekilde azalmıştır. Gruplar arası yem tüketimindeki farklılıklar kıyaslandığında 13. hafta baz alınarak tüm aralıklı oruç gruplarında kontrole göre yem tüketimi daha düşük olmuştur. Birinci hafta ile 13. haftaya bakıldığında ise başlangıç haftasına göre sadece tek öğün tüketen 2. grupta bir artış görülmüştür.

Çizelge 3.2. Kontrol ve deneme gruplarına ait yem tüketimi miktarları (g)

Hafta	Grup 1 (n:12)	Grup 2 (n:12)	Grup 3 (n:12)	Grup 4 (n:12)	Günlük yem tüketimi (1 rat /gr/gün)
Hafta 1	55,9	43,2	54,1	56,4	7.9/6.1/7.7/8.0
Hafta 2	65,9	40,2	56,5	56,2	9.8/5.7/8.0/8.0
Hafta 3	59,7	42,2	53,1	53,9	8.5/6.0/7.5/7.7
Hafta 4	63,1	40,2	54,2	53,7	9.07/5.7/7.7/7.6
Hafta 5	58,4	40,2	51,0	52,8	8.3/5.7/7.2/7.5

Çizelge 3.2. Kontrol ve deneme gruplarına ait yem tüketimi miktarları (g) (Devamı)

Hafta 6	59,5	43,6	48,0	52,8	8.5/6.2/6.8/7.5
Hafta 7	57,5	44,4	52,8	53,0	8.2/6.3/7.5/7.5
Hafta 8	63,3	49,0	52,6	53,6	9.0/7.0/7.5/7.6
Hafta 9	63,1	45,9	51,2	51,3	9.0/6.5/7.3/7.3
Hafta 10	63,5	44,5	53,7	54,2	9.0/6.3/7.6/7.7
Hafta 11	59,4	46,2	61,9	59,8	8.4/6.6/8.8/8.5
Hafta 12	60,8 (n:11)	36,9 (n:12)	49,7 (n:12)	50,6 (n:12)	8.6/5.2/7.0/7.2
Hafta 13	52,0 (n:11)	51,2 (n:12)	48,3 (n:12)	48,5 (n:12)	7.4/7.3/6.9/6.9

3.3. Serum Biyokimyasal Parametreler

Aralıklı oruç uygulamasının sıçanlardaki bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi Çizelge 3.3’de verildi. Deneme sonunda grup 1 (kontrol)’e göre grup 3’te (18 saat aç olan) serum total kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($P<0,05$). Grup 1’e göre, diğer deneme gruplarında HDL-kolesterol düzeyinde sayısal azalmalar, trigliserit düzeyinde ve AST aktivitesinde sayısal artmalar gözlemlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0,05$). Serum glikoz düzeyleri ($P<0,05$) ve ALT aktivitesinde ($P<0,01$) grup 1’e göre diğer deneme gruplarında istatistiksel olarak önemli düzeyde artma gözlemlendi. Serum LDL-kolesterol düzeylerinde grup 1’e göre diğer deneme gruplarında, istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma saptandı ($P<0,01$). Ayrıca LDL-kolesterol düzeylerinde grup 4’e göre grup 3’te de istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma saptandı ($P<0,01$). Serum üre, BUN, kreatinin düzeyleri uygulamalardan etkilenmediği belirlendi ($P>0,05$). Serum keton düzeylerinde, tek öğün beslenen grup 2’de diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma tespit edildi ($P<0,001$). Serum insülin düzeyinde grup 4’de, tek öğün beslenen grup 2 ve grup 3’e göre istatistiksel olarak önemli düzeyde artma saptandı ($P<0,05$). HbA1C düzeylerinin ise denemeden etkilenmediği gözlemlendi ($P>0,05$).

Çizelge 3.3. Kontrol ve deneme gruplarına ait bazı serum biyokimyasal parametreler

Parametreler	Grup1 (n:10)	Grup2 (n:12)	Grup3 (n:12)	Grup4 (n:11)	P
Total kolesterol (mg/dL)	44,90±4,04 ^a	38,25±2,23 ^{ab}	33,00±1,70 ^b	39,27±3,12 ^{ab}	*
HDL-kolesterol (mg/dl)	40,39±3,69	37,92±1,94	32,89±1,67	36,09±1,39	-
LDL-kolesterol (mg/dl)	13,50±1,24 ^a	8,17±0,80 ^{bc}	7,58±0,67 ^c	10,27±0,85 ^b	**
Trigliserid (mg/dl)	33,80±5,06	49,50±10,66	50,17±14,39	55,64±4,91	-
Glikoz (mg/dl)	187,90±9,44 ^b	226,33±11,69 ^a	235,75±12,37 ^a	236,45±9,08 ^a	*
Üre (mg/dl)	41,61±1,06	42,69±0,95	40,48±1,80	41,72±0,69	-
Bun (mg/dl)	19,44±0,49	19,95±0,44	18,92±0,84	19,49±0,32	-
Kreatinin (mg/dl)	0,75±0,01	0,72±0,01	0,69±0,01	0,72±0,02	-
AST (U/L)	120,07±6,34	123,07±10,65	140,24±6,62	144,01±12,76	-
ALT (U/L)	59,85±3,03 ^b	74,50±2,42 ^a	70,15±3,36 ^a	72,36±2,82 ^a	*
Keton (mmol/L)	1,57±0,09 ^a	1,10±0,06 ^b	1,57±0,08 ^a	1,51±0,08 ^a	***
İnsülin (IU)	1,42±0,12 ^{ab}	1,22±0,10 ^b	1,33±0,11 ^b	1,79±0,18 ^a	*
HbA1C (%)	6,66±0,44	6,50±0,30	6,57±0,33	6,52±0,31	-

^{a, b, c}: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir. -: Önemsiz, *: $P < 0.05$
*** $P < 0,001$.

3.4. Hematolojik Parametreler

Çizelge 3.4'de tüm deney gruplarının çalışma sonunda ölçülen bazı hematolojik parametrelerde değişiklikler görülmektedir. Deneme sonunda kontrol grubuna (grup 1) göre deney grupları olan grup 2, grup 3 ve grup 4'de RBC, HGB, HCT düzeylerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma tespit edildi ($P < 0,001$). Akyuvar sayısında grup 1'e göre grup 2 ve 3'de sayısal azalmalar gözlemlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P > 0,05$). Lenfosit düzeyinde grup 1'e göre grup 2 ve 3'te, grup 4'e göre ise grup 3'te istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma gözlemlendi ($P < 0,01$). Hematolojik parametrelerden MCV, MCH, MCHC, PLT, NEUT, MONO, EO ve BASO değerlerinde ise gruplar arasında bir fark bulunmadı ($P > 0,05$).

Çizelge 3.4. Kontrol ve deneme gruplarına ait bazı hematolojik parametreler

Parametreler	Grup 1 (n:10)	Grup 2 (n:12)	Grup 3 (n:12)	Grup 4 (n:11)	P
WBC (mm ³)	7,65±0,43	6,06±0,44	5,71±0,50	7,06±0,73	-
RBC (×10 ⁶ /µL)	9,28±0,09 ^a	8,43±0,19 ^b	8,31±0,15 ^b	8,52±0,15 ^b	***
HGB (g/dL)	15,89±0,19 ^a	14,86±0,28 ^b	14,35±0,18 ^b	14,83±0,19 ^b	***
HCT (%)	50,13±0,65 ^a	46,52±0,97 ^b	45,42±0,63 ^b	47,00±0,60 ^b	***
MCV (fL)	54,02±0,54	55,23±0,35	54,69±0,53	55,26±0,69	-
MCH (pg)	17,10±0,20	17,64±0,17	17,27±0,15	17,43±0,22	-
MCHC(g/dL)	31,72±0,16	31,95±0,16	31,59±0,11	31,55±0,13	-
PLT (×10 ⁵ /µL)	726,10±55,49	708,42±48,00	664,17±65,27	789,45±31,34	-
NEUT (%)	1,46±0,12	1,45±0,14	1,74±0,19	1,68±0,13	-
LYM (%)	6,01±0,33 ^a	4,33±0,33 ^{bc}	3,72±0,37 ^c	5,04±0,60 ^{ab}	**
MONO (%)	0,70±0,59	0,23±0,07	0,12±0,04	0,27±0,11	-
EO (%)	0,35±0,29	0,04±0,01	0,13±0,03	0,06±0,01	-
BASO (%)	0,22±0,20	0,01±0,00	0,006±0,00	0,01±0,00	-

a, b, c: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir. -: Önemsiz, *: P<0.05
***P<0,001.

4. TARTIŞMA

Birden fazla türü olan aralıklı oruç ile ilgili günümüzde pek çok çalışma bulunmaktadır, ancak hayvan modellerinde yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. Sunulan bu çalışmada sıçanlarda çeşitli aralıklı oruç modellerinin biyokimyasal parametreler üzerine olan etkilerini ve kilo kontrolü üstüne etkilerini araştırılmıştır.

Aralıklı orucun kiloya etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, hayvan modelinde yapılan zaman kısıtlı beslenmenin obezite modelinde kasık bölgesi beyaz yağ dokusunun esmerleşmesine katkıda bulunduğu, obeziteye ve ilişkili dislipidemiye azaltmaya yönelik potansiyelinin olabileceği ifade edilmiştir (Aouichat, Chayah, Bouguerra-Aouichat, ve Agil, 2020). Aouichat vd., (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, erkek Wistar sıçanlar, 16 hafta boyunca 8 saat zaman kısıtlı beslenme ya da *ad libitum* şeklinde gruplara ayrılmış ve zaman kısıtlı beslenme uygulanan sıçanların, eşdeğer gıda alımı ve lokomotor aktivite seviyelerine rağmen, kontrol grubuna göre daha düşük canlı ağırlık artışı ve yağlanma gösterdiği tespit edilmiştir.

Fareler üzerinde yapılan 18 haftalık bir çalışmada (Sherman vd., 2012), yüksek yağlı diyetle 4 saatlik TRF, düşük yağlı diyetle 4 saatlik TRF, yüksek yağlı bir diyetle *ad libitum* besleme ve düşük yağlı bir diyetle *ad libitum* besleme olmak üzere 4 grup oluşturulmuştur. Çalışmada düşük yağlı (yağdan %10 kcal) ve yüksek yağlı (yağdan %60 kcal) TRF diyetlerindeki hayvanların canlı ağırlıkları, *ad libitum* beslenen kontrol hayvanlarınınkinden %17 ve %18 daha düşük olduğu, visseral yağ, kontrollere kıyasla düşük yağlı ve yüksek yağlı TRF diyetlerinde hayvanlarda sırasıyla %41 ve %48 daha düşük olduğu saptanmıştır. Sıçanlarda 9 saatlik TRF uygulanan canlı ağırlıklarını değerlendirmeye ilişkin bir çalışmada (Belkacemi vd., 2011), diyabetik olmayan kum sıçanlarına karşı diyabetiklerde *ad libitum* beslemesi ile 9 saatlik TRF karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar, 4 hafta sonra diyabetik olmayan TRF sıçanların canlı ağırlıklarının, diyabetik olmayan kontrole kıyasla %12 daha düşük olduğunu, diyabetik TRF sıçanların ise diyabetik kontrollerine göre %15 daha

düşük canlı ağırlık gösterdiğini belirtilmişlerdir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada (Smyers, Koch, Britton, Wagner, ve Novak, 2021) IF grubunda bulunan hayvanlar kendi içinde yüksek (HCR), ve düşük kapasiteli koşuculardan (LCR), oluşturulmuş ve 14 hafta boyunca denemeye tabi tutulmuştur. Çalışmada tüm sıçanların IF ile ağırlık kaybettiği ve LCR, HCR'den önemli ölçüde daha fazla kilo verdiği saptanmış olup bu farkın öncelikle diferansiyel yağ kaybından kaynaklandığını, yağsız kütle kaybının ise HCR ve LCR arasında benzer olduğu tespit edilmiştir. Toplam gıda alımının IF ile azaldığı LCR, yalnızca IF'nin ilk 5 haftasında HCR'den daha düşük alım gösterdiği belirtilmiştir IF'nin HCR ve LCR'deki farklı etkileri, bir yıllık IF'den sonra devam etmiş ve IF, bu süre boyunca *ad libitum* beslenen LCR'de görülen belirgin ağırlık artışını önlediği tespit edilmiştir. Hazza SM. vd. (2020)'de tarafından yapılan bir çalışmada, 12 hafta boyunca, yüksek yağlı diyet (HFD), yüksek yağlı ve IF ile normal yemle beslenen grupları karşılaştırmışlardır. Grup 1, normal sıçan yemi ile *ad libitum* beslenen kontrol grubu, grup 2 yüksek yağlı diyet, grup 3 sekiz hafta boyunca yüksek yağlı diyetin ardından 4 hafta yüksek yağlı IF ve grup 4 ise yüksek yağlı ve IF besleme olacak şekilde dizayn edilen çalışma sonunda kontrole göre HFD grubu kilo alırken, hem HFD+IF hem de HFD uygulayıp son dört haftada da buna IF le devam eden grubunda anlamlı düzeyde ağırlık kaybı oluştuğunu tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada (Xu vd., 2019) 8 haftalık sıçanlardan 3 grup oluşturulmuş; 1. Grup normal yemle ve normal beslenirken, 2. gruba Ketojenik diyet (KD), 3. gruba ketojenik aralıklı oruç (EODKD) uygulanmıştır. Hem EODKD hem de KD, daha yüksek keton ve daha fazla yağ yüzdesinin oluşmasına neden olmuş, ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük canlı ağırlığa yol açtığını belirtmişlerdir. Cienfuegos vd. (2020) obez insanları 8 haftalık bir çalışmada 4 saatlik TRF (sadece öğleden sonra 3 ile 7 arasında yemek), 6 saatlik TRF (sadece 1 ile 7 arasında yemek) ve bir kontrol grubu (yemek zamanlama kısıtlaması olmadan) olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. Çalışma sonunda 4 ve 6 saatlik TRF uygulanan gruplarda insanların canlı ağırlığında (~%3), insülin direncinde, oksidatif strese ve enerji alımında kontrollere kıyasla azalmalar olduğu ve 4 ile 6 saatlik TRF'nin kilo vermek için uygulanabilir bir diyet modeli olduğu sonucuna varılmıştır. Bir başka çalışmada (Chung vd., 2016) yumurtalıkları alınarak menapoz oluşturulan farelere 7 hafta boyunca yüksek yağlı diyet verilmiş ve uygulama sonunda TRF yapan hayvanların kontrollere göre hızla kilo kaybettikleri gözlenmiştir. Standart sıçan yemi kullanılarak aralıklı oruç uygulaması yapılan çalışmalara rastlanılmamıştır.

Bu nedenle yukarıdaki çalışmalarda bizim sunduğumuz çalışmadan farklı şekillerde aralıklı oruç oluşturulan araştırmalardan bahsedilmiştir. Sunulan çalışmada ise farklı olarak sıçanlar 12 hafta boyunca 24 saatte tek öğün, 18 saat ve 14 saat zaman kısıtlı açlık sonrası iki öğün olan gruplar sürekli gıda alan gruba karşı beslenmiş ve çalışma sonunda sürekli beslenen kontrol grubuna kıyasla aralıklı oruç uyguladığımız her 3 grupta da kilo alımının daha az olduğu tespit edilmiştir. Özellikle 5. Haftadan itibaren deneme sonu olan 13. Haftaya kadar Kontrol grubunun canlı ağırlık artışı 2,3 ve 4. gruba göre önemli düzeyde yüksek bulundu. Aralıklı oruç uyguladığımız 2.,3., ve 4. Grupların kendi arasında ise kısa vadede tek öğün beslenen grubun en az kilo aldığı belirlendi. Yapılan çalışmalarda (Shin vd., 2018; Munhoz vd., 2020; (Gaeini, Mirmiran, ve Bahadoran, 2021) kilo kaybından bağımsız olarak hayvanların yem tüketimleri de incelenmiş olup kontrol grubuna göre aralıklı oruç uygulanan deney gruplarında yem tüketiminin daha az olduğu görülmüştür.

Munhoz vd. (2020) tarafından, 12 hafta boyunca 30 günlük dişi Wistar sıçanları iki gruba ayrılarak *ad libitum* beslenen kontrol ve gün aşırı IF' uygulanan deney grubu oluşturulmuştur. IF grubuna 24 saatlik açlık günleri haftanın çeşitli günlerine serpiştirilerek uygulanmıştır. Çalışma sonunda ortalama toplam besin alımı, oruç günleri (sıfır tüketim) ve beslenme günleri (tıkanma davranışı) dikkate alındığında, IF grubunda kontrol grubuna kıyasla %35 daha az olduğu tespit edilmiştir (Munhoz vd., 2020). Dört aylık erkek sıçanlara 6 ay boyunca üç farklı diyet rejimi uygulanan bir çalışmada (Wan vd., 2003) *ad libitum* besleme, IF, ve IF+2-Deoksi D-Glikoz takviyesi olacak şekilde sıçanlar gruplara ayrılmıştır. Aralıklı orucun kardiyometabolik etkileri ile birlikte hayvanların yeme davranışları üzerine etkileri de değerlendirilmiştir. IF rejimindeki sıçanlar, *ad libitum* beslenen sıçanlara kıyasla zaman içinde %30 daha az yiyecek tüketmiş ve vücut ağırlıkları daha düşük olduğu görülmüştür. Aralıklı orucun yaşa bağlı metabolik bozukluklara karşı korunmak için etkili bir müdahale olduğunu göstermeyi amaçlayan bir çalışmada (Shin vd., 2018) östrojen eksikliği olan ratlarda Alzheimer hastalığı olan ve normal bilişsel işleve sahip sıçanlar dahil edilmiştir. Gruplar, alzheimer hastalığı *ad libitum*, alzheimer hastalığı aralıklı oruç, alzheimer dışı *ad libitum* ve alzheimer dışı aralıklı oruç alt grupları olmak üzere rastgele ayrılmışlardır. Aralıklı açlık gruplarındaki sıçanların, yiyecek tüketimi her gün 3 saatlik bir süre ile sınırlandırılmıştır. Her grupta 10 sıçan yer almış ve tüm sıçanlar dört hafta boyunca yüksek yağlı bir diyetle beslenmiştir.

Sonuçlar değerlendirildiğinde besin alımı açısından aralıklı oruç gruplarında enerji harcaması değişmeksizin besin alımı hayvanlarda anlamlı bir şekilde azalmıştır. Bir başka çalışmada (Chausse, Vieira-Lara, Sanchez, Medeiros, ve Kowaltowski, 2015) ise aralıklı orucun sıçanlarda redoks değişimlerine ve yem tüketimindeki değişimlere odaklanılmıştır. İki gruba ayrılan sıçanlardan bir grup *ad libitum* (AL) ile beslenirken, diğer grup değişen günlerde 24 saatlik yiyeceğe erişimi kısıtlı bir aralıklı oruç modeli (IF) ile beslenmiştir. Yiyecek tüketimleri 1 aylık çalışma sonunda başlangıca kıyasla analiz edildiğinde IF grubunda %14'lük bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Sunulan çalışmada sürekli gıdaya ulaşabilen kontrol grubunun aralıklı açlık uygulanan diğer gruplara göre daha fazla miktarlarda yem tükettiği tespit edildi. sıçanların beslenmesinde kalori kısıtlaması ve karbonhidrat, protein, lipid besin bileşimlerinin oranlarında değişiklik yapılmadan (standart yemle) beslenmiş olması nedeniyle ileri araştırmaların bu hususlarda da farklı yöntemlerle denenmesinin, günümüzde popüler olan ketojenik ve aralıklı beslenme diyetlerinin olumlu ve olumsuz yanlarını anlamak konusunda faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kroeger vd. (2021), çalışmalarında 10 hafta boyunca kalori kısıtlı (400-600 kkal) gıda ve ek olarak aralıklı oruç (1 öğün) ile beslenen insanlarda LDL kolesterol, trigliseritler ve VLDL-kolesterol düzeylerinin normal yemek ile aralıklı oruç sürdüren grupta sıvı diyetle aralıklı oruç sürdüren gruba kıyasla daha fazla azaldığını, HDL-kolesterol düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Yaş aralığı 18-65 olan 70 metabolik sendromlu hasta ile 12 hafta boyunca yapılan aralıklı oruç çalışmasında (Kunduraci & Ozbek, 2020) 16 saat açlık ve %25 kalori kısıtlaması uygulanarak biyokimyasal belirteçler değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda sistolik ve diyastolik kan basıncı, LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin diyet grubunda anlamlı derecede azaldığı, HDL-kolesterol düzeylerinde ise benzerlik olduğu tespit edilmiştir. Aralıklı oruç uygulamasının değerlendirildiği deneysel bir çalışmada (Shin, Kang, Kim, & Park, 2018), dört hafta boyunca %46 yağ oranına sahip yüksek yağlı bir diyet verilmiştir. Kontrol grubunun *ad libitum* beslendiği söz konusu çalışmada, aralıklı oruç grubundaki sıçanlara günlük 3 saatlik yemek periyodu uygulanmıştır. Çalışma sonunda IF ile beslenen gruplarda TG düzeylerinin düştüğü, LDL-kolesterol ve total kolesterol düzeylerinin ise arttığı belirlenmiştir. Benzer şekilde sıçanlar üzerinde açlığın etkisini araştıran bir çalışmada (Xiao Zhang vd., 2021), kontrol grubu ve 48 saatlik açlık uygulanan

sıçanların, yağ asitleri oksidasyonu açısından değerlendirildiğinde, açlık grubunda karaciğer trigliserit düzeylerinin anlamlı derecede arttığı ileri sürülmüştür. Diğer yandan yüksek yağlı diyet ve aralıklı orucun lipid parametrelerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada Yang vd. (2013), 26 sıçandan 4 grup oluşturmuşlar ve 8 hafta sonunda kan lipid parametreleri analiz etmişlerdir. 6 sıçan kontrol olarak devam ederken, 2. grup yüksek yağlı *ad libitum*, 3.grup aralıklı oruç uygulanarak yüksek yağlı ve 4.grup yüksek yağlı aralıklı oruç ile birlikte her gün gavaj ile lingsuizhugan maddesi verilmiştir. Kontrol ve yüksek yağlı diyet grubuna kıyasla aralıklı oruç gruplarında total kolesterol düzeyleri daha düşük, HDL-kolesterol düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (Yang vd.. 2013).

Sunulan çalışmada elde ettiğimiz bulgular; farklı açlık süreleri olan zaman kısıtlı beslenme modellerinin, istenildiği zamanda istenildiği kadar beslenme tarzına göre bazı kan değerlerini etkilediğini, bazılarında değişikliğe yol açmadığını ve bu değişikliklerin sıçanların referans kan değerlerinin patolojik olarak değerlendirilmesini düşündürecek şekilde çok altında veya üstünde olmadığını düşündürmektedir . Delwatta vd., (2018) tarafından yapılan bir çalışmada Sprague-Dawley sıçanlarında normal serum total protein, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, glikoz, BUN, AST ve ALT düzeylerinin sırasıyla 14.4-81.7; 9.7-42.1; -20.66 -49.82; 62.4-201.8; 17.26-45.12 mg/dL ve 0.2-838.3; 1-223.3 U/L olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada diğer literatür bilgilerle uyumlu olarak kontrol grubuna göre 18 saat aç olan grup 3 te kolesterol düzeyi anlamlı düzeyde düşük bulundu. Bunun yanında kontrol grubu olan grup 1 de anlamlı olmasa da sayısal olarak HDL kolesterol düzeyinde düşüş, Trigliserit ve AST enzim aktivitesinde yine sayısal olarak artış bulundu. Bu değerlere ilave olarak LDL-kolesterolde kontrol grubuna göre diğer gruplarda anlamlı düzeyde düşük bulundu. Yine LDL kolesterol açısından 14 saat açlığa göre 18 saat açlıkta anlamlı düzeyde azalma bulundu. Bu durum 18 saat açlığın 14 saat açlığa göre LDL kolesterol düzeyinde olumlu denecek düşüşte etkili olabileceğini düşündürebilir. LDL kolesterole ait bu bulguların aralıklı beslenme modelinin tek öğün, 18 saat ve 14 saat açlık süreli beslenme tarzında daha düşük seviyelerde olması literatür bilgilerle uyumlu bulunmuştur (Antoni vd, 2017; Carter, Clifton, ve Keogh, 2016; Yeoh vd, 2015). Bir araştırma ise uzun süreli ketojenik diyetlerin serum trigliserid ve LDL-kolesterol düzeylerini alevlendirdiğini

ve özellikle genetik yatkınlığı olan insanlarda uzun süre uygulanmasının sakıncaları olabildiğini tartışmaya açmıştır (Goldberg vd., 2021).

Randomize kontrollü bir deneme çalışmasında (Stekovic vd., 2019) 4 haftalık katı alternatif gün orucunun (ADF) sağlıklı, orta yaşlı etkisini insanlarda genel sağlık belirteçlerin etkilerine bakılmıştır. Yağ dokusunun kullanılmasıyla açığa çıkan yağ asitlerinin glikoz yerine kullanılmasıyla açığa çıkan keton cisimlerinin artması, açlıkla beklenen bir durumdur. Bu çalışmada da açlık olmayan günlerde bile β -hidroksibutirat (β -OHB) IF uygulayan grupta artmıştır ve bu mekanizmayla ilişkilendirilmiştir. Ancak aralıklı orucun uygulanma süresinin keton cisimlerinin miktarı ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir. İnsanlarda aralıklı orucun kan keton cisimciği düzeylerine araştıran bir çalışma (Cerniuc, Fischer, Baumeister, ve Bordewick Dell, 2019) 13 katılımcı ile sürdürülmüş, 7 günün 2 günü açlık 5 günü normal beslenme şeklinde planlanmış, kan keton (β -OHB) düzeylerinin orucun ilk günü belirgin bir artış olduğu görülmüş, oruç döneminin ikinci gününde, adaptasyona bağlı β -OHB değerlerinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Keton cisimlerindeki değişime bakılan bir hayvan çalışmasında (Anson vd., 2003) ise farelere *ad libitum* kontrol, %60 azalmış kalori kısıtlı diyet (LDF) ve alternatif gün orucu (IF) diyetler uygulanmıştır. Bu çalışmada alternatif gün orucu diyetindeki farelerde, AL ile beslenen farelere kıyasla β -OHB'nin açlık serum konsantrasyonunda 2 kat artış görülürken buna karşılık, LDF diyetindeki farelerin β OHB konsantrasyonu, AL ile beslenen farelere kıyasla azaldığı tespit edilmiştir. Alzheimer ile aralıklı orucu araştıran farelerde yapılan başka bir çalışmada (Findlay, Hamilton, ve Ashford, 2015), açlık sırasında, karaciğer yağ asidi oksidasyonuna geçtiğinde kanda β -OHB birikiminin yükseldiği, C57BL/6 farelerinde 12 saat aç kaldıktan sonra kandaki β -OHB seviyesinin arttığı görülmüştür. Bu çalışmada aralıklı oruca bağlı β -OHB seviyesinin artması Alzheimer gelişimini yavaşlatmak ile ilişkilendirilmiştir. Sunulan çalışmada tek öğün beslenen ratlarda keton düzeyi kontrol grubu dahil diğer gruplara göre anlamlı düzeyde azalma tespit edildi. Bu durumun diğer literatür bilgilerle uyumlu bulunmamasının ratların açlık fizyolojilerindeki farklılık ve açığa metabolik uyum ve esnekliğinin süresi ile alakalı olduğu düşünülebilir. Bu nedenle ratların açlık sürelerinde metabolik yanıtlarını açıklayacak ileri çalışmalar düşünülebilir. Metabolik sendromlu yetişkinlerde metabolik biyobelirteçlerde ve kilo yönetiminde enerji kısıtlaması ile aralıklı açlık diyetinin etkinliğini belirleyen bir çalışmada

(Kunduraci ve Ozbek, 2020), 18-65 yaş arası metabolik sendromlu 70 hasta aralıklı enerji kısıtlaması (IER) müdahale grubu ve sürekli enerji kısıtlaması (CER) kontrol grubuna randomize edilmiştir. Çalışmada açlık plazma glikozu, insülin, glikozile hemoglobin Tip A1c (HbA1c), insülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR) yapılmıştır. On iki hafta sonunda açlık glikozu ve insülinin her iki grupta da benzer şekilde azaldığı görülmüştür ($P < 0.05$). Prediyabetli erkeklerde zaman kısıtlı beslenmeyi test eden beş haftalık, randomize, çapraz, izokalorik kontrollü bir besleme çalışmasında (Sutton vd., 2018), 6 saatlik günlük yemek yeme periyodu ile (15:00'ten önce akşam yemeği ile) kontrol grubu (12 saatlik yeme periyodu) oluşturulmuş, 3 saatlik Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) kullanılarak ölçülen glikoz toleransı, tokluk insülin ve insülin duyarlılığı değerlendirilmiştir. Beş haftalık çalışmanın sonunda araştırmacılar TRF'nin, glikoz seviyelerini iyileştirmese de, insülin seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğünü ve insülin duyarlılığını ile β hücre yanıtını iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Bir başka deneyde ise 3 aylık erkek farelerde yapılan bir çalışmada (de Souza Marinho, Borges, Aguila, ve Mandarim-de-Lacerda, 2020), iki ay boyunca kontrol diyeti (C, %10 Kcal yağ) veya yüksek yağlı bir diyet (HF, %50 Kcal yağ) uygulanmıştır. Daha sonra, her grubun yarısı, diyetlerine dört hafta daha devam ederek IF (dönüşümlü 24 saat beslenme/24 saat aç) uygulanarak beta hücre moleküler analizi için adacıklar izole edilmiştir. Araştırmacılar yüksek yağlı diyetle beslenen grubun hiperinsülinemi, hiperglisemi, insülin direnci ve adacık hipertrofisi gösterdiğini, IF uygulanan gruplarda, HF ile beslenenlerde bile pankreas adacık yapısını, öncelikle alfa ve beta hücre kütlelerini, insülin sinyalini iyileştirdiğini ve hücre apoptozunu da azalttığını saptamışlardır. Aralıklı beslenme ve açlığın diyabet üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (Pedersen, Hagemann, Bock, ve Buschard, 1999) sıçanlar üç gruba ayrılmış, 77 hayvanın yer aldığı kontrol grubunun %79'u diyabetik, Grup 2'de %50'si diyabetik olan 40 sıçan yer almış, haftada iki kez 24 saat aç bırakılırken, Grup 3'te ise %52'si diyabetik olan, 44 sıçan her iki günde bir 24 saat aç bırakılmıştır. Çalışma sonunda aralıklı besleme ve oruç tutmanın sıçanlarda diyabet insidansını azalttığı, diyabetik olmayan hayvanlar arasında değişen gıda alımında azalmanın olduğunu ve daha düşük kan şekeri değerlerini saptamışlardır. Bir başka çalışmada (Anson vd., 2003), 9 haftalık fareler IF (aralıklı oruç), iki günde bir yiyeceğe erişim sağlanan IF, %60 gıda erişimi kısıtlı olan (LDF) ya da *ad libitum* şeklinde gruplara ayrılmıştır. Çalışmada 29. haftada IF ve LDF gruplarında bulunan ratlarda kontrole

göre anlamlı şekilde insülin duyarlılığının arttığı, açlık plazma glikoz ve insülin düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda, gün aşırı aç kalmanın (ADF) insülin ile uyarılan glikoz taşıma aktivitesi üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlayan bir çalışmada da (Higashida, Fujimoto, Higuchi, ve Terada, 2013) erkek Wistar sıçanları, 10 hafta boyunca yüksek yağlı bir diyetle (F-AL, n=24) veya standart bir yemek diyetine (n=12) tabi tutulmuşlardır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlar 4 hafta sonra iki gruba ayrılmış, bir grup sonraki 6 hafta boyunca ADF'ye tabi tutulmuştur (HF-ADF, n=12). Diğer gruba *ad libitum* diyet uygulanmıştır (HF-AL, n=12). 10 haftalık diyet müdahalesinden sonra, insülin ile uyarılan glikoz alımı ve insülin tolerans testi (ITT) ölçümleri yapılmıştır. F-AL grubundaki toplam karın içi yağ kütlesi, HF-ADF grubuna göre anlamlı derecede yüksek olmuştur. HF-AL'deki kas GLUT-4 protein içeriği HF-ADF grubu sıçanlara kıyasla daha fazla azalma (~%42) göstermiştir. Sunulan çalışmada glikoz düzeyi ve AST aktivitesinin sürekli gıdaya ulaşabilenlerde daha düşük olmasının, ratların kısıtlı zamanda beslenme şeklinin yeme ulaşabildiği zamanlarda daha agresif şekil ve miktarda yeme şeklinde yeme alışkanlıklarındaki değişiklik ve kısıtlı yemlemenin fizyolojik stres oluşturmaya bağlı olabileceğini (Johnson-Delaney ve Harrison, 1996; Young vd., 2008) düşündürmektedir. Sunulan çalışmada insülin düzeyindeki 14 saat açlık sonrası beslenen grupta artışı ise sıçanlarda uzamış açlığa karşı metabolik yanıt ve açlık evreleri ile alakalı bir durumdan ileri gelebileceği düşünülmektedir (Belkhou, Cherel, Heitz, Robin, ve Le Maho, 1991; Girard vd., 1977).

Aralıklı oruçta hemogram değerleri incelenmesinde; yapılan bir çalışmada (Horne vd., 2013) yakın zamanda açlık öyküsü olmayan sağlıklı gönüllülerin (n=30) randomize çapraz bir denemeye alınarak sadece bir günlük su orucu tutan insanlarda biyobelirteçlerdeki akut değişiklikler değerlendirilmiştir. Bir günlük açlığın kontrole kıyasla, HGB ($p=4,8 \times 10^{-7}$), RBC ($p=2,5 \times 10^{-6}$), HCT ($p=1,1 \times 10^{-4}$) değerlerini akut olarak artırdığı ortaya konulmuştur.

Gasmi vd., (2018), 20-50 arası yaştaki erkeklerde 12 haftalık zaman kısıtlı beslenmenin (TRF) tam kan hücresi sayıları, doğal öldürücü hücreler ve kas performansı üzerindeki etkisini incelemiş ve 40 sağlıklı insan rastgele genç deney, genç kontrol, yaşlı deney ve yaşlı kontrol grubuna ayrılmıştır. Çalışmada TRF'ye deney grupları TRF'den önce (P1) ve sonra (P2) şeklinde değerlendirilmiştir. P1'de,

RBC, HGB ve HCT değerlerinin genç katılımcılarda yaşı katılımcılara kıyasla daha yüksek ($P<0,05$), P1'de, WBC ve nötrofil sayısı, genç katılımcılarda yaşı katılımcılara kıyasla daha yüksek ($P<0,05$) olduğu, P2'de, deney gruplarında aralarında anlamlı bir fark ($P>0,05$) olmaksızın sadece nötrofil sayısının azaldığı ($P<0,05$), P2'de yaşı deney grubunda lenfosit sayısının azaldığı ($P<0,05$) tespit edilmiştir.

Aralıklı aılığın (IF) fareler üzerindeki serum elektrolit ve hematolojik parametreler üzerine etkilerini değerlendiren çalışmada elli (50) erkek fare rastgele olarak beş (5) A, B, C, D ve E grubuna ayrılmıştır.(n=10). Grup A (kontrol) *ad libitum* normal yemle beslenmiş, deney grupları B,C,D ve E 7 hafta boyunca aralıklı olarak sırasıyla 12, 18, 24 ve 48 saat oruç tutmuşlardır. Kan örneklere hematolojik ve elektrolit indeksleri için toplanmış ve analiz edilmiştir. Kırmızı hücre yoğunluk genişlik-varyans katsayısı (RDW-CV) için sadece grup C'de, kırmızı hücre yoğunluk (RDW-SD) için grup C ve E'de artış gözlenmiştir. Diğer RBC, HGB, HCT, MCV, MCH parametreleri için hiçbir aralıklı oruç grubunda kontrole kıyasla anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Sonuç olarak 12, 24 ve 48 saat IF hematolojik indeksleri olumsuz etkilememe açısından güvenilirdir (EE.,I. 2021).

Sunulan alışmada RBC, HGB, ve HCT de düzeyleri düşmüş olmakla birlikte araştırmacıların (Delwatta vd., 2018) bildirdikleri (RBC, HGB, ve HCT sırasıyla 3.8-6.68 ($\times 10^6 /\mu\text{L}$); 10.4-16.5 (g/dL) ve 18-48(%) referans aralıkları) değerler arasında olduğu saptanmıştır. Sunulan alışmamızdaki hemogram değerlerinin bahsedilen diğer literatür çalışmalarına göre uyumsuzluğun sebebi olarak materyal ve yöntemlerindeki farklılıklardan olabileceği ve bu konuda paralel çalışmalar yapılması gerektiği düşünülebilir.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan çalışmada; 24 saatte tek öğün ile 18 saat ve 14 saat açlık sonrası 2 öğün beslenen üç deneme grubu, her an gıdaya ulaşabilmek için ad libitum beslenen kontrol grubu kıyaslandı. Aralıklı orucun, standart sıçan yemi ile kalori kısıtlaması olmadan beslemek suretiyle bazı kan parametrelerine ve canlı ağırlık üzerine olan olası etkileri incelendi. Deney sonunda, kontrol grubuna (Grup 1) göre 18 saat açlık uygulanan grup 3’de total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerinde anlamlı düzeyde azalma tespit edildi. Aynı zamanda aralıklı oruç grupları (Grup 2-3-4) kendi aralarında kıyaslandığında 14 saat açlık (Grup 4) grubuna göre, 18 saat (Grup 3) ve 23 saat (Grup 2) açlık uygulanan gruplarda da LDL-kolesterol düzeyleri anlamlı düzeyde azalma olduğu belirlendi. HDL-kolesterol seviyelerinde ise Trigliserid düzeyi ve AST enzim aktivitesi yönünden bir değerlendirme yapıldığında kontrol grubuna göre, aralıklı oruç uygulanan gruplarda sayısal olarak artışlar tespit edilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Serum keton düzeylerinde ise tek öğün beslenen grup 2’de diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma görüldü. Serum glikoz düzeyleri ve ALT aktivitesinde kontrol grubuna göre diğer deneme gruplarında istatistiksel olarak önemli düzeyde artma gözlemlendi. Serum insülin düzeyinde 14 saat açlık olan grup 4’de tek öğün beslenen grup 2 ve 18 saat açlık uygulanan grup 3’e göre istatistiksel olarak önemli düzeyde artma saptandı. Deney sonucunda hemogram değerleri incelendiğinde ise, kontrol grubuna (Grup 1) göre deney grupları olan, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4’de RBC, HGB, HCT düzeylerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma tespit edildi. Diğer hemogram parametrelerinde ise gruplar arasında bir farklılık oluşmadı. Kilo takibi açısından değerlendirdiğimizde, tek öğün grubunun kısa vadede en az kilo alan grup olduğu görüldü. Deney sonunda ise aralıklı oruç uygulanan her 3 grubunda kontrole göre daha az kilo aldığını belirlendi. Ayrıca gruplar arası yem tüketimindeki farklılıklar kıyaslandığında tüm aralıklı oruç gruplarında kontrole göre yem tüketimi daha düşük oldu.

Çoğunlukla, yapılan araştırmalar, aralıklı orucun sağlıklı, normal kiloya sahip, fazla kilolu veya obez yetişkinlerde fiziksel olarak zararlı olmadığını, ayrıca kilo verme ve bazı metabolik göstergeler üzerinde olumlu sonuçlarının olabileceğini göstermektedir. Son yıllarda popüler olan aralıklı oruç modelleri obezite, diyabet, metabolik sendrom ve kanser dahil olmak üzere bazı metabolik durumlar için potansiyel bir tedavi yöntemi olabileceği yönünde ifade edilmektedir. Sunulan çalışma, insanların beslenme öğün planına daha uygun olan aralıklı oruç modelinin deneysel bir modeli için örnek teşkil etmektedir. Ancak insandan farklı olarak sıçanların gece aktif canlılar olması, kafes içerisinde rekabet ortamı ve yetiştirme ortamına bağlı gelişebilen stres faktörleri dikkate alınarak daha uzun süreli, sağlıklı ve hastalık düzeyinde deneysel çalışmalar ile geliştirilip desteklenmelidir. Sonuç olarak, aralıklı oruç olumlu metabolik değişiklikler ile ilerisi için umut veren bir yaklaşım olsa da kanıt düzeyi yüksek daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Ahmed, T., ve Haboubi, N. (2010). Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clinical interventions in aging*, 5, 207.
- Aksungar, F. B., Topkaya, A. E., ve Akyildiz, M. (2007). Interleukin-6, C-reactive protein and biochemical parameters during prolonged intermittent fasting. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 51(1), 88-95.
- Altun, A., ve Ugur-Altun, B. (2006). Does ramadan modify the circadian patterns? *Journal of Postgraduate Medicine*, 52(1).
- Angéloco, L. R. N., de Souza, G. C. A., Romão, E. A., ve Chiarello, P. G. (2018). Alkaline diet and metabolic acidosis: practical approaches to the nutritional management of chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition*, 28(3), 215-220.
- Anson, R. M., Guo, Z., de Cabo, R., Iyun, T., Rios, M., Hagepanos, A., Mattson, M. P. (2003). Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(10), 6216-6220.
- Anton, S. D., Hida, A., Heekin, K., Sowalsky, K., Karabetian, C., Mutchie, H., Barnett, T. E. (2017). Effects of popular diets without specific calorie targets on weight loss outcomes: systematic review of findings from clinical trials. *Nutrients*, 9(8), 822.
- Antoni, R., Johnston, K. L., Collins, A. L., ve Robertson, M. D. (2017). Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(3), 361-368.
- Antunes, F., Erustes, A. G., Costa, A. J., Nascimento, A. C., Bincoletto, C., Ureshino, R. P., . . . Smaili, S. S. (2018). Autophagy and intermittent fasting: the connection for cancer therapy? *Clinics*, 73.
- Aouichat, S., Chayah, M., Bouguerra-Aouichat, S., ve Agil, A. (2020). Time-restricted feeding improves body weight gain, lipid profiles, and atherogenic indices in cafeteria-diet-fed rats: role of browning of inguinal white adipose tissue. *Nutrients*, 12(8), 2185.
- Aoyama, S., ve Shibata, S. (2017). The role of circadian rhythms in muscular and osseous physiology and their regulation by nutrition and exercise. *Frontiers in neuroscience*, 11, 63.

Apfelbaum, M., Vague, P., Ziegler, O., Hanotin, C., Thomas, F., ve Leutenegger, E. (1999). Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *The American journal of medicine*, 106(2), 179-184.

Arnason, T. G., Bowen, M. W., ve Mansell, K. D. (2017). Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. *World journal of diabetes*, 8(4), 154.

Arora, S. K., ve McFarlane, S. I. (2005). The case for low carbohydrate diets in diabetes management. *Nutrition ve metabolism*, 2(1), 1-9.

Arum, O., Bonkowski, M. S., Rocha, J. S., ve Bartke, A. (2009). The growth hormone receptor gene-disrupted mouse fails to respond to an intermittent fasting diet. *Aging cell*, 8(6), 756-760.

Arumugam, T. V., Phillips, T. M., Cheng, A., Morrell, C. H., Mattson, M. P., ve Wan, R. (2010). Age and energy intake interact to modify cell stress pathways and stroke outcome. *Annals of neurology*, 67(1), 41-52.

Asher, G., ve Sassone-Corsi, P. (2015). Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell*, 161(1), 84-92. Retrieved from

Aslan, B. A., ve Karabudak, E. (2020). Öğün Zamanı Stratejisi: Zaman Kısıtlı Beslenme. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi*, 2(3), 128-136.

Atkins, C. (2002). *Dr. Atkins' new diet revolution*: Government Institutes.

Bai, X., Wey, M. C.-Y., Fernandez, E., Hart, M. J., Gelfond, J., Bokov, A. F., . . . Strong, R. (2015). Rapamycin improves motor function, reduces 4-hydroxynonenal adducted protein in brain, and attenuates synaptic injury in a mouse model of synucleinopathy. *Pathobiology of Aging ve Age-related Diseases*, 5(1), 28743.

Balmer, M. L., ve Hess, C. (2017). Starving for survival—how catabolic metabolism fuels immune function. *Current opinion in immunology*, 46, 8-13.

Barnard, N. D., Levin, S. M., ve Yokoyama, Y. (2015). A systematic review and meta-analysis of changes in body weight in clinical trials of vegetarian diets. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(6), 954-969.

Beaumont, M., Portune, K. J., Steuer, N., Lan, A., Cerrudo, V., Audebert, M., . . . Andriamihaja, M. (2017). Quantity and source of dietary protein influence metabolite production by gut microbiota and rectal mucosa gene expression: a randomized, parallel, double-blind trial in overweight humans. *The American journal of clinical nutrition*, 106(4), 1005-1019.

Belkacemi, L., Selselet-Attou, G., Bulur, N., Louchami, K., Sener, A., ve Malaisse, W. J. (2011). Intermittent fasting modulation of the diabetic syndrome in sand rats. III. Post-mortem investigations. *International Journal of Molecular Medicine*, 27(1), 95-102.

- Belkacemi, L., Selselet-Attou, G., Hupkens, E., Nguidjoe, E., Louchami, K., Sener, A., ve Malaisse, W. J. (2012). Intermittent fasting modulation of the diabetic syndrome in streptozotocin-injected rats. *International journal of endocrinology*, 2012.
- Belkhou, R., Cherel, Y., Heitz, A., Robin, J.-P., ve Le Maho, Y. (1991). Energy contribution of proteins and lipids during prolonged fasting in the rat. *Nutrition Research*, 11(4), 365-374.
- Benton, D., ve Young, H. A. (2017). Reducing calorie intake may not help you lose body weight. *Perspectives on Psychological Science*.
- Berrigan, D., Perkins, S. N., Haines, D. C., ve Hursting, S. D. (2002). Adult-onset calorie restriction and fasting delay spontaneous tumorigenesis in p53-deficient mice. *Carcinogenesis*, 23(5), 817-822.
- Boden, G., Sargrad, K., Homko, C., Mozzoli, M., ve Stein, T. P. (2005). Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Annals of internal medicine*, 142(6), 403-411.
- Bonjour, J.-P. (2013). Nutritional disturbance in acid–base balance and osteoporosis: a hypothesis that disregards the essential homeostatic role of the kidney. *British Journal of Nutrition*, 110(7), 1168-1177.
- Bozkurt, M. (2009). Tip 2 diyabetli hastalarda insülin direnci ve beta hücre fonksiyonu ile leptin, grelin, obestatin ve resistin ilişkisi.
- Brandhorst, S., Choi, I. Y., Wei, M., Cheng, C. W., Sedrakyan, S., Navarrete, G., . . . Vinciguerra, M. (2015). A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. *Cell metabolism*, 22(1), 86-99.
- Bray, G. A., ve Siri-Tarino, P. W. (2016). The role of macronutrient content in the diet for weight management. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 45(3), 581-604.
- Brown, S. A., Zimbrunn, G., Fleury-Olela, F., Preitner, N., ve Schibler, U. (2002). Rhythms of mammalian body temperature can sustain peripheral circadian clocks. *Current Biology*, 12(18), 1574-1583.
- Bruce-Keller, A. J., Umberger, G., McFall, R., ve Mattson, M. P. (1999). Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 45(1), 8-15.
- Cameron, J. D., Cyr, M.-J., ve Doucet, E. (2010). Increased meal frequency does not promote greater weight loss in subjects who were prescribed an 8-week equi-energetic energy-restricted diet. *British Journal of Nutrition*, 103(8), 1098-1101.
- Carter, S., Clifton, P., ve Keogh, J. (2016). The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes research and clinical practice*, 122, 106-112.

- Castello, L., Froio, T., Maina, M., Cavallini, G., Biasi, F., Leonarduzzi, G., Chiarpotto, E. (2010). Alternate-day fasting protects the rat heart against age-induced inflammation and fibrosis by inhibiting oxidative damage and NF-kB activation. *Free Radical Biology and Medicine*, 48(1), 47-54.
- Cena, H., ve Calder, P. C. (2020). Defining a healthy diet: evidence for the role of contemporary dietary patterns in health and disease. *Nutrients*, 12(2), 334.
- Cerniuc, C., Fischer, T., Baumeister, A., ve Bordewick Dell, U. (2019). Impact of intermittent fasting (5: 2) on ketone body production in healthy female subjects. *Ernährungs Umschau*, 66(1), 2-9.
- Chandra, R., ve Liddle, R. A. (2007). Cholecystokinin. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 14(1), 63-67.
- Chausse, B., Vieira-Lara, M. A., Sanchez, A. B., Medeiros, M. H., ve Kowaltowski, A. J. (2015). Intermittent fasting results in tissue-specific changes in bioenergetics and redox state. *PLoS One*, 10(3), e0120413.
- Chung, H., Chou, W., Sears, D. D., Patterson, R. E., Webster, N. J., ve Ellies, L. G. (2016). Time-restricted feeding improves insulin resistance and hepatic steatosis in a mouse model of postmenopausal obesity. *Metabolism*, 65(12), 1743-1754.
- Cienfuegos, S., Gabel, K., Kalam, F., Ezpeleta, M., Wiseman, E., Pavlou, V., . . . Varady, K. A. (2020). Effects of 4-and 6-h time-restricted feeding on weight and cardiometabolic health: a randomized controlled trial in adults with obesity. *Cell metabolism*, 32(3), 366-378. e363.
- Cohen, E., Cragg, M., deFonseka, J., Hite, A., Rosenberg, M., ve Zhou, B. (2015). Statistical review of US macronutrient consumption data, 1965–2011: Americans have been following dietary guidelines, coincident with the rise in obesity. *Nutrition*, 31(5), 727-732.
- Considine, R. V., Sinha, M. K., Heiman, M. L., Kriauciunas, A., Stephens, T. W., Nyce, M. R., . . . Bauer, T. L. (1996). Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*, 334(5), 292-295.
- Crawley, H., ve Summerbell, C. (1997). Feeding frequency and BMI among teenagers aged 16–17 years. *International journal of obesity*, 21(2), 159-161.
- Da Silva, Z. N., de Jesus, V. A., de Salvo Castro, E., da Costa, C. A. S., Boaventura, G. T., ve de Azeredo, V. B. (2014). Effect of the “protein diet” and bone tissue. *Nutricion hospitalaria*, 29(1), 140-145.
- De Azevedo, F. R., Ikeoka, D., ve Caramelli, B. (2013). Effects of intermittent fasting on metabolism in men. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*, 59(2), 167-173.
- De Cabo, R., ve Mattson, M. P. (2019). Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *New England Journal of Medicine*, 381(26), 2541-2551.

De Souza Marinho, T., Borges, C. C., Aguila, M. B., ve Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2020). Intermittent fasting benefits on alpha-and beta-cell arrangement in diet-induced obese mice pancreatic islet. *Journal of Diabetes and its Complications*, 34(3), 107497.

Deretic, V., ve Levine, B. (2009). Autophagy, immunity, and microbial adaptations. *Cell host ve microbe*, 5(6), 527-549.

Delwatta, S. L., Gunatilake, M., Baumans, V., Seneviratne, M. D., Dissanayaka, M. L., Batagoda, S. S., ... & Walpola, P. B. (2018). Reference values for selected hematological, biochemical and physiological parameters of Sprague-Dawley rats at the Animal House, Faculty of Medicine, University of Colombo, Sri Lanka. *Animal models and experimental medicine*, 1(4), 250-254.

Dibner, C., Schibler, U., ve Albrecht, U. (2010). The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annual review of physiology*, 72, 517-549.

Dockray, G. J. (2012). Cholecystokinin. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 19(1), 8-12.

Dorff, T. B., Groshen, S., Garcia, A., Shah, M., Tsao-Wei, D., Pham, H., . . . Wei, M. (2016). Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC cancer*, 16(1), 1-9.

Dreon, D. M., Frey-Hewitt, B., Ellsworth, N., Williams, P. T., Terry, R. B., ve Wood, P. D. (1988). Dietary fat: carbohydrate ratio and obesity in middle-aged men. *The American journal of clinical nutrition*, 47(6), 995-1000.

Duan, W., Guo, Z., Jiang, H., Ware, M., ve Mattson, M. P. (2003). Reversal of behavioral and metabolic abnormalities, and insulin resistance syndrome, by dietary restriction in mice deficient in brain-derived neurotrophic factor. *Endocrinology*, 144(6), 2446-2453.

Dünder, İ. (2018). Ramazan ayının MR ile ölçülebilen karaciğer yağ indeksine etkisi.

EEL, A. (2021). Assessment of Hematological and Serum Electrolytes Effects of Intermittent Fasting on Mice.

Eshghinia, S., ve Mohammadzadeh, F. (2013). The effects of modified alternate-day fasting diet on weight loss and CAD risk factors in overweight and obese women. *Journal of Diabetes ve Metabolic Disorders*, 12(1), 1-4.

Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.-I., Corella, D., Arós, F., . . . Lapetra, J. (2013). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *New England Journal of Medicine*, 368(14), 1279-1290.

Farmer, B., Larson, B. T., Fulgoni III, V. L., Rainville, A. J., ve Liepa, G. U. (2011). A vegetarian dietary pattern as a nutrient-dense approach to weight management: an analysis of the national health and nutrition examination survey 1999-2004. *Journal of the American Dietetic Association*, 111(6), 819-827.

Fávaro-Moreira, N. C., Krausch-Hofmann, S., Matthys, C., Vereecken, C., Vanhauwaert, E., Declercq, A., . . . Duyck, J. (2016). Risk factors for malnutrition in older adults: a systematic review of the literature based on longitudinal data. *Advances in nutrition*, 7(3), 507-522.

Feinle-Bisset, C. (2014). Modulation of hunger and satiety: hormones and diet. *Current Opinion in Clinical Nutrition ve Metabolic Care*, 17(5), 458-464.

Feng, D., ve Lazar, M. A. (2012). Clocks, metabolism, and the epigenome. *Molecular cell*, 47(2), 158-167.

Findlay, J. A., Hamilton, D. L., ve Ashford, M. L. (2015). BACE1 activity impairs neuronal glucose oxidation: rescue by beta-hydroxybutyrate and lipoic acid. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 382.

Freire, R. (2020). Scientific evidence of diets for weight loss: Different macronutrient composition, intermittent fasting, and popular diets. *Nutrition*, 69, 110549.

Froy, O. (2007). The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. *Frontiers in neuroendocrinology*, 28(2-3), 61-71.

Froy, O. (2018). Circadian rhythms, nutrition and implications for longevity in urban environments. *Proceedings of the Nutrition Society*, 77(3), 216-222.

Gaeini, Z., Mirmiran, P., ve Bahadoran, Z. (2021). Effects of Ramadan intermittent fasting on leptin and adiponectin: a systematic review and meta-analysis. *Hormones*, 20(2), 237-246.

Garnett, T., Appleby, M., Balmford, A., Bateman, I., Benton, T. G., Bloomer, P., . . . Fraser, D. (2014). What is a sustainable healthy diet? A discussion paper.

Gasmi, M., Sellami, M., Denham, J., Padulo, J., Kuvacic, G., Selmi, W., ve Khalifa, R. (2018). Time-restricted feeding influences immune responses without compromising muscle performance in older men. *Nutrition*, 51, 29-37.

Gauthier, A., Simic, N., Jones, K. C., ve RamachandranNair, R. (2020). Modified Atkins Diet with slow reduction of carbohydrate. *Epilepsy ve behavior reports*, 13, 100353.

Gelli, C., Tarocchi, M., Abenavoli, L., Di Renzo, L., Galli, A., ve De Lorenzo, A. (2017). Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*, 23(17), 3150.

Ghosal, S., Arora, B., Dutta, K., Ghosh, A., Sinha, B., ve Misra, A. (2020). Increase in the risk of type 2 diabetes during lockdown for the COVID19 pandemic in India: a cohort analysis. *Diabetes ve Metabolic Syndrome: Clinical Research ve Reviews*, 14(5), 949-952.

- Girard, J. R., Ferré, P., Gilbert, M., Kervran, A., Assan, R., ve Marliss, E. B. (1977). Fetal metabolic response to maternal fasting in the rat. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 232(5), E456.
- Giugliano, D., ve Esposito, K. (2008). Mediterranean diet and metabolic diseases. *Current opinion in lipidology*, 19(1), 63-68.
- Goldberg, I. J., Ibrahim, N., Bredefeld, C., Foo, S., Lim, V., Gutman, D., . . . Hegele, R. A. (2021). Ketogenic diets, not for everyone. *Journal of clinical lipidology*, 15(1), 61-67.
- Gotthardt, J. D., Verpeut, J. L., Yeomans, B. L., Yang, J. A., Yasrebi, A., Roepke, T. A., ve Bello, N. T. (2016). Intermittent fasting promotes fat loss with lean mass retention, increased hypothalamic norepinephrine content, and increased neuropeptide Y gene expression in diet-induced obese male mice. *Endocrinology*, 157(2), 679-691.
- Gulati, S., ve Misra, A. (2017). Abdominal obesity and type 2 diabetes in Asian Indians: dietary strategies including edible oils, cooking practices and sugar intake. *European journal of clinical nutrition*, 71(7), 850-857.
- Gumaa, K., Mustafa, K., Mahmoud, N., ve Gader, A. (1978). The effects of fasting in Ramadan: 1. Serum uric acid and lipid concentrations. *British Journal of Nutrition*, 40(3), 573-581.
- Guo, X., Xu, Y., He, H., Cai, H., Zhang, J., Li, Y., . . . Maddela, R. L. (2018). Effects of a meal replacement on body composition and metabolic parameters among subjects with overweight or obesity. *Journal of obesity*, 2018.
- Hall, K. D., ve Guo, J. (2017). Obesity energetics: body weight regulation and the effects of diet composition. *Gastroenterology*, 152(7), 1718-1727. e1713.
- Halton, T. L., ve Hu, F. B. (2004). The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review. *Journal of the American college of nutrition*, 23(5), 373-385.
- Hartman, A. L., Rubenstein, J. E., ve Kossoff, E. H. (2013). Intermittent fasting: A “new” historical strategy for controlling seizures? *Epilepsy research*, 104(3), 275-279.
- Haruma, K., Kamada, T., Manabe, N., Suehiro, M., Kawamoto, H., ve Shiotani, A. (2018). Old and new gut hormone, gastrin and acid suppressive therapy. *Digestion*, 97(4), 340-344.
- Harvie, M. N., Pegington, M., Mattson, M. P., Frystyk, J., Dillon, B., Evans, G., . . . Cutler, R. G. (2011). The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *International journal of obesity*, 35(5), 714-727.

Hatori, M., Vollmers, C., Zarrinpar, A., DiTacchio, L., Bushong, E. A., Gill, S., . . . Fitzpatrick, J. A. (2012). Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell metabolism*, *15*(6), 848-860.

Hauner, H., Bechthold, A., Boeing, H., Brönstrup, A., Buyken, A., Leschik-Bonnet, E., . . . Wolfram, G. (2012). Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *60*(Suppl. 1), 1-58.

Hazzaa, S. M., Eldaim, M. A. A., Fouda, A. A., Mohamed, A. S. E. D., Soliman, M. M., ve Elgizawy, E. I. (2020). Intermittent fasting ameliorated high-fat diet-induced memory impairment in rats via reducing oxidative stress and glial fibrillary acidic protein expression in brain. *Nutrients*, *13*(1), 10.

Hernández-Aguilera, A., Fernández-Arroyo, S., Cuyas, E., Luciano-Mateo, F., Cabre, N., Camps, J., . . . Joven, J. (2016). Epigenetics and nutrition-related epidemics of metabolic diseases: Current perspectives and challenges. *Food and Chemical Toxicology*, *96*, 191-204.

Higashida, K., Fujimoto, E., Higuchi, M., ve Terada, S. (2013). Effects of alternate-day fasting on high-fat diet-induced insulin resistance in rat skeletal muscle. *Life sciences*, *93*(5-6), 208-213.

Hoevenaer-Blom, M. P., Nooyens, A. C., Kromhout, D., Spijkerman, A. M., Beulens, J. W., Van Der Schouw, Y. T., . . . Verschuren, W. M. (2012). Mediterranean style diet and 12-year incidence of cardiovascular diseases: the EPIC-NL cohort study.

Horne, B., Muhlestein, J., Lappe, D., May, H., Carlquist, J., Galenko, O., . . . Anderson, J. (2013). Randomized cross-over trial of short-term water-only fasting: metabolic and cardiovascular consequences. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *23*(11), 1050-1057.

Horne, B. D., Muhlestein, J. B., May, H. T., Le, V. T., Bair, T. L., Bennett, S. T., . . . Anderson, J. L. (2021). Preferential Metabolic Improvement by Intermittent Fasting in People with Elevated Baseline Red Cell Distribution Width: A Secondary Analysis of the WONDERFUL Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, *13*(12), 4407.

Hou, W., Han, J., Lu, C., Goldstein, L. A., ve Rabinowich, H. (2010). Autophagic degradation of active caspase-8: a crosstalk mechanism between autophagy and apoptosis. *Autophagy*, *6*(7), 891-900.

Huang, R.-Y., Huang, C.-C., Hu, F. B., ve Chavarro, J. E. (2016). Vegetarian diets and weight reduction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of general internal medicine*, *31*(1), 109-116.

Jankowski, P. (2017). Principles of cardiovascular disease prophylaxis in 2018. *Kardiol Inwazyjna*, *12*, 42-48.

Johansson, K., Neovius, M., ve Hemmingsson, E. (2014). Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, 99(1), 14-23.

Johnson-Delaney, C. A., ve Harrison, L. R. (1996). *Exotic Companion Medicine Handbook for Veterinarians*: Wingers Pub.

Johnson, J. B., Summer, W., Cutler, R. G., Martin, B., Hyun, D.-H., Dixit, V. D., . . . Maudsley, S. (2007). Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate

Journel, M., Chaumontet, C., Darcel, N., Fromentin, G., ve Tomé, D. (2012). Brain responses to high-protein diets. *Advances in nutrition*, 3(3), 322-329.

Kahleova, H., Lloren, J. I., Mashchak, A., Hill, M., ve Fraser, G. E. (2017). Meal frequency and timing are associated with changes in body mass index in Adventist Health Study 2. *The Journal of Nutrition*, 147(9), 1722-1728.

Kastorini, C.-M., Milionis, H. J., Esposito, K., Giugliano, D., Goudevenos, J. A., ve Panagiotakos, D. B. (2011). The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *Journal of the American college of cardiology*, 57(11), 1299-1313.

Katare, R. G., Kakinuma, Y., Arikawa, M., Yamasaki, F., ve Sato, T. (2009). Chronic intermittent fasting improves the survival following large myocardial ischemia by activation of BDNF/VEGF/PI3K signaling pathway. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 46(3), 405-412.

Keim, N. L., Van Loan, M. D., Horn, W. F., Barbieri, T. F., ve Mayclin, P. L. (1997). Weight loss is greater with consumption of large morning meals and fat-free mass is preserved with large evening meals in women on a controlled weight reduction regimen. *The Journal of Nutrition*, 127(1), 75-82.

Kerr, J. (2010). Terry Maguire and David Haslam. *The Obesity Epidemic and its Management*. Pharmaceutical Press: London. 2010. 264 pp, \$49.99. ISBN-978-0-85369-786-2. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 74(6).

Kingwell, B. A., ve Chapman, M. J. (2013). Future of high-density lipoprotein infusion therapies: potential for clinical management of vascular disease. *Circulation*, 128(10), 1112-1121.

Klop, B., Elte, J. W. F., ve Cabezas, M. C. (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 5(4), 1218-1240.

Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., . . . Smith, K. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.

- Kojima, M., Hosoda, H., Nakazato, M., Matsuo, H., ve Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762), 656-660.
- Kossoff, E. H., ve Dorward, J. L. (2008). The modified Atkins diet. *Epilepsia*, 49, 37-41.
- Kroeger, C. M., Klempel, M. C., Bhutani, S., Trepanowski, J. F., Tangney, C. C., ve Varady, K. A. (2012). Improvement in coronary heart disease risk factors during an intermittent fasting/calorie restriction regimen: Relationship to adipokine modulations. *Nutrition ve metabolism*, 9(1), 1-8.
- Kroemer, G., Galluzzi, L., Vandenabeele, P., Abrams, J., Alnemri, E. S., Baehrecke, E., . . . Green, D. (2009). Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell death ve differentiation*, 16(1), 3-11.
- Kunduraci, Y. E., ve Ozbek, H. (2020). Does the energy restriction intermittent fasting dive arkleviate metabolic syndrome biomarkers? A randomized controlled trial. *Nutrients*, 12(10), 3213.
- La Bounty, P. M., Campbell, B. I., Wilson, J., Galvan, E., Berardi, J., Kleiner, S. M., . . . Spano, M. (2011). International Society of Sports Nutrition position stand: meal frequency. *Journal of the international society of sports nutrition*, 8(1), 1-12.
- Lan, A., Andriamihaja, M., Blouin, J.-M., Liu, X., Descatoire, V., de Maredsous, C. D., . . . Blachier, F. (2015). High-protein diet differently modifies intestinal goblet cell characteristics and mucosal cytokine expression in ileum and colon. *The Journal of nutritional biochemistry*, 26(1), 91-98.
- Liang, X. H., Kleeman, L. K., Jiang, H. H., Gordon, G., Goldman, J. E., Berry, G., . . . Levine, B. (1998). Protection against fatal Sindbis virus encephalitis by beclin, a novel Bcl-2-interacting protein. *Journal of virology*, 72(11), 8586-8596.
- Liu, K., Liu, B., ve Heilbronn, L. K. (2020). Intermittent fasting: What questions should we be asking? *Physiology ve behavior*, 218, 112827.
- Longo, V. D., ve Mattson, M. P. (2014). Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell metabolism*, 19(2), 181-192.
- Mager, D. E., Wan, R., Brown, M., Cheng, A., Wareski, P., Abernethy, D. R., ve Mattson, M. P. (2006). Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. *The FASEB Journal*, 20(6), 631-637.
- Mak, R., Cheung, W., Cone, R., ve Marks, D. (2006). Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. *Kidney international*, 69(5), 794-797.
- Makroglou, A., Li, J., ve Kuang, Y. (2006). Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview. *Applied numerical mathematics*, 56(3-4), 559-573.

- Mann, T., Tomiyama, A. J., Westling, E., Lew, A.-M., Samuels, B., ve Chatman, J. (2007). Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *American Psychologist*, 62(3), 220
- Mansoor, N., Vinknes, K. J., Veierød, M. B., ve Retterstøl, K. (2016). Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*, 115(3), 466-479.
- Marinac, C. R., Sears, D. D., Natarajan, L., Gallo, L. C., Breen, C. I., ve Patterson, R. E. (2015). Frequency and circadian timing of eating may influence biomarkers of inflammation and insulin resistance associated with breast cancer risk. *PLoS one*, 10(8), e0136240.
- Marini, A. C., Motobu, R. D., Freitas, A. T., Laviano, A., Pichard, C., ve Pimentel, G. D. (2019). Clinical Nutrition ESPEN.
- Martin, B., Ji, S., Maudsley, S., ve Mattson, M. P. (2010). "Control" laboratory rodents are metabolically morbid: why it matters. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(14), 6127-6133.
- Martínez-González, M. A., García-López, M., Bes-Rastrollo, M., Toledo, E., Martínez-Lapiscina, E. H., Delgado-Rodríguez, M., . . . Beunza, J. J. (2011). Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: a Spanish cohort. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21(4), 237-244.
- Mattison, J. A., Lane, M. A., Roth, G. S., ve Ingram, D. K. (2003). Calorie restriction in rhesus monkeys. *Experimental gerontology*, 38(1-2), 35-46.
- Mattson, M. P., Longo, V. D., ve Harvie, M. (2017). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing research reviews*, 39, 46-58.
- Mattson, M. P., Moehl, K., Ghena, N., Schmaedick, M., ve Cheng, A. (2018). Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(2), 63.
- Mattson, M. P., ve Wan, R. (2005). Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. *The Journal of nutritional biochemistry*, 16(3), 129-137.
- Meira, I. A., Romão, T., do Prado, H. P., Krüger, L., Pires, M., ve da Conceição, P. (2019). Ketogenic diet and epilepsy: What we know so far, *Front. Neurosci-Switz.*(13), 5.
- Mizushima, N. (2007). Autophagy: process and function. *Genes ve development*, 21(22), 2861-2873.
- Mohammadzade, F., Vakili, M. A., Seyediniaki, A., Amirkhanloo, S., Farajolahi, M., Akbari, H., ve Eshghinia, S. (2017). Effect of prolonged intermittent fasting in Ramadan on biochemical and inflammatory parameters of healthy men. *Journal of Clinical and Basic Research*, 1(1), 38-46.

- Mosley, M., ve Spencer, M. (2015). *The FastDiet-revised ve updated: Lose weight, stay healthy, and live longer with the simple secret of intermittent fasting*: Simon and Schuster.
- Mu, C., Yang, Y., Luo, Z., ve Zhu, W. (2017). Temporal microbiota changes of high-protein diet intake in a rat model. *Anaerobe*, 47, 218-225.
- Munhoz, A. C., Vilas-Boas, E. A., Panveloski-Costa, A. C., Leite, J. S. M., Lucena, C. F., Riva, P., . . . Carpinelli, A. R. (2020). Intermittent fasting for twelve weeks leads to increases in fat mass and hyperinsulinemia in young female Wistar rats. *Nutrients*, 12(4), 1029.
- Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., ve Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409(6817), 194-198.
- NELSON, L., Cox, M. M., ve Freeman, W. (2000). *Lehninger Principles of Biochemistry*. Third. *Worth Publishers. N. Y.*
- Nordmann, A. J., Nordmann, A., Briel, M., Keller, U., Yancy, W. S., Brehm, B. J., ve Bucher, H. C. (2006). Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*, 166(3), 285-293.
- Nowosad, K., ve Sujka, M. (2021). Effect of Various Types of Intermittent Fasting (IF) on Weight Loss and Improvement of Diabetic Parameters in Human. *Current Nutrition Reports*, 1-9.
- Organization, W. H. (2018). Thirteenth general programme of work 2019– 2023. Geneva: World Health Organization. In.
- Pae, M., ve Wu, D. (2017). Nutritional modulation of age-related changes in the immune system and risk of infection. *Nutrition Research*, 41, 14-35.
- Pan, W.-H., ve Chiang, B. N. (1995). Plasma lipid profiles and epidemiology of atherosclerotic diseases in Taiwan—a unique experience. *Atherosclerosis*, 118(2), 285-295.
- Paoli, A., Tinsley, G., Bianco, A., ve Moro, T. (2019). The influence of meal frequency and timing on health in humans: the role of fasting. *Nutrients*, 11(4), 719.
- Parikh, P., McDaniel, M. C., Ashen, M. D., Miller, J. I., Sorrentino, M., Chan, V., . . . Sperleng, L. S. (2005). Diets and cardiovascular disease: an evidence-based assessment. *Journal of the American college of cardiology*, 45(9), 1379-1387.
- Patterson, R. E., Laughlin, G. A., Sears, D. D., LaCroix, A. Z., Marinac, C., Gallo, L. C., . . . Martínez, M. E. (2015). Intermittent fasting and human metabolic health. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(8), 1203.
- Patterson, R. E., ve Sears, D. D. (2017). Metabolic effects of intermittent fasting. *Annual review of nutrition*, 37.

- Pedersen, C. R., Hagemann, I., Bock, T., ve Buschard, K. (1999). Intermittent feeding and fasting reduces diabetes incidence in BB rats. *Autoimmunity*, 30(4), 243-250.
- Pendharkar, S. A., Drury, M., Walia, M., Korc, M., ve Petrov, M. S. (2017). Gastrin-releasing peptide and glucose metabolism following pancreatitis. *Gastroenterology research*, 10(4), 224. R
- Perona, J. S., Covas, M.-I., Fitó, M., Cabello-Moruno, R., Aros, F., Corella, D., . . . Martinez-Gonzalez, M. A. (2010). Reduction in systemic and VLDL triacylglycerol concentration after a 3-month Mediterranean-style diet in high-cardiovascular-risk subjects. *The Journal of nutritional biochemistry*, 21(9), 892-898.
- Perrigue, M. M., Drewnowski, A., Wang, C.-Y., ve Neuhouser, M. L. (2016). Higher eating frequency does not decrease appetite in healthy adults. *The Journal of Nutrition*, 146(1), 59-64.
- Plata-Salamán, C. R. (1991). Regulation of hunger and satiety in man. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, 9(5), 253-268.
- Plunet, W. T., Lam, C. K., Lee, J. H., Liu, J., ve Tetzlaff, W. (2010). Prophylactic dietary restriction may promote functional recovery and increase lifespan after spinal cord injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1198, E1-E11.
- Popkin, B. M., Adair, L. S., ve Ng, S. W. (2012). Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition reviews*, 70(1), 3-21.
- Pua, H. H., Guo, J., Komatsu, M., ve He, Y.-W. (2009). Autophagy is essential for mitochondrial clearance in mature T lymphocytes. *The Journal of Immunology*, 182(7), 4046-4055.
- Rabinowitz, J. D., ve White, E. (2010). Autophagy and metabolism. *Science*, 330(6009), 1344-1348.
- Ramachandran, D., Kite, J., Vassallo, A. J., Chau, J. Y., Partridge, S., Freeman, B., ve Gill, T. (2018). Food trends and popular nutrition advice online—Implications for public health. *Online journal of public health informatics*, 10(2).
- Ramsey, K., ve Bass, J. (2011). *Circadian clocks in fuel harvesting and energy homeostasis*. Paper presented at the Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology.
- Ravikumar, B., Sarkar, S., Davies, J. E., Futter, M., Garcia-Arencibia, M., Green-Thompson, Z. W., . . . Luo, S. (2010). Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. *Physiological reviews*, 90(4), 1383-1435.
- Rehfeld, J. F. (2018). The origin and understanding of the incretin concept. *Frontiers in endocrinology*, 9, 387.
- Richard, C., Couture, P., Desroches, S., Charest, A., ve Lamarche, B. (2011). Effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on cardiovascular risk factors in men with the metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21(9), 628-635.

- Roy, M., Reddy, P. H., Iijima, M., ve Sesaki, H. (2015). Mitochondrial division and fusion in metabolism. *Current opinion in cell biology*, 33, 111-118.
- Rubinsztein, D. C., Mariño, G., ve Kroemer, G. (2011). Autophagy and aging. *Cell*, 146(5), 682-695. Santos, H. O., ve Macedo, R. C. (2018). Impact of intermittent fasting on the lipid profile: assessment associated with diet and weight loss. *Clinical nutrition ESPEN*, 24, 14-21.
- Sarraf-Zadegan, N., Atashi, M., Naderi, G. A., Baghai, A. M., Asgary, S., Fatehifar, M. R., . . . Zarei, M. (2000). The effect of fasting in Ramadan on the values and interrelations between biochemical, coagulation and hematological factors. *Annals of Saudi medicine*, 20(5-6), 377-381.
- Sato, T., Nakamura, Y., Shiimura, Y., Ohgusu, H., Kangawa, K., ve Kojima, M. (2012). Structure, regulation and function of ghrelin. *The Journal of Biochemistry*, 151(2), 119-128.
- Schulze, M. B., Hoffmann, K., Manson, J. E., Willett, W. C., Meigs, J. B., Weikert, C., . . . Hu, F. B. (2005). Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women—. *The American journal of clinical nutrition*, 82(3), 675-684.
- Schwalfenberg, G. K. (2012). The alkaline diet: is there evidence that an alkaline pH diet benefits health? *Journal of environmental and public health*, 2012.
- Seidelmann, S. B., Claggett, B., Cheng, S., Henglin, M., Shah, A., Steffen, L. M., . . . Solomon, S. D. (2018). Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *The Lancet Public Health*, 3(9), e419-e428.
- Sequea, D. A., Sharma, N., Arias, E. B., ve Cartee, G. D. (2012). Calorie restriction enhances insulin-stimulated glucose uptake and Akt phosphorylation in both fast-twitch and slow-twitch skeletal muscle of 24-month-old rats. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 67(12), 1279-1285.
- Shai, I., Schwarzfuchs, D., Henkin, Y., Shahar, D. R., Witkow, S., Greenberg, I., . . . Vardi, H. (2008). Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *New England Journal of Medicine*, 359(3), 229-241.
- Sherman, H., Genzer, Y., Cohen, R., Chapnik, N., Madar, Z., ve Froy, O. (2012). Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. *The FASEB Journal*, 26(8), 3493-3502.
- Shibata, S. (2004). Neural regulation of the hepatic circadian rhythm. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, 280(1), 901-909.
- Shin, B. K., Kang, S., Kim, D. S., ve Park, S. (2018). Intermittent fasting protects against the deterioration of cognitive function, energy metabolism and dyslipidemia in Alzheimer's disease-induced estrogen deficient rats. *Experimental biology and medicine*, 243(4), 334-343.

- Smyers, M. E., Koch, L. G., Britton, S. L., Wagner, J. G., ve Novak, C. M. (2021). Enhanced weight and fat loss from long-term intermittent fasting in obesity-prone, low-fitness rats. *Physiology ve behavior*, 230, 113280.
- Sofi, F., Abbate, R., Gensini, G. F., ve Casini, A. (2010). Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 92(5), 1189-1196.
- Sofi, F., Macchi, C., Abbate, R., Gensini, G. F., ve Casini, A. (2013). Mediterranean diet and health. *Biofactors*, 39(4), 335-342.
- Sohal, R. S., ve Weindruch, R. (1996). Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science*, 273(5271), 59-63.
- St. Jeor, S. T., Howard, B. V., Prewitt, T. E., Bovee, V., Bazzarre, T., Eckel, R. H., ve Committee, A. N. (2001). Dietary protein and weight reduction: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. *Circulation*, 104(15), 1869-1874.
- Stekovic, S., Hofer, S. J., Tripolt, N., Aon, M. A., Royer, P., Pein, L., . . . Url, J. (2019). Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans. *Cell metabolism*, 30(3), 462-476. e466.
- Stengel, A., ve Taché, Y. (2011). Interaction between gastric and upper small intestinal hormones in the regulation of hunger and satiety: ghrelin and cholecystokinin take the central stage. *Current Protein and Peptide Science*, 12(4), 293-304.
- Stokkan, K.-A., Yamazaki, S., Tei, H., Sakaki, Y., ve Menaker, M. (2001). Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science*, 291(5503), 490-493.
- Stote, K. S., Baer, D. J., Spears, K., Paul, D. R., Harris, G. K., Rumpler, W. V., . . . Ingram, D. K. (2007). A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *The American journal of clinical nutrition*, 85(4), 981-988.
- Stratton, R. J., Green, C. J., ve Elia, M. (2003). *Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment*: Cabi.
- Strychar, I. (2006). Diet in the management of weight loss. *Cmaj*, 174(1), 56-63.
- Sutton, E. F., Beyl, R., Early, K. S., Cefalu, W. T., Ravussin, E., ve Peterson, C. M. (2018). Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell metabolism*, 27(6), 1212-1221. e1213.
- Tahara, Y., ve Shibata, S. (2013). Chronobiology and nutrition. *Neuroscience*, 253, 78-88.

Takahashi, D., Xiao, Y., ve Hu, F. (2008). A survey of insulin-dependent diabetes—part II: control methods. *International journal of telemedicine and applications*, 2008.

Teng, N. I. M. F., Shahar, S., Rajab, N. F., Manaf, Z. A., Johari, M. H., ve Ngah, W. Z. W. (2013). Improvement of metabolic parameters in healthy older adult men following a fasting calorie restriction intervention. *The Aging Male*, 16(4), 177-183.

Teunissen-Beekman, K. F., Dopheide, J., Geleijnse, J. M., Bakker, S. J., Brink, E. J., de Leeuw, P. W., ve van Baak, M. A. (2012). Protein supplementation lowers blood pressure in overweight adults: effect of dietary proteins on blood pressure (PROPRES), a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*, 95(4), 966-971.

Tikoo, K., Tripathi, D. N., Kabra, D. G., Sharma, V., ve Gaikwad, A. B. (2007). Intermittent fasting prevents the progression of type I diabetic nephropathy in rats and changes the expression of Sir2 and p53. *FEBS letters*, 581(5), 1071-1078.

Tinsley, G. M., ve La Bounty, P. M. (2015). Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutrition reviews*, 73(10), 661-674.

Toker, F. (1993). *Kobay Safra Kesesinde Kolesistokinine Bağlı Kasılmalarda Kolinerjik Sistemin Rolünün Araştırılması*. Marmara Üniversitesi (Turkey),

Trichopoulou, A., ve Vasilopoulou, E. (2000). Mediterranean diet and longevity. *British Journal of Nutrition*, 84(S2), S205-S209.

Van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Mohan, S., Baxter, R. C., Veldhuis, J. D., . . . Bouillon, R. (1999). Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. *The Journal of Clinical Endocrinology ve Metabolism*, 84(4), 1311-1323.

Varady, K. A., ve Hellerstein, M. K. (2007). Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. *The American journal of clinical nutrition*, 86(1), 7-13.

Varady, K. A., Hudak, C. S., ve Hellerstein, M. K. (2009). Modified alternate-day fasting and cardioprotection: relation to adipose tissue dynamics and dietary fat intake. *Metabolism*, 58(6), 803-811.

Wan, R., Ahmet, I., Brown, M., Cheng, A., Kamimura, N., Talan, M., ve Mattson, M. P. (2010). Cardioprotective effect of intermittent fasting is associated with an elevation of adiponectin levels in rats. *The Journal of nutritional biochemistry*, 21(5), 413-417.

Wan, R., Camandola, S., ve Mattson, M. P. (2003). Intermittent fasting and dietary supplementation with 2-deoxy-D-glucose improve functional and metabolic cardiovascular risk factors in rats. *The FASEB Journal*, 17(9), 1133-1134.

- Wang, Y.-X. (2010). PPARs: diverse regulators in energy metabolism and metabolic diseases. *Cell research*, 20(2), 124-137.
- Wasserfurth, P., Palmowski, J., Hahn, A., ve Krüger, K. (2020). Reasons for and consequences of low energy Availability in female and male athletes: social environment, adaptations, and prevention. *Sports medicine-open*, 6(1), 1-14.
- Weigle, D. S., Bukowski, T. R., Foster, D. C., Holderman, S., Kramer, J. M., Lasser, G., . . . Kuijper, J. L. (1995). Recombinant ob protein reduces feeding and body weight in the ob/ob mouse. *The Journal of clinical investigation*, 96(4), 2065-2070.
- Weindruch, R., ve Sohal, R. S. (1997). Caloric intake and aging. *New England Journal of Medicine*, 337(14), 986-994.
- Westerterp-Plantenga, M., Nieuwenhuizen, A., Tome, D., Soenen, S., ve Westerterp, K. (2009). Dietary protein, weight loss, and weight maintenance. *Annual review of nutrition*, 29, 21-41.
- WHO, W. J. (2003). FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *Geneva: WHO*.
- Wikarek, T., Chudek, J., Owczarek, A., ve Olszanecka-Glinianowicz, M. (2014). Effect of dietary macronutrients on postprandial incretin hormone release and satiety in obese and normal-weight women. *British Journal of Nutrition*, 111(2), 236-246.
- Wirawan, E., Berghe, T. V., Lippens, S., Agostinis, P., ve Vandenamee, P. (2012). Autophagy: for better or for worse. *Cell research*, 22(1), 43-61.
- Wolfram, G., Kirchgessner, M., Müller, H., ve Hollomey, S. (1987). Thermogenesis in humans after varying meal time frequency. *Annals of nutrition ve metabolism*, 31(2), 88-97.
- Wycherley, T. P., Moran, L. J., Clifton, P. M., Noakes, M., ve Brinkworth, G. D. (2012). Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, 96(6), 1281-1298.
- Xu, X., Ding, J., Wu, X., Huang, Z., Kong, G., Liu, Q., . . . Zhu, Q. (2019). Bone microstructure and metabolism changes under the combined intervention of ketogenic diet with intermittent fasting: an in vivo study of rats. *Experimental animals*, 18-0084.
- Yang, Y., Qin, J., Ke, B., Zhang, J., Shi, L., ve Li, Q. (2013). Effect of Linguizhugan decoction on hyperlipidemia rats with intermittent fasting. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 33(2), 250-252.
- Yannakoulia, M., Melistas, L., Solomou, E., ve Yiannakouris, N. (2007). Association of eating frequency with body fatness in pre-and postmenopausal women. *Obesity*, 15(1), 100-106.

Yeoh, E., Zainudin, S. B., Loh, W. N., Chua, C. L., Fun, S., Subramaniam, T., . . . Lim, S. C. (2015). Fasting during Ramadan and associated changes in glycaemia, caloric intake and body composition with gender differences in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*, 44(6), 202-206.

Young, T., Tang, H., Chao, Y., Lee, H., Hsiong, C., Pao, L., ve Hu, O. (2008). Quantitative rat liver function test by galactose single point method. *Laboratory animals*, 42(4), 495-504.

Zelber-Sagi, S., Salomone, F., ve Mlynarsky, L. (2017). The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver International*, 37(7), 936-949.

Zhang, X., Gao, T., Deng, S., Shang, L., Chen, X., Chen, K., . . . Zeng, J. (2021). Fasting induces hepatic lipid accumulation by stimulating peroxisomal dicarboxylic acid oxidation. *Journal of Biological Chemistry*, 296.

Zhang, X., Qin, J., Zhao, Y., Shi, J., Lan, R., Gan, Y., . . . Du, B. (2016). Long-term ketogenic diet contributes to glycemic control but promotes lipid accumulation and hepatic steatosis in type 2 diabetic mice. *Nutrition Research*, 36(4), 349-358.