

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ARALIKLI ORUCUN REZERPİNLE OLUŞTURULAN
DENEYSEL FİBROMİYALJİ MODELİNDE İNFLAMASYON VE
KOGNİSYON ÜZERİNE ETKİSİ**

Emine Esra BAYRAK

YÜKSEK LİSANSTEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİMDALI

Danışman

Prof. Dr. Nilsel OKUDAN

KONYA 2024

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ARALIKLI ORUCUN REZERPİNLE OLUŞTURULAN
DENEYSEL FİBROMİYALJİ MODELİNDE İNFLAMASYON VE
KOGNİSYON ÜZERİNE ETKİSİ**

Emine Esra BAYRAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİMDALİ

Danışman
Prof. Dr. Nilsel OKUDAN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 23202020 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA 2024

ONAY SAYFASI



ÖNSÖZ

Çalışmanın amacı, deneysel fibromiyaljide görülen bilişsel işlev bozuklukları ve inflamasyon belirteçleri üzerine aralıklı orucun etkilerini incelemektir.

Çalışma konusunun belirlenmesinde ve çalışmanın yapılmasında bilgisi ve tecrübeleriyle yol gösteren danışmanım Sayın Prof. Dr. Nilşel OKUDAN'a, çalışma boyunca akademik deneyimlerini ve desteğini paylaşan Sayın Prof. Dr. Muaz BELVİRANLI'ya, eğitimim ve tez çalışmam boyunca her konuda yardımlarını esirgemeyen Araş. Gör. Dr. Tuğba SEZER'e, lisansüstü eğitimim boyunca hep yanımda olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ÖZET.....	vii
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Fibromiyalji	1
1.1.1. Tanım ve Tarihçe	1
1.1.2. Epidemiyoloji.....	1
1.1.3. Etyopatogenez.....	2
1.1.4. Tanı Kriterleri	2
1.1.5. Fibrofog	4
1.1.6. Fibromiyalji ve İnflamasyon.....	5
1.1.7. İnterlökin-6	7
1.2. Deneysel Fibromiyalji Modelleri	8
1.3. Aralıklı Oruç.....	10
1.3.1. Tarihçe	11
1.3.2. Aralıklı Oruç Modelleri	12
1.3.3. Aralıklı Orucun Mekanizması ve İnflamasyonla İlişkisi.....	14
1.3.4. Otofaji	17
1.4. Kognisyon	21
1.4.1. Öğrenme ve Hafıza	21
1.4.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör.....	23
1.4.3. Fibromiyalji, Aralıklı Oruç ve Kognisyon.....	25
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
2.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı.....	26
2.2. Gruplandırma.....	26
2.3. Soğuk Allodini ve Von Frey Testleri	27
2.3.1. Soğuk Allodini Testi.....	27
2.3.2. Von Frey Testi	28
2.4. Davranış Testleri	29
2.4.1. Morris Su Labirenti Testi.....	29
2.4.2. Açık Alan Testi.....	30
2.4.3. Zorlu Yüzme Testi	30
2.5. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması.....	31
2.6. Biyokimyasal Analizler	31

2.6.1. Doku Homojenizasyonu	31
2.6.2. ELISA Kiti Analizleri	32
2.7. İstatistiksel Analiz	33
3. BULGULAR	34
4.TARTIŞMA	39
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
6. KAYNAKLAR	45
7. EKLER.....	55
EK-A. Etik Kurul Onayı.....	55
EK-B. Turnitin Raporu.....	56
8. ÖZGEÇMİŞ.....	62



SİMGELER VE KISALTMALAR

- ACR: Amerikan Romatoloji Koleji
- ADF: Alternatif gün orucu
- AMP: Adenozin monofosfat
- AMPK: AMP ile aktiveleştirilen protein kinaz
- ATG: Otofaji ile ilişkili gen
- ATP: Adenozin trifosfat
- BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
- BHB: β -hidroksibutirat
- ER: Endoplazmik retikulum
- FM: Fibromiyalji
- FMD: Oruç taklit eden diyet
- FST: Zorlu yüzme testi
- IF: Aralıklı oruç
- IL-10: İnterlökin-10
- IL-6: İnterlökin-6
- LC3: Hafif zincir 3
- LC3-I: Hafif zincir 3-I
- LC3-II: Hafif zincir 3-II
- LTD: Uzun süreli depresyon
- LTM: Uzun süreli hafıza
- LTP: Uzun süreli güçlendirme
- mTOR: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi
- mTORC1: mTOR kompleksi 1
- MWM: Morris su labirenti
- NAFLD: Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı
- NMDAR: N-metil-D-aspartat reseptörü
- OF: Açık alan testi
- PF: Periyodik oruç
- PI3K: Sınıf III fosfatidilinositol 3-kinaz

STM: Kısa süreli hafıza

TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α

TRF: Zaman kısıtlı beslenme

ULK1: unc-51 benzeri kinaz



ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Aralıklı orucun rezerpinle oluşturulan deneysel fibromiyalji modelinde inflamasyon ve kognisyon üzerine etkisi

Emine Esra Bayrak

Fizyoloji (TIP) Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2024

Fibromiyalji (FM), eklem sertliği, yorgunluk, uyku bozukluğu, bilişsel işlev bozukluğu ve depresyon gibi semptomlarla kendini gösteren kronik yaygın kas-iskelet ağrısı ile karakterize bir hastalıktır. Semptomların çoklu ve değişken olması nedeniyle FM için spesifik ve standartlaştırılmış tedaviler bulunmamaktadır. Mevcut kanıtlar multidisipliner bir yaklaşımı önermekte ve beslenme önemli bir terapötik stratejiyi temsil etmektedir. Çalışmada dişi sıçanlara rezerpin verilerek oluşturulan deneysel fibromiyalji modelinde aralıklı orucun inflamasyon ve kognisyon üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmada 28 adet dişi Wistar sıçan kullanıldı. Sıçanlar; Kontrol grubu (n=6), Fibromiyalji grubu (n=6), Aralıklı oruç grubu (n=8), Fibromiyalji+Aralıklı oruç grubu (n=8) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Aralıklı oruç grupları protokollerine uygun olarak 30 günlük programa alınarak 24 saat besin erişimi 24 saat açlık döngüsü oluşturuldu. Fibromiyalji gruplarına ise protokollerine uygun olarak 3 gün cilt altına rezerpin uygulandı.

Çalışmanın 4. gününden itibaren haftada bir mekanik allodini araştırmak amacıyla von Frey ve termal hiperaljeziyi araştırmak amacıyla soğuk allodini testleri yapıldı. Çalışmanın sonunda kognisyon araştırması amacıyla Morris su labirenti, lokomotor aktivite ve anksiyeteyi araştırmak amacıyla açık alan ve depresyon ile ilişkilendirilen çaresizlik davranışını tespit etmek için zorlu yüzme testleri uygulandı. Bu testlerin bitiminden 24 saat sonra sıçanlar ketamin anestezisi altında intrakardiyak kan alımı sonrası servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edilerek soleus kası ve hipokampus çıkartıldı. Alınan örneklerden BDNF, LC3-II ve IL-6 sitokin analizi yapıldı.

Çalışmada otofaji belirteci olan LC3-II seviyesinin aralıklı oruç gruplarında fibromiyalji gruplarına göre daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). Kognisyon belirteci BDNF ve inflamasyon belirteci IL-6'da gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$).

Anahtar Sözcükler: Aralıklı oruç; BDNF; inflamasyon; kognisyon.

SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY

SELÇUK UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

The effect of intermittent fasting on inflammation and cognition in a reserpine-induced experimental fibromyalgia model

Emine Esra Bayrak

Department of Physiology (Med)

MASTER THESIS / KONYA-2024

Fibromyalgia (FM) is a disease characterized by chronic widespread musculoskeletal pain manifested by symptoms such as joint stiffness, fatigue, sleep disturbance, cognitive dysfunction, and depression. There are no specific and standardized treatments for FM due to the multiple and variable symptoms. Current evidences suggest a multidisciplinary approach, and nutrition represents an important therapeutic strategy. The aim of the study was to investigate the effects of intermittent fasting on inflammation and cognition in an experimental fibromyalgia model created by giving reserpine to female rats.

28 female Wistar rats were used in the study. The rats were divided into 4 groups: Control group (n=6), Fibromyalgia group (n=6), Intermittent fasting group (n=8), Fibromyalgia+Intermittent fasting group (n=8). Intermittent fasting groups were included in a 30-day program in accordance with their protocols, and a 24-hour food access and 24-hour fasting cycle was created. Fibromyalgia groups were administered subcutaneous reserpine for 3 days in accordance with their protocols.

Starting from the 4th day of the study, von Frey tests were performed once a week to investigate mechanical allodynia and cold allodynia tests were performed to investigate thermal hyperalgesia. At the end of the study, Morris water maze was performed to investigate cognition, open field tests were performed to investigate locomotor activity and anxiety, and forced swimming tests were performed to detect helplessness behavior associated with depression. 24 hours after the end of these tests, rats were sacrificed under ketamine anesthesia with intracardiac blood collection and cervical dislocation, and soleus muscle and hippocampus were removed. BDNF, LC3-II and IL-6 cytokine analysis were performed on the samples taken.

In the study, it was found that the level of LC3-II, an autophagy marker, was higher in the intermittent fasting groups than in the fibromyalgia groups ($p<0.05$). There was no difference between the groups in the cognition marker BDNF and the inflammation marker IL-6 ($p>0.05$).

Keywords: Intermittent fasting; BDNF; inflammation; cognition.

1. GİRİŞ

1.1. Fibromiyalji

1.1.1. Tanım ve Tarihçe

Fibromiyalji (FM), kronik kas-iskelet ağrısı, hiperaljezi ve allodini ile karakterize bir hastalıktır (Antunes ve Marques 2022). Ek olarak, kas ve eklem sertliği, kronik yorgunluk, uyku bozukluğu, anksiyete, depresyon, duygudurum bozuklukları, fibrofog olarak adlandırılan kognitif bozukluklar, genel hassasiyet ve normal günlük aktiviteleri yerine getirememe gibi semptomlarla ilişkilidir (Siracusa ve ark 2021, Qureshi ve ark 2021, Berwick ve ark 2022).

FM'nin tanımı yıllar içinde önemli revizyonlardan geçmiştir (Al Sharie ve ark 2024). Gowers ilk olarak 1904'te "fibrozit" terimini kullanmıştır. Bu terim, 1980'lerde FM'nin merkezi sinir sistemi ile ilişkili bir etiyolojiye sahip olabileceğinin öne sürülmesine kadar kullanılmıştır. 1950'de Graham, fibroziti spesifik bir hastalığın olmadığı ağrı sendromu olarak tanımlamıştır. 1977'de ise Smythe ve Moldofsky tarafından ağrı noktaları olarak bilinen aşırı hassasiyet bölgelerinin tanımlanmasının ardından "fibromiyalji" terimi ortaya atılmıştır (Gyorfi ve ark 2022).

1.1.2. Epidemiyoloji

FM dünya çapında yaklaşık % 2'lik bir yaygınlığa sahiptir (Berwick ve ark 2022). Her yaşta görülebilmesine rağmen en sık 30-35 yaş arası kadınlarda teşhis edilmektedir (Qureshi ve ark 2021). FM'nin kadınlarda erkeklere göre daha yaygın görülmesinin nedenleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bu duruma katkıda bulunduğu varsayılan birkaç faktör vardır (Elkholy ve ark 2023). Bunlardan biri erkekler ve kadınlar arasındaki hormonal farklılıklardır. Östrojen ve progesteron gibi kadın cinsiyet hormonlarının ağrı algısını düzenlediği ve FM gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir (Schertzinger ve ark 2018). Bir diğeri ise erkekler ve kadınlar arasındaki ağrı algısındaki farklılıklardır. Çalışmalar, kadınların erkeklerden daha düşük bir ağrı eşiğine ve ağrıya karşı daha fazla duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir (Elkholy ve ark 2023).

Türkiye'de FM'nin kadınlardaki yaygınlığı % 6,8 olarak tespit edilmiştir. FM'de risk etkenleri olarak; kadın olmak, orta yaşlı olmak, düşük eğitim düzeyi ve ekonomik düzey, boşanmış olmak ve engelli olmak gösterilmiştir (Sönmez ve ark 2015). Bununla ilgili yapılan bir çalışmada da, Türkiye'nin Denizli ilinde tekstil

Çalışanları gözlemlenmiş ve FM tanısı koyulan hastalarda FM risk etkenleri olarak aynı faktörler saptanmıştır (Cobankara ve ark 2011).

1.1.3. Etyopatogenezi

FM, stres düzeyi yüksek olan bireylerde ağrı sendromu olarak tanınmış olmasına rağmen son yıllarda FM'yi tanımlayan tek bir tetikleyici olmadığı anlaşılmıştır. FM'nin etiyolojisi hala bilinmemektedir ve bu alandaki araştırmalar, genetik yatkınlığı, bağışıklık sistemini, otonom sistemi, inflamatuvar yanıtı, nörotransmitterleri ve psikolojik faktörleri kapsamaktadır (Khurshid ve ark 2021).

FM'nin patolojik mekanizmalarından biri, merkezi ağrı yollarının değişmesi ve ağrı algısının artmasıyla merkezi duyarlılaşmadır. Hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseninin merkezi duyarlılaşmanın kurulmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Khurshid ve ark 2021). Diğer bir patolojik mekanizma, FM hastalarında birçok proinflamatuvar yolun ve mediatörün aktive olmasıdır. Geçmişte FM, inflamatuvar olmayan bir hastalık olarak kabul edilmiştir fakat deney hayvanlarında yapılan çalışmada (Cordaro ve ark 2022) proinflamatuvar sitokinlerin salınımının arttığı tespit edilmiştir ve bunların aşırı ekspresyonu, ağrı benzeri davranışların gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu araçlar, immün/inflamatuvar hücreler tarafından salgılanmakta ve interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 beta (IL-1 β), tümör nekroz faktörü- α (TNF α), interlökin-10 (IL-10), monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1), glutamat, sinir büyüme faktörü (NGF) ve P maddesini içermektedir. Kalıcı IL-6 artışı, hem hastalarda hem de deney hayvanlarında kronik ağrı ile ilişkilidir (Marino ve ark 2023, Qureshi ve ark 2021). FM hastalarında beyin omurilik sıvısında nöropeptit P maddesi konsantrasyonu, sağlıklı katılımcılara göre üç kat daha yüksektir. P maddesi, FM semptomlarını modüle eden ve güçlendiren ağrıya katılmaktadır. Ayrıca birçok hasta uyku problemi yaşadığı için FM'nin patogenezinde rol oynadığı, düşük melatonin seviyesinin gece ağrı hissini yoğunlaştırabileceği gösterilmiştir (Assavarittirong ve ark 2022).

1.1.4. Tanı Kriterleri

FM'de tipik şikayet yaygın ağrı ve sertliktir, ancak semptomlar karakteristik olarak belirsizdir. FM ile ilişkili çoklu semptomlar ve komorbiditelerin olması tanı koymayı zorlaştırmaktadır. FM tanısını koymadaki güçlük yalnızca semptomların niteliksel ve ölçülemez olması değil, aynı zamanda hangi semptomların (veya fiziksel

bulguların) ölçülmesi gerektiği ve semptom şiddetinin nasıl açıklanması gerektiğinin belirlenememesidir. Bu nedenle FM teşhisi hala yetersiz olmakta ve bunun sonucunda da FM tedavisi güçleşmektedir (Wolfe ve Rasker 2021, Arnold ve ark 2019).

FM tanı kriterlerini ilk olarak 1990'da Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) derlemiştir. ACR'ye göre, 18 spesifik vücut bölgesinin en az 11'inde palpasyonla ağrı ve en az üç ay süren kronik yaygın ağrı olması FM olarak kabul edilmiştir (Siracusa ve ark 2021) (Şekil 1.1.4.1).



Şekil 1.1.4.1. Fibromiyalji tanısında kullanılan vücut bölgeleri (Siracusa ve ark 2021).

2010 yılında hassas nokta sayımından vazgeçilerek ACR tarafından, vücuttaki ağrılı bölge sayısı, yorgunluk, bilişsel bozukluk, uyku bozukluğu ve somatik semptomların yaygınlığını değerlendiren ön tanı kriterleri önerilmiştir. Tanı kriterleri, FM'yi teşhis etmek için laboratuvar veya radyolojik testlere dayanmamakta ve FM tipi semptom şiddetini ölçmek için kullanılan 0-12 Semptom Şiddet Ölçeği'ne göre yapılmaktadır (Maffei 2020).

2016 yılında, 2010 ACR kriterlerinin incelenmesi ve diğer hastalıkların eşlik ettiği durumlarda FM tanısının net olmaması, bazı bölgesel ağrı sendromlarının dışlanamaması ve klinik bağlamda tanının geçerlilik ve güvenilirliğindeki sınırlamalar nedeniyle ACR kriterleri revize edilmiştir (Galvez-Sánchez ve Reyes Del Paso 2020). Bazı fibromiyalji hastaları, nosiseptif ve bilişsel işleme arasındaki etkileşime atfedilen konsantrasyon güçlükleri, unutkanlık, planlama, karar verme sorunları gibi bilişsel zorluklar yaşarlar: Düşük yoğunluklu somatosensoriyel stimülasyonla ilişkili ağrı deneyimi, geleneksel ağrı eşiği ve tolerans ölçümleriyle karşılaştırıldığında FM'de dikkat, hafıza ve yürütücü işlevlerle güçlü bir şekilde ilişkilidir (García Rodríguez ve Abud Mendoza 2020).

1.1.5. Fibrofog

FM'nin ana semptomları kronik yaygın kas-iskelet ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve psikolojik bozukluklar olsa da, bilişsel işlev bozukluğu FM'li kişilerin yaklaşık %70'i tarafından bildirilmektedir. Ve bu bilişsel işlev bozuklukları zihinsel karışıklık, dikkatsizlik, öğrenme güçlüğü, yavaş işlem hızı gibi sorunlarla karakterize edilmektedir. Bunların tamamı "fibrofog" olarak adlandırılmaktadır. Fibrofog, "fibromiyalji sisi" veya "beyin sisi" olarak da bilinmektedir. Fibrofog FM'de ağrı semptomlarından bile daha rahatsız edici olabilmektedir (Kratz ve ark 2020, Alfeo ve ark 2022, Ge ve ark 2019). Diğer romatolojik hastalıkları olan hastalarla karşılaştırıldığında FM'li hastalarda bilişsel işlev bozuklukları 2,5 kat daha yaygındır (Kravitz ve Katz 2015).

FM hastalarında bilişsel işlev bozukluğu; yönetici işlev, çalışma belleği, semantik bellek, epizodik bellek ve dikkat olmak üzere beş alanda tanımlanmıştır. Yönetici işlev, biliş ve duygunun kontrol mekanizmalarını içeren ve frontal lob tarafından aracılık edilen işlevleri ifade etmektedir. Çalışma belleği, bilgiyi depolama, işleme ve çoklu görev yapma becerisinde yer almaktadır. Çalışma belleğiyle yakından bağlantılı olan dikkat, beynin ilgili girdileri depolamak ve çalışma belleğine işlemek için seçmesini sağlamaktadır. Semantik bellek, kelimelerin ve gerçeklerin bilgisidir. Epizodik bellek, belirli olayları veya bölümleri hatırlama yeteneğidir. FM'li hastalarda bu beş alanda da eksiklikler tespit edilmiştir. Ancak yönetici işlev, çalışma belleği ve dikkatte bulunan eksiklikler diğer iki bellek türünden daha güçlüdür. Hafıza ve dikkat eksiklikleri günlük yaşamı etkilediği için önemli semptomlardır ve nörobilişsel testlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir (Kravitz ve Katz 2015).

69 FM hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların çalışma belleği, dikkat, yönetici işlev ve bilgi işleme hızında kontrol grubuna göre daha düşük bir bilişsel performansa sahip olduğu bulunmuştur (Serrano ve ark 2022). Bir başka çalışmada FM semptomlarının bilişsel performans üzerindeki etkisini araştırmak amaçlanmış ve FM'li hastaların işlem hızı, dikkat, görsel ve sözel bellek, bilişsel esneklik ve organizasyon becerileri nöropsikolojik testlerinde kontrol grubuna kıyasla daha zayıf performans gösterdiği ortaya konmuştur (Galvez-Sánchez ve ark 2018). Yirmi FM hastası nöropsikolojik eksiklikler için kapsamlı testlerden geçirilmiş ve elde edilen veriler kontrol grubuyla kıyaslandığında FM grubunda önemli ölçüde azalmış çalışma belleğinin olduğu bulunmuştur (Luerding ve ark 2008). FM'li hastalarda çalışma

belleği ve dikkati ölçmek için yapılan bir başka çalışmada, otuz FM hastası kadının kontrol grubuna kıyasla dikkat ve çalışma belleğinde bozulma olduğu saptanmıştır (Dick ve ark 2008). Seo ve arkadaşlarının (2012) FM'li hastaların çalışma belleğinde yer alan nöral korelasyonlardaki farkı açıklamak için yaptıkları çalışmada, FM grubunda kontrol grubuna kıyasla çalışma belleğinin önemli ölçüde daha düşük aktivasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca nöral aktivite her bir hastada ağrı eşiği ile yakın korelasyon göstermiştir. Bu nedenle, çalışma belleğindeki bozulmanın sadece depresyon ve anksiyeteye değil, aynı zamanda ağrının kendisiyle de ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Seo ve ark 2012). Bu çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak yapılan bir başka çalışmada da FM'li hastaların kontrollerle karşılaştırıldığında çalışma belleği ve sözel akıcılıkta daha düşük performans gösterdiği ancak işlem hızının bozulmadığı bulunmuştur (Di Tella ve ark 2015). Bu çalışmalara rağmen 50 yaş ve üzeri kadınlarla yapılan bir başka çalışmada ise dikkat ve yönetici işlev değerlendirilmiş ve FM'li hastalar ile kontrol grubu arasında önemli bir farklılık bulunamamıştır (Cherry ve ark 2014). Walitt ve arkadaşlarının (2016) yaptıkları çalışmada FM hastaları kontrol grubuna kıyasla çalışma belleği performansında farklılık göstermemiştir. Bu çalışmalarla uyumlu olarak yapılan bir başka çalışmada da FM grubuyla kontrol grubu arasında çalışma belleğinde önemli bir farklılık bulunamamıştır (Pidal-Miranda ve ark 2018).

1.1.6. Fibromiyalji ve İnflamasyon

Bağışıklık sisteminin birincil amacı, vücudu bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitler ve hasarlı hücreler gibi yabancı maddelerden arındırmaktır. Bağışıklık sistemi, doğuştan gelen ve adaptif olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Her bölümün vücudun bütünlüğünü korumada belirgin şekilde farklı sorumlulukları olsa da, ortak görevleri zararlı antijenleri vücuttan uzaklaştırmaktır. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, inflamatuvar yanıtı başlatmaktan sorumluyken, adaptif bağışıklık sistemi antijene maruz kaldığı için "öğrenme" ve "hafıza" oluşturmak üzere tasarlanmıştır (Bennett ve ark 2018).

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından oluşturulan inflamasyon, canlı organizmaları virüsler, bakteriler, mantarlar veya ölü hücreler dahil olmak üzere zararlı faktörlerden koruyan bir süreçtir (Deng ve Liu 2021). İnflamasyon vücutta, enfektif veya travmatik bir durumu tehlike olarak algıladığında başlamaktadır (Bennett ve ark 2018). Akut inflamasyon, organizmalardan patojenleri, hücresel kalıntıları ve

inflamatuvar mediatörleri ortadan kaldırmaya hizmet etmekte ve doku onarımını uyarak inflamasyonun çözülmesini ve doku homeostazisinin yenilenmesini sağlamaktadır (Deng ve Liu 2021). İnflamasyon olmadan, endojen/ekzojen hasarlara yanıt ve herhangi bir yaralanma sonrası doku onarımı mümkün olmayacaktır (Coskun Benlidayi 2019). Bununla birlikte inflamasyon, ateroskleroz, tip 2 diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kistik fibroz, romatoid artrit, Alzheimer hastalığı ve benzeri otoimmün veya otoinflamatuvar hastalıklara yol açabilmektedir (Deng ve Liu 2021).

Bir hipoteze göre FM hastalarında, inflamatuvar sitokinlerin sinir sisteminin bağışıklık hücreleriyle etkileşimi sırasında sinir ağlarında bozulmalara sebep olabileceği ve böylece merkezi ve periferik duyarlılıkta artma ve nöroinflamasyona yol açabileceği öne sürülmüştür (Peck ve ark 2020). Mikroglia, hem beyinde hem de tüm vücutta patojenlere karşı koruyucu bir inflamatuvar yanıt oluşturmakla görevli merkezi sinir sisteminin bağışıklık hücreleridir. Nöroinflamasyon sırasında mikroglia, diğer bağışıklık hücrelerini aktive etmeyi ve patojenleri ortadan kaldırmayı amaçlayan sitokinler, kemokinler ve reaktif oksijen türleri dahil olmak üzere proinflamatuvar mediatörler üretmektedir (Mueller ve ark 2023). Ayrıca, FM'nin hem pro-inflamatuvar (IL-6) hem de anti-inflamatuvar (IL-10) sitokinlerinin seviyelerinin yükselmesiyle karakterize edildiği gösterilmiştir (Pinto ve ark 2023). Sitokinlerin ağrının indüklenmesi ve sürdürülmesindeki rolü önemlidir. Bu nedenle, FM'li hastaların plazmasında veya serumunda IL-6 gibi sitokinlerin daha yüksek seviyeleri, FM'deki ağrı ile ilişkili olabilmektedir (Uçeyler ve ark 2011).

İnflamasyon araçları, hücre kaynaklı ve plazma kaynaklı araçlar olarak sınıflandırılmaktadır. Makrofajlar, lökositler, lenfositler, endotel hücreleri, mast hücreleri ve trombositler gibi birçok hücre inflamasyonda rol oynamaktadır. Hücre kaynaklı mediatörlerin doğası farklıdır ve sitokinleri (interlökinler, tümör nekroz faktörü ve kemokinler), lizozomal bileşenleri (proteazlar, kollajenaz ve elastaz), araşidonik asit türevlerini (siklooksijenaz ve lipoksijenaz), oksijen türevli serbest radikalleri, reaktif oksijen türlerini, nitrik oksit, nöropeptidleri, büyüme faktörlerini, trombosit aktive edici faktörü, lipid araçlarını (adiponektin, leptin, ve endokannabinoidler) ve vazoaktif aminleri (serotonin ve histamin) içermektedir. Aynı zamanda, plazma kaynaklı inflamatuvar mediatörler karaciğerde sentezlenmekte ve pıhtılaşma faktörlerini, akut faz proteinlerini ve kompleman proteinlerini içermektedir (Coskun Benlidayi 2019).

Mast hücreleri, monositler ve nötrofiller gibi bazı bağışıklık hücrelerinin spesifik mekanizması hala belirsiz olmasına rağmen, FM'nin inflammatuar matrisinin oluşumunda rol oynayabileceği tahmin edilmektedir (Yao ve ark 2023). Deney hayvanlarında yapılan çalışmada, kaslarda bulunan yerleşik makrofajlar, IL-1 β ve IL-6 gibi proinflammatuar sitokinlerin kronik yaygın kas ağrısının gelişimine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (Gregory ve ark 2016).

İnflamasyon, IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi faktörler tarafından desteklenirken, IL-10 ve tümör nekroz faktörü- β dahil olmak üzere sitokinler tarafından inhibe edilmektedir. Bununla birlikte, ayrımlar mutlak değildir ve bazı faktörler ikili rol oynamaktadır. Kronik inflamasyon bağlamında, IL-6 genellikle proinflammatuar olarak kabul edilmekte, ancak antiinflammatuar etkilere sahip olabileceği ve doku onarımı gibi diğer süreçleri destekleyebileceği de gösterilmiştir (Bennett ve ark 2018).

1.1.7. İnterlökin-6

IL-6, hem doğuştan gelen bağışıklık hem de adaptif bağışıklık için çok önemlidir (Pandolfi ve ark 2020). IL-6, stres, yorgunluk, hiperaljezi ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ilişkili bir akut faz reaktanıdır (Wallace ve ark 2015). IL-6, lökositler ve kas hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilen proinflammatuar bir sitokindir (Loçasso ve ark 2024). Ve bu IL-6 üretimi, inflamasyon bölgelerinde güçlü bir şekilde artmaktadır (Pandolfi ve ark 2020). IL-6, bağışıklık tepkilerini düzenlemede ve kronik inflamasyona aracılık etmede merkezi bir rol oynamaktadır (Loçasso ve ark 2024).

IL-6 ile FM arasındaki ilişki tam olarak açıklanmamış olsa da, sistemik inflamasyon ve bağışıklık sistemi aktivasyonunun FM'nin patogenezinde ve klinik belirtilerinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. IL-6, merkezi duyarlılaşma ile ilişkilidir ve bu nedenle FM hastalarının yaşadığı ağrıyı şiddetlendirmektedir. (Loçasso ve ark 2024). IL-6 ağrı algısını güçlendirirken aynı zamanda depresyona yol açabilen yorgunluğu ve bilişsel bozukluğu da teşvik etmektedir (Singh ve ark 2019). Yapılan bir çalışmada, ağrı hiperaljezisinin ortaya çıkmasıyla zamansal olarak ilişkili olan yüksek IL-6 ekspresyonu bulunmuştur. Ayrıca IL-6 uygulamasının sıçanlarda merkezi duyarlılaşma ve ısı hiperaljezisine neden olduğu gözlemlenmiştir (Fang ve ark 2015).

Mendieta ve arkadaşlarının (2016) yaptığı bir çalışmada FM'li hastalarda inflamasyon belirteçleri ölçülmüş ve kontrol grubuna göre IL-6 ve IL-8 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. IL-6 ve IL-8 düzeylerinin FM semptomlarının şiddetiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. FM'li hastaların serumunda IL-6 seviyesini ölçmek için yapılan bir çalışmada 84 FM'li kadın dahil edilmiş ve FM'li grupta kontrole kıyasla IL-6'nın serum düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. IL-6 düzeyindeki değişikliklerin FM hastalarındaki semptomların şiddetini etkileyebileceği düşünülmüştür (Tsiloni ve ark 2016). Yapılan bir başka çalışmada ise, FM ve sağlıklı kontroller arasında dolaşımdaki sitokinleri karşılaştırmak için 125 FM'li kadında plazma sitokin düzeyleri araştırılmıştır. Bunun sonucunda, FM'li grupta kontrol grubuna kıyasla IL-2, IL-6 ve TNF- α düzeyleri daha yüksek, buna karşın IL-1 β daha düşük bulunmuştur (Ernberg ve ark 2018). Ayrıca 50 FM'li hastanın incelendiği bir başka çalışmada da IL-6, IL-21 ve IL-23 gibi serum sitokinlerinin FM grubunda kontrole kıyasla daha yüksek seviyelerde bulunması devam eden bir inflamatuvar sürecin varlığını doğrulamıştır (Dolcino ve ark 2020). Ek olarak Paroli ve ark. (2024) da FM'li hastalarda IL-6 ve IL-8 sitokin düzeylerinin konsantrasyonlarının semptomların şiddetiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir.

1.2. Deneysel Fibromiyalji Modelleri

21. yüzyıldan itibaren FM'nin nörobiyolojisini daha iyi anlamak için, patofizyolojisi ve farmakoterapisindeki klinik özellikleri taklit eden deneysel hayvan modelleri geliştirilmiştir. Bu modeller FM semptomları ve mekanizmaları ile yeni tedavi stratejilerinin kapsamlı bir şekilde incelenmesini sağlamıştır (Ueda ve Neyama 2023, Brum ve ark 2022).

FM modellerinde, FM hastalarındaki ağrı ve aşırı duyarlılık gibi temel semptomların; yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyon, anksiyete gibi yaşam kalitesini kötüleştiren birincil komorbiditelerin ve periferik ve merkezi duyarlılık, inflamasyon/nöroinflamasyon, uyarıcı ve inhibe edici nörotransmitterlerin seviyelerindeki değişiklik gibi yaygın patolojik mekanizmaların taklit edilmesi gerekmektedir (Brum ve ark 2022).

FM'nin tüm klinik belirtilerini kapsayan tek bir deneysel hayvan modeli yoktur. Literatürdeki veriler; asitli tuzlu suyun kaslara uygulanması modeli, strese dayalı yöntemler (soğuk, ses ve yüzme stresi kaynaklı deneysel FM modeli) ve biyojenik aminlerin sistemik tükenmesi (rezerpin kaynaklı deneysel FM modeli)

olmak üzere beş farklı yaklaşımı önermektedir (Bourke ve ark 2022, Brum ve ark 2022).

Asitli tuzlu su kaynaklı deneysel FM modeli Sluka ve arkadaşları tarafından 2001’de, kas-iskelet sistemini etkileyen inflamatuvar olmayan bir ağrı modeli olarak geliştirilmiştir. Bu model ilk olarak nosisepsiyon mekanizmalarını değerlendirmek için kullanılmıştır. Uygulama protokolü, beş günlük aralıkla iki kez gastroknemius kasına verilen asitli tuzlu su enjeksiyonundan (pH 4.0) oluşmaktadır. Gastroknemius kasına yapılan ilk asitli tuzlu su enjeksiyonu, her iki arka pençede 24 saat içinde hızlı ve geçici hiperaljeziyi tetiklemektedir. Bu ilk enjeksiyon ikinci enjeksiyon için kas nosiseptörlerini hazırlamaktadır. Bu model hem sıçanlarda hem de farelerde kullanılmaktadır. Sıçanlar için 100 µL hacimde asitli tuzlu su kullanılırken fareler için 20 µL kullanılmaktadır (Brum ve ark 2022).

Stresli durumlara maruz kalmak FM semptomlarını ve patofizyolojisini tetiklemekte hatta kötüleştirmektedir. Bu anlamda, soğuk, ses ve yüzme stresi kaynaklı deneysel FM modelleri geliştirilmiştir. Bunlardan biri aralıklı soğuk stresi veya tekrarlanan soğuk stresi modelidir. Aralıklı soğuk stresi kaynaklı deneysel FM modeli, hem farelerde hem de sıçanlarda kullanılmaktadır. Bu model, 5-7 gün boyunca oda sıcaklığı (24 °C) ile daha soğuk bir sıcaklık (–3 °C veya 4 °C) arasında dönüşümlü olarak çalışmayı içermektedir (Bourke ve ark 2022).

Ses stresi kaynaklı deneysel FM modeli ilk olarak 2005 yılında geliştirilmiştir. Ses stresine maruz kalma 4 gün boyunca, birinci, üçüncü ve dördüncü günlerde gerçekleşmektedir. Hayvanlar, 5, 11, 15 ve 19 kHz frekanslarında saf tonlar yayan bir hoparlörden 25 cm uzaklıktaki bir kafese yerleştirilmektedir. Kullanılan genlikler, her dakika beş veya on saniye süren rastgele zamanlarda 20 ila 110 dB arasında zaman içinde değiştirilmektedir. Sese toplam maruz kalma süresi günde 30 dakikadır. Bir diğer FM modeli tekrarlanan yüzme stresi kaynaklı deneysel FM modelidir ve ilk olarak Quintero ve arkadaşları tarafından 2000 yılında ortaya atılmıştır. Bu modelde, hayvanlar fiziksel (yüzme) ve psikolojik (boğulma korkusu) strese maruz bırakılmaktadır. Uygulama protokolü 3 gün boyunca gerçekleşmektedir. Hayvanlar, 24 - 26 °C’de 20 cm su içeren plastik bir silindire (çapı 30 cm, yüksekliği 50 cm) yerleştirilerek 10 dakika boyunca zorlu yüzme prosedürüne tabi tutulmaktadır. Deneyin ikinci ve üçüncü günlerinde, hayvanlar 20 dakika boyunca benzer yüzme

stresine tabi tutulmaktadır. Dördüncü gün, hayvanlar davranış testlerinden önce 1 saat boyunca ortam sıcaklığına adapte edilmektedir. Ancak bu modelin uygulanabilirliği sınırlıdır. Sadece erkek sıçanlarda gerçekleştirilmiştir ve birkaç temel duyuşal değişiklik kanıtlanmıştır. Bu nedenle bu modelin doğrulanması için daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir (Burm ve ark 2022).

Rezerpin kaynaklı deneysel FM modeli, biyojenik amin tükenmesi modeli olarak da bilinmektedir. İlk olarak Nagakura tarafından 2009 yılında geliştirilmiştir ve şu anda FM için en yaygın hayvan modelidir. Uygulama protokolü, üç ardışık gün boyunca 1 mg/kg dozunda günlük deri altı rezerpin uygulamasını içermektedir. Bu, ölçülen tüm dokulardaki biyojenik amin konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltmaktadır ($p < 0,001$). Von Frey testi kullanılarak allodini ile ilişkili davranışta önemli bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Bourke ve ark 2022). Deneysel modeldeki bu davranış değişikliği hem erkek hem de dişi Sprague-Dawley sıçanlarında gözlemlenmiştir. Rezerpin kaynaklı deneysel FM modelini kullanan çalışmalarda, zorlu yüzme testinde (FST) hareketsizlik sürelerinin arttığını ve yüzme sürelerinin azaldığını bildirmiştir (Singh ve ark 2021b, Diksha ve Singh 2024). Bu, hem sıçanlarda hem de farelerde depresif benzeri davranışın göstergesidir. Ek olarak, bu modelde deney hayvanlarının Morris su labirenti (MWM) testinde platforma ulaşmada gecikme gösterdiği bildirilmiştir. Rezerpin kaynaklı deneysel FM modeli, yalnızca FM'nin temel semptomlarını değil aynı zamanda depresyon, anksiyete ve bilişsel işlev bozukluğunun ilişkili komorbiditelerini de ortaya çıkarma yeteneğini kanıtlamaktadır (Bourke ve ark 2022).

FM'yi incelemek için birçok deneysel hayvan modeli kullanılmış olsa da, rezerpin kaynaklı FM modeli klinik fenotipe en iyi şekilde uyarlanabilen model olarak ortaya çıkmıştır (Bourke ve ark 2022).

1.3. Aralıklı Oruç

Aralıklı oruç (IF) diyet modeli, vücut ağırlığının azaltılması ve sağlığın korunması amacıyla yapılan, son yıllarda popülerliği giderek artan bir diyet modelidir. IF insülin direncine etki ederek obezite ve diyabeti önler (Nowosad ve Sujka 2021) ve metabolik dengeyi sağlar (Vasim ve ark 2022). Ayrıca IF toplam kolesterolü, düşük yoğunluklu lipoproteini ve trigliseritleri azaltır, yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyesini artırır (Santos ve Macedo 2018), kardiyovasküler hastalıkları önler (Crupi ve ark 2020) ve kanser risk faktörlerini iyileştirir (Clifton ve ark 2021). Bunun yanı

sıra nörodejeneratif hastalıkların semptomlarını ve ilerlemesini önlemede IF'nin önemini (Gudden ve ark 2021, Zhao ve ark 2022a, Strilbytska ve ark 2024) gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bunları destekleyen sonuçlar deney hayvanlarında da gözlemlenmiştir (de Cabo ve Mattson 2019).

IF ile ilgili deney hayvanları ve insanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, IF'nin glikoz regülasyonunu iyileştirerek, stres direncini artırarak ve inflamasyonu baskılayarak organlar arasında hücrel tepkileri ortaya çıkardığı bulunmuştur. Beslenme döneminde hücreler, dokuya özgü büyüme ve plastisite süreçlerine girmekte; açlık sırasında, oksidatif ve metabolik strese karşı savunmayı artıran ve hasarlı molekülleri ortadan kaldıran yolları aktive etmektedirler (de Cabo ve Mattson 2019).

1.3.1. Tarihçe

Oruç farklı kültürlerde ve dinlerde birbirinden bağımsız, doğası gereği insan bedenine ve ruhuna iyi gelen bir uygulama olarak ortaya çıkmıştır. Oruç, bir hastalığı tedavi etmek için değil sağlığı korumak için uygulanmıştır. Düzenli oruç tutmak insanların hastalıktan korunmasına ve iyi hissetmesine yardımcı olmuştur (Fung ve Moore 2021).

Modern tıbbın kurucusu kabul edilen Hipokrat (MÖ yaklaşık 460-370), orucun ilk savunucularından biri olmuş ve yaşadığı dönemde obezitenin yayılan ciddi bir hastalık olduğunun farkına varmış, obezitenin tedavisi için yemeklerden sonra biraz güç sarf edilmesini, yüksek-yagli bir diyet uygulanmasını ve günde sadece bir kez yemek yenmesini önermiştir. Başka bir deyişle, yirmi dört saatlik orucu obezitenin tedavisi için yararlı görmüştür. Eski Yunanlılar, insanlar hasta olduklarında yemekten kaçındığı için orucun hastalıklara doğal bir çare olacağına inanmışlardı. Ayrıca orucun zihinsel ve bilişsel yetenekleri artırdığını, oruç sırasında problemleri ve bulmacaları daha kolay çözebildiklerini fark etmişlerdi. Daha modern zamanlarda, oruç tutmanın potansiyel sağlık yararları ara ara fark edilmiş ve sonra unutulmuştur. 1800'lerde Amerikalı doktor Edward Dewey, neredeyse tüm hastalıkların aşırı yemekten kaynaklandığına inanmıştır. 1900'lerde, birçok hastalıkta orucun yararlı etkilerini belgeleyen ilk kişi olan Alman doktor Otto Buchinger, oruç tutmanın en etkili biyolojik tedavi yöntemi olduğunu savunmuştur. 2000'lerde İtalyan bir biyogerontolog

ve oruç araştırmacısı olan Valter Longo oruç tutmanın, uzun ve sağlıklı bir yaşam süresine katkıda bulunacağını öne sürmüştür (Phillips 2019).

1.3.2. Aralıklı Oruç Modelleri

IF'nin dört farklı modeli bulunmaktadır. Bu modeller, açlık periyodunun süresi ve metabolik fonksiyon üzerindeki etkileri bakımından farklılık göstermektedir. Bunlar, alternatif gün orucu (ADF), zaman kısıtlı beslenme (TRF), periyodik oruç (5:2 modeli - PF) ve oruç taklit eden diyetlerdir (FMD) (Gudden ve ark 2021).

1.3.2.1. Alternatif gün orucu

Alternatif gün orucu, 24 saatlik orucu takip eden günde 24 saatlik ad libitum beslenmenin döngüsünden oluşmaktadır. Oruç günlerinde günlük alınması gereken kaloringin en fazla % 25'i tüketilebilmektedir (Ojo ve ark 2022).

ADF uygulanan deney hayvanlarının vücut ağırlığında önemli bir azalma (%5-30) saptanmıştır. ADF'nin kanser türlerinden kolorektal ve meme kanserlerinde tümör ilerlemesini geciktirdiği ve farelerde miyokard enfarktüsüne karşı otofajiye bağlı koruma sağladığı bulunmuştur. Ayrıca ADF, tip 2 diyabetli kemirgen modellerinde insülin direncini önlemekte, glikoz homeostazını iyileştirmekte ve lipit birikimini azaltmaktadır (Duregon ve ark 2021, Zhang ve ark 2022).

Fareler üzerinde oluşturulan Alzheimer modelinde, ADF'nin beyinde amiloid beta birikmesini önleyerek bilişsel işlev bozukluğunu iyileştirdiği ve aquaporin-4 polaritesini eski haline getirdiği gösterilmiştir (Zhang ve ark 2017). Bununla birlikte, bir başka araştırma ekibi, Alzheimer oluşturulan farelerde 14 ay boyunca ADF uygulamasının amiloid-beta'yı azaltmadığını, ancak olumlu bilişsel etkiler gösterdiğini ortaya çıkarmışlardır (Francis 2020).

MWM'de yapılan bir çalışmada, ADF uygulanan fareler gizli platforma daha kısa sürede ulaşmışlar ve hedef kadranda daha fazla zaman geçirmişlerdir. Bunun sonucu olarak ADF'nin kontrollere kıyasla uzaysal belleği artırdıkları bulunmuştur (Lobo ve ark 2022).

Parkinson fare modelinde yapılan ve nöroprotektif etkilerin araştırıldığı bir başka çalışmada, ADF'nin beyin kaynaklı ve glial kaynaklı nörotrofik faktör seviyelerini artırarak dopaminerjik nörokoruma sağladığı gösterilmiştir (Ojha ve ark 2022).

ADF'nin iskemik inme üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada, iskemik inmeye yanıt olarak TNF- α ve IL-6 seviyelerindeki artışın önemli ölçüde baskılandığı saptanmıştır (Francis 2020).

1.3.2.2. Zaman kısıtlı beslenme

Zaman kısıtlı beslenme (TRF), 8-12 saat yeme döngüsü ile 12-16 saat aç kalma süresi içerisinde sadece su ve kalorisiz kahve/çay içmeye izin verilen IF modelidir (Currenti ve ark 2021, Ezzati ve Pak 2023). Aç kalma süresinin uzunluğu değişebilmekte ancak aç kalma süresi genellikle 12 veya daha fazla saatten oluşmaktadır (Anton ve ark 2019).

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda, TRF'nin enerji alımında bir azalma olmadan günlük yeme süresini kısıtlamanın vücut kompozisyonu ve metabolizma üzerinde yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (Rynders ve ark 2019). Nöronal kaybın araştırıldığı bir çalışmada TRF'nin kontrole kıyasla hipokampal bölgelerdeki (CA1, CA2 ve CA3) nöronların dejenerasyonunu önemli ölçüde önlediği ve TRF'nin serebellar kaspaz-3 aktivasyonunu zayıflatarak bilişsel performansın artmasına; oksidatif stres seviyesinde azalmayla mikrovasküler sızıntıyı, kan beyin bariyeri geçirgenliğini, beyaz madde yaralanmasını, nöronal kaybı ve hücre ölümünü azalttığı bulunmuştur (Rajeev ve ark 2022). Alzheimer fare modelinde yapılan bir çalışmada TRF'nin, β -amiloid protein ve fosfo-tau seviyelerinde azalma olmaksızın mitokondriyal işlev bozukluğu üzerinde değişiklik yaparak bilişsel gerilemeyi önlediği bulunmuştur (Currenti ve ark 2021).

1.3.2.3. Periyodik oruç (5:2 modeli)

Periyodik oruç (PF), bireylerin haftada ardışık olmayan 2 gün oruç tutması ve 5 gün yeme kısıtlaması olmadan beslenmesini içeren IF modelidir (Elortegui Pascual ve ark 2023, Ojo ve ark 2022).

PF'nin, insülin duyarlılığının artması, leptinin seviyesinin düşmesi buna karşılık büyüme ve ghrelin hormonu dolaşım seviyelerinin artması, oksidatif stresin ve inflamasyonun baskılanması gibi etkileri olduğu bulunmuştur (Cioffi ve ark 2018). Kalori kısıtlaması ile PF'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada PF'nin açlık kan şekeri konsantrasyonunda bir azalmaya yol açtığı bulunmuştur (Gao ve ark 2022). PF'nin alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında (NAFLD) etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, sadece NAFLD'nin spesifik belirteçlerini değil aynı zamanda bazı

kardiyometabolik parametreleri de iyileştirdiği bulunmuştur (Kord Varkaneh ve ark 2022). Bu çalışmalarla uyumlu olarak, PF'nin güvenli ve kabul edilebilir bir kilo verme diyeti olduğu belirtilmiştir (Scholtens ve ark 2020). Ayrıca bir başka çalışmada periyodik orucun yaşlı erişkinlerde insülin duyarlılığını olumlu etkileyerek ve insülin direncini azaltarak bilişsel işlevi iyileştirdiği gösterilmiştir (Ooi ve ark 2020).

1.3.2.4. Oruç taklit eden diyetler

Oruç taklit eden diyetler (FMD), orucun metabolik etkilerini taklit etmek için geliştirilen, dört veya daha fazla gün uygulanan kalori kısıtlı (tipik olarak günde 300-1100 kalori arasında) bir IF modelidir (Lobo ve ark 2022, Salvadori ve ark 2021).

Normal beslenmeyle dönüşümlü olarak FMD uygulanan farelerde, kas kütle kaybı olmadan ağırlık ve visseral yağ kaybı gözlemlenmiştir. Ayrıca FMD uygulamanın tümör gelişimini geciktirdiği ve tümör insidansını azalttığı, dermatit gibi cilt iltihabını azalttığı ve uzun ve kısa süreli hafıza ile birlikte motor koordinasyonu geliştirdiği bulunmuştur (Longo ve ark 2021).

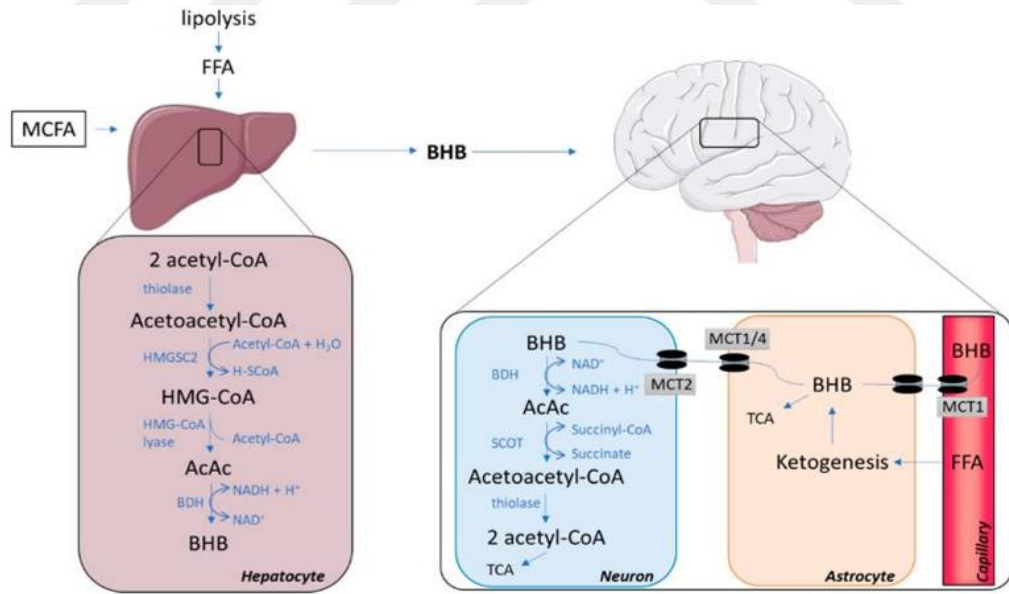
Orta yaşlı ve yaşlı farelerde FMD uygulanan bir çalışmada, orta yaştaki farelerde yaşam süresini uzattığı, iç organ yağlanmasını azalttığı, kanser insidansını ve cilt lezyonlarını azalttığı, bağışıklık sistemini güçlendirdiği, kemik mineral yoğunluğu kaybını geciktirdiği bulunmuştur. Yaşlı farelerdeyse, FMD'nin hipokampal nörojenezi desteklediği, insülin benzeri büyüme faktörü seviyelerini ve Protein kinaz A aktivitesini düşürdüğü ve bilişsel performansı iyileştirdiği bulunmuştur. Ek olarak, kısa süreli belleği ölçmek için yeni nesne tanıma testi kullanılmıştır ve FMD fareleri kontrollere kıyasla daha yüksek bir tanıma indeksine sahip bulunmuştur. Uzun süreli belleği ölçmek için ise 7 günlük eğitim süresi boyunca FMD fareleri, kontrollere kıyasla hata, sapma, gecikme ve başarı oranı açısından daha iyi performans göstermiştir. Bu sonuçlara göre, FMD'nin yaşlı hayvanlarda motor öğrenmeyi ve hipokampal kısa ve uzun süreli hafızayı iyileştirdiğini göstermektedir (Brandhorst ve ark 2015).

1.3.3. Aralıklı Orucun Mekanizması ve İnflamasyonla İlişkisi

Gün boyunca birçok doku için birincil enerji kaynağı olarak glikoz kullanılmaktadır (Vasim ve ark 2022). Glikoz, glikojen şeklinde ve çoğu memelide karaciğerde depolanmaktadır. İnsanlarda 12 ila 24 saatlik açlık, genellikle serum glikozunda %20 veya daha fazla azalma ve karaciğer kaynaklı glikojenin tükenmesi

ile birlikte, karaciğer kaynaklı olmayan glikozun bulunduğu metabolik moda geçiş ile sonuçlanmaktadır (Longo ve Mattson 2014). Bunu periferik dokuya serbest yağ asitleri sağlamak için artan lipoliz izlemekte ve daha sonra keton cisimlerine dönüştürülmektedir (Lilja ve ark 2021, Vasim ve ark 2022) (Şekil 1.3.3.1.).

Keton cisimleri, yağ asitlerinin β oksidasyonundan ve asetil-CoA'dan hepatositlerde üretilmektedir (Longo ve Mattson 2014). Keton cisimlerinden biri olan β -hidroksibutirat (BHB), hücresel sinyali kontrol etmekte, gen ekspresyonunu düzenlemekte ve yaşlanma ile ilişkili nörolojik bozuklukları en aza indirmektedir (Lilja ve ark 2021). BHB ve asetoasetat, karaciğerden beyne taşınmakta ve burada tekrar asetil-CoA ve hidroksi-metil glutaril koenzim A'ya metabolize edilmektedirler. Bunun sonucunda, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) upregülasyonu gerçekleşmektedir (Gudden ve ark 2021, Mattson ve ark 2017, Vasim ve ark 2022). BDNF'nin upregülasyonu, hayvan modellerinde mitokondriyal biyogenez, sinaptik plastisite ve hücresel stres direncinin artırılmasıyla ilişkili bulunmuştur (Gudden ve ark 2021).



Şekil 1.3.3.1. Keton cisimlerinin sentezi ve katabolizmasında yer alan yollar (Jensen ve ark 2020).

Hayvan modellerinde, IF sırasında azalan glikoz seviyeleri ayrıca nöronlarda adenosin trifosfat:adenosin monofosfat (ATP:AMP) oranında azalmaya yol açmaktadır. Bunun sonucunda birkaç saatlik açlıktan sonra AMP ile aktive edilen

protein kinazı (AMPK) aktive etmektedir. Aşağı akış transkripsiyon faktörlerinin (cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein ve ppar gama koaktivatör 1 alfa) aktivasyonu, bu kinazların anabolik süreçleri inhibe etmesini sağlayarak hücre büyümesini ve protein biyosentezini inhibe etmektedir. Bu da, işlevsiz veya hasarlı bileşenlerin kaldırıldığı bir süreç olan otofajiyi uyarak onarımı gerçekleştirmektedir (Gudden ve ark 2021). Sonuçta IF, çoklu anabolik yolları inhibe ederek katabolik reaksiyonlar otofajisini uyarmaktadır (Vasim ve ark 2022).

Uzun süreli açlık dönemlerinde beyin, enerji tüketimi için glikoza ek olarak keton cisimlerinden BHB ve asetoasetatı kullanmaktadır. Vücut ağırlığına bağlı olarak, keton cisimleri, serbest yağ asitleri ve glukoneogenez, insanların çoğunun herhangi bir yiyecek olmadan 30 gün veya daha fazla hayatta kalmasını sağlamaktadır (Longo ve Mattson 2014).

Nöronlar, rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) yolu aracılığıyla protein sentezini düzenleyebilmektedirler. Tokluk durumunda, mTOR yolunun aktivasyonu, protein ve lipid sentezine yol açmaktadır. Açlık dönemlerindeyse mTOR yolunun aktivitesi azalmakta ve böylece, protein sentezinin inhibisyonuna ve işlevsiz proteinlerin otofaji tarafından geri dönüştürülmesine yol açmaktadır. Otofaji aynı zamanda vücudun yaşa bağlı olarak ve nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesiyle bozulan oksidatif stresle başa çıkma yeteneğinden de sorumlu olmaktadır. mTOR yolunun inhibisyonu, antioksidan savunmalarda, DNA onarımında ve BDNF'nin uyarılmasında gelişmelere yol açmaktadır (Gudden ve ark 2021).

Açlığın nöronları dejenerasyondan koruduğu mekanizma, nöronal hücre büyümesi ve stres direnci için önemli olan BDNF ve fibroblast büyüme faktörü 2 gibi nörotrofik faktörlerin artan ekspresyonu ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmalar ayrıca, IF'nin nöroprotektif mekanizmasında keton cisimlerinden BHB ve mitokondriyal sirtuin 3'ün önemli olabileceğini öne sürmüştür. Keton cisimleri, Alzheimer fare modellerinde kaygı benzeri davranışı azalttığı ve hipokampal hafızayı iyileştirdiği gösterilen sirtuin 3'e bağlı bir mekanizma yoluyla GABAerjik internöron dejenerasyonuna karşı koruyucu olabilmektedir (Longo ve ark 2021).

Açlığa verilen yanıtlar bunlara ek olarak, sistemik inflamasyonun baskılanmasına ve insülin duyarlılığının artmasına da neden olmaktadır (Tsaban

2022). İnsülin reseptörlerinin duyarlılığının artması sonucu insülin/insülin benzeri büyüme faktörü sinyalleme yolu upregüle olmaktadır. Bu da, nöronlar tarafından glikozun daha fazla alınmasına ve kullanılmasına yol açmaktadır. Upregüle edilmiş insülin/insülin benzeri büyüme faktörü sinyalleme yolu aktivitesi aynı zamanda mTOR yolağının aktivitesini azaltmaktadır ve nöroplastisitenin artması ve oksidatif strese karşı koruma ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca IF, kandaki monositleri azaltarak inflamasyonu, vücudun yaralanmaya veya enfeksiyona aşırı tepkisini azaltmaktadır (Gudden ve ark 2021).

IF, hem fonksiyonel hem de mekanik olarak kronik ağrıyı tedavi etmek için kullanılan müdahalelerin etkinliğini artırmakta ve ağrı algısını azaltmaya ve merkezi ve periferik inflamasyonu azaltmaya yardımcı olmaktadır (Cuevas-Cervera ve ark 2022).

Farklı IF modelleri (ADF ve TRF) obeziteli bireylerde C-reaktif protein (CRP), IL-6, IL-8, IL-1 β ve TNF α dahil olmak üzere inflamasyon belirteçlerini azaltmaktadır (Marko ve ark 2024). IF'nin inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada, 12 ay IF uygulanmış ve inflamatuvar belirteçlerin (IL-6, IL-1 β ve TNF- α) normal diyetle beslenenlere kıyasla önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (Moro ve ark 2021). Bir başka çalışmada da bu çalışmayla uyumlu olarak, 8 hafta uygulanan IF'nin inflamatuvar belirteçlerden IL-6 ve IL-1 β düzeylerini IF uygulanmasının öncesine göre azalttığı saptanmıştır (McAllister ve ark 2021). Buna rağmen IF'nin inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisini araştıran bazı meta analizlerde ise, IF'nin IL-6 üzerinde önemli bir etkisi tespit edilmemiştir (Aamir ve ark 2024, Wang ve ark 2020).

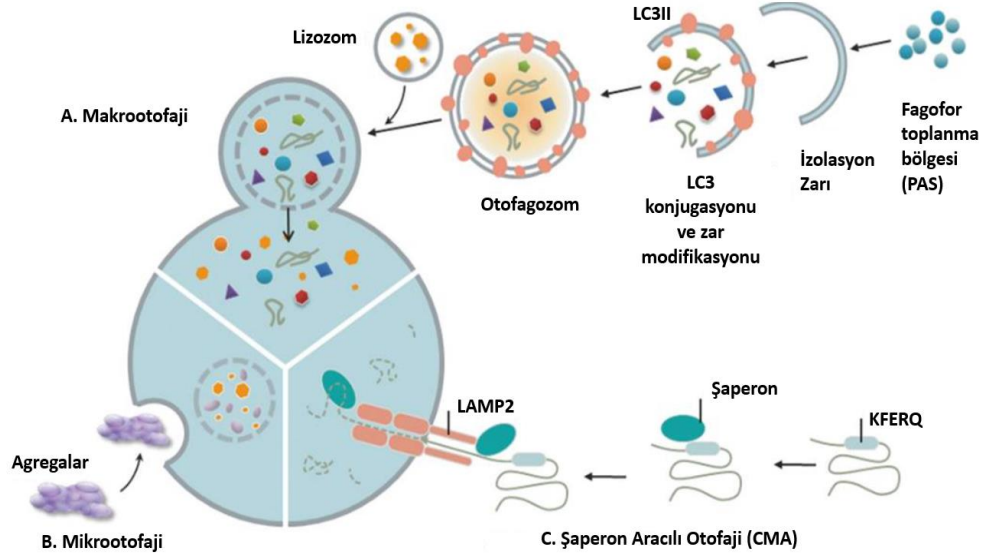
1.3.4. Otofaji

Yunanca “auto” (kendi) ve “phagy” (yemek) köklerinden türetilen otofaji, protein kalite kontrolü, genomik hasarın önlenmesi ve hücre içi veya hücre dışı uyaranlara adaptasyonların yanı sıra hücrel homeostazı sağlayan, evrimsel olarak korunmuş bir lizozomal yoldur (Li ve ark 2021a, Wen ve ark 2021, Zhu ve ark 2022).

Otofaji, hipoksi, besin yoksunluğu, DNA hasarı ve sitotoksik ajanlar gibi stresli uyaranlara yanıt olarak meydana gelmektedir (Antunes ve ark 2018). Otofaji, mTOR, AMPK, mitojenle aktive olan protein kinaz, cAMP ile aktive olan protein kinaz A, GTPazlar, kalsiyum ve protein sentezi tarafından düzenlenmektedir. Ek olarak, hücrel ortamda bulunan DNA hasar sensörleri, antiapoptotik proteinler ve çeşitli hormonlar, büyüme faktörleri ve reaktif oksijen türleri (ROS) de önemli otofaji

düzenleyicileridir (Urbańska ve Orzechowski 2021). Otofaji hasarının yaşlanma, nörodejenerasyon, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi birçok biyolojik süreçle ilişkili olduğu bilinmektedir (Galati ve ark 2019).

Otofaji, hücrel içeriklerin lizozoma dahil edilmesinin yollarına göre makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon aracılı otofaji olmak üzere üçe ayrılmaktadır (Li ve ark 2021b) (Şekil 1.3.4.1.). Bu üç türün morfolojileri farklı olsa da hepsinde kargonun bozunması ve lizozoma iletilmesi ortaktır (Parzych ve Klionsky 2014). Makrotofaji ve mikrotofajide membranların parçalanması substratların parçalanmasını sağlarken şaperon aracılı otofajide substrat proteinleri doğrudan reseptörler aracılığıyla lizozomal membrandan taşınmaktadır (Mizushima 2018).



Şekil 1.3.4.1. Üç tür otofaji: makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon aracılı otofaji (Xu ve ark 2021).

Makrotofaji (genellikle otofaji olarak adlandırılmaktadır), enerji homeostazını korumak için hücrel metabolizmayı düzenlemektedir. Makrotofaji, AMPK tarafından desteklenirken, büyüme faktörü ve besin sinyallerini bütünleştiren bir merkez olan mTOR tarafından inhibe edilmektedir (Kallergi ve Nikoletopoulou 2021).

Mikrotofaji, işlevsiz veya gereksiz proteinlerin ve organellerin doğrudan endozomal/lizozomal lümene iletildiği katabolik bir süreçtir. Bununla birlikte, memeli hücrelerinde, mikrotofaji sürecine katılan moleküler mekanizmalar henüz iyi anlaşılmamıştır (Xu ve ark 2021).

Şaperon aracılı otofajide, heat shock 70 kDa protein şaperonları, KFERQ motifi içeren hasarlı veya kusurlu proteinlere bağlanmakta ve bunları lizozomla ilişkili membran proteini 2A yoluyla lizozomlara taşımaktadır. Daha sonra hedef proteinler, lizozomal lümendeki bir protein kompleksinin yardımıyla açılmakta ve parçalanmaktadır (Xu ve ark 2021, Wang ve Lu 2022b).

Mikrotofaji ve şaperon aracılı otofaji otofagozomların (hedeflenen hücre bileşenlerini izole eden ve lizozomlarla birleşen çift zarlı veziküllerin) katılımını gerektirmeyip bunun yerine lizozomların/vakuollerin bozunma işlevine bağlı olarak gerçekleşmektedir (Li ve ark 2021b).

Otofajinin hücresel bileşenleri rastgele bozduğu düşünülmesine rağmen, bazı koşullar altında otofaji otofagozomlar aracılığıyla belirli hedefleri seçici olarak tanımakta ve parçalamaktadır (Faruk ve ark 2021). Örneğin, birçok organel ve yapı için seçici otofaji gösterilmiştir: mitokondri için mitofaji, peroksizomlar için peksofaji, endoplazmik retikulum (ER) için ERfaji, lipidler için lipofaji, agregatlar için agrefaji ve miyelin için miyelinofaji (Kallergi ve Nikoletopoulou 2021). Bunlara ek olarak, seçici otofaji birçok patofizyolojik süreçte de yer almaktadır. Örneğin, mitofaji veya peksofajinin iyileştirilmesi, çeşitli hücresel streslerden sonra inflamasyonu ve oksidatif stresi hafifleterek hücrelerin ölmesini önleyebilmektedir (Xu ve ark 2021). Seçici otofajiyi, oksidatif stresi ve bunun sonucu oluşan mitokondriyal işlev bozukluklarını etkileyen hastalıkların FM'nin patogeneğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Ghoneim ve ark 2021).

IF'nin otofajiyi artırdığı ve otofajik akış bozukluğunu azalttığı bulunmuştur (Jeong ve ark 2016). IF, olgun nöronlara kök hücre farklılaşmasını başlatmak ve bilişsel bozukluğu iyileştirmek, miyosit yenilenmesini teşvik etmek, kanser hücrelerinin çoğalmasını ve yayılmasını önlemek ve yaşlanmayı geciktirmek için hücresel otofajiyi başlatmaktadır (Liu ve ark 2023).

1.3.4.1. Otofajinin mekanizması

Otofaji, proteinler, patojenler, hasarlı organeller ve makromoleküller gibi kargoları lizozomlara ileterek parçalayan bir süreçtir (Runwal ve ark 2019). Bu süreç otofajiyi başlatma, çekirdeklenme, vezikül uzaması, füzyon ve parçalanma aşamalarından oluşmaktadır (Parzych ve Klionsky 2014).

Hipoksi, besin yoksunluğu, DNA hasarı ve sitotoksik ajanlar gibi çeşitli stres altında, ULK1 (unc-51 benzeri kinaz 1) aktive olmakta ve otofaji başlatılmaktadır (Chen ve ark 2019). ULK1; otofajiyile ilişkili gen (ATG) 13, FIP200 (200 kDa'lık fokal yapışma kinaz ailesi etkileşimli protein) ve ATG101'den oluşan bir komplekstir. Otofajinin başlatılması üzerine, ULK1 kompleksi otofaji başlatma bölgelerine taşınmakta ve ikinci bir kinaz kompleksi olan vakuolar protein sıralama 34 kompleksini uyarmaktadır. Bu kompleks, fagofor olarak adlandırılan kupa şeklindeki izolasyon membranının çekirdeklenmesine neden olmakta ve fosfolipit fosfatidilinositol 3-fosfatın üretimini sağlamaktadır (Zachari ve Ganley 2017). İzolasyon membranı, otofagozom olarak adlandırılan çift zarlı bir vezikülü kapatmakta ve yutulmuş sitozolik materyali otofajik kargo olarak hapsedmektedir (Dikic ve Elazar 2018). Daha sonra burada üçüncü bir ATG12–ATG5–ATG16L protein kompleksi oluşmakta ve oluşan bu kompleks de hafif zincir 3 (LC3)–fosfatidiletanolamin konjugasyonuna katılmaktadır (Zachari ve Ganley 2017, Kim ve Lee 2014). Hafif zincir 3-I (LC3-I), ATG7 ve ATG3 tarafından fosfatidiletanolamin ile konjuge edilerek hafif zincir 3-II (LC3-II) oluşturulmaktadır. LC3-II, otofagozomların iç ve dış membranlarına dahil olmakta ve otolizozomlar oluşana kadar membranda kalmaktadır. İç membrandaki LC3-II, lizozomal proteazlar tarafından parçalanırken, dış membrandaki LC3-II serbest LC3'ün sitozolik havuzuna geri dönüştürülmektedir (Kobayashi ve Liang 2015). LC3 ailesi, proteinlerinin fosfatidiletanolamin modifikasyonu, otofagozom membranının uzaması ve kapanması için gereklidir (Chen ve ark 2019).

Otofajik bozunmayı sağlamak için otofagozomun lizozom ile kaynaşması gerekmektedir. Füzyon için, sınıf III PI3K kompleksi, bağlama faktörleri, otofagozom membranındaki SNARE proteinleri, RAB proteinleri ve LC3 ailesi proteinleri gerekmektedir. Füzyondan sonra, otofagozomun iç membranı ve iç membrana sarılı malzemeler parçalanmakta ve ortaya çıkan küçük moleküller sitozole geri gönderilmektedir (Chen ve ark 2019).

1.3.4.2. Otofajinin düzenlenmesi

Otofajinin önemli düzenleyicisi olan mTOR, PI3K ile ilişkili protein kinazlar familyasında bir serin/treonin protein kinazdır. mTOR kompleksi 1 (mTORC1) ve mTOR kompleksi 2 olarak iki farklı alt biriminden oluşmaktadır (Liu ve Sabatini 2020). Ancak yalnızca mTORC1, otofajiyi doğrudan düzenlemektedir (Dikic ve Elazar 2018). mTORC1 yolu aktive edilince otofaji baskılanmaktadır. Besin açısından zengin koşullar altında, mTORC1 kompleksi otofajiyi baskımlarken besin yoksunluğuna karşı otofajiyi aktive etmektedir. Buna karşılık otofaji, hücrel enerji ve ATP seviyelerini algılamada önemli bir role sahip olan AMPK tarafından aktive edilmektedir. ATP'deki düşüşün ardından, AMPK, adenosin difosfat veya ATP ile doğrudan etkileşime girerek konformasyonel bir değişiklikle aktive olmaktadır (Kocaturk ve ark 2019).

Otofajinin bir başka önemli düzenleyicisi, ana transkripsiyon faktörü olan transkripsiyon faktörü EB'dir. Transkripsiyon faktörü EB, mTORC1 tarafından negatif olarak düzenlenmekte ve lizozomal biyogenez ve lipit katabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonunu düzenlemek için besin yoksunluğunda salınmaktadır (Dikic ve Elazar 2018).

1.3.4.3. Hafif zincir 3-II

Otofaji, 36'dan fazla ATG tarafından düzenlenmektedir. ATG'ler içinde otofajiyile ilişkili, ubikitin benzeri değıştiriciler (mayadaki ATG8, memelilerdeki LC3/GABARAP proteinleri) özel bir rol oynamaktadır (Wesch ve ark 2020). Bunlardan biri olan LC3-II, fagoforun genişlemesi, otofagozom membranının uzaması ve kapanması, otofajik bozunmayı sağlamak için otofagozom ile lizozomun füzyonu için gereklidir (Chen ve ark 2019). LC3'ün bu işlevleri, LC3-I'in ATG7 ve ATG3'ün yardımıyla fosfatidiletanolamin ile konjugasyon yoluyla LC3-II'ye dönüştürülmesi ile olmaktadır (Huang ve ark 2015). LC3-II, otofagozomlar ve otolizozomlarla spesifik olarak ilişkilidir ve hücrelerdeki otofagozom sayısını değerlendirmek için önemli olarak kabul edilmektedir (Runwal ve ark 2019).

1.4. Kognisyon

1.4.1. Öğrenme ve Hafıza

Canlıların bilgi edinmesi ve bu bilgilere göre davranışlarını şekillendirmeleri öğrenme olarak adlandırılmaktadır. Hafıza ise, öğrenilen bilgilerin beyinde depolanması ve kullanılması olarak tanımlanmaktadır. Aynı zamanda hafıza,

davranışların düzenlenmesi, çevreye uyum sağlama ve hayatta kalma için kritik öneme sahiptir (Ortega-de San Luis ve Ryan 2022).

Hafıza oluşumunda dört ana süreç bulunmaktadır; kodlama, birleştirme, depolama ve geri çağırma. Kodlama, algılanan bir uyarana yanıt olarak bellek edinimidir. Birleştirme, yeni edinilen ve kalıcı olmayan belleğin daha kararlı ve uzun ömürlü bir belleğe dönüştürülmesidir. Depolama, küçük bir depolama kapasitesi ve hızlı bozulma ile karakterize edilen kısa süreli hafıza (STM) ve daha büyük bir depolama kapasitesine ve daha yavaş bozulmaya sahip olan uzun süreli hafıza (LTM) olarak sınıflandırılmaktadır. Geri çağırma, davranışın değiştirilmesi için belirli ipuçları üzerine ilgili bilginin yeniden etkinleştirilmesidir (Patel ve Zamani 2021, Ortega-de San Luis ve Ryan 2022).

STM ve LTM arasındaki farkları gözlemlemek için yapılan bir çalışmada, STM'nin, önceden var olan sinapslarda, sinaps sonrası glutamaterjik reseptör aktivitesindeki değişikliklere ek olarak, artan sinaptik glutamat salınımını gerektirdiği bulunmuştur. Buna karşılık LTM'nin, gen transkripsiyonunun yeniden yapılması, yeni protein translasyonu ve sinaptik öncesi ve sonrası terminallerde sinaptik büyüme gerektirdiği bulunmuştur (Asok ve ark 2019).

Öğrenme ve hafıza, büyük ölçüde birbirine bağlı nöral işlevlerle temsil edilmektedir. İkisi arasındaki bağlantıya, bir nöronun elektriksel veya kimyasal bir sinyali başka bir nörona ilemesini sağlayan sinapslar aracılık etmektedir (Goto 2022). Sinaptik plastisite, nöronların bağlantılarını değiştirme kapasitesini ifade eden nörofizyolojik bir süreçtir (Stampanoni Bassi ve ark 2019). Sinaptik plastisite, bellek oluşumu sırasında fonksiyonel ve yapısal değişikliklere uğramaktadır. Bu değişiklikler de öğrenme ve hafıza ile ilişkilendirilmektedir (Lee ve Kaang 2023). Bu, hipokampus, serebral korteks, beyincik, amigdala ve striatum dahil olmak üzere öğrenmeyle ilişkili çeşitli beyin alanlarında belgelenmiştir (Goto 2022). Sinaptik plastisiteyi belirleyen çeşitli moleküller arasında N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR) ve Ca^{2+} /kalmodulin-bağımlı protein kinaz II bulunmaktadır (Lee ve Kaang 2023).

Sinaptik plastisitenin en çok çalışılan biçimlerinden biri uzun süreli güçlendirmedir (LTP). LTP öğrenme ve hafızada anahtar bir rol oynamaktadır. LTP, hem presinaptik hem de postsinaptik terminalde meydana gelen yapısal düzenlemenin

eşlik ettiği sinaptik etkinliğin kalıcı olarak arttırılmasını sağlamaktadır. LTP NMDAR'lerin aktivasyonuna bağlıdır ve LTP'nin bazı temel özellikleri, doğrudan bu reseptörün fonksiyonel özelliklerinden kaynaklanmaktadır (Stampanoni Bassi ve ark 2019, Patel ve Zamani 2021).

LTP, erken ve geç LTP olmak üzere iki basamaktan oluşmaktadır. Erken LTP, tek tetanize stimülasyon ile tetiklenmekte, 2-3 saat sürmekte ve önceden var olan proteinlerin modifikasyonunu içermektedir ve bunun STM'yi etkilediği düşünülmektedir. Geç LTP, tekrarlanan yüksek frekanslı tetanize stimülasyonla tetiklenmekte, saatler ile haftalar sürmekte ve yeni protein sentezini içermektedir ve bunun da LTM'ye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Protein kinaz C, LTP'nin ve LTM'nin sürdürülmesinde yer alan kinaz enzimleri ailesidir (Patel ve Zamani 2021).

Yapılan bir çalışmada, LTP'nin veya sinaps zayıflatmanın uzun süreli depresyon (LTD) bellek performansını çift yönlü olarak kontrol edebileceği bulunmuştur. Bu araştırmada, öğrenerek şekillendirilen veya LTP tarafından eski haline getirilen anılar, bölgesel sinapsların LTD tarafından zayıflatıldığını ortaya koymuştur. Buna dayanarak sinaps zayıflaması, eğitimle devreye giren bağlantılarla sınırlı olduğunda, öğrenilmiş davranışın kaybolduğunu göstermiştir (Langille ve Gallistel 2020).

1.4.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Uzun vadeli sinaptik değişikliklerin ana düzenleyicileri nörotrofinlerdir. Nörotrofinler nörotransmisyon etkinliğini artırmak için aktif sinapslarda aktiviteye bağlı bir şekilde sentezlenmekte ve salgılanmaktadırlar (Gonzalez ve ark 2019).

BDNF, nörotrofin ailesinin ikinci tanımlanmış üyesidir ve merkezi ve periferik sinir sisteminde en yaygın dağılmış nörotrofindir (Zhao ve ark 2022b). BDNF, gelişim sırasında nörojenezi, nöronal farklılaşmayı, olgunlaşmayı ve hayatta kalmayı düzenlemektedir (Gonzalez ve ark 2019). Çeşitli beyin bölgelerinde bulunmasına rağmen en yüksek ekspresyon seviyeleri hipokampal ve serebellar nöronlarda görülmektedir (Camuso ve ark 2022). Ek olarak, BDNF işlenmesinin düzenlenmesi, gen ifadesinin transkripsiyonel, translasyonel ve translasyon sonrası düzeylerindeki karmaşık düzenleyici mekanizmalar tarafından yönetilmektedir (Zhao ve ark 2022b).

BDNF fonksiyonuna TrkB ve düşük afiniteli nörotrofin faktör reseptörü (p75NTR) olmak üzere iki reseptör sistemi aracılık etmektedir. BDNF yüksek afiniteli

reseptörü TrkB'ye bağlanarak TrkB'nin otofosforilasyonuna neden olmakta ve daha sonra mitojen aktive protein kinaz yolunu, fosfolipaz C- γ yolunu ve fosfatidilinositol 3-kinaz yolunu aktive etmektedir. Ek olarak, BDNF-TrkB sinyalizasyonu nöronların hayatta kalmasını, gelişimini ve işlevini etkilemektedir. Ayrıca dendritik omurganın oluşumunu teşvik etmekte, sinaps oluşumu için yapısal bir temel sağlamakta ve sinapsların iletim verimliliğini artırmaktadır (Zhao ve ark 2022b).

Doğumdan sonra hipokampusta BDNF, sinaptik iletim ve plastisitede temel bir rol oynamaktadır (Camuso ve ark 2022). BDNF'nin, plastisitenin presinaptik ve postsinaptik mekanizmalarında yer aldığı gösterilmiştir (Wang ve ark 2022a). Özellikle, dendritlerde sentezlenen BDNF LTP için kritiktir. LTP, öğrenme ve hafıza için kilit bir düzenleyiciyi temsil etmektedir. BDNF, sinaptik dikenlerdeki yapısal değişikliklere de katkıda bulunmakta ve protein sentezi inhibe edildiğinde bile LTP'yi sürdürmektedir (Gonzalez ve ark 2019, Camuso ve ark 2022). Bu bağlamda, Samartgis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BDNF'nin hafızanın yeniden birleştirilmesi için gerçekten gerekli olduğu gösterilmiştir (Samartgis ve ark 2012). Çok sayıda çalışma, sinaps oluşumunun BDNF-TrkB sinyali ile modüle edildiğini bulmuştur (Wang ve ark 2022a). Otofaji sırasında, otofagozomlar akson boyunca somaya retrograd olarak taşınırken, aynı anda BDNF-TrkB sinyalini taşıdıkları ve nörodejenerasyonu önledikleri bulunmuştur (Liang 2019).

BDNF nöroplastisiteyi düzenlemekte (Behnouch ve ark 2023) ve merkezi sinir sisteminde sinaptik plastisite yoluyla ağrı algısını etkilemektedir (Iannuccelli ve ark 2022). BDNF düzeyinin kronik ağrı koşullarında değiştiği öne sürülmesine rağmen FM'li hastalarda dolaşımdaki BDNF düzeylerine ilişkin toplanan veriler çelişkili sonuçlar göstermektedir (Bidari ve ark 2022). Bununla ilgili yapılan bir çalışmada, 89 FM'li hasta çalışmaya dahil edilmiş ve FM'li hastalar ve kontrol grubundakilerin BDNF düzeyleri arasında fark bulunamamıştır (Baumeister ve ark 2019). Yapılan bir başka çalışmada FM'li 201 yetişkin hastanın serum BDNF seviyeleri incelenmiş ve FM'li hastalarda kontrol grubuna göre azalmış serum BDNF seviyeleri gösterilmiştir (Iannuccelli ve ark 2022). Yapılan bir meta analizde ise, BDNF düzeyinin FM'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (Behnouch ve ark 2023).

1.4.3. Fibromiyalji, Aralıklı Oruç ve Kognisyon

FM'nin baskın semptomu olan kronik yaygın ağrı, merkezi duyarlılaşma veya ağrı merkezileşmesi olarak adlandırılan bir duruma atfedilmektedir (Bar-On Kalfon ve ark 2016). Merkezi duyarlılaşmanın altında yatan mekanizma, C lifleri tarafından NMDA reseptörlerine salınan ve kalsiyum akışına neden olan glutamatı içermektedir. Glutamat ve P maddesinin salınmasına, presinaptik nöronal N tipi voltaj kapılı kalsiyum kanalları aracılık etmektedir. NMDA reseptörleri yoluyla kalsiyum akışı sinaptik plastisite için kritiktir. Gerçekten de, merkezi duyarlılaşma, hem öğrenme hem de hafızaya eşlik eden supraspinal plastisiteyi taklit eden omurilik gri maddesindeki değişiklikleri içermektedir (McCarberg ve Peppin 2019). Bunlarla uyumlu olarak, ADF diyeti uygulanan bir çalışmada, olgun farelerde ADF'den sonra hipokampusta sinaptik ve ekstrasinaptik NMDAR'nin NR2B alt birimlerinde spesifik bir artış olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak ADF'nin farelerde yeni bilgilerin edinilmesini ve birleştirilmesini kolaylaştırdığı bulunmuştur (Fontán-Lozano ve ark 2007).

Kronik ağrı ile öğrenme ve hafıza arasındaki bir başka mekanik benzerlik, nöronal büyüme faktörlerinin sinaptik plastisiteye dahil olmasıdır. Örneğin, farelerde nesne-yer ve uzamsal referans belleği oluşumu BDNF gerektirmektedir. Benzer şekilde, spinal BDNF sinyali, bir sinir yaralanması sıçan modelinde nöropatik ağrının altında yatan sinaptik plastisiteye katkıda bulunmakta ve supraspinal BDNF, kalıcı inflamatuvar ağrı modelinde ağrıyı kolaylaştırmaktadır (McCarberg ve Peppin 2019). Bunlarla uyumlu olarak, IF'nin araştırıldığı çalışma, hipokampus ve kortekste 12, 24 ve 48 saatlik açlıktan sonra BDNF mRNA ve protein seviyelerinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir (Seidler ve Barrow 2022).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurulu Kararı tarafından 23.06.2023 tarih ve 2023-19 (Ek 1) karar sayısıyla onaylandı.

2.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı

Çalışmada kullanılmak üzere Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden 200-230 gram ağırlığında, 8 haftalık 28 adet dişi Wistar Sıçan temin edildi ve çalışma bu merkezde yapıldı. Davranış testleri Selçuk Üniversitesi Spor Fizyolojisi Bilim Dalı bünyesinde bulunan laboratuvarında gerçekleştirildi. Sıçanlar, kafeslerde 3 veya 4 sıçan olacak şekilde, $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüde olacak şekilde polikarbon kafeslerde tutuldu. Su *ad libitum* verildi.

2.2. Gruplandırma

Sıçanlar; kontrol, fibromiyalji, aralıklı oruç, aralıklı oruç + fibromiyalji olmak üzere rastgele 4 gruba ayrıldı (Şekil 2.2.1.).



Şekil 2.2.1. Deney Grupları

Kontrol grubu (n=6): Çalışma süresince standart yem-su verilen ve herhangi bir uygulama yapılmayan grup.

Fibromiyalji grubu (n=6): % 0.5 konsantrasyonda glasiyel asetik asit içeren distile suda çözünmüş rezepin 1mg/kg/gün olacak şekilde cilt altına 3 gün uygulanan ve çalışma süresince standart yem ve su verilen grup.

Aralıklı oruç grubu (n=8): Deney süresi boyunca (30 gün) ADF uygulanan ve suya ad libitum erişimi olan grup.

Aralıklı oruç + Fibromiyalji grubu (n=8): % 0.5 konsantrasyonda glasiyel asetik asit içeren distile suda çözünmüş rezepin 1 mg/kg olarak cilt altına 3 gün uygulanan ve aynı zamanda ilk günden itibaren 30 gün aralıklı oruç uygulanan grup.

Rezerpin kaynaklı deneysel FM modeli için uygulama protokolü, 3 ardışık gün boyunca günde bir kez olmak üzere deri altına rezepin uygulanmasından oluştu. Deri altı yolunun tercih edilmesi rezepinin etkisinde iyileşmeler göstermektedir. Sıçanlar için kullanılan rezepin dozları 1 mg/kg'dır. Rezerpinin çözünürlüğünü artırmak için asetik aside eklenen distile su ile hazırlandı (Brum ve ark 2022).

ADF uygulanan gruplarda beslenme, 24 saat besin erişimi 24 saat açlık döngüsünden oluştu. Açlık günlerinde besin erişimi yokken su alımı ise ad libitum sağlandı. Yem miktarları 24 saatlik beslenme süresi başlangıcında ve bitişinde tartılarak sıçanların yem tüketim miktarları hesaplandı. Sıçanların ağırlık değişimlerini bulmak için sıçanlar haftada bir kez tartıldı. Çalışmanın 4. gününden itibaren haftada bir mekanik allodiniyi araştırmak amacıyla von frey ve termal hiperaljeziyi araştırmak amacıyla soğuk allodini testleri yapıldı. Çalışmanın sonunda kognisyon araştırması amacıyla morris su labirenti, lokomotor aktivite ve anksiyeteyi araştırmak amacıyla açık alan ve depresyon benzeri davranışları araştırmak amacıyla zorlu yüzme testleri yapıldı. Bu testlerin bitiminden 24 saat sonra sıçanlar ketamin anestezisi altında intrakardiyak kan alımı sonrası servikal dislokasyon yöntemiyle kurban edilerek soleus kası ve hipokampus çıkartıldı. Alınan örneklerden BDNF, LC3-II ve IL-6 sitokin analizi yapıldı.

2.3. Soğuk Allodini ve Von Frey Testleri

Deney başlangıcından itibaren her hafta, haftada bir kez soğuk allodini ve von frey testleri uygulandı.

2.3.1. Soğuk Allodini Testi

Allodini normalde ağrı oluşturmayacak bir uyarana verilen ağırlı yanıtı ifade etmektedir. Soğuk bir uyarana sıçanların vereceği tepkiyi test etmek için soğuk allodini

testi kullanıldı. Soğuk allodini cihazı, etrafı şeffaf silindir plastik camla deney hayvanının ortamdan uzaklaşmasına izin vermeyecek şekilde düzenlenmiş ve $4 \pm 1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta sabitlenen dairesel metal plakadan oluşmaktadır. Test edilen sıçan, bu soğuk metal plakanın yüzeyine yerleştirildi. Plaka üzerine bırakılan sıçanın eliyle yüzünü kaşması veya ellerini birbirine sürmesi hareketlerinden herhangi birini sergileyene kadar geçen süre belirlendi ve elde edilen süreler kaydedildi.

2.3.2. Von Frey Testi

Sıçanlarda mekanik allodiyi test etmek için von Frey filamentleri (Bioseb, BIO-VF-M) kullanıldı. Teste başlamadan bir saat önce sıçanlar barınaklarından test alanına taşınarak ortama alıştırıldı.

Sıçanlar zemini metal delikli telden oluşan bir platforma yerleştirildi. Platformun alt kısmından hayvanın arka pençesine 90 derece olacak şekilde yukarı doğru basınçla von Frey filamentleri ince olan filamentten başlanarak geri çekme cevabı alınan filamente kadar devam edildi. İşlem 1 dakika arayla iki kez uygulandı ve ortalaması alındı. Geri çekme cevabı alınana kadar filament kalınlığı arttırılarak uygulanmaya devam edildi. Sıçanın pençesini çekmesine neden olan filament kalınlığı kaydedildi (Şekil 2.3.2.1.).



Şekil 2.3.2.1. von Frey Testi

2.4. Davranış Testleri

MWM testi, açık alan testi (OF) ve FST sessiz ve izole bir odada aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Video kayıt sistemi ile davranışsal test verileri toplandı ve verilerin analizi bir bilgisayar programı kullanılarak yapıldı (Ethovision XT 10.0, Noldus Information Technology, Wageningen, Hollanda).

2.4.1. Morris Su Labirenti Testi

Sıçanların uzamsal öğrenme ve hafızalarını test etmek için MWM testi kullanıldı. Havuz, 60 cm yüksekliğinde, 150 cm çapında ve daireseldi. Otomatik ısıtıcı sayesinde $24\pm2^{\circ}\text{C}$ seviyelerinde korunan su yaklaşık 25 cm dolduruldu ve toksik olmayan siyah boya ile rengi opak yapıldı. Havuz hayali olarak kuzeydoğu (KD), kuzeybatı (KB), güneydoğu (GD) ve güneybatı (GB) kadrantlarına ayrıldı. Havuzun etrafı perdelerle kapatıldı ve sıçanların rahatlıkla görebileceği şekilde, etrafını tanıyabilmesi ve yönünü belirlemesi için yönlendirme işaretleri yerleştirildi (Şekil 2.4.1.1.).



Şekil 2.4.1.1. Morris Su Labirenti Testi

Gruplara 4 gün alıştırma, 5. gün ise öğrenme testi uygulandı. Alıştırma günlerinde, havuzun güneybatı kadranda kalacak şekilde, dışarıdan görünmeyen ve su seviyesinin yaklaşık iki cm altında kalan 10x10 cm ebatlarında bir platform yerleştirildi. Her seferinde sıçanlar 4 farklı kadrandan rastgele suya bırakıldı ve 60 saniye içinde platforma çıkmaları beklendi. Bu süre içinde platforma çıkamayan sıçanlar 30 saniye platform üzerinde bekletildi. Alıştırma testi yapılan günlerde platformu bulma süresi (sn) ve havuz duvarı kenarında geçirilen süre (sn) kaydedildi. Testin 5. gününde, platform kaldırıldı ve 90 saniye boyunca havuzda serbest yüzmesi sağlandı. Sıçanların deneme ve öğrenme günlerinde toplam kat edilen mesafeler, yüzme hızları, platformda geçirilen süre ve platformdan geçme sayıları kaydedildi. 5 gün boyunca test aynı araştırmacı tarafından ve günün aynı saatlerinde uygulandı.

2.4.2. Açık Alan Testi

Sıçanların spontan motor aktivitelerini değerlendirmek için OF testi yapıldı. Siyah bir kare kutu kullanıldı ve kenar uzunlukları 80 x 80 cm, yüksekliği ise 40 cm idi. Test süresi her sıçan için 5 dakikaydı. Bu süre boyunca, kutunun ortasına yerleştirilen sıçanın kutu içinde serbestçe hareket etmesi sağlandı. Toplam kat edilen mesafe, kaşınma süresi ve sayısı, hareketli geçirilen süre, ayağa kalkma süresi ve sayısı, hız ve defekasyon sayısı değerlendirildi. Her bir testten sonra test alanı koku ipuçlarını ortadan kaldırmak için %75 alkol içeren solüsyon ile temizlendi ve kuruması beklendi (Şekil 2.4.2.1.).



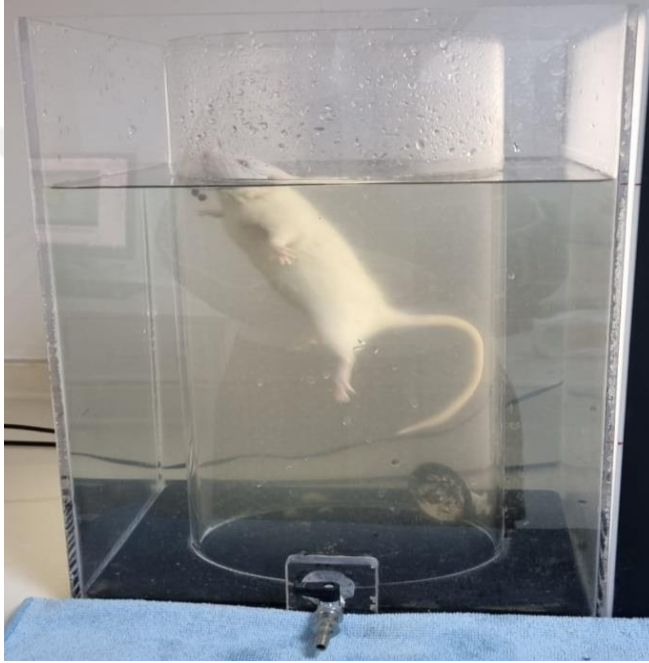
Şekil 2.4.2.1. Açık Alan Testi

2.4.3. Zorlu Yüzme Testi

Sıçanların depresyon ile ilişkilendirilen çaresizlik davranışını tespit etmek için FST yapıldı. Test için 50 cm yüksekliğinde ve 20 cm çapında şeffaf cam silindir

kullanıldı. Silindir içersine 23 ± 1 °C'lik su, sıçanın kuyruğunun zemine temas etmesini engelleyecek şekilde (30 cm) dolduruldu.

Sıçanlar su dolu silindir içersinde 5 dakika boyunca yüzmeye bırakıldı ve test süresince deneyler bir kamera (Ethovision XT 10.0, Noldus Information Technology, Wageningen, Hollanda) ile kaydedildi. Hareketli geçirilen süre, toplam kat edilen mesafe, hareketsiz geçirilen süre ve hız değerleri kaydedildi. Test sonrası sıçanlar, hipotermiden korunmaları için havluyla kurulandı ve daha sonra kafeslerine tekrar yerleştirildi (Şekil 2.4.3.1.).



Şekil 2.4.3.1. Zorlu Yüzme Testi

2.5. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması

Davranış testleri tamamlandıktan 24 saat sonra sıçanların tamamına ketamin anestezisi uygulandı ve intrakardiyak kan alındı. Sonrasında servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edilerek soleus kası ve hipokampus çıkartıldı. Örnekler sıvı azot içinde dondurularak analiz zamanına kadar -80 °C'de saklandı.

Kan örnekleri tüplere alınarak 4 °C'de 3000 g'da 15 dk santrifüj edildi ve serumları ayrılarak -80 °C'de saklandı.

2.6. Biyokimyasal Analizler

2.6.1. Doku Homojenizasyonu

Dokular -80 °C'den oda sıcaklığına alındı ve parçalanarak tüplere konuldu. Toplam ağırlık doku ağırlığının 10 katı olacak şekilde fosfat tamponu (pH: 7,4) ile

sulandırılarak homojenize edildi (MP, FastPrep24™5G, Hindistan). Daha sonra +4 °C’de, 3000 rpm’de 15 dakika santrifüj (NÜVE NF 800, Türkiye) edildi. Analizler hazırlanan bu homojenatlarda yapıldı.

Hipokampus, soleus kası ve serumda IL-6 (Cat no: E201110136 Sun Red, USA) ve BDNF (Cat no: E201110477 Sun Red, USA), hipokampus ve soleus kasında LC3-II (Cat no: SRB-T-80462 Sun Red, USA) seviyeleri ELISA yöntemiyle ticari kitler kullanılarak üretim talimatlarına göre analiz edildi.

2.6.2. ELISA Kiti Analizleri

Ölçülen parametreler için ELISA prosedürü şu şekilde yapıldı:

Örnekleri enjekte edin:

- 1) Boş kuyucuk: Biyotin, Streptavidin-HRP ile işaretlenmiş örnekler ve (MAP1LC3B)-antikoru eklenmedi, yalnızca Kromojen solüsyonu A ve B ve durdurma solüsyonuna eklendi; diğer işlemler aynı yapıldı.
- 2) Standart kuyucuklar: Standart 50 µl, Streptavidin-HRP 50 µl eklendi (standart zaten kombine biyotin antikoruna sahip olduğundan antikor eklenmedi);
- 3) Test kuyucukları olmak için: Örnek 40 µl eklendi ve ardından hem (MAP1LC3B)-antikoru 10 µl hem de Streptavidin-HRP 50 µl eklendi. Ardından üzeri kapatıldı ve hafifçe çalkalayarak 37°C’de 60 dakika inkübe edildi.
- 4) İnkubasyonun sonunda kuyucuklardaki sıvılar aspire edildi ve her bir kuyucuğa 350 µL yıkama solüsyonu eklenerek 3 kez yıkandı.
- 5) Her kuyucuğa önce 50 µl kromojen solüsyonu A, sonra 50 µl kromojen solüsyonu B eklendi. Yavaşça karıştırılarak karanlıkta 37°C’de 10 dakika inkübe edildi.
- 6) Durdurma: Reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa 50 µl Durdurma Solüsyonu eklendi (mavi hemen sarıya dönüştü).
- 7) Son ölçüm: Boş kuyucuk sıfır olarak alındı. Durdurma solüsyonu eklendikten sonra 15 dakika içinde 450 nm dalga boyunda optik yoğunluk ölçüldü.
- 8) Standartların konsantrasyonuna ve karşılık gelen optik yoğunluğu değerlerine göre, standart eğri doğrusal regresyon denklemi hesaplandı.

Ardından karşılık gelen numunenin konsantrasyonunu hesaplamak için numunenin optik yoğunluğu değerleri regresyon denkleminde uygulandı. Hesaplamaları yapmak için çeşitli yazılımlar kullanıldı.

2.7. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirilerek tanımlayıcı istatistikler ortalama ($\bar{X}$) ve standart sapma (SS) değerler olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Ölçümlerde parametrik testler kullanıldı. Zamana bağımlı olmayan ölçümlerin gruplar arası karşılaştırması Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile yapılırken ölçümlerinin izlem zamanlarına göre karşılaştırılmasında Karışık düzen varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Karışık düzen varyans analizinde grup içi karşılaştırmalar tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, gruplar arası karşılaştırmalar ise varyans analizi ile farklılıklar incelendi. Analizlerde ana etkilerin karşılaştırılmasında Bonferroni düzeltmesi uygulandı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

3. BULGULAR

Tablo 3.1. Gruplara göre ağırlık, von frey ve soğuk allodini değerlerinin karşılaştırılması.

	Kontrol	Fibromiyalji	Aralıklı Oruç	Aralıklı Oruç + Fibromiyalji
Ağırlık				
Çalışmadan önce	187,7 ± 8,98	185,6 ± 9,89	185,2 ± 9,50	184,0 ± 9,03
1. hafta	224,3 ± 8,26	213,1 ± 16,42	202,4 ± 8,78	188,5 ± 19,19 ^{ab}
2. hafta	245,8 ± 5,56	233, ± 13,41	186,8 ± 8,19 ^{ab}	183,3 ± 12,72 ^{ab}
3. hafta	253,8 ± 4,75	243,9 ± 12,7	195,4 ± 10,00 ^{ab}	192,4 ± 10,72 ^{ab}
4. hafta	285,7 ± 6,62	275,1 ± 16,28	233,8 ± 11,63 ^{ab}	236,3 ± 12,36 ^{ab}
Von frey				
1. hafta	32,5 ± 22,38	69,7 ± 51,3	90,8 ± 86,8	133,8 ± 96,3
2. hafta	140,0 ± 87,64	126,7 ± 40,0	180,0 ± 90,7	132,7 ± 71,6
3. hafta	186,7 ± 125,0	101,3 ± 88,1	166,5 ± 120,7	195,6 ± 126,5
4. hafta	126,7 ± 96,9	104,4 ± 46,7	210,8 ± 124,6 ^x	93,3 ± 49,2 ^c
Soğuk allodini				
1. hafta	82,17 ± 21,82	98,78 ± 23,11	100,75 ± 30,03	106,00 ± 22,61
2. hafta	96,0 ± 18,2	87,4 ± 30,6	77,4 ± 38,9	93,55 ± 35,2
3. hafta	111,3 ± 14,0	102,8 ± 21,5	114,0 ± 16,9	93,18 ± 33,9
4. hafta	103,8 ± 25,2	113,8 ± 11,2	92,9 ± 30,1	108,64 ± 21,5

“a” kontrol grubuna göre p<0,05, “b” fibromiyalji grubuna göre p<0,05, “c”: aralıklı oruç grubuna göre p<0,05. “x”: 1. ölçüme göre p<0,05. "

Deney hayvanlarının ağırlık, von frey ve soğuk allodini testlerinin bulguları Tablo 3.1’de gösterilmiştir. 2, 3. ve 4. haftalarda kontrol ve fibromiyalji gruplarındaki ağırlık değerleri aralıklı oruç ve aralıklı oruç + fibromiyalji gruplarından yüksekti (sırasıyla F:65,88, F:77,03, F:34,78). 4. haftada aralıklı oruç grubunun von frey değerleri aralıklı oruç + fibromiyalji grubundan yüksekti (F:3,694 p:0,022). Aralıklı oruç grubunda 4. haftadaki von frey değeri 1. haftadan yüksekti (F:4,723 p:0,009). Soğuk allodini değerlerinde grup içi ve gruplar arasında fark yoktu (p>0,05).

Tablo 3.2. MWM testinde gruplara göre toplam kat edilen mesafelerin karşılaştırılması.

	Kontrol	Fibromiyalji	Aralıklı Oruç	Aralıklı Oruç + Fibromiyalji
1. gün	1461,5±403,4	1216,7 ± 186,9	1091,2 ± 435	1038,9 ± 264,1
2. gün	1121± 313	1237,8 ± 553,7	1061,3±344	873,2 ± 396,1
3. gün	853,8±370,6 ^x	1032,9 ± 557,8	631,0± 320,8 ^{xy}	653,3 ± 259,5 ^x
4. gün	875,8±429,9 ^x	928,9 ± 389,9	618,0 ± 210,3 ^{xy}	591,3 ± 205,0 ^x

“x”: 1. güne göre p<0,05, “y”: 2. güne göre p<0,05.

MWM testinde gruplara göre toplam kat edilen mesafelerin karşılaştırılması Tablo 3.2’de gösterilmiştir. Tüm haftalarda toplam kat edilen mesafe değerlerinde gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$). Kontrol grubunda 3. ve 4. günlerde toplam kat edilen mesafe değerleri 1. günden düşüktü ($F:4,678$ $p:0,009$). Fibromiyalji grubunda toplam kat edilen mesafe değerlerinde grup içi fark yoktu ($p>0,05$). Aralıklı oruç grubunda 3. ve 4. günlerde toplam kat edilen mesafe değerleri 1. ve 2. günlerden düşüktü ($F:8,032$ $p:0,001$). Aralıklı oruç + fibromiyalji grubunda 3. ve 4. günlerde toplam kat edilen mesafe 1. günden düşüktü ($F:3,113$ $p:0,043$).

Tablo 3.3. MWM testinde gruplara göre hız değerlerinin karşılaştırılması.

	Kontrol	Fibromiyalji	Aralıklı Oruç	Aralıklı Oruç + Fibromiyalji
1. gün	48,8 ± 3,9	47,1 ± 3,1	43,9 ± 3,1	46,7 ± 4,1
2. gün	50,9 ± 6,1	46,9 ± 5,1	47,0 ± 3,2	45,6 ± 6,4
3. gün	53,2 ± 6,8	49,6 ± 5,2	43,9 ± 2,2 ^a	45,9 ± 5,1 ^a
4. gün	51,9 ± 6,0	49,8 ± 7,6	44,9 ± 4,8	44,8 ± 4,8

“a”: kontrol grubuna göre $p<0,05$, “x”: 1. Güne göre $p<0,05$.

MWM testinde gruplara göre hız değerlerinin karşılaştırılması Tablo 3.3’te gösterilmiştir. 3. günde kontrol grubundaki hız değerleri aralıklı oruç ve aralıklı oruç + fibromiyalji grubundan yüksekti ($F:4,822$ $p:0,008$). Fibromiyalji grubu ile diğer üç grup arasında fark yoktu ($p>0,05$). Kontrol grubunda hız değerlerinde grup içi fark yoktu ($p>0,05$). 3. ve 4. günlerdeki hız değerleri ile 1. ve 2. günler arasında fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 3.4. MWM testinde platformda geçirilen süre ve platformdan geçme sayısının gruplara göre karşılaştırılması.

	Kontrol	Fibromiyalji	Aralıklı Oruç	Aralıklı Oruç + Fibromiyalji
Platformda geçirilen süre (sn)	3,9 ± 1,9	3,6 ± 2,3	2,7 ± 1,6	2,8 ± 1,3
Platformdan geçme sayısı	12,7 ± 5,8	16,0 ± 12,4	10,7 ± 6,3	9,1 ± 6,8

MWM testinde platformda geçirilen süre ve platformdan geçme sayısının gruplara göre karşılaştırılması Tablo 3.4’te gösterilmiştir. Platformda geçirilen süre ve platformdan geçme sayısı gruplar arasında fark göstermedi ($p>0,05$).

Tablo 3.5. OF Testi değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması.

	Kontrol	Fibromiyalji	Aralıklı Oruç	Aralıklı Oruç + Fibromiyalji
Toplam kat edilen mesafe (cm)	1994,4 ± 1040,3	1869,4 ± 473,6	2145,0 ± 921,8	2173,2 ± 959,3
Kaşınma süresi (sn)	14,0 ± 9,3	18,4 ± 6,2	18,4 ± 11,3	24,9 ± 18,5
Kaşınma sayısı	2,5 ± 2,4	2,4 ± 1,0	3,5 ± 3,4	3,6 ± 2,2
Hareketli geçirilen süre (sn)	3,6 ± 3,2	2,3 ± 1,7	4,6 ± 3,2	3,4 ± 2,9
Ayağa kalkma süresi (sn)	26,5 ± 15,1	21,8 ± 8,9	31,3 ± 21,1	35,7 ± 16,7
Ayağa kalkma sayısı	18,7 ± 12,2	14,2 ± 6,5	18,88 ± 13,2	18,7 ± 9,5
Hız	6,6 ± 3,5	6,2 ± 1,6	7,1 ± 3,1	7,2 ± 3,2
Defekasyon sayısı	1,0 ± 2,4	1,4 ± 2,4	1,5 ± 2,8	1,9 ± 2,2

OF testi değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması Tablo 3.5’te gösterilmiştir. OF testi değerleri gruplar arası fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 3.6. FST değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması.

	Kontrol	Fibromiyalji	Aralıklı Oruç	Aralıklı Oruç + Fibromiyalji
Hareketli geçirilen süre (sn)	3,8 ± 2,5	1,2 ± 0,7 ^a	8,3 ± 7,5 ^b	3,3 ± 1,7 ^b
Toplam kat edilen mesafe	1907,7±743,5	1791,1± 198,7	2370,1 ± 477,7 ^b	2178,6±212,3 ^b
Hareketsiz süre (sn)	239,4 ± 79,9	288,9 ± 4,4	257,8 ± 28,3	273,41 ± 12,54
Hız	7,1 ± 0,9	6,0 ± 0,7 ^a	8,1 ± 1,8	7,4 ± 0,8

^{“a”}: kontrol grubuna göre $p<0,05$, ^{“b”}: fibromiyalji grubuna göre $p<0,05$.

FST değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması Tablo 3.6’da gösterilmiştir. Fibromiyalji grubunda hareketli geçirilen süre diğer üç gruptan düşüktü (F:4,809 $p:0,007$). Diğer gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$). Fibromiyalji grubunda toplam kat edilen mesafe aralıklı oruç ve aralıklı oruç + fibromiyalji gruplarından düşüktü (F:3,331 $p:0,033$). Kontrol grubu ile diğer üç grup arasında fark yoktu ($p>0,05$). Hareketsiz sürede gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$). Fibromiyalji grubunda hız değerleri kontrol grubundan düşüktü (F:5,332 $p:0,005$). Aralıklı oruç ve aralıklı oruç + fibromiyalji gruplarında kontrol ve fibromiyalji grubuna göre fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 3.7. BDNF (pg/ml) ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması.

	Kontrol	Fibromiyalji	Aralıklı Oruç	Aralıklı Oruç + Fibromiyalji
Hipokampus	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,3	2,5 ± 0,4	2,5 ± 0,4
Kas	2,0 ± 0,8	2,3 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,3 ± 0,3
Serum	1,9 ± 0,3	2,0 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,2 ± 0,5

BDNF ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması Tablo 3.7’de gösterilmiştir. BDNF hipokampus, kas ve serum ölçüm değerlerinde gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 3.8. IL-6 (pg/ml) ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması.

	Kontrol	Fibromiyalji	Aralıklı Oruç	Aralıklı Oruç + Fibromiyalji
Hipokampus	107,2 ± 28,6	110,0 ± 18,4	124,2 ± 15,6	115,9 ± 17,5
Kas	83,1 ± 14,9	76,9 ± 11,7	85,9 ± 11,8	92,7 ± 10,3
Serum	63,6 ± 13,1	47,0 ± 24,9	56,1 ± 27,2	59,9 ± 26,6

IL-6 ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması Tablo 3.8’de gösterilmiştir. IL-6 hipokampus, kas ve serum ölçüm değerlerinde gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 3.9. LC3-II (ng/L) ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması.

	Kontrol	Fibromiyalji	Aralıklı Oruç	Aralıklı Oruç + Fibromiyalji
Hipokampus	15,6 ± 1,6	12,0 ± 3,5 ^a	15,1 ± 2,2 ^b	15,4 ± 1,0 ^b
Kas	13,8 ± 1,1	13,9 ± 1,9	14,5 ± 3,4	14,3 ± 2,2

“^a”: kontrol grubuna göre $p<0,05$, “^b”: fibromiyalji grubuna göre $p<0,05$.

LC3-II ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması Tablo 3.9’da gösterilmiştir. LC3-II değerlerinde gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$). Fibromiyalji grubunda hipokampus LC3-II değerleri diğer üç gruptan düşüktü ($F:3,585$ $p:0,028$).

Tablo 3.10. Gruplara göre yem tüketim miktarlarının karşılaştırılması.

	Kontrol	Fibromiyalji	Aralıklı Oruç	Aralıklı Oruç + Fibromiyalji
1. hafta	73,6 ± 7,5	66,7 ± 5,5	115,2 ± 6,5 ^{ab}	98,4 ± 10,3 ^{ab}
2. hafta	74,1 ± 4,2	70,1 ± 6,2	127,6 ± 3,7 ^{ab}	124,1 ± 3,9 ^{ab}
3. hafta	71,9 ± 7,4	64,1 ± 3,3	130,9 ± 3,3 ^{abx}	121,9 ± 3,0 ^{ab}
4. hafta	82,2 ± 15,5 ^z	71,0 ± 9,7	132,5 ± 4,9 ^{abx}	126,8 ± 2,0 ^{abxyz}

“a”: kontrol grubuna göre p<0,05, “b”: fibromiyalji grubuna göre p<0,05, “x”: 1. haftaya göre p<0,05, “y”: 2. haftaya göre p<0,05, “z”: 3. haftaya göre p<0,05.

Gruplara göre yem tüketim miktarlarının karşılaştırılması Tablo 3.10’da gösterilmiştir. Kontrol ve fibromiyalji gruplarında yem tüketim miktarı tüm haftalarda aralıklı oruç ve aralıklı oruç + fibromiyalji gruplarından düşüktü (sırasıyla F:40,896, F:165,477, F:178,424, F:31,853). Kontrol grubunda 4.haftada yem tüketim miktarı 3.haftadan yüksekti (F:3,892 p:0,032). Aralıklı oruç grubunda 3. ve 4.haftalarda yem tüketim miktarları 1.haftadan yüksekti (F:3,786 p:0,035). Aralıklı oruç + fibromiyalji grubunda 4.haftada yem tüketim miktarı diğer haftalardan yüksekti (F:10,252 p:0,001).

4.TARTIŞMA

FM, tipik olarak yaygın ağrı ve hassasiyet, kas gerginliği, psikolojik bozukluklar, uyku bozukluğu, yorgunluk ve bilişsel işlev bozukluğuyla karakterize bir hastalıktır (Littlejohn ve Guymer 2020). FM’de çok sayıda semptom görülmesi ve standart tedavilerin eksikliği nedeniyle mevcut kanıtlar, FM tedavisi için multidisipliner bir yaklaşımı önermektedir. Bu yaklaşımlar arasında beslenme tedavisi önemli bir yer tutmaktadır (Tomaino ve ark 2021). Klinik deneyim ve çalışmalardan elde edilen ön kanıtlarla IF içeren bütünleştirici bir yaklaşımın FM’li hastalarda semptomları azaltmaya ve yaşam kalitesini artırmaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Michalsen ve ark 2013). Çalışmada, IF’nin FM üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı. Bu amaç doğrultusunda, FM’nin patogeneziyle ilişkili olan şekilde seçilen IL-6, BDNF, LC3-II gibi parametreler incelendi. Bunun sonucunda IF ve FM gruplarında BDNF ve IL-6 seviyeleri arasında fark yokken hipokampus LC3-II seviyesi IF gruplarında FM grubuna göre yüksek bulundu ($p<0,05$).

Çalışma başlangıcında sıçanların tamamı yaklaşık aynı ağırlığa sahipti. Deney süresince vücut ağırlığı ölçümlerinde kontrol ve fibromiyalji gruplarındaki ağırlık değerleri aralıklı oruç ve aralıklı oruç + fibromiyalji gruplarından yüksek bulundu. Gruplara göre yem tüketim miktarlarında ise kontrol ve fibromiyalji gruplarında yem tüketim miktarı aralıklı oruç ve aralıklı oruç + fibromiyalji gruplarından düşük bulundu. Bu sonuçlara göre aralıklı oruç ve aralıklı oruç + fibromiyalji gruplarındaki sıçanlar daha çok yem tüketmesine rağmen kontrol ve fibromiyalji gruplarındaki sıçanlara göre daha az kilo aldı. Böylece, literatürdeki ADF’nin kilo kaybı üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmalarla uyumlu sonuç elde edildi. Örneğin, 3 ay ADF uygulanarak yapılan bir çalışmada, ADF grubu farelerin ad libitum beslenen kontrole kıyasla daha az kilo aldığı bulunmuştur (Singh ve ark 2015). Bir başka çalışmada, 12 hafta boyunca ADF uygulanmış ve ADF grubunda kontrol grubuna göre daha düşük kilo alımı gözlemlenmiştir (Munhoz ve ark 2020). Bir diğer çalışmada, ADF’nin sıçanlardaki diyet tercihlerini nasıl etkilediği araştırılmış ve ADF grubu sıçanlarda kontrol grubundakilere göre daha az kilo artışı olduğu bulunmuştur (Frankot ve Treesukosol 2019).

FM; hiperaljezi ve allodini ile karakterize kronik bir ağrı durumudur (Antunes ve Marques 2022). Sıçanlarda mekanik allodiniyi değerlendirmek için von frey

kullanımı yaygın bir yöntemdir. Çalışmada, von frey testinin son hafta ölçümünde aralıklı oruç grubunun von frey değerleri aralıklı oruç + fibromiyalji grubundan yüksekti ($p<0,05$). Buna göre, aralıklı oruç + fibromiyalji grubunda mekanik allodini geliştiğini söyleyebiliriz. Rezerpinle oluşturulan FM'de yapılan bir çalışmada, von frey testi kullanılarak mekanik allodini değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda bizim çalışmamızla uyumlu olarak pençe çekme tepkisi azalarak mekanik allodini olduğu bulunmuştur (Kaur ve ark 2019). Rezerpinle oluşturulan FM'de yapılan bir başka çalışmada, ilk enjeksiyondan sonraki 3., 5. ve 7. günlerde pençe geri çekme eşiğinde bir azalmaya (yani mekanik allodini) neden olduğu bulunmuştur (Uchida ve ark 2019). Bir diğer çalışmada ise, mekanik nosiseptif eşik rezerpin uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla 1., 3., 5., 7., 10., 14. ve 17. günlerde mekanik allodini geliştiği bulunmuştur (Ikeda ve ark 2023). Rezerpin tedavisi, gözlemin her iki gününde (4. ve 6. gün) taşıyıcı kontrol grubuna kıyasla pençe çekilme eşiğinde önemli bir azalma ile kanıtlandığı gibi nosiseptif etki göstermiştir (Singh ve ark 2021b). FM'nin semptomlarından biri 'hafif bir dokunuşa' yanıt olarak ağrıdır. Bu ağrı, anormal ağrı işleme ve merkezi duyarlılaşma ile ilişkili olan allodininin (normalde zararsız uyaranlarla indüklenen ağrı) klinik bir tezahürüdür (Choy 2015). Çalışmada termal hiperaljeziyi gözlemek için soğuk allodini testi uygulandı. Soğuk allodini değerlerinde ise gruplar arasında farklılık yoktu ($p>0,05$). Yapılan bir araştırmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak rezerpin uygulanan grupta soğuk allodini eşiğinde bir artış meydana gelmiştir (Hernandez-Leon ve ark 2019).

FM'nin ana semptomlarına ek olarak bilişsel işlev bozuklukları FM tanısı konulan birçok hastanın şikayetidir. Bilişsel işlev bozukluklarına literatürde "fibrofog" denmekte ve fibrofog odaklanma güçlüğü ve dikkat eksiklikleri gibi bilişsel zorlukları içermektedir (Kaur ve ark 2021). Bilişsel işlev bozuklukları FM'li kişilerin hayatlarını olumsuz etkilemekte ve ağrıdan daha rahatsız edici olmaktadır (Ibraheem ve ark 2021). MWM testi 1981'de geliştirilmesinden bugüne, mekansal öğrenme ve hafızayı değerlendirmek için çok popüler bir test haline gelmiştir. MWM testinin hipokampüse bağlı öğrenme ve hafızayı değerlendirmedeki etkinliği ve çeşitli test protokolleriyle birçok deneysel koşula uyarlanabilirliği gibi avantajları yer almaktadır (Othman ve ark 2022). Çalışmada mekansal öğrenme ve hafızayı değerlendirmek için MWM testi yapıldı. Bu test için, toplam kat edilen mesafe, hız, platformda geçen süre ve platformdan geçme sayısı ölçüldü. Toplam kat edilen mesafede, gruplar arasında fark

yoktu. Fibromiyalji grubunda grup içi fark yokken fibromiyalji grubu hariç diğer tüm gruplarda ilk güne göre toplam kat edilen mesafe azaldı. Bu sonuçlara göre, fibromiyalji grubunda mekânsal öğrenme azalırken aralıklı oruç ve aralıklı oruç + fibromiyalji gruplarında mekânsal öğrenmenin artması IF'nin bilişsel işlev bozukluklarını iyileştirdiğini ortaya koyabilir. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada, bizim sonucumuzla uyumlu olarak rezerpin uygulanan farelerin kontrol grubuna kıyasla platforma ulaşma süresini ve toplam kat edilen mesafeyi önemli ölçüde artırarak mekânsal hafızayı bozduğu bulunmuştur (Singh ve ark 2021a). Bir diğer çalışmada, rezerpin uygulanan grubun kontrol grubuna kıyasla, platforma ulaşma süresinde önemli bir artışla mekansal hafızayı önemli ölçüde bozduğu gözlemlenmiştir (Singh ve ark 2021b). Kaur ve arkadaşları (2021) yaptığı bir çalışmada ise bu sonuçlarla uyumlu olarak, rezerpin uygulanan grubun kontrol grubuna kıyasla, rezerpin uygulamasının 6. günde platforma ulaşma süresinin önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Diksha ve Singh (2024) yaptığı bir başka çalışmada ise rezerpin grubunun kontrol grubuyla karşılaştırıldığında rezerpin uygulamasının 4. ve 6. gününde platforma ulaşma süresinin önemli ölçüde artmasıyla mekansal hafızada önemli bir düşüşe neden olduğunu bulmuştur.

FM'li hastalarda ana semptomlara ek olarak sıklıkla anksiyete eşlik etmektedir. Deney hayvanlarının lokomotor aktivitesindeki değişiklikleri saptamak için OF testi sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmada OF testinde, ayağa kalkma sayısı, kaçınma frekansı, hız, toplam kat edilen mesafe ve defekasyon sayısı değerlendirildi. Sonuç olarak, OF testinde gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$). OF testinde yapılan bir çalışmada bulgumuzun tersine, rezerpin grubunda kontrol grubuna kıyasla toplam kat edilen mesafe önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (Ikeda ve ark 2023). Elkholy ve arkadaşlarının (2023) yaptığı bir çalışmada da, rezerpin grubunda kontrol grubuna kıyasla hareketlilik süresi önemli ölçüde azalırken merkezi hareketsizlik süresi önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir. Ek olarak bir başka çalışmada da, rezerpin grubunda kontrol grubuna kıyasla OF testindeki lokomotor ve keşif aktivitelerini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (Aboutaleb ve ark 2024). Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda anlamlı farklılığın görülmemesi çalışma süresi ile ilişkili olabilir.

FM hastaları sıklıkla depresyondan şikayet etmektedirler. Deney hayvanlarında depresyonu değerlendirmek için FST testi geliştirilmiştir. Rezerpin ile oluşturulan FM'de FST testinde hareketsizlik süresi artırmaktadır (Nagakura ve ark

2012). Çalışmada FST testinde, fibromiyalji grubunda hareketli geçirilen süre diğer üç gruptan düşüktü ($p<0,05$). Fibromiyalji grubunda hız değerleri kontrol grubundan düşüktü ($p<0,05$). Bu sonuçlara göre fibromiyalji grubunda depresyon geliştiği söylenebilir. Bununla ilgili olarak yapılan bir çalışmada rezerpin uygulamasının FST testinde hareketsizlik süresini artırarak farelerde depresyon benzeri bir durum gösterdiği bulunmuştur (Yu ve ark 2019). Başka bir çalışmada, FST testinde hareketsizlik süresi rezerpin grubunda kontrol grubuna kıyasla 1., 3. ve 5. günlerde önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (Ikeda ve ark 2023). Başka çalışmalarda da rezerpin uygulamasının 4. ve 6. günlerinde rezerpin grubunun kontrole kıyasla FST testinde hareketsizlik süresinde önemli bir artışla sonuçlandığı tespit edilmiştir (Singh ve ark 2021b, Diksha ve Singh 2024).

Otofaji, hasarlı hücresel bileşenlerin parçalanmasında yer alan önemli bir süreçtir (Oezel ve ark 2016). Otofaji besin yoksunluğunda artmaktadır. Otofaji ve ağrı arasındaki ilişki hakkında çok az araştırma vardır ancak otofajinin nöropatik ağrının gelişimiyle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (Li ve ark 2021a). Çalışmada otofaji markerı olan LC3-II seviyesinin IF gruplarında FM gruplarına göre daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). Bu bulguyla uyumlu olarak, ATG4B'nin açlıkta otofajiyi uyarmasını araştıran bir çalışmada, açlığın ATG4B'nin aktivitesini belirgin şekilde artırdığı, açlık uyarımının da LC3-II işlenmesini önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur (Sun ve ark 2022). Buna rağmen yapılan başka çalışmalarda LC3-II seviyeleri kontrole göre FM'li gruplarda yüksek bulunmuştur (Martínez-Lara ve ark 2020, Ghoneim ve ark 2021).

BDNF plastisite ve sinaptik iletimde önemli rol oynayan bir nöropeptittir (Wang ve ark 2022a). Ayrıca depresyon ve mekansal öğrenme dahil olmak üzere daha karmaşık ağların modülasyonunda da yer almaktadır (Coelho ve ark 2019). Çalışmada BDNF'te gruplar arası fark yoktu ($p>0,05$). Bununla ilgili yapılan bir çalışmada, ADF uygulanmış ve bizim sonucumuzla uyumlu olarak BDNF seviyelerinde gruplar arasında fark bulunamamıştır (Carteri ve ark 2021). Buna rağmen nöroprotektif etkilerin araştırıldığı başka çalışmalarda da ADF'nin BDNF seviyelerini artırdığı bulunmuştur (Baik ve ark 2020, Ojha ve ark 2022). Rezerpin uygulanarak yapılan bir çalışmada ise, rezerpin uygulanan grupta hipokampal BDNF düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (Belviranlı ve ark 2024). Ek olarak bu çalışmayla uyumlu olarak yapılan bir başka çalışmada da, rezerpinin farelerin

hipokampüsünde BDNF seviyelerini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (Yu ve ark 2019).

FM hastalarında birçok proinflatuar yol ve mediatör aktive olmaktadır. Bu proinflatuar mediatörler arasında en kapsamlı şekilde incelenen IL-6'dır. Nöropatik ağrı ve IL-6 arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur (Marino ve ark 2023). Çalışmada IL-6 sitokin seviyelerinde gruplar arası fark yoktu ($p>0,05$). Bizim sonucumuzun aksine IL-6 sitokin seviyesinin araştırıldığı çalışmalarda FM'li gruplarda önemli bir artış olduğu bulunmuştur (Hernandez ve ark 2010, Uçeyler ve ark 2011, Tsilioni ve ark 2016).



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

FM genelde kadınlarda olmak üzere toplumda yaygın olarak görülen ve kişinin yaşamını olumsuz etkileyen bir hastalıktır. FM tanısı koymanın zorluğu ve spesifik bir tedavinin olmaması sebebiyle FM tam olarak tedavi edilememektedir. IF ise FM tedavisinde önemli bir konumdadır. IF'nin FM üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.



6. KAYNAKLAR

- Aamir AB, Kumari R, Latif R, Ahmad S, Rafique N, Salem AM, Alasoom LI, Alsunni A, Alabdulhadi AS, Chander S, 2024. Effects of intermittent fasting and caloric restriction on inflammatory biomarkers in individuals with obesity/overweight: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*.
- Aboutaleb AS, Allam A, Zaky HS, Harras MF, Farag FSA, Abdel-Sattar SA, El-Said NT, Ahmed HI, Abd El-Mordy FM, 2024. Novel insights into the molecular mechanisms underlying anti-nociceptive effect of myricitrin against reserpine-induced fibromyalgia model in rats: Implication of SIRT1 and miRNAs. *J Ethnopharmacol*.
- Al Sharie S, Varga SJ, Al-Husinat L, Sarzi-Puttini P, Araydah M, Bal'awi BR, Varrassi G, 2024. Unraveling the complex web of fibromyalgia: A narrative review. *Medicina (Kaunas)*.
- Alfeo F, Decarolis D, Clemente L, Delussi M, de Tommaso M, Curci A, Lanciano T, 2022. Decision making and fibromyalgia: A systematic review. *Brain Sci*.
- Anton SD, Lee SA, Donahoo WT, McLaren C, Manini T, Leeuwenburgh C, Pahor M, 2019. The effects of time restricted feeding on overweight, older adults: A pilot Study. *Nutrients*.
- Antunes F, Erustes AG, Costa AJ, Nascimento AC, Bincoletto C, Ureshino RP, Pereira GJS, Smaili SS, 2018. Autophagy and intermittent fasting: the connection for cancer therapy?. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*.
- Antunes MD, Marques AP, 2022. The role of physiotherapy in fibromyalgia: Current and future perspectives. *Front Physiol*.
- Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, Fitzcharles MA, Paiva ES, Staud R, Sarzi-Puttini P, Buskila D, Macfarlane GJ, 2019. AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia. *The journal of pain*, 611–28.
- Asok A, Leroy F, Rayman JB, Kandel ER, 2019. Molecular mechanisms of the memory trace. *Trends in neurosciences*, 14–22.
- Assavarittirong C, Samborski W, Grygiel-Górniak B, 2022. Oxidative stress in fibromyalgia: from pathology to treatment. *oxidative medicine and cellular longevity*.
- Baik SH, Rajeev V, Fann DY, Jo DG, Arumugam TV, 2020. Intermittent fasting increases adult hippocampal neurogenesis. *Brain Behav*.
- Bar-On Kalfon T, Gal G, Shorer R, Ablin JN, 2016. Cognitive functioning in fibromyalgia: The central role of effort. *Journal of psychosomatic research*, 87, 30–6.
- Baumeister D, Eich W, Saft S, Geisel O, Hellweg R, Finn A, Svensson CI, Tesarz J, 2019. No evidence for altered plasma NGF and BDNF levels in fibromyalgia patients. *Scientific reports*, 9, 13667.
- Behnouth AH, Khalaji A, Khanmohammadi S, Alehossein P, Saeedian B, Shobeiri P, Teixeira AL, Rezaei N, 2023. Brain-derived neurotrophic factor in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis of its role as a potential biomarker. *PloS one*, 18(12).
- Belviranlı M, Okudan N, Sezer T, 2024. Exercise training alleviates symptoms and cognitive decline in a reserpine-induced fibromyalgia model by activating hippocampal PGC-1 α /FNDC5/BDNF pathway. *Neuroscience*, 145-55.
- Bennett JM, Reeves G, Billman GE, Sturmberg JP, 2018. Inflammation-nature's way to efficiently respond to all types of challenges: implications for understanding and managing "the epidemic" of chronic diseases. *Frontiers in medicine*, 5, 316.
- Berwick R, Barker C, Goebel A, 2022. The diagnosis of fibromyalgia syndrome. *Clinical medicine (London, England)*, 22(6), 570-4.

- Bidari A, Ghavidel-Parsa B, Gharibpoor F, 2022. Comparison of the serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) between fibromyalgia and nociceptive pain groups; and effect of duloxetine on the BDNF level. *BMC musculoskeletal disorders*, 23(1), 411.
- Blasco-Serra A, Escrihuela-Vidal F, González-Soler EM, Martínez-Expósito F, Blasco-Ausina MC, Martínez-Bellver S, Cervera-Ferri A, Teruel-Martí V, Valverde-Navarro AA, 2015. Depressive-like symptoms in a reserpine-induced model of fibromyalgia in rats. *Physiol Behav*.
- Bourke SL, Schlag AK, O'Sullivan SE, Nutt DJ, Finn DP, 2022. Cannabinoids and the endocannabinoid system in fibromyalgia: A review of preclinical and clinical research. *Pharmacol Ther*.
- Brandhorst S, Choi IY, Wei M, Cheng CW, Sedrakyan S, Navarrete G, Dubeau L, Yap LP, Park R, Vinciguerra M, Di Biase S, Mirzaei H, Mirisola MG, Childress P, Ji L, Groshen S, Penna F, Odetti P, Perin L, Conti PS, Longo VD, 2015. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. *Cell metabolism*, 22(1), 86–99.
- Brum ES, Becker G, Fialho MFP, Oliveira SM, 2022. Animal models of fibromyalgia: What is the best choice? *Pharmacol Ther*.
- Camuso S, La Rosa P, Fiorenza MT, Canterini S, 2022. Pleiotropic effects of BDNF on the cerebellum and hippocampus: Implications for neurodevelopmental disorders. *Neurobiology of disease*, 163.
- Carteri RB, Menegassi LN, Feldmann M, Kopczynski A, Rodolphi MS, Strogulski NR, Almeida AS, Marques DM, Porciúncula LO, Portela LV, 2021. Intermittent fasting promotes anxiolytic-like effects unrelated to synaptic mitochondrial function and BDNF support. *Behav Brain Res*.
- Chen RH, Chen YH, Huang TY, 2019. Ubiquitin-mediated regulation of autophagy. *J Biomed Sci*, 26(1), 80.
- Cherry BJ, Zettel-Watson L, Shimizu R, Roberson I, Rutledge DN, Jones CJ, 2014. Cognitive performance in women aged 50 years and older with and without fibromyalgia. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 69(2), 199–208.
- Choy EH, 2015. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol*, 11(9), 513–20.
- Cioffi I, Evangelista A, Ponzo V, Ciccone G, Soldati L, Santarpia L, Contaldo F, Pasanisi F, Ghigo E, Bo S, 2018. Intermittent versus continuous energy restriction on weight loss and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of translational medicine*, 16(1), 371.
- Clifton KK, Ma CX, Fontana L, Peterson LL, 2021. Intermittent fasting in the prevention and treatment of cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*, 527–46.
- Cobankara V, Unal UO, Kaya A, Bozkurt AI, Ozturk MA, 2011. The prevalence of fibromyalgia among textile workers in the city of Denizli in Turkey. *International journal of rheumatic diseases*, 14(4), 390–4.
- Coelho A, Oliveira R, Antunes-Lopes T, Cruz CD, 2019. Partners in crime: NGF and BDNF in visceral dysfunction. *Curr Neuropharmacol*, 17(11), 1021–38.
- Cordaro M, Siracusa R, D'Amico R, Genovese T, Franco G, Marino Y, Di Paola D, Cuzzocrea S, Impellizzeri D, Di Paola R, Fusco R, 2022. Role of etanercept and infliximab on nociceptive changes induced by the experimental model of fibromyalgia. *Int J Mol Sci*, 23(11), 6139.
- Coskun Benlidayi I, 2019. Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatology international*, 39(5), 781–91.
- Crupi AN, Haase J, Brandhorst S, Longo VD, 2020. Periodic and intermittent fasting in diabetes and cardiovascular disease. *Current diabetes reports*, 83.
- Cuevas-Cervera M, Perez-Montilla JJ, Gonzalez-Muñoz A, Garcia-Rios MC, Navarro-Ledesma S, 2022. The effectiveness of intermittent fasting, time restricted feeding, caloric restriction, a ketogenic diet and the mediterranean diet as part of the treatment plan to improve health and

- chronic musculoskeletal pain: A systematic review. *International journal of environmental research and public health*, 19(11), 6698.
- Currenti W, Godos J, Castellano S, Caruso G, Ferri R, Caraci F, Grosso G, Galvano F, 2021. Association between time restricted feeding and cognitive status in older Italian adults. *Nutrients*, 13(1), 191.
- de Cabo R, Mattson MP, 2019. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *The New England journal of medicine*, 381(26), 2541–51.
- Deng Z, Liu S, 2021. Inflammation-responsive delivery systems for the treatment of chronic inflammatory diseases. *Drug delivery and translational research*, 11(4), 1475–97.
- Di Tella M, Castelli L, Colonna F, Fusaro E, Torta R, Ardito RB, Adenzato M, 2015. Theory of mind and emotional functioning in fibromyalgia syndrome: an investigation of the relationship between social cognition and executive function. *PloS one*, 10(1).
- Dick BD, Verrier MJ, Harker TK, Rashid S, 2008. Disruption of cognitive function in fibromyalgia syndrome. *Pain*, 139(3), 610–6.
- Dikic I, Elazar Z, 2018. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 19(6), 349–64.
- Diksha, Singh L, 2024. Glycitein prevents reserpine-induced depression and associated comorbidities in mice: modulation of lipid peroxidation and TNF- α levels. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 397(8), 6153–63.
- Dolcino M, Tinazzi E, Puccetti A, Lunardi C, 2020. Gene expression profiling in fibromyalgia indicates an autoimmune origin of the disease and opens new avenues for targeted therapy. *Journal of clinical medicine*, 9(6), 1814.
- Duregon E, Pomatto-Watson LCDD, Bernier M, Price NL, de Cabo R, 2021. Intermittent fasting: from calories to time restriction. *GeroScience*, 43(3), 1083–92.
- Elkholy NS, Mohammed HS, Shafaa MW, 2023. Assessment of the therapeutic potential of lutein and beta-carotene nanodispersions in a rat model of fibromyalgia. *Sci*, 13(1), 19712.
- Elortegui Pascual P, Rolands MR, Eldridge AL, Kassis A, Mainardi F, Lê KA, Karagounis LG, Gut P, Varady KA, 2023. A meta-analysis comparing the effectiveness of alternate day fasting, the 5:2 diet, and time-restricted eating for weight loss. *Obesity (Silver Spring)*.
- Ernberg M, Christidis N, Ghafouri B, Bileviciute-Ljungar I, Löfgren M, Bjersing J, Palstam A, Larsson A, Mannerkorpi K, Gerdle B, Kosek E, 2018. Plasma cytokine levels in fibromyalgia and their response to 15 weeks of progressive resistance exercise or relaxation therapy. *Mediators of inflammation*.
- Ezzati A, Pak VM, 2023. The effects of time-restricted eating on sleep, cognitive decline, and Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology*, 171, 112033.
- Fang D, Kong LY, Cai J, Li S, Liu XD, Han JS, Xing GG, 2015. Interleukin-6-mediated functional upregulation of TRPV1 receptors in dorsal root ganglion neurons through the activation of JAK/PI3K signaling pathway: roles in the development of bone cancer pain in a rat model. *Pain*, 156(6), 1124–44.
- Faruk MO, Ichimura Y, Komatsu M, 2021. Selective autophagy. *Cancer science*, 112(10), 3972–8.
- Fontán-Lozano A, Sáez-Cassanelli JL, Inda MC, de los Santos-Arteaga M, Sierra-Domínguez SA, López-Lluch G, Delgado-García JM, Carrión A, M. 2007. Caloric restriction increases learning consolidation and facilitates synaptic plasticity through mechanisms dependent on NR2B subunits of the NMDA receptor. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(38), 10185–95.
- Francis N, 2020. Intermittent fasting and brain health: efficacy and potential mechanisms of action. *OBM Geriatrics*, 4(2), 121.

- Frankot M, Treesukosol Y, 2019. Alternate day fasting decreases preference for a calorically dense diet by increasing chow intake and altering meal pattern parameters. *Physiol Behav*, 201, 12-21.
- Fung J, Moore J, 2021. Oruçla gelen sağlık: aralıklı, gūnaşırı ve uzun oruçlarla sağlıklı olmak. 2. baskı, İstanbul, Aganta yayınları, 72-9.
- Galati S, Boni C, Gerra MC, Lazzaretti M, Buschini A, 2019. Autophagy: A player in response to oxidative stress and DNA damage. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 5692958.
- Galvez-Sánchez CM, Reyes Del Paso GA, 2020. Diagnostic criteria for fibromyalgia: critical review and future perspectives. *Journal of clinical medicine*, 9(4), 1219.
- Galvez-Sánchez CM, Reyes Del Paso GA, Duschek S, 2018. Cognitive impairments in fibromyalgia syndrome: associations with positive and negative affect, alexithymia, pain catastrophizing and self-esteem. *Frontiers in psychology*, 9, 377.
- Gao Y, Tsintzas K, Macdonald IA, Cordon SM, Taylor MA, 2022. Effects of intermittent (5:2) or continuous energy restriction on basal and postprandial metabolism: a randomised study in normal-weight, young participants. *European journal of clinical nutrition*, 76(1), 65-73.
- García Rodríguez DF, Abud Mendoza C, 2020. Physiopathology of fibromyalgia. *Fisiopatología de la fibromialgia. Reumatología clinica*, 16(3), 191-4.
- Ge L, D'Souza RS, Oh T, Vincent A, Mohabbat AB, Eldrige J, Jiang L, Whipple MO, McAllister SJ, Wang Z, Qu W, Mauck WD, 2019. Tobacco use in fibromyalgia is associated with cognitive dysfunction: A prospective questionnaire study. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 3(1), 78-85.
- Ghoneim FM, Abo-Elkhair SM, Elsamanoudy AZ, Shabaan DA, 2021. Evaluation of endothelial dysfunction and autophagy in fibromyalgia-related vascular and cerebral cortical changes and the ameliorative effect of fisetin. *Cells*, 11(1), 48.
- Gonzalez MC, Radiske A, Cammarota M, 2019. On the involvement of BDNF signaling in memory reconsolidation. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 383.
- Goto A, 2022. Synaptic plasticity during systems memory consolidation. *Neuroscience research*, 183, 1-6.
- Gregory NS, Brito RG, Fusaro MCGO, Sluka KA, 2016. ASIC3 is required for development of fatigue-induced hyperalgesia. *Molecular neurobiology*, 53(2), 1020-30.
- Gudden J, Arias Vasquez A, Bloemendaal M, 2021. The effects of intermittent fasting on brain and cognitive function. *Nutrients*, 13(9), 3166.
- Gyorfi M, Rupp A, Abd-Elsayed A, 2022. Fibromyalgia pathophysiology. *Biomedicines*, 10(12), 3070.
- Hernandez ME, Becerril E, Perez M, Leff P, Anton B, Estrada S, Estrada I, Sarasa M, Serrano E, Pavon L, 2010. Proinflammatory cytokine levels in fibromyalgia patients are independent of body mass index. *BMC Res Notes*, 3(1), 156.
- Hernandez-Leon A, Fernández-Guasti A, Martínez A, Pellicer F, González-Trujano ME, 2019. Sleep architecture is altered in the reserpine-induced fibromyalgia model in ovariectomized rats. *Behav Brain Res*, 364, 383-92.
- Huang R, Xu Y, Wan W, Shou X, Qian J, You Z, Liu B, Chang C, Zhou T, Lippincott-Schwartz J, Liu W, 2015. Deacetylation of nuclear LC3 drives autophagy initiation under starvation. *Mol Cell*, 57(3), 456-66.
- Iannuccelli C, Lucchino B, Gioia C, Dolcini G, Rabasco J, Venditto T, Ioppolo F, Santilli V, Conti F, Di Franco M, 2022. Gender influence on clinical manifestations, depressive symptoms and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) serum levels in patients affected by fibromyalgia. *Clinical rheumatology*, 41(7), 2171-8.
- Ibraheem W, Mckenzie S, Wilcox-Omubo V, Abdelaty M, Saji SE, Siby R, Alalyani W, Mostafa JA, 2021. Pathophysiology and clinical implications of cognitive dysfunction in fibromyalgia. *Cureus*, 13(10), 19123.

- Ikeda N, Kawasaki M, Baba K, Nishimura H, Fujitani T, Suzuki H, Matsuura T, Ohnishi H, Shimizu M, Sanada K, Nishimura K, Yoshimura M, Maruyama T, Conway-Campbell BL, Onaka T, Teranishi H, Hanada R, Ueta Y, Sakai A, 2023. Chemogenetic activation of oxytocin neurons improves pain in a reserpine-induced fibromyalgia rat model. *Neuroscience*, 528, 37-53.
- Jeong JH, Yu KS, Bak DH, Lee JH, Lee NS, Jeong YG, Kim DK, Kim JJ, Han SY, 2016. Intermittent fasting is neuroprotective in focal cerebral ischemia by minimizing autophagic flux disturbance and inhibiting apoptosis. *Exp Ther Med*, 12(5), 3021-8.
- Kallergi E, Nikolettou V, 2021. Macroautophagy and normal aging of the nervous system: Lessons from animal models. *Cell stress*, 5(10), 146–66.
- Kaur A, Singh L, Garg S, Kaur H, Singh N, Bhatti R, 2021. Involvement of oxidative stress and nerve growth factor in behavioral and biochemical deficits of experimentally induced musculoskeletal pain in mice: Ameliorative effects of heraclin. *J Mol Neurosci*, 71(2) 347-57.
- Kaur A, Singh L, Singh N, Bhatti MS, Bhatti R, 2019. Ameliorative effect of imperatorin in chemically induced fibromyalgia: Role of NMDA/NFκB mediated downstream signaling. *Biochem Pharmacol*, 166, 56-69.
- Khurshid H, Qureshi IA, Jahan N, Went TR, Sultan W, Sapkota A, Alfonso M, 2021. A systematic review of fibromyalgia and recent advancements in treatment: Is medicinal cannabis a new hope?. *Cureus*, 13(8), e17332.
- Kim KH, Lee MS, 2014. Autophagy--a key player in cellular and body metabolism. *Nat Rev Endocrinol*, 10(6), 322-37.
- Kobayashi S, Liang Q, 2015. Autophagy and mitophagy in diabetic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta*, 252-61.
- Kocaturk NM, Akkoc Y, Kig C, Bayraktar O, Gozuacik D, Kutlu O, 2019. Autophagy as a molecular target for cancer treatment. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 134, 116–37.
- Kord Varkaneh H, Salehi Sahlabadi A, Găman MA, Rajabnia M, Sedanur Macit-Çelebi M, Santos HO, Hekmatdoost A, 2022. Effects of the 5:2 intermittent fasting diet on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Frontiers in nutrition*, 9, 948655.
- Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J, 2018. BDNF: A key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cellular and molecular neurobiology*, 38(3), 579-93.
- Kratz AL, Whibley D, Kim S, Williams DA, Clauw DJ, Sliwinski M, 2020. The role of environmental distractions in the experience of fibrofog in real-world settings. *ACR Open Rheumatol*, 2(4), 214-21.
- Kravitz HM, Katz RS, 2015. Fibrofog and fibromyalgia: a narrative review and implications for clinical practice. *Rheumatol Int*, 35(7), 1115-25.
- Langille JJ, Gallistel CR, 2020. Locating the engram: Should we look for plastic synapses or information-storing molecules?. *Neurobiology of learning and memory*, 169, 107164.
- Lee H, Kaang BK, 2023. How engram mediates learning, extinction, and relapse. *Current opinion in neurobiology*, 81, 102723.
- Li J, Tian M, Hua T, Wang H, Yang M, Li W, Zhang X, Yuan H, 2021a. Combination of autophagy and NFE2L2/NRF2 activation as a treatment approach for neuropathic pain. *Autophagy*, 17(12), 4062–82.
- Li W, He P, Huang Y, Li YF, Lu J, Li M, Kurihara H, Luo Z, Meng T, Onishi M, Ma C, Jiang L, Hu Y, Gong Q, Zhu D, Xu Y, Liu R, Liu L, Yi C, Zhu Y, Feng D, 2021b. Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances. *Theranostics*, 11(1), 222–56.
- Liang Y, 2019. Emerging concepts and functions of autophagy as a regulator of synaptic components and plasticity. *Cells*, 8(1), 34.

- Lilja S, Stoll C, Krammer U, Hippe B, Duszka K, Debebe T, Höfinger I, König J, Pointner A, Haslberger A, 2021. Five days periodic fasting elevates levels of longevity related christensenella and sirtuin expression in humans. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2331.
- Littlejohn G, Guymer E, 2020. Key milestones contributing to the understanding of the mechanisms underlying fibromyalgia. *Biomedicines*, 8(7), 223.
- Liu GY, Sabatini DM, 2020. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 21(4), 183–203.
- Liu S, Zeng M, Wan W, Huang M, Li X, Xie Z, Wang S, Cai Y, 2023. The health-promoting effects and the mechanism of intermittent fasting. *J Diabetes Res*, 4038546.
- Lobo F, Haase J, Brandhorst S, 2022. The effects of dietary interventions on brain aging and neurological diseases. *Nutrients*, 14(23), 5086.
- Loçasso FA, Filho HA, Alvarenga RMP, Schimdt SL, Fiorelli FK, Ramos PDS, Leidersnaider SCL, Blum K, Lewandowski KU, Cunha-Junior EF, Fiorelli RKA, 2024. Assessing the impact of IL-6 and serotonin on pain and symptomatology in fibromyalgia: An exploratory clinical study. *J Pers Med*, 14(8), 886.
- Longo VD, Di Tano M, Mattson MP, Guidi N, 2021. Intermittent and periodic fasting, longevity and disease. *Nature aging*, 1(1), 47–59.
- Longo VD, Mattson MP, 2014. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell metabolism*, 19(2), 181-92.
- Luerding R, Weigand T, Bogdahn U, Schmidt-Wilcke T, 2008. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain: a journal of neurology*, 131(12), 3222–31.
- Maffei ME, 2020. Fibromyalgia: Recent advances in diagnosis, classification, pharmacotherapy and alternative remedies. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 7877.
- Marino Y, Arangia A, Cordaro M, Siracusa R, D'Amico R, Impellizzeri D, Cupi R, Peritore AF, Gugliandolo E, Fusco R, Cuzzocrea S, Di Paola R, 2023. Analysis of the influence of IL-6 and the activation of the Jak/Stat3 pathway in fibromyalgia. *Biomedicines*, 11(3), 792.
- Marko DM, Conn MO, Schertzer JD, 2024. Intermittent fasting influences immunity and metabolism. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 35(9), 821–33.
- Martínez-Lara A, Moreno-Fernández AM, Jiménez-Guerrero M, Díaz-López C, De-Miguel M, Cotán D, Sánchez-Alcázar JA, 2020. Mitochondrial imbalance as a new approach to the study of fibromyalgia. *Open Access Rheumatol*, 12, 175-85.
- Mattson MP, Longo VD, Harvie M, 2017. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing research reviews*, 39, 46–58.
- McAllister MJ, Gonzalez AE, Waldman HS, 2021. Time restricted feeding reduces inflammation and cortisol response to a firegrounds test in professional firefighters. *Journal of occupational and environmental medicine*, 63(5), 441–7.
- McCarberg B, Peppin J, 2019. Pain pathways and nervous system plasticity: Learning and memory in pain. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 20(12), 2421–37.
- Mendieta D, De la Cruz-Aguilera DL, Barrera-Villalpando MI, Becerril-Villanueva E, Arreola R, Hernández-Ferreira E, Pérez-Tapia SM, Pérez-Sánchez G, Garcés-Alvarez ME, Aguirre-Cruz L, Velasco-Velázquez MA, Pavón L, 2016. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. *Journal of neuroimmunology*, 290, 22–5.
- Michalsen A, Li C, Kaiser K, Lüdtke R, Meier L, Stange R, Kessler C, 2013. In-patient treatment of fibromyalgia: A controlled nonrandomized comparison of conventional medicine versus integrative medicine including fasting therapy. *Evid Based Complement Alternat Med*, 908610.

- Mizushima N, 2018. A brief history of autophagy from cell biology to physiology and disease. *Nat Cell Biol*, 521-7.
- Moro T, Tinsley G, Pacelli FQ, Marcolin G, Bianco A, Paoli A, 2021. Twelve months of time-restricted eating and resistance training improves inflammatory markers and cardiometabolic risk factors. *Medicine and science in sports and exercise*, 53(12), 2577–85.
- Mueller C, Jordan I, Jones C, Lawson P, Younger JW, 2023. Abnormal immune system response in the brain of women with Fibromyalgia after experimental endotoxin challenge. *Brain, behavior, & immunity - health*, 30, 100624.
- Munhoz AC, Vilas-Boas EA, Panveloski-Costa AC, Leite JSM, Lucena CF, Riva P, Emilio H, Carpinelli AR, 2020. Intermittent fasting for twelve weeks leads to increases in fat mass and hyperinsulinemia in young female wistar rats. *Nutrients*, 12(4), 1029.
- Nagakura Y, Takahashi M, Noto T, Sekizawa T, Oe T, Yoshimi E, Tamaki K, Shimizu Y, 2012. Different pathophysiology underlying animal models of fibromyalgia and neuropathic pain: comparison of reserpine-induced myalgia and chronic constriction injury rats. *Behav Brain Res*, 226(1), 242-9.
- Nowosad K, Sujka M, 2021. Effect of various types of intermittent fasting (IF) on weight loss and improvement of diabetic parameters in human. *Current nutrition reports*, 146–54.
- Oezel L, Then H, Jung AL, Jabari S, Bonaterra GA, Wissniowski TT, Onel SF, Ocker M, Thieme K, Kinscherf R, Di Fazio P, 2016. Fibromyalgia syndrome: metabolic and autophagic processes in intermittent cold stress mice. *Pharmacol Res Perspect*.
- Ojha U, Khanal S, Park PH, Hong JT, Choi DY, 2022. Intermittent fasting protects the nigral dopaminergic neurons from MPTP-mediated dopaminergic neuronal injury in mice. *The Journal of nutritional biochemistry*, 112, 109212.
- Ojo TK, Joshua OO, Ogedegbe OJ, Oluwole O, Ademidun A, Jesuyajolu D, 2022. Role of intermittent fasting in the management of prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Cureus*.
- Ooi TC, Meramat A, Rajab NF, Shahar S, Ismail IS, Azam AA, Sharif R, 2020. Intermittent fasting enhanced the cognitive function in older adults with mild cognitive impairment by inducing biochemical and metabolic changes: A 3-year progressive study. *Nutrients*, 12(9), 2644.
- Ortega-de San Luis C, Ryan TJ, 2022. Understanding the physical basis of memory: Molecular mechanisms of the engram. *The Journal of biological chemistry*, 298(5), 101866.
- Othman MZ, Hassan Z, Che Has AT, 2022. Morris water maze: a versatile and pertinent tool for assessing spatial learning and memory. *Exp Anim*, 71(3), 264-80.
- Pandolfi F, Franza L, Carusi V, Altamura S, Andriollo G, Nucera E, 2020. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *International journal of molecular sciences*, 21(15), 5238.
- Paroli M, Gioia C, Accapezzato D, Caccavale R, 2024. Inflammation, autoimmunity, and infection in fibromyalgia: A narrative review. *Int J Mol Sci*, 25(11), 5922.
- Parzych KR, Klionsky DJ, 2014. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal*.
- Patel H, Zamani R, 2021. The role of PKM ζ in the maintenance of long-term memory: a review. *Reviews in the neurosciences*, 32(5), 481–94.
- Peck MM, Maram R, Mohamed A, Ochoa Crespo D, Kaur G, Ashraf I, Malik BH, 2020. The influence of pro-inflammatory cytokines and genetic variants in the development of fibromyalgia: A traditional review. *Cureus*, 12(9), e10276.
- Phillips M, 2019. Fasting as a therapy in neurological disease. *Nutrients*, 2501.
- Pidal-Miranda M, González-Villar AJ, Carrillo-de-la-Peña MT, Andrade E, Rodríguez-Salgado D, 2018. Broad cognitive complaints but subtle objective working memory impairment in fibromyalgia patients. *PeerJ*, 6, e5907.

- Pinto AM, Luís M, Geenen R, Palavra F, Lumley MA, Ablin JN, Amris K, Branco J, Buskila D, Castelhana J, Castelo-Branco M, Crofford LJ, Fitzcharles MA, Häuser W, Kosek E, Mease PJ, Marques TR, Jacobs JWG, Castilho P, da Silva JAP, 2023. Neurophysiological and psychosocial mechanisms of fibromyalgia: A comprehensive review and call for an integrative model. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 151, 105235.
- Qureshi AG, Jha SK, Iskander J, Avanthika C, Jhaveri S, Patel VH, Rasagna Potini B, Talha Azam A, 2021. Diagnostic challenges and management of fibromyalgia. *Cureus*, 13(10), e18692.
- Rajeev V, Fann DY, Dinh QN, Kim HA, De Silva TM, Jo DG, Drummond GR, Sobey CG, Lai MKP, Chen CL, Arumugam TV, 2022. Intermittent fasting attenuates hallmark vascular and neuronal pathologies in a mouse model of vascular cognitive impairment. *International journal of biological sciences*, 18(16), 6052–67.
- Runwal G, Stamatakou E, Siddiqi FH, Puri C, Zhu Y, Rubinsztein DC, 2019. LC3-positive structures are prominent in autophagy-deficient cells. *Scientific reports*, 9(1), 10147.
- Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL, 2019. Effectiveness of intermittent fasting and time-restricted feeding compared to continuous energy restriction for weight loss. *Nutrients*, 11(10), 2442.
- Salvadori G, Mirisola MG, Longo VD, 2021. Intermittent and periodic fasting, hormones, and cancer prevention. *Cancers*, 13(18), 4587.
- Samartgis JR, Schachte L, Hazi A, Crowe SF, 2012. Brain-derived neurotrophic factor facilitates memory consolidation and reconsolidation of a weak training stimulus in the day-old chick. *Neuroscience letters*, 516(1), 119–23.
- Santos HO, Macedo R, 2018. Impact of intermittent fasting on the lipid profile: Assessment associated with diet and weight loss. *Clinical nutrition ESPEN*, 24, 14–21.
- Schertzinger M, Wesson-Sides K, Parkitny L, Younger J, 2018. Daily fluctuations of progesterone and testosterone are associated with fibromyalgia pain severity. *The journal of pain*, 19(4), 410–17.
- Scholtens EL, Krebs JD, Corley BT, Hall RM, 2020. Intermittent fasting 5:2 diet: What is the macronutrient and micronutrient intake and composition?. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 39(11), 3354-60.
- Seidler K, Barrow M, 2022. Intermittent fasting and cognitive performance - targeting BDNF as potential strategy to optimise brain health. *Frontiers in neuroendocrinology*, 65, 100971.
- Seo J, Kim SH, Kim YT, Song HJ, Lee JJ, Kim SH, Han SW, Nam EJ, Kim SK, Lee HJ, Lee SJ, Chang Y, 2012. Working memory impairment in fibromyalgia patients associated with altered frontoparietal memory network. *PloS one*, 7(6), e37808.
- Serrano PV, Zortea M, Alves RL, Beltran G, Deliberali CB, Maule A, Torres ILS, Fregni F, Caumo W, 2022. Association between descending pain modulatory system and cognitive impairment in fibromyalgia: A cross-sectional exploratory study. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 16, 917554.
- Singh L, Kaur A, Bhatti MS, Bhatti R, 2019. Possible molecular mediators involved and mechanistic insight into fibromyalgia and associated co-morbidities. *Neurochem Res*, 44(7), 1517-32.
- Singh L, Kaur A, Garg S, Bhatti R, 2021b. Skimmetin/osthole mitigates pain-depression dyad via inhibiting inflammatory and oxidative stress-mediated neurotransmitter dysregulation. *Metab Brain Dis*, 36(1), 111-21.
- Singh L, Kaur A, Singh AP, Bhatti R, 2021a. Daphnetin, a natural coumarin averts reserpine-induced fibromyalgia in mice: modulation of MAO-A. *Exp Brain Res*, 239(5), 1451-63.
- Singh R, Manchanda S, Kaur T, Kumar S, Lakhanpal D, Lakhman SS, Kaur G, 2015. Middle age onset short-term intermittent fasting dietary restriction prevents brain function impairments in male Wistar rats. *Biogerontology*, 16(6), 775-88.

- Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D, 2021. Fibromyalgia: Pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. *International journal of molecular sciences*, 22(8), 3891.
- Sönmez İ, Köşger F, Karasel S, Tosun Ö, 2015. Kadın fibromiyalji hastalarında hastalık algısının ağrı ve depresyonla ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 16(5), 329-36.
- Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Gilio L, Centonze D, Buttari F, 2019. Synaptic plasticity shapes brain connectivity: Implications for network topology. *International journal of molecular sciences*, 20(24), 6193.
- Strilbytska O, Klishch S, Storey KB, Koliada A, Lushchak O, 2024. Intermittent fasting and longevity: From animal models to implication for humans. *Ageing Res Rev*, 96, 102274.
- Sun L, Xiong H, Chen L, Dai X, Yan X, Wu Y, Yang M, Shan M, Li T, Yao J, Jiang W, He H, He F, Lian J, 2022. Deacetylation of ATG4B promotes autophagy initiation under starvation. *Science advances*, 8(31).
- Tomaino L, Serra-Majem L, Martini S, Ingenito MR, Rossi P, La Vecchia C, Bamonti F, Vigna L, 2021. Fibromyalgia and nutrition: An updated review. *J Am Coll Nutr*, 40(7), 665-78.
- Tsaban G, 2022. Routine periodic fasting reduces all-cause mortality and heart failure incidence: new insights on old habits. *European journal of preventive cardiology*, 28(16), 1782-83.
- Tsilioni I, Russell IJ, Stewart JM, Gleason RM, Theoharides TC, 2016. Neuropeptides CRH, SP, HK-1, and inflammatory cytokines IL-6 and TNF are increased in serum of patients with fibromyalgia syndrome, implicating mast cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 356(3), 664-72.
- Uchida M, Kobayashi O, Yoshida M, Miwa M, Miura R, Saito H, Nagakura Y, 2019. Coexistence of alterations of gastrointestinal function and mechanical allodynia in the reserpine-induced animal model of fibromyalgia. *Dig Dis Sci*, 64(9), 2538-47.
- Uçeyler N, Häuser W, Sommer C, 2011. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC musculoskeletal disorders*, 12, 245.
- Ueda H, Neyama H, 2023. Fibromyalgia animal models using intermittent cold and psychological stress. *Biomedicines*, 12(1), 56.
- Urbańska K, Orzechowski A, 2021. The secrets of alternative autophagy. *Cells*, 10(11), 3241.
- Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD, 2022. Intermittent fasting and metabolic health. *Nutrients*, 631.
- Walitt B, Čeko M, Khatiwada M, Gracely JL, Rayhan R, VanMeter JW, Gracely RH, 2016. Characterizing "fibrofog": Subjective appraisal, objective performance, and task-related brain activity during a working memory task. *NeuroImage, Clinical*, 11, 173–80.
- Wallace DJ, Gavin IM, Karpenko O, Barkhordar F, Gillis BS, 2015. Cytokine and chemokine profiles in fibromyalgia, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a potentially useful tool in differential diagnosis. *Rheumatol Int*, 35(6), 991-6.
- Wang CS, Kavalali ET, Monteggia LM, 2022a. BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders. *Cell*, 185(1), 62–76.
- Wang X, Yang Q, Liao Q, Li M, Zhang P, Santos HO, Kord-Varkaneh H, Abshirini M, 2020. Effects of intermittent fasting diets on plasma concentrations of inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 79-80, 110974.
- Wang YT, Lu JH, 2022b. Chaperone-mediated autophagy in neurodegenerative diseases: molecular mechanisms and pharmacological opportunities, *Cells*, 11(14), 2250.
- Wen X, Yang Y, Klionsky DJ, 2021. Moments in autophagy and disease: Past and present. *Molecular aspects of medicine*, 82, 100966.
- Wesch N, Kirkin V, Rogov VV, 2020. ATG8-family proteins-structural features and molecular interactions in autophagy and beyond. *Cells*, 9(9), 2008.

- Wolfe F, Rasker JJ, 2021. The evolution of fibromyalgia, its concepts, and criteria. *Cureus*, 13(11), e20010.
- Xu W, Ocak U, Gao L, Tu S, Lenahan CJ, Zhang J, Shao A, 2021. Selective autophagy as a therapeutic target for neurological diseases. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 78(4), 1369–92.
- Yao M, Wang S, Han Y, Zhao H, Yin Y, Zhang Y, Zeng X, 2023. Micro-inflammation related gene signatures are associated with clinical features and immune status of fibromyalgia. *Journal of translational medicine*, 21(1), 594.
- Yu H, Lv D, Shen M, Zhang Y, Zhou D, Chen Z, Wang C, 2019. BDNF mediates the protective effects of scopolamine in reserpine-induced depression-like behaviors via up-regulation of 5-HTT and TPH1. *Psychiatry Res*, 271, 328-34.
- Zachari M, Ganley IG, 2017. The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation. *Essays Biochem*, 61(6), 585-96.
- Zhang J, Zhan Z, Li X, Xing A, Jiang C, Chen Y, Shi W, An L, 2017. Intermittent fasting protects against alzheimer's disease possible through restoring aquaporin-4 polarity. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10, 395.
- Zhang W, Wang J, Wang L, Shi R, Chu C, Shi Z, Liu P, Li Y, Liu X, Liu Z, 2022. Alternate-day fasting prevents non-alcoholic fatty liver disease and working memory impairment in diet-induced obese mice. *The Journal of nutritional biochemistry*, 110, 109146.
- Zhao XP, Li H, Dai RP, 2022b. Neuroimmune crosstalk through brain-derived neurotrophic factor and its precursor pro-BDNF: New insights into mood disorders. *World journal of psychiatry*, 12(3), 379–92.
- Zhao Y, Jia M, Chen W, Liu Z, 2022a. The neuroprotective effects of intermittent fasting on brain aging and neurodegenerative diseases via regulating mitochondrial function. *Free Radic Biol Med*, 182, 206-218.
- Zhu H, Wang W, Li Y, 2022. Molecular mechanism and regulation of autophagy and its potential role in epilepsy. *Cells*, 11(17), 2621.

7. EKLER

EK-A. Etik Kurul Onayı



ARALIKLI ORUCUN REZERPİNLE
OLUŞTURULAN DENEYSEL
FİBROMİYALJİ MODELİNDE
İNFLAMASYON VE KOGNİSYON
ÜZERİNE ETKİSİ

By EMİNE ESRA BAYRAK

WORD COUNT

11476

TIME SUBMITTED

25-NOV-2024 10:32AM

PAPER ID

113138936

ARALIKLI ORUCUN REZERPİNLE OLUŞTURULAN DENEYSEL FİBROMİYALJİ MODELİNDE İNFLAMASYON VE KOGNİSYON ÜZERİNE ETKİSİ

ORIGINALITY REPORT

8%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

- | | | |
|---|---|-----------------|
| 1 | www.gevhernesibe.org
Internet | 383 words — 3% |
| 2 | acikbilim.yok.gov.tr
Internet | 209 words — 2% |
| 3 | Paytar, Ecem Becerik. "Kalça Displazi Cerrahi Tedavisinde Kullanılan Ganz Periasetabular Osteotominin Farklı Fiksasyon Teknikleri Kullanılarak Biyomekanik Açidan İncelenmesi: Deneysel Çalışma", Dokuz Eylul Üniversitesi (Turkey), 2024
ProQuest | 37 words — < 1% |
| 4 | www.selcukmedj.org
Internet | 36 words — < 1% |
| 5 | libratez.cu.edu.tr
Internet | 34 words — < 1% |
| 6 | openaccess.hacettepe.edu.tr
Internet | 27 words — < 1% |
| 7 | Albayrak, Ömercan. "Safra Kanalı Bağlama Yöntemi İle Oluşturulan Karaciğer Fibrozuna ve | 24 words — < 1% |

Beyin Hasarına Karşı Küsküt (Cuscuta Sp.) Bitkisinin Etkinliğinin
Araştırılması", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2023
ProQuest

8 adudspace.adu.edu.tr:8080 23 words — < 1 %
Internet

9 Özkal, Fatma. "Diyabetik Ayak Ülserini Önlemede
Termal Değerlendirmenin Etkisi: Randomize
Kontrollü Çalışma", Necmettin Erbakan University (Turkey),
2024
ProQuest

10 bamcag.org 19 words — < 1 %
Internet

11 Yaprak, Sînem. "Magnezyum L-treonatın aß 1-42
peptidi uygulanarak Alzheimer modeli oluşturulan
sıçanlarda kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi", Dokuz Eylül
Üniversitesi (Turkey), 2024
ProQuest

12 Didem Duman. "Tekerlekli sandalye
oyuncularında puana özel ayarlanan sandalyenin
sporunun oturma ve sırt bölgelerine yansıyan basılar
açısından karşılaştırılması", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2024
ProQuest

13 www.frontiersin.org 16 words — < 1 %
Internet

14 Gökçe, Gökçenur. "Diş destekli, diş doku destekli
ve kemik destekli hızlı üst çene genişletme
yöntemlerinin havayolu üzerine etkisinin değerlendirilmesi",
İzmir Katip Celebi University (Turkey), 2024
ProQuest

15	Konak, Hicran. "Fibromiyaljili Kadın Hastalarda Yaşam Kalitesi ve Seksüel Disfonksiyonun Değerlendirilmesi", Sakarya Üniversitesi (Turkey), 2022 ProQuest	12 words — < 1%
16	turkjsurg.com Internet	12 words — < 1%
17	dergipark.org.tr Internet	10 words — < 1%
18	AKBULUT, Handan, AKBULUT, Ayhan and ÖZGÜLER, Müge. "Review of Interleukin", Fırat Üniversitesi, 2015. Publications	9 words — < 1%
19	doczz.biz.tr Internet	9 words — < 1%
20	openaccess.ogu.edu.tr:8080 Internet	9 words — < 1%
21	www.icavst.com Internet	9 words — < 1%
22	www.jcog.com.tr Internet	9 words — < 1%
23	www.utsakcongress.com Internet	9 words — < 1%
24	Öztoprak, Emre. "Deneysel Sepsis Modelinde İntravenöz Hipokloröz Asit (HOCL) Uygulamasının Etkileri", Necmettin Erbakan University (Turkey), 2024 ProQuest	9 words — < 1%

25 Kavak, Deniz Evrim. "Glioblastoma (GBM) Hücre Hatları Üzerinde Multifloral Bal ve Temozolomid-Bal Kombine Tedavisinin Sitotoksik, Antimetastatik ve Apoptotik Potansiyelinin Araştırılması", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024 8 words — < 1%
ProQuest

26 Ustun, E Isil. "Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda Kutanoz Sessiz Periyod, Sempatik Deri Yatini Ve R-R aralik Degiskenlerinin Degerlendirilmesi", Marmara Universitesi (Turkey), 2021 8 words — < 1%
ProQuest

27 pdffox.com 8 words — < 1%
Internet

28 Agirman, Mehmet. "Diyabetik Hastalarda polinoropati Ve Karpal tunel Sendromu tanisinda Ultrasonun Elektrofizyolojiye gore tanidaki Yerinin arastirilmesi", Marmara Universitesi (Turkey), 2021 6 words — < 1%
ProQuest

29 Eroğlu, Zeynep. "Açıklanamayan Infertilitesi Olan Kadınlarda Mevcut Periodontal Sağlığın Infertilizasyon Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi", Ankara Universitesi (Turkey), 2024 6 words — < 1%
ProQuest

30 Gokce, Ibrahim. "Vezikoureteral Reflu Ve Reflu Nefropatisi Hastalarinda Idrar Interlokin-6 Ve Interlokin-8 Duzeyleri", Marmara Universitesi (Turkey) 6 words — < 1%
ProQuest

31 Hazar, Belçim. "Nefrotik Sendrom Oluşturulan Sıçanlarda Resveratrol ve Metformin Tedavilerinin Böbrek Dokusundaki Anti-Apoptotik Proteinlere Etkileri", Bursa Uludag University (Turkey), 2023 6 words — < 1%

-
- 32 Kandiş, Sevim. "Sıçanlarda Empati İlişkili Davranışta Parasetamolün Rolünün Araştırılması", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024 6 words — < 1%

ProQuest

-
- 33 hdl.handle.net 6 words — < 1%

Internet

EXCLUDE QUOTES OFF

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF

EXCLUDE SOURCES OFF

EXCLUDE MATCHES OFF

8. ÖZGEÇMİŞ

