



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ARALIKLI AÇLIK UYGULAMASININ SERUM
ARJİNAZ-2 VE IGF-1 SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Betül SUKAN

TIBBİ FİZYOLOJİ PROGRAMI

Ankara, 2020

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ARALIKLI AÇLIK UYGULAMASININ SERUM
ARJİNAZ-2 VE IGF-1 SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Betül SUKAN

TIBBİ FİZYOLOJİ PROGRAMI

**Bu araştırma; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 5644 nolu proje ile desteklenmiştir.**

Ankara, 2020

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Aralıklı Açlık Uygulamasının Serum Arjinaz-2 ve IGF-1 Seviyeleri Üzerine Etkisi

Betül SUKAN

Yüksek Lisans Tezi

01.07.2020

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mehmet Salih Kaya

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Fahri BAYIROĞLU

Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA

Doç. Dr. Okan ARIHAN

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Yüksek Lisans derecesi için gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

Prof. Dr. Seyfullah Oktay ARSLAN
Enstitü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans derecesi için gereken tüm şartları sağladığını tasdik ederim.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.
01.07.2020

Betül SUKAN



TEŐEKKÜR

Yüksek lisansım boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak kendimi geliőtirmeme katkı sağlayan, itinalı çalışma sistemi ile bana örnek olan danışmanım Sayın Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA'ya, içten ve babacan tavırları ile değerli katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen AYBÜ Fizyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fahri BAYIROĞLU'na teŐekkürü borç bilirim.

Ayrıca çalışmaya verdiği destekleri için AYBÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne, çalışma süresince bana yardımcı olan arkadaşım LHÜ Fizyoloji Ana Bilim Dalı ArŐ. Gör. Safiye Beyza ÜNAL'a, laboratuvar çalıŐmalarımnda yardımcı olan AYBÜ Fizyoloji Ana Bilim Dalı Öğr. Gör. Soumaia SAYED RAMADAN'a, bu süreçte bana her anlamda destek olan kuzenim Bilgin SUKAN'a ve daima yanımda olan aileme teŐekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Açlık	3
2.2. Aralıklı Açlık Uygulamaları.....	5
2.2.1. Tüm Gün Açlık Uygulaması	7
2.2.2. Alternatif Gün Açlık Uygulaması	7
2.2.3. Zaman Kısıtlı Beslenme	8
2.2.4. Dini Oruçlar	10
2.2.4.1. Ramazan Orucu	10
2.2.4.2. Yunan Ortodoks Orucu	11
2.2.4.3. Daniel Orucu	11
2.3. Aralıklı Açlık Uygulamalarının Metabolizma Üzerine Etkileri.....	12
2.3.1. Aralıklı Açlık Uygulamalarının İnflamasyon ve Oksidatif Stres ile İlişkisi	12
2.3.2. Aralıklı Açlık Diyetinin Metabolik Sendrom ile İlişkisi	12
2.3.3. Aralıklı Açlık Diyetinin Kanseri ile İlişkisi	13
2.3.4. Aralıklı Açlık Diyetinin Kalp Sağlığı ile İlişkisi	14
2.3.5. Aralıklı Açlık Diyetinin Beyin Fonksiyonları ile İlişkisi.....	14
2.4. Arjinin	15
2.5. Aralıklı Açlık ve Arjinaz İlişkisi	18

2.6. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1	18
2.7. Açlık Diyetlerinin İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Üzerine Etkisi... ..	21
3. MATERYAL VE YÖNTEM	23
3.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı.....	23
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklem	23
3.3. Yöntem.....	23
3.4. Kan Örneklerinin Toplanması.....	24
3.5. Kullanılan Gereçler	24
3.6. Analizler	24
3.6.1. Serum IGF-1 Analizi.....	25
3.6.2. Serum Arjinaz-2 Analizi	25
3.7. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
7. KAYNAKLAR.....	43
8. EKLER.....	56
EK-1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu	56
EK-2. Özgeçmiş	58

ÖZET

Aralıklı Açlık Uygulamasının Serum Arjinaz-2 ve IGF-1 Seviyeleri Üzerine Etkisi

Bu çalışma aralıklı açlık uygulamasının, insülin direnci, glukoz intoleransı, obezite ve inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülen arjinaz-2 ile büyüme ve gelişmede ve aynı zamanda birçok kronik hastalığın patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan IGF-1 seviyeleri üzerine etkisinin incelenmesine yönelik olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışma herhangi bir kronik rahatsızlığı bulunmayan, VKİ değerleri 18 ila 30 arasında değişen, 20-40 yaş aralığındaki toplam 20 gönüllü birey ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen gönüllüler 3 hafta boyunca günün 16 saati yiyecek ve içecek kısıtlamasından oluşan bir tür aralıklı açlık uygulaması olan zaman kısıtlı beslenme yöntemi ile beslenmişlerdir. Katılımcıların aralıklı açlık uygulaması öncesi (AAÖ), sonrası (AAS) ve orta dönem izlem (ODİ) sonrası (aralıklı açlık uygulaması bitiminden 1 ay sonra) serum örnekleri ve antropometrik ölçümleri alınmıştır. Serum arjinaz-2 ve IGF-1 değerleri ELİSA yöntemi ile ölçülmüştür. Elde edilen tüm sonuçlar SPSS 22.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Katılımcıların vücut ağırlıkları ile vücut yağ yüzdeleri incelendiğinde AAÖ ile AAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.05$), AAS ile ODİ arasında ise anlamlı oranda bir artma tespit edilmiştir ($p<0.05$). IGF-1 değerlerinde AAÖ ile AAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artma ($P<0.05$) tespit edilirken, AAS ile ODİ arasında ise anlamlı oranda bir azalma tespit edilmiştir ($p<0.05$). Arjinaz-2 seviyelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişim bulunmamıştır ($p>0.05$). Bununla beraber AAÖ, AAS ve ODİ sonrasındaki IGF-1 ile arjinaz-2 arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır.

Aralıklı açlık, vücut ağırlığı ve vücut yağının azalmasında etkili bir uygulamadır. Aralıklı açlığın vücut üzerindeki etkileri artan IGF-1 seviyesi üzerinden gerçekleşiyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: Aralıklı açlık, arjinaz-2, IGF-1, zaman kısıtlı beslenme

ABSTRACT

Effects of Intermittent Fasting on Serum Arginase-2 and IGF-1 Levels

This study aimed at examining the effect of intermittent fasting on the levels of IGF-1, which play an important role in the growth and development and also plays a significant role in the pathophysiology of many chronic disease with arginase-2, which is thought to be associated with insulin resistance, glucose intolerance, obesity and inflammation.

The study was carried out with a total of 20 volunteer individuals between the ages of 20 and 40 years old, with no chronic conditions, BMI values ranging from 18 to 30. Volunteers involved in the study were time-restricted feeding, a type of intermittent fasting application consisting of food and beverage restrictions 16 hours a day for 3 weeks. Serum samples and anthropometric measurements were taken before the intermittent fasting application of the participants (BIF), post (PIF) and after mid-term follow-up (AIF) (1 month after the end of intermittent fasting application). Arginase-2 and IGF-1 were measured by the ELISA method. All results obtained were analyzed with the SPSS 22.0 package program. When the body weights of the participants and body fat percentages were examined, a statistically significant decrease between BIF and PIF ($p<0.05$) and a significant increase between PIF and MTF ($p<0.05$) were found to have a statistically significant increase between BIF and PIF in IGF-1 values ($p<0.05$), while a statistically significant increase between BIF and PIF was detected, a significant reduction was detected between PIF and AIF ($p<0.05$). There was no statistically significant change in arginase-2 levels ($p>0.05$). However, a strong correlation was detected between IGF-1 and Arginase-2 before, after and after 1 month of follow-up.

Intermittent fasting is an effective practice in reducing body weight and body fat. The effects of intermittent fasting on the body may be taking place through an increasing IGF-1 level.

Keywords: Arginase-2, IGF-1, intermittent fasting, time-restricted feeding

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAÖ	: Aralıklı Açlık Öncesi
AAS	: Aralıklı Açlık Sonrası
ADF	: Alternatif Gün Açlık Uygulaması
ADMF	: Alternatif Gün Modifiye Açlık Uygulaması
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
Arg2	: Arjinaz 2
CR	: Kalori Kısıtlaması
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOMA-IR	: İnsülin Direnci Seviyesi
IF	: Aralıklı Açlık
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGF1R	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Reseptörü
IGFBP1	: İnsülin Benzeri Büyüme FaktörüBağlayıcı Protein-1
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
ODİ	: Orta Dönem İzlem
TG	: Trigliserit
TRF	: Zaman Kısıtlı Beslenme
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi
WMD	: Ortalama Farklılıkların Bağlı Değeri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Arjinin biyosentezi ve metabolizması	16
Şekil 2.2. IGF-1'in metabolik fonksiyonları.....	19
Şekil 4.1. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait vücut ağırlık ortalamalarının karşılaştırılması (Kg)	30
Şekil 4.2. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait vücut yağ yüzdelerinin karşılaştırılması (%).....	30
Şekil 4.3. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait serum total kolesterol seviyelerinin karşılaştırılması (mg/dl)	31
Şekil 4.4. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait serum HDL seviyelerinin karşılaştırılması (mg/dl).....	31
Şekil 4.5. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait serum LDL seviyelerinin karşılaştırılması (mg/dl)	32
Şekil 4.6. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait serum trigliserit seviyelerinin karşılaştırılması (mg/dl)	32
Şekil 4.7. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait serum AKŞ seviyelerinin karşılaştırılması (mg/dl).....	33
Şekil 4.8. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait serum açlık insülin seviyelerinin karşılaştırılması (µIU/ml).....	33
Şekil 4.9. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması (mmol/L)	34
Şekil 4.10. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait serum arjinaz-2 seviyelerinin karşılaştırılması (mU/ml).....	34
Şekil 4.11. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait serum IGF-1 seviyelerinin karşılaştırılması (mU/ml)	35

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Açlık süresine göre zaman kısıtlı beslenme çeşitleri	10
Tablo 4.1. Katılımcıların tekrarlayan ölçümlerinde normal dağılım gösteren vücut ağırlıkları ile serum HDL, LDL, total kolesterol, AKŞ ve açlık insülin seviyeleri (Ortalama±Standart Sapma).....	29
Tablo 4.2. Katılımcıların tekrarlayan ölçümlerinde normal dağılım göstermeyen vücut yağ yüzdeleri ile serum trigliserit, HOMA-IR, arjinaz-2, IGF-1 seviyeleri (Ortanca).....	29
Tablo 4.3. Arjinaz-2 ve IGF-1 korelasyon katsayıları.....	35



1. GİRİŞ

Beslenme alışkanlıklarının, uyku düzeninin ve yeme sıklığının insan sağlığının korunmasında büyük etkileri olduğu iyi bilinmektedir (1). Yiyecek ve içeceklerden gönüllü olarak kaçınmak yani aralıklı açlık dünyadaki insanlar tarafından antik çağlardan beri uygulanmaktadır. Etnoloji ve din üzerine yazılmış kitaplar çok çeşitli açlık biçimlerini ve uygulamalarını anlatmaktadır (2).

Bilimsel çalışmalarda da aralıklı açlık uygulamalarının çeşitli biçimlerinin sağlık üzerindeki etkileri araştırılmıştır (3). Bir çeşit aralıklı açlık uygulaması olan zaman kısıtlı beslenme; günün belirli saatlerinde açlık ve kalan saatlerinde ise beslenmeyi gerektiren günlük bir rutine bağlı kalmayı kapsar. Zaman kısıtlı beslenmede beslenme süresi oldukça uzun olduğu için daha kararlı bir aralıklı açlık modeli olarak değerlendirilmektedir. Bu sebeple diğer aralıklı açlık modellerinden daha normal bir yeme modeline benzemektedir. Birçok kişi bu yeme modeline istemeden de olsa kahvaltıda atlayarak ve her gün akşam yemeğinden sonra bir şey yemeyerek oldukça yaklaşmaktadır. Bununla birlikte zaman kısıtlı beslenmenin diğer açlık uygulamalarından önemli farkı hiçbir zaman bütün gün istediğini yemeye izin vermemesi sadece her gün birkaç saat buna izin vermesidir. İzin verilen beslenme aralığı ne kadar kısa ise, kişinin açlığı telafi etmek için kısıtlı sürede alacağı maksimum kalori miktarı da o kadar az olacaktır (4). Normal bir popülasyonda uzun süreli bir açlık uygulamasına uyum zor olmakla beraber aralıklı açlık diyetine daha yüksek oranda bir uyum gösterilebilmektedir (5).

Kalori kısıtlaması ve aralıklı açlık, obezite, insülin direnci ve komplikasyonlarına karşı tedavi edici stratejiler ortaya çıkarmaktadır. Bununla birlikte bu cevabı sağlayan mekanizmalar tam olarak tanımlanmamıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, arjinaz-2 (Arg2), obez fare modellerinde hepatik ve periferik yağ birikimine, hepatik inflamatuvar tepkilere, insülin ve glukoz intoleransına karşı koruyan açlık kaynaklı bir hepatosit faktörü olarak tanımlanmıştır. Hepatositlere özgü Arg2'nin aşırı ekspresyonu, bazal termojenezi arttırdığı ve diyabetik fare modellerinde kilo alımı, insülin direnci, glukoz intoleransı, hepatik steatoz ve hepatik

inflamasyondan koruduğu tespit edilmiştir. Beslenme ve açlık durumlarında ya da sağlık ve hastalık durumlarındaki hepatosit Arg2'nin düzenlenmesine yönelik çalışmalar merak uyandırmaya devam etmektedir (6).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), insanlarda büyüme ve gelişmede önemli bir rol oynar. Bu faktör doğrudan IGF-1 reseptörünü (IGF-1R) aktive eder ve çeşitli hücre içi sinyal yollarını düzenler. Ayrıca IGF-1R'in diyabetik retinopati, yaşa bağlı maküler dejenerasyon, kardiyovasküler hastalık ve kanserler gibi sağlığı tehdit eden çeşitli hastalıklara ilişkili olduğu belirtilmiştir (7, 8). İnsanlarda aralıklı açlık uygulamasının IGF-1 üzerine etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcut olup, yakın zamanda yapılan bir çalışmada 30 günlük Ramazan orucunun bir grup erkek bireyde IGF-1 seviyelerini önemli oranda azalttığı tespit edilmiştir (9).

Mevcut hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen bulgulara dayanılarak, yetişkin yaşamında aralıklı açlık diyeti içeren yaşam tarzlarının, optimal sağlığın geliştirilmesi ve özellikle aşırı kilolu ve sedanter bireyler için birçok kronik hastalık riskini azaltmaya yönelik büyük bir potansiyele sahip olduğu sonucuna varılmıştır (10).

Aralıklı açlıkla ilgili yapılan birçok çalışmada aralıklı açlık uygulamasının insan sağlığı üzerine olumlu etkileri olduğu kanaatine varılmıştır ancak bu etkilerin ortaya çıkış mekanizmalarının aydınlatılması üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Aralıklı açlığın bazı hastalıkların tedavisi ve bazı hastalıklardan korunmak için tamamlayıcı bir yöntem olması halinde bu uygulama ile toplum sağlığına önemli katkılar sağlayacağı umulmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, aralıklı açlık uygulamasının, insülin direnci, glukoz intoleransı, obezite ve inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülen arjinaz-2 ile birlikte; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserle ilişkili olduğu belirtilen IGF-1 seviyeleri üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Açlık

En basit tanımıyla açlık, bir organizmanın kütle ve enerji girdilerinin kütle ve enerji gereksinimlerini karşılayamaması durumudur. Açlık, derecesine ya da endojen ve eksojen sebeplerden dolayı meydana gelme şekline göre ikiye ayrılmıştır.

Starvation: Açlık sonucu besin alma isteğine rağmen eksojen yani çevresel koşullar sebebiyle, irade dışında besin almaktan mahrum kalınması durumudur. Eksojen koşullar duruma göre değişiklik gösterebilir. Ancak yiyecekte yoksun bırakılma ile sonuçlanmıştır.

Fasting: Açlık hissi söz konusu iken ve besine ulaşılabilecek imkâna sahip olunmasına rağmen enerji ve zamanı başka faaliyetlere ayırarak yemek yemekten vazgeçilmesidir. Bu durumda endojen bir sebep söz konusudur. Besine ulaşım mümkün iken irade yoluyla yemek yeme için harcanacak vakit başka bir eyleme harcanmaktadır (11).

İnsanlar açlığı genelde zayıflamak için diyet veya açlık grevi ile ilişkilendirmektedir. Oysaki sürekli besin yoksunluğu çekme tehlikesiyle baş başa kalmış insan, besin gördüğünde istemsiz depolama ihtiyacı hissetmektedir. Bu tepkilerimizin bizim açlık fizyolojimizin temelini şekillendirdiğine inanılmaktadır. Ancak bir zamanlar hayatta kalmak için ortaya çıkan bu adaptasyonlar ve kültürel değişimlerin getirdiği hareketsiz yaşam günümüzde obezite, diyabet gibi birçok kronik hastalığın ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (12, 13).

Tam ve kısmi açlık fizyologlar tarafından eski zamanlardan beri ilgi çeken konulardan olmuştur. Yapılan ilk açlık çalışmalarında çoğunlukla vücut ağırlığında azalma, idrar atımı ve karaciğer glikojen depolarının tükenmesi sonucu oluşan keton cisimciklerinin kandaki artışı gibi parametreler incelenmiştir. İnsanlarla ilgili ilk bilimsel çalışmalar 1870-1890 yılları arasında gerçekleştirilirken, fareler ve ratlar üzerindeki ilk çalışmalar 1900-1930 yılları arasında gerçekleştirilmiştir.

Açlık üzerine yapılan ilk insan çalışmaları özellikle çok uzun süre açlık deneyimleri olan insanlar üzerinde yapılmıştır. Buna o dönemde bir nevi rekor kırmak amacıyla ve kendi isteğiyle aç kalmayı tercih eden kişilerin ortaya çıkması sebep olmuştur. Bu açlık profesyonelleri ya da diğer bir tanımla açlık artistleri diyebileceğimiz kişilerin 30, 40, 50 ve daha fazla gün aç kaldıkları görülmüştür. Yapılan çalışmalarda vücutta ilk kullanılan kaynağın karbonhidrat sonra ise sırayla yağ ve protein olduğu sonucuna varılmıştır. Açlığın süresinin çok uzaması durumunda vücut ağırlığının %60'ına varan dramatik azalışının yanında, lipid rezervleri tamamen tükenebileceği ve hatta vücut proteininin %30-50 oranında azalmasının memelileri ölüme götürebileceği belirtilmiştir. Bu nedenle, uzun süre aç kalma sırasında korunan az sayıda dokudan birinin merkezi sinir sistemi olduğu ancak cilt ve kas kütlelerinin yarıdan üçte birine kadar azaldığı gözlenmiştir.

İnsanlarda kısa süreli tam açlık ya da uzun süreli düşük kalorili beslenmenin tedavi edici olarak tanımlandığı 'terapötik açlık' ilk olarak diyabet tedavisinde kullanılmak üzere ortaya çıkmıştır ve 1913 yılından 1922 yılına kadar ilk insülin kullanımına kadar uygulanmıştır. Daha sonraları epilepsi gibi konvülsif bozuklukların tedavisi için önerilmiştir. 1915 yılında ise şişmanlık için olası bir tedavi biçimi olabileceği dile getirilmiştir. İlk denemelerde 3 ila 8 hafta arası aç kalan bireylerde laktik asidoz, kalp yetmezliği ya da 30 hafta sonrası yeniden beslenmenin ilk haftasında refeeding sendromuna bağlı ölümler bildirilmiştir. Bu sebeple düşük karbonhidrat ve yağ içeren, yüksek protein ve yağ içeren ya da vitamin ve mineral içeren sıvı protein alımıyla bilinen 'son şans diyeti' gibi çok düşük kalorili diyetler geliştirilmiştir. Son şans diyeti yine birkaç ölüm olayından sonra denetlenmiş ve ölümler sıvı protein ürünlerinin kullanımına bağlanmıştır. Günümüzden yaklaşık 20 sene önce ise Pierre Dukan tarafından 'Dukan diyeti' olarak revize edilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise sadece doku seviyesinde değil aynı zamanda önemli biyomoleküller üzerinde çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Açlık ve yeniden beslenmenin metabolizmasının altında yatan temel mekanizmaların ortaya çıkarılmasına yönelik çalışmalar tıp ve biyoloji bilimlerinin ilgisini çekmeye devam etmektedir (13).

2.2. Aralıklı Açlık Uygulamaları

Diyet kısıtlamaları genellikle vücut ağırlığının ve viseral yağ kütlesinin azaltılması amacıyla ilk tedavi olarak önerilmektedir. Kullanılan diyet kısıtlamalarının en yaygın ve geleneksel şekli kalori kısıtlamasıdır (14). Kalori kısıtlaması diyetleri genellikle enerji alımının günlük ihtiyacın %15-60 oranında azaltılmasını içermektedir (15).

Yetersiz beslenmeye varmayan kalori kısıtlaması uygulamasının vücut ağırlığında azalma sağladığı ve sağlıklı yaşam süresini uzattığı bilinmektedir. Fazla kilolu insanlarla yapılan çalışmalarda kısa süreli (6 ay) kalori kısıtlaması uygulamasının birçok kardiyovasküler hastalık risk faktörünü azalttığı, mitokondriyal fonksiyonlar ve insülin duyarlılığında önemli ölçüde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (16). Bu sebeple aşırı kilolu bireylerde kalori kısıtlamasının ağırlık kaybına ek olarak birçok yararlı etkiye sahip olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Ancak son yıllarda yapılan obezite ile ilgili klinik çalışmaların bulguları, insanların büyük bir çoğunluğunun günlük kalori kısıtlaması uygulamasının uzun süre sürdürülmesi konusunda zorluk yaşadığını göstermektedir (17). Birçok obez deneğin porsiyon boyutlarını yeterince tahmin edemediği bilinmektedir. Diyet dönemlerinde porsiyonları tahmin etme konusundaki yetersizlik aşırı gıda alımına neden olur ve bu da genel kilo kaybını engeller (18).

Kalori kısıtlamasının diğer bir dezavantajı da ağırlık kaybeden bireylerin diyetin başlamasından bir yıl sonra tekrar ağırlık kazanma eğiliminde olmalarıdır (19). Bu sebeple sürdürülebilir ve etkili enerji kısıtlama stratejileri geliştirilmesi zorunludur (20). Bu amaçla son yıllarda aralıklı açlık uygulamaları, geleneksel kalori kısıtlama diyetine göre alternatif olarak değerlendirilmeye başlanmış ve popülerlik kazanmıştır. Aralıklı açlık, ağırlık kaybı ve kardiyometabolik sağlık açısından kalori kısıtlama diyetiyle benzerlik göstermektedir (14).

Aralıklı açlık, sürekli olarak 12 saat veya daha uzun süren zaman dilimlerinde kalorinin hiç tüketilmediği ya da çok az tüketildiği çeşitli yeme biçimlerini tanımlayan bir yaklaşımdır (21).

Aralıklı açlık (IF), bir diyet değil, genel olarak kabul görmüş günlük beslenme düzenlerinin spesifik bir modifikasyonudur. Son zamanlarda hastalıkların önlenmesi ve uzun yaşam için umut verici bir farmakolojik olmayan strateji olarak tanımlanmaktadır. Aralıklı açlık uygulamasında, kalori kısıtlamasının aksine besin ve besin bileşimi miktarı değil; bunun yerine, yeme ve açlık zamanları arasında geçiş yapmak çok önemlidir. Aralıklı açlık, kalori kısıtlamasıyla kilo vermenin kolay yollarından biri gibi görünmektedir. Aralıklı açlık uygulamalarının kilit noktası, kalori kısıtlama rejimlerinden farklı olarak, beslenme günlerinde kalori alımı sınırlı olmamakla birlikte, uzun süreli açlık günlerinde besin tüketim oranının düşürülmesidir. Aralıklı açlık, kas kütesinin korunmasına eşlik ettiği sürece, kilo vermek için makul bir strateji olabilir. Ayrıca son zamanlardaki bulgular, IF'nin model organizmalardaki yaşam süresini uzatan etkilerini desteklemektedir. Aralıklı açlık ayrıca, hassas bir şekilde ayarlanmış iştah, doyumluk, uyku ve uyanıklık düzenlemesinde yer alan çoklu bileşiklerin seviyelerini değiştirerek sirkadiyen ritimleri geri kazanmada rol oynayabilir.

Tam bir IF döngüsü, besleme ve açlık aralıklarından oluşur. Bir beslenme aralığı boyunca, genellikle yenen yiyeceğin miktarına veya içeriğine ilişkin herhangi bir kısıtlama yoktur, dolayısıyla insülin seviyeleri yüksektir ve vücudun enerji kaynağı olarak yağ depoları kullanmasına gerek yoktur. Açlık aralığı, 8-12 saat sonra emilim durumu ile ilişkilidir. Bu süre zarfında insülin seviyeleri düşüktür ve yağ yakımını teşvik eder. Bu nedenle, IF uygulamasında, bir kişinin tüketilen gıdaların miktarını, bileşimini veya fiziksel aktivite seviyelerini değiştirmeden yağ kaybetmesi önerilmektedir (22).

Genel olarak IF, oksidatif hasarı ve inflamasyonu azaltan, enerji metabolizmasını optimize eden ve hücrel korumayı destekleyen adaptif hücrel tepkilerde rol oynar. Bununla birlikte, IF, kalori kısıtlamasına (CR) kıyasla daha faydalı bir strateji olabilir. Çünkü CR, besin eksikliğine yol açabilir. Oysa IF, sadece yeme sıklığını sınırlar. Aralıklı açlığın etkilerinin, en azından kısmen, açlık sırasında keton üretiminden kaynaklandığına dikkat edilmesigerekmektedir. İlginç bir şekilde IF, insanlarda kanser tedavisi sırasında kemoterapilerin neden olduğu yan etkileri hafifletir (23).

Orucun faydalı etkilerine sinir sistemi de aracılık etmektedir. Aralıklı açlığın temel avantajı, özellikle obezlerdeki yüksek uyumluluktur. Bununla birlikte, tüm vücut kompozisyonu değerlendirme yöntemlerinin güçlü yanları ve sınırlamaları vardır (24). Yaşlanmayı geciktirmek ve yaşa bağlı hastalıkların tedavisine yardımcı olmak için potansiyel bir yöntem olarak kullanıldığı durumda IF'nin yan etkileri oldukça azdır. Bununla birlikte, IF'nin, çocuklara, yaşlılara, hamile ve emziren kadınlara uygulanması sakıncalı olabilir, çünkü bu popülasyonlarda önemli riskler vardır. İnsanlarda, IF'nin sağlık / hastalık ve uzun ömürde uzun vadeli etkilerini inceleyen klinik çalışmalar sınırlıdır ve insanlarda farklı IF rejimlerinin metabolik etkilerine aracılık eden mekanizmalar hala belirsizliğini korumaktadır. IF'nin faydalı etkilerinden sorumlu olan mekanizmaların daha ileri analizleri, uygun metabolik değişiklikleri teşvik etmek, yaşa bağlı hastalıkları ve koşulları önlemek ve sağlıklı ömre ulaşmak için yeni terapötik stratejiler sağlayabilir. Üç temel aralıklı açlık uygulaması bulunmaktadır: tüm gün açlık uygulaması, alternatif gün açlık uygulaması ve zaman kısıtlı besleme uygulamaları. Bununla birlikte, bireylerin kendi gereksinimlerine ve tercihlerine göre kısıtlama yapmalarına olanak tanıyan bu uygulamaların birçok modifikasyonu da mevcuttur (22).

2.2.1. Tüm Gün Açlık Uygulaması

“Eat-Stop-Eat” rejimi olarak da bilinen IF'nin bu formu 24 saat boyunca yiyeceklerden periyodik olarak uzak durmayı içerir (haftada iki günden ayda bir güne kadar) (19). Tüm gün açlık uygulaması haftanın bir veya iki günü tam ya da modifiye açlık gerektiren bir yaklaşımdır (25).

2.2.2. Alternatif Gün Açlık Uygulaması

Alternatif gün açlık uygulaması aralıklı açlık uygulamaları içerisinde en çok incelenen formlarından biridir. Ayrıca ağırlık kaybı üzerinde etkili bir yaklaşımdır. Günlük enerji ihtiyacının %25' inin karşılandığı, bu öğünün öğle veya akşam olarak belirlendiği açlık günleri ile ‘*ad libitum*’ adı verilen yiyeceğin özelliği ve miktarı

bireyin isteğine bağı beslenme günleri arasında geçiş yapılan bir uygulama biçimidir (25, 26).

Alternatif gün açlık uygulamasının (ADF) modifiye bir açlık biçimi (bazı kalorik alımlara izin verildiğinden) ve bir kişinin zamanlamasına bağı olarak farklı açlık sürelerini içerebileceğinden söz etmek gerekir. Küçük bir öğün içeren modifiye açlık süresi makul bir şekilde 30 ila 40 saat arasında değişebilir. Örneğin, bir kişi son yemeğini pazartesi günü (1. günde beslenirken) gece yarısında ve ilk öğleden sonra (öğleden sonra 2. günde) öğlen 6'da tüketirse, süre 30 saat olacaktır. Ancak, pazartesi günü yapılan son öğün saat 17: 00'de yenilmişse ve çarşamba günü ilk öğlen saat 9'da yenilmişse, süre 40 saat olacaktır. Modifiye edilmiş açlık süresine bağı olarak, bu iki günlük oruç tutma programı arasında metabolizma ve sağlık belirteçlerinin değişikliklerinde farklılıklar olabilir (4).

Alternatif gün açlık uygulamasının bir diğer biçimi de alternatif gün modifiye açlık uygulaması (ADMF) olarak adlandırılmıştır. Alternatif gün modifiye açlık uygulamasında haftada 5 gün isteğe bağı beslenme gerçekleştirilirken, kalan 2 gün boyunca enerji dengesini korumak için kalori alımı normal seviyelerin sadece dörtte biri olacak şekilde sınırlandırılmıştır (22).

2.2.3. Zaman Kısıtlı Beslenme

Zaman kısıtlı beslenme (TRF), sirkadiyen ritimleri destekleyen, günlük beslenme ve açlık döngüsünü sürdürmeyi amaçlayan bir diyet müdahalesidir (27). Tipik olarak 12 ila 21 saat arasında değişen, her gün belirli bir süre aç kalmayı içermektedir (2). Zaman kısıtlı beslenme, kalori kısıtlamasını desteklemekte, aslında alışılmış diyet alımını sürdürmeyi ve sadece kalori alımının zamanlamasını kısıtlamaya teşvik etmektedir (5). Bu beslenme biçiminde, günlük kalorilerin her gün belirli bir saat içinde tüketileceği şekilde besin alımı zamanlamasının kısıtlanmasına sebep olur. Zaman kısıtlı beslenmenin faydalarının kalori açığına mı yoksa TRF'nin zaman kısıtlaması doğasına mı bağı olduğu açık değildir. Son bulgular, TRF'nin sirkadiyen saat ile doğru bir şekilde düzenlendiğinde, lipitlerin, karbonhidratların ve

proteinlerin metabolizmasını düzenlemekten sorumlu olan metabolik bir saatin senkronizasyonunu artırabileceği görüşünü desteklemektedir (28).

Gezegimizdeki yaşam formları, günün aydınlık / karanlık döngüsünün güçlü etkisi altında gelişmiştir. Işık ve karanlıktaki değişiklikler sıcaklık ve nem gibi diğer çevresel parametreler günlük ritimlere sebep olur. Besin mevcudiyetinde ve çevresel faktörlerde böyle öngörülebilir ve sağlam bir günlük ritim, organizmaların günlük değişiklikleri öngörmesini ve zindeliği optimize etmesini sağlamak için internal 24 saatlik bir iç zamanlama mekanizmasının veya sirkadiyen ritmin gelişmesine yol açmıştır. Bu 24 saatlik ritmin temel özelliği, uygun olduğunda yiyecek elde etme ve bu kaynakların bir kısmını günün geri kalanında (yani açlık süreci) zindelik ve canlılıktan ödün vermeden kullanmak üzere saklama yeteneğidir.

Kalori kısıtlamasında olduğu gibi günlük olarak enerji alımının azaltılması, açlık fizyolojisinin standart veya aşırı miktarlarda tüketilen zamandan daha erken tetiklenmesine ve daha uzun süre sürdürülmesine izin verebilir. Benzer şekilde, TRF'de olduğu gibi, kalori alımını azaltmaya yönelik fazla çaba harcamadan besin alımının zamanlamasını birkaç saatle sınırlamak da açlık fizyolojisini tetikleyebilir. Özetle, bu argümanlar açlık fizyolojisinin enerji kısıtlama veya zaman kısıtlama paradigmaları içindeki önemini vurgulamaktadır (29).

24 saat boyunca hem düzensiz yeme alışkanlıkları hem de uzun süre yeme sirkadiyen ritimleri bozabilir. Kronik sirkadiyen bozulma, obezite, hipertansiyon, insülin direnci, inflamasyon ve dislipidemi dahil olmak üzere metabolik sendrom bileşenleri için riski artırabilir. İnsanlarda yapılan gözlemsel çalışmalar, düzensiz yeme süreleri ile metabolik sendrom ve diğer kardiyometabolik hastalıklar için artmış risk arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (30).

Sirkadiyen ritim ve biyolojik saatin zaman kısıtlı beslenme ile olan ilişkisi araştırılmış ve günün saatine göre farklı TRF formları geliştirilmiştir. Araştırmalarda günün son öğünün akşam ile öğle yemeği arasına yerleştirildiği erken TRF, yemek zamanının günün ortasına yerleştirildiği gün ortası TRF ve besin alımının saat 16.00'dan sonra başladığı geç TRF şeklinde üç formu uygulanmıştır. Sirkadiyen ritimlerle uyum içinde yapılan kahvaltı ve akşam yemeğinde besin alımını ve açlığı

azalttığı, glisemik kontrolü, lipit seviyelerini iyileştirdiği ve ağırlık kaybına yardımcı olduğu gösterilmiştir (31, 32).

Tablo 2.1. Açlık süresine göre zaman kısıtlı beslenme çeşitleri (22).

16/8 TRF	16 saat açlık, ardından her gün 8 saat besleme ile karakterizedir.
12/12 TRF	12 saatlik bir açlık ve ardından 12 saatlik bir yeme süresinden oluşur.
20/4 TRF	20 saatlik bir açlık periyodu ve ardından her gün 4 saatlik bir yeme süresi ile karakterizedir. Gıda tüketimi günde 1-2 öğünle sınırlıdır.

2.2.4. Dini Oruçlar

Dini oruçlar öncelikle manevi amaçlar için yapılırken, aynı zamanda kişinin fiziksel sağlığını büyük ölçüde etkileme potansiyeline sahiptir. Bu sebeple, dini orucun sağlık üzerindeki etkileri son zamanlarda bilimsel araştırmaların konusu olmuştur ve araştırmaların çoğu son yirmi yılda gerçekleştirilmiştir. Bilimsel çalışmalarda kişilerin beslenmesinin ve sağlık ile ilgili sonuçların değerlendirildiği 3 oruç türü incelenmiştir (33).

2.2.4.1. Ramazan Orucu

Her yıl milyonlarca Müslüman, 28-30 gün süren kutsal Ramazan ayı boyunca güneşin doğuşundan (sahur) gün batımına (iftar) yemekten veya içmekten kaçınır. Ramazan orucu aralıklı açlık beslenme biçimine benzer. Her ikisi de beslenme dönemlerini ve açlık dönemleri içerir. Ramazan orucunda bu dönemlerin her biri ortalama 12 saat uzunluğundadır (1). İkisi arasındaki önemli fark, Ramazan orucunda açlık dönemlerinde sıvı alımının yasaklanması, ancak aralıklı açlık protokolünde izin verilmesidir (33).

Ramazan orucunda gün batımından sonra büyük bir öğün ve şafaktan önce hafif bir öğün tüketilmektedir (34). Müslümanlar Ramazan ayında yılın geri kalanına

göre daha fazla yiyecek tüketirler. Ayrıca Ramazan ayında şekerli yiyecek ve içecekler daha sık tüketilmektedir (33).

2.2.4.2. Yunan Ortodoks Orucu

Yunan Ortodoks Hristiyanları için üç temel oruç dönemi vardır. Yunan Ortodoks Hristiyanları, Doğu Bayramı olarak adlandırılan oruç süresince (40 gün), her gün süt ürünleri, yumurta ve etten uzak durmaktadırlar. Ayrıca, bu dönemde çarşamba ve cuma günleri balık ve zeytinyağından kaçınılmaktadır. Büyük Perhiz adı verilen süre (48 gün) boyunca, Göğe Çıkış adı verilen süre boyunca da (15 gün), süt ürünleri, yumurta ve etten uzak durmaktadırlar. Ayrıca, bu dönemde hafta içi zeytinyağı ve 6 Ağustos hariç her gün balıktan uzak durmaktadırlar. Yunan Ortodoks Hristiyanlarının oruç dönemlerinde beslenme profilleri büyük ölçüde ekmek, meyve, baklagiller, fındık, deniz ürünleri, salyangoz ve sebzelerden oluşmaktadır (35).

2.2.4.3. Daniel Orucu

Hristiyanlar tarafından uygulanan bir oruçtur. Daniel orucu belirli besinlerin isteğe bağlı şekilde alımını içermektedir. Ancak seçenekler meyveler, sebzeler, kepekli tahıllar, baklagiller, fındık, tohumlar ve yağ ile sınırlıdır. Bu oruç, sağlığı geliştirici özellikler verdiği bildirilen bir vegan diyetine benzemektedir. Yunan Ortodoks Hristiyan oruçlarında olduğu gibi, Daniel orucu da bir tür diyet kısıtlaması biçimi olarak görülebilir. Bununla birlikte, Yunan Ortodoks Hristiyan oruçlarından veya basit bir vejetaryen diyetinden farklı olarak, Daniel orucu çok daha katıdır. Bunun nedeni rafine gıdalar, beyaz un, koruyucular, katkı maddeleri, tatlandırıcılar, kafein ve alkolün yasak olmasından kaynaklanmaktadır (33).

2.3. Aralıklı Açlık Uygulamalarının Metabolizma Üzerine Etkileri

2.3.1. Aralıklı Açlık Uygulamalarının İnflamasyon ve Oksidatif Stres ile İlişkisi

İnflamasyonun, alzheimer, obezite, diyabet dahil olmak üzere birçok kronik hastalığın nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Aralıklı açlık uygulamalarının inflamasyonu azaltmaya nasıl yardımcı olabileceğini anlatan birkaç olası yol bulunmaktadır. Bu yollardan biri, IF otofajiyi aktive ederek vücudun eski veya hasarlı hücreleri yok etmesine yardımcı olmaktadır, böylece inflamasyonu azaltmaktadır. Besin alım sıklığında bir azalma, makrofajlarla tümör nekroz faktörünün üretimini azalmasına sebep olmaktadır. Bu durum inflamatuvar yanıtlarda bir düşüş olduğunu göstermektedir (22). Diğer bir yol ise, metabolizmanın şekeri yakıt olarak kullanmaması ketogeneze yol açmaktadır. Keton β -hidroksibutirat, bağışıklık sisteminin, artrit ve Alzheimer hastalığı gibi inflamatuvar bozukluklardan sorumlu olan kısmını bloke etmektedir (36).

Fazla kalori alımının, lipid peroksidasyonuna ve oksidatif olarak hasar görmüş proteinlerin birikmesine yol açtığı bilinmektedir. Bu durum oksidatif stres varlığının ana göstergelerindedir. Yemek sıklığındaki bir azalma, antioksidan enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonunu aktive ederken, süperoksit anyon radikallerinin üretimini azaltarak oksidatif stresi bastırmaktadır (37).

Aralıklı açlık uygulamaları antioksidan savunma mekanizmalarını, nörotrofik faktörleri (BDNF ve FGF2), protein şaperonları (HSP-70 ve GRP-78) tetiklemektedir ve proinflamatuvar sitokinlerin (TNF-a, IL-1b ve IL-6) seviyelerini azaltmaktadır (38). Bu sebeple uzun süreli IF uygulamalarının diyetlerini kalıcı olarak değiştirmeye istekli birçok hasta için mevcut tıbbi tedavilerini değiştirebileceği düşünülmektedir (10).

2.3.2. Aralıklı Açlık Diyetinin Metabolik Sendrom ile İlişkisi

Açlığın insanlarda metabolik sendromun birçok özelliğini tersine çevirebilme potansiyeline sahip olduğu belirtilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda açlığın, insülin duyarlılığını artırdığı, lipolizi uyardığı ve kan basıncını azalttığı bildirilmiştir (39).

Yaygın kalori kısıtlamasına kıyasla IF uygulamalarının vücut ağırlığını, bel çevresini, sistolik kan basıncını ve açlık plazma glukozunu yönetmede daha etkili bir seçenek olabileceği bildirilmiştir (40). Metabolik sendromlu yetişkinlerin Ramazan orucu tutmaları, günlük enerji alımının azalmasına, plazma glukoz seviyelerinin düşmesine ve insülin duyarlılığının artmasına sebep olmuştur (41).

Fazla kilolu kişilerle yapılan bir çalışmada haftanın iki günü olan açlık günlerinde 500-600 kalori tükettiklerinde 6 ay sonunda abdominal yağda azalma olduğu, kan basınçlarının düştüğü ve insülin duyarlılığında artma olduğu gösterilmiştir (20). Mekanik olarak, sık tekrarlanan uzun süreli açlık aralıkları, ektopik yağın tercihli olarak azaltılmasını destekleyebilmekte ve ayrıca sirkadiyen saat düzenlemesini etkileyebilmektedir (42).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, IF'nin ağırlık değişiminden bağımsız olarak glukoz metabolizmasını olumlu yönde etkileyebileceği gösterilmiştir (43).

2.3.3. Aralıklı Açlık Diyetinin Kanser ile İlişkisi

Aralıklı açlık hem kanseri önleme hem de tedavide uygulama potansiyeline sahiptir. Aralıklı açlık IGF-1, insülin ve glukoz seviyelerini düşürmenin yanı sıra IGF-1 bağlayıcı protein (IGFBP1) ve keton cisimlerin vücut seviyelerini artırma üzerindeki etkileri ile DNA hasarını ve karsinogenez azaltan koruyucu bir ortam oluşturabilmektedir (10).

Aralıklı açlık uygulamalarının kanserden korunma potansiyel mekanizması, apoptozun arttırılmasını ve anjiyogenezin inhibisyonunu içermektedir. Aralıklı açlık uygulamalarının antikanserojenik etkisini gösteren mekanizmalardan biri, sirtuin ailesi proteinlerinin metabolik düzenlemesi ile açıklanmaktadır. Sirtuinlerin ayrıca uzun ömür, stres yanıtı ve metabolizma ile de ilgili olduğu düşünülmektedir. Sirtuin-1 ve Sirtuin-3 yeme sıklığı azaldığında aktive edilmektedir ve bu durumda insülin yanıtı, antioksidan savunma ve glikolize olumlu cevap vermektedir. Bu şekilde sirtuinler, metabolizmanın modülasyonu yoluyla karsinogenez insidansını azaltarak hücrelerin

proliferatif kapasitesinin azalmasına sebep olmaktadır (44). Ayrıca kanser tedavilerinde uygulanan kemoterapi açlık ile kombine edildiğinde, standart bir diyet yaparken kemoterapi alan aynı kişilere kıyasla kemoterapinin bazı yan etkilerin azalmasına da sebep olduğu bildirilmiştir (23).

2.3.4. Aralıklı Açlık Diyetinin Kalp Sağlığı ile İlişkisi

Kalp atım hızı, kan basıncı, dolaşımdaki lipitler ve iskemik yaralanma gibi faktörlerin tümü bireyin kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunmaktadır. Uzun süreli IF'nin kalp hücrelerini iskemik hasara karşı koruyabileceği belirtilmiştir. Bu korumanın potansiyel mekanizmasının, kan basıncını ve insülin direncini azaltan bir hormon olan artmış adiponektin seviyeleri olduğu düşünülmektedir (45).

İnsanlarda kısa süreli alternatif gün açlık uygulamaları, kadınlarda dolaşımdaki yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) konsantrasyonlarında artışlara sebep olmakta iken, erkeklerde triaçilgliserol konsantrasyonunda bir azalma meydana getirmiştir (46). Aralıklı açlık uygulamasının 2 ay boyunca uygulanması istirahat kalp hızını, dolaşımdaki homosistein seviyesini, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserit (TG) konsantrasyonlarını azalttığı bildirilmiştir (47). 8 haftalık ADF'nin ardından, obez erkek ve kadınlarda hem LDL seviyesinde (%25 azalma) hem de TG seviyelerinde (%32 azalma) azalma yaşanmıştır. Bu 8 haftalık müdahale sonrasında sistolik kan basıncında da önemli düşüşler gözlenmiştir (48). Bu sebeple aralıklı açlığın, bazı kalp hastalıklarının tedavisi ve önlenmesi için yeni bir farmakolojik olmayan, terapötik müdahale olabileceği belirtilmiştir (22).

2.3.5. Aralıklı Açlık Diyetinin Beyin Fonksiyonları ile İlişkisi

Aralıklı açlığın, oksidatif stres seviyesini azaltabileceği ve bundan dolayı hücrel stres direncini artırarak beyin sağlığı için faydalı olabileceği düşünülmektedir. Model organizmalar üzerinde yapılan çalışmalar, IF'nin Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıklarının sonuçlarını iyileştiren nöroprotektif bir uygulama olduğunu göstermiştir (49). Aralıklı açlık uygulamaları karaciğer glikojen depolarının periyodik olarak tükenmesine ve yağ asitleriyle ilişkili ketonların

üretilmesine sebep olmaktadır. Keton β -hidroksibutirat, beyne ve nöronal mitokondriye taşınmaktadır. Burada asetil koenzim A ve adozin trifosfat (ATP) üretmek için kullanılmaktadır. Ayrıca beyin kaynaklı nörotrofik faktörün ekspresyonunu indükleyebilen ve böylece sinaptik plastisite ve hücrel stres direncini artırabilen nöronlarda bir sinyal molekülü olarak da görev görmektedir.

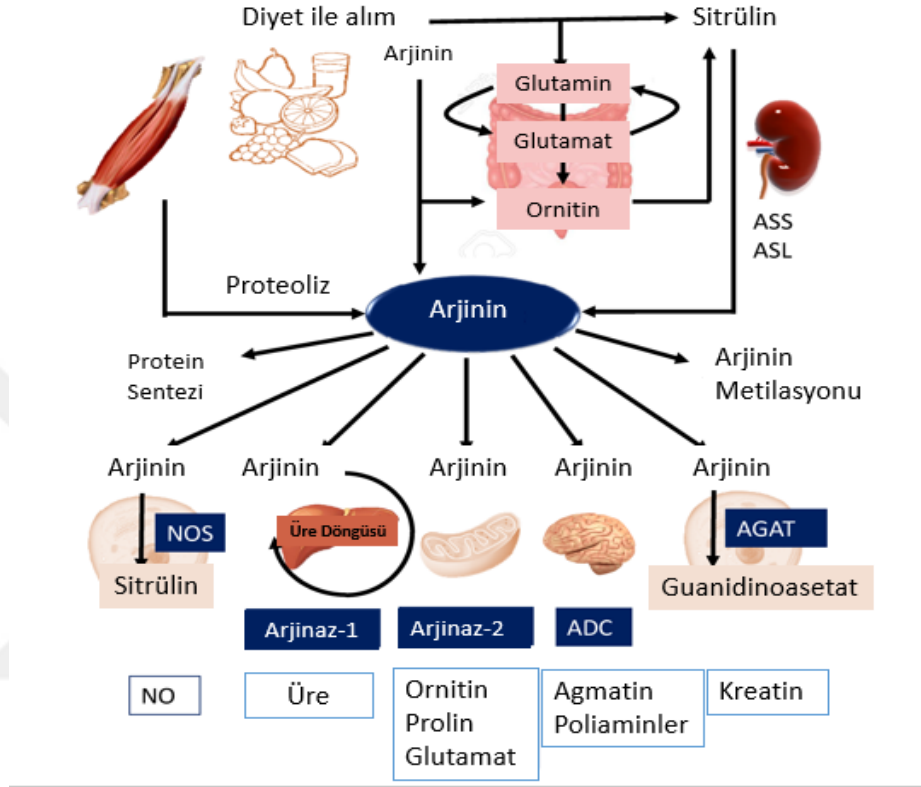
Açlık ve uzatılmış egzersiz sırasında, hücrel stres-tepki sinyal yolları etkinleştirilmekte ve otofaji uyarılırken, genel protein sentezi azaltılmaktadır. Nörojenez ve sinaptogenez sağlayan mitokondriyal biyogenez oluşmaktadır. Biliş ve motor performans artabilmekte ve inme, epilepsi, travmatik beyin ve omurilik yaralanması, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığında hayvan modellerinde nöronları disfonksiyon ve dejenerasyona karşı koruyabilmektedir. Aralıklı açlığın sağlıklı insanların ve nörolojik bir bozukluktan etkilenenlerin beynini etkileyip etkilemediği ve nasıl etkilediğini belirlemeye yönelik çalışmalara devam edilmektedir (21).

2.4. Arjinin

Arjinin “şartlı olarak esansiyel” bir amino asit olarak kabul edilmektedir. Bu da besinsel durumunun (esansiyel ve esansiyel olmayan) organizmanın sağlığına veya gelişimsel durumuna bağlı olduğu anlamına gelmektedir. İnsan vücudu arjinini *de novo* sentezleme yeteneğine sahiptir. Fakat arjinin talebi artarsa, endojen üretim yetersiz olabilmektedir. Bu nedenle, gelişim dönemlerinde veya hızlı büyüme ve hücrel devir sırasında, arjinin gereksinimleri önemli ölçüde artmakta ve eksojen arjinin tedariki gerekmektedir. Yetişkin bir insanda genellikle bazı fizyolojik stres durumlar (yanık, yaralanma, ince bağırsak ve böbrek hasarı gibi) haricinde esansiyel olmayan bir aminoasittir (50-52).

Arjininin insanlarda üç potansiyel kaynağı bulunmaktadır: Tüketilen proteinin bir bileşeni olarak diyet arjinin, endojen protein döngüsünden geri dönüştürülmüş arjinin ve arjinin *de novo*. Diyet arjinin çeşitli gıdalarda bulunur. En belirgin olarak tohumlar, kabuklu yemişler, deniz ürünleri ve etlerde bulunmaktadır (53). Endojen arjinin sentezi için iki yol bulunmaktadır. İlki endojen arjinin çoğunlukla sentezlendiği

ince bağırsak ve böbrek aksisi olarak bilinmektedir (44, 50). İkinci yol ise, sitrülinitrik oksit döngüsüdür. Sitrülin, arjinin öncülü olarak bilinmektedir ve epitel hücreler tarafından ince bağırsakta üretilip, arjinin üretimi için böbreğe taşınmaktadır. Bu yol teorik olarak açıklanmakta ancak şu anda tam olarak anlaşılmamaktadır (50, 54).



ASS: Argino-süksinat sentetaz, **ASL:** Arginosüksinat liyaz, **NO:** Nitrikoksit, **NOS:** Nitrikoksit sentaz, **ADC:** Arjinin dekarboksilaz, **AGAT:** Arjinin-glisin amidinotransferaz

Şekil 2.1. Arjinin biyosentezi ve metabolizması (55).

Arjinin karaciğer tarafından üretilebilmektedir ancak karaciğerdeki yüksek miktarlarda bulunan arjinaz enzimi arjinini hemen katabolize etmektedir. Bu nedenle karaciğerde net bir arjinin üretimi olmamaktadır (54). Arjinin yetişkinlerde 1.06 saatlik bir yarılanma ömrü ile çok hızlı bir döngüye sahiptir (57). Arjinin yıkımında esas olan metabolitler ise üre, ornitin, nitrik oksit, prolin, glutamat ve poliaminlerdir (56).

Nicel olarak arjinin yıkımının en önemli belirleyicileri arjinaz enzimidir (58). Memelilerde 2 tip arjinaz izozimi bulunmaktadır. Arjinaz-1, sitoplazmada bulunup,

karaciğerde eksprese edilmektedir. Üre döngüsünde önemli bir rol oynamaktadır. Arjinaz-2 ise, esas olarak mitokondride bulunmaktadır. Ekstrahepatik olarak tanımlanan nöronlar, böbrek, kas ve vasküler hücreler gibi dokularda daha düşük miktarlarda eksprese edilmektedir (59). Arjinazın düzenleyici fonksiyonları, nitrik oksit ve poliaminlerin biyosentezi ile hücre içinde bulunan arjinin ve sitrülün seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (60). Son yıllarda yapılan çalışmalarda arjinaz aktivitesinin birçok dokuda hücrel proliferasyon ve poliaminlerin senteziyle ilişkisi olduğu bildirilmiştir (56).

Nitrik oksit sentaz (NOS), farklı organlarda farklı rolleri olan 3 tip izoformu bulunan ve hayati öneme sahip bir enzimdir. Hücrel aktivitede çeşitli fonksiyonları bulunmaktadır (61). Nitrik oksit sentaz ve arjinaz ortak substratları olan arjinin için rekabet etmektedir. Arjinazın indüklenabilir nitrik oksit sentaz transkripsiyonunu baskılayabildiği ve endojen nitrik oksit inhibitörlerinin aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (62).

Hormonlar, sitokinler, diyet bileşimi ve endotoksinler gibi birçok faktör arjinin metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Arjinin ile taşıyıcı hücre rekabetine giren lizinin diyetle alım miktarı arjinin metabolizmasını etkilemektedir. Ayrıca glikokortikoidlerin enterosit ve hepatositlerde arjinaz ekspresyonunu artırarak arjinaz metabolizmasını desteklediği gösterilmiştir. Sitokinler arjinaz ekspresyonunu önemli ölçüde uyarabilmektedir. Endotoksinler ise hemen tüm hücrelerde nitrik oksit sentaz-2 üretimini indükleyebilmektedir (56, 63-65).

Çok yönlü bir aminoasit olan arjinin spermatogenez, fetal gelişim, yenidoğanın büyümesi, doku hasarı ve kronik metabolik hastalıklarda önemli bir rol oynamaktadır (51). Kardiyovasküler, nörolojik ve endokrinolojik fonksiyonlar üzerinde etkileri bildirilmiştir (50). Ayrıca son zamanlarda arjininin bağırsak mikrobiyotası ve sitokinler aracılığıyla bağırsak sağlığına katkıda bulunduğu, arjinin metabolitlerinin majör depresyon patogenezinde rol oynadığı, immün hücre metabolizmasında belirleyici olduğu belirtilmiştir (66-69).

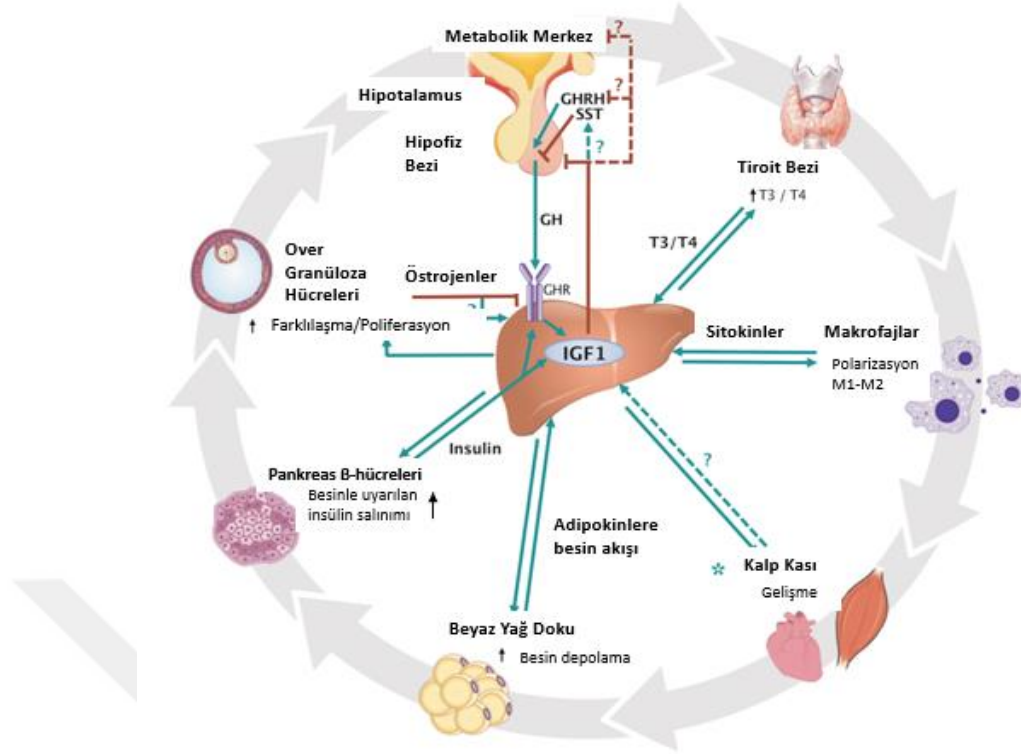
2.5. Aralıklı Açlık ve Arjinaz İlişkisi

Aralıklı açlık ve arjinaz enzimi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı kısıtlıdır. Yapılan bir çalışmada Ramazan orucu ile arjinaz seviyelerinde anlamlı olmasa da bir düşüş görüldüğü ve NOS seviyelerinin korunması için yararlı bir uygulama olabileceği görüşü savunulmuştur (69).

Diğer bir çalışmada ise açlık koşullarında hepatosite özgü arjinin metabolize edici bir enzim olan Arg2'nin ekspresyonunu artırdığı, artmış Arg2 enzim ekspresyonu sonucunda bazal termojenezin artmış olduğu belirtilmiştir. Bu durumun diyabetik fare modellerinin ağırlık artışı, insülin direnci, glukoz intoleransı, hepatik steatoz ve hepatik inflamasyondan koruduğu gösterilmiştir. Hepatosit Arg2'nin hepatik glukoz açlık tepkisinin kritik bir efektörü olduğu sonucuna varılmıştır ve obezite ve non-alkolik karaciğer yağlanması komplikasyonlarını hafifletmek için terapötik bir hedef olarak tanımlanmıştır(6).

2.6. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, 1970'lerde insülin benzeri özelliklere sahip olan ve somatik büyümeye aracılık eden bir büyüme hormonu faktörünün varlığının tanımlanmasıyla keşfedilmiştir (70, 71). Yapısal olarak IGF-1 70 aminoasitten oluşan ve insüline %40 oranında benzerlik gösteren bir polipeptittir (72). Normal ve patolojik büyümeye ve farklılaşma sürecinde çeşitli rollere sahip pleiotropik bir büyüme faktörüdür (7).



GH: Büyüme Hormonu, **GHR:** Büyüme Hormonu Reseptörü, **GHRH:** Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon, **SST:** Somatostatin

Şekil 2.2. IGF-1'in metabolik fonksiyonları (73).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, esas olarak karaciğerde sentezlenen (yaklaşık %90) ve büyüme hormonunun kontrolü altında periferik dokularda negatif bir geri besleme sistemiyle lokal olarak eksprese edilen anabolik bir hormondur (74, 75). Ayrıca yağ dokunun yaklaşık %10'u, kas dokunun yaklaşık %5'i IGF-1'e kaynak oluşturmaktadır. Kemik, dolaşımdaki insülin benzeri büyüme faktörlerine (IGF) çok küçük bir katkıda bulunmasına rağmen, diğer peptitlerin ve büyüme faktörlerinin bileşimine göre en zengin dokulardan biridir. Büyüme hormonu, karaciğerde üretilmiş IGF-1'in ana belirleyicisi olarak kabul edilmesine rağmen, iskelet ve serum IGF-1 arasındaki denge, gen mühendisliğinin yakın zamanda tanıtılmasıyla açıklığa kavuşturulmuştur (76).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 geni insan fetal bağ dokularında ve mezenkimal kökenli hücrelerde eksprese edilmektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin çoğu yerde bulunması, parakrin ve otokrin fonksiyonunun yanı sıra IGF-

1'in endokrin fonksiyonunu da desteklemektedir. Büyüme hormonu, karaciğer, kalp, akciğer ve pankreasta IGF-1 gen ekspresyonunun ana düzenleyicisi olup IGF-1'e transkripsiyon seviyesinde etki etmektedir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroit stimulan hormon (TSH), lüteinleştirici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH), ilgili hedef dokularda IGF-1'in parakrin üretimini uyarmaktadır. Büyüme hormonuna ek olarak, beslenme durumu da her yaşta IGF-1 üretiminin önemli bir düzenleyicisidir. Serum IGF-1 seviyelerinin korunması için kişinin günlük ortalama 1500 kalori enerji alımını sağlaması gerekmektedir. Eğer günlük kalori alımı 800 kalorinin altına düşerse büyüme hormonuna cevap verilmesi mümkün olmayacaktır. Bu nedenle IGF-1 yeterli protein ve enerji alımının iyi bir göstergesi olmaktadır. IGF-1 seviyeleri doğumdan önce düşük seviyelerdedir. Çocukluk döneminde ve ergenlik döneminde yüksek seviyelere yükselir (77, 78).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1' in biyolojik etkilerine spesifik bir protein tirozin kinaz enzimi olan insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü (IGF1R) aracılık eder. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1'in etkileri, dolaşımda ve hücre dışı sıvılarda ligandı taşıyan bağlayıcı proteinler (IGFBP) tarafından modüle edilmektedir (79, 80). İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein proteazları ise IGFBP'lere etki ederek IGF1R'lerinin aktivitesinin artmasına aracılık etmektedir (81). İnsülin benzeri büyüme faktörleri somatik büyümenin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve büyüme ve gelişmenin beslenmeyle uygun şekilde ilerlemesini sağlamaktadır (77).

Büyüme hormonu ve IGF-1, organizmanın ömrünü düzenleyen iyi korunmuş bir endokrin sistemdir (82). Büyüme hormonu/IGF-1 sinyali, gençlerde normal büyüme ve yetişkinlerde anabolik süreçlerin sürdürülmesi için bir gerekliliktir (74). Proliferasyonu uyarırken apoptozun önlenmesini sağlamaktadır (83).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 seviyeleri ergenlik döneminden sonra yaşa bağlı olarak giderek azalmaktadır. (77). 'Somatopause' olarak adlandırılan bu durumun yaşlılarda anabolik hormon eksikliğine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Somatopoz, vücut kompozisyonu ve metabolizmasındaki değişiklikler ile ilişkilendirilmektedir. Öncelikle kemik ile kasın kütesinin ve gücünün azalması, artmış yağ kütesi, dislipidemi, arteriyel hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve

bilişsel düşüş olarak kendini göstermektedir. Bu nedenle büyüme hormonu /IGF-1 ekseninin bozulmuş aktivitesi, yaşlanma ve hastalıkları karakterize eden çok sayıda metabolik, biyokimyasal ve fonksiyonel değişikliğin temeli olabilmektedir (84).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, merkezi sinir sisteminde de yaygın olarak eksprese edilmektedir. Ayrıca nöronal ve nöronal olmayan hücrelerin çoğalmasını, hayatta kalmasını ve farklılaşmasını desteklemektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 bu yönüyle güçlü bir nörotrofik faktör olarak tanımlanmıştır. Nöronları apoptozdan kurtarmaktadır. Nöronların büyümesini sağlamakta ve miyelin yapımını arttırmaktadır. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 sinyal yollarının kanser gelişiminde de kilit bir rolü vardır. Bu nedenle terapötik amaçlar için çalışmalar halen devam etmektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 sisteminin rolünü ve düzenlenmesini anlamak, temel ve klinik açıdan önemli olacaktır (79).

2.7. Açlık Diyetlerinin İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Üzerine Etkisi

Aralıklı açlık, kas ve karaciğer hücrelerinin insülin duyarlılığını artırmakta ve IGF-1 üretimini azaltmaktadır. İlerleyen yaşlarda azalmış IGF-1 seviyelerine rağmen artmış insülin, glukoz yaşlanma sürecini hızlandıran önemli bir faktördür (10). Üç veya daha fazla gün boyunca açlık, dolaşımdaki insülin ve glukozda %30 veya daha fazla azalmanın yanında insülin IGF-1 seviyelerinde hızlı bir düşüşe neden olmuştur (82).

İnsanlarda, beş günlük açlık IGF-1'de %60'ın üzerinde bir azalmaya ve IGF-1'e bağlanma proteinleri (IGFBP1) de 5 kat veya daha fazla bir artışa neden olmaktadır. Açlığın IGF-1 üzerindeki bu etkisi çoğunlukla protein kısıtlaması ve özellikle esansiyel amino asitlerin kısıtlanmasından dolayı olmakla birlikte, açlık sırasında insülin seviyelerindeki düşüş IGF-1'de azalmaya neden olduğu için kalori kısıtlaması ile desteklenmektedir (10).

Açlık, kanserin önlenmesi ve tedavisinde de olumlu etkilere sahip olabilir. Açlık kaynaklı glukoz, insülin ve IGF-1 seviyelerindeki ciddi orandaki azalmaya karaciğer ve böbrekler de dahil olmak üzere çok çeşitli doku ve organlarda hücre

ölümü ve atrofiler eşlik etmektedir. Yeniden beslenme döneminin başlamasıyla bu dokularda yüksek ölçüde hücre proliferasyon periyodu başlamaktadır (10, 85).

Açlıktan dolayı glukoz, IGF-1 seviyelerinin azalması ve IGFBP1 seviyelerinin artması kanser hücrelerinin ekstrem koşullara uyum yeteneklerini azaltarak tümörün önlenmesi için bir ortam oluşturmaktadır (85-87).

Sonuç olarak, IGF-1'in kanser riski, yaşlanma, diyabet ve sayısız bulaşıcı olmayan hastalıklarla güçlü ilişkisi bulunmaktadır (88, 89).



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı

Bu çalışma, aralıklı açlık uygulamalarından biri olan zaman kısıtlı beslenmenin insanlarda bazı biyokimyasal parametreler ile insülin direnci, glukoz intoleransı, obezite ve inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülen Arjinaz-2 ve diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserle ilişkili olduğu belirtilen IGF-1 seviyeleri üzerine etkilerini araştırmak amacıyla prospektif olarak yapılmıştır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklem

Çalışmaya herhangi bir kronik rahatsızlığı bulunmayan, 18-40 yaş aralığında, Vücut Kütle İndeksi (VKİ) 18-30 arasında değişen, 20 gönüllü dahil edilmiştir. Diyabet, hipertansiyon gibi kronik metabolik rahatsızlığı bulunan, sigara veya alkol kullanan kişiler ile gebelik ve emzicilik döneminde olan kadınlar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca zaman kısıtlı beslenme programı boyunca menstruasyon döngüsünde olan kadınlar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu çalışma, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 28.05.2019 tarihli (Karar No: 2019/05/07) onayı ile gerçekleştirilmiştir.

3.3. Yöntem

20 kişilik gönüllü grubuna 3 hafta boyunca günün 16 saati yiyecek ve içecek kısıtlamasından oluşan, günün geri kalan 8 saatinde ise yeme içme kısıtlamasının tamamen kaldırıldığı bir tür aralıklı açlık uygulaması olan zaman kısıtlı beslenme programı uygulandı. Sekiz saatlik kısıtlamanın kaldırıldığı dönemde kişilerin yiyecek-içecek seçimine ve miktarına müdahale edilmedi. Üç haftalık aralıklı açlık uygulaması sonrasında katılımcıların kısıtlama öncesindeki normal beslenme rejimine geçişi sağlandı. Katılımcıların aralıklı açlık uygulaması öncesi (AAÖ), aralıklı açlık uygulamasının hemen sonrası (AAS) ve orta dönem izlem (ODİ) sonrası (aralıklı açlık uygulamasının bitiminden 1 ay sonra) olmak üzere toplamda üç defa vücut ağırlıkları, vücut analiz ölçümleri ve kan örnekleri alındı.

3.4. Kan Örneklerinin Toplanması

Gönüllülerden çalışma boyunca toplamda üç defa 12 saatlik açlık sonrası venöz kanları alındı. Alınan kanlar biyokimya tüplerine aktarılarak 4000 RPM (RCF=1240xg)'de 15 dakika santrifüj edilip serumları çıkarıldı. Elde edilen serumlar eppendorf tüplerine konulup çalışma zamanına kadar -80°C'de muhafaza edildi.

3.5. Kullanılan Gereçler

ELISA okuyucu (Clariostar Plus Microplate Reader)

Etüv (JSR JSOF-100)

Biyokimya otoanalizörü (Roche Cobas C501)

Hormon otoanalizörü (Roche Cobas E601)

Santrifüj (Nüve NF400)

Ultra derin dondurucu (-80°C) (Thermo Fisher Scientific LLC)

Çok kanallı pipet (Thermo 30-300 µl)

Plastik tüp (Sarı kapaklı, jelli, vakumlu biyokimya tüpü)

Eppendorf tüp

Vücut analiz cihazı (Grundig PS 6610)

3.6. Analizler

Kan serumundan total kolesterol, HDL, LDL, AKŞ, trigliserit tayini biyokimya otoanalizöründe (Roche Cobas C501) gerçekleştirildi. Serum insülin seviyesi hormon otoanalizöründe (Roche Cobas E601) çalışıldı.

Vücut ağırlığı ve vücut yağ yüzdesi: Vücut Analiz Cihazı (Grundig PS 6610) kullanılarak ölçüldü.

Kan serumundan IGF-1 analizleri insan İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratuvarı, Katalog numarası E0103Hu) kullanılarak, arjinaz-2 analizleri ise insan arjinaz-2 ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratuvarı, Katalog numarası E4983Hu) kullanılarak ELISA (Double-antibody sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçüldü.

3.6.1. Serum IGF-1 Analizi

-80°C’de saklanan serum örnekleri ve tüm solüsyonlar kullanım öncesi oda sıcaklığına getirildi. Her bir standart kuyucuğuna 50 µl standart eklenirken, numune kuyucuklarına 40 µl serum ve 10 µl IGF-1 antikoru eklendi. Daha sonra 50 µl streptavidin-HRP eklenerek karıştırıldı. 60 dakika boyunca 37°C’de inkübe edildi. Her bir yıkama ortalama 1 dakika olmak üzere toplamda 5 defa en az 0.35 ml yıkama solüsyonu ile yıkandı. 50 µl substrat A solüsyonu ve 50 µl substrat B solüsyonu eklendi. Karanlık ortamda 10 dakika 37°C’de inkübe edildi. 50 µl durdurma solüsyonu eklenerek 10 dakika içinde ELISA okuyucu ile 450 nm dalga boyunda absorbanlar ölçüldü.

3.6.2. Serum Arjinaz-2 Analizi

-80°C’de muhafaza edilen serum örnekleri ve tüm solüsyonlar kullanım öncesi oda sıcaklığına getirildi. Her bir standart kuyucuğuna 50µl standart eklenirken, numune kuyucuklarına 40µl serum ve 10µl arjinaz-2 antikoru eklendi. Daha sonra 50µl streptavidin-HRP eklenerek karıştırıldı. 60 dakika boyunca 37°C’de inkübe edildi. Her bir yıkama ortalama 1 dakika olmak üzere toplamda 5 defa en az 0.35 ml yıkama solüsyonu ile yıkandı. 50 µl substrat A solüsyonu ve 50µl substrat B solüsyonu eklendi. Karanlık ortamda 10 dakika 37°C’de inkübe edildi. 50 µl durdurma solüsyonu eklenerek 10 dakika içinde ELISA okuyucu ile 450 nm dalga boyunda absorbanlar ölçüldü.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada değerlendirilen değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; normal dağılım gösteren parametreler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen parametreler için ortanca değerler olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren tekrarlı ölçümler için tekrarlayan varyans analizi, normal dağılım göstermeyen tekrarlı ölçümler için ise Freidmann testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalar için Wilcoxon testi ve Student-t testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi tayin etmek için ise

Pearson korelasyon katsayıları hesaplandı. Hesaplamalarda istatistiksel olarak anlamlılık seviyesi $p<0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Yaşları 20 ile 40 arasında değişen 20 gönüllüyü kapsayan bu çalışmada gönüllülerin yaş ortalaması 28.8 ± 5.26 idi. Gönüllerin %65'i kadın, %35'i erkek katılımcılardan oluşmaktaydı (13 kadın, 7 erkek).

Çalışmaya katılan gönüllülerin ağırlık ortalamaları AAÖ 70.04 ± 13.98 , AAS 69.48 ± 13.71 ve ODİ 70.12 ± 13.95 kg olarak ölçülmüştür. Ağırlık ortalamalarının AAÖ, AAS ve ODİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.1 ve Şekil 4.1). Katılımcıların vücut ağırlıkları incelendiğinde AAÖ ile AAS arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda bir azalma tespit edilirken ($p < 0.05$), AAS ile ODİ arasında ise anlamlı oranda bir artma tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Vücut yağ yüzde ortancaları AAÖ 21, AAS 20.95 ve ODİ 21.35 olarak ölçülmüştür. Vücut yağ yüzde ortancalarının AAÖ, AAS ve ODİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.2). Katılımcıların vücut yağ yüzdelerinde AAS ile ODİ arasında anlamlı oranda bir artma tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Serum total kolesterol seviyelerinin ortalamaları AAÖ 145.7 ± 36.41 , AAS 158.2 ± 42.22 ve ODİ 159.63 ± 34.12 mg/dl olarak ölçülmüştür. Serum total kolesterol seviyelerinin ortalamalarının AAÖ, AAS ve ODİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p < 0.05$) (Tablo 4.1 ve Şekil 4.3). İkili karşılaştırmalarda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Serum HDL seviyelerinin ortalamaları AAÖ 41.98 ± 9.27 , AAS 43.28 ± 11.53 ve ODİ 46.87 ± 9.96 mg/dl olarak ölçülmüştür. Serum HDL seviyelerinin ortalamalarının AAÖ, AAS ve ODİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.1 ve Şekil 4.4). İkili karşılaştırmalarda da yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Serum LDL seviyelerinin ortalamaları AAÖ 86.98 ± 32.02 , AAS 97.24 ± 35.15 ve ODİ 91.52 ± 28.96 mg/dl olarak ölçülmüştür. Serum LDL seviyelerinin ortalamalarının AAÖ, AAS ve ODİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.1 ve Şekil 4.5). İkili karşılaştırmalarda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Serum trigliserit seviyelerinin ortancaları AAÖ 82, AAS 85 ve ODİ 100 mg/dl olarak ölçülmüştür. Serum trigliserit seviyeleri ortancalarının AAÖ, AAS ve ODİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.6). İkili karşılaştırmalarda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Serum açlık kan şekeri (AKŞ) seviyelerinin ortalamaları AAÖ 73.9 ± 11.66 , AAS 78.7 ± 10.07 ve ODİ 80.83 ± 8.66 mg/dl olarak ölçülmüştür. Serum AKŞ seviyeleri ortalamalarının AAÖ, AAS ve ODİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.1 ve Şekil 4.7). Ancak ikili karşılaştırmalarda AAÖ ile ODİ arasında anlamlı oranda bir artma tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Serum açlık insülin seviyelerinin ortalamaları AAÖ 9.51 ± 5.91 , AAS 8.33 ± 4.94 ve ODİ 9.04 ± 4.57 μ IU/ml olarak ölçülmüştür. Serum açlık insülin seviyeleri ortalamalarının AAÖ, AAS ve ODİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.1 ve Şekil 4.8). İkili karşılaştırmalarda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Serum insülin direnci seviyelerinin (HOMA-IR) ortancaları AAÖ 1.30, AAS 1.37 ve ODİ 1.69 mmol/L olarak hesaplanmıştır. Serum HOMA-IR değerleri ortancalarının AAÖ, AAS ve ODİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.9). İkili karşılaştırmalarda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Serum arjinaz-2 seviyelerinin ortancaları AAÖ 8.27, AAS 11.8 ve ODİ 12.19 mU/ml olarak ölçülmüştür. Serum arjinaz-2 seviyeleri ortancalarının AAÖ, AAS ve ODİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.10). İkili karşılaştırmalarda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Serum IGF-1 seviyelerinin ortancaları AAÖ 13.60, AAS 15.94 ve ODİ 9.35 mU/ml olarak ölçülmüştür. Serum IGF-1 seviyeleri ortancalarının AAÖ, AAS ve ODİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.2 ve

Şekil 4.11). Katılımcıların IGF-1 seviyeleri incelendiğinde AAÖ ile AAS arasında anlamlı oranda bir artma ($p<0.01$), AAS ile ODİ arasında ise anlamlı oranda bir azalma tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Tablo 4.1. Katılımcıların tekrarlayan ölçümlerinde normal dağılım gösteren vücut ağırlıkları ile serum HDL, LDL, total kolesterol, AKŞ ve açlık insülin seviyeleri (Ortalama \pm Standart Sapma).

Parametreler	AAÖ	AAS	ODİ	<i>p</i>
Vücut Ağırlığı (Kg)	70.04 ^a \pm 13.98	69.48 ^b \pm 13.71	70.12 ^a \pm 13.95	0.031*
Total Kolesterol (mg/dl)	145.7 \pm 36.41	158.2 \pm 42.22	159.63 \pm 34.12	0.241
HDL (mg/dl)	41.98 \pm 9.27	43.28 \pm 11.53	46.87 \pm 9.96	0.140
LDL (mg/dl)	86.98 \pm 32.02	97.24 \pm 35.15	91.52 \pm 28.96	0.483
AKŞ (mg/dl)	73.9 \pm 11.66 ^a	78.7 \pm 10.07 ^{ab}	80.83 \pm 8.66 ^b	0.084
Açlık İnsülin (μ IU/ml)	9.51 \pm 5.91	8.33 \pm 4.94	9.04 \pm 4.57	0.801

* $p<0.05$

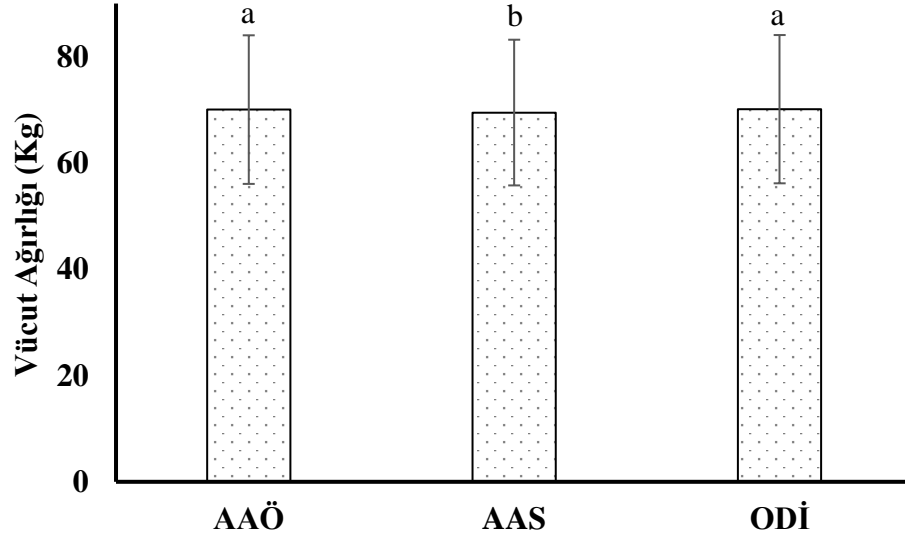
^{a,b}Farklı harflerde ölçümler arasındaki fark anlamlıdır.

Tablo 4.2. Katılımcıların tekrarlayan ölçümlerinde normal dağılım göstermeyen vücut yağ yüzdeleri ile serum trigliserit, HOMA-IR, arjinaz-2, IGF-1 seviyeleri (Ortanca).

Parametreler	AAÖ	AAS	ODİ	<i>p</i>
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	21 ^{ab}	20.95 ^a	21.35 ^b	0.037*
Trigliserit (mg/dl)	82	85	100	0.229
HOMA-IR (mmol/L)	1.30	1.37	1.69	0.678
Arg2 (mU/ml)	8.27	11.8	12.19	0.135
IGF-1 (mU/ml)	13.60 ^a	15.94 ^b	9.35 ^a	0.012*

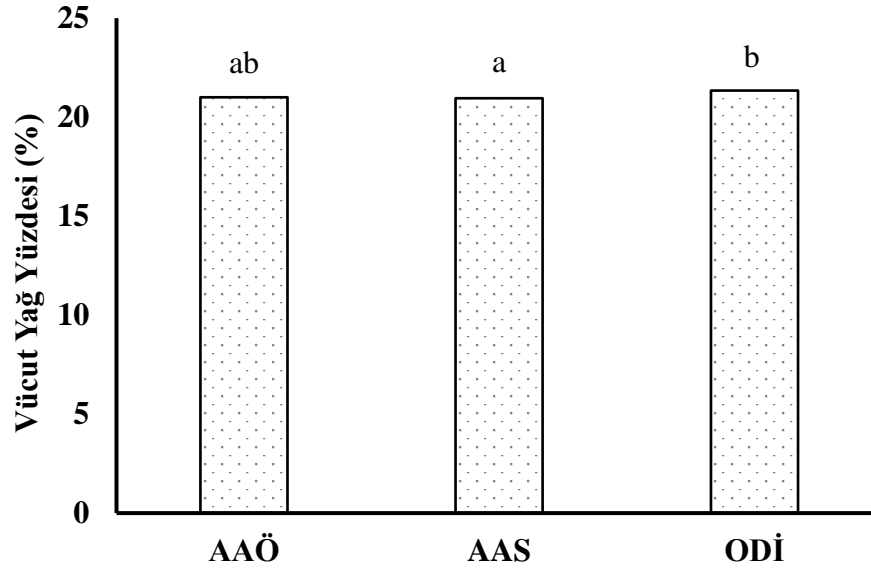
* $p<0.05$

^{a,b}Farklı harflerde ölçümler arasındaki fark anlamlıdır.



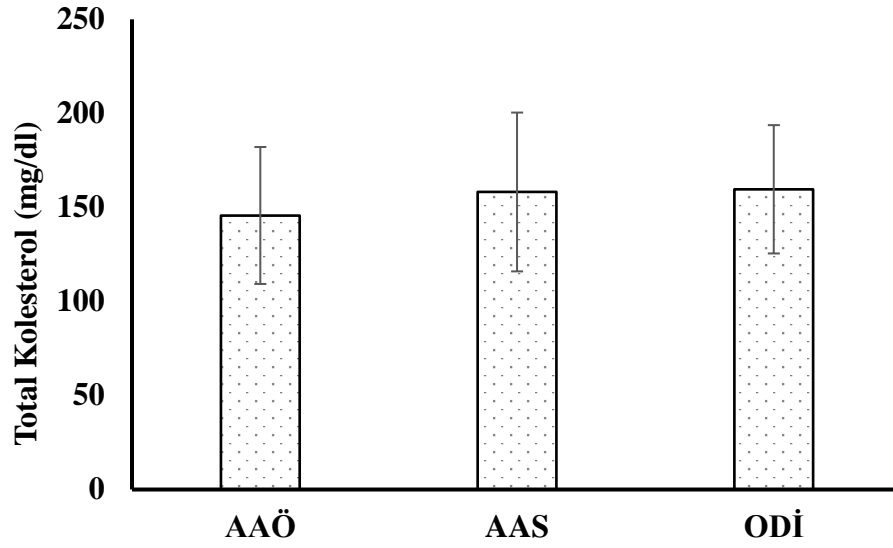
^{a,b}Farklı harflerde ölçümler arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

Şekil 4.1. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait vücut ağırlık ortalamalarının karşılaştırılması (Kg).

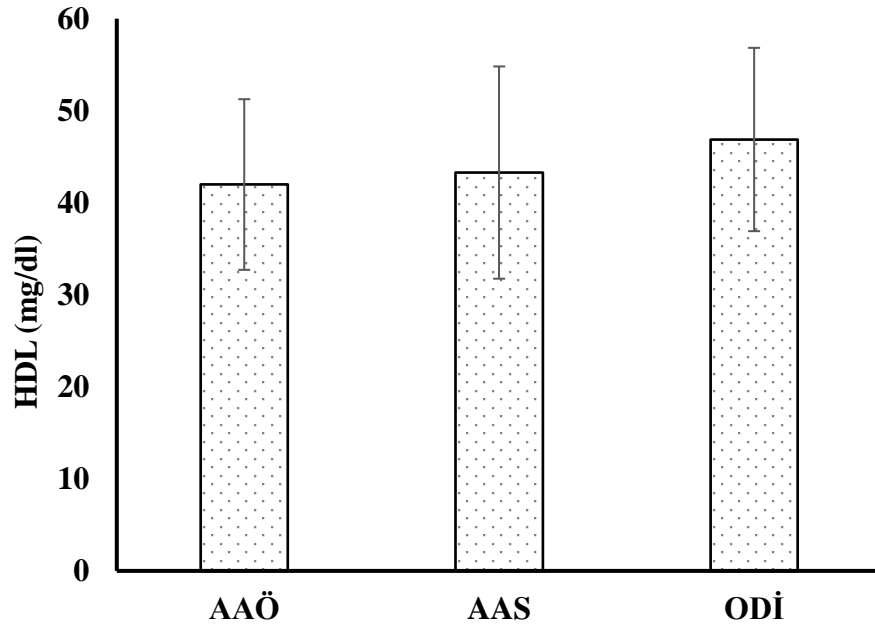


^{a,b}Farklı harflerde ölçümler arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

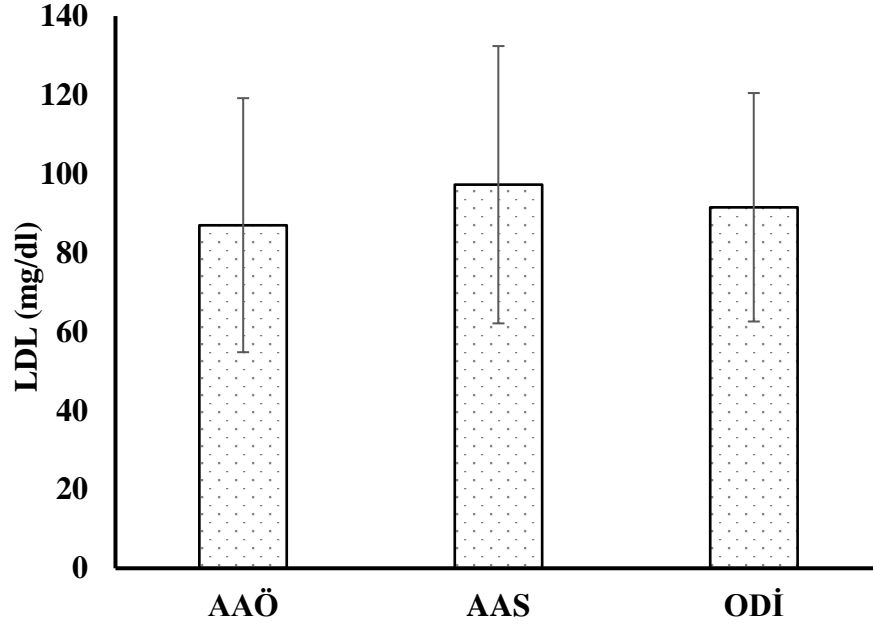
Şekil 4.2. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait vücut yağ yüzdelerinin karşılaştırılması (%).



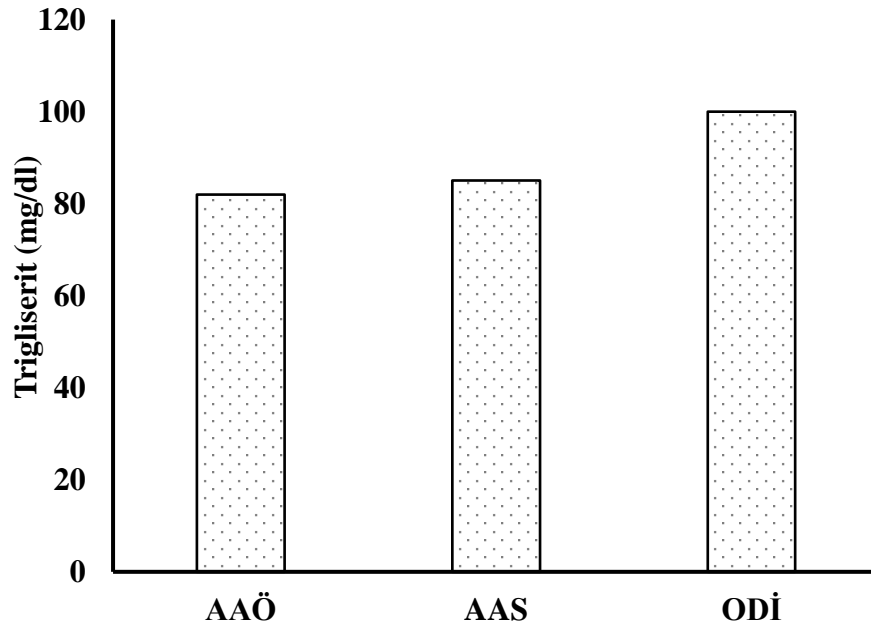
Şekil 4.3. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait serum total kolesterol seviyelerinin karşılaştırılması (mg/dl).



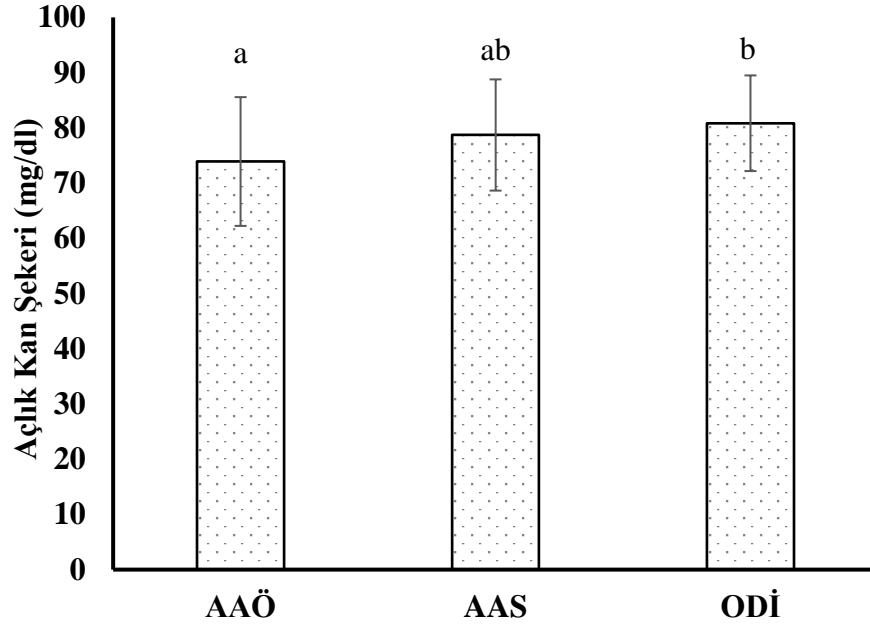
Şekil 4.4. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait serum HDL seviyelerinin karşılaştırılması (mg/dl).



Şekil 4.5. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait serum LDL seviyelerinin karşılaştırılması (mg/dl).

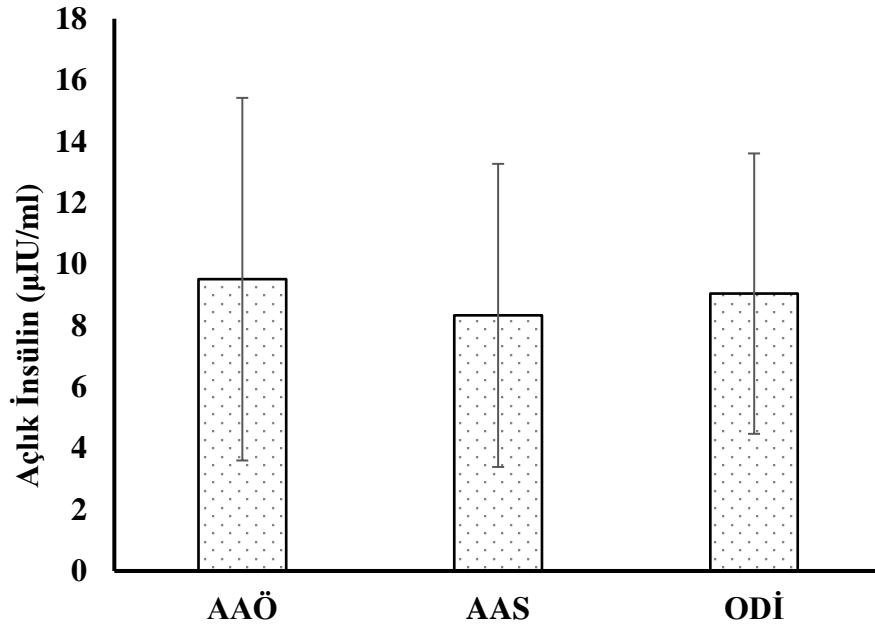


Şekil 4.6. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait serum trigliserit seviyelerinin karşılaştırılması (mg/dl).

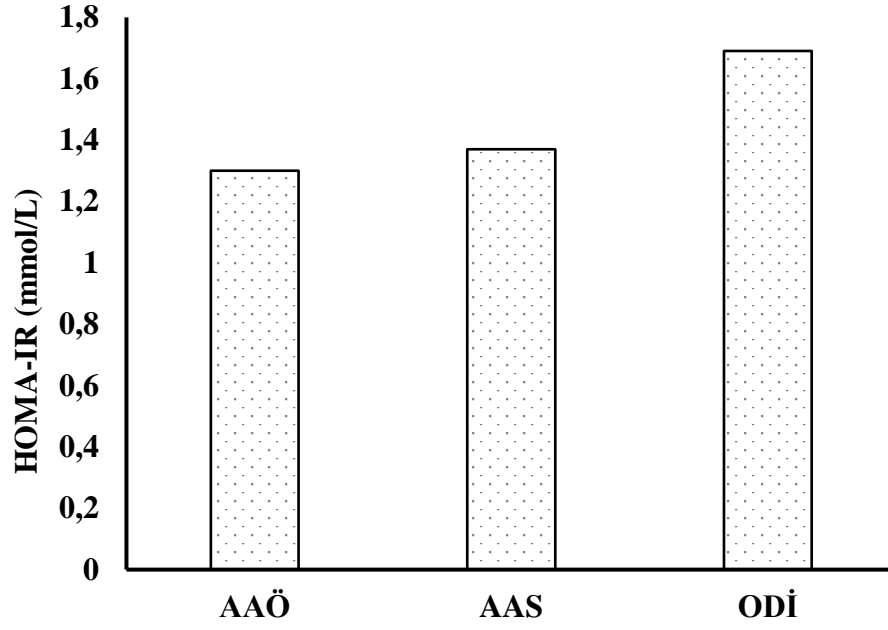


^{a,b}Farklı harflerde ölçümler arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

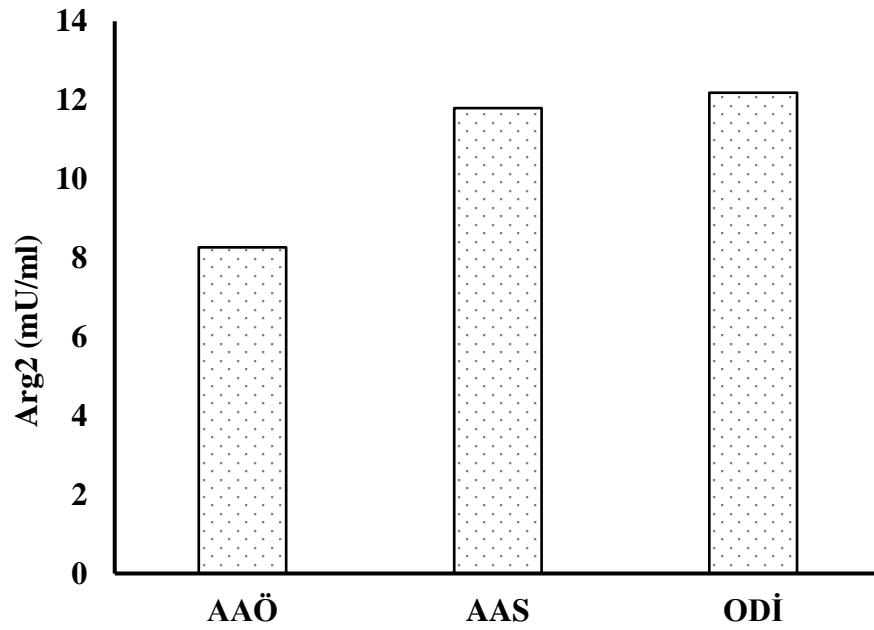
Şekil 4.7. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait serum AKŞ seviyelerinin karşılaştırılması(mg/dl).



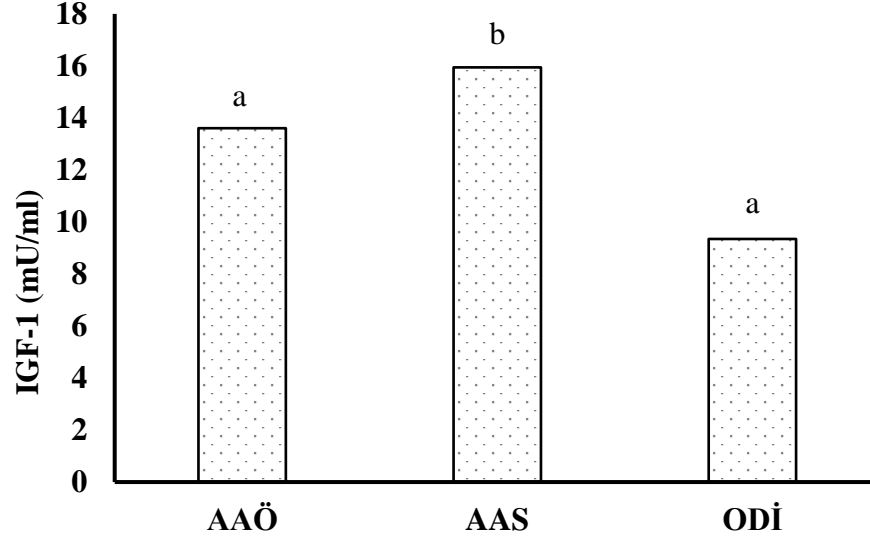
Şekil 4.8. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait serum açlık insülin seviyelerinin karşılaştırılması (µIU/ml).



Şekil 4.9. Aralıklı açlık öncesi, aralıklı açlık sonrası ve orta dönem izleme ait HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması (mmol/L).



Şekil 4.10. Aralıklı açlık öncesi (AAÖ), aralıklı açlık sonrası (AAS) ve orta dönem izleme (ODİ) ait serum arjinaz-2 seviyelerinin karşılaştırılması (mU/ml).



^{a,b}Farklı harflerde ölçümler arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

Şekil 4.11. Aralıklı açlık öncesi (AAÖ), aralıklı açlık sonrası (AAS) ve orta dönem izleme (ODİ) ait serum IGF-1 seviyelerinin karşılaştırılması (mU/ml).

Yapılan korelasyon testleri sonucunda AAÖ, AAS ve ODİ serum IGF-1 ve serum Arg2 arasında güçlü bir korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.01$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Arjinaz-2 ve IGF-1 korelasyon katsayıları.

	AAÖ Arg2	AAS Arg2	ODİArg2
AAÖ IGF-1	0.677*		
AAS IGF-1		0.771*	
ODİ IGF-1			0.826*

* $p<0.01$

5. TARTIŞMA

Açlık, insanlarda 4 saatten 3 haftaya kadar yiyecek ve içeceklerden yoksun kalmayı kapsamaktadır. Pratikte aralıklı açlık uygulamaları gastrointestinal travma gibi nedenlerle ameliyat öncesi ve sonrasında ya da bazı laboratuvar testlerinin öncesinde uygulanmaktadır. Aralıklı açlık uygulamaları ise kökenini dini ve manevi geleneklerden alan sınırlandırılmış bir beslenme dönemidir. Bu nedenle en çok incelenen IF uygulaması Ramazan orucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bir dini uygulama olmayan ADF ve TRF uygulamaları da son zamanlarda sıklıkla araştırmalara konu olmuştur.

Aralıklı açlık, klinik uygulamalarda belirli koşullar altında bir beslenme biçimi olarak tanıtılmış ve önemli ölçüde bir bilimsel değer kazanmıştır (90). Aralıklı açlık uygulamalarının ağırlık ve vücut yağının azalması ve buna bağlı olarak hastalıklardan korunma ve tedavi gibi konularda insan sağlığına olumlu etkileri yapılan birçok çalışmayla ortaya konmuştur. Aşırı enerji alımı, ağırlık artışı ve bunu takip eden yağ artışı ile birlikte birçok hastalık oluşumu ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Randomize kontrollü çalışmalar istemli ağırlık kaybının tip 2 diyabeti, tüm sebeplere bağlı mortaliteyi azalttığını, bilişsel ve fiziksel fonksiyonu artırdığını göstermektedir. İnsan klinik çalışmalarında CR ve ağırlık kaybının sağlığa faydaları kemirgenler ile yapılan çok sayıdaki çalışma ile desteklenmiştir (91). Ancak IF süresi, zamanı, şekli ile ilgili birçok farklı uygulamalar olup en etkin uygulama şeklinin hangisi olduğu veya IF uygulamasına bağlı olarak ortaya çıkan yararların hangi mekanizma üzerinden gerçekleştiği henüz netlik kazanmamıştır. Konu bu yönüyle bilim camiasında güncelliğini korumaktadır.

Bu çalışmada bir çeşit IF uygulaması olan TRF uygulayan 20 gönüllü yetişkinin bazı kan parametreleri ile ağırlık ve vücut yağ yüzdelere ait değerlerin uygulama öncesi, 3 haftalık uygulama sonrası ve uygulamadan 1 ay sonraki sonuçları karşılaştırılmıştır.

Vücut ağırlığının artışı metabolik sendrom adı verilen çeşitli anomaliler ile ilişkilidir. Metabolik sendromun en temel belirteci ise insülin direncidir. Bunun yanısıra dislipidemi, visseral depolarda yağ birikiminin artışı ve hipertansiyon metabolik sendrom belirteci sayılmaktadır (92). Günlük enerji alımının azaltılmasının

bir sonucu olan ağırlık kaybı bu metabolik risk faktörlerinin azaltılmasına yardımcı olmaktadır (93). Aralıklı açlık uygulamaları metabolik hastalık risklerini azaltmakta etkili bir yöntem olmasına karşın, bireylerin yaklaşık %20'si uygulamaya sadık kalmadığı görülmüştür (94). Bu sebeple IF'nin alternatif bir formu olan TRF geliştirilmiştir (95).

Zaman kısıtlı beslenmenin insanlarda vücut ağırlığı üzerindeki etkilerine yönelik günümüze kadar yapılmış 11 araştırmanın meta-analiz sonuçlarının değerlendirildiği yakın zamandaki bir derlemeye göre; TRF'nin ağırlık kaybı üzerine olan etkilerine ait sonuçlarda tutarlılık tespit edilmiştir. Ayrıca hem randomize hem de gözlemsel çalışma sonuçlarına göre ağırlık kaybında anlamlı olarak bir azalma olduğu belirtilmiştir (96). Örneğin; 12 ay boyunca yapılandırılmış herhangi bir egzersiz planı uygulamamış, VKİ<35 kg/m² (27±5), yaş ortalamaları 32 olan 16 sağlıklı erkekte (Deney n=8, Kontrol n=8) 4 haftalık Ramazan orucunun (18 saatlik açlık süresi içeren) vücut ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (97). Çalışmamızdan elde edilen veriler incelendiğinde AAÖ-AAS-ODİ vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu tespit edilmiştir. Üç haftalık TRF uygulama sonrası katılımcıların vücut ağırlıklarında literatürle uyumlu bir şekilde AAÖ ile AAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilirken, AAS ile ODİ arasında ise anlamlı oranda bir artma tespit edilmiştir.

Zaman kısıtlı beslenme uygulamasının vücut yağ kütesine etkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Yakın zamanda yapılan bir hayvan çalışmasında AIN93 ve yüksek yağlı diyet ile *ad libitum* beslenen fareler karşılaştırılmış, yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerin vücut yağ yüzdesinde anlamlı bir artış meydana geldiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada yüksek yağlı diyet ile beslenen farelere 12/12 ve 16/8 saatlik TRF uygulanmış ve zaman kısıtlı beslenme uygulanan farelerde vücut yağ kütesinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (98). Yine bir diğer çalışmada yüksek yağlı ve yüksek fruktoz içerikli *ad libitum* beslenen farelerin kronik 9 saatlik, 12 saatlik ve hafta içi TRF programına geçirilmesi durumunda her bir grupta vücut yağ kütlelerinde anlamlı bir azalma olduğu (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$) tespit edilmiştir. Çalışmada 12 haftalık TRF'den *ad libitum* beslenmeye geçirilen farelerin vücut yağ kütesinde tekrar anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (99). Çalışmamızın

TRF sonrası dönemdeki vücut yağ yüzdelerine ait veriler incelendiğinde literatürle uyumlu bir şekilde AAS ile ODİ arasında vücut yağ yüzdelerinde anlamlı bir artma meydana geldiği görülmüştür ($p<0.05$).

Yapılan bir insan çalışmasında obez insanlarda 12 haftalık 16/8 TRF uygulamasında vücut yağ kütlelerinde ve viseral yağ kütlelerinde zamana bağlı anlamlı olmayan bir azalma olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada vücut kas kütlelerinde de anlamlı bir değişiklik olmadığı belirtilirken, vücut ağırlığında ve enerji alımında anlamlı bir azalma olduğu belirtilmiştir (100). Çalışmamız üç haftalık bir TRF uygulaması olmasına rağmen elde edilen sonuçlar bu çalışmada olduğu gibi vücut yağ yüzdesinde AAÖ ile AAS arasındaki anlamlı olmayan azalma gözlenirken, vücut ağırlığında ise anlamlı bir azalma gerçekleşmiştir. Bir diğer çalışma günlük öğün sayısı üçten bire düşürülen (bir tür TRF biçimi olan 20/4 beslenme modeli) yaşları 40 ila 50 ve VKİ değerleri 18-25 arasında değişen sağlıklı kadın ve erkek bireylerin (10 kadın, 5 erkek) vücut yağ kütleleri ve vücut ağırlığında anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir (101). Literatürdeki hayvan ve insan çalışmaları incelendiğinde deneklerin beslenmeye ayırdıkları zaman kısıtlandıkça enerji alımının azalmasına bağlı olarak vücut ağırlığında ve vücut yağ kütlelerinde azalma meydana geldiği görülmektedir. Çalışmamızda kullandığımız 16/8 TRF modelinde AAÖ ile AAS bireylerin ağırlıklarında anlamlı azalma görülmesine rağmen, vücut yağ yüzdesindeki azalmanın anlamlı seviyede gerçekleşmemesi uygulamanın üç hafta ile sınırlandırılmış olmasına veya günlük kısıtlama süresinin yetersizliğine bağlı olarak gerçekleştiği düşünülmektedir.

Zaman kısıtlı beslenmenin AKŞ üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada kahvaltılı öğününü atlaması istenen bir grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında AKŞ seviyelerinde sabah saatlerinde değişim olmazken, akşam saatlerinde anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir (102). Aynı uygulama obez kişilerde gerçekleştirildiğinde yine AKŞ seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür (103). Non-alkolik karaciğer yağlanması olan hastalarda yapılan bir çalışmada Ramazan orucu sonrası AKŞ, insülin ve HOMA-IR seviyelerinde anlamlı bir azalma tespit edilirken, zayıf erkeklerde ise Ramazan orucu sonrası AKŞ, açlık insülin ve HOMA-IR seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir (104, 105). Tip 2 diyabet hastalarında Ramazan orucunun AKŞ seviyeleri üzerine etkisinin değerlendirildiği bir diğer

çalışmada IF yapan ve yapmayan gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (106). Sonuç olarak TRF'nin AKŞ, açlık insülin ve HOMA-IR üzerindeki etkisi sağlıklı ve hasta bireyler arasında değişiklik gösterirken, farklı hastalık türlerinde de birbirinden farklı sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Çalışmamızda AAÖ-AAS-ODİ dönemlerindeki açlık insülin, AKŞ, HOMA-IR değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Ancak AAÖ-ODİ arasında AKŞ seviyeleri açısından anlamlı artış tespit edilirken, HOMA-IR ve açlık insülin değerlerinde ise anlamlı olmayan bir artış tespit edilmiştir.

Zaman kısıtlı beslenme uygulamalarının lipid profilleri üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir meta-analizde total kolesterol, HDL, LDL, TG seviyelerinde anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (96). Ramazan orucunun metabolik sendromlu 55 erkek bireyin HDL seviyelerinde anlamlı bir artış gösterdiği belirtilirken, günlük öğün sayısının üçten bire düşürüldüğü bireylerde HDL ve LDL seviyelerinin anlamlı olarak arttığı belirtilmiştir (41, 101). Çalışmamızın sonuçları da bu bulguları destekler nitelikte olup HDL, LDL, TG ve total kolesterol seviyelerinde anlamlı olmasa da açlık uygulaması sonucunda bir artış gözlemlenmiştir.

Aralıklı açlık uygulamalarının insanlarda IGF-1 seviyeleri üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. İnsanlarda alternatif gün açlık uygulamasının plazma IGF-1 seviyeleri üzerine etkisini araştıran bir çalışmada 8 hafta boyunca haftada 24 saat kısıtlama uygulanan grupta IGF-1 seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı olmayan bir artma olduğu belirtilmiştir (107). Alternatif gün açlık uygulaması TRF gibi bir IF uygulaması olarak kabul edilirse de uygulama biçimi açısından oldukça farklıdır. Direnç egzersizi yapan 33 erkek katılımcı ile yapılan bir çalışmada ise TRF uygulamasının IGF-1 seviyelerinde anlamlı bir azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Çalışmada deney ve kontrol grubunun enerji ihtiyacı belirlenmiş ve her iki grubun katılımcılarının enerji ihtiyacının %100'ü karşılanmıştır. Sadece TRF grubunda 16 saatlik açlık uygulanmıştır (5). Adı geçen araştırma, TRF olarak çalışmamıza benzerlik gösterse de egzersiz ve enerji ihtiyacının tamamının planlı olarak karşılanması yönüyle çalışmamızdan ayrılmaktadır. Çünkü TRF diyetleri uygulayan kişilerde enerji alımında değişiklikler olması mümkündür (100). Özellikle kısıtlamanın olmadığı dönemlerde enerji ve protein alımındaki değişiklikler IGF-1 seviyelerini etkileyebilmektedir (10). Ayrıca direnç egzersizinde olduğu gibi iskelet

kasına kademeli aşırı yüklenmeler doku anabolizması ve protein sentezini doku gelişimi lehine değiştirir (108). Submaksimal egzersiz yapan 9 erkek katılımcı ile yapılan başka bir çalışmada ise Ramazan orucu enerji ve protein alımında anlamlı bir azalmaya sebep olurken, IGF-1 seviyeleri üzerine anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır (109). Yakın zamanda egzersiz yapmayan sağlıklı yetişkin erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada Ramazan orucunun enerji ve protein alımını ve IGF-1 seviyelerini önemli oranda azalttığı bildirmiştir (9). Bu sonuçlara göre egzersiz, enerji ve protein alımı IGF-1 seviyeleri üzerine önemli etkiler yapabilmektedir. Çalışmamızda AAÖ-AAS-ODİ dönemlerindeki serum IGF-1 seviyeleri karşılaştırıldığında ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. AAÖ ile AAS arasında anlamlı bir artma ($p<0.01$), AAS ile ODİ arasında ise anlamlı bir azalma ($p<0.05$) tespit edilmiştir. AAS IGF-1'deki artış özellikle gönüllülerin kısıtlamasız dönemdeki fazladan enerji ve protein alımına bağlanabilir. Nitekim yeterli seviyede enerji alındığı sürece en düşük seviyedeki protein alımının bile kandaki IGF-1 seviyesini arttırıcı etkisi olabilmektedir.

Aralıklı açlık uygulamasının insanlarda serum arjinaz-2 seviyeleri üzerine etkilerine ilişkin mevcut literatürde çok fazla bir bulguya rastlanmamıştır. Bir çalışmada Ramazan orucu tutan 44 erkek üniversite öğrencisinin serum arjinaz seviyelerinde anlamlı olmayan bir düşüş gözlenmiştir (69). Bir diğer çalışmada ise diyabetik fare modellerinde açlığın hepatik Arjinaz-2 ekspresyonu yoluyla bazal termojenezi artırdığı bildirilmiştir (6). Çalışmamızda insanlarda TRF uygulaması sonucunda serum arjinaz-2 seviyeleri üzerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Ancak AAÖ ile AAS arjinaz-2 seviyesinde anlamlı olmayan artma tespit edilmiştir. Ayrıca serum arjinaz-2 ve IGF-1 seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu korelasyon arjininin IGF-1'in sentezlenmesinde etkin bir rolü olduğunu destekleyen endoplazmik retikulumdaki yeni bir IGF-1 salgı kontrol sistemini tarif eden son çalışmalarla uyumludur (110, 111).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın amacı, aralıklı açlık uygulamasının, insülin direnci, glikoz intoleransı, obezite ve inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülen arjinaz-2 ile birlikte; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserle ilişkili olduğu belirtilen IGF-1 seviyeleri üzerine etkilerini araştırmaktır. Toplamda 20 gönüllü bireyle gerçekleştirilen çalışmada aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

- AAÖ, AAS ve ODİ vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu fark AAÖ ile AAS ve AAS ile ODİ değerlerindeki değişimden kaynaklanmıştır. Gönüllülerin AAÖ ile AAS vücut ağırlıkları azalma yönünde, AAS ile ODİ’de ise artma yönünde bir değişim göstermiştir.
- AAÖ, AAS ve ODİ vücut yağ yüzdeleri karşılaştırıldığında ortanca değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu fark AAS ile ODİ değerlerindeki değişimden kaynaklanmıştır.
- AAÖ, AAS ve ODİ serum IGF-1 ölçümleri karşılaştırıldığında ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu fark AAÖ ile AAS ve AAS ile ODİ değerlerindeki değişimden kaynaklanmıştır. Gönüllülerin AAÖ ile AAS serum IGF-1 seviyeleri artma yönünde, AAS ile ODİ’de ise azalma yönünde bir değişim göstermiştir.
- AAÖ, AAS ve ODİ serum total kolesterol, HDL, LDL, TG, AKŞ, açlık insülin, HOMA-IR ve arjinaz-2 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
- AAÖ, AAS ve ODİ IGF-1 ve arjinaz-2 arasında güçlü bir korelasyon tespit edilmiştir.

Bu bilgiler ışığında, bir aralıklı açlık türü olan zaman kısıtlı beslenmenin vücut ağırlığı ve vücut yağ yüzdesinin azaltılmasında etkili bir yöntem olduğu söylenebilir. Zaman kısıtlı beslenmenin bu yönüyle özellikle modern çağın hastalığı olarak görülen obezite ve metabolik sendrom gibi hastalıkların veya komplikasyonlarının tedavisinde

faydalı bir uygulama olabileceği düşünülmektedir. Ancak vücut ağırlığı ve vücut yağ yüzdesinin azaltılarak bu tür metabolik hastalıkların önlenmesi veya tedavisinde kalori kısıtlama diyetlerinin mi yoksa zaman kısıtlı beslenme modellerinin mi daha daha etkili olduğuna yönelik elimizde net veriler bulunmamaktadır. Bu konuda kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tip çalışmalar sayesinde, geleneksel kalori kısıtlama yöntemine alternatif olarak uygulanan zaman kısıtlamalı beslenme modellerinin etkinliği de ortaya konulabilir.

Çalışma sonuçlarına göre zaman kısıtlı beslenme ile serum IGF-1 arasında önemli bir ilişki bulunmuştur. Zaman kısıtlı beslenme sonucu serum IGF-1 seviyeleri artmaktadır. IGF-1 seviyelerindeki bu artışın, katılımcıların özellikle kısıtlamasız dönemde normalden daha fazla miktarda enerji ve protein tüketiminden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çalışmada katılımcıların zaman kısıtlı beslenme öncesinde program dışı olarak dört gün boyunca aralıklı açlık uygulaması yapmış olması da çalışma sonuçlarının değerlendirilmesini kısmen dahi olsa kısıtlamıştır. Zaman kısıtlı beslenme esnek ve yalnızca zaman odaklı bir beslenme modeli olduğu için katılımcıların diyetle aldıkları makro ve mikro besinlere müdahale edilmemektedir. Bu nedenle bireyler arasında besin gruplarından farklı miktar ve türlerde yararlanım olmaktadır. Bu farklılık çalışma sonuçlarını etkileyebilmektedir. IGF-1'deki bu artışın sebebinin belirlemede besin tüketim miktarları ve çeşitleri oldukça benzer olan veya besin tüketimlerinin kayıt altına alındığı kişiler ile daha hassas çalışmalar yürütülebilir. Ayrıca zaman kısıtlı beslenme modelinin büyüme hormonu ve GH/IGF-1 sistemine olan etkilerini gözlemlemek amacıyla GH, IGF1R, IGFBP'nin de incelendiği detaylı çalışmalar gerçekleştirilebilir. Bu tip çalışmalar ayrıca zaman kısıtlı beslenme modelinin etki mekanizmalarının aydınlatılmasına da katkı sağlayabilir.

Bu çalışma sağlıklı insanlarda zaman kısıtlı beslenmenin serum arjinaz-2 seviyeleri üzerine etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Zaman kısıtlı beslenme serum arjinaz-2 seviyelerini anlamlı olmayan bir oranda arttırmıştır. Bu etkinin daha net ortaya konulabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Aksungar FB, Eren A, Ure S, Teskin O, Ates G. Effects of intermittent fasting on serum lipid levels, coagulation status and plasma homocysteine levels, *Ann. Nutr. Metab.*, 2005, 49(2):77-82.
2. Patterson RE, Sears DD. Metabolic effects of intermittent fasting, *Annu. Rev. Nutr.*, 2017, 21(37):371-393.
3. Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, Hartman SJ, Natarajan L, Senger CM, Martínez ME, Villaseñor A, Sears DD, Marinac CR, Gallo LC. Intermittent Fasting and Human Metabolic Effects, *J. Acad. Nutr. Diet.*, 2015, 115(8): 1203–1212.
4. Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans, *Nutr. Rev.*, 2015, 73(10): 661-674.
5. Moro T, Tinsley G, Bianco A, Marcolin G, Pacelli QF, Battaglia G, Palma A, Gentil P, Neri M, Paoli A. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males, *J. Transl. Med.*, 2016, 14(1):290.
6. Zhang Y, Higgins CB, Fortune HM, Chen P, Stothard AI, Mayer AL, Swarts BM, DeBosch BJ. Hepatic arginase 2 (Arg2) is sufficient to convey the therapeutic metabolic effects of fasting, *Nat. Commun.*, 2019, 10(1): 1-16.
7. Baserga R, Hongo A, Rubini M, Prisco M, Valentinis B. The IGF-I receptor in cell growth, transformation and apoptosis, *Biochimica. Et. Biophysica. Acta.*, 1997, 1332:105–126.
8. LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts CT., Jr Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor, *Endocr. Rev.*, 1995, 16:143–163.

9. Rahbar AR, Safavi E, Rooholamini M, Jaafari F, Darvishi S, Rahbar A. Effects of Intermittent Fasting during Ramadan on Insulin-like Growth Factor-1, Interleukin 2, and Lipid Profile in Healthy Muslims, *Int. J. Prev. Med.*, 2019, 10(1): 7.
10. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications, *Cell Metab.*, 2014, 19(2):181-192.
11. McCue MD. Starvation physiology: reviewing the different strategies animals use to survive a common challenge, *Comparative Biochemistry and Physiology, Part A*, 2010, 156:1-18.
12. Chakravarthy MV, Booth FW. Eating, exercise, and “thrifty” genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases, *J. App. Physiol.*, 2004, 96:3-10.
13. McCue MD. *Comparative Physiology of Fasting, Starvation, and Food Limitation*, 1st ed. Berlin, Springer-Verlag Berlin and Heidelberg, 2012:1-25.
14. Fontana L. Calorie restriction and cardiometabolic health, *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2008, 15(1):3-9.
15. Varady KA. Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss?, *Obes. Rev.*, 2011, 12(7):593-601.
16. Redman LM, Ravussin E. Caloric restriction in humans: impact on physiological, psychological, and behavioral outcomes, *Antioxid. Redox Signal.*, 2011, 14(2):275-287.
17. Scheen AJ. The future of obesity: new drugs versus lifestyle interventions, *Expert. Opin. Investig. Drugs.*, 2008, 17(3):263-367.
18. Davis C, Curtis C, Tweed S, Patte K. Psychological factors associated with ratings of portion size: relevance to the risk profile for obesity, *Eat. Behav.*, 2007, 8(2):170-176.
19. Johnstone AM. Fasting - the ultimate diet?, *Obes. Rev.*, 2007, 8(3):211-222.

20. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, Cuzick J, Jebb SA, Martin B, Cutler RG, Son TG, Maudsley S, Carlson OD, Egan JM, Flyvbjerg A, Howell A. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women, *Int. J. Obes.*, 2011, 35(5):714-727.
21. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG, Leeuwenburgh C, Mattson MP. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting, *Obesity*, 2017, 26(2):254-268.
22. Rattan SIS, Barbagallo M, Le Bourg E. In: Lushchak O, Strilbyska O, Piskovatska V, Koliada A, Storey KB (eds). *Encyclopedia of Biomedical Gerontology*, 2nd ed. London, Academic Press, 2007:279-290.
23. Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Lee C, Longo VD. Fasting and cancer treatment in humans: a case series report, *Aging*, 2009, 1(12), 988–1007.
24. Aragon AA, Schoenfeld BJ, Wildman R, Kleiner S, VanDusseldorp T, Taylor L, Antonio J. International society of sports nutrition position stand: diets and body composition, *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 2017, 14(1):1-19.
25. Tinsley GM, Gann JG, La Bounty PM. Intermittent fasting programs and their effects on body composition, *Strength and Conditioning Journal*, 2017, 37(5): 60–71.
26. Varady KA, Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, Klempel MC, Barnosky A, Bhutani S. Determinants of weight loss success with alternate day fasting, *Obes. Res. Clin. Pract.*, 2016, 10(4):476-480.
27. Panda S. Circadian physiology of metabolism, *Science*, 2016, 354(6315):1008-1015.
28. McAllister MJ, Pigg BL, Renteria LI, Waldman HS. Time-restricted feeding improves markers of cardiometabolic health in physically active college-age men: a 4-week randomized pre-post pilot study, *Nutr. Res.*, 2020, 75:32-43.

29. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan, *Cell Metab.*, 2016, 23(6):1048-1059.
30. Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A, Lo H, Fakhouri S, Shoghi A, Wang X, Fleischer JG, Navlakha S, Panda S, Taub PR. Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome, *Cell Metab.*, 2020, 31(1):92-104.
31. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes, *Cell Metab.*, 2018, 27(6):1212-1221.
32. Jamshed H, Beyl RA, Della Manna DL, Yang ES, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans, *Nutrients*, 2019, 11(6):1-19.
33. Trepanowski JF, Bloomer RJ. The impact of religious fasting on human health, *Nutr. J.*, 2010, 9(81):1-9.
34. Ibrahim WH, Habib HM, Jarrar AH, Al Baz SA. Effect of ramadan fasting on markers of oxidative stress and serum biochemical markers of cellular damage in healthy subjects, *Ann. Nutr. Metab.*, 2008, 53(3-4):175-181.
35. Sarri KO, Tzanakis NE, Linardakis MK, Mamalakis GD, Kafatos AG. Effects of greek orthodox christian church fasting on serum lipids and obesity, *BMC Public Health*, 2003, 3(1):1-8.
36. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, D'Agostino D, Planavsky N, Lupfer C, Kanneganti TD, Kang S, Horvath TL, Fahmy TM, Crawford PA, Biragyn A, Alnemri E, Dixit VD. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease, *Nat. Med.*, 2015, 21(3):263-269.
37. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, Dixit VD, Mattson MP. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers

- of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma, *Free Radical Biology and Medicine*, 2007, 42(5):665–674.
38. Arumugam TV, Phillips TM, Cheng A, Morrell CH, Mattson MP, Wan R. Age and energy intake interact to modify cell stress pathways and stroke outcome, *Ann. Neurol.*, 2010, 67(1):41-52.
 39. Klempel MC, Kroeger CM, Varady KA. Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet, *Metabolism.*, 2013, 62(1):137-143.
 40. Parvaresh A, Razavi R, Yaghooblo K, Hassanzadeh A, Mohammadifard N, Abbasi B, Clark CCT. Modified alternate-day fasting vs. calorie restriction in the treatment of patients with metabolic syndrome: a randomized clinical trial, *Complement. Ther. Med.*, 2019, 47(1):1-19.
 41. Shariatpanahi ZV, Shariatpanahi MV, Shahbazi S, Hossaini A, Abadi A. Effect of ramadan fasting on some indices of insulin resistance and components of the metabolic syndrome in healthy male adults, *Br. J. Nutr.*, 2008, 100(1):147-151.
 42. Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism, *Proc. Nutr. Soc.*, 2017, 76(3):361-368.
 43. Anson RM, Guo Z, de Cabo R, Iyun T, Rios M, Hagepanos A, Ingram DK, Lane MA, Mattson MP. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2003, 13;100(10):6216-6220.
 44. Zhu Y, Yan Y, Gius DR, Vassilopoulos A. Metabolic regulation of sirtuins upon fasting and the implication for cancer, *Curr. Opin. Oncol.*, 2013, 25(6):630-636.
 45. Gotthardt JD, Verpeut JL, Yeomans BL, Yang JA, Yasrebi A, Roepke TA, Bello NT. Intermittent fasting promotes fat loss with lean mass retention, increased hypothalamic norepinephrine content, and increased neuropeptide y gene expression in diet-induced obese male mice, *Endocrinology*, 2016, 157(2):679-691.

46. Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, 81(1):69-73.
47. Kaya ST, Bozdoğan Ö. The effect of intermittent fasting and water restriction on myocardial ischemia/reperfusion-induced arrhythmia in rats, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2012, 42(2): 1482-1489.
48. Bhutani S1, Klempel MC, Berger RA, Varady KA. Improvements in coronary heart disease risk indicators by alternate-day fasting involve adipose tissue modulations, *Obesity*, 2010, 18(11):2152-2159.
49. Mattson MP. Energy intake, meal frequency, and health: a neurobiological perspective, *Annu. Rev. Nutr.*, 2005, 25(1):237-260.
50. Albaugh VL, Stewart MK, Barbul A. In: Watson RR (ed). *Nutrition and Functional Foods for Healthy Aging*, 1st ed. Cambridge, Academic Press, 2017:317-336.
51. Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Marc Rhoads J, Carey Satterfield M, Smith SB, Spencer TE, Yin Y. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease, *Amino Acids*, 2009, 37(1):153-68.
52. Jahani M, Noroznezhad F, Mansouri K. Arginine: Challenges and opportunities of this two-faced molecule in cancer therapy, *Biomed. Pharmacother.*, 2018, 102(1):594-601.
53. Ros E. Nuts and CVD, *Br. J. Nutr.*, 2015, 113(2):111-120.
54. Li P, Kim SW, Li X, Datta S, Pond WG, Wu G. Dietary supplementation with cholesterol and docosahexaenoic acid affects concentrations of amino acids in tissues of young pigs, *Amino Acids*, 2009, 37(4):709-716.
55. Hsu CN, Tain LY. Impact of arginine nutrition and metabolism during pregnancy on offspring outcomes, *Nutrients*, 2019, 11(7):1452.
56. Zou S, Wang X, Liu P, Ke C, Xu S. Arginine metabolism and deprivation in cancer therapy, *Biomed. Pharmacother.*, 2019, 118(1):1-11.

57. Wu G, Bazer FW, Cudd TA, Jobgen WS, Kim SW, Lassala A, Li P, Matis JH, Meininger CJ, Spencer TE. Pharmacokinetics and safety of arginine supplementation in animals, *J. Nutr.*, 2007, 137(6):1673-1680.
58. Morris SM. Arginine metabolism: boundaries of our knowledge, *J. Nutr.*, 2007, 137(6):1602-1609.
59. Li H, Meininger CJ, Hawker JR, Haynes TE, Kepka-Lenhart D, Mistry SK, Morris SM Jr, Wu G. Regulatory role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine, and proline syntheses in endothelial cells, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001, 280(1):75-82.
60. Morris SM. Regulation of enzymes of the urea cycle and arginine metabolism, *Annu. Rev. Nutr.*, 2002, 22(1):87-105.
61. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition, *Biochem. J.*, 2001, 357(3):593-615.
62. Durante W, Johnson FK, Johnson RA. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2007, 34(9): 906-911.
63. Flynn NE, Bird JG, Guthrie AS. Glucocorticoid regulation of amino acid and polyamine metabolism in the small intestine, *Amino Acids*, 2009, 37(1):123-129.
64. Shi W, Meininger CJ, Haynes TE, Hatakeyama K, Wu G. Regulation of tetrahydrobiopterin synthesis and bioavailability in endothelial cells, *Cell Biochem. Biophys.*, 2004, 41(3):415-434.
65. Wu G, Meininger CJ. Regulation of nitric oxide synthesis by dietary factors, *Annu. Rev. Nutr.*, 2002, 22(1):61-86.
66. Wu M, Xiao H, Shao F, Tan B, Hu S. Arginine accelerates intestinal health through cytokines and intestinal microbiota, *Int. Immunopharmacol.*, 2020, 81(1): 1-10.

67. Arıcıoğlu Ö, Halaris A, Arıcıoğlu F, Wild E, Piletz J. Altered plasma levels of arginine metabolites in depression, *Journal of Psychiatric Research*, 2019, 120(1):21-28.
68. Feldmeyer N, Wabnitz G, Leicht S, Luckner-Minden C, Schiller M, Franz T, Conradi R, Kropf P, Müller I, Ho AD, Samstag Y, Munder M. Arginine deficiency leads to impaired cofilin dephosphorylation in activated human T lymphocytes, *Int. Immunol.*, 2012, 24(5):303-313.
69. Shatanawi A, Gharaibeh AM, Gharaibeh MN. The Effect of Ramadan Fasting on Arginase Activity in Healthy Volunteers, *Fasebj.*, 2019, 33(1).
70. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton, *Endocr. Rev.*, 2008, 29(5): 535–559.
71. Werner H, Sarfstein R, LeRoith D, Bruchim I. Insulin-like growth factor 1 signaling axis meets p53 genome protection pathways, *Front. Oncol.*, 6(1):1-13.
72. Hill DJ. Relationships of insulin-like growth factors and their binding proteins to embryonic development, *Journal of Animal Science*, 1996, 74(2):85-93.
73. Kineman RD, Rio-Moreno M, Sarmiento-Cabral A. Understanding the tissue-specific roles of IGF1/IGF1R in regulating metabolism using the Cre/loxP system, *Journal of Molecular Endocrinology*, 2018, 61(1): 187-198.
74. Sherlock M, Toogood AA. Aging and the growth hormone/insulin like growth factor-I axis, *Pituitary*, 2007, 10(2):189-203.
75. Mirpuri E, García-Trevijano ER, Castilla-Cortazar I, Berasain C, Quiroga J, Rodriguez-Ortigosa C, Mato JM, Prieto J, Avila MA. Altered liver gene expression in CCl4-cirrhotic rats is partially normalized by insulin-like growth factor-I, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2002, 34(3):242-252.
76. Rosen CJ, Yakar S. In: Bilezikian JP, Clemens TL, Rosen CJ, Martin TJ (eds). *Principles of Bone Biology*, 4th ed. San Diego, Academic Press, 2019: 985-1015.

77. Bonert VS, Melmed S. In: Melmed S (ed). *Pituitary*, 4th ed. San Diego, Academic Press, 2017, 85-127.
78. Beaune B, Blone S, Fellmann N, Bedu M, Coudert J. Serum insulin like growth factor-I and physical performance in prepubertal Bolivian girls of a high and low socio-economic status, *Eur. J. Appl. Physiol.*, 1997, 76(1):98-102.
79. Bentov I, Werner H. In: Kastin A (ed). *Handbook of Biologically Active Peptides*, 1st ed. San Diego, Elsevier Press, 2006:1385–92.
80. McKern NM, Lawrence MC, Streltsov VA, Lou MZ, Adams TE, Lovrecz GO, Elleman TC, Richards KM, Bentley JD, Pilling PA, Hoyne PA, Cartledge KA, Pham TM, Lewis JL, Sankovich SE, Stoichevska V, Da Silva E, Robinson CP, Frenkel MJ, Sparrow LG, Fernley RT, Epa VC, Ward CW. Structure of the insulin receptor ectodomain reveals a folded-over conformation, *Nature*, 2006, 443(7108):218-221.
81. Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway, *Science*, 2002, 296(5573):1655-1657.
82. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span--from yeast to humans, *Science*, 2010, 328(5976):321-326.
83. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia, *Nat. Rev. Cancer.*, 2004, 4(7):505-518.
84. Rahmani J, Kord Varkaneh H, Clark C, Zand H, Bawadi H, Ryan PM, Fatahi S, Zhang Y. The influence of fasting and energy restricting diets on IGF-1 levels in humans: a systematic review and meta-analysis, *Ageing Res. Rev.*, 2019, 53:1-8.
85. Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, Pistoia V, Wei M, Hwang S, Merlino A, Emionite L, de Cabo R, Longo VD. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy, *Sci. Transl. Med.*, 2012, 4(124):124-127.
86. Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, Wei M, Madia F, Cheng CW, Hwang D, Martin-Montalvo A, Saavedra J, Ingles S, de Cabo R,

- Cohen P, Longo VD. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans, *Sci. Transl. Med.*, 2011, 3(70):70-83.
87. Lee C, Safdie FM, Raffaghello L, Wei M, Madia F, Parrella E, Hwang D, Cohen P, Bianchi G, Longo VD. Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index, *Cancer Res.*, 2010, 70(4):1564-1572.
88. Hursting SD, Digiiovanni J, Dannenberg AJ, Azrad M, Leroith D, Demark-Wahnefried W, Kakarala M, Brodie A, Berger NA. Obesity, energy balance, and cancer: new opportunities for prevention, *Cancer Prev. Res.*, 2012, 5(11):1260-1272.
89. Wei T, Ye P, Peng X, Wu LL, Yu GY. Circulating adiponectin levels in various malignancies: an updated meta-analysis of 107 studies, *Oncotarget*, 2016, 7(30):48671-48691.
90. Santos HO, Macedo RCO. Impact of intermittent fasting on the lipid profile: assessment associated with diet and weight loss, *Clinical Nutrition ESPEN*, 2018, 24:14-21.
91. Dulloo AG, Montani JP. Body composition, inflammation and thermogenesis in pathways to obesity and the metabolic syndrome: an overview, *Obes. Rev.*, 2012, 13(2):1-5.
92. Harvie M, Howell A. Potential benefits and harms of intermittent energy restriction and intermittent fasting amongst obese, overweight and normal weight subjects—a narrative review of human and animal evidence, *Behav. Sci.*, 2017, 7(1):4.
93. Prasad H, Ryan DA, Celzo MF, Stapleton D. Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications, *Postgrad. Med.*, 2012, 124:21-30.

94. Varady KA, Bhutani S, Church EC, Klempel M. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009, 90:1138–1143.
95. Rothschild J, Hoddy KK, Jambazian P, Varady KA. Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies, *Nutrition Reviews*, 2014, 72(5): 308-318.
96. Marianna P, Iolanda C, Andrea E, Valentina P, Ilaria G, Giovannino C, Simona B. Effects of time-restricted feeding on body weight and metabolism. Asystematic review and meta-analysis, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2020, 21:17-33.
97. Alsubheen S, Ismail M, Baker A, Blair J, Adebayo A, Kelly L, Chandurkar V, Cheema S, Joanisse DR, Basset FA. The effects of diurnal Ramadan fasting on energy expenditure and substrate oxidation in healthy men, *British Journal of Nutrition*, 2017, 118(12): 1023-1030.
98. Sundaram S, Yan L. Time-restricted feeding reduces adiposity in mice fed a high-fat diet, *Nutrition Research*, 2016, 36(6): 603-611.
99. Chaix A, Zarrinpar A, Miu P, Panda S. Time-Restricted Feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges, *Cell Metab.*, 2014, 20(6): 991-1005.
100. Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, Song J, Kroeger CM, Trepanowski JP, Panda S, Varady KA. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: a pilot study, *Nutrition and Healthy Aging*, 2018, 4(4): 345-353.
101. Stote KS, Baer DJ, Spears K, Paul DR, Harris GK, Rumpler WV, Strycula P, Najjar SS, Ferrucci L, Ingram DK, Longo DL, Mattson MP. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, 85(4):981-988.

102. Betts JA, Richardson JD, Chowdhury EA, Holman GD, Tsintzas K, Thompson D. The causal role of breakfast in energy balance and health: a randomized controlled trial in lean adults, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2014, 100(2): 539-547.
103. Chowdhury EA, Richardson JD, Holman GD, Tsintzas K, Thompson D, Betts JA. The causal role of breakfast in energy balance and health: a randomized controlled trial in obese adults, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2016, 103(3): 747-756.
104. Aliasghari F, Izadi A, Gargari BP, Ebrahimi S. The effects of ramadan fasting on body composition, blood pressure, glucose metabolism, and markers of inflammation in nafld patients: an observational trial, *J. Am. Coll. Nutr.*, 2017, 36(8):640-645.
105. Harder-Lauridsen NM, Rosenberg A, Benatti FB, Damm JA, Thomsen J, Mortensen EL, Pedersen BK, Krogh-Madsen R. Ramadan model of intermittent fasting for 28 d had no major effect on body composition, glucose metabolism, or cognitive functions in healthy lean men, *Nutrition*, 2017, 37: 92-103.
106. Karatoprak C, Yolbaş S, Çakırca M, Çınar A, Zorlu M, Kısaç M, Çıkrıkçıoğlu MA, Erkoç R, Taşan E. The effects of long term fasting in ramadan on glucose regulation in type 2 diabetes mellitus, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2013, 17(18):2512-2516.
107. Kessler CS, Stange R, Schlenkermann M, Jeitler M, Michalsen A, Selle A, Raucci F, Steckhan N. A nonrandomized controlled clinical pilot trial on 8 wk of intermittent fasting (24 h/wk), *Nutrition*, 2018, 46:143-152.
108. Anderson LJ, Tamayose JM, Garcia JM. Use of growth hormone, IGF-I, and insulin for anabolic purpose: pharmacological basis, methods of detection, and adverse effects, *Mol. Cell Endocrinol.*, 2017, 464:65-74.
109. Bouhlel E, Zaouali M, Miled A, Tabka Z, Bigard X, Shephard R. Ramadan fasting and the gh/igf-1 axis of trained men during submaximal exercise, *Ann. Nutr. Metab.*, 2008, 52:261-266.

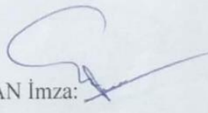
110. Tsugawa Y, Handa H, Imai T. Arginine induces IGF-1 secretion from the endoplasmic reticulum, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 514(4): 1128-1132.
111. Oh HS, Oh SK, Lee JS, Wu C, Lee SJ. Effects of L-arginine on growth hormone and insulin-like growthfactor 1, *Food Sci. Biotechnol.*, 2017, 26(6):1749–1754.



8. EKLER

EK-1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Aralıklı Açlık Uygulamasının Serum Arginaz-2 Ve IGF-1 Seviyeleri Üzerine Etkisi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2019/56			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara YBÜ Yenimahalle Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Yeni Batı Mh. 2026 Cd. Batıkent/Yenimahalle/ANKARA			
	TELEFON	0312 587 20 67			
	FAKS	0312 587 20 68			
	E-POSTA	yenimahalleeah.etikkurul@gmail.com			
BAŐVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŐTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	
	ULUŐAL	<input type="checkbox"/>	ULUŐLARARASI	<input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Seyfullah Oktay ARSLAN İmza: 

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2. Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Betül SUKAN
Doğum tarihi	: 26.05.1994
Doğum yeri	: Sivas
Medeni hali	: Bekar
Uyruğu	: T.C
Adres	: Fakülteler mah. Coşkunlar sk. Apt no: 28 Daire no:5 Çankaya, Ankara
Tel	: (539) 7611939
Faks	: -
E-mail	: betulsukan@gmail.com
EĞİTİM	
Lise	: Prof. Dr. Necati Erşen Anadolu Öğretmen Lisesi
Lisans	: Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	: Orta
ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR	