



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ARALIKLI AÇLIK UYGULAMASININ SERUM
İRİSİN VE VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME
FAKTÖRÜ (VEGF) ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Safiye Beyza DURSUN

TIBBİ FİZYOLOJİ PROGRAMI

Ankara, 2020

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ARALIKLI AÇLIK UYGULAMASININ SERUM
İRİSİN VE VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME
FAKTÖRÜ (VEGF) ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Safiye Beyza DURSUN

TIBBİ FİZYOLOJİ PROGRAMI

**Bu araştırma; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 5641 nolu proje ile desteklenmiştir.**

Ankara, 2020

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Aralıklı Açlık Uygulamasının Serum İrisin ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
(VEGF) Üzerine Etkisi

Safiye Beyza DURSUN

Yüksek Lisans Tezi

30.06.2020

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Fahri BAYIROĞLU

Jüri Üyeleri
Prof. Dr. Fahri BAYIROĞLU
Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA
Dr. Öğr. Üyesi Tayfun GÖKTAŞ

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.

30.06.2020

Safiye Beyza DURSUN



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tezimin başlangıcından sonuna kadar değerli bilgileri ve anlayışlı tavırları ile yoluma ışık tutan danışmanım AYBÜ Fizyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fahri BAYIROĞLU'na,

Her aşamada bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren AYBÜ Fizyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA'ya,

Tez çalışmalarım boyunca laboratuvar tecrübelerini benimle paylaşan ve her aşamada yardımlarını esirgemeyen AYBÜ Tıp Fakültesi Sayın Öğretim Görevlisi Soumaia SAYED RAMADAN'a ve çalışma arkadaşım Betül SUKAN'a,

Tez çalışma sürecimin ilerlemesinde hoşgörü ve desteklerini esirgemeyen Lokman Hekim Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı'ndaki değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Tayfun GÖKTAŞ, Dr. Öğr. Üyesi Burcu KÖKSAL, Dr. Öğr. Üyesi Nida Aslan KARAKELLE'ye,

Çalışmaya maddi destek sağlayan AYBÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Destekleriyle beni yalnız bırakmayan başta Arş. Gör. Hilal Şamandar AYDAŞ olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Hayatımın her evresinde maddi ve manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim kıymetli annem Ayşe ÜNAL, saygıdeğer babam Mehmet ÜNAL, canım ablam Hatice Betül ŞENTÜRK'e,

Bu süreçte desteğini ve sevgisini esirgemeyen, yüküme ve stresime ortak olan kıymetli eşim Ömer DURSUN'a

Ve çalışmaya katılan tüm katılımcılara teşekkürlerimi sunarım.

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. Obezite	3
2.2. Beyaz Adipoz Doku Bejleşmesi.....	3
2.3. Aralıklı Açlık.....	5
2.3.1. Aralıklı Açlık Çeşitleri	5
2.3.2. Aralıklı Açlığın Metabolik Etkileri	6
2.3.3. Aralıklı Açlık ve Obezite.....	9
2.3.4. Aralıklı Açlık ve Diyabet	10
2.3.5. Aralıklı Açlık ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....	11
2.3.6. Aralıklı Açlık ve Bağırsak Mikrobiyotası	12
2.4. İrisin	12
2.4.1. İrisin Sentezi ve Doku Dağılımı	13
2.4.2. İrisin Reseptörleri	14
2.4.3. İrisin Salınımını Etkileyen Faktörler	15
2.4.4. İrisinin Fizyolojik Etkileri	17
2.5. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)	20
2.5.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Türleri ve Reseptörleri	20
2.5.2. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün Fizyolojik Etkileri	21

2.5.3. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü ve Adipoz Doku.....	22
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	24
3.1. Katılımcılar.....	24
3.2. Uygulama	24
3.3. Analizler ve Kullanılan Cihazlar	24
3.4. Etik Kurul İzni.....	25
3.5. Biyoistatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Antropometrik Ölçümler	26
4.2. Biyokimyasal Parametreler	28
4.3. Serum VEGF Seviyeleri.....	34
4.4. Serum İrisin Düzeyleri	36
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
7. KAYNAKLAR	46
8. EKLER.....	58
EK 1. ETİK KURUL ONAYI	65
EK 2. ÖZGEÇMİŞ	70

ÖZET

Aralıklı Açlık Uygulamasının Serum İrisin ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) Üzerine Etkisi

Son yıllarda obezite ve birçok kronik hastalığın iyileşme sürecinde aralıklı açlık rejimlerine yönelim artmıştır. Bu rejimlerin metabolizma üzerine olan etkilerinin altında yatan mekanizmalara ilişkin anlayışımız sınırlıdır. Bu çalışmada aralıklı açlığın beyaz adipoz doku bejleşmesiyle ilişkili olan irisin ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) düzeylerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya; 20-50 yaş aralığında herhangi bir kronik hastalığı olmayan, BKİ değeri 19-30 arası, toplam 24 (13 erkek ve 11 kadın) gönüllü birey dahil edildi. Katılımcılar 20 gün boyunca günlük 16 saatlik aralıklı açlık uyguladı. Uygulama sonrası kişiler rutin beslenme düzenlerine geri döndü. Kişilerin aralıklı açlık öncesi (1. ölçüm), sonrası (2. ölçüm) ve uygulamadan 1 ay sonra (3. ölçüm) olmak üzere venöz kanları ve antropometrik ölçümleri alındı. Elde edilen serumlardan ELISA yöntemiyle VEGF ve irisin düzeyleri ölçüldü. Antropometrik veriler ve ELISA sonuçları SPSS 22.0 programı ile analiz edildi.

Katılımcıların ağırlık değişimleri değerlendirildiğinde 1. ölçüm ile 2. ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilirken ($p<0.05$), 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasında ise anlamlı düzeyde bir artma tespit edildi ($p<0.05$). VEGF düzeylerinde de 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasında anlamlı düzeyde bir azalma tespit edildi ($p<0.05$). İrisin düzeylerinde ise 3.ölçümde 1. ölçüme kıyasla anlamlı bir artış tespit edildi ($p<0.05$).

Aralıklı açlık ağırlık kaybında etkili bir yöntemdir. Aralıklı açlık sonrası kişilerin günlük yemek yeme zaman aralığının artması VEGF düzeylerini azaltmaktadır. Aralıklı açlığın kilo verme ve metabolizma üzerine olan olumlu etkileri beyaz adipoz dokunun bejleşmesi ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Adipoz doku, aralıklı açlık, irisin, VEGF

ABSTRACT

The Effect of Intermittent Fasting on Serum Irisin and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

In recent years, the trend towards intermittent fasting regimens has increased in the treatment of obesity and many chronic diseases. Our understanding of the mechanisms underlying the effects of these regimens on metabolism is limited. The aim of this study is to investigate the effect of intermittent fasting on irisin and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels associated with white adipose tissue beiging.

A total of 24 (13 males and 11 females) volunteer individuals between 20-50 years of age without any chronic disease, BMI value between 19-30 were included in the study. Participants performed 16 hours of intermittent fasting daily for 20 days. After the fasting, the volunteers returned to their routine diet. Venous blood and anthropometric measurements of the individuals were taken before intermittent fasting (1st measurement), after (2nd measurement) and 1 month after fasting (3rd measurement). VEGF and irisin levels were measured by ELISA method. Anthropometric data and ELISA results were analyzed with SPSS 22.0 program.

When the weight changes of the participants were evaluated, a statistically significant decrease was found between the 1st measurement and the 2nd measurement values ($p<0.05$), while a significant increase was detected between the 2nd measurement and the 3rd measurement ($p<0.05$). There was a significant decrease in VEGF levels between the 2nd and 3rd measurements ($p<0.05$). A significant increase in irisin levels compared to the 1st measurement was detected in the third measurement ($p<0.05$).

Intermittent fasting is an effective method for losing weight. Increasing the daily eating time interval after of people after intermittent fasting decreases VEGF levels. The positive effects of intermittent fasting on weight loss and metabolism may be related to the beiging of the white adipose tissue.

Keywords: Adipose tissue, intermittent fasting, irisin, VEGF

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADF	: Alternatif gün açlığı
BAT	: Kahverengi adipoz doku
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BKİ	: Beden kütle indeksi
ERK	: Hücre dışı sinyal ayarlı kinaz
FNDC5	: Fibronektin Tip III Domain 5
IF	: Aralıklı açlık
IRS	: İnsülin reseptör substratı
MAPK	: Mitojenle aktive edilen protein kinaz
NF- κ B	: Nükleer faktör kappa B
PGC1 α	: Peroksizom proliferatör aktif reseptör gamma koaktivatör 1-alfa
PPAR- α	: Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör α
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SAT	: Subkutan adipoz doku
TNF α	: Tümör nekroz faktörü α
TRF	: Zaman kısıtlı beslenme
UCP1	: Ayrılmayan protein 1
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
WAT	: Beyaz adipoz doku

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Adipositler	4
Şekil 2.2. Aralıklı açlığın metabolik etkileri.....	8
Şekil 2.3. İrisin sentezi.....	13
Şekil 2.4. İrisinin etki mekanizması.....	17
Şekil 2.6. VEGF A ‘nın hücre içi sinyal yolları.....	22
Şekil 4.1. Üç ölçüme ait ortalama ağırlık değerleri	27
Şekil 4.2. Üç ölçüme ait ortalama yağ yüzde değerleri	28
Şekil 4.3. Üç ölçüme ait ortalama HDL değerleri	30
Şekil 4.4. Üç ölçüme ait ortalama LDL değerleri.....	31
Şekil 4.5. Üç ölçüme ait ortalama total kolesterol değerleri.....	32
Şekil 4.6. Üç ölçüme ait ortalama trigliserit değerleri	33
Şekil 4.7. Üç ölçüme ait ortalama HOMA-IR değerleri	34
Şekil 4.8. Üç ölçüme ait ortanca serum VEGF değerleri.....	35
Şekil 4.9. Üç ölçüme ait ortanca serum irisin değerleri.....	37

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Bireylerin cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre ağırlık değerleri.....	26
Tablo 4.2. Bireylerin cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre yağ yüzdesi değerleri	28
Tablo 4.3. Bireylerin cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre HDL değerleri.....	30
Tablo 4.4. Bireylerin cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre LDL değerleri	30
Tablo 4.5. Bireylerin cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre total kolesterol değerleri.....	31
Tablo 4.6. Bireylerin cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre trigliserit değerleri	33
Tablo 4.7. Bireylerin cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre HOMA-IR değerleri	34
Tablo 4.8. Bireylerin cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre VEGF değerleri.....	35
Tablo 4.9. Bireylerin cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre irisin değerleri	36
Tablo 4.10. Bireylerin VEGF irisin değerleri ilişkisi	37

1. GİRİŞ

Son yıllarda obezite prevalansı tüm cinsiyetlerde ve yaş gruplarında çarpıcı şekilde artmış ve küresel bir salgın seviyesine ulaşmıştır. Obezite; tip 2 Diyabetes Mellitus, hipertansiyon ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi diğer kronik sağlık problemlerinin gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu için, obeziteyle mücadelede uygulanabilir ve pratik tedavilerin geliştirilmesi gereklidir (1).

Beyaz yağ dokusu sıklıkla obezite ve tip 2 Diyabetes Mellitus gelişimi ile ilişkili olsa da enerjinin fazlasının depolaması ve enerji açığı durumlarına cevap olarak lipitleri serbest bırakması gibi temel işlevleri ile enerji dengesinin sağlanmasında görev alır. Son çalışmalar, beyaz adipoz dokunun (WAT), enerji tüketimi ve insülin duyarlılığını artıran bejleşme yoluyla, termojenik aktiviteyi düzenleyerek tüm vücut metabolizmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bu bağlamda, WAT bejleşmesinin obezite ve metabolik hastalıklar için tedavi edici bir yaklaşım olduğu ileri sürülmektedir (2).

Beyaz adipoz doku bejleşmesini indükleme potansiyeli sebebiyle çeşitli fizyolojik uyarılar (örn., soğuk maruziyeti, egzersiz) ve sinyal ligandları (örn., irisin, VEGF, FGF21) tanımlanmıştır (3).

Önceki çalışmalar yağ dokularında vasküler endotelial büyüme faktörünün WAT'nin esmerleşmesinde ve yağ dokularının fonksiyonel bütünlüğünün korunmasında kilit bir rol oynadığını göstermiş ve metabolik bozuklukların tedavisinde VEGF'nin tedavi edici potansiyelini ortaya koymuştur (4, 5, 6).

Yine aynı şekilde irisin molekülünün de beyaz adipoz dokunun bejleşmesinde rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir (7).

Modern yaşam tarzlarında günlük enerji alımı artmış ve enerji alınan dönemler uzamıştır. Bu düzensiz yeme şekli metabolik bozukluklara ve mevcut küresel obezite ve diyabet salgınında artışa sebep olur (8).

Oruç/açlık uygulamalarının, çeşitli olumlu sağlık etkilerine aracılık ettiği bilinmektedir, bu da oruç ya da aç kalınan sürenin modülasyonunun tedavi edici bir müdahale olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Periyodik bir enerji kısıtlama yöntemi olan aralıklı açlığın (IF), uzun süreli açlık veya kalori kısıtlamasına (CR) eşdeğer sağlık yararları sağladığı gösterilmiştir (9).

Bu bağlamda bu çalışmada aralıklı açlığın metabolizma üzerine etkilerinin ve WAT bejleşmesiyle ilişkili olan irisin ve VEGF düzeylerine etkisinin aydınlatılmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Dünya genelinde aşırı kilo ve obezite prevalansı 1980'den bu yana iki katına çıkmıştır; dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri aşırı kilolu veya obez olarak sınıflandırılmıştır (1).

Obezite, aşırı yemekten daha fazlasını içeren, vücudun tüm fizyolojik işlevlerini olumsuz yönde etkileyen, kronik ve çok faktörlü bir hastalıktır. Diyabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, çeşitli kanser türleri, bir dizi kas-iskelet sistemi rahatsızlığı ve kötü zihinsel sağlık gibi birden fazla hastalık riskini artırır; bunların hepsi yaşam kalitesi, iş verimliliği ve sağlık harcamalarını olumsuz etkilemektedir (1).

2.2. Beyaz Adipoz Doku Bejleşmesi

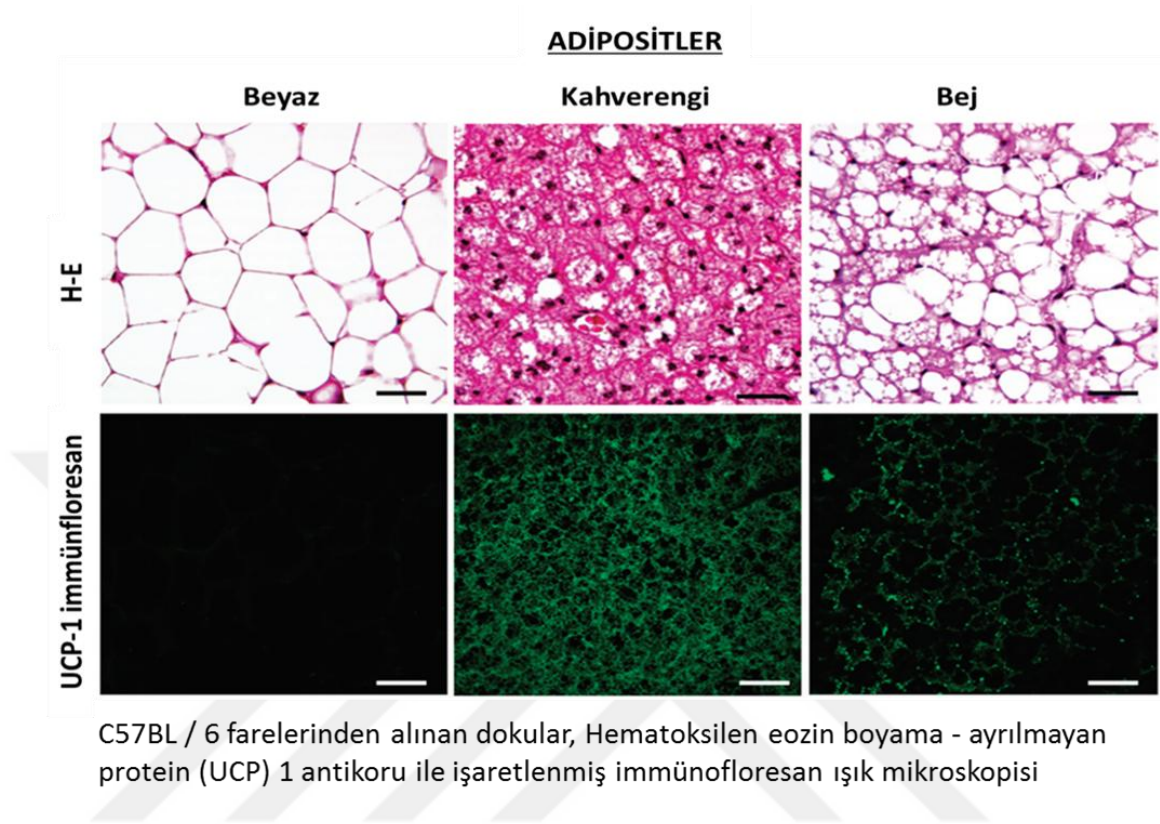
Yağ dokusu, ağırlıklı olarak beyaz adipoz dokuda (WAT) beyaz adipositler ve kahverengi adipoz dokuda (BAT) kahverengi adipositler barındıran adipositlerden oluşur (10).

Beyaz adipositler, küçük sitoplazma ve merkezi olmayan bir çekirdek ile çevrili büyük lipid damlacıklarına sahiptir. Kahverengi adipositler, çok sayıda küçük lipid damlacıkları (bu sebeple, multiloküler yağ dokusu olarak da adlandırılır) içeren, açık bir sitoplazma ve büyük miktarda mitokondri ile çevrili merkezi bir çekirdeği olan poligonol hücrelerdir. WAT ve BAT farklı yapılara ve biyolojik rollere sahiptir (Şekil 2.1) (10-12).

WAT vücutta, visceral (organ çevresinde- mezenterik, perigonadal, omental) ve derialtı depolar olarak bulunur. BAT, kemirgenlerde aksiller, perirenal ve periaortik bölgeler ve insanlarda servikal, supraklaviküler, paravertebral, mediastinal ve perirenal bölgeleri içeren spesifik bölgelerde bulunur (13).

Ayrıca WAT, vücudun ana enerji rezervuarını temsil ederken, BAT, termogenez yoluyla enerji dağıtımını ile karakterize edilir. Hem WAT hem de BAT,

endokrin dokular olarak işlev görür, adipokinler ve batokinler yoluyla diğer organlara sinyal gönderir (14).



Şekil 2.1. Adipositler (10).

Bej adipositler, beyaz adipoz dokusunda bulunan ve kahverengi adiposit fenotipine benzer özellikler taşıyan yeni adipositler olarak bildirilmiştir. Bazal durumda, bej adipositler beyaz adipositler gibi davranırlar; ancak yeterli uyarıcı altında “esmerleşme/kahverengileşme/bejleşme” olarak adlandırılan bir süreçte kahverengi benzeri adipositlere dönüşebilirler (15, 16).

Bejleşme fenomeni, İsveç'te pozitron emisyon tomografisi (PET) BT taramalarına maruz kalan hastalarda soğuğa maruz kalma sonucunda termojenik adipositlerin tanımlanmasıyla bilim dünyasında öne çıkmıştır (17). Supraklaviküler bölgede gözlenen bu adipositler, fare modellerinde görülen bej adipositlere benzemektedir (18). Bu gözlemden önce, termogenezin yetişkinlerde önemli bir vücut kitle kaybına sebep olmadığına inanılırdı (19). Bununla birlikte, son yıllarda bej adipositlerinin birçok metabolik faydası olduğu düşünülmektedir. Örneğin sadece 63 g tam aktif termojenik adipositin yılda yaklaşık 4 kg WAT yıkabildiği

bildirilmiştir. Obez bir yetişkinde ($BMI > 30 \text{ kg / m}^2$) ortalama 27 kg WAT vardır (20, 21). Derialtı adipositlerin visceral adipositlere göre kahverengileşme ihtimali daha yüksektir; çünkü deri altı adipositler ağırlıklı olarak daha küçüktür ve farklılaşma potansiyeli daha yüksektir (22).

2.3. Aralıklı Açlık

Aralıklı açlık (IF) değişik formlarda binlerce yıldır sağlık ve dini sebeplerle kullanılmış olsa da son zamanlarda çeşitli biçimleriyle obezite ile mücadele ve birçok hastalığın tedavisine ek olarak uygulanır hale gelmiştir (23).

Aralıklı açlık türleri, önceden belirlenmiş bir süre boyunca, değişen derecelerde enerji alımını kısıtlamayı ve diğer sürelerde ad libitum (iştahı tatmin etmek) olarak veya enerji kısıtlı döneme göre daha fazla beslenmeyi içerir (23).

2.3.1. Aralıklı Açlık Çeşitleri

Spesifik IF diyetleri iki günde bir tam açlık, alternatif gün açlığı, zaman kısıtlı beslenme, haftada iki gün, ramazan orucu, diğer dini oruçlar gibi alt başlıklarda sınıflandırılmaktadır. Ancak literatürde bu sınıflamanın sınırları çok açık değildir. Bunlara ek olarak kısa süreli ve sık olan açlık çalışmalarını sıklığı daha az ancak daha uzun süreli açlık çalışmalarından ayırt etmek için 2 ila 21 gün süren açlıklara “açlık taklit eden diyetler (FMD)” adı verilmektedir (23).

Alternatif Gün Açlığı: Gün aşırı olarak yemek yemeninin sınırlandığı yeme biçimidir. Bu modelde ad libitum olarak beslenen günler “bayram/festival günü” olarak tanımlanırken, yemek yemenin sınırlandırıldığı günler “oruç/açlık günü” olarak adlandırılmaktadır. Su tüketiminde sınırlama yoktur (23).

Bayram günlerinde günlük kalori ihtiyacının %125’i ya da ad libitum olarak tüketilir. Açlık günlerinde ise alınan enerji, günlük kalori ihtiyacının %25’i ya da yemek yemenin tamamen sınırlandırılması şeklindedir. Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda genellikle alternatif gün açlığı kullanılmaktadır. Uygulanabilirliği sebebiyle bir gün tamamen yiyecek erişimi kısıtlanırken bir diğer gün hayvanın beslenmesi ad libitum olarak serbest bırakılır.

Zaman Kısıtlı Beslenme (Time Resting Feeding) (TRF): Bu modelde gıda alımı her gün 8 saat ya da daha az bir zaman aralığında gerçekleşir. Günü geriye kalan saatlerinde yemek tüketimi tamamen sınırlanır (23).

Ramazan ayı boyunca Müslümanlarca gün doğumundan gün batımına kadar yeme içmenin tamamen sınırlandırılmasını kapsayan Ramazan orucu da zaman kısıtlı beslenme türünün en çok uygulanan şeklidir.

Modifiye Açlık Diyeti: Haftada birbirini takip etmeyen 2 gün boyunca şiddetli enerji kısıtlaması ve diğer 5 gün ad libitum olarak beslenme şekli olarak tanımlanmaktadır (23).

2.3.2. Aralıklı Açlığın Metabolik Etkileri

1997 tarihli bir makalede hayvanlarda bir ömür boyunca gıda alımının azaltılması yaşlanma ve yaşam süresi üzerinde dikkate değer etkileri olduğu bildirilmiştir. Yazarlar, kalori kısıtlamasının sağlık üzerindeki yararlarının serbest oksijen radikallerinin üzerinde pasif bir azalmadan kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. O zamandan beri, yüzlerce hayvan ve kontrollü aralıklı açlık rejimi içeren klinik çalışmalar karaciğerden türetilen glikozdan yağ hücresinden türetilen ketonlara metabolik geçişin günlük olarak veya haftada birkaç gün gerçekleştiği rejimler olarak gerçekleştirilmiştir (24).

Aralıklı açlığın yaşam süresi uzaması üzerindeki etkisinin büyüklüğü değişken olmasına rağmen (cinsiyet, diyet ve genetik faktörlerden etkilenir), farelerde ve insan olmayan primatlarda yapılan çalışmalar kalori kısıtlamasının sağlıklı yaşam süresi üzerine tutarlı etkileri olduğunu göstermektedir (25).

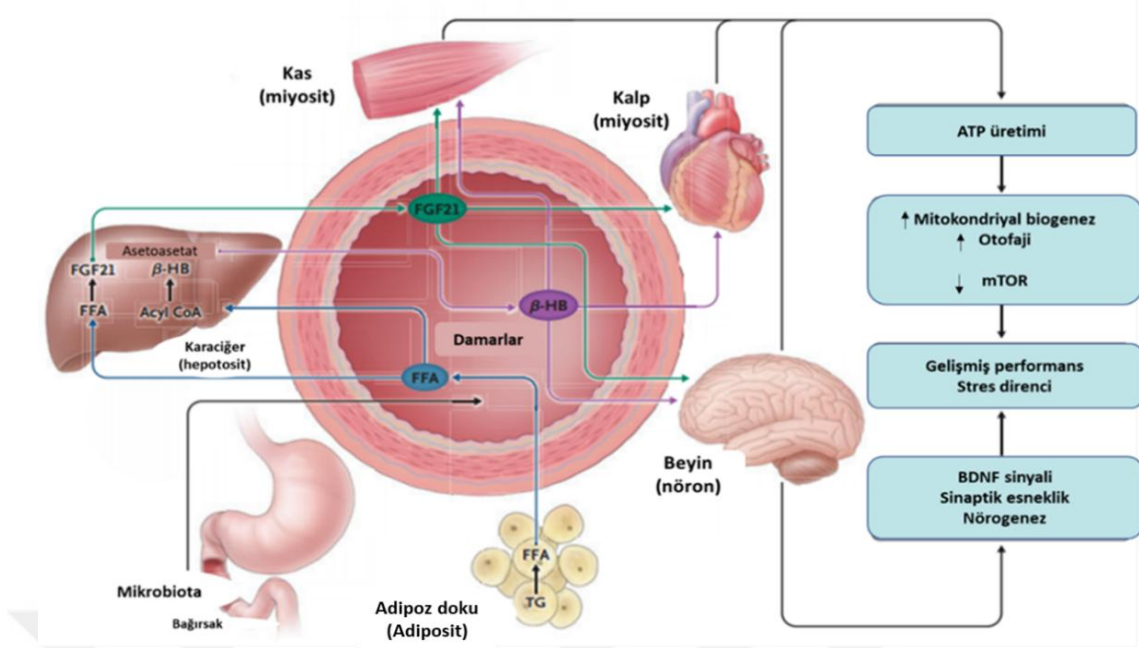
Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalar, aralıklı oruç tutmanın sağlık yararlarının çoğunun sadece azalmış serbest radikal üretiminin veya kilo kaybının sonucu olmadığını göstermiştir (25). Bunun yerine, aralıklı açlık organlar arasında ve içinde glikoz düzenlenmesini geliştirecek, stres direncini artıracak ve inflamasyonu baskılayacak şekilde entegre edilen uyarlanabilir hücresel tepkileri ortaya çıkarır. Oruç sırasında hücreler, oksidatif ve metabolik strese karşı içsel savunmaları artıran ve hasarlı molekülleri kaldıran veya onaran yolları harekete geçirir. Beslenme

döneminde, hücreler dokuya özgü büyüme ve plastisite süreçlerine girerler. Bununla birlikte, çoğu insan günde üç öğün tüketir, bu sebeple aralıklı açlık meydana gelmez (25).

Temel bilimsel çalışmalar, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanserler ve nörodejeneratif beyin hastalıkları da dahil olmak üzere çok çeşitli kronik bozukluklar üzerinde aralıklı açlığın etkin bir şekilde hastalığın iyileşmesine katkı sağladığını göstermektedir (26-28). Metabolik yolların periyodik olarak değiştirilmesi, sadece açlık döneminde hücreler için gerekli olan ketonları sağlamakla kalmaz; aynı zamanda zihinsel ve fiziksel performansın yanı sıra hastalık direncini arttırmak için tokluk durumunda yüksek derecede düzenlenmiş sistemik ve hücrel cevaplar ortaya çıkarır. On ila on dört saat veya daha fazla süre boyunca enerji kısıtlaması, karaciğer glikojen depolarının tükenmesine ve adipositlerde trigliseritlerin serbest yağ asitlerine hidrolizine yol açar(25).

Dolaşımda salınan FFA'lar hepatositlere taşınır, burada keton cisimleri asetoasetat ve β hidroksibütirat (β -HB) üretir. FFA'lar ayrıca transkripsiyon faktörlerini peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör α (PPAR- α) ve aktive edici transkripsiyon faktörü 4'ü (ATF4) aktive eder ve bu durum vücutta ve beyindeki hücreler üzerinde yaygın etkileri olan bir protein olan fibroblast büyüme faktörü 21'in (FGF21) üretimi ve salınımı ile sonuçlanır. β -HB ve asetoasetat, trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne giren ve ATP üreten asetil CoA'ya metabolize edilebilecekleri hücrelere aktif olarak taşınır (29).

β -HB ayrıca, siklik AMP cevap elemanına-bağlanan protein (CREB) ve nükleer faktör κ B (NF- κ B) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ve nöronlarda beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) ekspresyonu da dahil olmak üzere birçok sinyal fonksiyonuna sahiptir (Şekil 2.2) (25).



Şekil 2.2. Aralıklı açlığın metabolik etkileri (25).

Glikoz ve yağ asitleri hücreler için ana enerji kaynaklarıdır. Yemeklerden sonra, enerji için glikoz kullanılır ve yağ asitleri, yağ dokusunda trigliseritler olarak depolanır. Açlık dönemlerinde, trigliseritler enerji için kullanılan yağ asitlerine ve gliserole ayrılır. Karaciğer, yağ asitlerini, açlık sırasında birçok doku, özellikle beyin için büyük bir enerji kaynağı sağlayan keton cisimlerine dönüştürür. Beslenme durumunda, keton cisimlerinin kan seviyeleri düşüktür ve insanlarda, açlık başladıktan sonra 8 ila 12 saat içinde yükselir ve 24 saat içinde 2 ila 5 mM'ye seviyesine ulaşır (30, 31). Bu cevabın zamanlaması, aralıklı açlık rejimlerinde uygun aç kalma süreleri için bir göstergedir (32).

Haftada 1 gün veya daha fazla kalori alımını önemli ölçüde azaltan diyetler (örneğin, günde 500 ila 700 kaloriye düşürme), o günlerde yüksek keton vücut düzeylerine sebep olur. Yakıt kaynağı olarak glikoz kullanımından yağ asitleri ve keton cisimlerinin kullanımına metabolik geçiş, daha yüksek metabolik esneklik ve enerji üretiminin verimini gösteren ventilasyon oranının (üretilen karbondioksitin tüketilen oksijene oranı) düşmesine sebep olur (33).

Keton cisimleri açlık dönemlerinde kullanılan yakıt olmasının yanı sıra hücre ve organ fonksiyonları üzerinde büyük etkileri olan güçlü sinyal molekülleridir. Keton cisimleri sağlığı ve yaşlanmayı etkilediği bilinen birçok protein ve molekülün

ekspresyonunu ve aktivitesini düzenler. Bunlar arasında peroksizom proliferatör-aktive edilmiş reseptör γ koaktivatör la (PGC-la), fibroblast büyüme faktörü, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD +), sirtuinler, 24 poli (adenosin difosfat [ADP] –riboz) polimeraz 1 (PARP1), ve ADP ribozil siklaz (CD38) vardır (34-36).

Bu önemli hücresel yolları etkileyerek, açlık sırasında üretilen keton cisimlerinin sistemik metabolizma üzerinde derin etkileri vardır. Ayrıca, keton cisimleri; beyin sağlığı, psikiyatrik ve nörodejeneratif bozukluklar ile ilgili sonuçlarıyla birlikte, beyin kaynaklı nörotrofik faktör için gen ekspresyonunu uyarır (25).

2.3.3. Aralıklı Açlık ve Obezite

Yapılan neredeyse tüm IF çalışmalarında, %2.5-9.9 arasında değişen bir oranda kilo kaybına ve buna bağlı yağ kütlesi kaybına sebep olduğu gösterilmiştir (37, 38).

IF üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır, ancak örnek popülasyonun IF protokolü, süresi ve temel özellikleri büyük farklılıklar göstermiştir. Heilbronn ve ark. normal beden kütle indeksine sahip 16 sağlıklı denekte 22 günlük ADF uygulamasını değerlendirmiştir. ADF; kilo kaybı (%2.5), yağ kaybı (%4) ve artmış yağ oksidasyonu ile sonuçlanmıştır (37).

Başka bir çalışmada, obez 32 kadında 8 haftalık ADF'nin hem yüksek hem de düşük yağlı diyetle etkileri değerlendirilmiş, ağırlık, yağ kütlesi ve bel çevresinin her iki grupta da benzer şekilde azaldığı gösterilmiştir (27). ADF kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre %6.5 daha fazla kilo kaybı gerçekleştiği bildirilmiştir (39). Bununla birlikte, kilo verme yöntemlerini değerlendirirken diyet memnuniyetini dikkate almak da önemlidir. Aynı çalışmada açlığın her iki grupta da değişmediği ancak yalnızca ADF grubunda memnuniyet ve doyumluk hissinin arttığı görülmüştür (39).

Kemirgen çalışmalarının çoğunda ve az sayıda insan çalışmasında 20 ila 36 saat arasında süren ve enerji alımını %100 sınırlayan aralıklı açlık protokolleri kullanılmıştır. Aşırı kilolu/obez veya sağlıklı ve kilolu bireylerde aralıklı açlık 4 ila

24 haftalık diyet süresinde, (%70-100 enerji kısıtlaması) yoluyla kilo kaybı ortalama %4 -10 arasında olduğu gösterilmiştir (27, 40, 41).

2.3.4. Aralıklı Açlık ve Diyabet

Kemirgen çalışmalarında IF'nin tip 2 diyabetin tedavisi ve önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir. C57BL/6 fareleri üzerinde yapılan bir çalışmada, aralıklı açlığın, yüksek yağlı diyetle bağlı gerçekleşen hiperinsülinemi, obezite ve sistemik inflamasyonun gelişimini önlediği belirlenmiştir (42). Bir diğer çalışmada da aralıklı açlığın yüksek yağlı diyetle beslenen çöl sıçanlarında gelişmiş insülin direncini iyileştirdiği gösterilmiştir (43).

TRF'nin anti diyabetik etkisi kalori kısıtlamasından bağımsızdır. Yapılan çalışmalarda günde 8 saat ile sınırlı beslenen farelerde zaman sınırsız ad libitum beslenen farelerle aynı miktarda yiyecek tükettikleri saptanmıştır. İlginç bir şekilde, sıçan modelinde aralıklı açlığın pankreas β hücrelerinin korunmasını içeren bir mekanizma ile tip I diyabetin insülin eksikliğini ve glikoz intoleransını iyileştirebileceği gösterilmiştir (43).

Aralıklı açlığın, diyabeti önleyen ve tersine çeviren hücresel ve moleküler mekanizmalar, insülinin, kas, karaciğer hücreleri ve nöronlar da dahil olmak üzere diğer hücre tiplerine glikoz alımını daha kolay uyaracak şekilde insülin reseptör sinyallemedeki artmış duyarlılığı kapsamaktadır (44).

Bir veya daha fazla hücre tipinde aralıklı açlıktan etkilenen diğer sinyal yollarındaki değişiklikler mTOR sinyallenmesinin azaltılması, gelişmiş mitokondriyal fonksiyon, mitokondriyal biyogenezin uyarılması ve düzenlenmesi gibi yolları içerebildiği bildirilmiştir (43).

Bununla birlikte insan çalışmaları sonuçları değişiklik göstermektedir. Son zamanlarda yapılan iki çalışma, günlük kalori kısıtlamasının veya 4:3 aralıklı açlığın (haftada üç kez 24 saat açlık), prediyabet veya tip 2 diyabetli hastalarda insülin direncini tersine çevirdiğini göstermiştir (28, 45).

Ancak, alternatif gün açlık, günlük kalori kısıtlaması ve bir kontrol diyetini karşılaştıran 12 aylık bir çalışmada, kontrol grubundaki katılımcılarla karşılaştırıldığında, her iki müdahale grubundaki katılımcıların kilo verdikleri ancak insülin duyarlılığı, kan lipit seviyeleri veya kan basıncında herhangi bir iyileşme olmadığı bildirilmiştir (46).

2.3.5. Aralıklı Açlık ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Aralıklı açlık, kardiyovasküler hastalıkların gelişimine sebep olan birçok risk faktörünü sınırlar. Vücut glikoz-keton (G-K) metabolik geçişine uğradığı için yağ asitleri ve ketonlar ana enerji yakıtı haline gelir. Lipitlerin biyokimyasal dönüşümlerini etkileyerek vücut kütlesini azalttığı ve lipit profili parametreleri üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Ateroskleroz gelişimi ile ilgili araştırmalarda aralıklı açlık kullanımından faydalanılmıştır (47).

Aralıklı açlığın, IL-6, homosistein ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin konsantrasyonunu azaltarak aterosklerotik plak gelişimini engellediği görülmüştür (47). Aralıklı açlık, adiponektinin plazma konsantrasyonlarında bir artışla beraber leptin ve resistin konsantrasyonlarında bir azalmaya sebep olur. Bu adipokinlerin seviyelerini değiştirerek, monositlerin vasküler endotel hücrelere, nötrofil ve makrofaj aktivasyonu ile trombosit agregasyonuna yapışmasını önler (47).

Diyetin bir yararlı etkisi de hipertansiyonun önlenmesinde gözlenmiştir. Aralıklı açlık diyeti, BDNF faktörünün artmasına sebep olur; bu da parasempatik sistemi aktive ederek sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürür. BDNF, nervus vagustan asetilkolin salınmasına sebep olur ve bunun sonucunda da kalpte negatif inotrop, kronotrop ve dramotrop etki oluşturur (47).

Miyokard infarktüsü (MI) sonrası ekokardiyografik analizlerinde, ad libitum beslenen sıçanlarda sol ventrikül yeniden şekillenmesi ve enfarktüs genişlemesinin olduğu, ancak ADF olarak beslenenlerde olmadığı gösterilmiştir. Sıçanlarda benzer şekilde, ADF uygulamasının fare kalbini MI kaynaklı hasara karşı koruduğu bildirilmiştir (48).

Sıçanlarda sol koroner arterin tıkanmasıyla indüklenen MI'dan 2 hafta sonra başlatılan aralıklı açlığın hayatta kalma ve kalp fonksiyonlarının iyileşmesini büyük ölçüde iyileştirdiği bildirilmiştir (49).

2.3.6. Aralıklı Açlık ve Bağırsak Mikrobiyotası

Mikrobiyom adipoziteyi düzenler ve obezite ile ilişkili metabolik fonksiyon bozukluğu gelişimine karşı korur. Bu yeni keşif, mikrobiyal dengenin düzenleyicilerine ilgiyi artırmıştır. Ön hayvan modelleri, IF'nin bu modülatörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir (50). Farelerde izokalorik enerji ad libitum gıda alımı beyaz yağ dokusu bejleşmesi, kilo kaybı ve Firmicutes: Bacteroides oranındaki değişiklikler dahil olmak üzere bağırsak mikrobiyotasında değişiklikleri tetiklemiştir. Bu durum karaciğer yağlanması ve metabolik sendromdaki gelişmelerle ilişkilendirilmiştir (51).

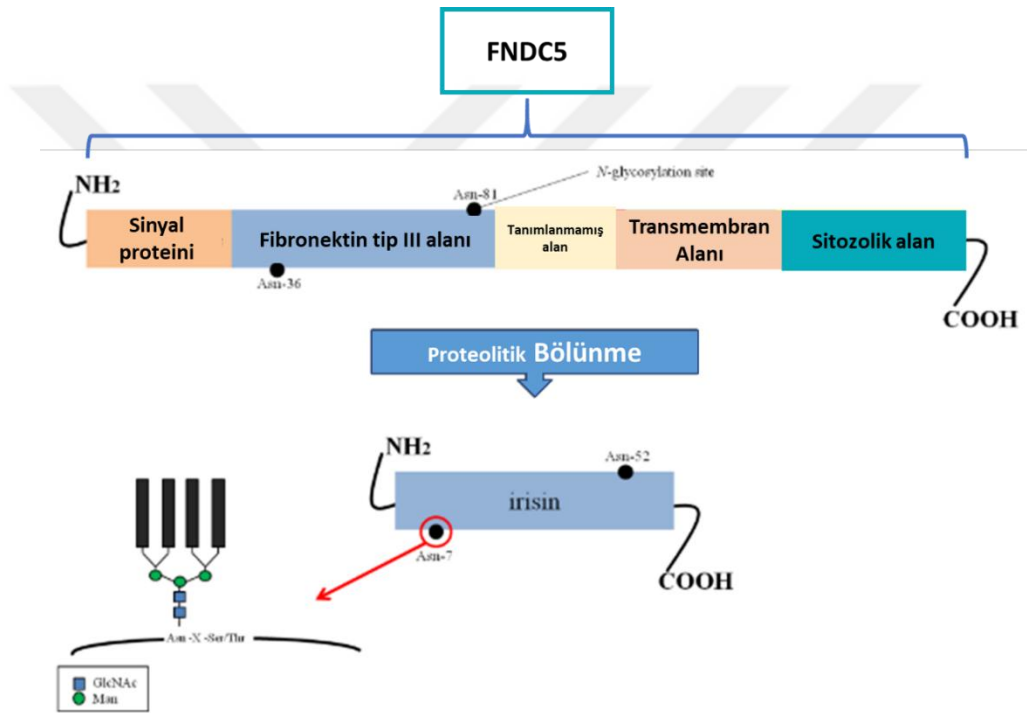
Bununla birlikte mikrobiyotası uzaklaştırılmış farelerde, ADF obezite veya karaciğer yağlanmasına etki göstermemiş, bu sebeple ADF'nin bu yararlı etkileri gösterebilmesi için bağırsak mikrobiyotasının gerekli olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, farelerde izokalorik ADF'nin, adipoziteden yararlanarak bağırsak mikrobiyotasını modüle ettiği gösterilmiştir (52).

2.4. İrisin

İrisin hakkındaki ilk rapor 2012'de Bostrom ve meslektaşları tarafından Harvard Üniversitesi'nde yayınlanmıştır. İrisin, bir transmembran protein olan fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) den üretilen 112 amino asitten oluşan peptit yapısına sahip bir miyokin olarak tanımlanmıştır (53). Spesifik olarak, FNDC5'in yapısı 29-amino asit sinyal peptidi, 94-amino asit alanı ve bir C-terminalini içeren glikolize tip I membran proteindir. FNDC5'in proteazlar aracılığıyla bölünmesi sonrası 112 aminoasitten oluşan bir yapı olarak irisin dolaşıma salınır. Bu molekül yapı ve fonksiyon olarak benzer özelliklere sahip birçok memelide tanımlanmıştır (54).

2.4.1. İrisin Sentezi ve Doku Dağılımı

İrisin salınmasına yol açan moleküler yol kısaca şöyledir: egzersiz, peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör (PPAR) - γ koaktivatörün (PGC) -1 α ekspresyonunu artırır, bu da (FNDC5) içeren fibronektin tip III alanının ekspresyonu ile sonuçlanır. FNDC5, Fndc5 geni tarafından kodlanan bir tür transmembran proteinidir ve irisin öncüsüdür; yani irisin, henüz bilinmeyen proteolitik enzimler tarafından hücre zarı seviyesinde proteolitik bölünme ile üretilir (Şekil 2.3) (7).



Şekil 2.3. İrisin sentezi (7).

İrisin esas olarak iskelet kasında, özellikle perimisyum ve endomisyumun nükleer kısımlarından salgılanır. Ayrıca yağ dokusu, pankreas, yağ bezleri ve kalp kası da irisin salgı dokuları olarak tanımlanmıştır. İrisin immünoreaktivitesi tükürük bezleri, yumurtalıklar, testisler, rektum, intrakraniyal arterler, dil, optik sinir, mide, nöron hücreleri ve ter bezlerinde bulunur (54).

İnsanlarda, FNDC5, iskelet kasında ve kalp, dil, rektum gibi kas içeren diğer organlarda yüksek oranda eksprese edilir. Buna karşılık, FNDC5'in ekspresyonu,

glikoz homeostazında yer alan kilit organlar olan pankreas ve karaciğerde düşüktür (55).

Adipoz doku ayrıca önemli bir irisin kaynağıdır. Sıçanlarda irisin, beyaz adipoz dokunun olgun adipositlerinden, özellikle deri altı adipoz dokusundaki (SAT) ve viseral adipoz dokusundan daha az miktarda salınır. Bununla birlikte, kahverengi yağ dokusu hemen hemen hiç FNDC5 veya irisin eksprese etmez. Farelerde, kas dokudan üretilmiş irisin, toplam dolaşım seviyelerinin ~% 72'sini temsil etmekte, geri kalan % 28'i muhtemelen adipoz dokusundan üretilmektedir (56). İnsanlarda, FNDC5'in yağ dokusunda ekspresyonu, iskelet kasındakinden 100-200 kat daha düşüktür ve bu durum da yağ dokusunun birincil irisin kaynağı olmadığını gösterir (57).

2.4.2. İrisin Reseptörleri

Bugüne kadar, irisin için spesifik bir reseptör tanımlanmamıştır. Son yapılan bazı çalışmalara göre, irisin bazı dokularda integrinlere, özellikle α v integrin ailesinin üyelerine bağlanarak etkisini gösterdiğini göstermiştir (58).

İntegrinler, hücre dışı matris ligandlarını (hücre-matris etkileşimleri), komşu hücrelerin membran proteinlerini (hücreler arası etkileşimler) bağlayan ve çözünür ligandları tanıyan transmembran reseptörleridir (59). Kim ve ark. irisinin, α 1 β 1 ve en yüksek afinitesi dahil olmak üzere yağ hücrelerinde ve osteositlerde bulunan birkaç integrine bağlandığını göstermiştir. Ostisinlerin irisin ile tedavisi, integrin sinyalleşmesinden sorumlu ana hücre içi sinyal molekülü olan fokal adezyon kinazının (FAK) fosforilasyon seviyesini önemli ölçüde arttırdığını bildirmişlerdir. α v5'e bağlanan ve bir integrin inhibitörü olarak işlev gören RGD peptidinin kullanımı, irisin tarafından tetiklenen herhangi bir sinyal tepkisini bastırdığı gösterilmiştir. Bu sebeple araştırmacılar α v integrin ailesine ait heterodimerlerin muhtemelen tüm dokulardaki irisin ana reseptörleri olduğunu öne sürmektedir (58).

2.4.3. İrisin Salınımını Etkileyen Faktörler

Egzersiz

İrisinin ilk tanımlanmasında, kasta transkripsiyonel ko-aktivatör PGC1 α 'yı aşırı eksprese eden transgenik fareler, FNDC5 ve irisin ekspresyonunu arttırmıştır (53). PGC1 α , kas hücrelerinde mitokondriyal biyogenez ve fonksiyonun yanı sıra gen ekspresyonunu da düzenler (60). PPARGC1A ekspresyonunun önemli tetikleyicilerinden biri egzersiz olduğundan, birçok çalışma egzersizin irisin sekresyonu üzerindeki etkisini araştırmış ve çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Örneğin, iki çalışmada PGC1 α , FNDC5, irisin ve egzersiz düzeyleri arasında bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (61).

İnsan primer kas hücre kültürlerinde forskolin ve iyonomin ile in vitro egzersizi taklit eden tedavinin, PGC1 α 'nın ekspresyonunu uyardığı ancak FNDC5 ve irisin sekresyonunun ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (62). Benzer şekilde, elektriksel darbe stimülasyonu kullanılarak insan iskelet kası hücrelerinin in vitro kasılması, PPARGC1A'nın mRNA seviyelerini arttırırken FNDC5 mRNA seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (61).

Farklı fiziksel egzersiz protokollerini kullanan bazı in vivo çalışmalarda, irisin veya PGC1 α seviyeleri ile egzersiz arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Obez Zucker sıçanlarının (n:16) ve yağsız Zucker sıçanlarının (n:16) diyafram kaslarındaki Fndc5 mRNA, motorlu bir koşu bandı üzerinde 9 haftalık aerobik antrenmanından sonra değişmediği gösterilmiştir (63). Bunlara karşılık insanlarda, 12 haftalık antrenmandan sonra, iskelet kasındaki mRNA PPARGC1A ve FNDC5 seviyeleri, 26 kişide anlamlı derecede artmıştır. Ancak dolaşımdaki irisin seviyeleri paradoksal olarak 160'dan 143 ng/ml'ye düştüğü görülmüştür (64). Benzer şekilde, insan kasında FNDC5'in ekspresyonunun 8 haftalık bir dayanıklılık antrenman programından sonra değişmediği bildirilmiştir (65).

Bununla birlikte, birçok başka hayvan ve insan çalışması, egzersizden sonra dolaşımdaki irisin seviyelerini artırdığını göstermiştir. Örneğin, FNDC5 mRNA seviyeleri, egzersiz yapan farelerden alınan kas örneklerinde kontrol kaslarına göre yaklaşık üç kat daha yüksek iken dayanıklılık egzersizi sonrası insanlardan alınan kas

örneklerinde, egzersiz yapmayan bireylerin kaslarına göre iki kat daha yüksek bulunmuştur (53). Bu araştırmacılar ayrıca, insanlarda 12 haftalık yüksek yoğunluklu aerobik antrenmanı sonrasında serumdaki irisin seviyelerinde 3.6 ng/ml'den 4.3 ng/ml'ye artış olduğunu göstermişlerdir (66).

Başka bir çalışmada farelerde koşu bandı egzersizi sonrası, irisin seviyesi iskelet kasında iki kat, serumda 1.5 kat daha yüksek bulunmuş ancak FNDC5 mRNA seviyelerinde eşlik eden bir değişiklik bulunamamıştır. İmmünohistokimyasal analizde ise irisinin hücre dışı olarak kas lifleri arasında da bulunduğu gösterilmiştir. Ancak akut egzersizden sonra irisin seviyelerinin artması, kas hücrelerinden artmış fizyolojik veya kas hasarına bağlı salınımın bir sonucu olup olmadığı bilinmemektedir (67).

İnsanlarda, egzersiz süresi dolaşımdaki irisin seviyelerindeki değişiklikler için önemli görünmektedir. Örneğin, akut bir titreşim egzersizi, sağlıklı sedanter kadınlarda irisin seviyesini %9.5 artırırken, 6 haftalık egzersiz aynı kişide irisin seviyesini %18.1 artırdığı bildirilmiştir. Diğer araştırmacılar, 3-60 dakikalık egzersizden sonra irisin seviyelerinin düştüğü ve 6 saat sonra başlangıç seviyesine geri döndüğünü bildirmişlerdir. (68).

Obezite

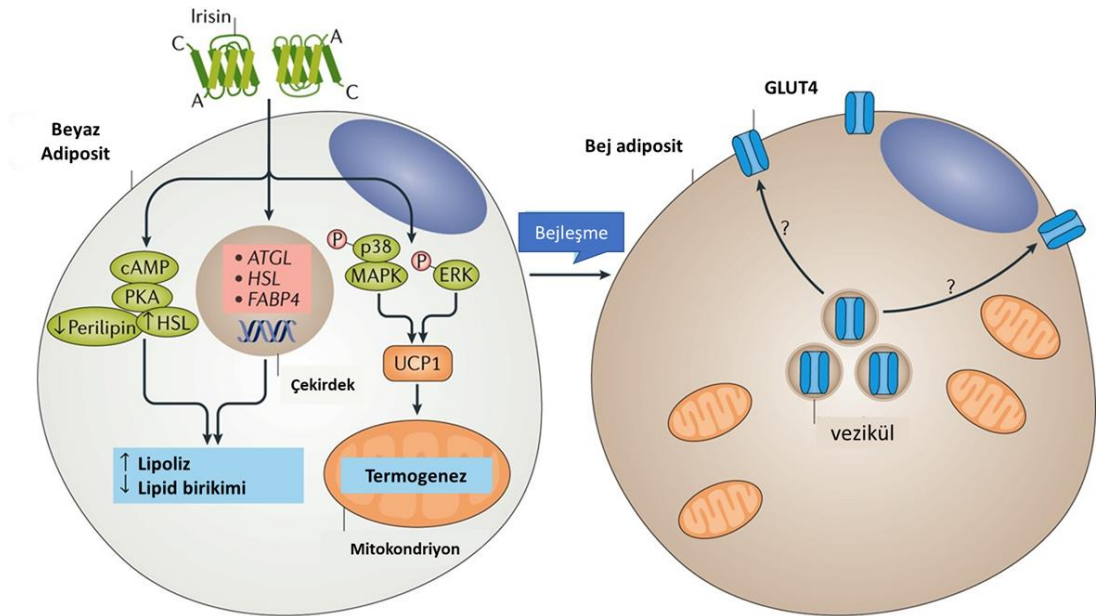
Daha önceki çalışmalar obez bireylerde azalmış irisin konsantrasyonunu bildirmişken, son çalışmalardan bazıları irisin seviyelerinin obezite durumlarında arttığını bildiren karşıt sonuçlar göstermiştir (69). Şahin-Efe ve ark. obez kişilerde yüksek irisin seviyelerini açıklayabilen bir irisin direncinin olabileceğini bildirmişlerdir (70). Pardo ve arkadaşlarına göre, yağ kütlesinin 1 kg artırılması irisin seviyesinin iki kat yükselmesine sebep olduğu bildirilirken (71), diğer çalışmalar obez bireylerde kilo kaybının serum irisin düzeylerinde azalmaya yol açtığını göstermiştir (72). Leptin aktivitesi insülin direnci ve metabolik sendrom gelişimi ile yakından ilişkilidir. Gutierrez-Repiso ve ark. leptinin yağ dokusunda FNDC5 ekspresyonunda rol oynadığını göstermişlerdir (73). Ayrıca obez farelerde FNDC5'in aşırı ekspresyonunun, SAT'daki adipositlerin boyutunu azaltabildiği ve cAMP-protein kinaz A (PKA) perilipin-hormona duyarlı lipaz (HSL) yoluyla lipolizi uyardığı bildirilmiştir (74).

2.4.4. İrisinin Fizyolojik Etkileri

Kastan salgılanan irisin, adipositlerde UCP1 ekspresyonunu uyarır ve p38 mitojenle aktiveleştirilen protein kinaz (MAPK) ve hücre dışı sinyal ayarlı kinaz (ERK) yolları yoluyla WAT'nin kahverengileşmesine yol açar (75).

İnsanlarda BAT soğuk maruziyetinden sonra WAT veya visceral yağ dokusundan on kat fazla insülin aracılı glikoz alımına sahiptir (76). Glikoz alımındaki bu artış, GLUT1 veya IRS1, IRS2 veya INSR73 gibi insülin reseptörlerini kodlayan genlerde önemli değişiklikler olmaksızın GLUT4 ekspresyonunun artmış düzenlenmesinden kaynaklanır. İrisinin, insan olgun adipositlerinde GLUT4 ekspresyonunu tetiklediği sanılmaktadır (77).

IRS1, IRS2 veya INSR73 irisin gibi insülin reseptörlerini kodlamak, insan olgun adipositlerinde GLUT4 ekspresyonunu indüklemektedir (77). Bununla birlikte, bu artışın GLUT4'ün hücre zarına artmış translokasyonu (kasta gözlenene benzer) ve / veya yağ dokusunda artmış glikoz alımıyla ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir (Şekil 2.4) (68).



Şekil 2.4. İrisinin etki mekanizması (68).

İrisinin glikoz homeostazı üzerindeki bir diğer etkisinin, glukoneogenezi inhibe eden Fosfoinozitol 3-Kinaz (PI3K) / protein kinaz B (Akt) / Forkhead box protein O1 (FOXO1) aracılı Fosfoenolpiruvat Karboksikinaz (PEPCK) yolağının ve Glukoz-6-fosfataz (G6Paz) aracılığı ile gösterdiği bildirilmiştir. İrisin uygulamasının ayrıca, hormona duyarlı lipaz, adipoz trigliserit lipaz ve yağ asidi bağlayıcı protein 4'ün ekspresyonunu düzenleyerek gliserol sekresyonunu artırdığı ve lipid birikimini azalttığı gözlemlenmiştir (78).

Yapılan bir meta-analizde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, gebelik sırasında gestasyonel diyabet (GDM) grubunda sağlıklı gebelere kıyasla irisin düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Bu duruma irisinin GDM oluşumunda ve gelişmesinde önemli bir rol oynayabileceği yorumu getirilmiştir (79).

İrisinin miyokardiyal hücre metabolizmasını arttırdığı, hücre farklılaşmasını desteklediği ve Ca^{+2} sinyalini ve PI3K-AKT'yi modüle ederek hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Ayrıca, irisinin farelerin mezenterik arterleri üzerinde bir gevşeme etkisi olduğu, nitrik oksit (NO) -guanozin 3',5'-siklik fosfat (cGMP) bağımlı yolun aracılık ettiği bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, obez hayvanlara irisin uygulanması, AMPK-eNOS yolağında NO fosforilasyonunun artırılması yoluyla endotel fonksiyonunu geliştirmiştir (78).

Yapılan çalışmalarda irisinin merkezi sinir sisteminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. FNDC5, serebellumun Purkinje hücrelerinde ve kemirgen hipokampusunda eksprese edilir. Ayrıca, FNDC5 ekspresyonundaki artış, hipokampusta sinaptik plastisite ve nörojenez için en önemli sinyal moleküllerinden biri olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) ekspresyonu ile pozitif korelasyon gösterir (81). FNDC5 ekspresyonu eksikliğinin, fare embriyonik kök hücrelerinin nöronlara farklılaşmasını baskıladığı ve astrositlerin olgunlaşmasına müdahale ettiği gösterilmiştir (82).

Ayrıca Moon ve ark. irisinin farelerde hipokampal nörojenez düzenleyebildiğini göstermişlerdir. Farmakolojik irisin dozları (50-100 nM), fare H19-7 hipokampal nöronal hücrelerin proliferasyonunu arttırmıştır (83).

İrisin, tümör nekroz faktörü α (TNFa) ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını, serebral iskeminin (MCAO) fare modelindeki Akt / ERK1 / 2 sinyalleme yolu ile inhibe ederek oksidatif stres kaynaklı nöronal hasarı azalttığı gösterilmiştir (84).

Demans riski altındaki yetişkin gönüllülerde 10 haftalık spor sonrasında serum irisin ve BDNF düzeyleri ile biliş ve epizodik bellek arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir. Son araştırmalar, beyin omurilik sıvısı ve hipokampus içindeki FNDC5 / irisin düzeylerinin Alzheimer hastalığı ve kronik nörodejeneratif hastalık fare modelinde azaldığını göstermiştir. İrisinin bu etkisi büyük ihtimalle PGC-1 α / BDNF'nin aktivasyonu ile ilişkisinden kaynaklandığı bildirilmiştir (69).

Tip 2 diyabet, obezite, bağışıklık yetmezliği, astım ve nörolojik veya koroner kalp hastalığı gibi birçok kronik hastalığın gelişimi için fiziksel aktivite eksikliği bağımsız bir risk faktörüdür. Bu patolojilerin, çoğu kalıcı kronik inflamasyon ile ilişkilidir. Düzenli ve orta derecede fiziksel aktivite, bağışıklık sisteminin işleyişini olumlu yönde etkiler ve sistemik inflamasyonu azaltır (85). İskelet kasları başlıca irisin olmak üzere, salgıladığı miyokinler yoluyla enflamatuvar cevabı değiştirir (86).

Düzenli fiziksel aktivitenin diğer etkilerinin yanı sıra, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını inhibe ederek ve salınan irisin miktarını artırarak obez farelerde inflamatuvar bağırsak hastalıklarının semptomlarını hafifletebileceği bildirilmiştir (78, 87). RAW 264.7 makrofajlar üzerine yapılan in vitro çalışmalar, irisinin immünokompetan hücrelerin aktivasyonunu düzenlediğini göstermiştir. Ayrıca makrofajların aktivitesini ve çoğalmasını arttırdığını, fagositoz yeteneklerini geliştirdiği ve hücre canlılığını etkilemeden reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini azalttığını bildirmişlerdir (88).

İrisin, makrofajların zararlı H₂O₂ üretimini önemli ölçüde azaltır. İrisinin bu antioksidatif aktivitesi, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz 9 (Cat-9)'un da dahil olduğu önemli antioksidatif enzimlerin artan ekspresyonunun bir sonucudur (89).

Ayrıca MAPK kaskad sinyal yollarının baskılanması ve NF- κ B nükleer transkripsiyon faktörü, c-Jun N-terminal kinazlar (JNK) ve hücre dışı sinyal

regölasyonlu kinaz (ERK) fosforilasyon seviyelerinde bir azalmaya sebep olduğu da belirlenmiş, bu durumun, IL-1 β , IL-6, TNF- α , keratinosit kemoatraktan (KC), makrofaj kemotaktik protein (MCP) -1 ve HMG1 gibi anahtar pro-inflamatuar sitokinlerin salınmasında bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (90).

Tüm bu çalışma sonuçları, fiziksel aktivitenin sebep olduğu anti-inflamatuar etkilerin altında yatan moleküler mekanizmanın anlaşılmasına katkı sağlamakta ve irisinin, kronik inflamasyon ile ilişkili hastalıkların gelişimindeki koruyucu etkisini desteklemektedir (69).

2.5. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

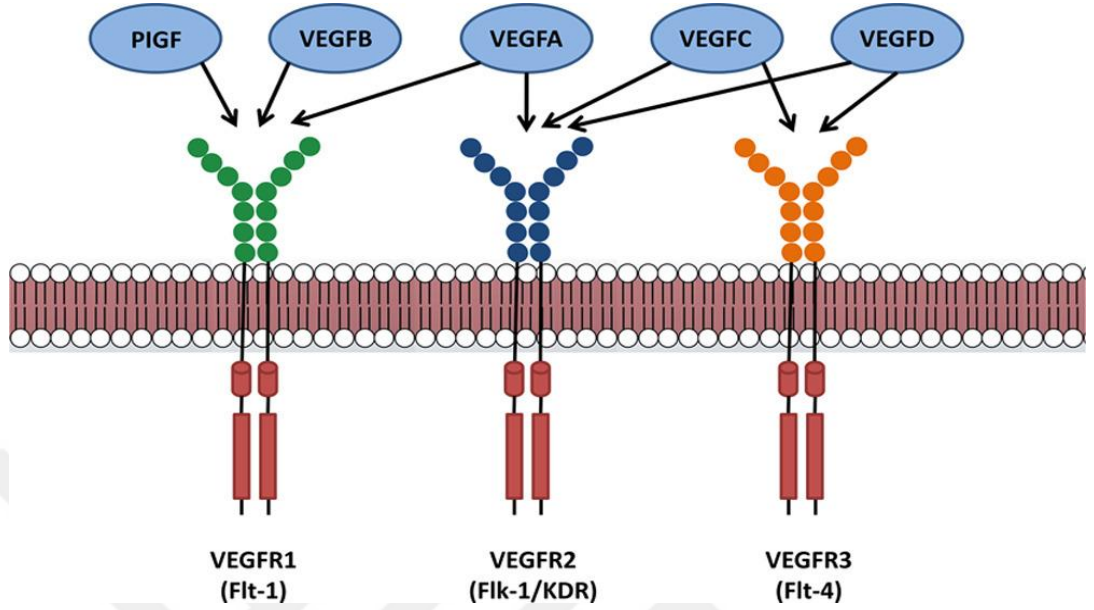
Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF), kodlayıcı gen 6. kromozomun (6p12) kısa kolunda yerleşik, 45 kDA moleküler ağırlığa sahip bir proteindir. Anjiyogenezin ana düzenleyicilerindendir ve sinyal yolağının fizyolojik anjiyogenezde hız kısıtlayıcı olduğu bildirilmektedir (91).

Anjiyogenez, önceden var olan damarlardan yeni kan damarı gelişimi ve yenilenmesi sürecidir. Anjiyonenez, embriyonik gelişim, dokuların normal büyümesi, yara iyileşmesi, kadın üreme döngüsü (yumurtlama, menstruasyon ve plasental gelişim) gibi birçok fizyolojik süreçte rol oynadığı gibi inflamasyon, diyabetik retinopati, ateroskleroz, tümör oluşumu gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerle de ilişkilidir. Anjiyogenez sırasında endotel hücrelerinin aktivasyonu, proliferasyonu, ekstraselüler matrikse yayılması, bazal membranların degradasyonu ve kapiller lümen oluşumu gibi bir dizi olay gerçekleşir (91).

2.5.1. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Türleri ve Reseptörleri

İnsan VEGF ailesi 5 ilgili glikoproteinden oluşur: VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD ve PlGF (plasental büyüme faktörü). Bunlar, 3 reseptör tirozin kinaz ailesi ile etkileşime giren homodimerler oluşturmak üzere salgılanır: VEGFR1 (VEGF reseptörü 1), VEGFR2 ve VEGFR3 (Şekil 2.5.) (92). VEGFA ve VEGFB VEGFR1'e bağlanır, VEGFA VEGFR2'ye bağlanır ve VEGFC ve VEGFD hem VEGFR2 hem de VEGFR3'e bağlanır. PlGF ise öncelikle VEGFR1 ile etkileşime girer. VEGFR'ler çok çeşitli hücre tiplerinde bulunur. Flt-1 (fms benzeri tirozin kinaz 1) olarak da

adlandırılan VEGFR1, vasküler endotelial hücreler, hematopoietik kök hücreler, monositler ve makrofajlarda bulunur (92).



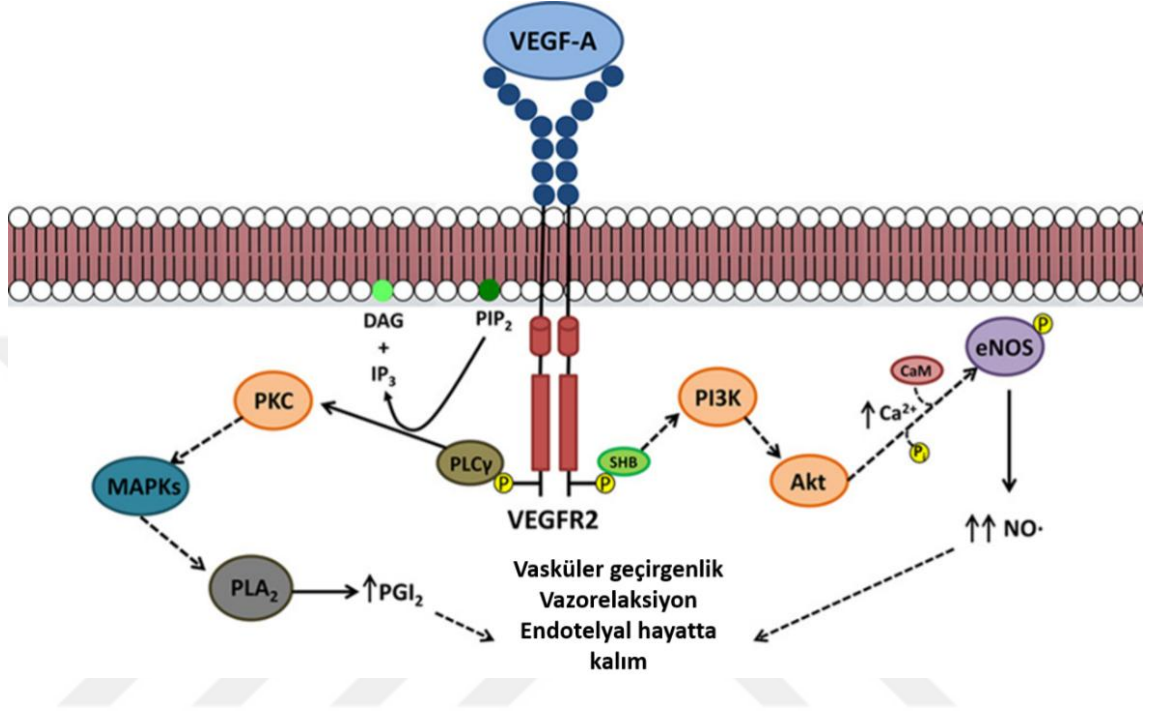
Şekil 2.5. VEGF ligand ve reseptörleri (92).

PIGF ile VEGF-A ile yakından ilişkilidir. VEGF-A, -B, -C, -D ve PIGF'nin hepsi trombosit türevli büyüme faktörleri-A ve -B ile yakından ilişkilidir. VEGF-B, -C ve -D'nin fonksiyonu ve düzenlenmesi hakkında daha az şey bilinmektedir; ancak VEGF-A'yı düzenleyen ana yollar tarafından düzenlenmediği sanılmaktadır. VEGF-A transkripsiyonun ise başlıca hipoksiye cevap olarak arttığı bilinmektedir (92).

2.5.2. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörünün Fizyolojik Etkileri

VEGF etkisini öncelikle vazodilatör araçların üretimi yoluyla gerçekleştirir. VEGFR yoluyla VEGF sinyalleme, nitrik oksit (NO) üretimini artırır. VEGF bağlanmasında VEGFR2 otofosforilasyona uğrar ve PI3K / Akt yoluyla hücre içi kalsiyumu artırır. Akut olarak, bu, eNOS'a (endotelial NO sentaz) bağlanan ve aktive olan kalmodulini aktive eder. PI3K / Akt'tan gelen aşağı sinyalleme, eNOS aktivitesini arttırmak için daha sürekli, kalsiyumdan bağımsız bir uyarın sağlar. VEGF sinyalleri ayrıca uzun süreli eNOS ekspresyonunu artırarak eNOS mRNA ve protein seviyelerini artırır (Şekil 2.6) (92).

Nihai üründe meydana gelen artış vasküler geçirgenliği ve endotelial hücre sağ kalımını artırır; NO ayrıca bitişik vasküler düz kas hücrelerine yayılır ve endotel bağımlı vazodilatasyona aracılık eder. NO'ya ek olarak VEGF sinyali, fosfolipaz A2'nin PLC γ / PKC yoluyla aktivasyonu yoluyla vazodilatör prostanoit prostasiklin (PGI₂) üretimini artırır (92).



Şekil 2.5. VEGF A 'nın hücre içi sinyal yolları (92).

2.5.3. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü ve Adipoz Doku

Yetişkin organizmada yağ dokusu, konağın enerji ihtiyacına bağlı olarak farklı metabolik şartlar altında dinamik genişleme ve azalma dönemlerine maruz kalır (93).

Yağ dokusunun yeniden şekillenmesini desteklemek için, yağ dokularındaki gömülü damar yapısının plastisitesi, oksijenin ve besin maddelerinin dokuya uygun erişimini sağlamak için çok önemlidir. BAT beyaz adipoz dokuya kıyasla yüksek oranda vaskülarize olur ve adipositler ile vasküler kılcal damarlar arasındaki etkileşim, fizyolojik ve patolojik şartlar altında adiposit homeostazı için gereklidir (94).

Çeşitli uyaranlara (Ör: soğuk, ilaca bağlı adrenerjik aktivasyon vb.) maruz kalmak, UCP1'e bağımlı bir yol ile titremeyen termojenez fonksiyonunu yürüten BAT aktivasyonuna yol açabilir. İlginç bir şekilde, BAT'da termojenik metabolizmanın aktivasyonu, sağlam ve VEGF'ye bağlı bir anjiyogenik cevabı tetikler (94).

WAT'ta VEGF-A'nın aşırı ekspresyonu anjiyogenezi kolaylaştırır ve böylece subkutan WAT'ta (sWAT) bejleşme etkisine sebep olur. Bu da WAT'ın daha sağlıklı bir şekilde genişlemesinin yanı sıra genetik ve diyetle indüklenen obezite ve metabolik fonksiyon bozukluğuna karşı koruma sağlar (95). Ayrıca, BAT'ta VEGF-A aşırı ekspresyonu, kronik soğuğa maruz kalma sırasında vaskülarizasyonu ve termojenezi artırır ve yüksek yağlı diyetin sebep olduğu sistemik metabolik bozukluğa karşı korur. Bu sebeple VEGF-A, bir dizi farklı mekanizma yoluyla yağ dokusu homeostazında, değişen besin ve çevre şartlarına adaptasyonda önemli bir rol oynamaktadır (96).

Diğer gruplar VEGF-B inaktivasyonunun kalp, kas ve BAT'taki yağ asidi alımını azaltabildiğini ve WAT'ta aşırı trigliserit birikmesine yol açtığını bildirmiştir. VEGF ve VEGF-B'nin her ikisi de yağ dokularında yüksek oranda eksprese edilen büyüme faktörleridir ve belirli şartlar altında sıklıkla artmış veya azalmış düzenlemeye maruz kalırlar. Bununla birlikte, bu iki büyüme faktörünün yağ fonksiyonuna nasıl dahil olduğu hala bilinmemektedir (97).

VEGF'lerin anjiyogeneze üzerine fonksiyonel çalışmaları geniş olmakla birlikte, yağ gelişimi ve enerji metabolizması da dahil olmak üzere vasküler olmayan sistemdeki rollerine yönelik çalışmalar sınırlıdır. Yağ dokusu üzerinde VEGF reseptörlerinin ekspresyonu ve fonksiyonu üzerine yapılan çalışmalar, VEGF ve VEGF-B'nin potansiyel rollerini göstermiştir. Giderek daha fazla çalışma, WAT'ın kısmen veya tamamen BAT benzeri dokulara dönüştürülebildiğini göstermiştir; ancak BAT'ın WAT benzeri yağa dönüştürülüp dönüştürülemeyeceği bilinmemektedir (98).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Çalışmaya; 20-50 yaş aralığında herhangi bir kronik hastalığı olmayan, BKİ değeri 19-30 arası, toplam 24 (13 erkek ve 11 kadın) gönüllü birey dahil edildi. Herhangi bir müdahalenin etkinliğini test etmek için kullanan yöntemlerden biri olan önce ve sonrası analitik yöntemi kullanıldı.

3.2. Uygulama

Katılımcılar 20 gün boyunca günlük 16 saatlik aralıklı açlık uyguladı. Sekiz (8) saatlik kısıtlamanın kaldırıldığı dönemde kişilerin yiyecek-içecek seçimine ve miktarına müdahale edilmedi. Uygulama sonrası kişiler rutin beslenme düzenlerine döndü. Bireylerin uygulama öncesi (1. ölçüm), uygulama sonunda (2. ölçüm) ve bir ay sonrasında (3. ölçüm) 12 saatlik açlığın ardından venöz kanları ve antropometrik ölçümleri alındı. Katılımcıların ayrıca sigara kullanma durumları not edildi. Alınan kanlar biyokimya tüplerine alınarak 4000 RPM (RCF=1240xg)'de 15 dakika santrifüj edilip serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar tüplere alınarak analiz edilene kadar -80 C'de saklandı.

3.3. Analizler ve Kullanılan Cihazlar

Bireylerin uygulama öncesinde (1. ölçüm), uygulama sonunda (2. ölçüm) ve bir ay sonrasında (3. ölçüm) ağırlık ve yağ oranları, Grundig PS 6610 marka vücut analiz cihazı ile ölçüldü. Açlık insülin, açlık kan şekeri, HDL, LDL, trigliserit değerlerinin belirlenmesinde ROCHE COBAS marka otoanalizör kullanıldı. İrisin ve VEGF değerleri ELISA yöntemi ile Bioassay Technology Laboratory marka ticari kit, Clariostar Plus Microplate Reader marka ELISA okuyucu, JSR JSOF-100 model etüv yardımıyla belirlendi.

3.4. Etik Kurul İzni

Çalışma Lokman Hekim Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 8 Mayıs 2019 tarihli 2019/06 toplantı sayısı 2019/27 numaralı kararı ile etik onay alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir (EK-1).

Araştırma başlangıcında katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzası alındı. Çalışma hakkında gerekli açıklamalarda bulunuldu.

3.5. Biyoistatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 22.0 (IBM SPSS statistics for Windows, version 22.0 Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ve grafiksel olarak kontrol edildi. Veriler tanımlanırken; normal dağılan veriler için ortalama ($\bar{x}$) ve standart sapma (SS), normal dağılmayan veriler için ise ortanca (x_{ort}), alt ve üst değerler kullanıldı. Normal dağılıma uyan ve parametrik test varsayımlarını sağlayan bağımlı değişkenlerin değerlendirilmesinde Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi (Repeated Measures ANOVA), parametrik test varsayımını sağlamayan veriler için ise Friedman Testi kullanıldı. Anlamlı fark tespit edilen parametrelerde farklılığın hangi ölçümden kaynaklandığının tespit edilmesi amacıyla normal dağılıma uyan ve parametrik test varsayımlarını sağlayan verilerin değerlendirilmesinde İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi (Paired t test), sağlamayanlarda ise Wilcoxon Testi uygulandı. Normal dağılıma uyan ve parametrik test varsayımlarını sağlayan bağımsız değişkenlerin değerlendirilmesinde İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi (Student's t test) sağlamayanlarda ise Mann Whitney U Testi uygulandı. Parametrik test varsayımlarını sağlamayan sayısal veriler arasındaki korelasyonun saptanmasında Spearman Korelasyon Testi uygulandı. Tüm istatistiksel testlerde $p < 0.05$ anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Antropometrik Ölçümler

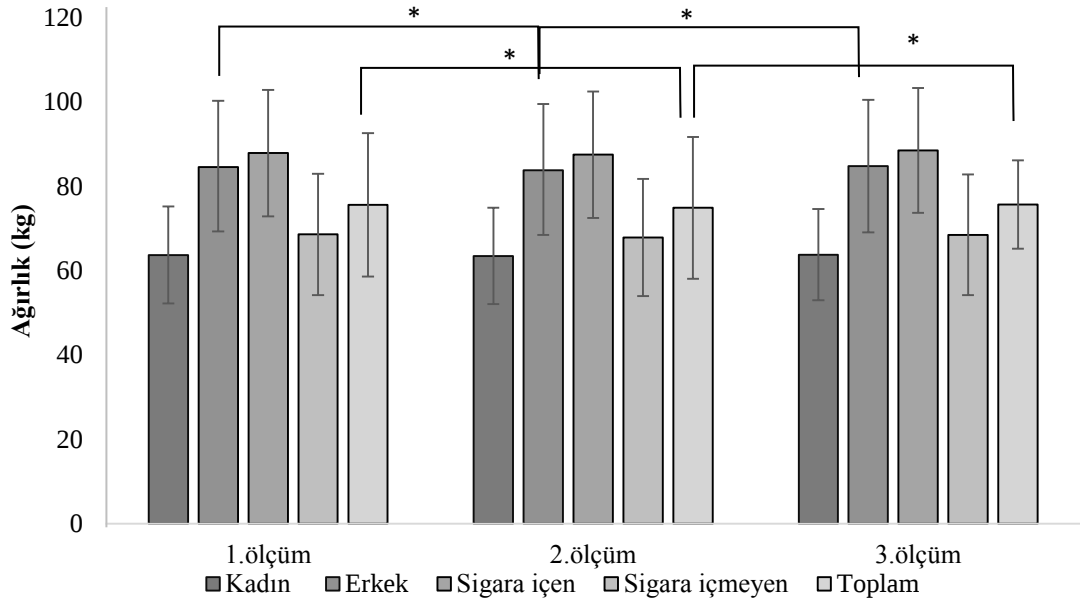
Bireylerin vücut ağırlığı değerleri incelendiğinde ortalama değerler 1. ölçümde 75.6 ± 17 , 2. ölçümde 74.9 ± 16.8 , 3. ölçümde 75.7 ± 17.1 olarak saptandı. 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasındaki fark ile 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulundu.

Vücut ağırlığı değerleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkeklerde 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken; kadınlardaki değişim anlamlı değildi. Ancak erkeklerle uyumlu olarak 1. ölçüme nazaran 2. ölçüm azalma yönündeyken; 2. ölçüme nazaran 3. ölçüm artış yönünde değişiklik gösterdi. Vücut ağırlığı değerleri sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde; içenlerde, 1. ölçüm ile 2. ölçüm ve 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken; içmeyenlerde 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Bireylerin cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre ağırlık değerleri.

Cinsiyet	Ağırlık (kg)									
	1. ölçüm		2. ölçüm		3. ölçüm		P*	P ₁₋₂ **	P ₂₋₃ **	P ₁₋₃ **
	$\bar{x}$	SS	$\bar{x}$	SS	$\bar{x}$	SS				
Kadın (n:11)	63.7	11.5	63.5	11.4	63.8	10.8	0.498	>0.05	>0.05	>0.05
Erkek (n:13)	84.6	15.3	83.8	15.3	84.8	15.7	0.007	0.008	0.014	>0.05
Sigara İçme Durumu										
İçiyor (n:7)	87.9	15	87.5	15	88.5	14.8	0.007	0.058	0.011	0.096
İçmiyor (n:16)	68.6	14.4	67.9	13.9	68.5	14.3	0.097	0.041	>0.05	>0.05
Toplam (n:24)	75.6	17	74.9	16.8	75.7	17.1	0.02	0.008	0.009	0.506

*Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi **İki eş arasındaki farkın önemlilik testi (Paired t test)



* $p<0.05$

Şekil 4.1. Üç ölçüme ait ortalama ağırlık değerleri.

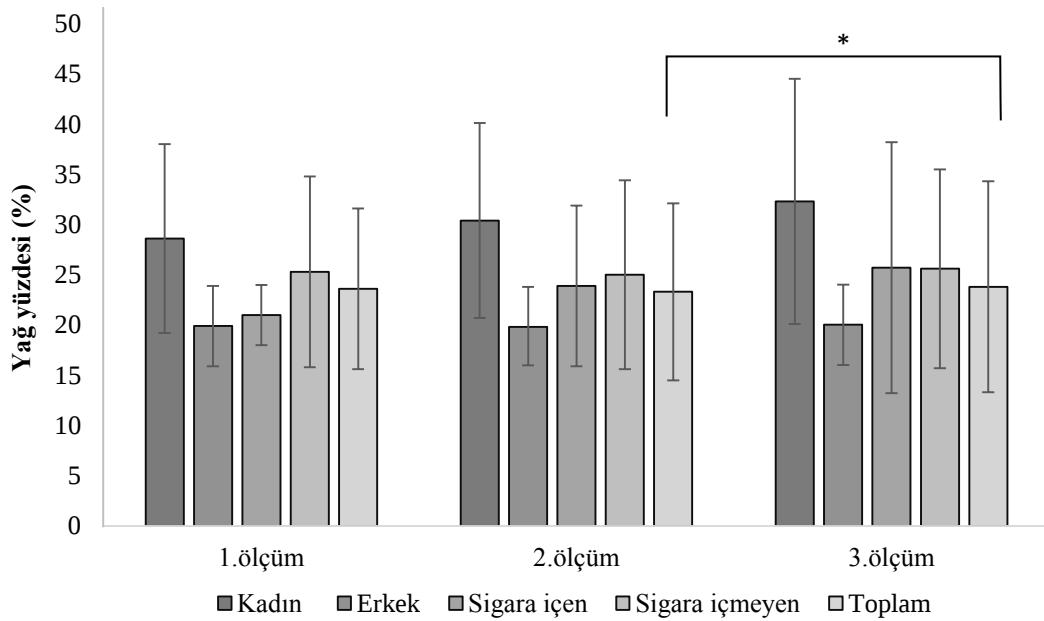
Bireylerin vücut yağ yüzde değerleri incelendiğinde ortalama değerler 1. ölçümde 23.6 ± 8 , 2. ölçümde 23.3 ± 8.8 , 3. ölçümde 23.8 ± 10.5 olarak belirlendi. 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Bireylerin yağ yüzde değerleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınlarda 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken; erkeklerdeki değişim anlamlı değildi. Ancak kadınlarda 2. ölçümün ortalaması 1. ölçüme kıyasla artma eğiliminde iken erkeklerde azalma yönündeydi. Ancak erkeklerdeki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yağ yüzde değerleri sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde, içenlerde 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Bireylerin cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre yağ yüzdesi değerleri.

Cinsiyet	Yağ yüzdesi (%)						P*	P ₁₋₂ **	P ₂₋₃ **	P ₁₋₃ **
	1. ölçüm		2. ölçüm		3. ölçüm					
	$\bar{x}$	SS	$\bar{x}$	SS	$\bar{x}$	SS				
Kadın (n:11)	28.6	9.4	30.4	9.7	32.3	12.2	0.049	>0.05	.011	>0.05
Erkek (n:13)	19.9	4	19.8	3.8	20	4	0.086	>0.05	>0.05	>0.05
Sigara İçme Durumu										
İçiyor (n:7)	21	3	23.9	8	25.7	12.5	0.618	0.078	0.006	>0.05
İçmiyor (n:16)	25.3	9.5	25	9.4	25.6	9.9	0.049	>0.05	>0.05	>0.05
Toplam (n:24)	23.6	8	23.3	8.8	23.8	10.5	0.037	>0.05	.004	>0.05

*Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi **İki eş arasındaki farkın önemlilik testi (Paired t test)



* $p < 0.05$

Şekil 4.2. Üç ölçüme ait ortalama yağ yüzde değerleri.

4.2. Biyokimyasal Parametreler

Bireylerin HDL değerleri incelendiğinde ortalama değerler 1. ölçümde 43.6 ± 10 , 2. ölçümde 41.1 ± 12.2 , 3. ölçümde 44.8 ± 10.4 olarak belirlendi. 2. ölçüm ile

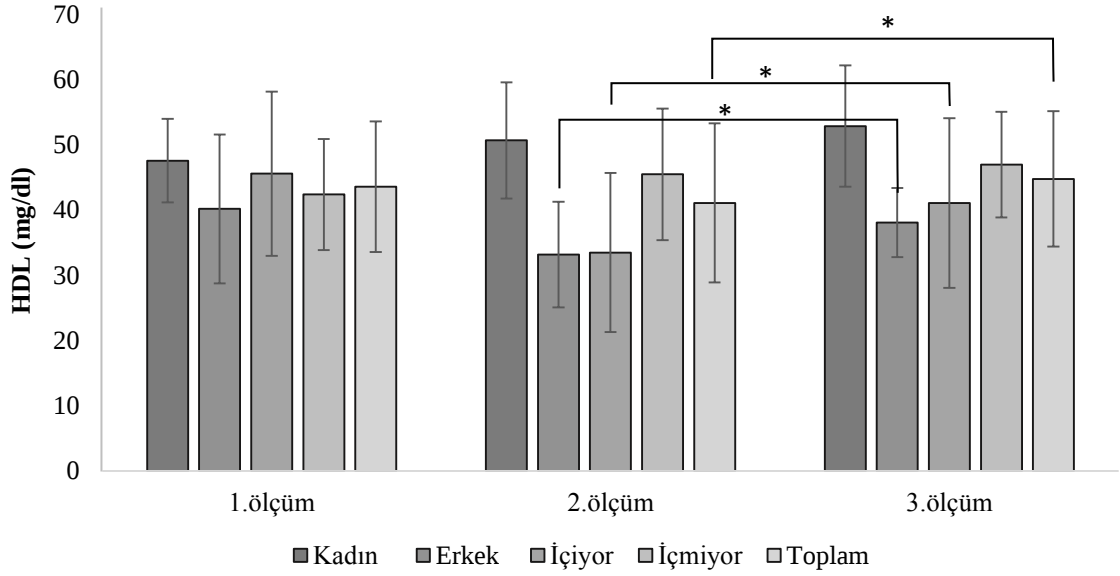
3. ölçüm arasındaki fark ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). HDL değerleri, bireyler sigara içme durumlarına göre değerlendirildiğinde, sigara içenlerde 2. ve 3. ölçüm arasındaki fark anlamlı bulunurken sigara içmeyenlerde bu değişim anlamlı bulunmadı.

Cinsiyete göre değerlendirildiğinde; erkeklerde 2. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kadınlarda ise, erkeklerde olduğu gibi; 3. ölçüm, 2. ölçüme göre artma yönünde değişiklik gösterdi. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Bireylerin cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre HDL değerleri.

Cinsiyet	HDL (mg/dL)						P*	P ₁₋₂ ***	P ₂₋₃ ***	P ₁₋₃ ***
	1. ölçüm		2. ölçüm		3. ölçüm					
	$\bar{x}$	SS	$\bar{x}$	SS	$\bar{x}$	SS				
Kadın (n:11)	47.6	6.4	50.7	8.9	52.9	9.3	0.185*	>0.05	>0.05	>0.05
Erkek (n:13)	40.2	11.4	33.2	8.1	38.1	5.3	0.194*	>0.05	0.002	>0.05
Sigara İçme Durumu										
İçiyor (n:7)	45.6	12.6	33.5	12.2	41.1	13	0.034*	0.069	0.000	>0.05
İçmiyor (n:16)	42.4	8.5	45.5	10.1	47	8.1	0.176*	>0.05	>0.05	>0.05
Toplam (n:24)	43.6	10	41.1	12.2	44.8	10.4	0.195**	>0.05	0.011	>0.05

*Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi **Friedman testi ***İki eş arasındaki farkın önemlilik testi (Paired t test)



* $p < 0.05$

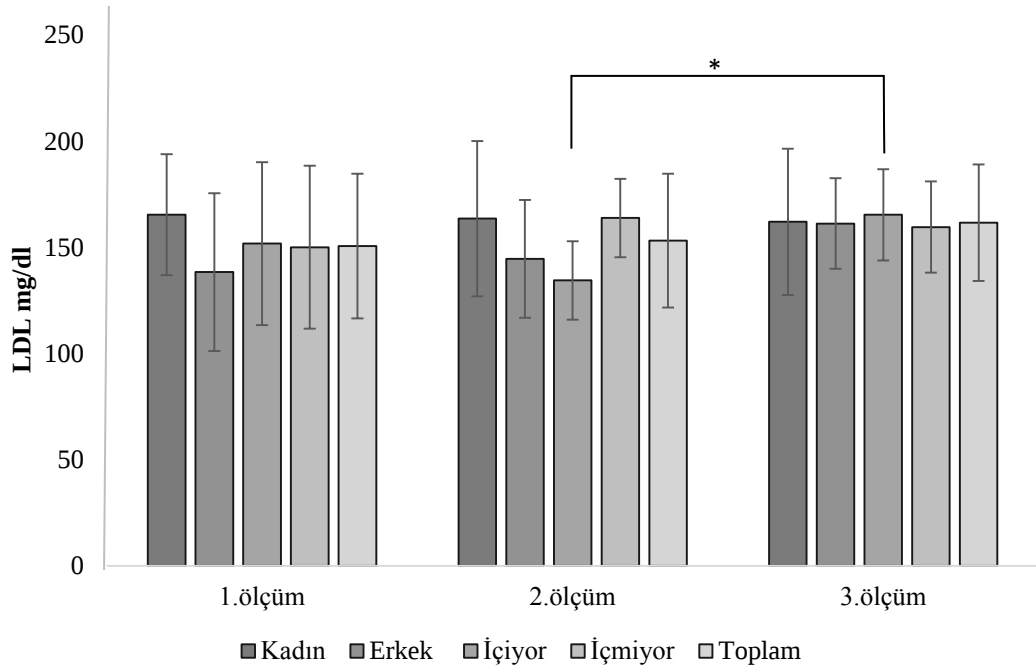
Şekil 4.3. Üç ölçüme ait ortalama HDL değerleri.

Bireylerin LDL değerleri incelendiğinde ortalama değerler 1. ölçümde 91.6 ± 34.1 , 2. ölçümde 93.2 ± 31.5 , 3. ölçümde 90.6 ± 27.5 olarak belirlendi. LDL değerlerindeki değişim istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı sonuç bulunamadı. Kadınlarda LDL değerleri 2. ölçümde 1. ölçüme göre artma eğiliminde iken erkeklerde azalma eğiliminde idi. Ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Bireylerin cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre LDL değerleri.

Cinsiyet	LDL (mg/dL)						
	1.Ölçüm		2.Ölçüm		3.Ölçüm		P
	$\bar{x}$	SS	$\bar{x}$	SS	$\bar{x}$	SS	
Kadın (n:11)	101,9	28.5	97	36.6	93.7	34.5	0.647*
Erkek (n:13)	82.9	37.2	90.1	27.8	88	21.4	0.766**
Sigara İçme Durumu							
İçiyor (n:7)	92.3	38.4	79.1	18.5	87.5	21.5	0.501**
İçmiyor (n:16)	91.2	33	101.3	35.0	92.4	31.1	0.415**
Toplam (n:24)	91.6	34.1	93.2	31.5	90.6	27.5	>0.05

*Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi **Friedman testi



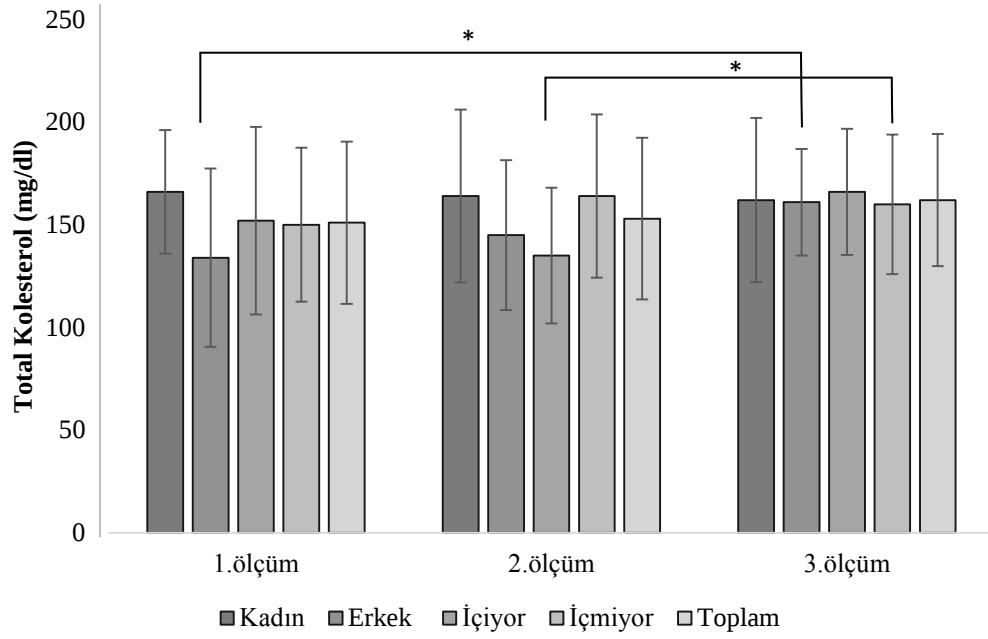
* $p < 0.05$

Şekil 4.4. Üç ölçüme ait ortalama LDL değerleri.

Tablo 4.5. Bireylerin cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre total kolesterol değerleri.

Cinsiyet	Total Kolesterol (mg/dL)									
	1. ölçüm		2. ölçüm		3. ölçüm		P*	P ₁₋₂ **	P ₂₋₃ **	P ₁₋₃ **
	$\bar{x}$	SS	$\bar{x}$	SS	$\bar{x}$	SS				
Kadın (n:11)	165.5	30.1	163.6	42.1	162.1	40	0.947*	>0.05	>0.05	>0.05
Erkek (n:13)	138.4	43.4	144.6	36.5	161.3	26	0.097*	>0.05	0.06	0.047
Sigara İçme Durumu										
İçiyor (n:7)	151.8	45.7	134.5	33	165.4	30.7	0.037*	>0.05	0.003	>0.05
İçmiyor (n:16)	150.1	37.5	163.9	39.8	159.6	34	0.332*	0.077	>0.05	>0.05
Toplam (n:24)	150.7	39.6	153.2	39.4	161.7	32.2	0.318	>0.05	>0.05	>0.05

*Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi **İki eş arasındaki farkın önemlilik testi (Paired t test)



* $p < 0.05$

Şekil 4.5. Üç ölçüme ait ortalama total kolesterol değerleri.

Bireylerin trigliserit değerleri incelendiğinde ortalama değerler 1. ölçümde 86.7 ± 25.9 , 2. ölçümde 94.4 ± 49 , 3. ölçümde 127.2 ± 79 olarak belirlendi. 3. ölçüm ile 2. ölçüme göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$).

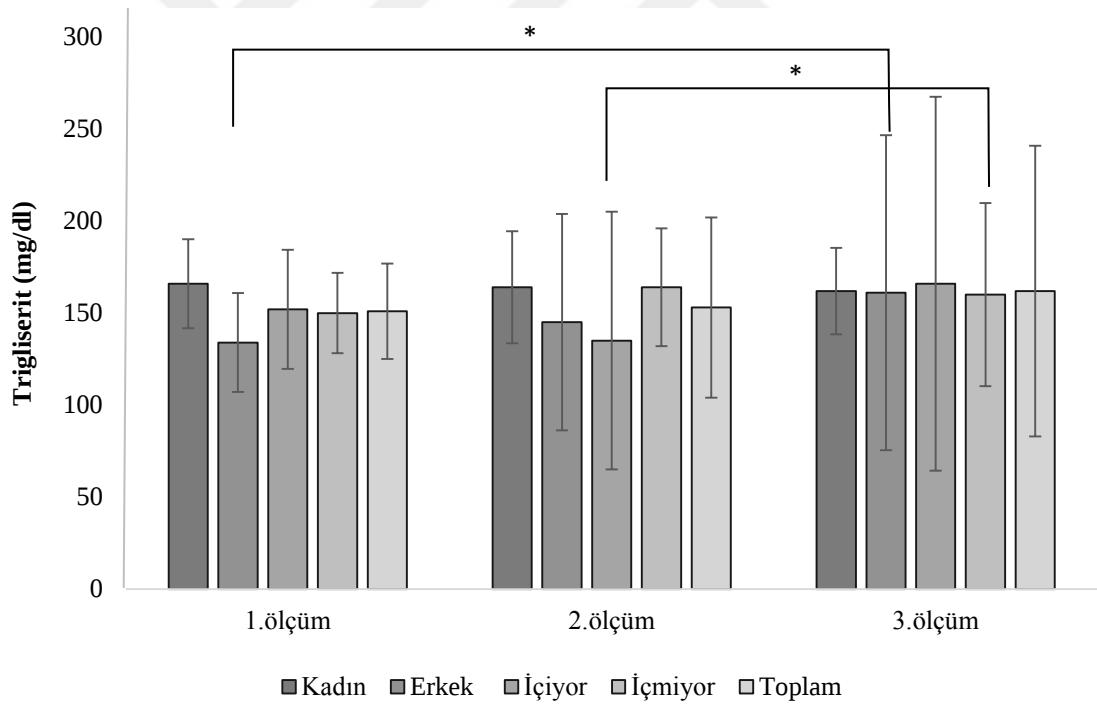
Bireylerin trigliserit düzeyleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde, kadınlarda ölçümler arası anlamlı bir değişiklik yoktu. Erkeklerde ise 3. ölçüm ile 2. ölçüme göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$).

Trigliserit düzeyleri sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde; trigliserit ortalama değerleri sigara içenlerde, 2. ölçüm 1. ölçüme göre daha yüksek ($p < 0.05$) ve 3. ölçüm 2. ölçüme göre daha yüksekti ($p = 0.069$). Sigara içmeyenlerde 3. ölçüm 2. ölçüme kıyasla daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Bireylerin cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre trigliserit değerleri.

Cinsiyet	Trigliserit (mg/dL)									
	1. ölçüm		2. ölçüm		3. ölçüm		P*	P ₁₋₂ **	P ₂₋₃ **	P ₁₋₃ **
	$\bar{x}$	SS	$\bar{x}$	SS	$\bar{x}$	SS				
Kadın (n:11)	79.9	24.2	79.5	30.5	77.4	23.5	0.949	>0.05	>0.05	>0.05
Erkek (n:13)	92.4	26.9	106.8	58.8	168.8	85.6	0.002	0.157	0.031	0.08
Sigara İçme Durumu										
İçiyor (n:7)	93.6	32.3	109.6	70	173	101.6	0.030	>0.05	0.069	.036
İçmiyor (n:16)	82.8	21.8	85.6	32	101	49.8	0.526	>0.05	>0.05	>0.05
Toplam (n:24)	86.7	25.9	94.4	49	127.2	79	0.058	>0.05	0.046	0.018

*Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi **İki eş arasındaki farkın önemlilik testi (Paired t test)



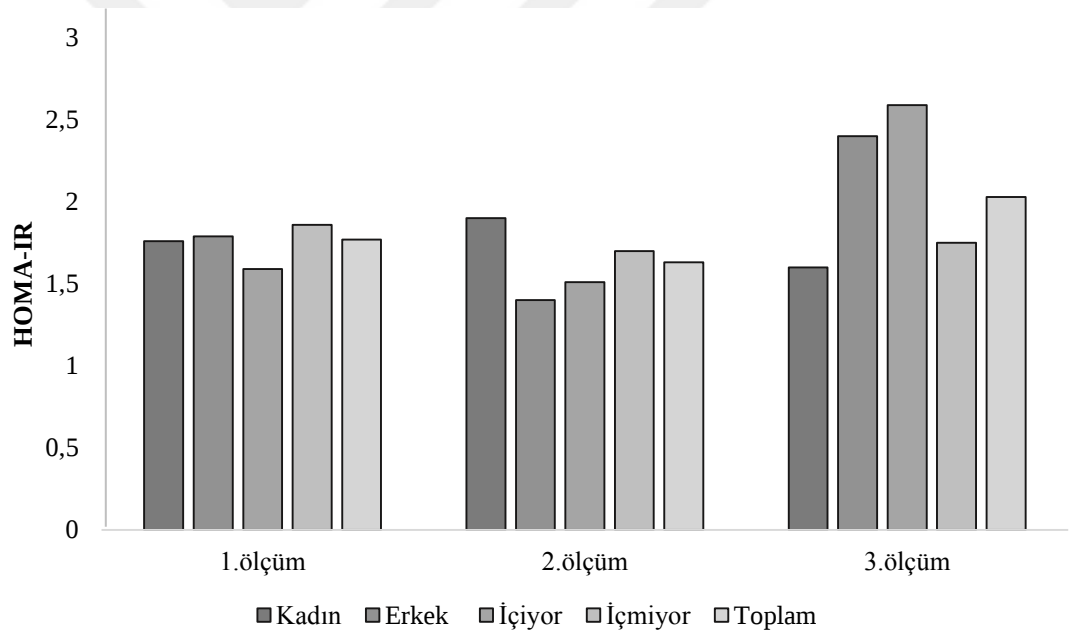
*p<0.05

Şekil 4.6. Üç ölçüme ait ortalama trigliserit değerleri.

Tablo 4.7. Bireylerin cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre HOMA-IR değerleri.

Cinsiyet	HOMA- IR						
	1. ölçüm		2. ölçüm		3. ölçüm		P*
	$\bar{x}$	SS	$\bar{x}$	SS	$\bar{x}$	SS	
Kadın (n:11)	1.76	1.3	1.9	1.3	1.6	0.62	>0.05
Erkek (n:13)	1.79	1.1	1.4	0.9	2.4	1.9	>0.05
Sigara İçme Durumu							
İçiyor (n:7)	1.59	0.94	1.51	0.96	2.59	1.84	>0.05
İçmiyor (n:16)	1.86	1.31	1.70	1.23	1.75	1.20	>0.05
Toplam (n:24)	1.77	1.18	1.63	1.13	2.03	1.46	>0.05

*Friedman testi **Wilcoxon testi



Şekil 4.7. Üç ölçüme ait ortalama HOMA-IR değerleri.

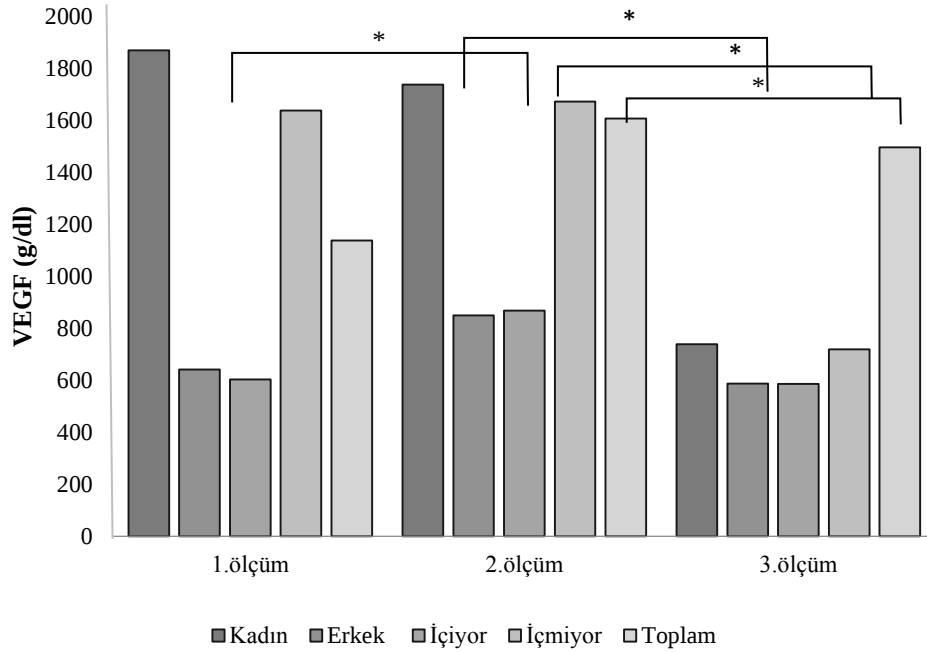
4.3. Serum VEGF Seviyeleri

Bireylerin VEGF düzeyleri incelendiğinde ortalama değerler 1. ölçümde 1138, 2. ölçümde 1608, 3. ölçümde 644 olarak belirlendi. 3. ölçüm 2. ölçüme göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$).

Tablo 4.8. Bireylerin cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre VEGF değerleri.

Cinsiyet	VEGF (g/dl)											
	1.ölçüm			2.ölçüm			3.ölçüm			P*	P ₁₋₂ **	P ₂₋₃ **
	x _{ort}	Alt	Üst	x _{ort}	Alt	Üst	x _{ort}	Alt	Üst			
Kadın (n:11)	1870	402	7702	1738	458	3416	739	82	5468	>0.05	>0.05	0.06
Erkek (n:13)	642	424	18754	850	457	13659	588	430	9490	>0.05	>0.05	0.041
İçiyor (n:7)	604	443	3600	869	457	10533	587	487	6129	0.102	0.028	>0.05
İçmiyor (n:16)	1639	402	18754	1673	458	13659	720	82	9490	0.008	>0.05	0.013
Toplam (n:24)	1138	402	18754	1608	458	13659	644	83	9490	0.016	0.053	0.02

*Friedman Testi ** Wilcoxon Testi



*p<0.05

Şekil 4.8. Üç ölçüme ait ortalama serum VEGF değerleri.

Bireylerin VEGF düzeyleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde; kadınlarla erkekler arasında serum VEGF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Kadınların 3. ölçümü 2. ölçümüne nazaran anlamlıya yakın olarak daha düşüktü (p=0.06). Erkeklerin de kadınlarla benzer şekilde 3. ölçümleri 2. ölçümlerinden anlamlı derece daha düşük seviyedeydi (p<0.05). 2. ölçümleri 1.

ölçümlerine kıyasla daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

VEGF düzeyleri sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde; sigara içenlerle içmeyenler arasında serum VEGF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). VEGF ortanca değerleri sigara içenlerde 2. ölçüm 1. ölçüme ($p<0.05$); içmeyenlerde ise 2. ölçüm 3. ölçüme göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$).

4.4. Serum İrisin Düzeyleri

Bireylerin irisin düzeyleri incelendiğinde ortanca değerler 1. ölçümde 14, 2. ölçümde 15.9, 3. ölçümde ise 20.1 olarak saptandı. 3. ölçüm 1. ölçüme arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

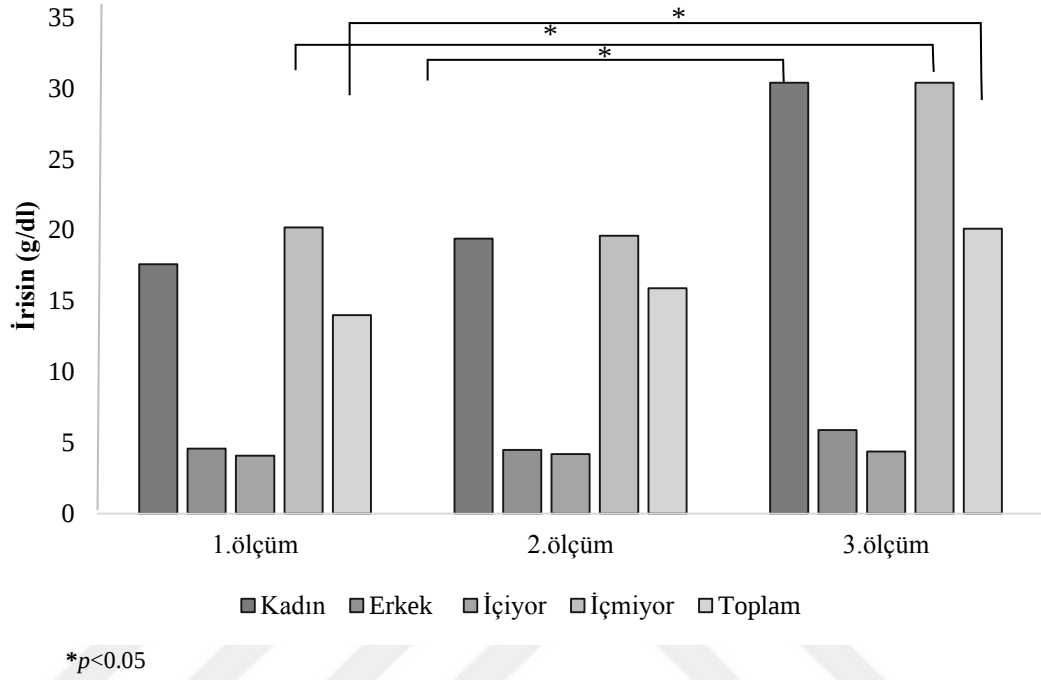
Cinsiyetler arası irisin düzeyleri karşılaştırıldığında erkeklerin irisin ortanca değerleri kadınlara göre tüm ölçümlerde daha düşüktü. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kadınlarda 3. ölçüm 2. ve 1. ölçüme kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Erkeklerde 2. ölçüm 1. ölçüme kıyasla daha yüksek bulundu ($p=0.087$). (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Bireylerin cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre irisin değerleri.

Cinsiyet	İrisin (g/dl)												
	1.ölçüm			2.ölçüm			3.ölçüm			p*	P ₁₋₂ **	P ₂₋₃ **	P ₁₋₃ **
	x _{ort}	Alt	Üst	x _{ort}	Alt	Üst	x _{ort}	Alt	Üst				
Kadın (n:11)	17.6	3	39.7	19.4	2.2	51.8	30.4	3	60	0.336	>0.05	0.041	0.05
Erkek (n:13)	4.6	2,5	52	4.5	2.8	57.6	5.9	.2	58.00	0.368	0.087	>0.05	>0.05
Sigara içme durumu													
İçiyor (n:7)	4.1	2.5	52	4.2	2.8	49.2	4.4	2.8	58	0.687	0.401	>0.05	>0.05
İçmiyor (n:16)	20.2	3	51	19.6	2.17	57.6	30.4	0.2	60.1	0.368	>0.05	>0.05	0.044
Toplam (n:24)	14	2.5	52	15.9	2.2	57.6	20.1	0.2	60.1	0.275	>0.05	>0.05	0.014

*Friedman Testi **Wilcoxon testi

Sigara içme durumuna göre irisin değerleri kıyaslandığında sigara içmeyenlerde içenlere göre ortalama irisin düzeyleri daha yüksekti ($p=0.081$). Ayrıca sigara içmeyenlerde 3. ölçüm irisin düzeyleri 1. ölçüme kıyasla daha anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 4.9.).



Şekil 4.9. Üç ölçüme ait ortalama serum irisin değerleri.

Bireylerin; 3 ölçümde VEGF değerleri ile irisin değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$; $r_3:0.626$) (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10 . VEGF ile irisin değerleri arasındaki ilişki.

İrisin	1. ölçüm		VEGF 2. ölçüm		3. ölçüm	
	P*	R	P*	R	P*	R
1. ölçüm	0.012	0.517	-	-	-	-
2. ölçüm	-	-	0.007	0.535	-	-
3. ölçüm	-	-	-	-	0.001	0.626

*Spearman korelasyon testi

5. TARTIŞMA

Modern yaşam tarzlarında günlük enerji alımı artmış ve enerji alınan dönemler uzamıştır. Bu düzensiz yeme şekli metabolik bozukluklara ve mevcut küresel obezite ve diyabet salgınında artışa sebep olmaktadır (8).

Son çalışmalarda, WAT bejleşmesinin obezite ve metabolik hastalıklar için tedavi edici bir yaklaşım olduğu ileri sürülmektedir (2). Beyaz adipoz doku bejleşmesini indüklemeye potansiyeli sebebiyle çeşitli fizyolojik uyaranlar (örn., soğuk maruziyeti, egzersiz) ve sinyal ligandları (örn., irisin, VEGF, FGF21) tanımlanmıştır (3)

Açlık uygulamalarının, çeşitli olumlu sağlık etkilerine aracılık ettiği bilinmektedir; bu da oruç ya da aç kalınan sürenin düzenlenmesinin tedavi edici bir müdahale olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda bu çalışmada aralıklı açlığın metabolizma üzerine etkilerinin ve WAT bejleşmesiyle ilişkili olan irisin ve VEGF düzeylerine etkisinin aydınlatılmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır. 24 gönüllü katılımcı 20 gün boyunca aralıklı açlık uygulamış ve katılımcıların aralıklı açlık öncesi (1. ölçüm), aralıklı açlık sonrası (2. ölçüm) ve rutin beslenme düzenlerine dönmelerinden 1 ay sonra (3. ölçüm) olmak üzere 3 kez antropometrik ölçümleri ve venöz kanları alınarak irisin, VEGF ve biyokimyasal parametreleri incelenmiştir.

Yapılan neredeyse tüm IF çalışmalarının, %2.5-9.9 arasında değişen bir oranda kilo kaybına ve buna bağlı yağ kütlesi kaybına sebep olduğu görülmüştür (37, 38). Heilbronn ve diğerleri normal beden kütle indeksine sahip 16 sağlıklı denekte 22 günlük ADF uygulamasını değerlendirdiklerinde, ADF'nin %2.5 kilo kaybına sebep olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Ramazan orucu tutan bireylerde yapılan çalışmalarda, IF sonrası kaybedilen tüm ağırlığın 4-5 hafta içerisinde geri kazanıldığı bildirilmiştir (99).

Mevcut çalışmada ağırlık sonuçları incelendiğinde tüm bireylerin ağırlıkları 2. ölçümde 1. ölçüme nazaran azalma gösterirken, 3. ölçümde 2. ölçüme nazaran artma gösterdi. Bu sonuçlar literatürle uyumluydu.

Bu durum metabolik yolun glikozdan ketona değişmesi ve buna bağlı olarak yaę yıkımının artması ile ilişkilendirilmiştir (47). Bunlara ek olarak mevcut çalışmada kadınların erkeklere nazaran kilo kaybı daha dūřıktı. Bu durumun sebebi, kadınlarının tūmünün BKİ sınıflamasına gōre normal aralıkta olup erkeklerin ise hafif kilolu aralığında olması olabilir.

Ayrıca yaę yūzde deęerleri kadınlarda 2. ōlūmde 1. ōlūme gōre artma eęiliminde iken erkeklerde azalma eęiliminde idi. Yaę yūzdeleri 3. ōlūmde ise 2. ōlūme gōre tūm gruplarda artma eęilimindeydi.

Çalışmada PET-BT yapılamaması nedeniyle yaę dokunun beyaz, kahverengi dağılımının nasıl değişiklik gōsterdięi bilinmemektedir. Yaę yūzdesinin yaę hūcreleri fenotipine gōre dağılımın bilinmesi, aralıklı açlığın adipoz doku üzerine etkisinin daha doğru değerlendirilmesinde faydası olacaktır.

Litaratūrde IF'nin insūlin duyarlılığı üzerine olan etkilerinin incelendiği çalışmaların sonuçları değişiklik gōstermektedir. Son zamanlarda yapılan iki çalışmada, aralıklı açlığın (haftada ū kez 24 saat açlık), prediyabet veya tip 2 diyabetli hastalarda insūlin direncini tersine çevirdiği gōsterilmiřtir (28, 45). Halberg ve ark. tarafından 8 aşırı kilolu erkek üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 20 saatlik aralıklı açlığın insūlin aracılı glikoz alımı ve lipoliz inhibisyonunda iyileşmelere sebep olduğu rapor edilmiştir. Araştırmacılar bu bulgunun dolaşımdaki adiponektin seviyesinde açlık kaynaklı bir artışla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (100).

Ancak, ADF, gūnlük kalori kısıtlaması ve bir kontrol diyetini karşılaştıran 12 aylık bir çalışmada, kontrol grubundaki katılımcılarla karşılaştırıldığında, her iki mūdahale grubundaki katılımcılarda kilo kaybı gerçekleştiği ancak insūlin duyarlılığı, lipit seviyeleri veya kan basıncında herhangi bir iyileşme olmadığı bildirilmiştir (46). Soeters ve ark. ise normal ağırlıktaki erkeklerde iki haftalık aralıklı açlık mūdahalesini hepatik insūlin duyarlılığı üzerinde etkili bulamamışlardır. IF'nin glukojen sentaz kinaz ve mTOR'un kas fosforilasyonundaki değişikliklere rağmen sağlıklı zayıf erkeklerde tūm vūcut glikozunu, lipit veya protein metabolizmasını etkilemediğini ve IF'den sonra dinlenme enerjisi harcamasındaki azalma, kalori alımı ayarlanmadığında IF sırasında ağırlıkta bir artış ihtimalini gōsterebileceęini bildirmişlerdir (101).

Mevcut çalışmada IF'nin hepatik insülin duyarlılığının bir göstergesi olan HOMA-IR sonuçları incelendiğinde ölçümler arası HOMA-IR ortalama değerleri, 2. ölçüm 1. ölçüme nazaran daha düşme eğiliminde iken 3. ölçüm 2. ölçüme göre yükselme eğilimindeydi. Ayrıca kadınlarda erkeklerin aksine, 2. ölçüm ortalama HOMA-IR değerleri 1. ölçüme göre yükselme eğilimindeydi. Bu durum kadınlarda 2. ölçümde 1. ölçüme göre yağ yüzdelerinin artması, erkeklerde ise 2. ölçümde 1. ölçüme nazaran yağ yüzdelerinin azalması ile ilişkili olabilir. Nitekim, artmış yağ doku artan inflamasyon ile, inflamasyon ise periferik dokularda (ör. karaciğer, yağ ve kas) ve merkezi sinir sisteminde (örn. hipotalamus) bozulmuş insülin sinyali ile ilişkilidir. Adipoz dokudan salınan proinflamatuvar sitokinler, özellikle TNF- α , IRS (insülin reseptörü substratları) proteinlerini veya insülin reseptörlerini hedefleyerek insülin sinyalini inhibe edebilir. TNF- α ve diğer sitokinler, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve IB kinaz (IKK) gibi serin kinazları, IRS proteinlerini fosforile etmek için insülin sinyallemede yer alan proteinlerin inaktivasyonuna yol açabilir (102).

IF'nin kan lipit profiline etkisinin gözlemlendiği önceki çalışmalarda sonuçlar değişiklik göstermektedir. Afrasiabi ve ark.'nın hiperlipidemili 16 erkek birey üzerinde, düşük kalorili diyet ve herhangi bir diyet olmadan 12 saatlik Ramazan orucunun etkilerini inceledikleri bir çalışmada, iki grupta da HDL, LDL, total kolesterol değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmezken trigliserit değerlerinde %27'lik bir azalma bulmuşlardır. Ramazan orucunun serum lipit seviyeleri üzerindeki etkisinin diyet içeriği ile yakından ilişkili olabileceğini ve plazma lipit seviyelerinde düşme için en az 500 kalorilik bir azaltmanın olması gerektiğini bildirmişlerdir (103).

Ramazan orucu tutulduktan sonra bazı çalışmalarda LDL'de önemli düşüş (104, 105) bazı araştırmalarda LDL'de anlamlı bir değişiklik bildirilmezken (106, 107) bazılarında anlamlı bir artış bildirilmiştir (108). Bu durum Ramazan orucunun serum lipit seviyeleri üzerindeki etkisinin diyet alışkanlıkları ve diğer yaşam tarzı değişiklikleri ile yakın ilgili olabileceği ile ilişkilendirilmiştir (109).

Mevcut çalışmada, 1. ölçüm ile 2. ölçüm HDL, LDL, trigliserit ve total kolesterol değerleri anlamlı bir değişim göstermedi. Ancak kadınlarda HDL değerleri 2. ölçümde 1. ölçüme kıyasla artma eğiliminde iken, LDL değerleri azalma eğiliminde idi. Ayrıca sigara içenlerde LDL değerleri 2. ölçümde 1. ölçüme göre

anlamli olarak azalma gosterdi. 2. ölçüm ile 3. ölçüm değerleri arasındaki fark incelendiğinde HDL ve trigliserit değerleri 3. ölçümde anlamli olarak yüksekti. Sigara içenlerde ise 3. ölçüm 2. ölçüme göre HDL ve LDL değerleri açısından anlamli olarak yüksekti.

Bunlara ek olarak mevcut çalışmada da görüldüğü gibi IF kilo verme üzerinde etkili bir yöntemdir. Kilo kaybı yöntemleri, lipit profilinin iyileştirilmesi için önemlidir. Yağ dokusundan proinflatuar salınımı, obezite ve dislipidemi arasındaki ilişkiden sorumlu tutulabilir. Ancak obezitede gözlenen tipik dislipidemisinin patofizyolojisi VLDL'nin hepatik aşırı üretimi, dolaşımdaki TG lipolizinde azalma, periferel FFA yolağında bozulma, adipositlerden karaciğere, diğer dokulara kadar artan FFA akımı ve küçük yoğun LDL oluşumu gibi birçok faktörden etkilenebildiği gözden kaçırılmamalıdır (110).

Literatürde irisin ve cinsiyet ilişkisinin incelendiği çalışmalarda kadınlarda irisin seviyesinin daha yüksek olduğuna dair veriler çoğunluktadır. Örneğin, çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada kızların irisin düzeyinin erkeklere nazaran daha yüksek olduğu bildirilmiştir (111). Ağır akut pankreatit hastalarında serum irisin karakterizasyonun incelendiği bir çalışmada ise kadın hastalarda erkeklere göre daha yüksek irisin seviyesi saptanırken kontrol grubunda bir farklılık saptanmadığı gözlenmiştir (112). Bunların yanında 96 obez birey üzerinde yapılan bir çalışmada kadınlar ve erkeklerde irisin düzeyleri arasında anlamli bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (113).

Mevcut çalışmada ise cinsiyetler arası irisin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamli olmasa da literatürle uyumlu olarak kadınların irisin düzeyleri erkeklere göre daha yüksekti. Bu durum irisin kaynağı olan adipoz dokunun kadınlarda daha yüksek olması ile ilişkili olabilir.

Literatürde beslenmenin irisin düzeyine olan etkisinin incelendiği çalışmalar olsa da aralıklı açlığın etkisinin incelendiği çalışmalara rastlanmamıştır. Ancak farklı diyetler tarafından indüklenen metabolik değişikliklerin dolaşımdaki irisin seviyelerinin ve FNDC5 gen ekspresyonu üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada 48 saat açlığın serum irisin seviyeleri ve kas, BAT, viseral ve epididimal WAT'ta FNDC5 mRNA seviyelerinde azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kalori

kısıtlaması ve yüksek yağlı diyetin sıçanlarda serum irisin seviyesini azalttığı ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Kas ve inguinal subkutan WAT'ta irisin sirkülasyon seviyesi ile benzer şekilde hem kalori kısıtlı hem de yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda daha düşük olduğu bildirilmiştir (55).

İrisin ve diyet içeriğinin incelendiği çalışmalarda sonuçlar değişiklik göstermektedir. Diyetin makro besin içeriğinin fare iskelet kası FNDC5 ve irisin seviyesi üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada yüksek yağlı ve yüksek karbonhidratlı diyetin FNDC5 ekspresyonunu azalttığı ve iskelet kası irisin seviyesinde ciddi bir azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir. Yüksek proteinli diyetin iskelet kasında FNDC5 ve irisin seviyesinin azalmasını önlediği ve kontrol grubuna göre kahverengi adipoz dokunun artış gösterdiği bildirilmiştir (114).

Metabolik sendromlu 163 hasta üzerinde yapılan bir klinik çalışmada ise düşük glisemik indeksli Akdeniz diyeti uygulayanların, düşük glisemik indeksli diyet ile Akdeniz diyeti uygulayanlara nazaran daha yüksek irisin düzeyine sahip oldukları gözlemlenmiştir. Ayrıca bitkisel protein ve doymuş yağ ile irisin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (115).

Diyet kalitesi ve diyet tarzının irisin düzeyine olan etkisinin incelendiği başka bir çalışmada ise "*Dietary approaches to stop hypertension (DASH)*" skoru ile irisin düzeyi pozitif ilişkili bulunmuştur. Ayrıca meyve tüketimi irisin seviyesi ile pozitif ilişkili iken et tüketimi negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir (116).

Ancak bir başka kemirgen çalışmasında irisin seviyesinin beslenme durumu, obezite ve leptin seviyesinden etkilenmediği bildirilmiştir (117).

Özetle literatürde beslenme ve irisin düzeyi arasındaki ilişkiye dair sonuçlar çelişkilidir ve çalışmalarda daha çok diyet içeriğinin irisin ile ilişkisi incelenmiştir. Mevcut çalışmada ise aralıklı açlık öncesi ve sonrası irisin değerleri anlamlı olarak değişmezken açlık sonrası bireylerin rutin beslendiği dönem sonrası irisin düzeylerinin 1. ölçüme kıyasla anlamlı olarak yükseldiği görülmektedir. Bu durum 3. ölçümde bireylerin artmış yağ dokusu ile ilişkili olabilir. Literatürde, yağ kütlesinin 1 kg artırılmasının irisin seviyesinin iki kat yükselmesine sebep olabileceği bildirilmiştir (71). Bununla birlikte çalışma aralıklı açlığın serum irisin düzeyine olan

etkisinin incelendiği ilk çalışmadır. Bu etkinin net olarak ortaya konması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürde sigara içme ve irisin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde sonuçlar değişiklik gösterse de sigara içen bireylerde içmeyenlere nazaran daha düşük irisin seviyesi olduğunu bildiren çalışmalar çoğunluktadır. Örneğin; Tip 1 diyabetli ve sağlıklı kişiler üzerinde plazma irisin seviyelerinin incelendiği bir çalışmada kontrol grubunda irisin düzeyleri ile sigara içme yılı arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (118). Serum irisin konsantrasyonu ve koroner arter hastalığının ilişkisinin incelendiği bir diğer çalışmada ise serum irisin konsantrasyonları sigara içen ve içmeyen koroner arter hastaları arasında veya sigara içen ve içmeyenler arasında anlamlı olarak farklı olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca hem sigara içen hem de sigara içmeyen koroner arter hastaları, sigara ve sigara içmeyen kontrollere göre daha düşük serum irisin konsantrasyonları göstermiştir. Bir başka çalışmada irisin düzeyleri KOAH'lı sigara içenlerde içmeyenlere göre anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir (119). KOAH hastaları (n:40) üzerinde irisinin sigara dumanı ekstreğine bağlı A549 hücre apoptozu üzerindeki etkisi ve Nrf2 ifadesi in vitro olarak incelendiği bir çalışmada serum irisin düzeylerinde azalma, KOAH hastalarında amfizem ile ilişkili bulunmuştur (120). Bu durum irisinin, çeşitli biyolojik ortamlarda oksidatif stresleri azaltma potansiyeli ile ilişkilendirilmiştir. Çünkü sigara dumanı KOAH'ın önemli bir sebebidir ve apoptozu indüklediği bilinen birçok oksidan içerir. Ayrıca in vitro yapılan deneylerde alveolar apoptozu ve akciğer parankimal yıkımını hızlandıran azalmış Nrf2 ekspresyonunun azalmış irisin seviyesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (120).

Mevcut çalışmada ise sigara içme durumuna göre irisin değerleri kıyaslandığında literatürle uyumlu olarak sigara içmeyenlerde içenlere göre ortalanca irisin düzeyleri daha yüksekti ($p=0.081$). Ayrıca sigara içmeyenlerde 3. ölçüm irisin düzeyleri 1. ölçüme kıyasla daha anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

Aralıklı açlığın etki mekanizmasına ilişkin yapılan bir çalışmada kontrol diyetinde bulunanlara kıyasla aralıklı açlık uygulayan sıçanların miyokard dokusunda hormonal / adaptif hücresel stres tepkilerinin, HIF-1, BDNF ve VEGF seviyelerinin önemli ölçüde yükseldiği gösterilmiştir (49). Kim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada farelerin her üç günde bir açlık uygulamasının, beyaz adipoz

dokuda VEGF seviyelerini önemli ölçüde arttırdığı gösterilmektedir. Bu durum anjiyogenez, antiinflamatuvar M2 tipine karşı makrofaj polarizasyonu ve beyaz adipoz dokunun kanlanması ile ilişkilendirilmiştir (2).

Başka bir çalışmada, aralıklı açlığın (her gün) beyaz adipoz dokunun bejleşmesini indüklediği ve yüksek yağlı diyetle bağlı obezite ve metabolik bozuklukları tersine çevirdiğin bildirilmiştir.

Li ve ark. bej uyarıcıya, IF'den sonra bağırsak ve serumda kuvvetle artan fermantasyon ürünleri olan asetat ve laktatın aracılık ettiğini ve monokarboksilat taşıyıcı 1 (Mct1)'in yağ dokusunda birkaç kat arttığını, bunun da monokarboksilatların (örn., Laktat) adipositlere alınmasını arttırdığı bildirilmiştir. Bu verilere göre, farelerde IF'nin deri altı WAT'in bejleşmesini indüklediğini, bunun da termojenezi artıran ve diyetle indüklenen obezite üzerine metabolik sağlığı iyileştirici bir etkisi olabileceği bildirilmiştir (2).

Mevcut çalışmada bireylerin ölçümlerarası VEGF düzeyleri incelendiğinde 2. ölçüm 1. ölçüme nazaran artma eğiliminde ($p=0.053$) iken 3. ölçüm 2. ölçüme göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.01$). Aralıklı açlık sonrası serum VEGF değerleri artmaya ve sonra rutin beslenme düzenine geçilmesi VEGF düzeylerinde azalmaya sebep oldu. Bu sonuçlar hayvan dokularında yapılmış çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Bununla birlikte serumda artmış VEGF düzeylerinin, artmış anjiyogenez ile ilişkili obezite dahil diğer birçok patolojik durum ile ilişkilidir (121). Bu sebeple serum VEGF düzeylerindeki değişimde birçok faktör rol oynayabilmektedir. Çalışmamızda uygulanabilir olduğu gerekçesiyle bireylerin serum örnekleri incelenmiştir. Ancak bejleşme VEGF ilişkisinin net olarak ortaya konması için adipoz doku düzeyinde incelemelerin yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda ayrıca 3. ölçüm serum VEGF düzeyleri ile irisin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu durum hem irisinin hem de VEGF'nin PGC1- α aracılı salınım gösterebilmesi ile ilişkili olabilir (122).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın temel amacı, aralıklı açlık uygulamasının, metabolizma üzerine faydalı etkileri olan adipoz doku bejleşmesi ile ilişkili irisin ve VEGF moleküllerinin düzeylerine olan etkisinin incelenmesi idi. Bunların yanı sıra aralıklı açlığın antropometrik ölçümlere ve biyokimyasal parametreler üzerine olan etkisinin incelenmesi de çalışmanın amaçları arasındaydı. Çalışma öncesi 4 gün boyunca katılımcıların program dışı aralıklı açlık uygulaması çalışmanın sonuçlarını değerlendirmekte bazı kısıtlamalara sebep olmuştur. Çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

- Aralıklı açlık ağırlık kaybında etkilidir.
- Aralıklı açlık uygulaması, rutin beslenme dönemine göre serum VEGF düzeylerinde artışa, aralıklı açlık sonrası rutin beslenme düzenine geçiş serum VEGF düzeylerinde azalmaya neden olur.
- Aralıklı açlık sonrası rutin beslenme düzenine geçiş serum irisin düzeylerinde artmaya sebep olur.
- Sigara içenlerde içmeyenlere göre serum irisin seviyesi daha düşüktür.

Aralıklı açlık uygulamalarının serum irisin ve VEGF üzerine etkilerinin hem akut hem kronik dönemlerde çalışılması daha detaylı bilgiler ortaya koyabilir. Yine aralıklı açlığın VEGF üzerine etkilerinin değerlendirilebilmesi için adipoz dokunun, doku düzeyinde de incelenmesi faydalı olacaktır. Ayrıca insanlarda aralıklı açlığa bağlı bejleşmenin tam olarak ortaya konabilmesi için PET-BT'ye ve diğer bejleşme ile ilişkili moleküllere de bakılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019, 92:6-10.
2. Kivelä R, Alitalo K. White adipose tissue coloring by intermittent fasting. *Cell Res*. 2017, 27(11):1300-1301.
3. Wang W SP. Control of brown and beige fat development. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016, 17(11):691-702.
4. Sung HK, Doh KO SJ. Adipose vascular endothelial growth factor regulates metabolic homeostasis through angiogenesis. *Cell Metab*. 2013, 17(1):61-72.
5. Elias I, Franckhauser S, Ferré T, et al. Adipose tissue overexpression of vascular endothelial growth factor protects against diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2012, 61(7):1801-1813.
6. During MJ, Liu X, Huang W et al. Adipose VEGF links the white-to-brown fat switch with environmental, genetic, and pharmacological stimuli in male mice. *Endocrinology*. 2015, 156(6):2059-2073.
7. Korta P, Pocheć E, Mazur-Biały A. Irisin as a multifunctional protein: Implications for health and certain diseases. *Med*. 2019, 55(8):485.
8. Gill S PS. A smartphone app reveals erratic diurnal eating patterns in humans that can be modulated for health benefits. *Cell Metab*. 2015, 22(5):789-798.
9. Kim KH, Kim YH, Son JE, et al. Intermittent fasting promotes adipose thermogenesis and metabolic homeostasis via VEGF-mediated alternative activation of macrophage. *Cell Res*. 2017, 27(11):1309-1326.
10. Bargut TCL, Souza-Mello V, Aguila MB, Mandarim-De-Lacerda CA. Browning of white adipose tissue: Lessons from experimental models. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017, 31(1):1-13.
11. Betz MJ, Enerbäck S. Human brown adipose tissue: What we have learned so far.

Diabetes. 2015, 64(7):2352-2360.

12. Bargut TCL, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Brown adipose tissue: Updates in cellular and molecular biology. *Tissue Cell*. 2016, 48(5):452-460.
13. Park A. Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells*. 2014, 6(1):33.
14. Baboota RK, Sarma SM, Boparai RK, Kondepudi KK, Mantri S, Bishnoi M. Microarray Based gene expression analysis of murine brown and subcutaneous adipose tissue: Significance with human. *PLoS One*. 2015, 10(5):1-20.
15. Wu J, Boström P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012, 150(2):366-376.
16. Bargut TCL, Souza-Mello V, Aguila MB, Mandarim-De-Lacerda CA. Browning of white adipose tissue: Lessons from experimental models. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017, 31(1).
17. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2007, 293(2):444-452.
18. Sharp LZ, Shinoda K, Ohno H, et al. Human BAT Possesses Molecular Signatures That Resemble Beige/Brite Cells. *PLoS One*. 2012, 7(11):49452.
19. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *Obstet Gynecol Surv*. 2009, 64(8):519-520.
20. Virtanen KA, Al. E. Functional brown adipose tissue in healthy adults *N Engl J Med*. 2009, 360(15):1518-1525.
21. Cypess AM, White AP, Vernochet C, et al. Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat. *Nat Med*. 2013, 19(5):635-639.
22. Gustafson B, Smith U. Regulation of white adipogenesis and its relation to ectopic fat accumulation and cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2015, 241(1):27-35.

23. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr.* 2017, 37(1):371-393.
24. Weindruch R, Sohal RS. Caloric intake and aging. *N Engl J Med.* 1997, 337(14):986-994.
25. De Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *N Engl J Med.* 2019, 381(26):2541-2551.
26. Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat Commun.* 2017, 8:14063.
27. 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.
28. Furmli S, Elmasry R, Ramos M, Fung J. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ Case Rep.* 2018,18.
29. Fisher FM M-FE. Understanding the physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol.* 2016, (78):223-241.
30. Jr. CG. Starvation in man. *Clin Endocrinol Metab.* 1976, 5(2):397–415.
31. Patel S, Alvarez-Guaita A, Melvin A et al. GDF15 provides an endocrine signal of nutritional stress in mice and humans. *Cell Metab.* 2019,29(3):707-718
32. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science.* 2016, 354(6315):1008-1015.
33. Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M de CR. A time to fast. *Science* 2018, 362(80):770-775.
34. Newman JC VE. β -Hydroxy- butyrate: a signaling metabolite. *Annu Rev Nutr.* 2017, 37:51-76.
35. Fisher FM M-FE. . Understanding the physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol.* 2016, 78:223-243.

36. Gälman C, Lundåsen T, Kharitonov A et al. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPAR α activation in man. *Cell Metab.* 2008, 8:169-174.
37. 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.
38. Byrne NM, Sainsbury A, King NA, Hills AP, Wood RE. Intermittent energy restriction improves weight loss efficiency in obese men: The MATADOR study. *Int J Obes.* 2018, 42(2):129-138.
39. Varady K, Bhutani S. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2009, 90(5):1138-1143.
40. Harvie MN, Sims AH, Pegington M, et al. Intermittent energy restriction induces changes in breast gene expression and systemic metabolism. *Breast Cancer Res.* 2016, 18(1):1-14.
41. Zuo L, He F, Tinsley GM, Pannell BK, Ward E, Arciero PJ. Comparison of high-protein, intermittent fasting low-calorie diet and heart healthy diet for vascular health of the obese. *Front Physiol.* 2016, 7:1-13.
42. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab.* 2012, 15(6):848-860.
43. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev.* 2017, 39:46-58.
44. Sequea DA, Sharma N, Arias EB, Cartee GD. Calorie restriction enhances insulin-stimulated glucose uptake and akt phosphorylation in both fast-twitch and slow-twitch skeletal muscle of 24-month-old rats. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2012, 67(12):1279-1285.

45. 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.
46. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2017, 177(7):930-938.
47. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, et al. Intermittent fasting in cardiovascular disorders an overview. *Nutrients.* 2019, 11(3):1-18.
48. Godar RJ, Ma X, Liu H, et al. Repetitive stimulation of autophagy-lysosome machinery by intermittent fasting preconditions the myocardium to ischemia-reperfusion injury. *Autophagy.* 2015, 11(9):1537-1560.
49. Kataré RG, Kakinuma Y, Arikawa M, Yamasaki F, Sato T. Chronic intermittent fasting improves the survival following large myocardial ischemia by activation of BDNF/VEGF/PI3K signaling pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2009, 46(3):405-412.
50. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice. *Science (80-).* 2014, 341(6150):1-22.
51. Li G, Xie C, Lu S, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metab.* 2017, 26(4):672-685.
52. Shen R, Wang B, Giribaldi MG, Ayres J, Thomas JB, Montminy M. Neuronal energy-sensing pathway promotes energy balance by modulating disease tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016, 113(23):3307-3314.
53. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1α dependent myokine that derives browning of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012, 481(7382):463-468.

54. Aydin S. Three new players in energy regulation: Preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014, 56:94-110.
55. Varela-Rodríguez BM, Pena-Bello L, Juiz-Valiña P, Vidal-Bretal B, Cordido F, Sangiao-Alvarellos S. FNDC5 expression and circulating irisin levels are modified by diet and hormonal conditions in hypothalamus, adipose tissue and muscle. *Sci Rep*. 2016, 6:1-13.
56. Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, et al. FNDC5/Irisin Is Not Only a Myokine but Also an Adipokine. *PLoS One*. 2013, 8(4):1-10.
57. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: In vivo and in vitro studies. *J Physiol*. 2014, 592(5):1091-1107.
58. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, et al. Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via α V Integrin Receptors. *Cell*. 2018, 175(7):1756-1768.
59. Takada Y, Ye X, Simon S. The integrins. *Genome Biol*. 2007, 8(5):215.
60. Pilegaard H, Saltin B, Neufer DP. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1 α gene in human skeletal muscle. *J Physiol*. 2003, 546(3):851-858.
61. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One*. 2013, 8(9):1-12.
62. Kurdiova T, Balaz M, Mayer A, et al. Exercise-mimicking treatment fails to increase Fndc5 mRNA & irisin secretion in primary human myotubes. *Peptides*. 2014, 56:1-7.
63. Peterson JM, Mart R, Bond CE. Effect of obesity and exercise on the expression of the novel myokines, Myonectin and Fibronectin type III domain containing 5. *PeerJ*. 2014, (1):1-16.
64. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J*. 2014, 281(3):739-749.

65. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: Identification of apelin as a novel myokine. *Int J Obes*. 2014, 38(5):707-713.
66. Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, et al. Detection and Quantitation of Circulating Human Irisin by Tandem Mass Spectrometry. *Cell Metab*. 2015, 22(4):734-740.
67. Brenmoeh J, Albrecht E, Komolka K, et al. Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. *Int J Biol Sci*. 2014, 10(3):338-349.
68. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2017, 13(6):324-337.
69. Korta P, Poche E. Irisin as a Multifunctional Protein : Implications for Health and Certain Diseases. 2019, 55(8):1-14.
70. Sahin-Efe A, Upadhyay J, Ko BJ, et al. Irisin and leptin concentrations in relation to obesity, and developing type 2 diabetes: A cross sectional and a prospective case-control study nested in the Normative Aging Study. *Metabolism*. 2018, 79:24-32.
71. Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol*. 2014, 857270.
72. Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, et al. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism*. 2014, 63(4):520-531.
73. Gutierrez-Repiso C, Garcia-Serrano S, Rodriguez-Pacheco F, et al. FNDC5 could be regulated by leptin in adipose tissue. *Eur J Clin Invest*. 2014, 44(10):918-925.
74. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, et al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim*

Biophys Acta - Mol Basis Dis. 2015, 1852(9):1867-1875.

75. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2017, 13(6):324-337.
76. Orava J, Nuutila P, Lidell ME, et al. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. *Cell Metab.* 2011, 14(2):272-279.
77. Huh JY, Dincer F, Mesfum E, Mantzoros CS. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes.* 2014, 38(12):1538-1544.
78. Mahgoub MO, Souza CD, Darmaki RSMH Al, Baniyas MMYH, Adeghate E. Peptides An update on the role of irisin in the regulation of endocrine and metabolic functions. *Peptides.* 2018, 104:15-23.
79. Cui L, Qiao T, Xu F, et al. Circulating irisin levels of prenatal and postnatal patients with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 2020, 126:154924.
80. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013, 98(4):769-778.
81. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab.* 2013, 18(5):649-659.
82. Hashemi MS, Ghaedi K, Salamian A, et al. Fndc5 knockdown significantly decreased neural differentiation rate of mouse embryonic stem cells. *Neuroscience.* 2013, 231:296-304.
83. Moon HS, Dincer F, Mantzoros CS. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *Metabolism.* 2013, 62(8):1131-1136.
84. Li DJ, Li YH, Yuan H Bin, Qu LF, Wang P. The novel exercise-induced hormone

- irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism*. 2017, 68:31-42.
85. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008, 454(7203):463-469.
 86. Díaz BB, González DA, Gannar F, Pérez MCR, de León AC. Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 2018, 203:1-5.
 87. Mazur-Bial AI, Bilski J, Wojcik D, et al. Beneficial effect of voluntary exercise on experimental colitis in mice fed a High-Fat diet: The role of irisin, adiponectin and proinflammatory biomarkers. *Nutrients*. 2017, 9(4):410.
 88. Mazur-Bialy AI. Irisin acts as a regulator of macrophages host defense. *Life Sci*. 2017, 176:21-25
 89. Mazur-Bialy AI, Kozłowska K, Pocheć E, Bilski J, Brzozowski T. Myokine irisin-induced protection against oxidative stress in vitro. Involvement of heme oxygenase-1 and antioxidizing enzymes superoxide dismutase-2 and glutathione peroxidase. *J Physiol Pharmacol*. 2018, 69(1):117-125.
 90. Mazur-Bialy AI, Pocheć E, Zarawski M. Anti-inflammatory properties of irisin, mediator of physical activity, are connected with TLR4/Myd88 signaling pathway activation. *Int J Mol Sci*. 2017, 18(4):701.
 91. Vural P, Fizyolojik ve Patolojik Anjiogeneizde Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün Rolü, *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 2018, 16(1): 53-62.
 92. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, et al. Mechanisms of VEGF-Inhibitor Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertens*. 2018, 71(2):8.
 93. Park J, Kim M, Sun K, An YA, Gu X, Scherer PE. VEGF-A - Expressing adipose tissue shows rapid beiging and enhanced survival after transplantation and confers IL-4-independent metabolic improvements. *Diabetes*. 2017, 66(6):1479-1490.
 94. Cao Y. Angiogenesis and vascular functions in modulation of obesity, adipose metabolism, and insulin sensitivity. *Cell Metab*. 2013, 18(4):478-489.

95. Sun K, Asterholm IW, Kusminski CM, et al. Dichotomous effects of VEGF-A on adipose tissue dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012, 109(15):5874-5879.
96. Sun K, Kusminski CM, Luby-Phelps K, et al. Brown adipose tissue derived VEGF-A modulates cold tolerance and energy expenditure. *Mol Metab*. 2014, 3(4):474-483.
97. Hagberg CE, Falkevall A, Wang X, et al. Vascular endothelial growth factor B controls endothelial fatty acid uptake. *Nature*. 2010, 464(7290):917-921.
98. Jin H, Li D, Wang X, et al. VEGF and VEGFB Play Balancing Roles in Adipose Differentiation, Gene Expression, and Function. *Endocrinology*. 2018, 159(5):2036-2049.
99. Kul S, Savaş E, Öztürk ZA, Karadağ G. Does Ramadan Fasting Alter Body Weight and Blood Lipids and Fasting Blood Glucose in a Healthy Population? A Meta-analysis. *J Relig Health*. 2014, 53(3):929-942.
100. 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 (Basel)*. 2017, 7(4):4.
101. Soeters MR, Lammers NM, Dubbelhuis PF, et al. Intermittent fasting does not affect whole-body glucose, lipid, or protein metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2009, 90(5):1244-1251.
102. Costa SO, Souza CM, Lanza PG, et al. Maternal high fat diet consumption reduces liver alpha7 nicotinic cholinergic receptor expression and impairs insulin signalling in the offspring. *Sci Rep*. 2020, 10(1):1-10.
103. Afrasiabi A, Hassanzadeh S, Sattarivand R MS. A Effects of Ramadan fasting on serum lipid profiles on 2 hyperlipidemic groups with or without diet pattern. *Saudi Med J*. 2003, 24(1):23-26.
104. Fakhrzadeh H, Larijani B, Sanjari M, Baradar-Jalili R AM. Effect of Ramadan fasting on clinical and biochemical parameters in healthy adults. *Ann Saudi Med*.

2003, 23(3-4):223-226.

105. Ziaee V, Razaee M, Ahmadinejad Z, Shaikh H, Yousefi R YL. The changes of metabolic profile and weight during Ramadan fasting. *Singapore Med J*. 2006, 47(5):409-414.
106. Aksungar FB, Topkaya AE AM. Interleukin-6, C-reactive protein and biochemical parameters during prolonged intermittent fasting. *Ann NutrMetab*. 2007, 51(1):88-95.
107. Aksungar FB, Eren A, Ure S, Teskin O AG. Effects of intermittent fasting on serum lipid levels, coagulation status and plasma homocysteine levels. *Ann NutrMetab*. 2005, 49(2):77-82.
108. Bouguerra R, Jabrane J, Maatki C, Ben SL, Hamzaoui J EK. Ramadan fasting in type 2 diabetes mellitus. *Ann Endocrinol*. 2006, 67(1):54-59.
109. Nematy M, Alinezhad-Namaghi M, Rashed MM, et al. Effects of Ramadan fasting on cardiovascular risk factors: A prospective observational study. *Nutr J*. 2012, 11(1):1-7.
110. Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients*. 2013, 5(4):1218-1240.
111. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, et al. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: Sexually dimorphic effects. *Eur J Clin Invest*. 2014, 44(2):119-124.
112. Chen, Shayana, b; Wang, Linac; Gao, Xued; Chen, Minghuia, b; Zeng, Zhaoweia, b; Zhao, Lina B. Characterization of serum irisin in patients with severe acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 31(8):985-991.
113. Lopez-Legarrea P, De La Iglesia R, Crujeiras AB, et al. Higher baseline irisin concentrations are associated with greater reductions in glycemia and insulinemia after weight loss in obese subjects. *Nutr Diabetes*. 2014, 4(2):110-114.
114. de Macêdo SM, Lelis DF, Mendes KL et al. Effects of Dietary Macronutrient Composition on FNDC5 and Irisin in Mice Skeletal Muscle. *Metab Syndr Relat*

- Disord.* 2017, 15(4):161-169.
115. Osella AR, Colaianne G, Correale M, et al. Irisin serum levels in metabolic syndrome patients treated with three different diets: A post-hoc analysis from a randomized controlled clinical trial. *Nutrients*. 2018, 10(7):1-14.
 116. Ko BJ, Park KH, Shin S, et al. Diet quality and diet patterns in relation to circulating cardiometabolic biomarkers. *Clin Nutr*. 2016, 35(2):484-490.
 117. Quiñones M, Folgueira C, Sánchez-Reboredo E, Al-Massadi O. Circulating Irisin Levels Are Not Regulated by Nutritional Status, Obesity, or Leptin Levels in Rodents. *Mediators Inflamm*. 2015, 620919.
 118. Tentolouris A, Eleftheriadou I, Tsilingiris D et al. Plasma Irisin Levels in Subjects with Type 1 Diabetes: Comparison with Healthy Controls. *Horm Metab Res*. 2018, 50(11):803-810.
 119. Kureya Y, Kanazawa H, Ijiri N, et al. Down-Regulation of Soluble α -Klotho is Associated with Reduction in Serum Irisin Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*. 2016, 194(3):345-351.
 120. Sugiyama Y, Asai K, Yamada K, et al. Decreased levels of irisin, a skeletal muscle cell-derived myokine, are related to emphysema associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD*. 2017, 12:765-772.
 121. Mundi S, Massaro M, Scoditti E, et al. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-A review. *Cardiovasc Res*. 2018, 114(1):35-52.
 122. İnci A, Ünübol Aypak S. Irisin and Its Metabolic Effects: Review. *Turkiye Klin J Endocrinol*. 2016, 11(1):15-21.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı



Lokman Hekim Üniversitesi
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu

Toplantı sayısı	Karar Sayısı	Toplantı tarihi
2019/06	1	8 Mayıs 2019

Lokman Hekim Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu Başkan Prof.Dr.Feyyaz ONUR'n daveti üzerine 8 Mayıs 2019 tarihinde aşağıdaki gündemle toplandı. Toplantıda Lokman Hekim Üniversitesi girişimsel olmayan etik kurul çalışma esasları hakkındaki yönergenin 5-1 maddesi gereğince etik kuruldaki görevli üyelerin çoğunluğunun toplantıda bulunduğu tespit edildi.

KARAR	
Karar No 2019/27: Dr. Öğr. Üyesi Tayfun GÖKTAŞ 'ın sorumlu araştırmacı olduğu "Aralıklı açık uygulamasının serum İrisin ve Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) üzerine etkisi" başlıklı (Kod No: 2019018) Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma ETİK OLARAK UYGUN BULUNMUŞTUR.	
Etik Kurul Üyesi	İmza
Prof. Dr. Feyyaz ONUR, Eczacılık Fakültesi <i>Başkan</i>	
Doç. Dr. Fatih BAKIR, Tıp Fakültesi <i>Başkan Yardımcısı</i>	
Dr. Öğr. Üyesi Fırat YERLİKAYA, Eczacılık Fakültesi <i>Raportör</i>	
Prof. Dr. Ömür Çınar ELÇİ, Tıp Fakültesi <i>Üye</i>	
Dr. Öğr. Üyesi Safiye GÖÇER, Tıp Fakültesi <i>Üye</i>	
Dr. Öğr. Üyesi Hatice KARABULUT, Sağlık Bilimleri Fakültesi <i>Üye</i>	
Av. Kevser Sezer KULAK, Hukuk Müşavirliği <i>Üye</i>	

Ek-2. Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Safiye Beyza DURSUN
Doğum tarihi	: 12.04.1993
Doğum yeri	: ANKARA
Medeni hali	: Evli
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara
Tel	: 0506 369 09 36
Faks	:
E-mail	:
EĞİTİM	
Lisans	: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	: Orta

