

T.C.
İSTANBUL OKAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK PROGRAMI

Halime SELEN

RAMAZAN ORUCUNUN BİREYLERİN BAĞIRSAK
MİKROBİYOTASI VE YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN
4 (FABP4) ÜZERİNE ETKİSİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Aylin SEYLAN KÜŞÜMLER

İKİNCİ DANIŞMAN
Prof. Dr. Tarkan KARAKAN

İSTANBUL, Mayıs 2024

T.C.
İSTANBUL OKAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK PROGRAMI

Halime SELEN
(194502007)

RAMAZAN ORUCUNUN BİREYLERİN BAĞIRSAK
MİKROBİYOTASI VE YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN
4 (FABP4) ÜZERİNE ETKİSİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Aylin SEYLAN KÜŞÜMLER

İKİNCİ DANIŞMAN
Prof. Dr. Tarkan KARAKAN

İSTANBUL, Mayıs 2024

**T.C.
İSTANBUL OKAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK PROGRAMI**

**Halime SELEN
(194502007)**

**RAMAZAN ORUCUNUN BİREYLERİN BAĞIRSAK
MİKROBİYOTASI VE YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN 4
(FABP4) ÜZERİNE ETKİSİ**

Tezin Enstitüye Teslim Edildiği Tarih : 01.04.2024
Tezin Savunulduğu Tarih : 03.05.2024

**Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Aylin SEYLAN KÜŞÜMLER
(İstanbul Okan Üniversitesi)**

**İkinci Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tarkan KARAKAN
(Gazi Üniversitesi)**

**Diğer Jüri Üyeleri: Prof. Dr. Fatma Esra GÜNEŞ
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)**

Doç. Dr. Aysun YÜKSEL

(Sağlık Bilimleri Üniversitesi)

Dr. Öğr. Üyesi Funda ŞENSOY

(İstanbul Okan Üniversitesi)

Dr. Öğr. Üyesi Berrak DUMLUPINAR

(İstanbul Okan Üniversitesi)

İSTANBUL, Mayıs 2024

ÖNSÖZ

Beni bugünlere getiren, büyüten, sevgileriyle beslendiğim, okuduğum süre boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, varlıklarına her gün şükrettiğim başta annem ve babam olmak üzere ailemin her bir ferdine,

Bu tezin planlanması ve yürütülmesinde emeğini ve zamanını esirgemeyen tez danışmanım İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Aylin SEYLA M KÜŞÜMLER'e,

İkinci danışmanlığımı üstlenerek gerçek bir bilim adamı kimliğiyle bilgi, tecrübesi ve hoşgörüsüyle bana yol gösteren Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Tarkan KARAKAN'a,

Tez izleme komiteleri ve tez savunmasındaki farklı bakış açıları ile tez çalışmamın şekillenmesine katkı sağlayan İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Fatma Esra GÜNEŞ ve İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Funda ŞENSOY'a,

Tez savunmasındaki katkılarından dolayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Aysun YÜKSEL ve İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Berrak DUMLUPINAR'a,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Halime SELEN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiv
TABLolar LİSTESİ.....	xvi
BÖLÜM 1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Aralıklı Oruç.....	3
2.1.1. Aralıklı Oruç Uygulamalarının Obezite Üzerine Etkileri	8
2.1.2. Aralıklı Oruç Uygulamalarının Kardiyovasküler Sistem ve Lipit Profili Üzerine Etkileri.....	10
2.1.3. Aralıklı Oruç Uygulamalarının Tip 2 DM ve İnsülin Direnci Üzerine Etkileri	12
2.1.4. Aralıklı Oruç Uygulamalarının Kansere Üzerine Etkileri.....	13
2.2. Mikrobiyota	15
2.2.1. Mikrobiyota ve Obezite İlişkisi	25
2.2.2. Mikrobiyota ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH) İlişkisi.....	29
2.3. Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 4 (FABP4)	31
BÖLÜM 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Çalışmanın Tipi ve Zamanı	35
3.2. Çalışmanın Evren ve Örneklemi.....	35
3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	36
3.4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	37
3.5. Çalışmanın Etik İzni	37
3.6. Verilerin Toplanması.....	37
3.6.1. Bireylerin Genel Özelliklerinin Sorgulanması.....	38
3.6.2. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Alınması.....	39

3.6.3. Bireylerin Besin Tüketim ve Fiziksel Aktivite Durumlarının Saptanması	41
3.6.4. Kan Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Verilerin Analizi	42
3.6.5. Fekal Numunelerin Toplanması ve Bağırsak Mikrobiyota Analizi	43
3.7. Çalışmanın Bütçesi	45
3.8. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	45
BÖLÜM 4. BULGULAR	46
4.1. Bireylerin Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi	46
4.2. Bireylerin Besin Tüketim ve Fiziksel Aktivite Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	46
4.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	50
4.4. Bireylerin Biyokimyasal ve FABP4 Bulgularının Değerlendirilmesi	52
4.5. Bireylerin Bağırsak Mikrobiyota Analizlerinin Değerlendirilmesi	53
BÖLÜM 5. TARTIŞMA	66
5.1. Bireylerin Besin Tüketim ve Fiziksel Aktivite Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	66
5.2. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	67
5.3. Bireylerin Biyokimyasal ve FABP4 Bulgularının Değerlendirilmesi	68
5.4. Bireylerin Bağırsak Mikrobiyotasının Değerlendirilmesi	69
5.4.1. 5:2 Diyetinin Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisinin Değerlendirilmesi ...	69
5.4.2. Zaman Kısıtlı Beslenmenin Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisinin Değerlendirilmesi	70
5.4.3. Ramazan Orucunun Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisinin Değerlendirilmesi	71
5.4.4. Aralıklı Oruca Benzer Olarak Bariatrik Cerrahi Uygulamalarının Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisinin Değerlendirilmesi	74
BÖLÜM 6. SONUÇ VE ÖNERİLER	77
KAYNAKLAR	80
EKLER	111
EK-1: Etik Kurul Kararı	111
EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	112
EK-3: Sosyodemografik, Antropometrik, Biyokimyasal ve FABP4 Bulguları Anket Formu	116
EK-4.1.: 3 Günlük Besin Tüketim Kaydı Formu (Ramazan Öncesi)	117
Ek-4.2.: 3 Günlük Besin Tüketim Kaydı Formu (Ramazan Dönemi)	118

EK-5: 24 Saatlik Fiziksel Aktivite Kayıt Formu	119
---	------------



ÖZET

RAMAZAN ORUCUNUN BİREYLERİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN 4 (FABP4) ÜZERİNE ETKİSİ

Aralıklı oruç uygulamaları temelde ne yenildiğinden ziyade ne zaman yenildiğine odaklanan beslenme stratejileridir. Aralıklı oruç uygulamalarının birçok metabolik hastalıktaki etkinliği biliniyor olsa da özellikle mikrobiyotaya etkisi ve altında yatan mekanizması henüz netlik kazanabilmiş değildir. Bu çalışmanın amacı aralıklı oruç uygulamalarından biri olan Ramazan orucunun bireylerin antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, boyun çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı), bağırsak mikrobiyotası, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST ve GGT), CRP, kan lipit profili (HDL-C, LDL-C, TG ve Total-C) ve yağ asidi bağlayıcı protein 4 (FABP4) üzerine etkinliğini araştırmaktır.

Bu çalışma 23 Mart 2023 – 20 Nisan 2023 tarihleri arasına denk gelen 29 günlük Ramazan ayı boyunca şafaktan gün batımına kadar ortalama 14-15 saat aralıksız oruç tutan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 6 fazla kilolu ve 4 şişman olmak üzere toplamda 10 gönüllü erkek birey ile yürütülmüştür. Çalışma kapsamında katılımcıların Ramazan öncesi ve Ramazan dönemi beslenme ve fiziksel aktivite durumları sorgulanmıştır. Ayrıca Ramazan öncesi ve sonrası antropometrik ölçümleri, dışkı örneklerinden 16S rRNA dizilimi ile bağırsak mikrobiyotası, kan örneklerinden ALT, AST, GGT, CRP, HDL-C, LDL-C, TG, Total-C ve FABP4 seviyeleri değerlendirilmiştir.

Katılımcılar Ramazan öncesi ve Ramazan dönemi beslenme ve fiziksel aktivite değerlerini korumalarına rağmen bağırsak mikrobiyotasında Ramazan sonunda alfa ve beta çeşitlilikte anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0.05$). Ek olarak F/B oranı, *Firmicutes* filumu, *Clostridia* sınıfı, *Clostridiales* takımı ve *Ruminococcaceae* ailesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş; *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria* filumları, *Bacteroidia*, *Alphaproteobacteria* ve *Erysipelotrichi* sınıfları, *Bacteroidales*, *Erysipelotrichales* ve *Actinomycetales* takımlarında, *Erysipelotrichaceae* ailesinde ve *Prevotella* cinsinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ramazan sonunda ortalama $2,3\pm0,99$ kg ağırlık kaybı sağlayan katılımcıların HDL-C’de anlamlı bir artış, TG seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0,05$). FABP4 seviyeleri oruç sonrasında düşmüş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Ramazan orucunun ağırlık kaybı sağlaması, bağırsak mikrobiyotasını modifiye etmesi, kan lipid profili ve FABP4 seviyelerini iyileştirmesi daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ağırlık kaybı, aralıklı oruç, insan bağırsak mikrobiyotası, kan lipid profili, ramazan orucu, yağ asidi bağlayıcı protein 4 (FABP4)



ABSTRACT

THE EFFECT OF RAMADAN FASTING ON INTESTINAL MICROBIOTA AND FATTY ACID BINDING PROTEIN 4 (FABP4) IN INDIVIDUALS

Intermittent fasting practices are basically nutritional strategies that focus on when rather than what is eaten. Although the effectiveness of intermittent fasting practices in many metabolic diseases is known, its effect on microbiota and its underlying mechanism have not yet been clarified. The aim of this study was to investigate the effectiveness of Ramadan fasting, one of the intermittent fasting practices, anthropometric measurements (body weight, BMI, waist circumference, hip circumference, neck circumference, waist/hip ratio, waist/height ratio), gut microbiota, liver function tests (ALT, AST and GGT), CRP, blood lipid profile (HDL-C, LDL-C, TG and Total-C) and fatty acid binding protein 4 (FABP4).

This study was conducted with a total of 10 male volunteers, 6 overweight and 4 obese, who fasted for an average of 14-15 hours continuously from dawn to sunset during the 29-day Ramadan month between 23 March 2023 and 20 April 2023 and met the inclusion criteria. Within the scope of the study, the nutrition and physical activity status of the participants before and during Ramadan were questioned. In addition, anthropometric measurements before and after Ramadan, intestinal microbiota by 16S rRNA sequencing from stool samples, ALT, AST, GGT, CRP, HDL-C, LDL-C, TG, Total-C and FABP4 levels from blood samples were evaluated.

Although the participants maintained their pre-Ramadan and Ramadan dietary and physical activity values, a significant increase in alpha and beta diversity in gut microbiota was observed at the end of Ramadan ($p<0.05$). In addition, the F/B ratio, *Firmicutes* phylum, *Clostridia* class, *Clostridiales* order, and *Ruminococcaceae* family exhibited statistically significant decreases, while the *Bacteroidetes* and *Proteobacteria* phyla, *Bacteroidia*, *Alphaproteobacteria*, and *Erysipelotrichi* classes, *Bacteroidales*, *Erysipelotrichales*, and *Actinomycetales* orders, *Erysipelotrichaceae* family and *Prevotella* genus, demonstrated statistically significant increases ($p<0.05$). Participants who achieved an average weight loss of 2.3 ± 0.99 kg at the end of Ramadan showed a

significant increase in HDL-C and a significant decrease in TG levels ($p<0.05$). Although FABP4 levels decreased after fasting, this difference was not statistically significant ($p>0.05$).

Ramadan fasting induces weight loss, modifies gut microbiota, and improves blood lipid profile and FABP4 levels, suggesting the need for more extensive studies.

Keywords: Weight loss, intermittent fasting, human gut microbiota, blood lipid profile, Ramadan fasting, fatty acid binding protein 4 (FABP4).



KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADP	: Adenozin Difosfat
AEA	: Anandamit
AKT	: Protein Kinaz B
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMPK	: AMP-Aktive Edici Protein Kinaz
AP2	: Adiposit P2
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ASV	: Amplicon Sequence Variants
ATP	: Adenozin Difosfat
A-FABP	: Adiposit Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
BeBiS	: Beslenme Bilgi Sistemi
BKİ	: Beden Kütle İndeksi
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiriboz Nükleik Asit
DRI	: Dietary Reference Intake (Diyet Referans Alımı)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKS	: Endokannabinoid Sistem
FAAH	: Yağ Asidi Amid Hidrolaz
FABP	: Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
FABP4	: Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 4
FAS	: Yağ Asidi Sentaz
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GLUT4	: Glikoz Taşıyıcı Tip 4
HDL	: High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
IDF	: International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İBS	: İrritabl Bağırsak Sendromu

KB1	: Kannabinoid Tip 1
KB2	: Kannabinoid Tip 2
kg	: Kilogram
kcal	: Kilokalori
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
KZYA	: Kısa Zincirli Yağ Asitleri
L	: Litre
LBD	: Lizis Solüsyonu
LDL	: Low Density Lipoproteins
LEfSe	: Linear Discriminant Analysis Effect Size
LPL	: Lipoprotein lipaz
LPS	: Lipopolisakkarit
m	: Metre
MAPK	: Mitojenle Etkinleşen Protein Kinaz
MetaHIT	: Avrupa İnsan Bağırsak Yolu Metagenomikleri
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mTOR	: Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi
ng	: Nanogram
NO	: Nitrik Oksit
PAL	: Fiziksel Aktivite Düzeyi
PAR	: Fiziksel Aktivite Oranı
PCA	: Temel Bileşen Analizi
PCoA	: Temel Koordinat Analizi
PKD	: Proteinaz K
PPAR-γ	: Peroksizom Proliferatörü ile Aktifleştirilen Reseptör Gama
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SLD	: Stool Lizis Solüsyonu
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı)
TG	: Trigliserit
TIMI	: Thrombolysis in Myocardial Infarction (Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz)
WBD-2	: Yıkama Solüsyonu-2
μg	: Mikrogram

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1. Aralıklı oruç uygulamalarının genel sınıflandırması.....	4
Şekil 2. 2. Memeli hücrelerindeki üç tip otofajinin temel mekanizması	6
Şekil 2. 3. Aralıklı oruç uygulamalarının obezite üzerine olası metabolik etkinliği	10
Şekil 2. 4. Oruç tutmanın tümör hücrelerinde otofajiyi indüklemesi ile ilgili varsayılan temel mekanizmalar	14
Şekil 2. 5. Sağlıklı bir insanın gastrointestinal sistem mikrobiyomu	17
Şekil 2. 6. Sağlıklı insan GİS florasının dağılımı	18
Şekil 2. 7. Genel mikrobiyota taksonomisi.....	20
Şekil 2. 8. Bağırsak mikrobiyotasının yaşam boyu değişimi	21
Şekil 2. 9. Dünya çapındaki farklı popülasyonlarda insan vücudunun çeşitli nişlerindeki zenginleştirilmiş taksonların gösterimi	22
Şekil 2. 10. Bağırsak mikrobiyotasının sağlık ve hastalık üzerine etkisinin şematik gösterimi	24
Şekil 2. 11. <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> (F/B) oranındaki artış obezite neden olabilir	26
Şekil 2. 12. <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> (F/B) oranındaki azalış İBH'a neden olabilir.....	30
Şekil 2. 13. FABP4'ün adipositlerde ve makrofajlarda metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi	33
Şekil 3. 1. Çalışma süresince oruç ve yemek zamanlaması.....	35
Şekil 3. 2. Çalışmanın akış şeması	38
Şekil 3. 3. Santifüj edilerek serumları ayrılan numuneler	43
Şekil 3. 4. Hazırlık ve sekanslamada izlenen işlem basamakları	43
Şekil 4. 1. Bireylerin oruç öncesi bağırsak mikrobiyotasının taksonomik KRONA gösterimi	54
Şekil 4. 2. Bireylerin oruç sonrası bağırsak mikrobiyotasının taksonomik KRONA gösterimi	56
Şekil 4. 3. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotasındaki göreceli bollukların filum düzeyindeki değişimleri.....	57
Şekil 4. 4. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotasındaki göreceli bollukların sınıf düzeyindeki değişimleri	58
Şekil 4. 5. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotasındaki göreceli bollukların takım düzeyindeki değişimleri	59
Şekil 4. 6. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotasındaki göreceli bollukların aile düzeyindeki değişimleri.....	60
Şekil 4. 7. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotasındaki göreceli bollukların cins düzeyindeki değişimleri.....	61
Şekil 4. 8. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyota örneklerinin alfa çeşitliliklerinin Chao1, Simpson ve Shannon indeks kutu grafikleri.....	62
Şekil 4. 9. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası PCA gösterimleri	63

Şekil 4. 10. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyota örneklerinin beta çeşitliliklerinin Jaccard, Bray-Curtis, Unweighted Unifrac ve Weighted Unifrac grafikleri	64
Şekil 4. 11. LEfSe analizine göre oruç sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış ya da azalış gösteren taksonomik birimler.....	65
Şekil 4. 12. F/B oranının oruç öncesi ve sonrası değişimi	65



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2. 1. Yetişkin bir bireyin bağırsak mikrobiyotasının temel kompozisyonu.....	18
Tablo 2. 2. Yağ asidi bağlayıcı proteinler	31
Tablo 3. 1. Yetişkinlerde BKİ değerlendirmesi	39
Tablo 3. 2. Yetişkinlerde bel çevresi ölçümünün değerlendirilmesi.....	40
Tablo 3. 3. Bel çevresi / boy uzunluğunun sınıflandırılması.	41
Tablo 3. 4. Fiziksel aktivite düzeyi ve yaşam biçimi sınıflaması	42
Tablo 4. 1. Bireylerin sosyodemografik özelliklerinin dağılımı	46
Tablo 4. 2. Bireylerin oruç öncesi ve oruç döneminde aldıkları enerji ve besin ögesi alımlarının karşılaştırma sonuçları.....	47
Tablo 4. 3. Bireylerin oruç öncesi ve oruç döneminde aldıkları enerji ve besin ögesi alımlarının DRI'yı karşılama yüzdelerinin karşılaştırma sonuçları.....	49
Tablo 4. 4. Bireylerin oruç öncesi ve oruç dönemindeki PAL değerlerinin karşılaştırma sonuçları.....	50
Tablo 4. 5. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi	50
Tablo 4. 6. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları.....	51
Tablo 4. 7. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası biyokimyasal ve FABP4 bulgularının karşılaştırma sonuçları	52

“Uzun zamandır sürdürdüğüm çalışmalarımı, şu anda sahip olduğum övgüyü kazanmak için değil, esas olarak, diğer birçok insandan daha fazla içimde bulunduğunu fark ettiğim bilgi arzusundan dolayı sürdürdüm.”

Leeuwenhoek’un 12 Haziran 1716 tarihli mektubundan ...

BÖLÜM 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsani psikolojinin ortaya çıkmasında önemli rolü olan psikolog Abraham Harold Maslow'un insan motivasyonunda gereksinimlerin hiyerarşisi piramidinin en alt ve temel basamağında yer alan beslenme; büyüme, gelişme, yaşamın sürdürülmesi ve sağlığın korunması için ihtiyacımız olan besinlerin kullanılması olarak tanımlanmaktadır (Baysal, 2022; Maslow, 1943). Beslenmenin insan sağlığı üzerindeki etkileri yıllardan beri süregelen çeşitli çalışmalarla kanıtlanmış olup artan küresel hastalık yükü ile mücadelede güçlü bir strateji olarak kabul edilmektedir.

Aralıklı oruç (açlık) gibi farklı tip beslenme uygulamalarının kronik hastalıklardan korunmada etkinlik gösterdiği bilinmektedir (Gnanou vd., 2015). Aralıklı oruç uygulamaları genellikle ne yenildiğinden ziyade ne zaman yenildiğine odaklanan beslenme programlarıdır. Genel olarak dışlanan bir besin olmamakla birlikte çalışmalar aralıklı oruçta diğer beslenme uygulamalarına kıyasla alınan enerjinin %25-30 oranında azaldığını rapor etmektedir. Bu durum vücut ağırlığı kaybı sağlarken beraberinde bir takım metabolik değişiklikleri de getirmektedir (Most vd., 2017).

Aralıklı oruç uygulamalarının sağlığı desteklediği yönündeki çalışmalar giderek artmaktadır (Sun vd., 2024). Özellikle 16 saati aşan açlık uygulamaları hücre düzeyinde otofajiyi indüklemekte ve bu durum hücresel düzeyde başlayan yenilenme hareketinden sonra tüm doku ve organ sistemlerinde etkisini sürdürmektedir (Mammucari vd., 2008).

Aralıklı oruçtan etkilenen önemli faktörlerden bir tanesi insanın genel sağlığıyla yakından ilişkili olan mikrobiyotadaki değişimlerdir (Teker ve Ceylani, 2023). Mikrobiyota genel anlamda çeşitli mikroorganizma popülasyonlarının vücudumuzda belirli yerleri kolonize etmesi olarak tanımlanmakta ve beslenme, yaşam tarzı, egzersiz, ilaç kullanımı, stres gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Gupta vd., 2017).

Yağ asidi bağlayıcı protein 4 (FABP4) ise dokuz farklı izoformu bulunan yağ asidi bağlayıcı protein (FABP) ailesinin üyesi bir adiposittir. Yüksek oranda adipoz dokudan salgılanmakla birlikte monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerinden de ekspre edilmektedir. Obezitede artan bu adiposit kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek düzeyde bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda serum FABP4 seviyelerinin artması Tip 1

ve Tip 2 diabetes mellitus (DM), insülin direnci, kardiyovasküler vb. hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (Furuhashi vd., 2014; Prentice vd., 2021)

Bu tez çalışmasının amacı Ramazan orucunun yetişkin bireylerin bağırsak mikrobiyotası ve FABP4 üzerine etkisini ortaya koymaktır.

Çalışmanın hipotezleri;

1. Yetişkin bireylerin bağırsak mikrobiyota kompozisyonu Ramazan orucu öncesi ve sonrası farklılık gösterir.
2. Yetişkin bireylerin karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT), CRP, kan lipid profili (HDL-C, LDL-C, TG, Total-C) ve serum FABP4 değerleri Ramazan orucu öncesi ve sonrası farklılık gösterir.
3. Yetişkin bireylerin antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BKİ), bel çevresi, kalça çevresi, boyun çeresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı) Ramazan orucu öncesi ve sonrası farklılık gösterir.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

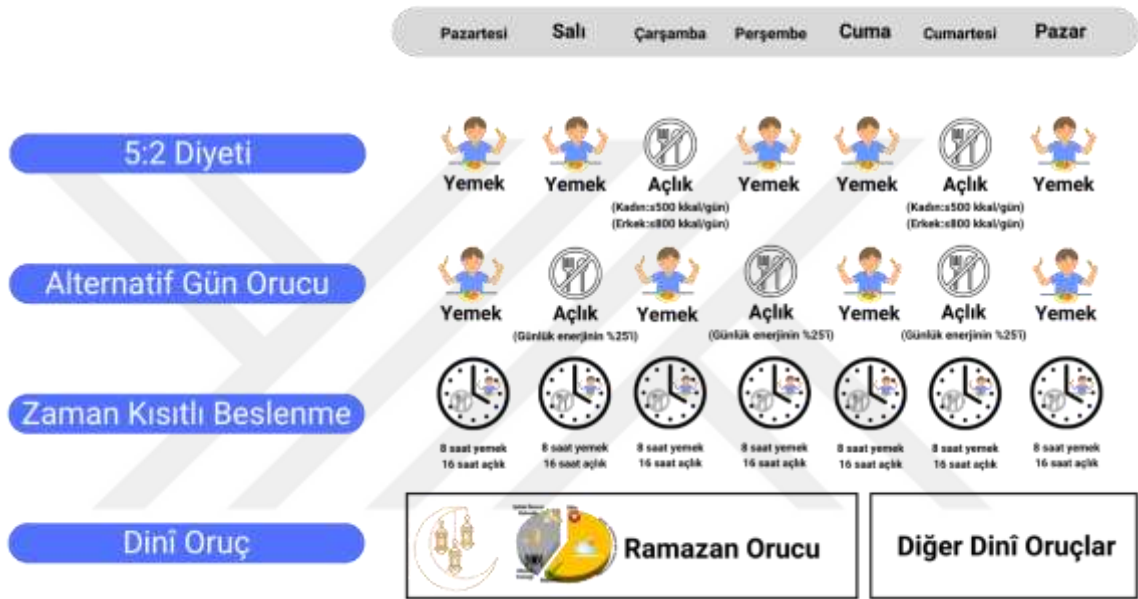
2.1. Aralıklı Oruç

Bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların tedavisinde enerji alımının veya besin alınan zamanın kısıtlamasına giden bir takım beslenme tedavileri uygulanmaktadır (Di Daniele, 2019). Son yıllarda aralıklı oruç diyetleri de bu beslenme tedavileri arasında etkinlik göstermektedir. Aralıklı oruç, vücut kompozisyonunu ve genel sağlığı iyileştirmek için kısa süreli oruç tutarak yemek yeme zamanının manipüle edildiği çeşitli programları kapsayan geniş bir terimdir (Tinsley ve La Bounty, 2015).

Aralıklı oruç uygulamaları Şekil 2.1.'de verildiği üzere temelde 5:2 diyeti, alternatif gün orucu, zaman kısıtlı beslenme ve dinî oruç olmak üzere dört ana grupta incelenmektedir (Nowosad ve Sujka, 2021; Patterson vd., 2015).

1. 5:2 diyetinde bireyler haftanın 5 günü normal beslenirken diğer 2 gününde ise kadınlar 500 kkal/gün; erkekler ise 800 kkal/gün ve altında enerji alırlar (Hussin vd., 2013; Yumuk vd., 2015).
2. Alternatif gün orucu bireylerin besinleri istedikleri miktar ve zamanda tükettikleri (ad libitum) beslenme günlerinden (ziyafet günü) sonra dönüşümlü olarak ihtiyaç duyduğu enerjinin sadece %25'ini tükettikleri "oruç günü" ile dönüşümlü olarak yer alır. Ziyafet ve oruç dönemlerinin her biri tipik olarak 24 saat olmakla birlikte değişiklik de gösterebilir (Varady vd., 2007).
3. Zaman kısıtlı beslenme genellikle 8 saatlik yeme içmenin serbest olduğu zaman diliminden sonra 16 saatlik süre içinde yeme içmenin tamamen kesildiği ve günümüzde sıklıkla uygulanan aralıklı oruç çeşididir (Longo ve Mattson, 2014). Zaman kısıtlı beslenme yemek yenilen zamana göre ikiye ayrılmaktadır. Yemek yeme zamanı saat 06.00-15.00 arasında ise erken zaman kısıtlı beslenme; saat 11.00-20.00 arasında ise geç zaman kısıtlı beslenme olarak tanımlanmaktadır (Xie vd., 2022).
4. Dinî oruç ise dinî veya manevi amaçlar için uygulanan çeşitli oruç türleridir. Dinî oruç içerisinde tanımlanan Ramazan orucu Müslüman toplumlara göre her yılın farklı dönemlerine denk gelen Ramazan ayında, bir gün içerisindeki imsak vakti ile güneş batımına kadar geçen süreyi Allah'ın emirleri doğrultusunda yemeden,

içmeden vb. birtakım hususlardan uzak durarak geçirmektir (Patterson ve Sears, 2017). 29-30 gün süren Ramazan ayında oruç süresi mevsimsel ve coğrafik farklılıklara göre değişkenlik göstermektedir. Ülkemizin bulunduğu konum itibariyle en uzun oruç süresi yaklaşık 15 saat 30 dakika en kısa oruç süresi ise yaklaşık 9 saat olmaktadır. Dünyanın farklı mevsim ve coğrafik bölgelerinde ise en uzun oruç süresi yaklaşık 18 saat en kısa oruç süresi ise 3 saat 30 dakika olabilmektedir.



Şekil 2. 1. Aralıklı oruç uygulamalarının genel sınıflandırması

Ramazan orucunu diğer aralıklı oruç uygulamalarından ayıran önemli bir faktör psikososyal boyutudur. Müslümanlar için Ramazan orucunun amacı Allah'a yaklaşmak, öz disiplin ve öz denetim sağlamak, günlük zevk ve düşkünlüklerden kendini alıkoymak, bedeni arındırmak, yoksul ve aç olan insanlarla empati kurmak, öfkeyi dizginlemek, iyi işler yapmak ve iyi insan olma yolunda adım atmaktır (Ahmad vd., 2012; Turner, 1992). Ayrıca Ramazan ayında toplumda zengin olarak kabul edilen bireylerin yoksul kimselere sadaka veya zekat vermesi gibi hayırsever faaliyetler sosyal bütünlüğün teşviki için önemli bir faaliyettir (Ahmad vd., 2012; Shalihin ve Sholihin, 2022).

Ramazan orucu Müslümanlar için yiyecek ve içecekten uzak kalmaktan daha fazla şeyi ifade eder. Bu dönemde kişiler maneviyatını güçlendirmek için Kur'an'ı Kerim okur, başta beş vakit farz namazı olmak üzere teravih namazlarını kılmaya dikkat ederler. Bu

durum kişilerin maddiyattan ziyade manevi doygunluğa ulaşmasına yardımcı olur. Öyle ki Ürdün’de yapılan bir çalışma Ramazan ayı boyunca intihar vakalarında ciddi bir düşüş olduğunu göstermiştir (Daradkeh, 1992). Birleşik Krallık’ta Ramazan modeli bireyler arasında sigara kullanımını azaltmak için çeşitli sağlık kuruluşları tarafından kullanılmıştır (Farren ve Naidoo, 1996). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde yaşayan 20 farklı Müslüman ailenin değerlendirildiği niteliksel bir çalışma orucun aile üyelerini birbirine yaklaştırdığını ve aile üyeleri için Ramazan’ın kutsal, birleştirici ve bütünleştirici bir amaca hizmet ettiğini ifade etmektedir (Alghafli vd., 2019). Ülkemizde yakın tarihte yapılan bir çalışma Ramazan orucu tutan bireylerin oruç sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmasa da serum kortizol düzeylerinin düştüğü, melatonin düzeylerinin yükseldiği; istatistiksel olarak anlamlı düzeyde serum serotonin düzeylerinin yükseldiği ve bu durumun hastalıklara karşı koruyucu etkinlik gösterebileceği rapor edilmiştir (Şentürk vd., 2023).

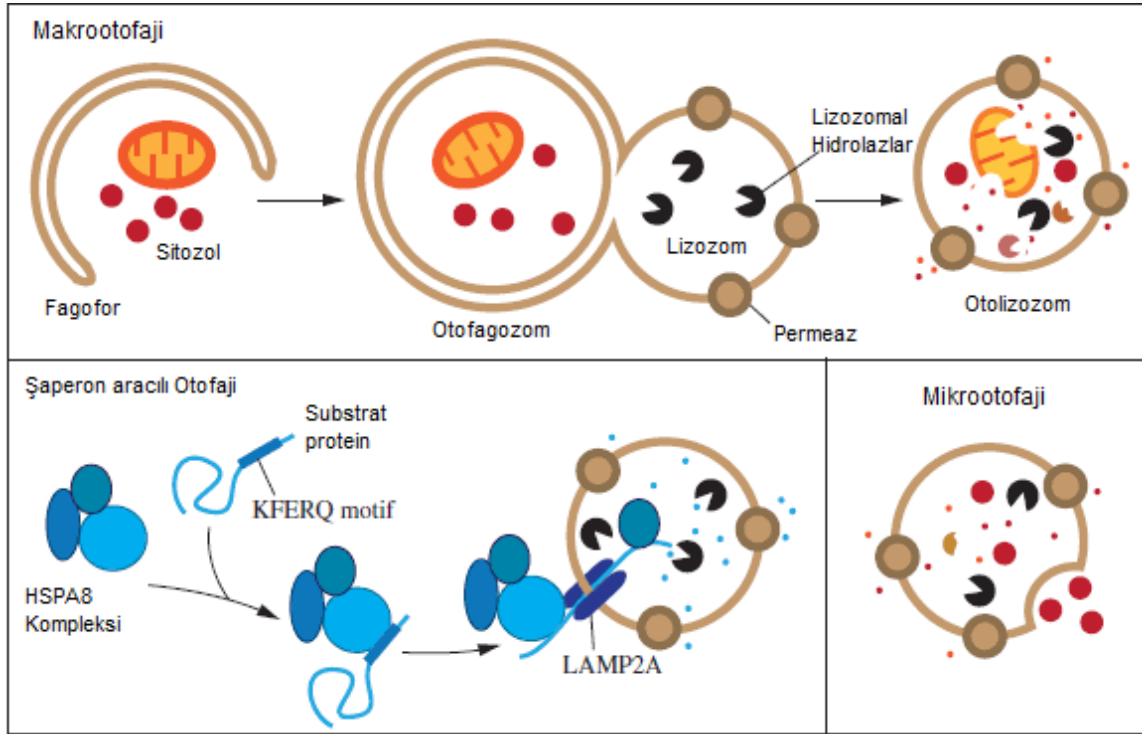
Aralıklı oruç diyetlerinin son zamanlarda popülerliğini arttıran konulardan bir tanesi otofajiyi indüklemesidir. Otofaji hücrelerin hücresel homeostazisini korumak için hücre içi hasarlı organel, mutant protein ve makromoleküler gibi endojen bileşikler ile virüs ve bakteri gibi eksojen yapıların parçalanması olayıdır (Galluzzi vd., 2017; Levine ve Klionsky, 2004). Otofaji, fizyolojik koşullar altında bazal seviyelerde meydana gelir ve hipoksi, açlık, DNA hasarı ve sitotoksik ajanların varlığında indüklenir (Kaur ve Debnath, 2015; Kroemer vd., 2010).

Şekil 2.2.’de verildiği üzere memeli hücrelerinde makrotofaji, şaperon aracılı otofaji (CMA) ve mikrotofaji olmak üzere üç tip otofaji türü vardır (Parzych ve Klionsky, 2014).

1. Makrotofaji, yükün lizozoma taşınması ve yok edilmesi için sitozolik çift membranlı keseciklerin (otofagozomların) *de novo* oluşumuna dayanır. Bu kesecikler ürünleri ayırır ve daha sonra onları imha edilmek üzere lizozoma taşır (Yorimitsu ve Klionsky, 2005).
2. Şaperon aracılı otofaji, ürünleri ayırmak için membranöz yapıların aksine belirli bir pentapeptit motifi içeren ürün proteinlerini tanımlamak için şaperon kullanır. Şaperonla alınan ürünler sonrasında açılır ve doğrudan lizozomal membran boyunca taşınır (Massey vd., 2004).

3. Mikrotofaji, lizozomal membranın invajinasyonu (girinti/çıkıntı) yoluyla ürünün doğrudan alımını içerir (Mijaljica vd., 2011).

Morfolojik yapıları farklı olsa da üç otofaji türünün de temeli yükün parçalanma ve geri dönüşüm için lizozoma taşınması, sonrasında parçalanan ürünlerin hücre tarafından yeniden kullanılmak üzere sitozole geri salınmasına dayanır (Yang ve Klionsky, 2010).



Şekil 2. 2. Memeli hücrelerindeki üç tip otofajinin temel mekanizması (Parzych ve Klionsky, 2014'ten uyarlanmıştır.)

Besin yokluğunda otofajinin gerekli ihtiyaçları karşılayarak hücre iç dengesinin korunmasında önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (Ohsumi, 2001; Shintani ve Klionsky, 2004). Ayrıca otofajinin metabolizmanın düzenlenmesi, hücre farklılaşması, hücre yaşlanması ve ölümü, hücre içi patojenlerin yıkılarak bağışıklık sisteminde önemli bir etkiye sahip olduğu da gösterilmiştir (Mizushima vd., 2008).

Hücrenin yapısal ve işlevsel organizasyonuna ilişkin keşifleri ile otofajiyi açıklayan Albert Claude, Christian de Duve ve George Emil Palade 1974 yılında Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü almışlardır (WEB_1, 1974). Japon bilim adamı Yoshinori Ohsumi'nin de uzun yıllar yaptığı çalışmalar sonucu aç kalmanın hücrelerin sindirimden çok kendini yenilemeye uyum sağlayarak vücut direncini arttırdığını ve otofajiyi indükleyebileceğini göstermesi ve bu konuyla ilgili 2016 yılında Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü alması

konuya ilgiyi arttırmıştır (Ichimura vd., 2000; Mizushima vd., 1998; Takeshige vd., 1992; Tsukada ve Ohsumi 1993; WEB_2, 2016).

Otofajiyi indüklemesinin yanı sıra aralıklı oruç uygulamalarının insan sağlığı için olası pozitif yönleri şu şekilde sıralanabilir;

- Mekanizması net olmamakla birlikte mikrobiyotayı modifiye ederek genel sağlığı destekleyebilir (Popa vd., 2023).
- Açlıkla birlikte insan büyüme hormonu (somatotropin) salgılaması artar (Espelund vd., 2005; Hollstein vd., 2022). Büyüme hormonu insülin antagonisti etkinlik göstererek yağ dokusu lipolizi sağlar (Kopchick vd., 2020). Bu durum uzun vadede obezite ve tip 2 DM gibi hastalıklara karşı koruyucu etkinlik gösterebilir.
- Aralıklı oruç diyetleri insülin duyarlılığını arttırarak kan insülin seviyelerini düşürür (Yuan vd., 2022). Anabolik etkinlik gösteren insülin seviyelerinin azalması ağırlık kaybını kolaylaştırır.
- Açlıkla birlikte hücrese düzeyde başlayan otofaji hareketi hastalıklara karşı tedavi edici ve koruyucu etkinlik gösterir (Antunes vd., 2018; Liu vd., 2017).
- Aralıklı oruç diyetleri antioksidan fonksiyon, DNA hasarı ve inflamasyon üzerine olumlu etkileri ile bilişsel işlevlerde iyileşme sağlayabilir (Ooi vd., 2022).
- Aralıklı oruç yeni nöron oluşumunu destekleyebilir ve beyin hasarına karşı koruyabilir (Fann vd., 2017; Sibille vd., 2016).
- Aralıklı oruç mitokondriyal aktivitenin düzenlenmesinde görevli sirtuin 3 ile DNA onarımı ve gen stabilitesinin düzenlenmesinde rol oynayan sirtuin 6 gibi gen ekspresyonunu arttırarak yaşlılık belirtilerinin ortaya çıkmasının ve yaşlılıkla ilgili hastalıkların gelişiminin önüne geçebilir (Kanfi vd., 2008; Wegman vd., 2015).
- Aralıklı oruç oksidatif stres ve inflamatuvar parametrelerde iyileşme sağlayarak inflamatuvar hastalıkların oluşumunun önüne geçebilir (Guo vd., 2021).
- Aralıklı oruç kan basıncı, kolesterol ve trigliserit seviyelerini azaltarak kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkinlik gösterebilir (Kiyani vd., 2017; Sutton vd., 2018).
- Aralıklı oruç cinsel sağlığı destekleyebilir (Huynh vd., 2020).

Olumlu yönlerinin dışında aralıklı oruç uygulamalarının insan sağlığı için olası negatif yönleri ise aşağıdaki gibi özetlenebilir;

- Aralıklı oruç uygulamasının ilk dönemlerinde daha belirgin olmakla birlikte kişiler daha yüksek açlık ve yeme isteği yaşayabilir (de Toledo vd., 2019).
- Sağlıklı insanlar üzerinde farklı sonuçlar rapor edilmiş olsa da açlık migren gibi hastalığı olan bireylerde baş ağrısının sıklığı ve şiddetini arttırabilir (Al-Hashel vd., 2021; Bener vd., 2007).
- Aralıklı oruç diyetleri sindirim sistemi sorunları ve gastrointestinal sistem rahatsızlıklarına neden olabilir (Suchitra ve Parthasarathy, 2021; Tibi vd., 2023).
- Aralıklı oruç dinlenme metabolik hızını azaltabilir (Ağagündüz vd., 2021).
- Kısa süreli aralıklı orucun sinirlilik ve algılama güçlüğü gibi olumsuzluklara neden olduğunu, ancak bu etkilerin oruç döneminden sonraki dönemlerde kısa sürede geçtiği bildirilmiştir (de Cabo ve Mattson, 2019).
- Aralıklı oruç uygulayan bireyler yorgunluk ve düşük enerji yaşadığını belirtmekle birlikte oruca uyum sağlandığında bu belirtilerin geçtiğini ifade etmektedir (Nugraha vd., 2020).
- Aralıklı oruçla birlikte enerji eldesi için yağların kullanımı ile artan aseton üretimi ve özellikle Ramazan orucu gibi uygulamalarda sıvı alımının belirli bir zaman diliminde tamamen kesilmesi ile azalan tükürük akımı ağızda istenmeyen kötü kokuya neden olabilir (Harris vd., 2018).
- Bazı oruç uygulamaları uyku/uyanıklık dengesini bozabilir (BaHamam vd., 2013).
- Bazı oruç uygulamalarında sıvı alımının yetersiz kalması dehidratasyona neden olabilir (Baser vd., 2016).
- Besin alınan zamanın kısıtlanması ile vücudun ihtiyacı olan enerji ve besin öğelerinin yeterli ve dengeli bir düzeyde karşılanmaması malnütrisyonu neden olabilir (Grajower ve Horne, 2019).

2.1.1. Aralıklı Oruç Uygulamalarının Obezite Üzerine Etkileri

Dünyada önlenebilir ölümlerin ikinci en sık nedeni olarak görülen obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması nedeniyle sağlığı bozacak derecede vücutta aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır.

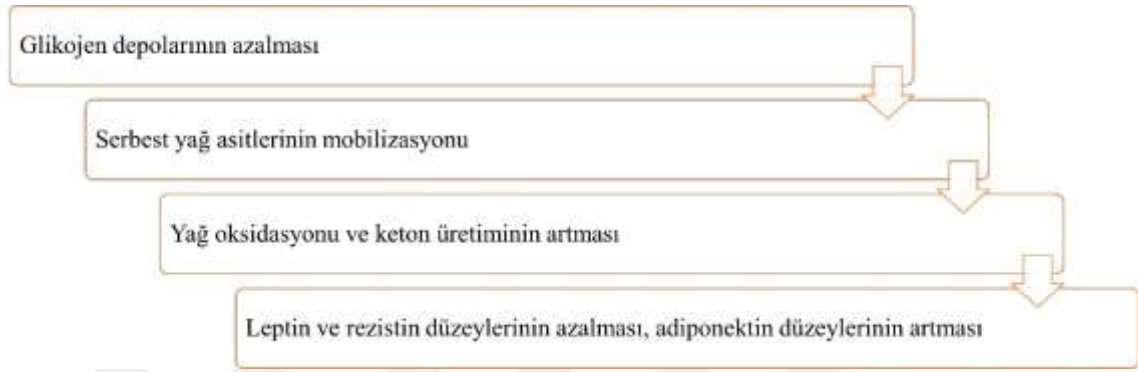
DSÖ'nün 2016 yılı raporuna göre dünyadaki yetişkin nüfusunun yaklaşık %52'si fazla kilolu (%39) veya obeziteden (%12) muztarıptır. 2020 yılına kadar dünyadaki yaklaşık 770 milyon yetişkinin obeziteden etkilendiği ve önlem alınmazsa 2030 yılına kadar bu rakamın bir milyarı geçeceği tahmin edilmektedir (WEB_3, 2016). Dünya Obezite Atlası 2023 verilerine göre etkin koruyucu ve tedavi yöntemleri sağlanamazsa 2035 yılına kadar dünya nüfusunun yarısından fazlasına denk gelen dört milyardan fazla insanın fazla kilolu veya obez olması; aynı zamanda fazla kilo ve obezitenin yıllık ekonomik maliyetinin 4,32 trilyon dolara çıkacağı öngörülmektedir (WEB_4, 2023).

Obezitenin tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), karaciğer fonksiyon bozukluğu, solunum ve kas-iskelet sistemi bozuklukları, infertilite, psikososyal sorunlar ve bazı kanser türlerine neden olduğu ve küresel hastalık yükünü arttırdığı bilinmektedir (Kyrou vd., 2018). Sadece bir kg ağırlık kaybının bile diyabet riskini %16'ya kadar azaltabildiği rapor edilmiştir (Donnelly vd., 2009).

Fernando vd. (2019) meta analiz çalışmasında Ramazan orucunun fazla kilolu ve şişman bireylerde yağ yüzdesi ve vücut ağırlığında önemli bir azalma sağladığını göstermiştir. Aralıklı orucun egzersiz performansı üzerine etkilerinin incelendiği bir meta analizde de aralıklı orucun vücut ağırlığı ve yağ kütlesini azaltmada olumlu etkilerinin olabileceği rapor edilmiştir (Correia vd., 2020). Bu özelliği ile orucun obezite tedavisi ve oluşumunun önlenmesinde etkili olabileceği düşünülebilir.

Aralıklı oruç uygulamalarının obezite üzerine olası mekanizmalardan bir tanesi Şekil 2.3.'te verildiği üzere şu şekilde açıklanabilir. Kan şekerinin düzenlenmesinde insülin ve glukagon karşıt etkinlik gösteren iki önemli hormondur. İnsülin öğün sonrası yükselen kan şekerinin düşürülmesinde, glukagon ise açlık durumunda düşen kan şekerini karaciğerde depo edilen glikojeni glikoza dönüştürerek yükseltilmesinde işlev görür (Ferrier, 2019). Karaciğerin depo glikojen rezervi açlık durumunda ortalama 8-12 saat içerisinde tükenmektedir (Anton vd., 2018). Sık yemek yiyen bireylerde artan insülin sekresyonu aynı zamanda glikojen depolarının artmasına ve bu rezervlerin tükenmemesine neden olmaktadır. Bu bireylerde vücut enerji eldesi için yağ yerine glikojen depolarını kullanmaktadır. Aralıklı oruç diyetlerinde ise 12 saatlik açlık sonrasında glikojen depolarının tükenmesi sağlanır. Glikojen depolarının tükenmesinden sonra adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin mobilizasyonu ile yağ oksidasyonu ve keton

üretimi artar (Hatori vd., 2012; Rynders vd., 2019). Visseral adipoz dokunun artmasıyla birlikte leptin ve rezistin düzeyleri artarken, adiponektin seviyeleri azalmaktadır. Aralıklı oruç diyetlerinin sağladığı ağırlık kaybıyla birlikte leptin ve rezistin düzeyleri azalırken, adiponektin seviyeleri artış göstererek genel sağlığı iyileştirici yönde etkinlik gösterir (Varady vd., 2009).



Şekil 2. 3. Aralıklı oruç uygulamalarının obezite üzerine olası metabolik etkinliği

Aralıklı oruç uygulamalarının enerji alımından bağımsız olarak ağırlık kaybı sağlayabileceği konusundaki bir diğer olası mekanizma bağırsak mikrobiyotasını modifiye etmesidir. Sınırlı sayıda çalışma aralıklı oruç uygulamalarının bağırsak mikrobiyotasını daha az obezogenik hale dönüştürerek bireyin metabolizmasını etkileyebileceğini göstermektedir (Llewellyn-Waters ve Abdullah, 2021; Pinto vd., 2022).

2.1.2. Aralıklı Oruç Uygulamalarının Kardiyovasküler Sistem ve Lipit Profili Üzerine Etkileri

Yüksek doymuş yağ, düşük posalı beslenme ve sedanter yaşam tarzının benimsendiği değişen dünyada kardiyovasküler hastalık prevalansı günden güne artmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar koroner kalp hastalığı, kardiyomiyopati, hipertansif kalp hastalığı, kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler, kor pulmonale, inflamatuvar kalp hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalığı gibi çok geniş yelpazedeki hastalıkları kapsamaktadır (Bowen vd., 2018).

Kardiyovasküler hastalıkların prevalansı yüksek gelirli ülkelerde azalmış olsa da hâlâ önemini korumakta ayrıca düşük ve orta gelirli ülkelerin de etkilendiği sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Küresel hastalık yükünün 2015 yılı verilerine göre 195 ülke ve 249 bölgenin sosyodemografik ölçümlerine dayanan değerlendirmesinde 1980-2015

yılları arasında gerçekleşen ölümlerin %32'sinden (17,7 milyon) kardiyovasküler hastalıkların neden olduğu düşünülmektedir (Wang vd., 2015). Ülkemizde ise 15 yaş üstü bireylerin %12,7'sinin kalp ve damar hastalıklarından muzdarip olduğu düşünülmektedir (TKrHRF, 2013).

Aralıklı oruç diyetlerinde yemek yeme zamanındaki değişiklikler ve beslenme kalitesinin değişmesi ile vücutta birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. Ramazan orucunun lipid parametrelerini olumlu yönde etkileyerek koroner kalp hastalığı riskini azaltılabileceği rapor edilmiştir (Akanji vd., 2000). Buna karşılık Ramazan ayında gerek uzun süreli açlığa karşılık yağ dokusundan serbest yağ asidinin fazla salınması (Aybak vd., 1996) gerekse de Ramazan ayında toplam yağ ve karbonhidrat alımında artış olması nedeniyle serum trigliserit düzeylerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (El Ati vd., 1995).

Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir meta analiz çalışmasında Ramazan orucunun erkeklerde kadınlara kıyasla vücut ağırlığı ve bazı biyokimyasal parametrelerde daha yararlı sağlık sonuçları geliştirdiği bildirilmiştir. Buna göre her iki cinsiyette LDL kolesterol ve açlık kan şekeri düzeyleri azalırken; kadınlarda vücut ağırlığı, toplam kolesterol ve trigliserit seviyelerinin arttığı, erkeklerde toplam kolesterol, LDL kolesterol ve vücut ağırlığında önemli bir azalma olurken trigliserit düzeylerinde küçük bir düşüş yaşandığı bildirilmiştir (Kul vd., 2014). Mirmiran vd. (2019) yaptıkları bir meta analizde Ramazan ayındaki aralıklı orucun lipid ve lipoprotein parametrelerinde iyileşme gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Ramazan orucu ağırlık kaybı, kan basıncı, lipid profilleri, reaktif protein ve homosistein gibi kardiyak belirteçlerde önemli iyileşme sağlamaktadır (Nematy vd., 2012). Ramazan orucundan sonra oksidatif stres belirteçlerinde diyet kısıtlaması, azalan yemek sıklığı ve azalan bazal metabolizma hızından dolayı önemli bir düşüş, nitrik oksit (NO) seviyelerinde ise artış olduğu rapor edilmiştir (Bastani vd., 2013; Schulz vd., 2008; Yousefi vd., 2014). Çalışma sonuçları kardiyovasküler hastalarda NO seviyelerinin Ramazan orucundan sonra artarak endotel fonksiyonu iyileştirdiğini desteklemektedir.

Nematy vd. (2012) Ramazan orucundan sonra Framingham risk skoruna dayalı olarak 10 yıllık risk faktörlerinde önemli bir iyileşme olduğunu göstermişlerdir. Ramazan orucundan sonra HDL-C, LDL-C, beden kütle indeksi ve bel çevresi değerlerinin daha

iyi seviyelerde olması bu beslenme tarzının kardiyovasküler sistem için faydalı olabileceğini göstermektedir.

Literatürde diğer çalışmalardan farklı olarak yapılan bir çalışmada Ramazan ayında oruç tutma ve yaşam tarzı değişikliklerinin, koroner akışı yavaş olan hastalarda endotel disfonksiyonlarının iyileştirilmesinde faydalı olabileceğini TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) kare sayısı kullanılarak ortaya konulmuştur (Gocer vd., 2021). Ramazan ayında oruç tutmak, kardiyovasküler hastalıkların başlıca risk faktörleri olan diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve vücut yağ kütesini kontrol altında tutmak için hastalar ve sağlıklı kişiler için iyi bir fırsat olabilir (Soleimani vd., 2016).

2.1.3. Aralıklı Oruç Uygulamalarının Tip 2 DM ve İnsülin Direnci Üzerine Etkileri

Tip 2 DM morbidite ve mortalite oranı yüksek ve çok sayıda komplikasyona neden olan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Hastalığın temeli karaciğer, iskelet kası ve adipoz dokudaki insülin direncine bağlı olarak insülin salınımı veya insülin etkisinin yetersizliği sonucunda meydana gelen karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının bozulmasına dayanmaktadır (IDF, 2021). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2021 yılı itibariyle dünya çapında 20-79 yaş arasında 537 milyon yetişkinin diyabetli olduğunu ve 2021 yılında diyabete bağlı 6,7 milyon ölümün gerçekleştiğini rapor etmiştir. Artış hızı bu şekilde devam ederse diyabetli sayısının 2030 yılında 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (IDF, 2021).

Tip 2 DM'li 10 obez erkek üzerinde gerçekleştirilen altı haftalık bir çalışmada zaman kısıtlı beslenmenin katılımcıların vücut ağırlığı, beden kütle indeksi, plazma glikozu, insülin ve adiponektin seviyelerinde anlamlı bir düşüş yaşandığı ve adiponektin düşüşünün ağırlık kaybı ile orantılı gerçekleştiği gösterilmiştir. Aynı çalışma müdahale sonrası katılımcıların insülin duyarlılığında önemli bir artış ve insülin direncinde anlamlı bir azalma olduğunu rapor etmiştir ($p<0,01$) (Gnanou vd., 2015). Sutton vd. (2018) gerçekleştirdikleri çalışmada prediyabetli erkek katılımcılara kendi ağırlıklarını koruyacak zaman kısıtlı beslenme müdahalesi uygulayarak açlığın ağırlık kaybı olmadan insülin duyarlılığı, kan basıncı ve oksidatif stres parametreleri üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Çalışma sonuçları ağırlık kaybından bağımsız olarak

açlığın insülin duyarlılığını arttırdığı, β hücre fonksiyonlarını iyileştirdiği, kan basıncı ve oksidatif stresi (8-izoprostan) azalttığı; ancak arter sertliği, LDL-C, HDL-C ve inflamatuvar belirteçleri (CRP, IL-6, kortizol) etkilemediğini göstermişlerdir. Ramazan orucunun vücut ağırlığı, glikoz ve lipid profili üzerine etkilerinin araştırıldığı 80 katılımcının (50 erkek ve 30 kız) yer aldığı bir çalışmada kan glikoz seviyeleri, LDL-C ve Total-C düzeylerinde anlamlı bir düşüş ($p=0.000$) vücut ağırlığı ve HDL-C seviyelerinde küçük bir azalma olduğu belirlenmiştir (Kiyani vd., 2017).

Bu veriler insülin direnci ile başlayan ve tip 2 DM şeklinde devam eden hastalıklardan korunmada aralıklı oruç uygulamalarının etkinlik gösterdiği görüşünü desteklemektedir.

2.1.4. Aralıklı Oruç Uygulamalarının Kansere Üzerine Etkileri

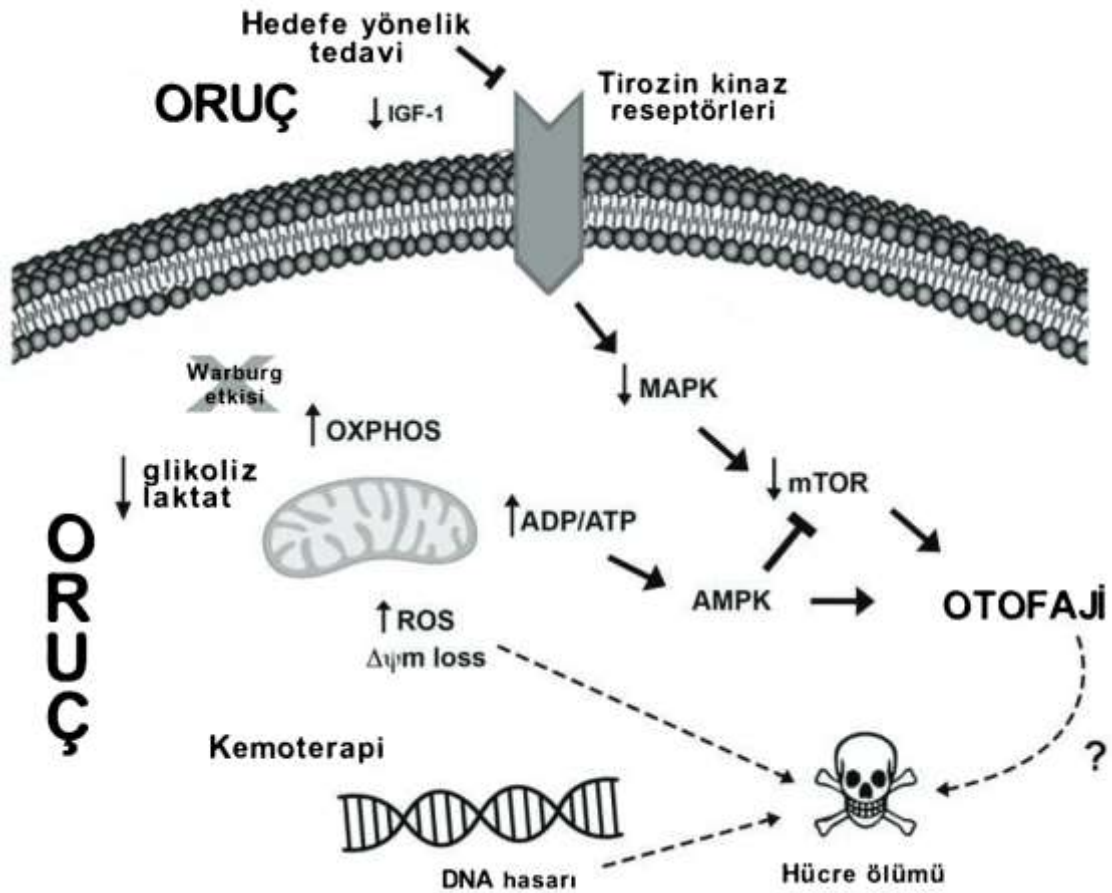
Kanser bir genom hastalığı olup DNA’da yapı değişikliği ile başlayan ve büyüme faktörleri bozulmuş hücrelerin klonal bir yayılımıdır (Erdamar vd., 2014). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı’nın 185 ülke ve 36 kanser türü için dünya geneli tahminleri raporuna göre 2020 yılında 19,3 milyon yeni kanser vakasının olduğu, 10 milyon insanın kanserden hayatını kaybettiği (her altı ölümden yaklaşık biri) ve kanser vakalarının %30-50’sinin önlenabilir olduğunu rapor etmiştir (Sung vd., 2021).

Aralıklı oruç uygulamalarının antikanser etkinlik gösterdiği otofaji ile ilişkilendirilmiştir. Şekil 2.4.’te oruç tutmanın tümör hücrelerinde otofajiyi indüklemesi ile ilgili varsayılan mekanizmalar gösterilmiştir. Buna göre orucun üç farklı mekanizma ile antikanser etkinlik gösterdiği düşünülmektedir (Antunes vd., 2018).

1. Normal hücrelere göre kanser hücreleri oldukça hızlı çoğalır ve bu nedenle ihtiyaçları olan ATP’yi oksijenin varlığında bile glikoliz ile karşılar ve bu fenomen Warburg etkisi olarak adlandırılır (Koppenol vd., 2011). Oruç tutmak Warburg etkisini azaltarak tümör hücrelerinde oksidatif fosforilasyonu destekleyebilir. Bu durum reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmasına; laktat ve ATP seviyelerinin azalmasına neden olabilir. ADP/ATP oranındaki artış AMP-aktif edici protein kinaz (AMPK) yolunu aktive ederek otofajiyi ve hücre ölümünü indükleyebilir.
2. Bazı tümörler, tümör hücresinin büyümesini, hayatta kalmasını ve çoğalmasını sağlayan mitojenle etkinleşen protein kinaz (MAPK) yolu hiperaktivasyonunu destekleyen mutasyonları barındırır. Oruç protein kinaz B (AKT) ve rapamisin

protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) aktivasyonunun aşağı regülasyonu ile otofaji indüksiyonu ve hücre ölümünü sağlar.

3. Oruç, kemoterapinin DNA hasarı gibi zararlı etkilerini güçlendirir. Bu yolla pro ve antiapoptatik proteinleri serbest kalarak mitokondriyal değişiklikler ve kaspaz aktivasyonu ile apoptoz gerçekleşmiş olur.



Şekil 2. 4. Oruç tutmanın tümör hücrelerinde otofajiyi indüklemesi ile ilgili varsayılan temel mekanizmalar (Antunes vd., 2018'den uyarlanmıştır.)

Bianchi vd. (2015) kolon kanseri oluşturdukları farelerde uyguladıkları kısa süreli açlığın oksaliplatin ilacı kadar etkinlik gösterdiği, ilaçla birlikte uygulanan açlığın ise kanser hücrelerinin glikoz kullanımını azaltmada daha da etkinlik gösterdiğini açıklamışlardır. Benzer olarak Pietrocola vd. (2016) yaptıkları çalışmada fibrosarkoma oluşturdukları farelerde açlığın otofajiye bağlı kemoterapinin etkinliğini arttırdığını rapor etmiştir. Ayrıca açlığın farelerde oluşturulan glioma ve meme kanserinin radyosensitivitesini iyileştirdiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Safdie vd., 2012; Saleh vd., 2013).

Yaşları 30-74 yıl arası değişen en az dört kür kemoterapi alan 30 jinekolojik kanser hastası üzerinde yapılan bir çalışmada açlığın stomatitin sıklık ve şiddet skorunu, baş ağrıları ve toplam toksisite skorunu, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 seviyelerini önemli ölçüde azalttığı ve kemoterapi toleransını iyileştirdiği; buna karşılık oruç sırasında ortalama vücut ağırlığında önemli bir düşüşün olmadığı gözlenmiştir (Zorn vd., 2020). BKİ'si 18 kg/m² üzerinde olan 131 meme kanseri hastasının dahil edildiği bir çalışmada oruç tutmanın radyolojik yanıtı artırdığı ve T lenfositlerde kemoterapinin neden olduğu DNA hasarını önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir (de Groot vd., 2020).

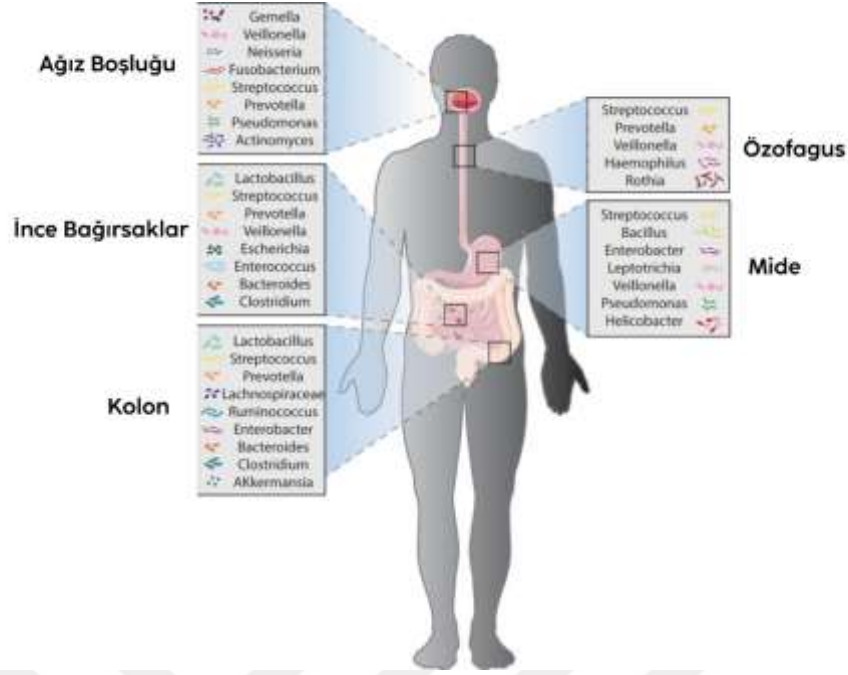
Aralıklı orucun kanserden korunmak hatta kanser tedavisinde bile hastalara faydalı etkileri olabileceğini savunan bir incelemede; oruç tutmanın normal hücreleri antikanser ajanların toksisitesinden koruyabileceği, kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin tümör hücreleri üzerindeki zararlı etkilerini artırabileceği mekanizmaları ile açıklamıştır (Antunes vd., 2018). Ancak orucun kanserle ilişkili metabolik ve moleküler yolları etkileyip etkilemediği tam olarak bilinmediği için kanserli hastaların oruç tutması konusunda ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Clifton vd., 2021).

2.2. Mikrobiyota

İnsan bedeni ile ilgili mikroorganizmaların varlığına dair ilk kanıtlar 1677 yılında Antonie Philips van Leeuwenhoek tarafından keşfedilmiş ve “hayvancıklar” şeklinde tanımlanmıştır. Leeuwenhoek evrensel olarak mikrobiyolojinin babası olarak bilinmekte ve kendisinin o yıllarda yazdığı “protozoa üzerine mektup” adlı makalesi çeşitli ortamlarda yaşayan protistlerin ve bakterilerin ilk ayrıntılı tanımını vermektedir (Leeuwenhoek, 1677). O döneme ait veriler bugünkü insan mikrobiyota çalışmalarının öncüsü olarak kabul edilmektedir (Lane, 2015).

Genel anlamıyla mikrobiyota; vücudumuzun deri, ağız, boşaltım sistemi, akciğer ve gastrointestinal sistemin (GİS) farklı bölgelerinde yaşayan mikroorganizmaların (bakteri, mantar, arkealar, virüs ve protozoanlar vb.) tümüdür (Sekirov vd., 2010). Mikrobiyom ise belirli bir ortamdaki mikroorganizmaların kollektif genomlarını ifade eder (Valdes vd., 2018). Mikrobiyota ve mikrobiyom çoğu zaman birbirlerinin yerine kullanılmakta ve insan vücudunun sanal bir organı olarak kabul edilmektedir (Kurtaran, 2021; Valdes vd., 2018).

Şekil 2.5.'te sağlıklı bir insanın gastrointestinal sistem mikrobiyomu verilmiştir. İnsan GİS'i anatomik konuma göre değişen ve sağlığını etkileyen mikroorganizma toplulukları içerir. İnsan ağız boşluğunda farklı konumlarda değişen biyolojik çeşitlilik olmakla birlikte 1000'den fazla takson bulunmuştur. Ağızda baskın filumlar *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Spirochaetes* ve *Fusobacteria*'lardır (Dewhirst vd., 2010). Sağlıklı insanların tükürüğündeki baskın cinsler ise *Gemella*, *Veillonella*, *Neisseria*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Pseudomonas* ve *Actinomyces*'tir (Vasapolli vd., 2019). Özofagusta en çok bulunan bakteri *Firmicutes* filumu ve *Streptococcus* cinsi bakterilerdir (May ve Abrams, 2018). Midede en yaygın bulunan cinsler *Bacillales incertae sedis*, *Streptococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Leptotrichiaceae*, *Veillonellaceae* ve *Pseudomonadaceae*'dir (Hillman vd., 2017; Vasapolli vd., 2019). İnce bağırsaklarda *Proteobacteria* ve *Lactobacillales* gibi hızla bölünen fakültatif anaeroblar baskındır (Gu vd., 2013). Jejunum örneklerini inceleyen bir çalışma *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Escherichia*, *Klebsiella* ve *Citrobacter*'in bol miktara bulunduğunu; *Alistipes*, *Ruminococcus* ve *Faecalibacterium* gibi ekstrem anaerobların ise jejunumda bulunmadığını rapor etmiştir (Sundin vd., 2017). Başka bir çalışma duodenumun mide ile benzer cinsleri barındırdığını (*Bacillales incertae sedis*, *Streptococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Leptotrichiaceae*, *Veillonellaceae* ve *Pseudomonadaceae*) ileumun ise kolonun mikrobiyotasına daha benzer bir bileşik sergilediğini (*Clostridiaceae*, *Lachnospiraceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Ruminococcaceae*, *Enterobacteriaceae* ve *Bacteroidaceae*) göstermiştir (Vasapolli vd., 2019). Sağlıklı bir insanın kolonu ise *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* filumları tarafından kolonize edilir (Hillman vd., 2017). İnce bağırsağın aksine kolonun farklı bölgeleri arasında çok az fark olduğu düşünülmektedir (Vasapolli vd., 2019).



Şekil 2. 5. Sağlıklı bir insanın gastrointestinal sistem mikrobiyomu (Ruan vd., 2020'den uyarlanmıştır.)

Bağırsak mikroorganizmaları her ne kadar konakçının bağışıklık sistemi tarafından patojen olarak görülse de bağırsak bakterilerinin çoğu patojenik değildir, aksine enterositlerle birlikte simbiyotik bir ilişki içindedirler (Jandhyala vd., 2015). ABD İnsan Mikrobiyom Projesi ve Avrupa İnsan Bağırsak Yolu Metagenomikleri (MetaHIT) çalışmaları sağlıklı bir bağırsak florasının, insanın genel sağlığı ile yakından ilişkili olduğunu kanıtlamıştır (Human Microbiome Project, 2012; Qin vd., 2010).

İnsan bedeni kendi hücre sayısının yaklaşık 1,3 katı kadar simbiyotik mikroorganizma tarafından kolonize edilmektedir (Sender vd., 2016). Bedenimizin her bir bölgesi farklı sayıda mikroorganizma barındırırken, bu bölgeler arasında en çeşitli bakteri popülasyonu bağırsaklarda bulunmaktadır (Blum, 2017; Human Microbiome Project 2012).

Şekil 2.6.'da sağlıklı insan GİS florasının dağılımı verilmiştir. Yetişkin bir insanın ortalama ince bağırsak yüz ölçümü 400 m²'dir. 6 metre uzunluğunda olan ince bağırsak ve 1,5 metre uzunluğundaki kolon bütün mikrobiyotanın %70'ini barındırmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının toplam ağırlığı 1-2 kg kadardır ve bu kütlenin önceleri yaklaşık 500-1000 mikroorganizma türü barındırdığı düşünülürken (Ramakrishna ve Krishnan, 2007) daha sonrasında bu sayının 35.000'den fazla olduğu bildirilmiştir (Frank vd., 2007). Yaklaşık olarak midede 10² bakteri/mL, kolonda 10¹¹ bakteri/mL olduğu ve GİS'te toplamda yerleşim alanına bağlı olarak kompozisyon ve sayı bakımından farklılık

göstermekle birlikte 10^{13} - 10^{14} mikroorganizma olduğu düşünülmektedir (Tsai vd., 2019; Gill vd., 2006). Ayrıca, toplam bakteri genleri perspektifinden tanımlanırsa, İnsan Mikrobiyom Projesi ve MetaHIT çalışmaları, insan mikrobiyomunda 10 milyondan fazla gen olabileceğini düşündürmektedir (Human Microbiome Project, 2012; Qin vd., 2010).



Şekil 2. 6. Sağlıklı insan GİS florasının dağılımı (Ju, 2023'ten uyarlanmıştır.)

Tablo 2.1.'de yetişkin bir bireyin bağırsak mikrobiyotasının temel kompozisyonu verilmiştir.

Tablo 2. 1. Yetişkin bir bireyin bağırsak mikrobiyotasının temel kompozisyonu (Tap vd., 2009)

Bakteri Filumu (Bağırsak Mikrobiyotanın %'si)	Temel Bakteri Cinsi
<i>Firmicutes</i> (çoğunluğu Gram +) %79,4	<i>Clostridium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Butyrivibrio</i> , <i>Feacalibacterium</i> ,
<i>Bacteroidetes</i> (<i>Bacteroidota</i>) (çoğunluğu Gram -) %16,9	<i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Bacteroides</i>
<i>Actinobacteria</i> (çoğunluğu Gram +) %2,5	<i>Bifidobacterium</i>
<i>Proteobacteria</i> (çoğunluğu Gram -) %1,0	<i>Eschericia coli</i> <i>enetobacteriaceae</i>

Yetişkin bir bireyin bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun yaklaşık %99'ı dört büyük filumu içermektedir. Bunlar *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* ve

Proteobacteria olup; intestinal mikrobiyotasının yaklaşık %95'ini *Firmicutes* ve *Bacteroides*'ler oluşturmaktadır. Bunların yanında az sayıda *Verrucomicrobia* ve *Fusobacteria*'lar (%1) da mevcuttur. Mantar ve arkealar ise toplam bağırsak mikrobiyotasının %1'inden daha azını oluşturur. (Claesson vd., 2011; Mariat vd., 2009).

Şekil 2.7.'de genel mikrobiyota taksonomisi verilmiştir. *Firmicutes* filumuna ait çoğu bakteri diyet lifi ve dirençli nişasta gibi sindirilemeyen karbonhidratların bağırsaklarda fermente edilmesinde görev almaktadır. Fermentasyon sonucu oluşan ürünlerle konakçı için vitamin sentezi veya anti-inflamatuar etkinlik gösteren ve bağırsak epitel hücreleri için besin kaynağı sağlayan kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) üretilmektedir. Bu bakteri filumunda yer alan ve probiyotik olarak bilinen *Lactobacillus* cinsleri asetat ve laktatın yanı sıra birçok antimikrobiyal bileşik üretmektedir (Pessione, 2012). *Lactobacillus*'lara ek olarak bütirat üreten *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Roseburia* ve *Anaerostipes* cinsleri de bu filuma aittir (Fernández vd., 2016). Ancak GİS enfeksiyonuna neden olan *Clostridium perfringens* ile ciddi enfeksiyonlara neden olan *Staphylococcus aureus* türleri de bu filuma da aittir (Allaart vd., 2013; Piewngam ve Otto, 2020).

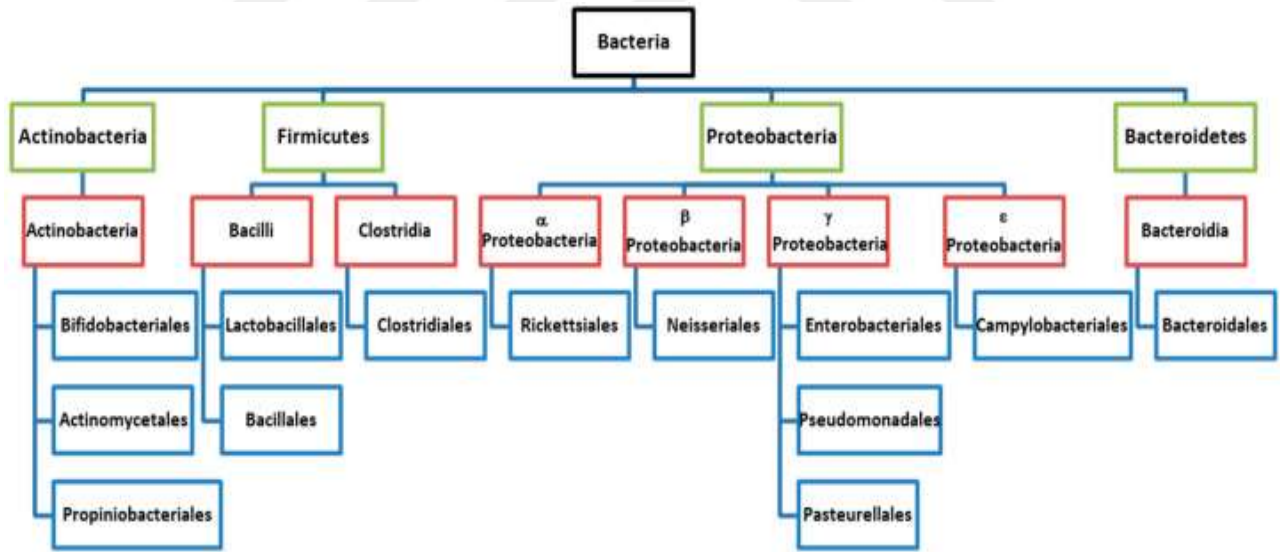
Bacteroidetes filumuna ait bakteriler de polisakkaritleri ve sindirilemeyen karbonhidratları fermente eden ve bağırsakta birçok yararlı etkiye sahip KZYA üreten çoğunluğu gram negatif bakterilerdir (Johnson vd., 2017). Bu filumun bazı üyeleri diyetin yanı sıra mukozal glikanların kullanımını sağlayan glikozit hidrolaz ve polisakkarit liyazlar gibi karbonhidrat etkili enzimleri kodlar. Ayrıca bakteriyel hücre duvarına nüfuz edemeyen glikanları parçalamak amacıyla enzim ekspresyonu için sinyal peptidleri kodlarlar (Accetto ve Avguštin, 2015; Kaoutari vd., 2013; Wu vd., 2015). Ancak ishal patojeni ve kolon kanseri için risk olarak kabul edilen *Bacteroides fragilis* ve peridontal yıkıma neden olan *Bacteroides forsythus* ve *Porphyromonas gingivalis* türleri de bu filuma aittir (Sack vd., 1992; Sears vd., 2014; Van Winkelhoff vd., 2002).

Actinobacteria filumu bağırsak bakteri popülasyonunun çok az bir kısmını oluşturan ancak önemli fonksiyonları bulunan çoğunluğu gram pozitif bakterilerdir. Karbonhidratların fermentasyonundan sorumlu, epitel hücrelerinin yenilenmesini sağlayan ve güçlü antibakteriyel aktiviteleri olan KZYA'nin üretimini yapan, patojenlere karşı koruma, safra tuzu hidrolaz aktivitesinde etkili, bağışıklık sisteminin korunmasında etkinlik gösteren *Bifidobacteria*'lar bu filuma aittir (Hardy vd., 2013; Stanton vd., 2005).

Actinobacteria'ların aşırı, hatta toksik ortamlarda bile hayatta kalma kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir (Hui vd., 2021).

Proteobacteria'lar tipik olarak hücre duvarına dahil edilmiş endotoksin lipopolisakkaritleri içeren gram negatif bakterilerdir. *Proteobacteria*'lar bakteri aleminin en büyük filumudur ve 16S rDNA geninin filogenetik analizine dayanarak *Alphaproteobacteria*, *Betaproteobacteria*, *Gammaproteobacteria*, *Deltaproteobacteria*, *Epsilonproteobacteria* ve *Zetaproteobacteria* olmak üzere altı sınıfa ayrılmıştır. *Brucella*, *Rickettsia*, *Bordetella*, *Neisseria*, *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Epsilobacteria* ve *Helicobacter* gibi patojen cinsler bu filuma aittir (Human Microbiome Project, 2012; Rizzatti vd., 2017).

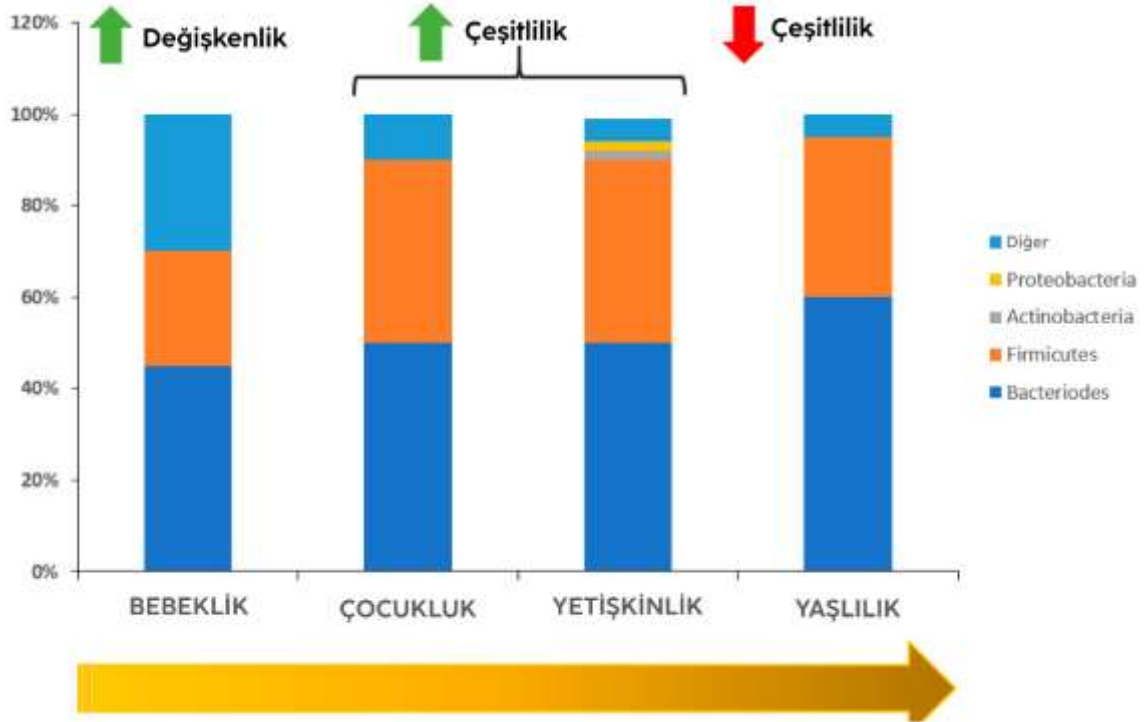
Bu dört temel filum dışında kalan ancak insanın genel sağlığı ile yakından ilişkili olan diğer bir filum *Verrucomicrobia*'dır. *Verrucomicrobia*'lar bağırsak mukozasında yaşayan, bağırsak sağlığına ve glukoz homeostazisine katkıda bulunan, mürşin parçalayan bakterilerdir (Anderson vd., 2017). Anti-obezite ve anti-diyabet olarak kabul edilen *Akkermansia muciniphila* bu filuma aittir (Karlsson vd., 2012; Santacruz vd., 2010).



Şekil 2. 7. Genel mikrobiyota taksonomisi (Sanchez-Morate vd., 2020'den uyarlanmıştır.)

Şekil 2.8.'de insan bağırsak mikrobiyotasının yaşam boyu değişimi verilmiştir. İnsan mikrobiyotasının çoğunluğu başlangıçta *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* olmak üzere plasentada oluşur. Doğumdan sonra çocuğun bağırsağı hızla mikrobiyota tarafından

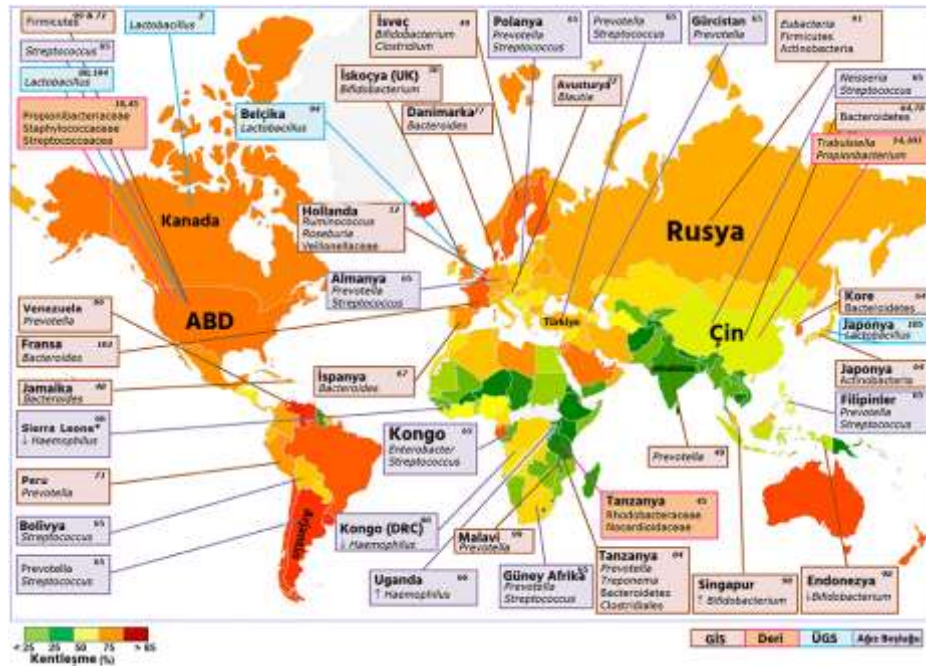
kolonize edilir. Yaşamın ilk üç yılında çocuğun mikrobiyotası sayı ve çeşitlilik bakımından değişkenlik göstererek üç yaşından sonra yetişkin dönemine benzer bir durum alır. Yaşlılık dönemine gelindiğinde ise 65 yaş üstü bireylerde *Clostridium*'da artış buna karşılık *Firmicutes* ve *Bifidobacterium*'da bir azalma söz konusudur (Claesson vd., 2011). Bu değişimler metabolik bozulmalara neden olarak irritabl bağırsak sendromu (İBS) ve obezite gibi inflamatuvar hastalıklara neden olabilmektedir (Power vd., 2014). *Clostridium* cinsine ait bakteriler patojen olarak zehirlenme, nekrotizan enterokolit veya nekrotik enterit gibi hastalıklara (Morris ve Fernández-Miyakawa, 2009) hatta ölüme yol açabilen nozokomiyal diyareye neden olabilmektedir (Monge vd., 2011). Bundan dolayı sağlıklı beslenme alışkanlığı edinilerek *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* gibi yararlı bakteri dengesinin korunarak *Clostridium* gibi patojen bakteriler azaltılarak sağlığın korunması desteklenebilir (Power vd., 2014).



Şekil 2. 8. Bağırsak mikrobiyotasının yaşam boyu değişimi (Sanchez-Morate vd., 2020'den uyarlanmıştır.)

Bağırsak mikrobiyotasının genetik dışında beslenme alışkanlıkları, çevre koşulları (sıcak/soğuk hava vb.), yaşam tarzı, ilaç kullanımı, doğum şekli, anne sütü veya formula ile beslenme, egzersiz, stres, antibiyotik kullanımı gibi birçok faktörden etkilendiği

bilinmektedir (Gupta vd., 2017). Şekil 2.9.'da dünya çapındaki farklı popülasyonlarda insan vücudunun çeşitli nişlerindeki zenginleştirilmiş taksonların gösterimi verilmiştir (Gupta vd., 2017). İnsan mikrobiyomunun farklı etnik köken ve popülasyona özgü farklılıklarının incelendiği bir çalışmada genel olarak avcı-toplayıcı popülasyonların bağırsak mikrobiyomunun *Prevotella*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes*, *Clostridiales* ve *Ruminobacter* açısından zengin olduğunu; kentselleşmenin yoğun olduğu toplulukların mikrobiyomunun ise daha çok *Bacteroides*, *Bifidobacterium* ve *Firmicutes* yönünden zengin olduğu rapor edilmiştir (Gupta vd., 2017). Aynı çalışma avcı-toplayıcı bir toplum olan ve daha çok mısır, meyve, sebze ve yer fıstığı unu tüketen Malawi kırsal toplumlarının daha yüksek mikrobiyal çeşitliliğe sahip olduğu buna karşılık ABD gibi batı toplumu olan ve beslenmeleri daha çok yüksek yağ, yüksek protein, işlenmiş gıda, basit karbonhidrat ve düşük posa alımı olan toplumların daha düşük mikrobiyal çeşitliliğe sahip olduğunu göstermektedir (Gupta vd., 2017). Benzer olarak modern insanla hiç temas etmemiş ve hiç antibiyotik kullanımı olmayan ilkel yaşam biçimine sahip Kızılderililer'in Yanomami Kabilesi'nin dışkı, ağız ve deri mikrobiyotasının incelenmesi sonucu, modern insanların yaklaşık %30'luk bir mikrobiyom kaybı yaşadığı ortaya konulmuştur (Clemente vd., 2015).



Şekil 2. 9. Dünya çapındaki farklı popülasyonlarda insan vücudunun çeşitli nişlerindeki zenginleştirilmiş taksonların gösterimi (Gupta vd., 2017'den uyarlanmıştır.)

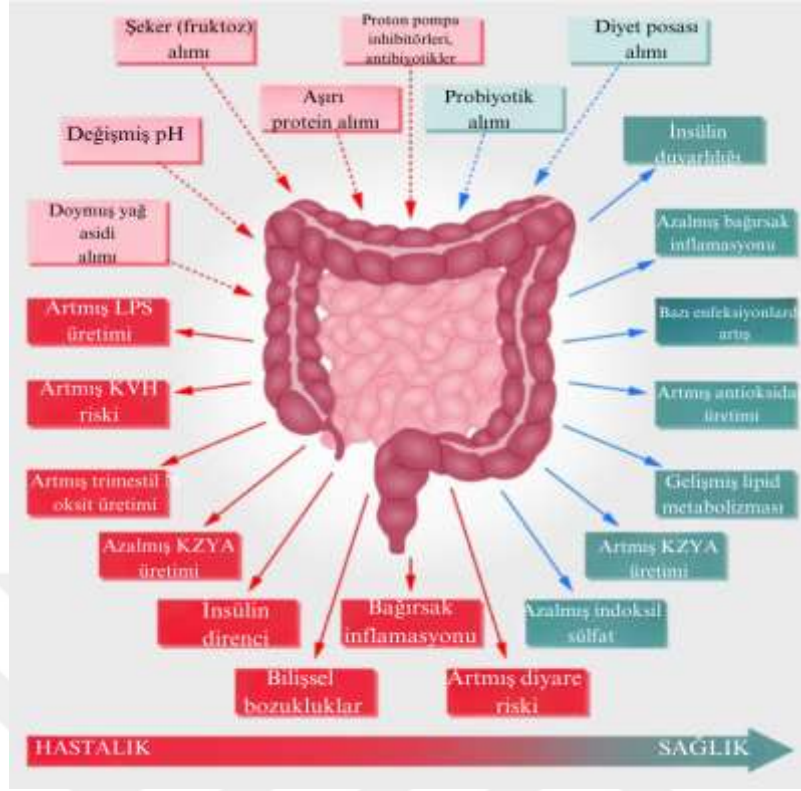
Bağırsak mikrobiyotasının temel fonksiyonları arasında besinlerle alınan dirençli nişasta ve diyet lifleri ile bağırsak mukusu gibi sindirilemeyen substratların fermentasyonu ile KZYA üretmek yer almaktadır. Bu KZYA'nın başında asetat, propiyonat ve bütirat gelmektedir (Valdes vd., 2018; Wong vd., 2006).

Bütirat kolonositlerin ana enerji kaynağı olup özellikle kolon kanseri hücrelerinin apoptozunu indükler ve bağırsak glikoneogenezini stimüle ederek glikoz ve enerji döngüsünde rol oynar (De Vadder vd., 2014). Aynı zamanda epitel hücrelerinin β oksidasyon yoluyla büyük miktarlarda oksijen tüketmesini sağlayarak bağırsak oksijen dengesini korur ve bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozisi önlemede etkinlik gösterir (Byndloss vd., 2017). Propiyonat karaciğere aktarılır ve burada bağırsak yağ asidi reseptörleri ile etkileşime girerek glikoneogenezi ve tokluk sinyalini düzenler (De Vadder vd., 2014). Bağırsaklarda en bol bulunan ve diğer bakterilerin büyümesinde etkinlik gösteren asetat ise kolesterol metabolizmasında ve lipogeneze kullanıldığı periferik dokulara ulaşarak iştahın düzenlenmesinde rol oynar (Frost vd., 2014).

Bağırsakta oluşturulan bu KZYA'nın önemli bir diğer görevi beyni yöneten dopamin, serotonin, asetilkolin ve gama amino bütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterlerin sentezinde görev almasıdır. Bağırsaklarda üretilen bu nörotransmitterler Nervus Vagus aracılığıyla beyne iletilir. Bağırsak beyin eksenini denilen bu ileti ile nörotransmitterler hipotalamus, hipofiz ve böbrek üstü bezlerinin doğru çalışmasında etkinlik gösterir. Bu bölgelerin doğru çalışmaması vücutta kortizol salgılamasına neden olarak kronik inflamatuvar hastalıkların (diyabet, hipertansiyon, inme, metabolik sendrom vb.) oluşmasına neden olmaktadır (Martin vd., 2018). Kortizol üretimini azaltan önemli bir nörotransmitter GABA'dır (McCarroll vd., 2019).

Bağırsak mikrobiyotasının önemli diğer bir görevi vitamin sentezindeki etkinliğidir. B1, B3, B5, B6, biyotin, folat, B12 ve K2 vitamini *Bifidobacterium*, *Bacteroides* ve *Enterococcus* bakterileri tarafından üretilmektedir (Hemarajata ve Versalovic, 2013).

Bağırsaktaki bakteri popülasyonları belirli bir denge içerisinde ve bu dengenin bozulması disbiyozis olarak tanımlanmaktadır. Şekil 2.10.'da disbiyozis durumunda artan bağırsak permeabilitesi ve ortaya çıkabilecek inflamatuvar hastalık ve enfeksiyon durumları verilmiştir (Valdes vd., 2018).



Şekil 2. 10. Bağırsak mikrobiyotasının sağlık ve hastalık üzerine etkisinin şematik gösterimi (Valdes vd., 2018'den uyarlanmıştır.)

İnsan bağırsak mikrobiyotasını etkileyen önemli faktörlerden bir tanesi beslenmedir. Akdeniz diyeti bugün dünyada en sağlıklı beslenme tarzı olarak kabul edilmekte ve bağırsak mikrobiyotasının korunmasında önemli etkinliği olduğu bilinmektedir (Tosti vd., 2018). Akdeniz diyetinin aşırı kilolu ve obez bireylerde endokannabinoid sistem, bağırsak mikrobiyotası, insülin direnci ve inflamasyon üzerine etkilerinin incelendiği 8 haftalık süren randomize kontrollü bir çalışmada vücut ağırlığından bağımsız olarak *Akkermansia muciniphila*'nın arttırdığı, anandamid konsantrasyonları, insülin direnci ve CRP seviyelerinin düştüğü ve vücut ağırlığından bağımsız olarak artan *Akkermansia muciniphila* bolluğunun obezite ile ilişkili bağırsak bariyer işlev bozukluklarının hafifletilmesi için iyi bir gösterge olduğu rapor edilmiştir (Tagliamonte vd., 2021). Akdeniz diyetine ek olarak enerji kısıtlaması ve fiziksel aktivitenin fazla kilolu ve obez bireylerin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkinliğinin araştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada ağırlık kaybı, BKİ, açlık glikozu, HbA1c ve TG'de azalma ve HDL-C'de artışa ek olarak *Dorea*, *Roseburia* ve *Coprococcus* gibi *Firmicutes* filumuna ait

taksonlarda müdahale sonrası azalma, *Bacteroidetes* ve B/F oranında ise artış olduğu gösterilmiştir (Muralidharan vd., 2021).

Aralıklı oruç tipi beslenme uygulamalarının mikrobiyota üzerine etkilerini araştıran sınırlı sayıda çalışmaları altta yatan mekanizmaları açıklayamasa da bu tür uygulamaların mikrobiyotayı bolluk ve kompozisyon açısından etkilediğini göstermektedir. Bir meta analiz çalışması aralıklı oruç uygulamalarının bağırsak mikrobiyotasını modifiye ettiğini ve özellikle bütirat üreten bakteri türlerinin (*Faecalibacterium*) bolluğunu arttırarak metabolik fayda sağladığını rapor etmiştir (Popa vd., 2023).

2.2.1. Mikrobiyota ve Obezite İlişkisi

Bağırsak mikrobiyotası enerji emilimini, merkezi iştahı, yağ depolamayı, kronik iltihaplanmayı ve sirkadiyen ritimleri düzenleyerek obeziteyi düzenler (Liu vd., 2021). Bağırsak mikrobiyotasının obezite ve diğer metabolik hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceği temel mekanizmalar şu şekilde açıklanabilir (Muscogiuri vd., 2019).

- *Firmicutes* bakterilerinin artışıyla birlikte karbonhidratların daha çok fermente edilerek KZYA sentezinin artması ve konakçı için ekstra enerji (CHO ve yağ) depolanması (Ley vd., 2005).
- Bağırsak endokanabinoid sisteminin artan aktivitesine ek olarak bakteriyel lipopolisakkaritlere karşı bağırsak geçirgenliğinin artmasıyla birlikte düşük dereceli inflamasyon ve insülin direncini şiddetlendiren yüksek sistemik lipopolisakkarit (LPS) seviyeleri (de La Serre vd., 2010; Muccioli vd., 2010).

2.2.1.1. *Firmicutes* Bakterilerinin Artışı ve Obezite İlişkisi

GİS'in iki önemli bakteri filumu *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* olup intestinal mikrobiyotanın yaklaşık %95'lik kısmını oluşturmaktadır. *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) oranının normal intestinal homeostazın sürdürülmesinde önemli bir etkiye sahip olduğu ve obezlerde bu oranın arttığı (Şekil 2.11.) savunulmaktadır (Indiani vd., 2018; Stojanov vd., 2020).



Şekil 2. 11. *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) oranındaki artış obezite neden olabilir

Firmicutes bakterileri besinlerle alınan ve sindirilemeyen polisakkaritlerin fermentasyonunda etkilidir. *Firmicutes*'lerin yaklaşık %20 oranında artış göstermesi ve *Bacteroidetes*'lerde aynı oranda azalışın besinlerle 150 kkal/gün daha fazla enerji sağladığı rapor edilmiştir (Jumpertz vd., 2011). Ley vd. (2006) zayıf ve obez bireylerde 500'den fazla bakteriyel dizini analiz ettikleri çalışmada kontrollere kıyasla obezlerde %50 daha fazla *Firmicutes* ve %50 daha az *Bacteroidetes* bolluğu rapor etmişlerdir. Buna karşılık karbonhidrat ve yağdan sınırlı düşük enerjili beslenme ile ağırlık kaybı sağlanmış ve *Bacteroidetes* yoğunluğunda artış saptanmıştır (Turnbaugh vd., 2008). BKİ ve F/B oranı arasındaki ilişkinin incelendiği ve 61 Ukraynalı yetişkin bireyin dahil edildiği bir çalışmada BKİ'deki artışa paralel olarak *Bacteroidetes* içeriği azalırken *Firmicutes* bakterilerinin kademeli olarak arttığı ve F/B oranının BKİ ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Koliada vd., 2017). Aynı popülasyonda mikrobiyota kompozisyonunun cinsiyete özgü farklılıkların incelendiği bir çalışmada kadınların F/B oranının 1:1 üzerinde olma olasılığının %31 daha yüksek (50 yaş ve üstü bireylerde ise bu oran %56 daha yüksek) olduğu bulunmuştur (Koliada vd., 2021). F/B oranı ile BKİ ve cinsiyet arasındaki dengenin incelendiği bir çalışmada BKİ<33 kg/m² olan erkeklerin F/B oranının kadınlardan daha yüksek olduğu buna karşılık BKİ>33 kg/m² olan erkeklerin F/B oranının kadınlara göre önemli ölçüde daha düşük olduğu rapor edilmiştir (Haro vd., 2016).

Obez ve obez olmayan bireyler arasındaki bağırsak mikrobiyota kompozisyon farklılıklarının incelendiği bir Japon popülasyonunda (33 obez + 23 obez olmayan), obez grupta *Firmicutes* filumuna ait ve enerji toplamını arttıran polisakkarit metabolizmasıyla ilgili genleri taşıyan *Blautia hidrojenotorophica*, *Coprococcus catus*, *Eubacterium ventriosum*, *Ruminococcus bromii* ve *Ruminococcus obeum* bakteri türlerinin bolluğuna dikkat çekilmiştir (Kasai vd., 2015). Ülkemizde obez ve sağlıklı kontrollerin mikrobiyota kompozisyonunun değerlendirildiği bir çalışmada sağlıklı grupta *Bacteroides* ve

Parabacteroides daha fazla obez grupta ise *Prevotella* ve *Succinivibrio* daha fazla olduğu; sağlıklı grupta *Akkermansia* cinsi bulunurken obez grupta görülmediği rapor edilmiştir (Öztürk, 2019). Buna karşılık Schwiertz vd. (2010) yaptıkları çalışmada zayıf kontrollere kıyasla aşırı kilolu yetişkinlerde daha düşük *Firmicutes* oranı; Duncan vd. (2008) ise BKİ'ye göre *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar katılımcıların yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları ile çalışmalarda metodoloji farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca F/B oranı ile obezite arasındaki çelişkili sonuçlar bağırsak mikrobiyotasında henüz tespit edilememiş varyantların olabileceği ve bunların obezite ile ilişkili olabileceğini de düşündürmektedir (Muscogiuri vd., 2019).

Obezitede görülen bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerden bir tanesi de anjiyopietin benzeri protein ailesinin bir üyesi olan açlığın indüklediği adipoz faktör (FIAF) ekspresyonunun azalmasıdır. Dolaşımdaki lipoprotein lipaz (LPL) inhibitörü olan FIAF'ın azalması beyaz yağ dokusunun artışına neden olur (Bäckhed vd., 2004).

Bunlara ek olarak mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliklerin obezitenin bir sonucu mu yoksa nedeni mi olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Obez farelerden alınan mikrobiyota ile kolonize edilen hayvanların zayıf farelerden alınan mikrobiyota ile kolonize edilen farelere göre vücut yağında önemli artış saptanmıştır (Turnbaugh vd., 2006). Ek olarak bir gradyan artırıcı regresyon algoritması geliştirilerek yapılan bir çalışmada obezite tedavisi sonrası normal beslenmeye oranla yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde sıklıkla obezitenin tekrar ettiği çünkü mikrobiyotada kısa vadede kalıcı değişiklik olmadığı vurgulanmıştır (Thaiss vd., 2016).

2.2.1.2. Bağırsak Endokannabinoid Sistemi (EKS) ve Obezite İlişkisi

Endokannabinoid sistem (EKS), spesifik reseptörler [kannabinoid tip 1 (KB₁) veannabinoid tip 2 (KB₂)], bunların endojen ligandları (endokannabinoidler) ve bunların sentezi ve bozulmasında rol oynayan enzimlerden oluşan endojen bir sinyal sistemidir. EKS, merkezi ve periferik olarak, enerji dengesinin düzenlenmesi, metabolik sürecin desteklenmesi, besin alımı, ağırlık artışı, adipositlerde yağ birikiminin teşvik edilmesi ve vücut homeostazisinin düzenlenmesi dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde yer almaktadır (Schulz vd., 2021).

EKS'nin bilinen iki temel reseptörü KB₁ ve KB₂'dir. KB₁ temel olarak merkezi ve periferik sistem hücrelerinde bulunmakla birlikte adiposit ve gastrointestinal sistem hücrelerinde de bulunmaktadır (Matias ve Di Marzo, 2007). KB₂ ise temel olarak bağışıklık hücrelerinin bulunduğu organlarda bulunur ve inflamatuvar süreçlerde rol alır (Bie vd., 2018).

EKS'nin özellikle KB₁ aktivasyonunun adipogenezi indükleyerek adipositlerde yağ depolanmasını teşvik edebileceği ve direkt olarak trigliserit üretimini birkaç farklı mekanizma ile arttırabileceği bildirilmiştir. Buna göre KB₁ aktivasyonu;

1. Adipoz dokuda peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör gamada (*PPAR-γ*) artışa neden olarak adipositlerde trigliserit sentezini artırabilir (Pagano vd., 2007).
2. Beyaz yağ dokusunda adiponektin ekspresyonunu azaltıp leptin ekspresyonunu artırabilir (Silvestri ve Di Marzo, 2013).
3. Trigliserit üretimi için substratın kullanılabilirliğini artıran LPL ekspresyonunu artırabilir (Cota vd., 2003).
4. 5'adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinazın (AMPK) inhibisyonu ile yağ asidi oksidasyonunu azaltabilir (Kola vd., 2005).
5. Adenilat siklazı inhibe ederek trigliserit sentezini uyarabilir ve lipolizi inhibe edebilir (Matias vd., 2006).
6. Yağ asidi sentaz (FAS) kompleksini doğrudan uyarabilir (Di Marzo, 2008).
7. Adipositlerdeki glikoz taşıyıcı tip 4'ü (GLUT4) etkileyerek yağ dokusuna glikoz alımını artırabilir (Di Marzo, 2008).
8. Kahverengi yağ dokusunda termojenez etki eden sempatik sinir sisteminden gelen sinyallerin inhibisyonuna neden olabilir (Bajzer vd., 2011).

Tüm bunlar obeziteye ek olarak patolojik koşullar altında dislipidemi ve insülin direnci gelişimine de zemin hazırlar (Schulz vd., 2021). Bunlara karşılık KB₁'in bloke edilmesiyle adiposit proliferasyonunun azaldığı gösterilmiştir (Gary-Bobo vd., 2006).

Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının gram negatif bakterilerinden elde edilen spesifik bir bileşik olan LPS'nin insülin direnci, tip 2 DM ve inflamasyon gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (Cani vd., 2007). Yüksek yağlı beslenmenin endotoksin emilimini artırıp yüksek plazma LPS düzeyine yol açtığı bildirilmiş ve bu durum

“metabolik endotoksemi” olarak tanımlanmıştır (Cani vd., 2007; Cani vd., 2008). Metabolik endotokseminin gelişiminde rol oynayan mekanizmalar arasında bağırsak bariyerinin anahtar rolü olduğu düşünülmektedir. Bağırsak epitelinin normal şartlarda temel rolü bakteriyel translokasyonu önleyen güçlü bir bariyer işlevi görmesidir. Ancak stres, alkol kullanımı, yüksek yağlı beslenmenin bu koruyucu fonksiyonu değiştirip sızdıran bağırsağa yani metabolik endotoksemiye neden olabileceği savunulmaktadır (Cani, 2012).

Bağırsak mikrobiyotasını, bağırsak geçirgenliğine veya obeziteye bağlayan mekanizmalarda EKS'nin bu rolü üstlenebileceği düşünülmektedir. Bağırsak geçirgenliği, EKS ve obezite arasındaki moleküler bağlantılar tam olarak açıklanamasa da potansiyel mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir (Forte vd., 2020).

1. Obezitede artan gram negatif bakteri bileşeni LPS üretimini artırarak metabolik endotoksemiye neden olur (Muccioli vd., 2010).
2. LPS ve endokannabinoid düzeyleri pozitif korelasyon göstermektedir. Bu korelasyon şu şekilde açıklanmaktadır: Anandamit (AEA) endojen KB₁ ligandıdır ve bunun parçalanmasından sorumlu enzim yağ asidi amid hidrolaz (FAAH)'dır. LPS ve endokannabinoid seviyeleri FAAH'ın ekspresyonunun azalması nedeniyle pozitif ilişkilidir (Muccioli vd., 2010).
3. Bağırsak disbiyozu ve EKS'nin her ikisi de obezite ile ilişkili koşullar altında LPS'ye bağımlı mekanizması tam aydınlatılamamış olan bir nöroinflamatuvar mekanizma yoluyla adipogenezde görev almaktadır (Muccioli vd., 2010).

Obezojenik diyetle beslenen farelerde KB₁ aktivitesinin bloke edilmesi, obezite gelişimini inhibe ettiğinden, glukoz homeostazisini iyileştirdiğinden ve dolaşımdaki LPS düzeylerini ve inflamatuvar sitokin profilini arttırılmış *Akkermansia muciniphila* ve azaltılmış *Lachnospiraceae*'ye paralel olarak düşürerek bağırsak geçirgenliğini iyileştirdiğinden endokannabinoidom bağırsak geçirgenliğinin düzenlenmesinde önemlidir (Mehrpouya-Bahrami vd., 2017).

2.2.2. Mikrobiyota ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH) İlişkisi

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) gastrointestinal sistemdeki inflamasyonun kronik olarak nüksetmesi ve remisyonu ile karakterize otoimmün bir hastalık grubu olup insidansı dünya çapında, özellikle gelişmekte olan ve Batılı ülkelerde hızla artmaktadır

(Haneishi vd., 2023). ABD’de 2016 yılı itibariyle her 209 yetişkinden birinin ve 2-17 yaş arası her 1299 çocuktan birinin İBH’tan etkilendiği ve 2007 yılı itibariyle hızla artan bir eğilimde olduğu rapor edilmiştir (Ye vd., 2020). İBH kolon ve rektum mukozasının iltihabi bir hastalığı olan ülseratif kolit ve çoğunlukla ileum ve kolonda olmak üzere GİS’te ağızdan anüse kadar tutulabilen kronik iltihabi bir hastalık olan Crohn hastalığı olmak üzere iki eşitir (Fakhoury vd., 2014). Hastalığın nedeni tam olarak anlaşılamasa da genetik, çevresel ve besinsel faktörlere ek olarak bağırsak mikrobiyota kompozisyonundaki birtakım değişikliklerin İBH’ın patogenezinde rol alabileceğini göstermektedir. Özellikle bağırsak mikrobiyotasının iki önemli filumu olan *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* arasındaki dengenin bozulması ve F/B oranının azalması İBH ile ilişkilendirilmiştir (şekil 2.12.) (Stojanov vd., 2020).



şekil 2. 12. *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) oranındaki azalış İBH’a neden olabilir

Firmicutes filumuna ait *Roseburia* ve *Phascolarctobacterium* bakteri türlerindeki azalışın İBH hastalığı için risk olduğu gösterilmiştir. *Roseburia* bağırsak yolundaki anti-inflamatuar T hücre üretiminde işlev görür (Atarashi vd., 2011) *Phascolarctobacterium* ise *Paraprevotella*’yla birlikte kültürlendiğinde anti-inflamatuar etkinlik gösteren propionik asit üretir (Watanabe vd., 2012). Bu iki bakteri türündeki azalışın İBH’lı hastalarda semptomları şiddetlendirebileceği düşünülmektedir. Benzer olarak *Firmicutes* filumuna ait *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium* ve *Ruminococcus* türlerinin azaldığı görülmüştür (Kabeerdoss vd., 2013). İBH’ın kesin tedavisi olmamakla birlikte son yıllarda disbiyozisi iyileştirmek için çeşitli probiyotik (VSL#3 = *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii subsp. Bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus*) kombinasyonları veya fekal transplantasyon uygulamalarının faydalı etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir (Dang vd., 2020).

2.3. Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 4 (FABP4)

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP), hücre içi lipid şaperonları olarak bilinen, hücrelerde lipid trafiğini ve tepkileri düzenleyen (lipidlerin spesifik organellere taşınmasını sağlayan) protein ailesidir (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008; Furuhashi vd., 2011). Tablo 2.2.'de verilen FABP'lerin konakçıda oldukça karmaşık ve fazla sayıda işlevleri bulunmaktadır. Bunların başında mitokondri veya peroksisomda lipid oksidasyonu için yağ asitlerinin hücredeki spesifik organellere taşınmasını kolaylaştırma, çekirdekte lipid aracılı transkripsiyonel düzenleme, endoplazmik retikulumda sinyalleşme, sitoplazmada lipid damlacıkları olarak enzim aktivitesinin ve depolanmasının düzenlenmesi gibi fonksiyonlar yer almaktadır (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008). FABP'ler ayrıca yağ asitlerinin eikozanoidlere dönüştürülmesinde ve lökotrienin stabilizasyonunda görev almaktadır (Ek vd., 1997; Zimmer vd., 2004).

Tablo 2. 2. Yağ asidi bağlayıcı proteinler (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008)

Gen	Ortak İsim	Alternatif İsim	Üretildiği Yer
FABP1	Karaciğer FABP	L-FABP	Karaciğer, bağırsak, pankreas, böbrek, akciğer, mide
FABP2	Bağırsak FABP	I-FABP	Bağırsak, karaciğer
FABP3	Kalp FABP	H-FABP/MDG1	Kalp, çizgili kas, beyin, böbrek, akciğer, mide, testis, aort, adrenal gland, plasenta, over, kahverengi yağ dokusu, meme glandı
FABP4	Adiposit FABP	A-FABP/AP2	Adiposit, makrofaj, dentritik hücre
FABP5	Epidermal FABP	E-FABP/PAFABP/mal1	Deri, dil, adiposit, dentritik hücre, meme glandı, beyin, bağırsak, böbrek, karaciğer, akciğer, kalp, çizgili kas, testis, retina, lens, dalak
FABP6	İleal FABP	Il-FABP/IBABP/gastrotropin	İleum, over, adrenal gland, mide
FABP7	Beyin FABP	B-FABP/MRG	Beyin, glia hücresi, retina, meme glandı
FABP8	Miyelin FABP	M-FABP/PMP2	Periferik sinir sistemi, schwann hücreleri
FABP9	Testis FABP	T-FABP	Testis, tükürük bezi, meme glandı

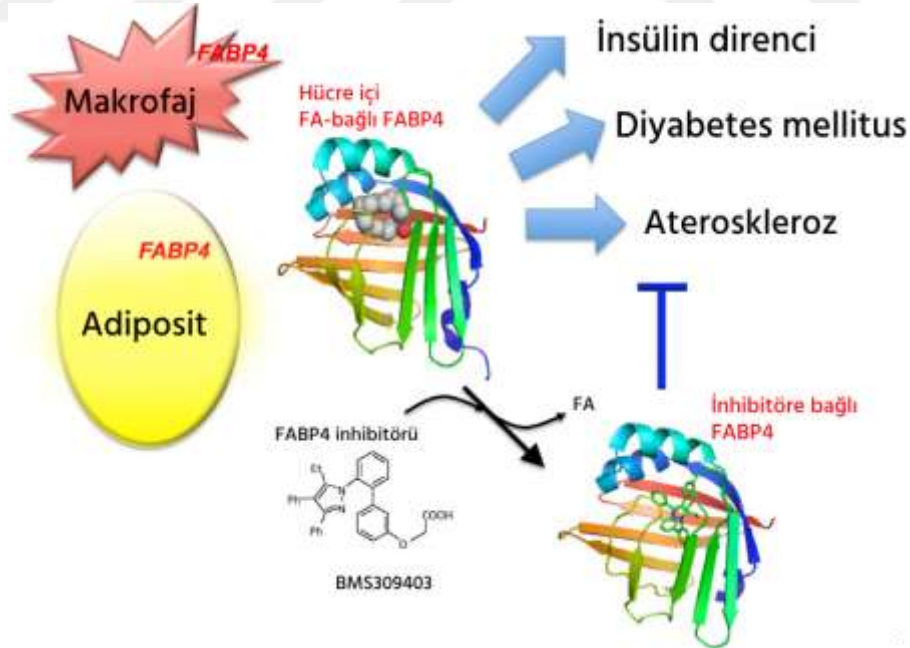
Yağ asidi bağlayıcı protein 4 (FABP4), 1972 yılında tanımlanan ve dokuz farklı izoformu bulunan FABP ailesinin en iyi karakterize edilen izoformudur (Ockner vd., 1972). Adiposit yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP) ya da miyelin P2 proteini ile yüksek sekans benzerliği (%67) nedeniyle adiposit P2 (AP2) olarak da adlandırılmaktadır (Hunt vd., 1986). Kadınlarda erkeklerden daha fazla vücut yağı bulunması ve FABP4 seviyelerinin adipoz doku ile pozitif korelasyon göstermesinden dolayı FABP4 miktarı kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek seviyede bulunmaktadır (Ishimura vd., 2013).

FABP4 yüksek oranda yağ dokusundan üretilmekle birlikte monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerde eksprese edilen küçük lipid bağlayıcı bir protein olup, obezite durumunda artan düzeylerle insan serumunda bulunmaktadır (Tuğlu ve Uysal, 2011; Xu vd., 2006). Obeziteyi indüklemek için 40 hafta boyunca yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerin yemle beslenen yağsız kontrol farelerine göre dolaşımdaki FABP4'te önemli bir artış olduğu saptanmıştır (Wu vd., 2014).

Şekil 2.13.'te verildiği üzere FABP4'ün insülin sekresyonu ve DM hastalığı üzerine düzenleyici rolü olabileceği ifade edilmektedir. FABP4'ün insülin sekresyonunu doğrudan güçlendirip güçlendiremeyeceğini belirlemek için verilen ekzojen FABP4 hem in vitro hem de in vivo ortamlarda glikozla uyarılmış insülin salgılanmasını artırmış ve bu sonuçlar FABP4'ün insülinotropik bir adipokin gibi davrandığını gösterir nitelikte olsa da bu aktivitenin akut olarak ortaya çıkmadığı ve daha uzun sürede ortaya çıktığı gösterilmiştir (Nauck vd., 1986; Wu vd., 2014). Aynı çalışma ilginç bir şekilde dolaşımdaki FABP4 seviyelerinin farelerde 30 dakika insanlarda ise 2 saat içinde eksojen insülin takviyesi ile hızlıca bastırıldığını, in vitro ortamda da benzer sonuçlar olduğunu göstermiştir (Wu vd., 2014). 2015 yılında yapılan bir çalışmada dolaşımdaki FABP4'ün erkek farelerde insülin direncini indüklediği, adipoz dokuda *PPAR-γ*'nın bozunması ve ardından insülin duyarlılığını arttıran adiponektin ekspresyonunu azalttığı rapor edilmiştir (Kralisch vd., 2015). 2016 yılında yapılan diğer bir çalışmada FABP4'ün gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) için olası bir neden olduğu rapor edilmiştir (Ning vd., 2016). Tip 2 DM hastası (n=12) ve sağlıklı kontroller (n=18) üzerinde yapılan bir çalışmada FABP4 seviyelerinin diyabet hastalarında insülin sekresyonu ile pozitif, insülin duyarlılığı ile negatif korelasyon; diyabet olmayanlarda ise insülinojenik indeks ile pozitif korelasyon gösterdiğini; bu sonuçların da FABP4'ün glikoz homeostazisinde önemli bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir (Nakamura vd., 2017).

Prentice vd. (2021) yaptıkları çalışmada FABP4, adenosin kinaz (ADK) ve nükleosid difosfat kinaz (NDPK) moleküllerinin Fabkin adı verdikleri kompleks bir hormon oluşturarak pankreasın β -adacık fonksiyonlarının kilit düzenleyicisi olabileceğini ve Tip 1 DM (<1 yıl) hastalarından elde edilen serumlarda FABP4 seviyelerinin diyabetik kohort grubunda arttığını rapor etmişlerdir. Fabkin adını verdikleri bu hormon kompleksinin metabolik hastalıklar için hedeflenebilir bir molekül olduğu savunulmuştur.

DM dışında FABP4'ün kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon oluşumuna zemin hazırlayabileceği rapor edilmiştir (Furuhashi vd., 2016; Fuseya vd., 2014). Makrofajlarda FABP4, kolesterol ester birikimini ve köpük hücre oluşumunu artırır ve IKK-NF- κ B'nin aktivasyonu yoluyla inflamatuvar yanıtları indükler (Hui vd., 2010). Aynı zamanda FABP4'ün makrofajlarda *PPAR- γ* 'yı inhibe edici etkisi olduğu da gösterilmiştir (Makowski vd., 2005). Dolayısıyla FABP4'ün inhibisyonu ile bu hastalıklara karşı terapötik bir strateji olabileceği savunulmaktadır (Fuseya vd., 2017). Kolesterol düşürücü bir ilaç olan atorvastatinin makrofajlarda FABP4 ekspresyonunu azalttığı, benzer olarak antidiyabetik ajan olan metforminin de makrofajlarda lipid birikimini azalttığı bildirilmiştir (Llaverias vd., 2004; Song vd., 2010).



Şekil 2. 13. FABP4'ün adipositlerde ve makrofajlarda metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi (Furuhashi vd., 2014'ten uyarlanmıştır.)

GDM fare modelinde FABP4'ü inhibe etmek için BMS309403 bileşiği kullanımının inflamasyonu azalttığı, glikoz ve insülin duyarlılığını arttırdığı rapor edilmiş ve FABP4'ün hem insülin direnci hem de insülin sekresyonu açısından önemli bir adiposit olduğu kanıtlanmıştır (Llaverias vd., 2004). Kardiyovasküler riski olan hastalarda fiziksel aktivite ile meydana gelen ağırlık kaybıyla FABP4 seviyelerinin azaldığı başka bir çalışmada ise FABP4'ün toplam vücut yağı ile korelasyon göstermesine rağmen ağırlık kaybıyla artan seviyelerinin olduğu rapor edilmiştir (Comerford vd., 2014; Lázaro vd., 2012). Bu çelişkili sonuçların anlaşılabilmesi için literatürde tam olarak açıklanamayan FABP4'ün metabolik değişikliklerdeki nedensel rolünün tam olarak belirlenmesi gerekmektedir.

FABP4'ün kolorektal kanserdeki ekspresyonu ve klinik öneminin incelendiği 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrolün yer aldığı bir çalışmada hasta grubunun ortalama plazma FABP4 konsantrasyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Ayrıca FABP4'ün kolorektal kanser dokularındaki ekspresyonu, kanserin farklılaşma derecesi, tümör evresi ve lenf nodu metastazı ile pozitif korelasyon göstermiş ve bu durum FABP4'ün epitelyal mezenkimal geçiş ile ilgili kolorektal kanserin ilerlemesini desteklediğini düşündürmektedir (Zhang vd., 2021).

Çalışmanın örnekleme 23 Mart 2023 – 20 Nisan 2023 tarihlerine denk gelen 29 günlük Ramazan ayı boyunca oruç tutan, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü'nde çalışan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 10 gönüllü erkek katılımcı olarak belirlenmiştir.

Mikrobiyota çalışmalarında örneklem sayısının belirlenmesi oldukça güçtür. Mikrobiyom çalışmaları için güç ve örneklem büyüklüğü hesaplanması için yakın tarihli yayınlanan bir raporda; mikrobiyota çalışanlarının tüm içerik bilgisi paylaşmadığı, bundan dolayı gen ekspresyon ve farklı moleküler çalışmalarda güç analizi yapmanın doğru olmadığı belirtilmiştir (Ferdous vd., 2022). Non parametrik bir analiz biçiminde normalizasyon yapmanın doğru olmadığı bu nedenle farklı çalışmalarda farklı örneklem sayısı çıkabildiği için yanlı sonuçlar alınabilmektedir. Mikrobiyota çalışmalarında örneklem büyüklüğünün hesaplanamamasındaki önemli bir neden de veri girdisinin sürekli değişken ve verilerin açık olmamasıdır. Farklı tarz analiz metotları geliştirilse de temel sorun yayınlanan çalışmalardaki veri eksikliğidir. Mikrobiyota çalışmalarına ait güç analizi metotları geliştiriliyor olsa da bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Kers ve Saccenti, 2022). Konu ile ilgili sınırlı sayıdaki insan çalışmasındaki örneklem sayısı göz önünde bulundurularak, örneklem sayısı 10 gönüllü erkek olarak belirlenmiştir (Mindikoglu vd., 2020; Ozkul vd., 2020; Özkul vd., 2019). Katılımcıların çalışmayı bırakma ihtimaline karşı çalışmaya 15 gönüllü erkek ile başlanması hedeflenmiştir. Ancak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü çalışanlarından sadece 12 kişi çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyduğu için çalışmaya 12 kişi ile başlanmış ve hedeflenen örneklem sayısı (10 kişi) ile çalışma verileri toplama işlemi gerçekleştirilmiştir.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Doktor tarafından konulmuş kronik bir hastalığı olmamak (DM, hipertansiyon, dislipidemi, kanser, kronik böbrek yetmezliği, GİS problemi vb.)
- 20-50 yaş arasında erkek birey olmak
- Alkol kullanmıyor olmak
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir diyet programı uygulamamış olmak
- Son 6 ay içerisinde prebiyotik veya probiyotik takviyesi almamış olmak

- Son 6 ay içerisinde antibiyotik, steroid veya GİS fonksiyonlarını etkileyebilecek herhangi bir ilaç almamış olmak
- Besin desteği kullanmıyor olmak
- Çalışma süresince var olan beslenme ve fiziksel aktivite düzeyini koruyor olmak
- Vardiyalı çalışmıyor olmak
- Çalışmaya katılan tüm bireyler için toplam aç kalınan sürenin aynı olması için tüm katılımcılar ile aynı saatte sahur ve iftar yapıyor olmak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

3.4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

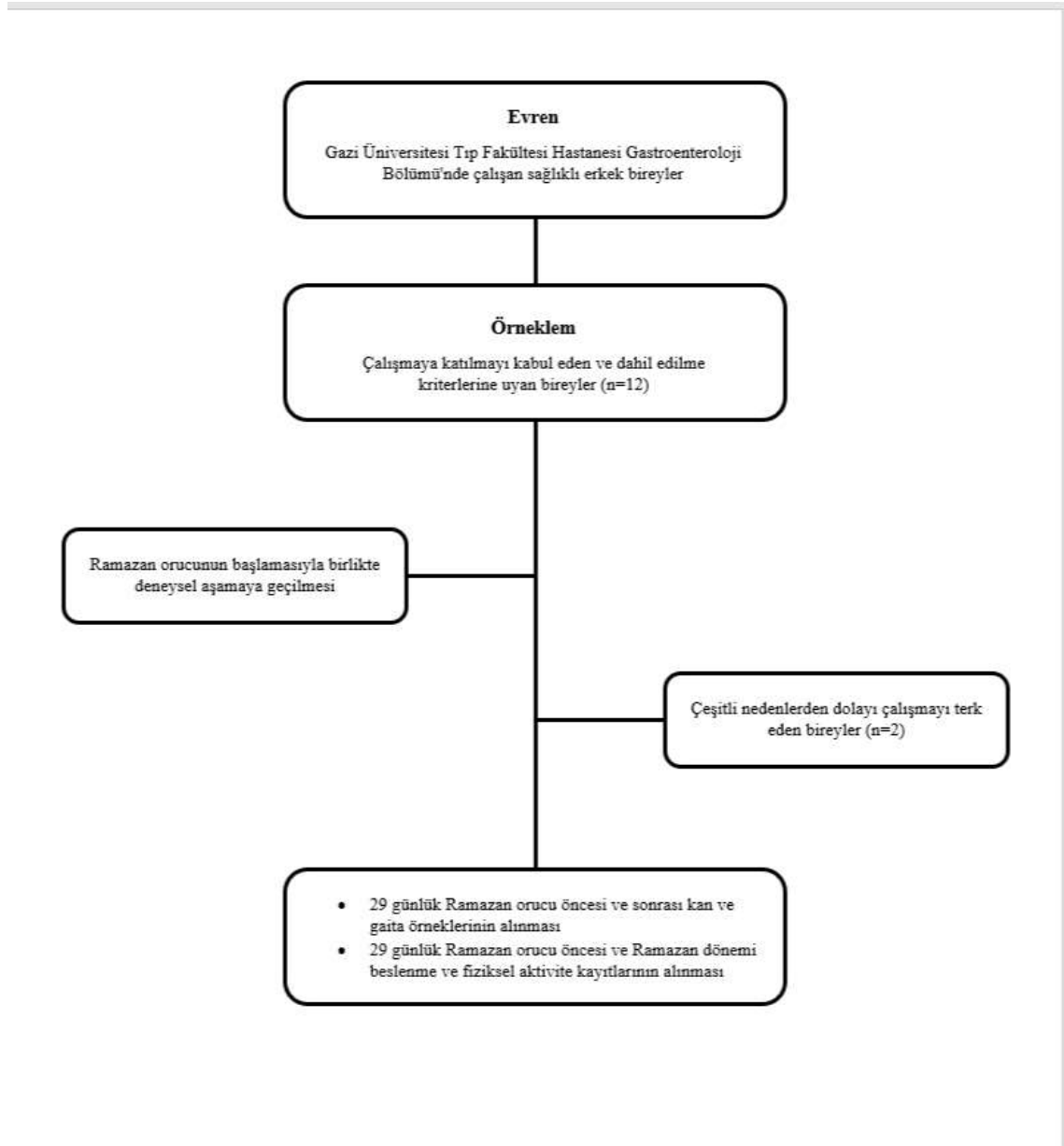
- İslam inancına göre kadınlar Ramazan ayında menstruasyon döneminde oruç tutmazlar. Kadınların menstruasyon siklusu nedeniyle 29 günlük Ramazan orucunu eksiksiz tutamayacağı aynı zamanda kadınların 28 günlük periyotları dönemindeki (foliküler faz ve luteal faz) hormonal değişimlerinin mikrobiyota üzerine farklı etkilerinin olabileceği düşüncesinden dolayı çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.5. Çalışmanın Etik İzni

Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.02.2023 tarih ve 113 sayılı (Karar Değişiklik Tarih ve Sayı: 03.04.2023 tarih ve 295 sayı) etik kurul izni alınmıştır (EK-1).

3.6. Verilerin Toplanması

Çalışmanın akış şeması Şekil 3.2.'de verilmiştir.



Şekil 3. 2. Çalışmanın akış şeması

3.6.1. Bireylerin Genel Özelliklerinin Sorgulanması

Çalışmaya katılan gönüllülerin herhangi bir hastalığının olmaması (DM, hipertansiyon, dislipidemi, kanser, kronik böbrek yetmezliği, GİS problemi vb.), ilaç kullanmıyor olması, son altı ay içerisinde antibiyotik kullanmamış olması gibi çalışmaya dahil edilme kriterleri çalışmada yer alan uzman doktorun da yardımıyla; alkol kullanmıyor olması, son altı ay içerisinde herhangi bir diyet programı uygulamamış olması, katılımcıların sahur yapıp yapmıyor olması ve özellikle tüm katılımcıların Ramazan ayı boyunca gün içerisinde aç kaldıkları sürenin aynı olması gibi faktörler

araştırmacı tarafından katılımcılarla yapılan ön görüşme ile değerlendirilmiştir. Dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm bireylere Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu okutulup imzalatılmış ve bir nüshası da kendilerine teslim edilmiştir (EK-2).

Çalışmaya katılan tüm katılımcılara ilişkin yaş, eğitim durumu, medeni durum ve gelir durumu gibi sosyodemografik durumları ile ilgili sorular kendilerine sorularak araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme tekniği ile anket formuna kaydedilmiştir (EK-3).

3.6.2. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Alınması

Çalışmaya katılan bireylerin vücut ağırlığı (kg) ölçümleri 0,1 kg'a duyarlı tartı aleti (ALTUS AL 808 SM) ile boy uzunluğu (m) ölçümleri ise 0,1 cm hassasiyet derecesine sahip dijital ekranlı Ultrasonic Harpenden Stadiometer (ADE/Hamburg MZ10020) cihazı ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin vücut ağırlığı (kg) ve boy uzunluğu (m) ölçümlerinden sonra BKİ (kg/m^2) değerleri; $[\text{vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy uzunluğu}^2 (\text{m}^2)]$ formülüne göre hesaplanmıştır. Katılımcıların BKİ değerleri, Tablo 3.1.'de yer alan DSÖ'nün yetişkinler için BKİ sınıflamasına göre değerlendirilmiştir.

Tablo 3. 1. Yetişkinlerde BKİ değerlendirmesi (TÜBER, 2022)

Sınıflandırma	BKİ (kg/m^2)	
	Temel Kesişim Noktaları	Temel Kesişim Noktaları
Zayıf	<18,50	<18,50
Ağır	<16,00	<16,00
Orta	16,00-16,99	16,00-16,99
Hafif	17,00-18,49	17,00-18,49
Normal	18,50-24,99	18,50-22,99
		23,00-24,99
Fazla Kilolu	$\geq 25,00$	$\geq 25,00$
Pre-obez	25,00-29,99	25,00-27,49
		27,50-29,99
Obez	$\geq 30,00$	$\geq 30,00$
I. Derece obez	30,00-34,99	30,00-32,49
		32,50-34,99
II. Derece obez	35,00-39,99	35,00-37,49
		37,50-39,99
III. Derece obez	$\geq 40,00$	$\geq 40,00$

Katılımcıların bel çevresi ölçümleri en alt kaburga kemiği ile krsta iliak arasında bulunan orta noktadan geçen çevre olacak şekilde esnemeyen mezura ile yapılmıştır (Baysal vd., 2022). Tablo 3.2.'de verildiği üzere bel çevresi değerlerinin erkeklerde 94 cm ve kadınlarda 80 cm'den az olması önerilmektedir. Erkeklerde bel çevresinin 94-102 cm olması risk, 102 cm ve üzeri olması ise yüksek risk olarak değerlendirilirken; kadınlarda bu değerler sırasıyla 80-88 cm ve 88 cm ve üzeri olarak değerlendirilmektedir (WEB_5). Bel çevresindeki artış android tip obezitenin oluşmaya başladığının bir göstergesidir. Ayrıca toplam vücut yağ yüzdesinin tahmininde kullanılan bel çevresi kardiyo metabolik morbidite ve mortaliteyi iyi bir şekilde tahmin etmektedir (TÜBER, 2022).

Tablo 3. 2. Yetişkinlerde bel çevresi ölçümünün değerlendirilmesi (TÜBER, 2022)

Bel Çevresi (cm)	Vücut Ağırlığı ile İlişkili Sağlık Riski
Erkek: <94 Kadın: <80	Vücut ağırlığı ile ilişkili sağlık riski düşük
Erkek: ≥94 - <102 Kadın: ≥80 - <88	Vücut ağırlığı ile ilişkili sağlık riski yüksek
Erkek: ≥102 Kadın: ≥88	Vücut ağırlığı ile ilişkili sağlık riski çok yüksek

Kalça çevresi ölçümü; bireylerin sağ tarafından, kalçada en yüksek noktadan (arkada gluteus maksimusların ve önde simfizis pubisin üzerinden geçen en geniş çap) esnemeyen mezura ile yere paralel olarak alınmıştır (Baysal vd., 2022). Bel/kalça oranı, bel çevresinin kalça çevresine bölümüyle hesaplanmaktadır. Bu oran kadınlarda 0,85'in, erkeklerde ise 0,90'ın üzerinde olması sağlık riskinin artması olarak değerlendirilmektedir (Baysal vd., 2022).

Bel çevresi / boy uzunluğu oranı, bel çevresinin boy uzunluğuna bölümüyle hesaplanmaktadır. Tablo 3.3.'te verildiği üzere bel çevresi / boy uzunluğu oranının 0,5'in üzerinde olmasının artmış sağlık riskine; 0,6'nın üzerindeki değerler önemli ölçüde artmış sağlık riskine işaret etmektedir (Ashwell ve Clarke, 2009). Bel çevresi / boy uzunluğu oranından elde edilen veriler kadın, erkek ve çocuklar için aynıdır. Bu durum vücut ağırlığını değerlendirmede kolaylık sağlamaktadır. Çocuklarda 0,5 ve üzeri değeri önlem alınmasını gerektirir (TÜBER, 2022).

Tablo 3. 3. Bel çevresi / boy uzunluğunun sınıflandırılması (Ashwell ve Clarke, 2009)

Bel Çevresi / Boy Uzunluğu Oranı	Sınıflandırma
<0,4	Riskli
≥0,4 - <0,5	Normal
≥0,5 - <0,6	Riskli
≥0,6	Tedavi gerektirir

Boyun çevresi gırtlak çıkıntısının (adem elması) hemen altından ölçülmüştür. Boyun çevresi özellikle abdominal obezitenin bir göstergesi olarak kabul edilmekle birlikte uyku apnesi ve metabolik sendrom gibi hastalıklarla yüksek ilişkisi vardır. Boyun çevresinin erkeklerde 37 cm ve üzeri, kadınlarda 34 cm ve üzeri olması obezite için bir risk faktörüdür (WEB_5).

Tüm antropometrik ölçümler Ramazan ayı başlamadan bir gün önce ve Ramazan ayının son günü katılımcıların tam dinlenme halinde en az 10 saatlik açlık sonrası ve üzerlerinde hafif giysi dışında metal takı vb. hiçbir eşya yokken yapılmıştır.

3.6.3. Bireylerin Besin Tüketim ve Fiziksel Aktivite Durumlarının Saptanması

Katılımcılara herhangi bir enerji kısıtlaması yapılmayıp sadece oruç ile aç kalınan sürenin değişkenlere etkisi incelenmiştir.

Bireylerin Ramazan orucu öncesi beslenme durumlarının değerlendirilmesi için katılımcılardan Ramazan orucu başlamadan bir hafta önce birbirini izleyen üç gün boyunca (2 gün hafta içi + 1 gün hafta sonu); Ramazan orucu dönemindeki beslenme durumlarının değerlendirilmesi için ise Ramazan ayının ilk, orta ve son haftası içerisinde birbirini izleyen üç gün boyunca (2 gün hafta içi + 1 gün hafta sonu) besin tüketimlerinin kaydedilmesi istenmiş ve kayıt sırasında nelere dikkat edilmesi gerektiği önceden örnekler ile anlatılmıştır (EK-4). Besin tüketim kayıtlarından elde edilen veriler Beslenme Bilgi Sistemi (BeBiS) programının 9 tam versiyonu kullanılarak hesaplanmıştır (BeBiS, 2023). Bireylerin enerji ve besin ögesi alım miktarlarının gereksinimleri karşılama durumları diyetle referans alım düzeyi (Dietary Reference Intake, DRI) kullanılarak hesaplanmıştır (Otten vd., 2006).

Katılımcıların fiziksel aktivite durumlarının değerlendirilmesi için besin tüketim kayıtlarının alındığı aynı günlerde 24 saatlik fiziksel aktiviteleri fiziksel aktivite kayıt formu doldurularak hesaplanmıştır (EK-5). Fiziksel aktivite düzeylerinin (PAL)

hesaplanmasında [(Aktivite türü için fiziksel aktivite oranı (PAR) x Aktivitenin yapılma süresi (saat)) / (Toplam süre (1440))] denklemi kullanılmıştır (Baysal vd., 2022). Katılımcıların fiziksel aktivite kayıtlarından elde edilen veriler Tablo 3.4.’te yer alan fiziksel aktivite düzeyi ve yaşam biçimi sınıflamasına göre değerlendirilmiştir.

Tablo 3. 4. Fiziksel aktivite düzeyi ve yaşam biçimi sınıflaması (TÜBER, 2022)

Yaşam Biçimi	PAL
Yatağa veya sandalyeye bağlı	1,2 – 1,39
Az aktif (Sedanter)	1,4 – 1,59
Orta aktif	1,6 – 1,79
Aktif	1,8 – 1,99
Çok aktif	≥2,0

3.6.4. Kan Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Verilerin Analizi

Katılımcılardan Ramazan ayı başlamadan bir gün önce ve Ramazan ayının son gününde 10 saatlik açlık sonrasında 8 ml kan örnekleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü’nde çalışan hemşire tarafından alınmıştır. Kan örnekleri Nüve NF 200 marka cihaz kullanılarak santrifüj edilip elde edilen serumlar endorflara aktarılmıştır (Şekil 3.3.). Alınan kan örneklerinden FABP4 (ng/L), CRP (mg/L), HDL-C (md/dl), LDL-C (mg/dl), Total-C (mg/dl), TG (mg/dl), ALT (U/L), AST (U/L) ve GGT (U/L) değerleri özel bir tıp laboratuvarında analiz edilmiş olup, numunelerin analizleri gerçekleştirileceği zamana kadar -32°C’de saklanmıştır. Serum FABP4 seviyeleri enzime bağlı immunosorbent test (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA) yöntemi (Bioassay Technology Laboratory, Birmingham, İngiltere; Katalog No: E7430Hu, Lot No: 202305012) kullanılarak ölçülmüştür.



Şekil 3. 3. Santifüj edilerek serumları ayrılan numuneler

3.6.5. Fekal Numunelerin Toplanması ve Bağırsak Mikrobiyota Analizi

Katılımcıların fekal örnekleri Ramazan ayı başlamadan bir gün önce ve Ramazan ayının son gününde katılımcılara steril tek kullanımlık kaşıklı gaita toplama tüpleri verilerek bağırsak mikrobiyotası analizi için örnek toplama işlemi gerçekleştirilmiştir. Bağırsak mikrobiyotası analizi için numuneler alındıktan sonra 30 dakika içerisinde -80°C şartlarında muhafaza altına alınmıştır. Dışkı numuneleri DiaRex® Stool Genomic DNA Extraction Kit (Kat No: SD-0323, Ankara) kullanılarak yapılmıştır.

Bağırsak mikrobiyota analizlerinin her basamağı veri kalitesini, veri kalitesi de veri sonuçlarını etkilediği için izlenen prosedürün her aşamasında kalite kontrolü yapılmıştır. Hazırlık ve sekanslamada izlenen işlem basamakları Şekil 3.4.'te verilmiştir.



Şekil 3. 4. Hazırlık ve sekanslamada izlenen işlem basamakları

Numuneler analize alınmadan bir gün önce -20°C şartlarına alınıp sonrasında oda sıcaklığında çözündürülmeye bırakılmıştır. Numunelerde tam çözülme sağlandıktan sonra homojen yapı sağlanmıştır. Analizler için gaita örnekleri 0,001 g hassasiyete sahip İsolab

602.31.001 marka hassas terazide tartılarak 25 mg dışkı numunesi (katı-sıvı arası numunelerde 50 mg) alınmıştır. Bu numuneler üzerine 250 µl Lizis Solüsyonu (LBD) eklendikten sonra üzerine 15 mg cam ve 10 adet zirkon boncuk eklenerek Thermo Fisher Fastprep Fp120 marka homojenizatör cihazında 4000 rpm 2 x 20 saniye uygulama yapılmıştır. Homojenizasyondan sonra üzerine 25 µl Proteinaz K (PKD) solüsyonu eklenip 56°C'de 60 dakika Hotplate Benchmark Scientific BSH1002 marka cihazda inkübasyon yapılmıştır. İnkübasyon sonunda tüm içerik 5000 g'da 5 dakika Hettich Mikro 220 R marka santrifüj yapılarak süpernatant yeni tüpe aktarılmıştır. Süpernatant üzerine 200 µl Stool Lizis Solüsyonu (SLD) eklenip 70°C'de 10 dakika inkübasyon yapılmıştır. İnkübasyonun ardından lizata 250 µl mutlak (%96) etanol eklenip pipetaj yapıp tüm içerik kolona aktarılmıştır. Kolon 8000 g x 1 dakika santrifüj yapıldıktan sonra yeni tüpe aktarılmıştır. Üzerine 500 µl yıkama solüsyonu-2 (WBD-2) eklendikten sonra 8000 g x 1 dakika santrifüj yapıp atık tüpü dökülmüş ve içerik yeni bir kolona aktarılmıştır. 500 µl yıkama solüsyonu-2 (WBD-2) eklendikten sonra 8000 g x 2 dakika santrifüj yapıp, atık tüp atılmış ve filtre yeni tüpe yerleştirilmiştir. Filtre üzerine 100 µl elüsyon solüsyonu (EBD) eklenip 1-3 dakika oda sıcaklığında inkübasyondan sonra 8000 g x 1 dakika santrifüj yapılarak genomik DNA elde edilmiş, bu genomik DNA, 16S V3-V4 341F-806R primer setleriyle amplifiye edilmiştir. Kütüphane hazırlığı ise Nextera XT DNA kütüphane hazırlama kiti ve indeksleri (Illumina) ile yapılmış, belirli boyut seçimiyle temizlenen havuzlanmış kitaplıklar, üreticinin protokolü (AMPure XP, Beckman Coulter) takip edilerek uygulanmıştır. Kütüphane hazırlığının ardından dizilemeyi çalıştırmak için Illumina MiSeq cihazı kullanılmıştır.

Çift yönlü (2x250) illumina okumaları qiime2 sisteminde yüklenmiştir (Bolyen vd., 2019). İlk olarak bütün numunelerin birbirine yakın 100X derinlik üzerinde olduğu tespit edilmiş, bu aşamada hiçbir numune çalışma dışı bırakılmamıştır. Kalite temizlemesi, kimera deteksiyonu qiime2 üzerinde DADA2 algoritması (via q2-dada2) kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Callahan vd., 2016). Kalite skoru çoğunlukla 30'un altında olan kısımlar dışarıda bırakılarak ASV'ler (Amplicon Sequence Variants) oluşturulmuş, elde edilen ASV'ler Silva 138 veritabanı ile haritalanarak taksonomik tablolar oluşturulmuştur (Schloss, 2021; WEB_6; Werner vd., 2012).

3.7. Çalışmanın Bütçesi

Çalışmanın bütçesi araştırmacı tarafından karşılanmış olup herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

3.8. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Bağırsak mikrobiyotası veri görselleştirme ve biyoistatistiksel analizler için qiime2 ile oluşturulan dosyalar R 4.1 programlama dili R studio kullanılarak işleme alınmıştır (McMurdie ve Holmes, 2013; Core Team, 2021). Örneklemdeki ilgili taksonomik birimlerin çeşitliliğini değerlendirmek için kullanılan alfa çeşitlilik değerlendirmesi Chao1, Simpson ve Shannon olmak üzere üç farklı indeks kullanılarak yorumlanmıştır. Gruplar arası p değerleri Kruskal-Wallis testi ile hesaplanmıştır (Kruskal ve Wallis, 1952). Bireyler arasındaki taksonomik farklılıkları değerlendirmek için kullanılan beta çeşitlilik analizi Jaccard, BrayCurtis, ağırlıklı ve ağırlıksız Unifrac temel alınarak hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki spesifik farklılıklar, diferansiyel bolluk analizi, Deseq2 R paketi ile belirlenmiştir (Love vd., 2014). Doğrusal diskriminant analizi istatistiksel olarak anlamlı taksonomileri göstermek için gruplar arasında etki boyutu (Linear discriminant analysis effect size-LEfSe) analizi yapılmıştır (Segata vd., 2011).

Bağırsak mikrobiyotası dışındaki verilerin istatistiksel analizi için IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25® paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için aritmetik ortalama ve standart sapma ile verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışma verilerinin normal dağılım varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama±standart, normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan (25.-75.persantil) olarak verilmiştir. Bağımlı ölçümlerin karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren değişkenler için eşleştirilmiş t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Wilcoxon T testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkiler parametrik test varsayımları sağlamadığından Spearman Korelasyon analizi ile incelenmiş ve $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BÖLÜM 4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Tablo 4.1.'de katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin dağılımlarının sayısı ve yüzdesi verilmiştir.

Tablo 4. 1. Bireylerin sosyodemografik özelliklerinin dağılımı

Sosyodemografik Özellikler	Sayı (n=10)	%
Medeni Durum		
Bekâr	3	30,0
Evli	7	70,0
Eğitim Durumu		
Ön lisans mezunu	2	20,0
Lisans mezunu	5	50,0
Yüksek lisans mezunu	2	20,0
Doktora mezunu	1	10,0
Gelir Durumu		
Orta	7	70,0
İyi	3	30,0

Yaşları 20-50 yıl arasında değişen ve tamamı erkeklerden oluşan katılımcıların yaş ortalaması $33,3 \pm 10,0$ yıldır. Çalışmaya katılanların %30,0'u bekâr, %70,0'i evli; %20,0'si ön lisans, %50,0'si lisans, %20,0'si yüksek lisans, %10,0'u doktora mezunu; %70,0'i gelir durumunun orta seviyede %30,0'u ise gelir durumunun iyi olduğunu beyan etmiştir.

4.2. Bireylerin Besin Tüketim ve Fiziksel Aktivite Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Tablo 4.2.'de bireylerin oruç öncesi ve oruç döneminde aldıkları enerji ve besin ögesi alımlarının karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 4. 2. Bireylerin oruç öncesi ve oruç döneminde aldıkları enerji ve besin ögesi alımlarının karşılaştırma sonuçları

Enerji ve Besin Öğeleri	Oruç Öncesi	Oruç Dönemi Ortalaması	p
Enerji (kcal)	1936±461	1783±506	0,245 ^t
Karbonhidrat (g)	220,3±64,1	204,1±59,9	0,367 ^t
Karbonhidrat (%)	46,5±7,6	46,9±6,1	0,886 ^t
Protein (g)	83,9±19,0	69,8±17,5	0,008^t
Protein (%)	18,0±2,9	16,0±2,2	0,058 ^t
Yağ (g)	78,0±25,3	74,3±26,4	0,681 ^t
Yağ (%)	35,6±7,6	36,6±6,4	0,747 ^t
Doymuş yağ asitleri (g)	29,1±8,8	27,9±10,6	0,755 ^t
Tekli doymamış y.asitleri (g)	26,6±9,8	25,5±9,8	0,728 ^t
Çoklu doymamış y.asitleri (g)	15,4±7,1	14,2±4,5	0,502 ^t
Kolesterol (mg)	441,8±148,8	418,9±207,8	0,814 ^t
Çözünür lif (g)	6,18±2,19	5,61±2,06	0,395 ^t
Çözünmez lif (g)	12,11±3,75	11,08±4,01	0,197 ^t
A vitamini (µg)	7397 (801-13325)	785 (577-1330)	0,013^w
E vitamini (mg)	15,6±7,7	14,3±4,6	0,573 ^t
K vitamini (µg)	141,4±60,9	109,5±40,5	0,130 ^t
C vitamini (mg)	75,1±42,7	81,0±45,6	0,560 ^t
Tiamin (mg)	0,91±0,30	0,74±0,23	0,044^t
Riboflavin (mg)	2,38±1,14	1,25±0,47	0,018^t
Niasin (mg)	21,1±6,9	13,2±4,1	0,001^t
B6 vitamini (mg)	1,59±0,57	1,05±0,33	0,002^t
Toplam folat (µg)	490 (222-632)	214 (187-345)	0,022^w
B12 vitamini (µg)	25,5 (4,8-41,2)	4,0 (3,0-6,1)	0,009^w
Kalsiyum (mg)	480 (460-700)	456 (379-617)	0,508 ^w
Fosfor (mg)	1196±301	967±282	0,010^t
Magnezyum (mg)	274,7±83,7	235,9±74,1	0,018^t
Demir (mg)	12,57±3,74	9,44±3,11	<0,001^t
Çinko (mg)	12,21±1,93	10,29±3,07	0,021^t
Bakır (mg)	2,66±1,16	1,49±0,54	0,001^t
Potasyum (mg)	2383±794	2104±686	0,036^t
Sodyum (mg)	3313±757	3506±2308	0,824 ^t

Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ya da medyan (25.-75.persantil) olarak verilmiştir.

t: Eşleştirilmiş t testi, w: Wilcoxon T testi

Çalışmaya katılan bireylerin oruç öncesi ortalama enerji alımları oruç dönemindeki ortalama enerji alımlarından yüksek olsa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Karbonhidrat, protein ve yağ alımları incelendiğinde oruç öncesi alımları oruç dönemindeki alımlarına göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak bunlar arasında sadece protein alımındaki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Karbonhidrat alımı için $p>0,05$; Protein alımı için $p=0,008$; Yağ alımı için $p>0,05$). Doymuş yağ asitleri, tekli doymamış yağ asitleri, çoklu doymamış yağ asitleri ve kolesterol alımları incelendiğinde oruç öncesi ve oruç dönemindeki alımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Benzer olarak çözünür ve çözünmez lif alımları incelendiğinde oruç öncesi ve oruç dönemindeki alımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Çalışmaya katılan bireylerin oruç öncesi ve oruç dönemindeki A, E, K ve C vitamini alımları incelendiğinde sadece A vitamini alımının oruç döneminde istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir (A vitamini alımı için $p=0,013$; E, K ve C vitamini alımı için $p>0,05$). Tiamin, riboflavin, niasin, B6 vitamini, folat ve B12 vitamini alımları incelendiğinde oruç öncesine göre oruç döneminde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı gözlenmiştir (Tiamin alımı için $p=0,044$; Riboflavin alımı için $p=0,018$; Niasin alımı için $p=0,001$; B6 vitamini alımı için $p=0,002$; Folat alımı için $p=0,022$; B12 vitamini alımı için $p=0,009$). Kalsiyum, fosfor, magnezyum, demir, çinko, bakır ve potasyum alımları incelendiğinde oruç öncesine göre oruç döneminde azaldığı sodyumun alımının ise arttığı gözlenmiştir. Kalsiyum alımındaki azalış ve sodyum alımındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı; fosfor, magnezyum, demir, çinko, bakır ve potasyumdaki azalışın ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (Kalsiyum alımı için $p=0,508$; Fosfor alımı için $p=0,010$; Magnezyum alımı için $p=0,018$; Demir alımı için $p<0,001$; Çinko alımı için $p=0,021$; Bakır alımı için $p=0,001$; Potasyum alımı için $p=0,036$; Sodyum alımı için $p=0,824$).

Bireylerin oruç öncesi ve oruç döneminde aldıkları enerji ve besin ögesi alımlarının DRI'yi karşılama yüzdeleri Tablo 4.3.'te verilmiştir.

Tablo 4. 3. Bireylerin oruç öncesi ve oruç döneminde aldıkları enerji ve besin ögesi alımlarının DRI'yi karşılama yüzdelerinin karşılaştırma sonuçları

Enerji ve Besin Öğeleri	Oruç Öncesi (%)	Oruç Dönemi Ortalaması (%)	p
Enerji (kkal)	100,2±23,9	92,2±26,2	0,246 ^t
Karbonhidrat (g)	79,8±23,2	73,9±21,7	0,365 ^t
Protein (g)	147,0±33,3	122,1±30,6	0,008^t
Yağ (g)	118,9±38,6	113,2±40,2	0,680 ^t
Kolesterol (mg)	147,3±49,6	139,7±69,3	0,814 ^t
Toplam lif (g)	48,7±15,6	44,4±16,5	0,237 ^t
A vitamini (µg)	821 (89-1480)	87 (64-148)	0,013^w
E vitamini (mg)	104,0±51,1	95,1±30,8	0,574 ^t
K vitamini (µg)	117,9±50,8	91,2±33,8	0,129 ^t
C vitamini (mg)	83,4±47,5	90,0±50,7	0,560 ^t
Tiamin (mg)	76,1±25,1	61,9±18,9	0,045^t
Riboflavin (mg)	198,3±95,4	103,9±39,4	0,018^t
B6 vitamini (mg)	122,9±43,7	80,7±25,7	0,002^t
B12 vitamini (µg)	1064 (201-1714)	166 (127-254)	0,009^w
Kalsiyum (mg)	48,1 (46,1-70,1)	45,6 (37,9-61,7)	0,508 ^w
Fosfor (mg)	170,9±43,1	138,2±40,3	0,010^t
Magnezyum (mg)	67,2±21,2	57,7±18,7	0,019^t
Demir (mg)	157,1±46,8	118,0±38,9	<0,001^t
Çinko (mg)	110,9±17,5	93,6±27,9	0,021^t
Bakır (mg)	295,3±128,7	165,3±59,8	0,001^t
Potasyum (mg)	50,7±16,9	44,8±14,6	0,036^t
Sodyum (mg)	220,9±50,5	233,7±153,8	0,824 ^t

Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ya da medyan (25.-75.persantil) olarak verilmiştir.

T: Eşleştirilmiş t testi, w: Wilcoxon T testi

Çalışmaya katılan bireylerin oruç öncesi ve oruç döneminde enerji, karbonhidrat, yağ, kolesterol, toplam lif, E vitamini, K vitamini, C vitamini, kalsiyum ve sodyum alımlarının gereksinimleri karşılama yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Protein, A vitamini, tiamin, riboflavin, B6 vitamini, B12 vitamini, fosfor, magnezyum, demir, çinko, bakır ve potasyum alımlarının gereksinimleri karşılama yüzdelerinin oruç öncesine göre oruç döneminde istatistiksel olarak anlamlı derece düştüğü gözlenmiştir ($p<0,05$).

Bireylerin oruç öncesi ve oruç dönemindeki fiziksel aktivite değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.4.'te verilmiştir.

Tablo 4. 4. Bireylerin oruç öncesi ve oruç dönemindeki PAL değerlerinin karşılaştırma sonuçları

Fiziksel Aktivite	Oruç Öncesi	Oruç Dönemi Ortalaması	p
PAL	1,63±0,18	1,62±0,18	0,835 ^t

Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

t: Eşleştirilmiş t testi

Oruç öncesi PAL değeri ortalaması 1,63±0,18 iken oruç döneminde 1,62±0,18 olarak saptanmıştır. Buna göre bireylerin oruç öncesi ve oruç döneminde ölçülen PAL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

4.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Bireylerin oruç öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi Tablo 4.5.'te verilmiştir.

Tablo 4. 5. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi

Antropometrik Ölçüm Sınıflandırması	Oruç Öncesi		Oruç Sonrası	
	Sayı (n=10)	%	Sayı (n=10)	%
BKİ (kg/m²)				
Normal	0	0,0	1	10,0
Fazla kilolu	6	60,0	6	60,0
Obez	4	40,0	3	30,0
Bel Çevresi (cm)				
Normal	2	20,0	2	20,0
Yüksek metabolik risk	1	10,0	2	20,0
Çok yüksek metabolik risk	7	70,0	6	60,0
Boyun Çevresi (cm)				
Riskli	10	100,0	10	100,0
Bel/Kalça Oranı				
Normal	1	10,0	1	10,0
Riskli	9	90,0	9	90,0
Bel/Boy Oranı				
Riskli	3	30,0	4	40,0
Tedavi gerektirir	7	70,0	6	60,0

Çalışmaya katılan bireylerin boy uzunluğu ortalaması $176,7 \pm 7,3$ cm'dir. BKİ sınıflamasına göre değerlendirildiğinde katılımcıların oruç öncesi %60,0'ı fazla kilolu, %40,0'ı obez iken oruç sonrası %10'u normal ağırlıkta, %60,0'ı fazla kilolu ve %30'u obezdir. Buna göre oruç öncesi obez olan bir katılımcı fazla kilolu, fazla kilolu olan bir katılımcı ise normal BKİ değerine ulaşmıştır. Bel çevresi sınıflandırmasına göre oruç öncesi %20,0'si normal, %10,0'u yüksek metabolik riskli ve %70,0'i çok yüksek metabolik riskli iken oruç sonrası %20,0'si normal, %20,0'si yüksek metabolik riskli ve %60,0'ı çok yüksek metabolik risk grubunda yer almıştır. Boyun çevresi sınıflandırmasına göre %100,0'ü de oruç öncesi ve sonrası riskli grupta yer almıştır. Bel/kalça oranı sınıflamasına göre oruç öncesi ve sonrası 10,0'u normal, %90,0'ı riskli grupta yer almıştır. Bel/boy oranı sınıflamasına göre oruç öncesi %30,0'u riskli, %70,0'i tedavi gerektiren grupta iken; oruç sonrası %40,0'ı riskli %60,0'ı tedavi gerektiren grupta yer almıştır.

Bireylerin oruç öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları Tablo 4.6.'da verilmiştir.

Tablo 4. 6. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları

Antropometrik Ölçümler	Oruç Öncesi	Oruç Sonrası	p
Vücut Ağırlığı (kg)	90,2 $\pm$ 7,2	87,9 $\pm$ 6,9	<0,001 ^t
BKİ (kg/m ²)	28,9 $\pm$ 2,1	28,2 $\pm$ 2,2	<0,001 ^t
Bel Çevresi (cm)	102,9 $\pm$ 7,7	100,6 $\pm$ 7,6	0,001 ^t
Kalça Çevresi (cm)	110,8 $\pm$ 4,0	109,5 $\pm$ 4,4	0,006 ^t
Boyun Çevresi (cm)	41,3 $\pm$ 1,8	41,0 $\pm$ 1,5	0,081 ^t
Bel/Kalça Oranı	0,9 (0,9-1,0)	0,9 (0,9-1,0)	0,317 ^w
Bel/Boy Oranı	0,6 (0,5-0,6)	0,6 (0,5-0,6)	0,317 ^w

Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma ya da medyan (25.-75.persantil) olarak verilmiştir.

t: Eşleştirilmiş t testi, w: Wilcoxon T testi

Çalışmaya katılan bireylerin oruç öncesi vücut ağırlığı ortalaması $90,2 \pm 7,2$ kg, oruç sonrası vücut ağırlığı ortalaması $87,9 \pm 6,9$ kg, oruç öncesi BKİ ortalaması $28,9 \pm 2,1$ kg/m², oruç sonrası BKİ ortalaması $28,2 \pm 2,2$ kg/m², oruç öncesi bel çevresi ortalaması $102,9 \pm 7,7$ cm, oruç sonrası bel çevresi ortalaması $100,6 \pm 7,6$ cm, oruç öncesi kalça çevresi ortalaması $110,8 \pm 4,0$ cm, oruç sonrası kalça çevresi ortalaması $109,5 \pm 4,4$ cm olarak kaydedilmiştir. Bireylerin oruç sonrası ölçülen vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi ve kalça

çevresi değerleri oruç öncesi ölçülen değerlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$). Bireylerin oruç öncesi boyun çevresi ortalaması $41,3\pm1,8$ cm, oruç sonrası boyun çevresi ortalaması $41,0\pm1,5$ cm, oruç öncesi ve sonrası bel/kalça oranı ortalaması 0,9 (0,9-1,0), oruç öncesi ve sonrası bel/boy oranı ortalaması 0,6 (0,5-0,6) olarak kaydedilmiştir. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası ölçülen boyun çevresi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

4.4. Bireylerin Biyokimyasal ve FABP4 Bulgularının Değerlendirilmesi

Bireylerin oruç öncesi ve sonrası biyokimyasal ve FABP4 bulgularının karşılaştırma sonuçları Tablo 4.7.'de verilmiştir.

Tablo 4. 7. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası biyokimyasal ve FABP4 bulgularının karşılaştırma sonuçları

Biyokimyasal Bulgular	Oruç Öncesi	Oruç Sonrası	p
ALT (U/L)	25,1 $\pm$ 11,0	23,8 $\pm$ 10,8	0,613 ^t
AST (U/L)	19,6 $\pm$ 5,9	18,2 $\pm$ 5,7	0,274 ^t
GGT (U/L)	30,0 $\pm$ 12,3	24,4 $\pm$ 8,5	0,096 ^t
CRP (mg/L)	0,35 $\pm$ 0,18	0,42 $\pm$ 0,37	0,429 ^t
HDL-C (mg/dl)	53,9 $\pm$ 9,5	56,4 $\pm$ 9,2	0,027^t
LDL-C (mg/dl)	90,5 $\pm$ 22,5	89,7 $\pm$ 20,9	0,719 ^t
TG (mg/dl)	81,2 $\pm$ 59,2	50,8 $\pm$ 28,3	0,038^t
Total-C (mg/dl)	170,8 $\pm$ 29,4	167,5 $\pm$ 27,9	0,215 ^t
FABP4 (ng/L)	1637,5 (788,9-3068,0)	1532,0 (836,2-2678,0)	0,169 ^w

Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma ya da medyan (25.-75.persantil) olarak verilmiştir.

t: Eşleştirilmiş t testi, w: Wilcoxon T testi

Çalışmaya katılan bireylerin oruç öncesi ALT değerleri ortalaması $25,1\pm11,0$ U/L oruç sonrası ALT değerleri ortalaması $23,8\pm10,8$ U/L, oruç öncesi AST değerleri ortalaması $19,6\pm5,9$ U/L, oruç sonrası AST değerleri ortalaması $18,2\pm5,7$ U/L, oruç öncesi GGT değerleri ortalaması $30,0\pm12,3$ U/L, oruç sonrası GGT değerleri ortalaması $24,4\pm8,5$ U/L, bireylerin oruç öncesi CRP değerleri ortalaması $0,35\pm0,18$ mg/L, oruç sonrası CRP değerleri ortalaması $0,42\pm0,37$ mg/L, oruç öncesi LDL-C değerleri ortalaması $90,5\pm22,5$ mg/dl, oruç sonrası LDL-C değerleri ortalaması $89,7\pm20,9$ mg/dl, oruç öncesi Total-C

değerleri ortalaması 170,8±29,4 mg/dl, oruç sonrası Total-C değerleri ortalaması 167,5±27,9 mg/dl olduğu tespit edilmiş ve bu parametrelerin hiçbirinde oruç öncesi ve sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Bireylerin oruç öncesi HDL-C değerleri ortalaması 53,9±9,5 mg/dl, oruç sonrası HDL değerleri ortalaması 56,4±9,2 mg/dl olarak kaydedilmiş ve oruç sonrası HDL-C'deki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Bireylerin oruç öncesi TG değerleri ortalaması 81,2±59,2 mg/dl, oruç sonrası TG değerleri ortalaması 50,8±28,3 mg/dl olarak kaydedilmiş ve oruç sonrası TG düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Bireylerin oruç öncesi FABP4 değerleri ortalaması 1637,5 (788,9-3068,0) ng/L, oruç sonrası FABP4 değerleri ortalaması 1532,0 (836,2-2678,0) ng/L olarak kaydedilmiştir. FABP4 seviyeleri oruç sonrasında düşmüş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,169).

4.5. Bireylerin Bağırsak Mikrobiyota Analizlerinin Değerlendirilmesi

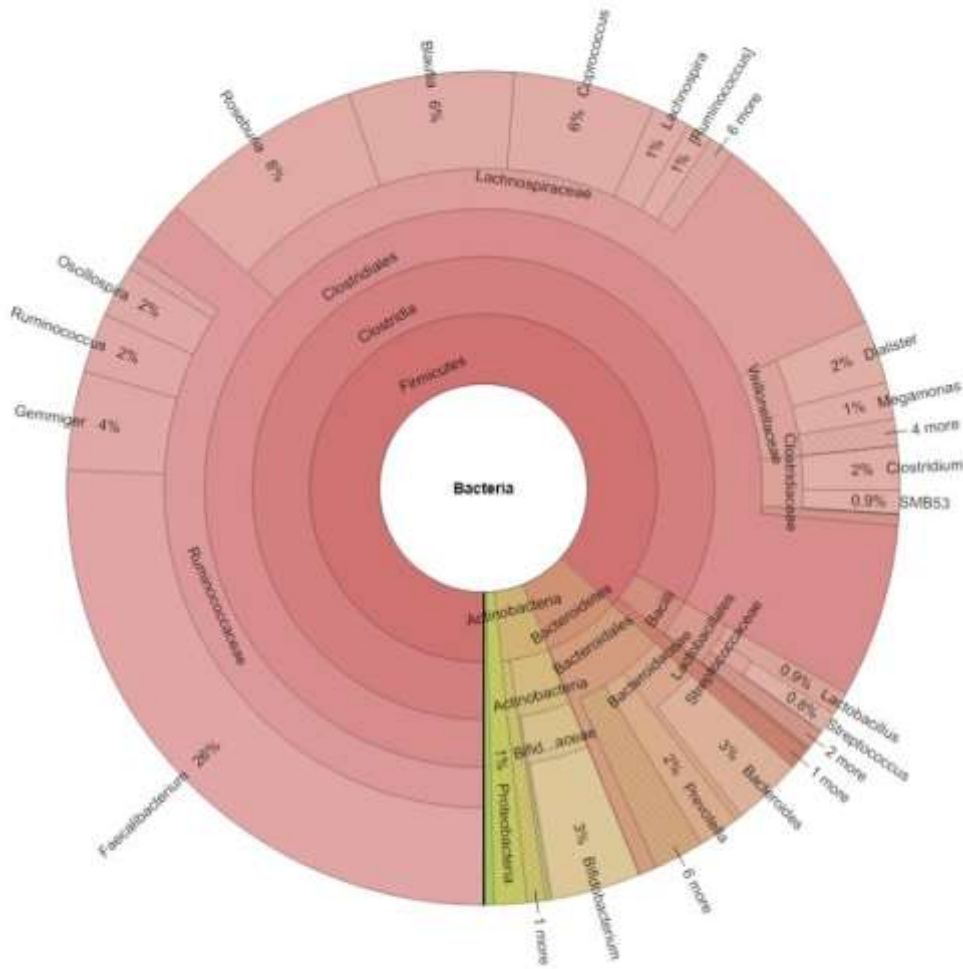
Bireylerin oruç öncesi bağırsak mikrobiyotası bakteriyel yüklerinin yüzde değerlendirmesinin KRONA gösterimi Şekil 4.1.'de verilmiştir. Oruç öncesinde en yüksek bolluğa sahip filum *Firmicutes* (%87) olup sırasıyla *Bacteroidetes* (%7), *Actinobacteriota* (%4) ve *Proteobacteria* (%1) filumları takip etmiştir.

Oruç öncesi *Firmicutes* filumu incelendiğinde bu filuma ait *Clostridia* (%96) ve *Bacilli* (%3) en bol bulunan sınıflardır. Bu sınıflar kendi içerisindeki takımlara göre değerlendirildiğinde en yüksek bolluğa sahip takımlar sırasıyla *Clostridiales* (%100) ve *Lactobacillales* (%95) olarak gözlenmiştir. Bu takımlar kendi içerisindeki ailelere göre değerlendirildiğinde en yüksek bolluğa sahip aileler sırasıyla *Ruminococcaceae* (%44) ve *Lactobacillaceae* (%35) olarak gözlenmiştir. Bu aileler kendi içerisindeki cinslere göre değerlendirildiğinde en yüksek bolluğa sahip cinslerin sırasıyla *Faecalibacterium* (%70) ve *Lactobacillus* (%35) olduğu gözlenmiştir.

Oruç öncesi *Bacteroidetes* filumu incelendiğinde bu filuma ait *Bacteroidia* (%100) en bol bulunan sınıftır. Bu sınıfa ait *Bacteroidales* (%100) en bol bulunan takımdır. Bu takımda bulunan en bol bulunan aile *Bacteroidaceae* (%41) ailesidir. Bu ailede en bol bulunan cinsin ise *Bacteroides* (%90) olduğu gözlenmiştir.

Oruç öncesi *Actinobacteriota* filumu incelendiğinde bu filuma ait *Actinobacteria* (%83) en bol bulunan sınıftır. Bu sınıfta en bol bulunan takım *Bifidobacteriales* (%80) en bol bulunan takımdır. Bu takıma ait *Bifidobacteriaceae* (%80) olmuştur. Bu ailede en bol bulunan cinsin *Bifidobacterium* (%78) olduğu gözlenmiştir.

Oruç öncesi *Proteobacteria* filumu incelendiğinde bu filuma ait *Gammaproteobacteria* (%66) ve *Betaproteobacteria* (%25) en bol bulunan sınıflardır. Bu sınıflarda en bol bulunan takımlar sırasıyla *Enterobacteriales* (%52) ve *Burkholderiales* (%100) takımlardır. Bu takımlarda en bol bulunan ailelerin sırasıyla *Enterobacteriaceae* (%52) ve *Alcaligenaceae* (%94) olduğu gözlenmiştir. *Enterobacteriaceae* ailesinde cins düzeyinde bakteri tespit edilemezken *Alcaligenaceae* ailesinde en bol bulunan cinsin *Sutterella* (%94) olduğu gözlenmiştir.



Şekil 4. 1. Bireylerin oruç öncesi bağırsak mikrobiyotasının taksonomik KRONA gösterimi

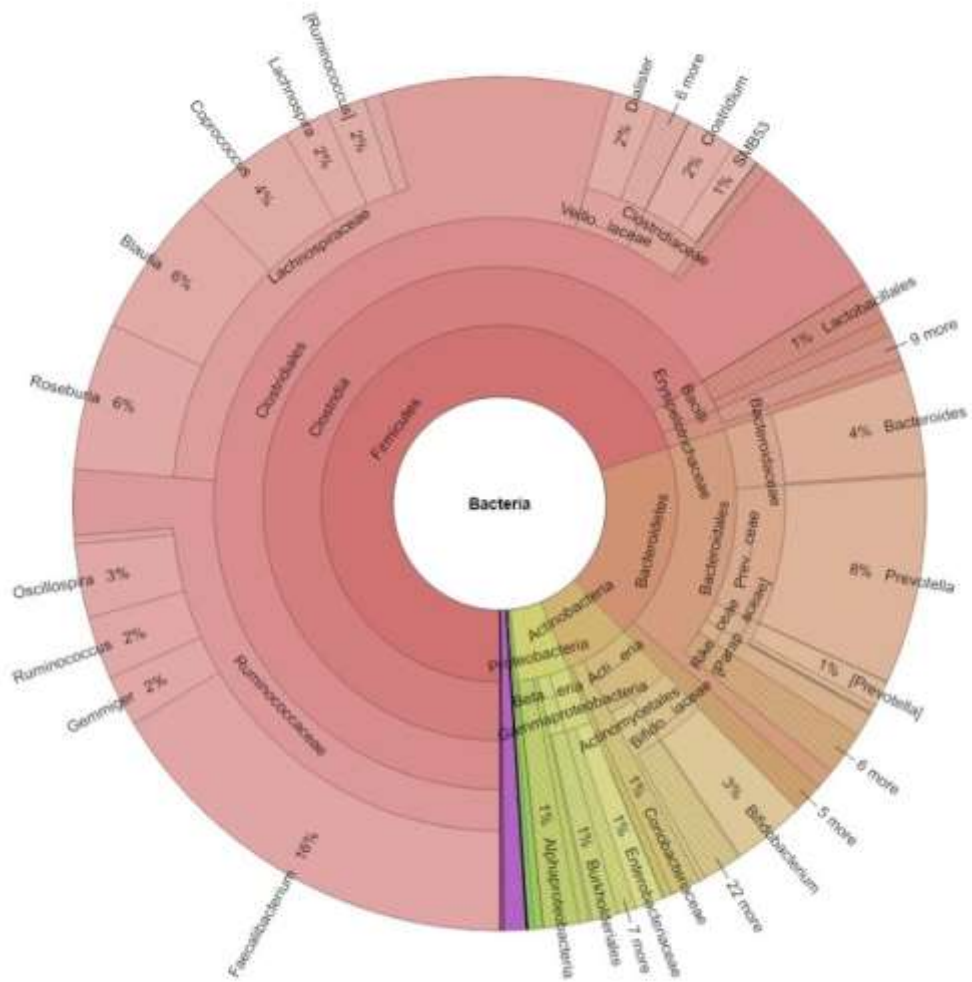
Bireylerin oruç sonrası bağırsak mikrobiyotası bakteriyel yüklerinin yüzde değerlendirmesinin KRONA gösterimi Şekil 4.2.'de verilmiştir. Oruç sonrasında en yüksek bolluğa sahip filum *Firmicutes* (%70) olup sırasıyla *Bacteroidetes* (%18), *Actinobacteria* (%6) ve *Proteobacteria* (%5) filumları takip etmiştir.

Oruç sonrası *Firmicutes* filumu incelendiğinde bu filuma ait *Clostridia* (%95), *Bacilli* (%3), *Erysipelotrichi* (%2) sınıfı en bol bulunan sınıflardır. Bu sınıflar kendi içerisindeki takımlara göre değerlendirildiğinde en yüksek bolluğa sahip takımlar sırasıyla *Clostridiales* (%100), *Lactobacillales* (%70) ve *Erysipelotrichales* (%100) olarak gözlenmiştir. Bu takımlar kendi içerisindeki ailelere göre değerlendirildiğinde en yüksek bolluğa sahip aileler sırasıyla *Ruminococcaceae* (%40), *Lactobacillaceae* (%43) ve *Erysipelotrichaceae* (%100) aile gruplarıdır. Bu aileler kendi içerisindeki cinslere göre değerlendirildiğinde en yüksek bolluğa sahip cinsler sırasıyla *Faecalibacterium* (%62), *Lactobacillus* (%100) ve *Catenibacterium* (%54) olduğu gözlenmiştir.

Oruç sonrası *Bacteroidetes* filumu incelendiğinde bu filuma ait *Bacteroidia* (%94), *Sphingobacteriia* (%3) ve *Cytophagia* (%2) sınıfı en bol bulunan sınıflardır. Bu sınıflar kendi içerisindeki takımlara göre değerlendirildiğinde en yüksek bolluğa sahip takımlar sırasıyla *Bacteroidales* (%100), *Sphingobacteriales* (%100), *Cytophagales* (%100) olarak gözlenmiştir. Bu takımlar kendi içerisindeki ailelere göre değerlendirildiğinde en yüksek bolluğa sahip aileler sırasıyla *Prevotellaceae* (%47), *Sphingobacteriaceae* (%99), *Cytophagaceae* (%96) olmuştur. Bu aileler kendi içerisindeki cinslere göre değerlendirildiğinde en yüksek bolluğa sahip cinsler sırasıyla *Prevotella* (%100), *Pedobacter* (%50) ve *Dyadobacter* (%33) olarak gözlenmiştir.

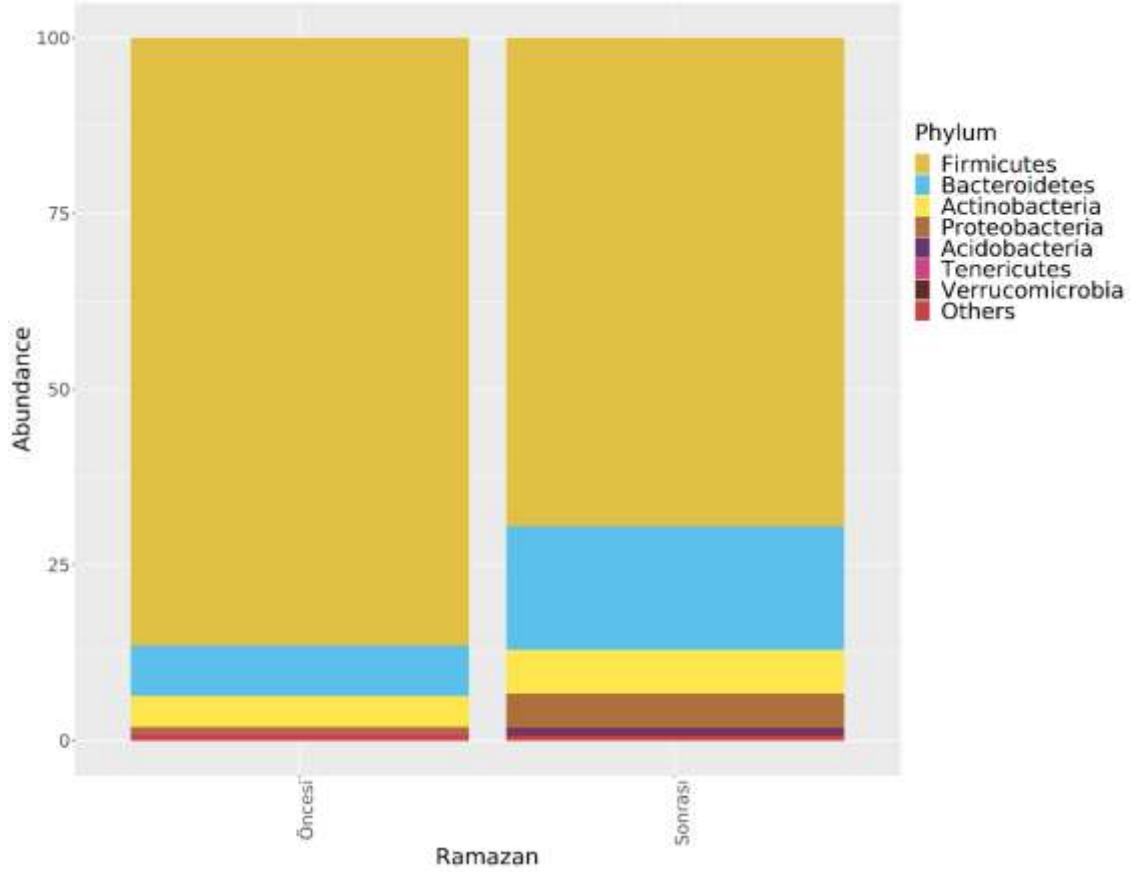
Oruç sonrası *Actinobacteria* filumu incelendiğinde bu filuma ait *Actinobacteria* (%75), *Coriobacteriia* (%19) ve *Thermolephilia* (%5) en bol bulunan sınıflardır. Bu sınıflar kendi içerisindeki takımlara göre değerlendirildiğinde en yüksek bolluğa sahip takımlar sırasıyla *Bifidobacteriales* (%63), *Coriobacteriales* (%100) ve *Solirubrobacterales* (%54) olarak gözlenmiştir. Bu takımlar kendi içerisindeki ailelere göre değerlendirildiğinde en yüksek bolluğa sahip aileler sırasıyla *Bifidobacteriaceae* (%100), *Coriobacteriaceae* (%100) ve *Patulibacteraceaea* (%47) olmuştur. Bu aileler kendi içerisindeki cinslere göre değerlendirildiğinde en yüksek bolluğa sahip cinsler *Bifidobacterium* (%97), *Collinsella* (%76) ve *Patulibacter* (%96) olduğu gözlenmiştir.

Oruç sonrası *Proteobacteria* filumu incelendiğinde bu filuma ait *Gammaproteobacteria* (%39), *Alphaproteobacteria* (%29) ve *Betaproteobacteria* (%23) en bol bulunan sınıflardır. Bu sınıflar kendi içerisindeki takımlara göre değerlendirildiğinde en yüksek bolluğa sahip takımlar sırasıyla *Enterobacteriales* (%61), *Rhizobiales* (%62) ve *Burkholderiales* (%91) olarak gözlenmiştir. Bu takımlar kendi içerisindeki ailelere göre değerlendirildiğinde en yüksek bolluğa sahip aileler sırasıyla *Enterobacteriaceae* (%100), *Methylobacteriaceae* (%32) ve *Alcaligenaceae* (%50) olduğu gözlenmiştir. *Enterobacteriaceae* ailesinde cins düzeyinde bakteri tespit edilemezken *Methylobacteriaceae* ve *Alcaligenaceae* ailesine ait en bol cinsler sırasıyla *Methylobacterium* (%100) ve *Sutterella* (%94) olmuştur.



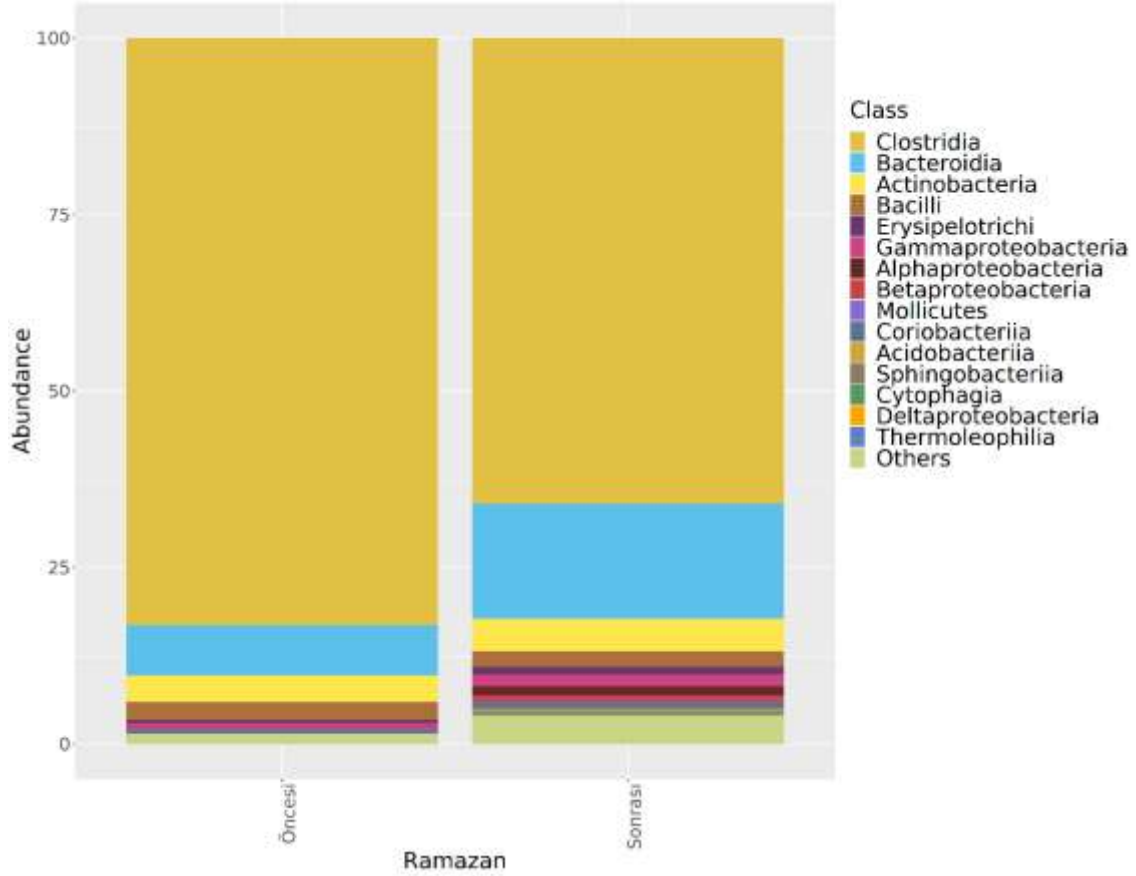
Şekil 4. 2. Bireylerin oruç sonrası bağırsak mikrobiyotasının taksonomik KRONA gösterimi

Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotasında en bol bulunan filum düzeyindeki değişimlerin gösterimi Şekil 4.3.'te verilmiştir. Buna göre oruç sonunda *Firmicutes* filumu azalırken; *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Acidobacteria*, *Tenericutes* ve *Verrucomicrobia* filumları artmıştır.



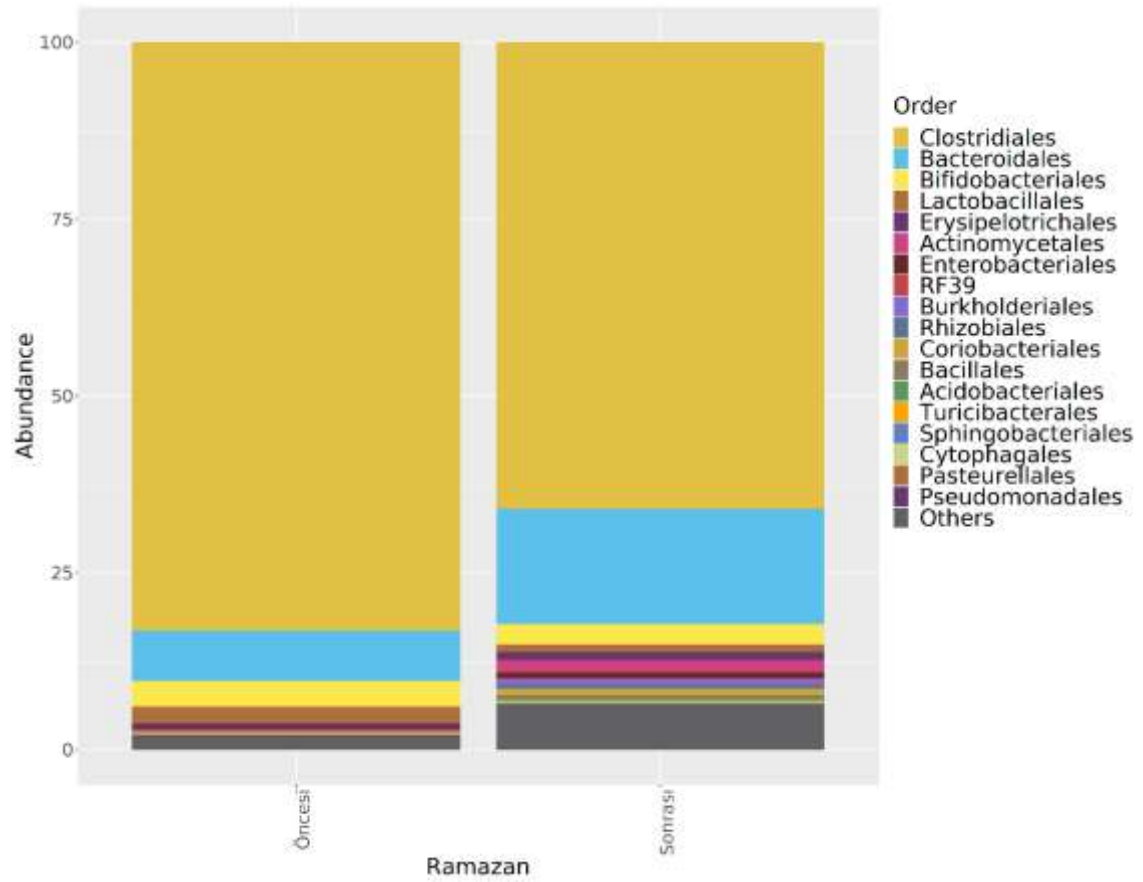
Şekil 4. 3. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotasındaki göreceli bollukların filum düzeyindeki değişimleri

Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotasında en bol bulunan sınıf düzeyindeki değişimlerin gösterimi Şekil 4.4.'te verilmiştir. Buna göre oruç sonunda *Clostridia* ve *Bacilli* sınıfı azalırken; *Bacteroidia*, *Actinobacteria*, *Erysipelotrichi*, *Gammaproteobacteria*, *Alphaproteobacteria*, *Betaproteobacteria*, *Mollicutes*, *Coriobacteriia*, *Acidobacteriia*, *Sphingobacteriia*, *Cytophagia*, *Deltaproteobacteria* ve *Thermoleophilia* sınıfları artmıştır.



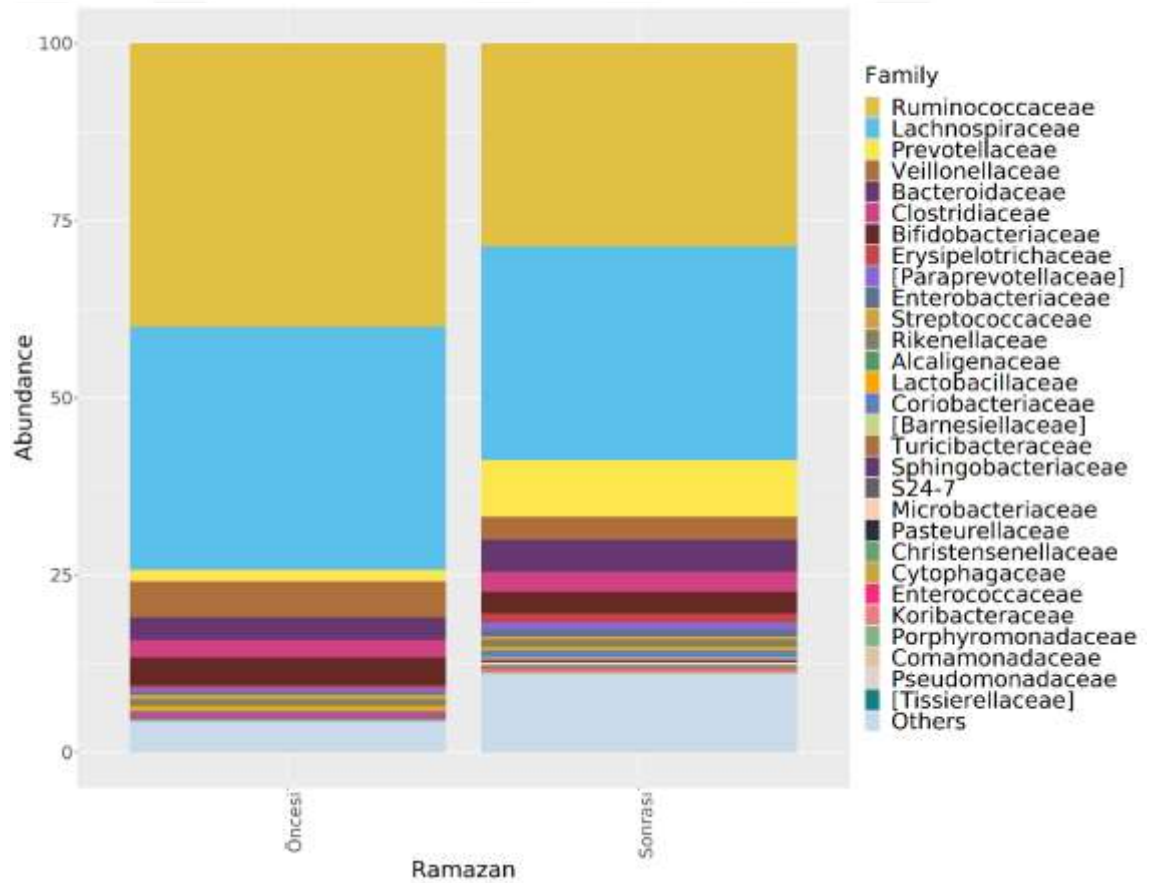
Şekil 4. 4. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotasındaki göreceli bollukların sınıf düzeyindeki değişimleri

Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotasında en bol bulunan takım düzeyindeki değişimlerin gösterimi Şekil 4.5.'te verilmiştir. Buna göre oruç sonunda *Clostridiales*, *Bifidobacteriales*, *Lactobacillales* ve *RF39* takımları azalırken; *Bacteroidales*, *Erysipelotrichales*, *Actinomycetales*, *Enterobacteriales*, *Burkholderiales*, *Rhizobiales*, *Coriobacteriales*, *Bacillales*, *Acidobacteriales*, *Turicibacteriales*, *Sphingobacteriales*, *Cytophagales*, *Pasteurellales* ve *Pseudomonadales* takımları artmıştır.



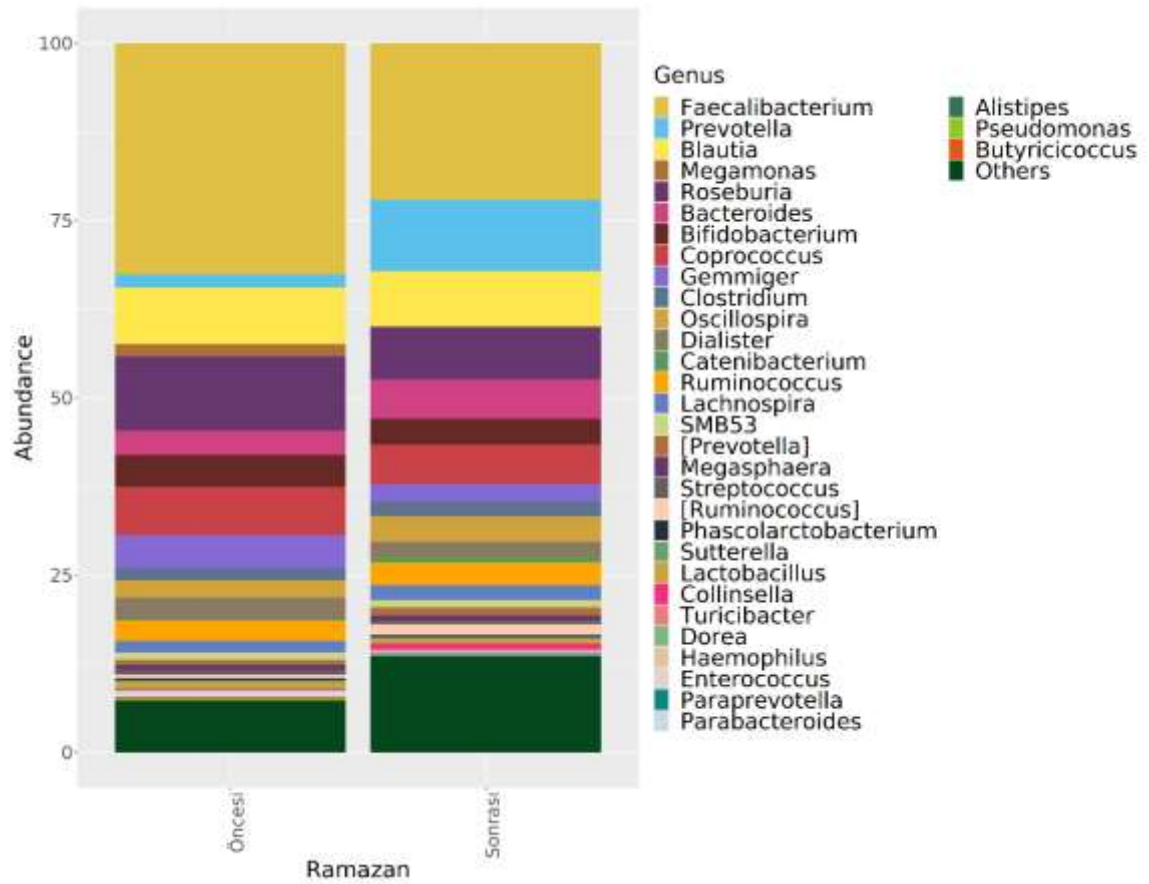
Şekil 4. 5. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotasındaki göreceli bollukların takım düzeyindeki değişimleri

Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotasında en bol bulunan aile düzeyindeki değişimlerin gösterimi Şekil 4.6.'da verilmiştir. Buna göre oruç sonunda *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Veillonellaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Streptococcaceae*, *Lactobacillaceae*, *Pseudomonadaceae* ve *[Tissierellaceae]* aileleri azalırken; *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae*, *Clostridiaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *[Paraprevotellaceae]*, *Enterococcaceae*, *Rikenellaceae*, *Alcaligenaceae*, *Coriobacteriaceae*, *[Barnesiellaceae]*, *Turicibacteraceae*, *Sphingobacteriaceae*, *S24-7*, *Microbacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Christensenellaceae*, *Cytophagaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Koribacteraceae*, *Porphyromonadaceae* ve *Comamonadaceae* aileleri artmıştır.



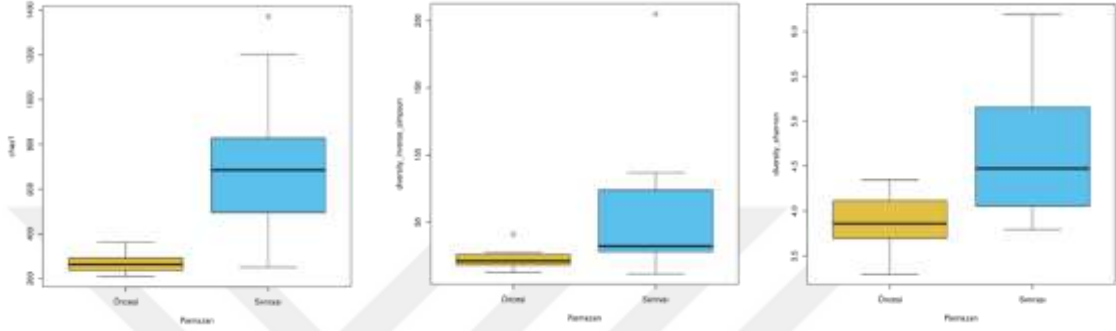
Şekil 4. 6. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotasındaki göreceli bollukların aile düzeyindeki değişimleri

Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotasında en bol bulunan cins düzeyindeki değişimlerin gösterimi Şekil 4.7.'de verilmiştir. Buna göre oruç sonunda *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Megamonas*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Coprococcus*, *Gemmiger*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Dorea*, *Enterococcus*, *Alistipes* ve *Pseudomonas* cinsleri azalırken; *Prevotella*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Oscillospira*, *Dialister*, *Catenibacterium*, *Ruminococcus*, *Lachnospira*, *SMB53*, [*Prevotella*], *Megasphaera*, [*Ruminococcus*], *Phascolarctobacterium*, *Sutterella*, *Collinsella*, *Turicibacter*, *Haemophilus*, *Paraprevotella*, *Parabacteroides* ve *Butyricicoccus* cinsleri artmıştır.



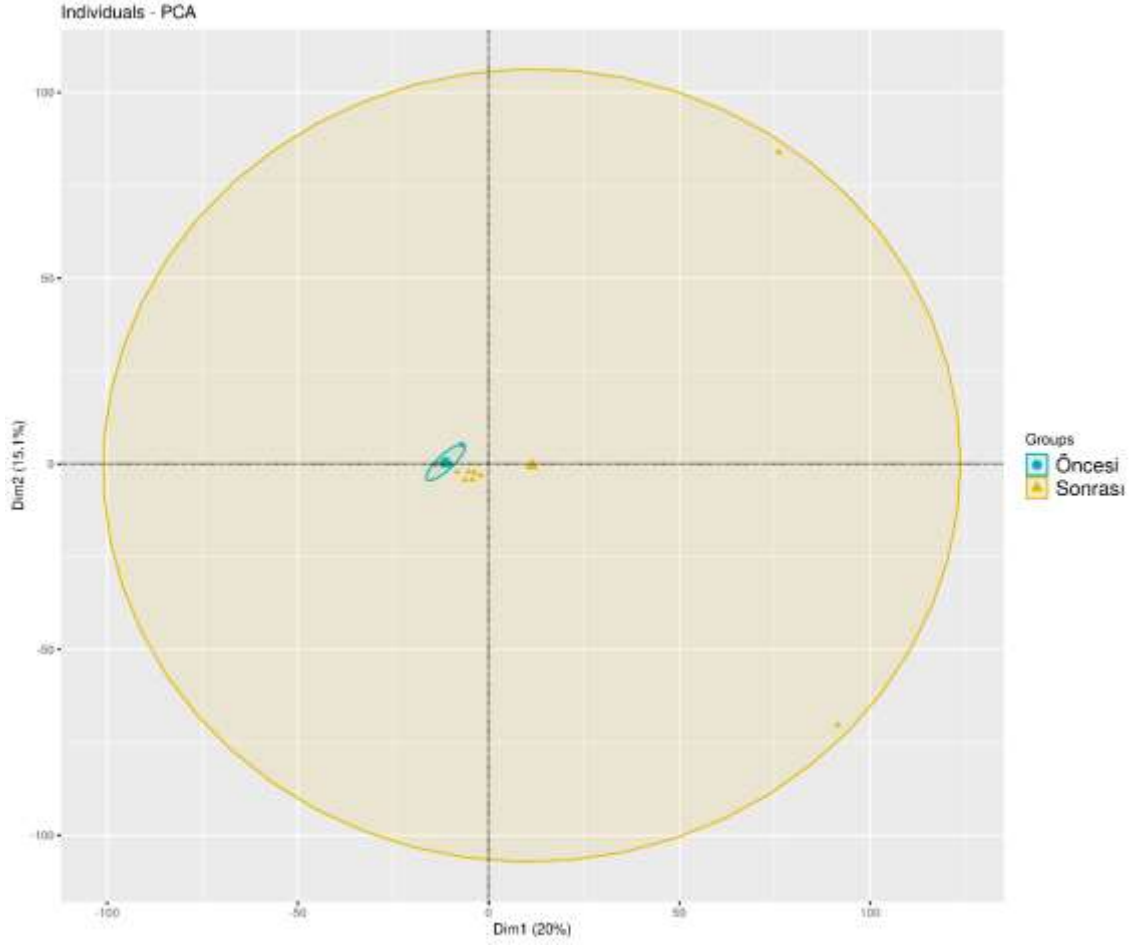
Şekil 4. 7. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotasındaki göreceli bollukların cins düzeyindeki değişimleri

Şekil 4.8.'de bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotası örneklerinin alfa çeşitliliklerinin kutu grafikleri verilmiştir. ASV analiz sonuçlarına göre yoğunluk (adet) Choa1, çeşitlilik Simpson, yoğunluk ve çeşitlilik Shannon indeks kutu grafikleri ile verilmiştir. Mikrobiyota örnekleri yoğunluk ve çeşitlilik bakımından incelendiğinde anlamlı düzeyde farklılık göstermiş olup, oruç sonrası alfa çeşitliliğin arttığı gözlenmiştir (Chao1 $p<0,001$; Simpson $p=0,028$; Shannon $p=0,01$).



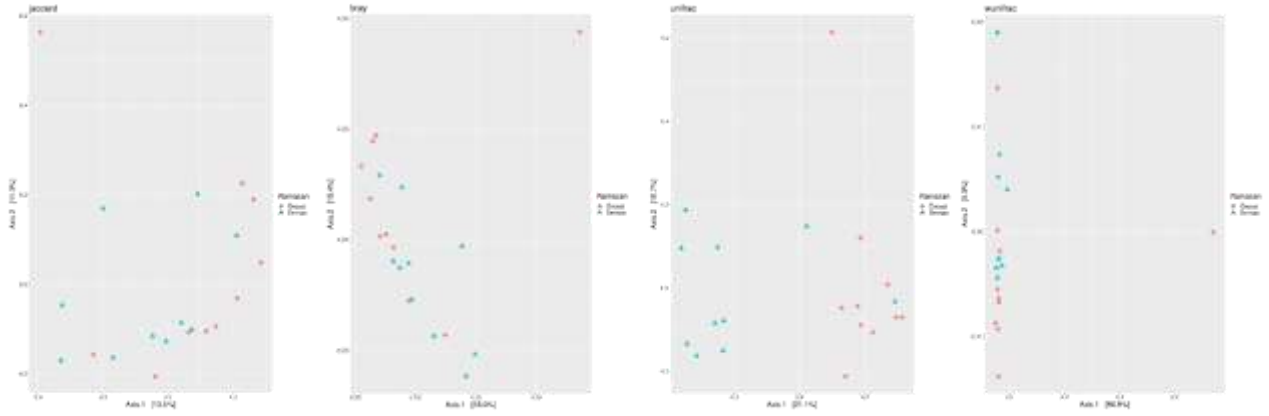
Şekil 4. 8. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyota örneklerinin alfa çeşitliliklerinin Chao1, Simpson ve Shannon indeks kutu grafikleri

Şekil 4.9.'da bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotası örneklerinin beta çeşitliliklerinin birey düzeyindeki temel bileşen analizi (PCA) verilmiştir. PCA ortogonal dönüşüm kullanarak verilerin boyutlarını azaltmak ve verilerdeki temel bileşenleri ve yapıları çıkarmak için kullanılan bir yöntemdir. Herhangi bir hipotez oluşturmamakta ve sadece görselleştirme için kullanılmaktadır. Böylece yüksek boyutlu karışık verilerin iki boyutlu bir grafikte basit bir gösterimi hedeflenmektedir. Numuneler arasındaki bileşim ne kadar benzer ise PCA grafiğinde karşılık gelen veri noktalarının mesafesi o kadar yakın olur. Şekilde numunelerin çeşitliliğini en fazla yansıtan ilk iki eksen verilmiştir. Buna göre numunelerde Ramazan sonrasında daha geniş bir dağılım olduğu gözlenmektedir.



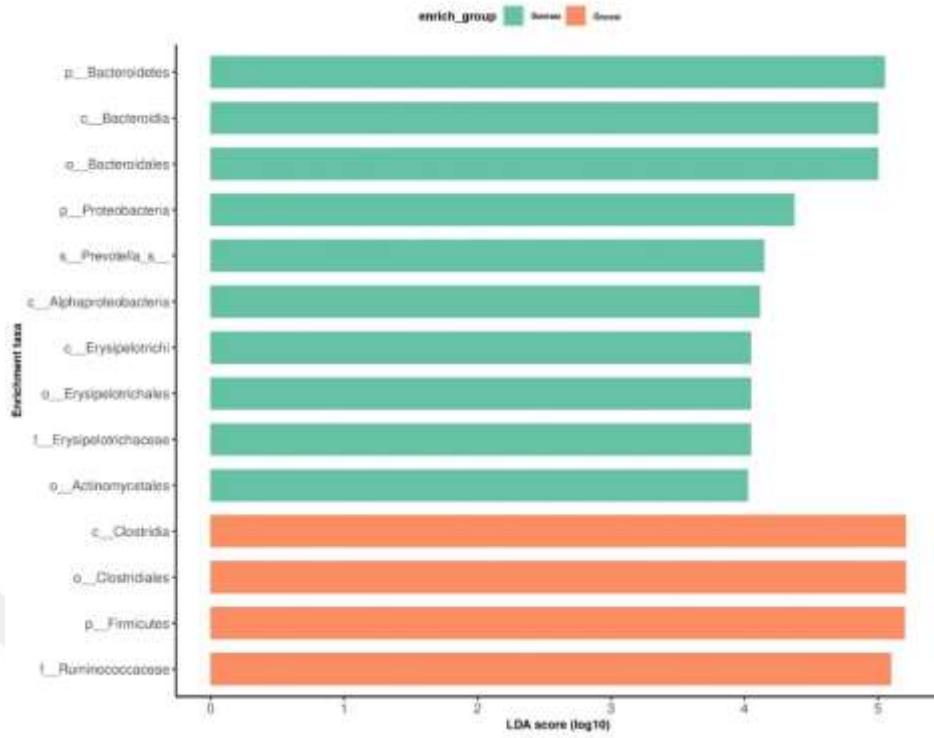
Şekil 4. 9. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası PCA gösterimleri

Şekil 4.10.'da bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotası örneklerinin beta çeşitliliklerinin çok boyutlu gösterimden iki boyutlu gösterime indirgeyerek gösterilmiş ordınasyon tekniği olan temel koordinat analizi (PCoA) sonuçları verilmiştir. ASV analiz sonuçlarına göre çeşitlilik Jaccard; çeşitlilik ve yoğunluk Bray-Curtis; filogenik uzaklık Unweighted Unifrac; yoğunluk ve filogenik uzaklık Weighted Unifrac grafikleri ile verilmiştir. Mikrobiyota örneklerinin gerek yoğunluk ve çeşitlilik gerek filogenik uzaklık bakımından incelendiğinde oruç sonrasında Weighted Unifrac analizi dışında anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir (Jaccard $p < 0,049$; Bray-Curtis $p < 0,032$; Unweighted Unifrac $p = 0,001$; Weighted Unifrac $p = 0,816$).



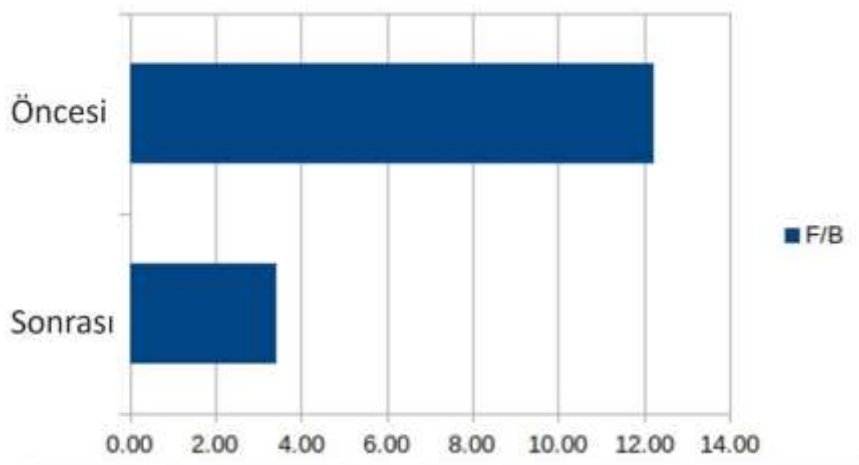
Şekil 4. 10. Bireylerin oruç öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyota örneklerinin beta çeşitliliklerinin Jaccard, Bray-Curtis, Unweighted Unifrac ve Weighted Unifrac grafikleri

Tüm bu veriler LEfSe analizi ile değerlendirildiğinde oruç sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış ya da azalış gösteren birimler Şekil 4.11.'de verilmiştir. Buna göre oruç sonrası *Firmicutes* filumu ($p=0,002$), *Clostridia* sınıfı ($p=0,001$), *Clostridiales* takımı ($p=0,001$) ve *Ruminococcaceae* ailesinde ($p=0,041$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş; *Bacteroidetes* ($p=0,012$) ve *Proteobacteria* ($p=0,001$) filumları, *Bacteroidia* ($p=0,028$), *Alphaproteobacteria* ($p=0,001$) ve *Erysipelotrichi* ($p=0,019$) sınıfları, *Bacteroidales* ($p=0,028$), *Erysipelotrichales* ($p=0,019$) ve *Actinomycetales* ($p=0,005$) takımlarında, *Erysipelotrichaceae* ailesinde ($p=0,019$) ve *Prevotella* cinsinde ($p=0,049$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir artış gözlenmiştir.



Şekil 4. 11. LEfSe analizine göre oruç sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış ya da azalış gösteren taksonomik birimler

F/B oranının oruç öncesi ve sonrası değişimi Şekil 4.12.'de verilmiştir. F/B oranı oruç öncesi 12,01 iken oruç sonrası 3,93'e düşmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$).



Şekil 4. 12. F/B oranının oruç öncesi ve sonrası değişimi

Ancak mikrobiyotadaki değişiklikler ile antropometrik ölçümler, besin ögesi alımı ve kan parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

BÖLÜM 5. TARTIŞMA

5.1. Bireylerin Besin Tüketim ve Fiziksel Aktivite Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmanın amacı aralıklı oruç uygulamalarından biri olan Ramazan orucunun bireylerin beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite değerlerini koruyarak antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, boyun çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı), bağırsak mikrobiyotası, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST ve GGT), CRP, kan lipid profili (HDL-C, LDL-C, TG ve Total-C) ve yağ asidi bağlayıcı protein 4 (FABP4) üzerine etkinliğini araştırmaktır. Ancak farklı çalışmalar aralıklı oruç uygulayan bireylerin besin tüketim ve fiziksel aktivite değerlerinde değişiklikler olabileceğini savunmaktadır.

İran’da Ramazan başında ve sonunda 30 sağlıklı katılımcının değerlendirildiği bir çalışmada Ramazan ayı boyunca katılımcıların besin alımının azaldığı rapor edilirken fiziksel aktiviteye ilişkin bilgiler irdelenmemiştir. (Mohammadzadeh vd., 2021). Katar’da 209 katılımcının yer aldığı Ramazan orucunun fiziksel aktiviteye etkisinin araştırıldığı toplum temelli bir kohort çalışmasında Ramazan boyunca oruç tutan katılımcıların günlük adım sayılarının azaldığı rapor edilmiştir. Üç aylık adım sayılarını ölçmek için pedometre cihazının kullanıldığı bu çalışmada oruç tutan katılımcılar fiziksel aktivite için gün batımından veya akşamdan önceyi tercih ederken oruç tutmayanlar ise sabahın erken saatlerini tercih etmişlerdir (Farooq vd., 2021). Tip 2 DM’li 36 katılımcının katıldığı bir çalışmada ise Ramazan döneminde katılımcıların fiziksel aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir (Alghamdi vd., 2020). Ülkemizde 33 sağlıklı erkek üzerinde yapılan bir çalışmada Ramazan orucu öncesi, Ramazan orucunun ilk ve son haftasında katılımcıların beslenme ve fiziksel aktiviteleri kaydedilmiştir. Buna göre Ramazan orucunun son haftası Ramazan öncesine göre toplam enerji karbonhidrat ve protein alımı anlamlı düzeyde azalırken, katılımcıların sıvı alımı ve yağ alımında herhangi bir değişiklik olmamıştır. Katılımcıların Ramazan öncesi ve Ramazan orucunun son haftası fiziksel aktivite açısından farklılık gözlenmezken, Ramazan orucunun ilk haftası fiziksel aktivitenin düştüğü rapor edilmiştir (Kocaaga vd., 2019). Mevcut çalışmada ise sadece açlığın mikrobiyota ve FABP4 üzerine etkinliği değerlendirilmek istendiğinden katılımcıların var olan beslenme alışkanlıkları ve fiziksel

aktivitelerinin korunması istenmiş ve bu bağlamda katılımcıların Ramazan öncesi ve Ramazan ayı boyunca beslenme ve fiziksel aktivitelerinde bir farklılık olmamıştır. Bazı besin öğelerinde farklılık olması muhtemelen besin tüketim kaydı alınan zamanda yenilen spesifik birkaç besinden (ciğer, kavurma, süt vb.) kaynaklanmıştır.

5.2. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Aralıklı oruç uygulayan bireylerin vücut ağırlığı ve BKİ gibi birtakım antropometrik ölçümlerinde değişiklikler gözlenebilmektedir. Obez erişkinlerde zaman kısıtlı beslenmenin vücut ağırlığı ve metabolik risk faktörleri üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada kontrollere kıyasla deney grubunda vücut ağırlığı, enerji alımı ve sistolik kan basıncında azalma gözlenirken; yağ kütlesi, yağsız kütle, visseral yağ kütlesi, diastolik kan basıncı, LDL-C, HDL-C, TG, açlık glikozu, açlık insülini, HOMA-IR ve homosistein düzeyinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Gabel vd., 2018). Başka bir çalışmada 14 kadın ve 31 erkeğin dahil edildiği aralıklı oruç uygulamasının fazla kilolu ve obezlerde BKİ'yi azalttığı, normal bireylerde değişiklik yapmadığı ve zayıf kadınlarda ağırlık artışı sağladığı rapor edilmiştir. Aralıklı oruç uygulamalarının vücut ağırlığını azalttığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir, ancak vücut ağırlığını normalleştirdiği ilk kez bu çalışmada rapor edilmiştir (Khan vd., 2022). Yeoh vd. (2015) 29 gönüllü üzerinde yaptıkları bir çalışmada katılımcıların rutin diyet ve fiziksel aktivitesine rağmen aralıklı oruçla birlikte ağırlık kaybı yaşadıkları ve lipid profillerinin iyileştiğini gözlemlemişlerdir. Bir meta analizde ise Ramazan orucu ile yaşanan ağırlık kaybının kalıcı olmadığı kısa sürede katılımcıların eski vücut ağırlığına döndüğü rapor edilmiştir (Sadeghirad vd., 2014). Suudi Arabistan'da 115 yetişkinin dahil edildiği bir çalışmada katılımcıların Ramazan ayı boyunca Ramazan öncesine göre daha fazla enerji ve karbonhidrat almalarına karşılık vücut ağırlık kaybı olduğu gözlenmiştir (Alzhrani vd., 2022). Mevcut çalışmada ise katılımcıların oruç öncesi ve oruç dönemi benzer beslenme ve fiziksel aktivite değerlerine rağmen ağırlık kaybı yaşadığı; BKİ, bel çevresi ve kalça çevresinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş gerçekleşmiştir ($p<0,01$). Bu durum obezite ve obeziteye bağlı gelişen hastalıklar için önemli bir koruyuculuk gösterebilir.

5.3. Bireylerin Biyokimyasal ve FABP4 Bulgularının Değerlendirilmesi

Aralıklı oruç uygulayan bireylerin serum HDL-C, LDL-C, Total-C, TG, ALT, AST ve GGT gibi birtakım biyokimyasal parametrelerinde değişiklikler gözlenebilmektedir. Mohammadzadeh vd. (2021) yaptıkları çalışmada Ramazan orucunun BKİ, LDL-C, HDL-C, LDL/HDL oranı ve Total-C’de istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş ($p<0,05$); açlık kan şekeri ve TG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş ($p>0,05$) oluşturduğu gözlenmiştir. Başka bir çalışmada aralıklı orucun HDL-C arttırdığı, Total-C, TG, LDL ve VLDL düzeylerini düşürdüğü rapor edilmiştir (Khan vd., 2022). Mindikoglu vd. (2020) yaptıkları çalışmada 14 sağlıklı katılımcının 30 günlük zaman kısıtlı beslenme ile antikanser, sirkadiyen ritm, DNA onarımı, insülin duyarlılığı, hücre iskeletinin yeniden şekillenmesi, bağışıklık sistemi, bilişsel işlev, glikoz ve lipid metabolizması ile ilgili serum proteomlarında artış gözlemlemiş bu durum oruç tutmanın kanser, metabolik sendrom, çeşitli bilişsel ve nöropsikiyatrik hastalıklarda koruyucu ya da tedavi edici olabileceğini vurgulamışlardır. Mevcut çalışmanın sonuçlarına göre de oruç sonrası TG seviyelerinin düşmesi buna karşılık HDL-C seviyelerinin artması orucun kardiyovasküler hastalıklar gibi hastalıklar için önemli bir koruyucu etkinlik gösterebileceği söylenebilir.

Wilson vd. (2020) çalışmasında aralıklı oruç ve yüksek yoğunluklu egzersiz uygulanan erkek farelerden alınan yağ dokusunun FABP4 ekspresyonunun diğer gruplara göre arttığını göstermişlerdir. Bunun nedeni olarak ağırlık kaybıyla birlikte depolanmış yağın mobilizasyonuna lipolitik enzimlerin aracılık edebileceği gösterilmektedir. Çünkü sitoplazmik FABP4’ün hormon duyarlı lipazın hidrolitik aktivitesini arttırarak, lipolitik kompleks oluşturabileceği rapor edilmiştir (Carmen ve Víctor, 2006; Shen vd., 2001). Buna göre adipoz dokuda egzersiz sonrası artan FABP4 ekspresyonu, bu dokunun morfolitik parametrelerinde iyileşme olduğunu düşündürmektedir.

Prentice vd. (2021) çalışmasında Tip 1 DM’li kohort grubunda FABP4 seviyelerinin ortalamasının $16,7\pm11,9$ ng/ml; sağlıklı kontrol grubunda ise $14,2\pm7,6$ ng/ml olduğunu rapor etmişlerdir. Tip 2 DM’li hastalarda FABP4’ün retinopati tanısı için kullanılabilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada ise diyabetik olmayan retinopati grubunda serum FABP4 ortalaması $45,5$ µg/L; proliferatif diyabetik retinopati hastaların

serum FABP4 ortalaması 66,9 µg/L olduğu gösterilmiştir. Bu durum araştırmacılar tarafından FABP4'ün diyabetik retinopati tanısı için serum biyobelirteç olarak kullanılabileceği savunulmuştur (Huang vd., 2022). Mevcut çalışmada ise hem oruç öncesi hem de oruç sonrası değerler belirtilen çalışmalardaki değerlerden oldukça düşüktür. Bu durum katılımcıların herhangi bir sağlık sorunu olmayan sağlıklı bireylerden oluşması ile ilgili olabilir.

Aralıklı oruç ve FABP4'ün ilişkilendirildiği literatürdeki tek çalışma olması itibarıyla önem arz eden bu çalışmadan farklı olarak mevcut çalışmada Ramazan öncesine göre Ramazan ayı boyunca katılımcıların fiziksel aktivite ve enerji alımlarında değişiklik olmadan ortalama 2,3±0,99 kg ağırlık kaybettikleri gözlenmiştir. FABP4'ün vücut yağı ile korelasyon gösterdiği göz önüne alındığında Ramazan sonrası FABP4 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşüş göstermesi literatür ile uyumaktadır.

5.4. Bireylerin Bağırsak Mikrobiyotasının Değerlendirilmesi

5.4.1. 5:2 Diyetinin Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisinin Değerlendirilmesi

Aralıklı oruç uygulayan bireylerin bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler gözlenebilmektedir. Fazla kilolu ve obez bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada (n=20) katılımcılar 6:1 (IF1-P) ve 5:2 (IF2-P) oruç günlerine tabi tutuldular. Dört haftalık müdahalenin ardından her iki grupta alfa çeşitlilikte anlamlı bir değişiklik gözlenmezken iki grup beta çeşitlilikte önemli değişiklik kaydetmiştir IF1-P grubu *Ruminococcaceae*, *Incertae*, *Sedis* ve *Eubacterium fissicatena* bolluğunda önemli bir artış olurken IF2-P grubu *Ruminococcaceae*, *Incertae*, *Sedis* bolluğunda önemli bir artış ve *Eubacterium ventriosum* bolluğunda önemli bir azalma yaşanmıştır (Mohr vd., 2022). 30-50 yaş aralığında 39 metabolik sendromlu hastanın (21 hasta 5:2 diyet grubu; 18 kişi kontrol grubu) dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada orucun sekiz haftalık uygulamasından sonra yağ kütlesi, oksidatif stres parametreleri, inflamatuvar sitokinler ve lipopolisakkaritlerde azalma; vazodilatör parametreler, KZYA ve mikrobiyal çeşitlilikte iyileşme olduğu gösterilmiştir (Guo vd., 2021). Yaşları 18-55 arasında değişen ve 27-45 kg/m² BKİ aralığına sahip 55 katılımcıya aralıklı oruç (n=33) ve enerji kısıtlamalı (n=22) diyet müdahalesi uygulandığı 12 haftalık randomize kontrollü bir çalışmada her iki grupta *Subdoligranulum*, *Collinsella nispi* bollukta azalırken *Parabacteroides*, *Alistipes* ve *Bacteroides* artmıştır. Her iki grupta genel olarak alfa ve beta çeşitlilik

metrikslerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken; *Akkermansia* oruç grubunda artmış enerji kısıtlamasının yapıldığı grupta ise değişiklik göstermemiştir (Stanislawski vd., 2021).

5.4.2. Zaman Kısıtlı Beslenmenin Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisinin Değerlendirilmesi

Zaman kısıtlı beslenmenin *Lachnospiraceae*, *Parasutterella* ve *Romboutsia* gibi KZYA üreten bakteriler ile *Christensenellaceae* ve *Escherichia* gibi bakterilerin arttığına işaret edilmiştir. Ek olarak oruç grubunda *Fusicatenibacter* ve diyastolik kan basıncı, *Lachnospiraceae* ve serum trigliserit, *Oscillospiraceae* ve HbA1c arasında; kontrol grubunda ise *Paraprevotella* ve serum trigliseritleri arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Aynı çalışmada mikrobiyotadaki değişiklikler ile diyet veya antropometrik değişkenler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum mikrobiyotadaki değişikliklerin öğün zamanlaması ile ilgili olduğunu düşündürmekte ve oruç uygulamalarının etkinliği üzerinde daha fazla çalışma yapmaya ihtiyaç duymaktadır (Ferrocino vd., 2022). Obez olmayan sağlıklı bireyler üzerinde yapılan başka bir çalışmada kontrol grubun kıyasla oruç tutan bireylerde mikrobiyal çeşitliliğin arttığı rapor edilmiştir (Xie vd., 2022). Obez erişkinlerde zaman kısıtlı beslenmenin bağırsak mikrobiyomu üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada 12 haftalık uygulamadan sonra katılımcıların vücut ağırlığında ortalama 2±1 kg azalma olurken *Firmicutes*, *Bacteroidetes* veya diğer filumların bolluğunda önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir (Gabel vd., 2020). Oldukça detaylı yapılan başka bir çalışmada aralıklı oruç antiinflamatuvar etkinlik gösteren *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* bakterilerde artış patojenik bakterilerde ise azalma sağlamıştır. Çalışmada oruçla birlikte normal vücut ağırlığına sahip erkeklerde *Proteobacteria* oranı azalırken *Firmicutes* ve *Actinobacteria* oranlarında artış; zayıf erkeklerde *Firmicutes* azalırken *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroides* ve *Verrucomirobia* bakterilerinde artış; zayıf kadınlarda *Firmicutes* ve *Bacteroides* azalırken *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* bakterilerinde artış; fazla kilolu ve obez kadınlarda oruç öncesi yüksek *Firmicutes* düşük *Proteobacteria* karşılık oruç sonrası *Proteobacteria* artış ve *Firmicutes* ve *Bacteroides*'lerde azalış; normal vücut ağırlığına sahip kadınlarda ise filum düzeyinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu çalışmada önemli bir bulgu da normal vücut ağırlığına sahip erkek grubunda insanlarda enfeksiyona neden olan *Pseudomonas triavilis* cinslerinde oruç sonunda ciddi bir düşüş

olduğu; İBS'nin önlenmesi ve tedavisinde kullanılan *Collinsella aerofaciens* türünün oruç öncesinde tespit edilememesine karşılık oruç sonrası toplam bakteri popülasyonunun %2'sini oluşturmuş olmasıdır (Khan vd., 2022). 15 zaman kısıtlı ve 15 normal beslenen 30 sağlıklı erkeğin dahil edildiği 25 günlük randomize kontrollü bir çalışmada zaman kısıtlı beslenen grupta *Prevotella_9*, *Faecalibacterium* ve *Dialister* en bol bulunan türler olurken; normal beslenenlerde *Prevotella_7*, *Alloprevotella* ve *Prevotella_2*'nin daha az olduğu gözlenmiştir. Ayrıca çoklu doymamış yağ asitleri ve D vitamininin *Firmicutes* ile pozitif; iyot, E vitamini, magnezyum ve karbonhidrat alımı ise mikrobiyal çeşitlilikle negatif korelasyon göstermiştir (Zeb¹ vd., 2020). Zaman kısıtlı (n=56) ve normal beslenen (n=24) sağlıklı erkekler üzerinde yapılan 25 günlük randomize kontrollü bir çalışmada oruç grubunda *Prevotellaceae* ve *Bacteroidetes* daha yüksek iken diğer grupta *Escherichia*, *Shigella* ve *Peptostreptococcus* cins seviyeleri bol miktarda bulunmuştur. İnsan sağlığı için genel olarak faydalı kabul edilen *Bacteroidetes* filumuna ait *Bacteroidia* ile LDL-C ve TG arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca zaman kısıtlı beslenmenin serum lipid ve karaciğer profilini iyileştirdiğini, bağırsak mikrobiyom zenginliği ile pozitif ilişkili olan sirtuin 1'in aktivasyonu ile sirkadiyen gen ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Zeb² vd., 2020).

5.4.3. Ramazan Orucunun Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisinin Değerlendirilmesi

Ülkemizde 29 günlük Ramazan orucunun bağırsak mikrobiyota kompozisyonu üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda Ramazan sonrası mikrobiyal yapının değiştiği *Butyricicoccus*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Allobaculum*, *Eubacterium*, *Dialister* ve *Erysipelotrichi* cinsi bakterilerin Ramazan orucundan sonra önemli ölçüde arttığı (Ozkul vd., 2020), bir diğer çalışmada ise *Akkermansia muciniphila* ve *Bacteroides fragilis* mikroorganizmalarında artış gözlemlenirken açlık glikoz ve Total-C'de düşüş yaşandığı (Özkul vd., 2019) rapor edilmiştir. Beş erkek ve yedi kadının dahil edildiği bir çalışmada Ramazan orucu sonrası *Firmicutes* filumuna ait yedi cinsin (*Blautia*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Faecalicatena*, *Fusicatenibacter*, *Lachnoclostridium* ve *Mediterraneibacter*) bolluğunda önemli bir düşüş, *Proteobacteria* filumuna ait iki cinsin (*Escherichia* ve *Shigella*) bolluğunda ise anlamlı derecede artış gözlenmiştir (Saglam vd., 2023).

Ülkemiz dışında Mindikoglu vd. (2020) tarafından yapılan 30 günlük zaman kısıtlı beslenmenin bağırsak mikrobiyotasında alfa çeşitliliği artırmasına karşılık alfa ve beta çeşitlilikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Obez olmayan sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada Ramazan orucu sonrası bütirik asit üreten *Lachnospiraceae* ailesinde bir artış görülmüştür. *Lachnospiraceae* ailesi tarafından üretilen bütirat, nörotransmitter salgılamasında görev almakla birlikte bağırsak beyin eksenini boyunca etkinlik göstererek kanser, İBH, atopi ve kardiyorespiratuarda iyileşme sağlayarak genel sağlığı desteklemektedir. Ancak bağırsak mikrobiyota kompozisyonu Ramazan orucundan sonra kısa bir süre içerisinde eski haline geri dönmüştür (Su vd., 2021). Ramazan orucunun iki farklı etnik grup olan Çin ve Pakistanlı bireyler üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada oruç öncesi Pakistanlı grupta *Firmicutes* ve *Actinobacteria* baskın iken oruç sonrası *Firmicutes*'te azalış, *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria*'da artış gözlenmiştir. Çinli grupta oruç öncesi *Bacteroidetes* baskın iken oruç sonrası *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria*'da artış olmuştur (Ali vd., 2021). Mohammadzadeh vd. (2021) tarafından yapılan 30 sağlıklı katılımcının içinde yer aldığı başka bir çalışmada Ramazan orucu sonrası bütiratin serum düzeyleri ve *Bacteroides*'in her iki cinsiyette *Firmicutes*'in ise yalnızca kadınlarda önemli ölçüde arttığı rapor edilmiştir.

Mevcut çalışmada ise oruç sonrası *Firmicutes* filumu, *Clostridia* sınıfı, *Clostridiales* takımı ve *Ruminococcaceae* ailesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş; *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria* filumları, *Bacteroidia*, *Alphaproteobacteria* ve *Erysipelotrichi* sınıfları, *Bacteroidales*, *Erysipelotrichales* ve *Actinomycetales* takımlarında, *Erysipelotrichaceae* ailesinde ve *Prevotella* cinsinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0,05$). Ayrıca F/B oranı oruç öncesi 12,01 iken oruç sonrası 3,93'e düşmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Yüksek *Firmicutes* ve F/B oranı ile düşük *Bacteroidetes* oranları daha önceki çalışmalarda obezite ile ilişkilendirilmiştir (Haro vd., 2016; Koliada vd., 2017). *Firmicutes* filumuna ait bakteriler besinlerle alınan ve sindirilemeyen polisakkaritlerin fermentasyonunda etkilidir. *Firmicutes*'lerin yaklaşık %20 oranında artış göstermesi ve *Bacteroidetes*'lerde aynı oranda azalışın besinlerle 150 kkal/gün daha fazla enerji sağladığı rapor edilmiştir (Jumpertz vd., 2011). Mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliklerin obezitenin bir sonucu mu yoksa nedeni mi olduğu tam olarak

anlaşılamamış olsa da çalışmada vücut ağırlık kaybı ile *Firmicutes* ve F/B oranındaki düşüş literatür bilgisi ile uyushmaktadır. *Firmicutes* filumunun ait *Clostridia* sınıfı ve bu sınıfın bir takımı olan *Clostridiales* takımı oruç sonrası azalmıştır. *Clostridia* sınıfına ait bazı bakteri türleri sindirilemeyen karbonhidratların fermentasyonundan sorumludur ve KZYA üretirken bazı türleri de patojen olabilmektedir (Allaart vd., 2013). Ancak mevcut çalışmada bu sınıfa ait cins veya tür düzeyinde bakterilerde anlamlı düzeyde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Mohr vd. (2022) çalışmalarının aksine mevcut çalışmada Ramazan orucu sonrası *Ruminococcaceae* ailesinde bir düşüş gözlenmiştir. *Ruminococcaceae* ailesi genel olarak bütirat ve KZYA'leri üretmekle bağırsak sağlığını destekler. Bu ailenin inflamatuvar bağırsak hastalığında azaldığı (Alam vd. 2020) ve Alzheimer's ve Parkinson hastalığına karşı koruyucu olduğu (Hang vd., 2022) bilinmektedir.

Bacteroidetes filumuna ait *Bacteroidia* sınıfı, bu sınıfa ait *Bacteroidales* takımı ve bu takımın bir alt üyesi olan *Prevotella* cinsinin arttığı görülmektedir. *Bacteroidetes* filumuna ait bakteriler de karbonhidratların sindiriminden sorumlu bakterilerdir ve bazı alt türlerinin patojen olduğu bilinmektedir (Sears vd., 2014). Ancak bulgularımız *Prevotella* dışında diğer *Bacteroidetes* filumuna ait cinslerde anlamlı değişiklik göstermemiştir.

Firmicutes filumuna ait *Erysipelotrichaceae* ailesi, *Proteobacteria* filumuna ait *Alphaproteobacteria* sınıfı ve *Actinobacteria* filumuna ait *Actinomycetales* takımında oruç sonrası artış gözlenmiştir. Bu bakterilerin klinik önemi hakkında yeterli insan çalışması bulunmamakla birlikte mevcut çalışmada oruç gibi açlık durumlarında artış olduğu görülmüştür.

Ferrocino vd. (2022) yaptığı çalışmaya benzer olarak mevcut çalışmada mikrobiyotadaki değişiklikler ile antropometrik ölçümler, besin ögesi alımı ve kan parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmaması mikrobiyotadaki değişikliklerin öğün zamanlaması ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.

Sistemik derlemeler aralıklı orucun mikrobiyal çeşitliliği ve bolluğu artırarak bağırsak sağlığı ve bağışıklık fonksiyonlarını iyileştirmesinin yanı sıra vücut yağının azaltılması ve insülin duyarlılığının artırılması gibi metabolik durumun iyileştirilmesi için

etkinlik sağlayabileceğini öne sürmektedir (Llewellyn-Waters ve Abdullah, 2021; Pinto vd., 2022). Başka bir sistematik derlemede ise çalışma tasarımı ve sonuçlarının heterojenliğine dikkat çekilmiş buna rağmen oruç programlarının bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde etkileyerek bağırsak disbiyozunun altında yatan patolojik durumlar için yarar sağlayabileceği ifade edilmiştir (Pérez-Gerdel vd., 2023).

5.4.4. Aralıklı Oruca Benzer Olarak Bariatrik Cerrahi Uygulamalarının Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisinin Değerlendirilmesi

Bariatrik cerrahi uygulamaları obezite tedavisinde davranış değişikliği, tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivite ve medikal tedavinin sonuç vermediği durumlarda başvurulacak cerrahi yöntemlerdir. Bariatrik cerrahi sonrası bireylerin anatomik değişikliklere eşlik eden hormon ve enzim salgılaması ve mide pH'ına ek olarak bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler gözlemlenir (Ulker ve Yıldırım, 2019). Bu değişimlerin olası nedenleri arasında besin seçimi, besin alımının önemli derecede düşürülmesi ve besin malabsorbsiyonu gelmektedir (Peat vd., 2015). Ek olarak perioperatif dönemde antibiyotik kullanımı, postoperatif dönemde prebiyotik, probiyotik ve simbiyotik kullanımı ve bunlar dışında kullanılan ilaçlar da bariatrik cerrahiye bağlı bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu değiştirebilecek faktörlerdir (Gutiérrez-Repiso vd., 2021).

Tip 2 DM'li ve gastrik bypass geçiren hastaların operasyon öncesine göre operasyondan 3 ay sonra *Veillonella*, *Streptococcus*, *Gemella*, *Oribacterium*, *Atopobium*, *Leptotrichia*, *Neisseria*, *Lactobacillales* ve *Pasteurellaceae*'de artışa karşılık *Faecalibacterium*'da azalış; 12 ay sonra ise *Veillonella* ve *Streptococcus*'da artışa karşılık *Flavonifractor*, *Blautia* ve *Butyricicoccus*'da azalış rapor edilmiştir. Aynı çalışmada operasyon sonrası mikrobiyal çeşitlilikte artış ve F/B oranında azalış olduğu gösterilmiştir (Al Assal vd., 2020). Laparoskopik tüp mide ve gastrik bypass olmak üzere iki farklı bariatrik cerrahi yönteminin bağırsak mikrobiyotasına etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada laparoskopik tüp mide ameliyatı geçirenlerin operasyon sonrasında *Patescibacteria*, *Aeromonas*, *Aggregatibacter*, *Akkermansia*, *Gemella*, *Granulicatella*, *Haemophilus*, *Lachnospiraceae*, *Rothia*, *Ruminococcaceae*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Alistipes*, *Anaerotruncus*, *Butyricimonas*, *Desulfovibrio*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcaceae* ve *Saccharimonodaceae*'de artışa karşılık *Erysipelotrichaceae*, *Allisonella* ve *Coprococcus*'da azalış; gastrik bypass geçirenlerin ise operasyon sonrası

Aeromonas, *Aggregatibacter*, *Akkermansia*, *Gemella*, *Granulicatella*, *Haemophilus*, *Lachnospiraceae*, *Rothia*, *Ruminococcaceae*, *Streptococcus*, *Anaeroglobus*, *Erysipelatoclostridium*, *Klebsiella*, *Lachnospiraceae*, *Veillonella* ve *Victivallis*'ta artışa karşılık *Bacteroidetes* ve *Erysipelotrichaceae*'da azalış rapor edilmiştir. Ayrıca her iki grupta da operasyon sonrası bağırsak mikrobiyota zenginliğinde artış gözlenmiştir (Chen vd., 2020). Tip 2 DM'li 22 gastrik bypass ve 22 tüp mide ameliyatı geçiren 44 hastanın incelendiği bir çalışmada operasyondan bir yıl sonra gastrik bypass geçirenlerde *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Veillonellaceae*, *Streptococcaceae*, *Pasteurellaceae*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Haemophilus*, *Eubacterium rectale*, *Veillonella* ve *Haemophilus parainfluenzae*'de artışa karşılık *Clostridiaceae*, *Oscillospiraceae*, *Blautia*, *Clostridium*, *Oscillibacter*, *Ruminococcus torques*, *Oscillibacter* ve *Bacteroides vulgatus*'ta azalış; tüp mide ameliyatı geçirenlerde *Bacteroidetes*, *Barnesiella*, *Ruminococcus*, *Bacteroides Stercoris*, *Barnesiella intestinihominis*, *Parabacteroides merdae*, *Ruminococcus bromii* ve *Eubacterium rectale*'de artışa karşılık *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Escherichia coli*, *Parabacteroides* ve *Escherichia*'da azalış gözlenmiştir. Operasyondan sonraki bir yıl içinde enerji ve besin ögesi alımları benzer olmasına rağmen gastrik bypass geçirenlerde ağırlık kaybı ve diyabette remisyon yüzdesi tüp mide ameliyatı geçirenlerden yüksek olmuştur. Genel olarak gastrik bypass geçirenlerde *Firmicutes* ve *Proteobacteria* bolluğu dikkat çekerken tüp mide ameliyatı geçirenlerde *Bacteroidetes* bolluğu dikkat çekmiştir. Ayrıca ameliyattan sonra *Lachnospiraceae* ve *Roseburia* türleri Tip 2 DM remisyonuna ulaşanlarda daha fazla bulunmuştur (Davies vd., 2020).

Bariatrik cerrahi uygulamalarının bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerinin değerlendirildiği yakın tarihli bir incelemede farklı cerrahi prosedürlerinin farklı sonuçlar doğursa da genel olarak operasyon sonrası alfa ve beta çeşitlilikte artış olduğu ve *Proteobacteria*'ların arttığı konusunda ortak sonuçlar sunulmuştur. Çalışmaların çoğunluğu bariatrik cerrahi geçirenlerde operasyon sonrası proinflatuar özelliği olan *Proteobacteria*'ların ve özellikle *Alphaproteobacteria* sınıfının arttığını rapor edilmiştir. Bu durum muhtemelen bariatrik cerrahi sonrası mide asidi salgısının azalması nedeniyle pH'nın değişmesi ve oksijen mevcudiyetini artırarak *Haemophilus* gibi *Proteobacteria* filumuna ait fakültatif anaerobların yayılmasını kolaylaştırmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının yeni ortama uyumu nedeniyle sindirilemeyen karbonhidratların

fermantasyonundan asetat üreten *Blautia* ve *Bifidobacterium* gibi anaeroblarda bir azalma meydana geldiği görülmektedir. Genel olarak bariatrik cerrahi geçirenlerde metabolik iyileşmeye katkıda bulabilecek bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda değişiklikler olsa da yayınlanan çalışmalarda küçük örneklem sayısı, mikrobiyota analizinde kullanılan farklı metodoloji, farklı takip süreleri ve Tip 2 DM gibi karıştırıcı faktörlerin varlığı bariatrik cerrahi sonrası metabolik durumun iyileşmesinde bağırsak mikrobiyota değişikliklerinin rolünü tam olarak anlamayı zorlaştırmaktadır (Gutiérrez-Repiso vd., 2021).

Bariatrik cerrahi uygulamaları hastaların belirli bir süre besin alımında sınırlama olması açısından aralıklı oruç uygulamaları ile benzerlik gösterebilir. Ancak aralıklı oruç uygulamalarında olduğu gibi bariatrik cerrahi uygulamaları ile ilgili çalışmalarda da örneklem sayısının sınırlı olması, perioperatif dönemde antibiyotik; postoperatif dönemde prebiyotik, probiyotik ve simbiyotik kullanımı, katılımcıların beslenme, fiziksel aktivite ve yaşam tarzındaki değişiklikler ve çalışmalarda metodolojik farklılıklar nedeniyle oldukça heterojen sonuçlar sunmakta ve bununla ilgili daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

BÖLÜM 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Erkek bireylerin dahil edildiği ve 29 günlük Ramazan orucu ile yapılan mevcut çalışma kapsamında oruç öncesi, dönemi ve sonrası elde edilen bulgular aşağıda özetlenmiştir.

- Katılımcıların oruç öncesi ve oruç dönemi enerji ve besin ögesi alımı, besin tüketim kaydı alınan zamanlarda yenilen birkaç spesifik besinden dolayı (ciğer, kavurma, süt vb.) küçük farklılıklar olsa da genel olarak benzerlik göstermiştir.
- Katılımcıların oruç öncesi ve oruç dönemi fiziksel aktiviteleri benzerlik göstermiştir.
- Katılımcılar oruç sonunda ortalama $2,3 \pm 0,99$ kg ağırlık kaybetmişlerdir. Ayrıca BKİ, bel çevresi ve kalça çevresinde de istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir.
- Katılımcıların oruç sonunda HDL-C’de anlamlı bir artış, TG seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Serum FABP4 seviyeleri oruç sonrasında düşmüş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.
- Katılımcıların bağırsak mikrobiyotasında Ramazan sonunda alfa ve beta çeşitlilikte anlamlı bir artış görülmüştür. Ek olarak F/B oranı, *Firmicutes* filumu, *Clostridia* sınıfı, *Clostridiales* takımı ve *Ruminococcaceae* ailesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş; *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria* filumları, *Bacteroidia*, *Alphaproteobacteria* ve *Erysipelotrichi* sınıfları, *Bacteroidales*, *Erysipelotrichales* ve *Actinomycetales* takımlarında, *Erysipelotrichaceae* ailesinde ve *Prevotella* cinsinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bu bakterilerin artması ile ilgili ayrıntılı literatür bilgisi bulunmamakla birlikte mevcut çalışmada oruç gibi açlık durumlarında artış olduğu görülmüştür.
- Mikrobiyotadaki değişiklikler ile antropometrik ölçümler, besin ögesi alımı ve kan parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum mikrobiyotadaki değişikliklerin öğün zamanlaması ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.

Literatürdeki çalışmalar aralıklı oruç uygulamalarının bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar üzerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir. Ancak bununla ilgili birkaç farklı konunun da ele alınması gerekmektedir. Literatürde genel olarak aralıklı

oruç uygulamaları 5:2 diyeti, alternatif gün orucu, zaman kısıtlı beslenme ve dinî oruç şeklinde tanımlanmaktadır. Ancak dinî oruç içerisinde tanımlanan Ramazan orucunun Müslüman toplumlarda psikososyal boyutunun da bireylerin sağlığı üzerine olumlu etkilerinin olabileceği unutulmamalıdır. Bu kapsamda yapılan çalışmaların ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir.

Düşünülmesi gereken bir diğer nokta da aralıklı oruç uygulamalarının modern yaşamda uygulanabilirliğidir. Ramazan orucu Müslüman toplumlarda yılın bir aylık sürecini kapsayan ve şafaktan gün batımına kadar aç kalınan bir periyottur. Ancak erken zaman kısıtlı beslenme (06.00-15.00) ya da geç zaman kısıtlı beslenmenin (11.00-20.00) ülkemizde çalışma saatlerine (08.00-17.00) denk gelmesi bu protokole uyumu güçleştirebilir. Literatürde sınırlı sayıda çalışma yaşam tarzına bağlı bu diyetle uyumun iyi olabileceğini gösterse de ideal olarak aralıklı oruç tutma bireyin sosyal aktiviteleri, çevresi ve kendine özgü fizyolojisi ile ilgili faktörlere odaklanan toplumsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aynı zamanda aralıklı oruç yaparken dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Aralıklı orucun sağlık üzerine olası negatif etkileri başlıca hipoglisemi, baş ağrıları, halsizlik vb. sorunlardır. Literatür aralıklı oruca uyumla birlikte bu etkilerin azalabileceğini söylese de genel olarak çalışmaların birkaç hafta ile sınırlı olması bu rejimlerin uzun dönem etkileri hakkında yetersiz kalmaktadır.

Sonuç olarak literatürdeki çalışmalar aralıklı oruç uygulamalarının başta obezite olmak üzere insülin direnci, Tip 2 DM, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, leptin ve adiponektin düzeyleri için olumlu etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Mevcut çalışma Ramazan orucunun FABP4 üzerine etkinliğini araştıran ilk insan çalışması olması itibariyle önem arz etmekte ve bununla ilgili çalışmaların artırılması gerektiğine dikkat çekmektedir. Çünkü FABP4 özellikle Tip 1 DM için önemli bir risk faktörü ve hedeflenebilir bir molekül olarak görülmektedir. Aynı zamanda aralıklı oruç uygulamalarının mikrobiyota üzerine etkilerinin araştırıldığı sınırlı sayıdaki çalışmalar örneklem sayısının sınırlı olması, katılımcıların yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları ile çalışmalardaki metodoloji farklılıklarından dolayı oldukça farklı sonuçlar vermektedir. Sağlık ve hastalık durumlarına göre aralıklı oruç uygulamalarının bağırsak mikrobiyota kompozisyonu üzerine kâr/zarar etkilerini araştıran ayrıca bu uygulamaların uzun

dönemdeki etkinliğini değerlendiren büyük çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

- Accetto, T., Avguštin, G, (2015), *Polysaccharide Utilization Locus and Cazyme Genome Repertoires Reveal Diverse Ecological Adaptation of Prevotella Species*, Systematic and Applied Microbiology, 38(7), 453-461.
- Ağagündüz, D., Acar-Tek, N., Bozkurt, O, (2021), *Effect of Intermittent Fasting (18/6) on Energy Expenditure, Nutritional Status, and Body Composition in Healthy Adults*, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 7809611.
- Ahmad, S., Goel, K., Maroof, K. A., Goel, P., Arif, M., Amir, M., Abid, M, (2012), *Psycho-Social Behaviour and Health Benefits of Islamic Fasting during the Month of Ramadan*, Journal of Community Medicine & Health Education, 2(9), 1-4.
- Akanji, A. O., Mojiminiyi, O. A., Abdella, N, (2000), *Beneficial Changes in Serum Apo A-1 and its Ratio to Apo Band HDL in Stable Hyperlipidaemic Subjects After Ramadan Fasting in Kuwait*, European Journal of Clinical Nutrition, 54, 508-513.
- Alam, M. T., Amos, G. C., Murphy, A. R., Murch, S., Wellington, E. M., Arasaradnam, R. P, (2020), *Microbial Imbalance in Inflammatory Bowel Disease Patients at Different Taxonomic Levels*, Gut Pathogens, 12(1), 1-8.
- Al Assal, K., Prifti, E., Belda, E., Sala, P., Clément, K., Dao, M. C. vd. (2020), *Gut Microbiota Profile of Obese Diabetic Women Submitted to Roux-en-Y Gastric Bypass and Its Association with Food Intake and Postoperative Diabetes Remission*, Nutrients, 12(2), 278.
- Al-Hashel, J. Y., Abokalawa, F., Toma, R., Algubari, A., Ahmed, S. F, (2021), *Worsening of Migraine Headache with Fasting Ramadan*, Clinical Neurology and Neurosurgery, 209, 106899.
- Alghafli, Z., Hatch, T. G., Rose, A. H., Abo-Zena, M. M., Marks, L. D., Dollahite, D. C, (2019), *A Qualitative Study of Ramadan: A Month of Fasting, Family, and Faith*, Religions, 10(2), 123.
- Alghamdi, A. S., Alghamdi, K. A., Jenkins, R. O., Alghamdi, M. N., Haris, P. I. (2020), *Impact of Ramadan on Physical Activity and Sleeping Patterns in Individuals with*

- Type 2 Diabetes: The First Study Using Fitbit Device*. Diabetes Therapy, 11, 1331-1346.
- Ali, I., Liu, K., Long, D., Faisal, S., Hilal, M. G., Ali, I., Huang, X., Long, R, (2021), *Ramadan Fasting Leads to Shifts in Human Gut Microbiota Structured by Dietary Composition*, Frontiers in Microbiology, 12, 642999.
- Allaart, J. G., van Asten, A. J., Gröne, A, (2013), *Predisposing Factors and Prevention of Clostridium Perfringens-Associated Enteritis*, Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, 36(5), 449-464.
- Alzhrani, A., Alhussain, M. H., BaHammam, A. S, (2022), *Changes in Dietary Intake, Chronotype and Sleep Pattern upon Ramadan Among Healthy Adults in Jeddah, Saudi Arabia: A Prospective Study*, Frontiers in Nutrition, 9, 966861.
- Anderson, J. R., Carroll, I., Azcarate-Peril, M. A., Rochette, A. D., Heinberg, L. J., Peat, C., Steffen, K., Manderino, L. M., Mitchell, J., Gunstad, J, (2017), *A Preliminary Examination of Gut Microbiota, Sleep, and Cognitive Flexibility in Healthy Older Adults*, Sleep Medicine, 38, 104-107.
- Anton, S. D., Moehl, K., Donahoo, W. T., Marosi, K., Lee, S. A., Mainous III, A. G., Leeuwenburgh, C., Mattson, M. P, (2018), *Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting*, Obesity, 26(2), 254-268.
- Antunes, F., Erustes, A. G., Costa, A. J., Nascimento, A. C., Bincoletto, C., Ureshino, R. P., Silva Pereira, G. J., Smaili, S. S, (2018), *Autophagy and Intermittent Fasting: The Connection for Cancer Therapy?*, Clinics, 73, e814s.
- Ashwell, M., Clarke, G, (2009), *Obesity Risk: Importance of the Waist-to-Height Ratio*, Nursing Standard (through 2013), 23(41), 49-54.
- Atarashi, K., Tanoue, T., Shima, T., Imaoka, A., Kuwahara, T., Momose, Y., Cheng, G., Yamasaki, S., Saito, T., Ohba, Y., Taniguchi, T., Takeda, K., Hori, S., Ivanov, I. I., Umesaki, Y., Itoh, K., Honda, K, (2011), *Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous Clostridium Species*, Science, 331(6015), 337-341.
- Aybak, M., Turkoglu, A., Sermet, A., Denli, O, (1996), *Effect of Ramadan Fasting on Platelet Aggregation in Healthy Male Subjects*, European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology, 73, 552-556.

- BaHammam, A. S., Alaseem, A. M., Alzakri, A. A., Sharif, M. M, (2013), *The Effects of Ramadan Fasting on Sleep Patterns and Daytime Sleepiness: An Objective Assessment*, Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences, 18(2), 127.
- Baser, G., Cengiz, H., Uyar, M., Seker Un, E. (2016, September), *Diurnal Alterations of Refraction, Anterior Segment Biometrics, and Intraocular Pressure in Long-Time Dehydration due to Religious Fasting*, Seminars in Ophthalmology, 31(5), 499-504.
- Bastani, A., Azadmanesh, F., Ghorishi, S. M., Abdoljabary, M., Bahrami, Z., Heidari, M. H, (2013), *Assessment of Malondialdehyde, 8-iso Prostaglandin F2 α , 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine Factors and Protein Carbonyl Groups as Markers of Oxidative Stress in the Fasting Individuals in Tehran*, Journal of Applied Environmental and Biological Sciences, 3(8), 37-41.
- Baysal, A, (2022). *“Beslenme”*, Hatiboğlu Yayıncılık, Ankara.
- Baysal, A., Aksoy, M., Besler, H.T., Bozkurt, N., Keçecioglu, S., Mercanlıgil, S.M., Merdol, T.K., Pekcan, G., Yıldız, E, (2022), *“Diyet el kitabı”*, Hatiboğlu Yayıncılık, Ankara.
- Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., Semenkovich, C. F., Gordon, J, (2004), *The Gut Microbiota as an Environmental Factor that Regulates Fat Storage*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101(44), 15718-15723.
- Bener, A., Azhar, A., Bessisso, M, (2007), *Do Fasting and Life Style Eating Habits in Ramadan Affect Headache?*, Nutrition & Food Science, 37(6), 427-433.
- Beslenme Bilgi Sistemi - BeBiS, Versiyon 9; 2023, İstanbul.
- Bianchi, G., Martella, R., Ravera, S., Marini, C., Capitanio, S., Orengo, A., Emionite, L., Lavarello, C., Amaro, A., Petretto, A., Pfeffer, U., Sambuceti, G., Pistoia, V., Raffaghello, L., Longo, V. D, (2015), *Fasting Induces Anti-Warburg Effect that Increases Respiration but Reduces ATP-Synthesis to Promote Apoptosis in Colon Cancer Models*, Oncotarget, 6(14), 11806-11819.

- Bie, B., Wu, J., Foss, J. F., Naguib, M, (2018), *An Overview of the Cannabinoid Type 2 (CB2) Receptor System and its Therapeutic Potential*, Current Opinion in Anaesthesiology, 31(4), 407-414.
- Blum, H. E, (2017), *The Human Microbiome*, Advances in Medical Sciences, 62(2), 414-420.
- Bolyen, E., Rideout, J. R., Dillon, M. R., Bokulich, N. A., Abnet, C. C., Al-Ghalith, G. A. vd. (2019), *Reproducible, Interactive, Scalable and Extensible Microbiome Data Science Using QIIME 2*, Nature Biotechnology, 37(8), 852-857.
- Bowen, K. J., Sullivan, V. K., Kris-Etherton, P. M., Petersen, K. S, (2018), *Nutrition and Cardiovascular Disease-an Update*, Current Atherosclerosis Reports, 20(2), 1-11.
- Byndloss, M. X., Olsan, E. E., Rivera-Chávez, F., Tiffany, C. R., Cevallos, S. A., Lokken, K. L. vd. (2017), *Microbiota-Activated PPAR- γ Signaling Inhibits Dysbiotic Enterobacteriaceae Expansion*, Science, 357(6351), 570-575.
- Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Rosen, M. J., Han, A. W., Johnson, A. J. A., Holmes, S. P, (2016), *DADA2: High-Resolution Sample Inference from Illumina Amplicon Data*, Nature Methods, 13(7), 581-583.
- Cani, P. D, (2012), *Crosstalk between the Gut Microbiota and the Endocannabinoid System: Impact on the Gut Barrier Function and the Adipose Tissue*, Clinical Microbiology and Infection, 18, 50-53.
- Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D. vd. (2007), *Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance*, Diabetes, 56(7), 1761-1772.
- Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., Burcelin, R, (2008), *Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice*, Diabetes, 57(6), 1470-1481.
- Carmen, G. Y., Víctor, S. M, (2006), *Signalling Mechanisms Regulating Lipolysis*, Cellular Signalling, 18(4), 401-408.

- Chen, G., Zhuang, J., Cui, Q., Jiang, S., Tao, W., Chen, W. vd. (2020), *Two Bariatric Surgical Procedures Differentially Alter the Intestinal Microbiota in Obesity Patients*, *Obesity Surgery*, 30, 2345-2361.
- Claesson, M. J., Cusack, S., O'Sullivan, O., Greene-Diniz, R., de Weerd, H., Flannery, E. vd. (2011), *Composition, Variability, and Temporal Stability of the Intestinal Microbiota of the Elderly*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(supplement_1), 4586-4591.
- Clemente, J. C., Pehrsson, E. C., Blaser, M. J., Sandhu, K., Gao, Z., Wang, B. vd. (2015), *The Microbiome of Uncontacted Amerindians*, *Science Advances*, 1(3), e1500183.
- Clifton, K. K., Ma, C. X., Fontana, L., Peterson, L. L. (2021), *Intermittent Fasting in the Prevention and Treatment of Cancer*, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(6), 527-546.
- Comerford, K. B., Buchan, W., Karakas, S. E. (2014), *The Effects of Weight Loss on FABP4 and RBP4 in Obese Women with Metabolic Syndrome*, *Hormone and Metabolic Research*, 46(03), 224-231.
- Core Team, R. (2021), *R: A Language and Environment for Statistical Computing*, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <https://www.r-project.org/> , 03/05/2024.
- Correia, J.M., Santos, I., Pezarat-Correia, P., Minderico, C., V. Mendonca, G. (2020), *Effects of Intermittent Fasting on Specific Exercise Performance Outcomes: A Systematic Review Including Meta-Analysis*, *Nutrients*, 12(5), 1390.
- Cota, D., Marsicano, G., Tschöp, M., Grübler, Y., Flachskamm, C., Schubert, M. vd. (2003), *The Endogenous Cannabinoid System Affects Energy Balance via Central Orexigenic Drive and Peripheral Lipogenesis*, *The Journal of Clinical Investigation*, 112(3), 423-431.
- Dang, X., Xu, M., Liu, D., Zhou, D., Yang, W. (2020), *Assessing the Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplantation and Probiotic VSL# 3 for Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *PloS One*, 15(3), e0228846.
- Daradkeh, T. K. (1992), *Parasuicide during Ramadan in Jordan*, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86(3), 253-254.

- Davies, N., O'Sullivan, J. M., Plank, L. D., Murphy, R, (2020), *Gut Microbial Predictors of Type 2 Diabetes Remission Following Bariatric Surgery*, *Obesity Surgery*, 30(9), 3536-3548.
- de Cabo, R., Mattson, M. P, (2019), *Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease*, *New England Journal of Medicine*, 381(26), 2541-2551.
- de Groot, S., Lugtenberg, R. T., Cohen, D., Welters, M. J., Ehsan, I., Vreeswijk, M. P. vd. (2020), *Fasting Mimicking Diet as an Adjunct to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer in the Multicentre Randomized Phase 2 DIRECT Trial*, *Nature Communications*, 11(1), 3083.
- de La Serre, C. B., Ellis, C. L., Lee, J., Hartman, A. L., Rutledge, J. C., Raybould, H. E, (2010), *Propensity to High-Fat Diet-Induced Obesity in Rats is Associated with Changes in the Gut Microbiota and Gut Inflammation*, *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 299, G440-G448.
- de Toledo, F. W., Grundler, F., Bergouignan, A., Drinda, S., Michalsen, A, (2019), *Safety, Health Improvement and Well-Being during a 4 to 21-Day Fasting Period in an Observational Study Including 1422 Subjects*, *PloS One*, 14(1), e0209353.
- De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., Goncalves, D., Vinera, J., Zitoun, C., Duchampt, A., Bäckhed, F., Mithieux, G, (2014), *Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits*, *Cell*, 156(1), 84-96.
- Derrien, M., Vaughan, E. E., Plugge, C. M., de Vos, W. M, (2004), *Akkermansia Muciniphila Gen. Nov., Sp. Nov., A Human Intestinal Mucin-Degrading Bacterium*, *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 54(5), 1469-1476.
- Dewhirst, F. E., Chen, T., Izard, J., Paster, B. J., Tanner, A. C. R., Yu, W. H., Lakshmanan, A., Wade, W. G, (2010), *The Human Oral Microbiome*, *Journal of Bacteriology*, 192(19), 5002-5017.
- Di Daniele, N, (2019), *The Role of Preventive Nutrition in Chronic Non-Communicable Diseases*, *Nutrients*, 11(5), 1074.
- Di Marzo, V, (2008), *The Endocannabinoid System in Obesity and Type 2 Diabetes*, *Diabetologia*, 51(8), 1356-1367.

- Donnelly, J. E., Blair, S. N., Jakicic, J. M., Manore, M. M., Rankin, J. W., Smith, B. K, (2009), *Appropriate Physical Activity Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults*, *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 41(2), 459-471.
- Duan, B., Li, Y., Dong, K., Sun, Y., Ma, A., Yang, X, (2020), *Regulative Effect of Maternal Serum Fatty Acid-Binding Protein 4 on Insulin Resistance and the Development of Gestational Diabetes Mellitus*, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 163, 102213.
- Duncan, S. H., Lobley, G. E., Holtrop, G., Ince, J., Johnstone, A. M., Louis, P., Flint, H. J, (2008), *Human Colonic Microbiota Associated with Diet, Obesity and Weight Loss*, *International Journal of Obesity*, 32(11), 1720-1724.
- Ek, B. A., Cistola, D. P., Hamilton, J. A., Kaduce, T. L., Spector, A. A, (1997), *Fatty Acid Binding Proteins Reduce 15-Lipoxygenase-Induced Oxygenation of Linoleic Acid and Arachidonic Acid*, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, 1346(1), 75-85.
- El Ati, J., Beji, C., Danguir, J, (1995), *Increased Fat Oxidation during Ramadan Fasting in Healthy Women: An Adaptative Mechanism for Body-Weight Maintenance*, *American Journal of Clinical Nutrition*, 62(2), 302-307.
- Erdamar, H., Hacıevliyagil Kazancı, F., Gök, S, (2014), *Kanserde Biyokimyasal Değişiklikler*, *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 5(suppl 3), 430-438.
- Espelund, U., Hansen, T. K., Højlund, K., Beck-Nielsen, H., Clausen, J. T., Hansen, B. S., Ørskov, H., Lunde Jørgensen, J. O., Frystyk, J, (2005), *Fasting Unmasks a Strong Inverse Association between Ghrelin and Cortisol in Serum: Studies in Obese and Normal-Weight Subjects*, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(2), 741-746.
- Fakhoury, M., Negrulj, R., Mooranian, A., Al-Salami, H, (2014), *Inflammatory Bowel Disease: Clinical Aspects and Treatments*, *Journal of Inflammation Research*, 7, 113-120.
- Fann, D. Y. W., Ng, G. Y. Q., Poh, L., Arumugam, T. V, (2017), *Positive Effects of Intermittent Fasting in Ischemic Stroke*, *Experimental Gerontology*, 89, 93-102.

- Farooq, A., Chamari, K., Sayegh, S., El Akoum, M., Al-Mohannadi, A. S, (2021), *Ramadan Daily Intermittent Fasting Reduces Objectively Assessed Habitual Physical Activity Among Adults*, BMC Public Health, 21(1), 1-9.
- Farren, C., Naidoo, J, (1996), *Smoking Cessation Programmes Targeted at Black and Minority Ethnic Communities*, The British Journal of Cancer, 74, S78-S80.
- Ferdous, T., Jiang, L., Dinu, I., Groizeleau, J., Kozyrskyj, A. L., Greenwood, C. M., Arrieta, M. C, (2022), *The Rise to Power of the Microbiome: Power and Sample Size Calculation for Microbiome Studies*, Mucosal Immunology, 15, 1060-1070.
- Fernando, H. A., Zibellini, J., Harris, R. A., Seimon, R. V., Sainsbury, A, (2019), *Effect of Ramadan Fasting on Weight and Body Composition in Healthy Non-Athlete Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis*, Nutrients, 11(2), 478.
- Fernández, J., Redondo-Blanco, S., Gutiérrez-del-Río, I., Miguélez, E. M., Villar, C. J., Lombo, F, (2016), *Colon Microbiota Fermentation of Dietary Prebiotics Towards Short-Chain Fatty Acids and their Roles as Anti-Inflammatory and Antitumour Agents: A Review*, Journal of Functional Foods, 25, 511-522.
- Ferrier, D.R, (2019), *Lippincott görsel anlatımlı çalışma kitapları: Biyokimya*, (E. Ulukaya), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Ferrocino, I., Pellegrini, M., D'Eusebio, C., Goitre, I., Ponzio, V., Fadda, M. vd. (2022), *The Effects of Time-Restricted Eating on Metabolism and Gut Microbiota: A Real-Life Study*, Nutrients, 14(13), 2569.
- Forte, N., Fernández-Rilo, A. C., Palomba, L., Di Marzo, V., Cristino, L, (2020), *Obesity Affects the Microbiota–Gut–Brain Axis and the Regulation Thereof by Endocannabinoids and Related Mediators*, International Journal of Molecular Sciences, 21(5), 1554.
- Frank, D. N., St Amand, A. L., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., Pace, N. R, (2007), *Molecular-Phylogenetic Characterization of Microbial Community Imbalances in Human Inflammatory Bowel Diseases*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 104, 13780-13785.

- Frost, G., Sleeth, M. L., Sahuri-Arisoylu, M., Lizarbe, B., Cerdan, S., Brody, L. vd. (2014), *The Short-Chain Fatty Acid Acetate Reduces Appetite via a Central Homeostatic Mechanism*, Nature Communications, 5(1), 3611.
- Furuhashi, M., Fuseya, T., Murata, M., Hoshina, K., Ishimura, S., Mita, T. vd. (2016), *Local Production of Fatty Acid–Binding Protein 4 in Epicardial/Perivascular Fat and Macrophages is Linked to Coronary Atherosclerosis, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 36(5), 825-834.
- Furuhashi, M., Hotamisligil, G. S, (2008), *Fatty Acid-Binding Proteins: Role in Metabolic Diseases and Potential as Drug Targets*, Nature Reviews Drug Discovery, 7(6), 489-503.
- Furuhashi, M., Ishimura, S., Ota, H., Miura, T, (2011), *Lipid Chaperones and Metabolic Inflammation*, International Journal of Inflammation, 642612.
- Furuhashi, M., Saitoh, S., Shimamoto, K., Miura, T, (2014), *Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and Potent Clinical Biomarker of Metabolic and Cardiovascular Diseases*, Clinical Medicine Insights: Cardiology, 8(S3), 23-33.
- Fuseya, T., Furuhashi, M., Matsumoto, M., Watanabe, Y., Hoshina, K., Mita, T., Ishimura, S., Tanaka, M., Miura, T, (2017), *Ectopic Fatty Acid–Binding Protein 4 Expression in the Vascular Endothelium is Involved in Neointima Formation After Vascular Injury*, Journal of the American Heart Association, 6(9), e006377.
- Fuseya, T., Furuhashi, M., Yuda, S., Muranaka, A., Kawamukai, M., Mita, T. vd. (2014), *Elevation of Circulating Fatty Acid-Binding Protein 4 is Independently Associated with Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a General Population*, Cardiovascular Diabetology, 13(1), 1-9.
- Gabel, K., Hoddy, K. K., Haggerty, N., Song, J., Kroeger, C. M., Trepanowski, J. F., Panda, S., Varady, K. A, (2018), *Effects of 8-Hour Time Restricted Feeding on Body Weight and Metabolic Disease Risk Factors in Obese Adults: A Pilot Study*, Nutrition and Healthy Aging, 4(4), 345-353.
- Gabel, K., Marcell, J., Cares, K., Kalam, F., Cienfuegos, S., Ezpeleta, M., Varady, K. A, (2020), *Effect of Time Restricted Feeding on the Gut Microbiome in Adults with Obesity: A Pilot Study*, Nutrition and Health, 26(2), 79-85.

- Galluzzi, L., Baehrecke, E. H., Ballabio, A., Boya, P., Bravo-San Pedro, J. M., Cecconi, F. vd. (2017), *Molecular Definitions of Autophagy and Related Processes*, The EMBO Journal, 36(13), 1811-1836.
- Gary-Bobo, M., Elachouri, G., Scatton, B., Le Fur, G., Oury-Donat, F., Bensaid, M, (2006), *The Cannabinoid CB1 Receptor Antagonist Rimonabant (SR141716) Inhibits Cell Proliferation and Increases Markers of Adipocyte Maturation in Cultured Mouse 3T3 F442A Preadipocytes*, Molecular Pharmacology, 69(2), 471-478.
- Gnanou, J. V., Caszo, B. A., Khalil, K. M., Abdullah, S. L., Knight, V. F., Bidin, M. Z, (2015), *Effects of Ramadan Fasting on Glucose Homeostasis and Adiponectin Levels in Healthy Adult Males*, Journal of Diabetes & Metabolic Disorders, 14, 1-6.
- Gill, S.R., Pop, M., DeBoy, R.T., Eckburg, P.B., Turnbaugh, P.J., Samuel, B.S., Gordon, J. I., Relman, D. A., Fraser-Liggett, C. M., Nelson, K. E. (2006). *Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome*, Science, 312(5778), 1355-1359.
- Gocer, H., Gunday, M., Abusharekh, M., Unal, M, (2021), *To Show the Effect of Intermittent Fasting during Ramadan on Endothelial Dysfunction via TIMI Frame Count*, Nigerian Journal of Clinical Practice, 24(6), 943-943.
- Grajower, M. M., Horne, B. D, (2019), *Clinical Management of Intermittent Fasting in Patients with Diabetes Mellitus*, Nutrients, 11(4), 873.
- Gu, S., Chen, D., Zhang, J. N., Lv, X., Wang, K., Duan, L. P., Nie, Y., Wu, X. L, (2013), *Bacterial Community Mapping of the Mouse Gastrointestinal Tract*, PloS One, 8(10), e74957.
- Guo, Y., Luo, S., Ye, Y., Yin, S., Fan, J., Xia, M, (2021), *Intermittent Fasting Improves Cardiometabolic Risk Factors and Alters Gut Microbiota in Metabolic Syndrome Patients*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 106(1), 64-79.
- Gupta, V. K., Paul, S., Dutta, C, (2017), *Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity*, Frontiers in Microbiology, 8, 1162.
- Gutiérrez-Repiso, C., Moreno-Indias, I., Tinahones, F. J, (2021), *Shifts in Gut Microbiota and Their Metabolites Induced by Bariatric Surgery. Impact of Factors Shaping Gut*

Microbiota on Bariatric Surgery Outcomes, Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 22(4), 1137-1156.

Haneishi, Y., Furuya, Y., Hasegawa, M., Picarelli, A., Rossi, M., Miyamoto, J, (2023), *Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota*, International Journal of Molecular Sciences, 24(4), 3817.

Hang, Z., Lei, T., Zeng, Z., Cai, S., Bi, W., Du, H, (2022), *Composition of Intestinal Flora Affects the Risk Relationship Between Alzheimer's Disease/Parkinson's Disease and Cancer*, Biomedicine & Pharmacotherapy, 145, 112343.

Hardy, H., Harris, J., Lyon, E., Beal, J., Foey, A. D, (2013), *Probiotics, Prebiotics and Immunomodulation of Gut Mucosal Defences: Homeostasis and Immunopathology*, Nutrients, 5(6), 1869-1912.

Haro, C., Rangel-Zúñiga, O. A., Alcalá-Díaz, J. F., Gómez-Delgado, F., Pérez-Martínez, P., Delgado-Lista, J. vd. (2016), *Intestinal Microbiota is Influenced by Gender and Body Mass Index*, PloS One, 11(5), e0154090.

Harris, L., Hamilton, S., Azevedo, L. B., Olajide, J., De Brún, C., Waller, G. vd. (2018), *Intermittent Fasting Interventions for Treatment of Overweight and Obesity in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis*, JBI Evidence Synthesis, 16(2), 507-547.

Hatori, M., Vollmers, C., Zarrinpar, A., DiTacchio, L., Bushong, E. A., Gill, S. vd. (2012), *Time-Restricted Feeding without Reducing Caloric Intake Prevents Metabolic Diseases in Mice Fed a High-Fat Diet*, Cell Metabolism, 15(6), 848-860.

Hemarajata, P., Versalovic, J, (2013), *Effects of Probiotics on Gut Microbiota: Mechanisms of Intestinal Immunomodulation and Neuromodulation*, Therapeutic Advances in Gastroenterology, 6(1), 39-51.

Hillman, E. T., Lu, H., Yao, T., Nakatsu, C. H, (2017), *Microbial Ecology Along the Gastrointestinal Tract*, Microbes and Environments, 32(4), 300-313.

Hollstein, T., Basolo, A., Unlu, Y., Ando, T., Walter, M., Krakoff, J., Piaggi, P, (2022), *Effects of Short-Term Fasting on Ghrelin/GH/IGF-1 Axis in Healthy Humans: The Role of Ghrelin in the Thrifty Phenotype*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 107(9), e3769-e3780.

- Huang, P., Zhao, X., Sun, Y., Wang, X., Ouyang, R., Jiang, Y., Zhang, X., Hu, R., Tang, Z., Gu, Y, (2022), *Fatty Acid-Binding Protein 4 in Patients with and without Diabetic Retinopathy*, Diabetes & Metabolism Journal, 46(4), 640-649.
- Hui, X., Li, H., Zhou, Z., Lam, K. S. L., Xiao, Y., Wu, D., Ding, K., Wang, Y., Vanhoutte, P. M., Xu, A, (2010), *Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Modulates Inflammatory Responses in Macrophages Through a Positive Feedback Loop Involving C-Jun NH2-Terminal Kinases and Activator Protein-1*, Journal of Biological Chemistry, 285(14), 10273-10280.
- Hui, M. L. Y., Tan, L. T. H., Letchumanan, V., He, Y. W., Fang, C. M., Chan, K. G., Law, J. W. F., Lee, L. H, (2021), *The Extremophilic Actinobacteria: From Microbes to Medicine*, Antibiotics, 10(6), 682.
- Human Microbiome Project Consortium, (2012), *Structure, Function and Diversity of the Healthy Human Microbiome*, Nature, 486, 207-214.
- Hunt, C. R., Ro, J. H., Dobson, D. E., Min, H. Y., Spiegelman, B. M, (1986), *Adipocyte P2 Gene: Developmental Expression and Homology of 5'-Flanking Sequences Among Fat Cell-Specific Genes*, Proceedings of the National Academy of Sciences, 83(11), 3786-3790.
- Hussin, N. M., Shahar, S., Teng, N. I. M. F., Ngah, W. Z. W., Das, S. K, (2013), *Efficacy of Fasting and Calorie Restriction (FCR) on Mood and Depression among Ageing Men*, The Journal of Nutrition, Health & Aging, 17, 674-680.
- Huynh, L. M., Liang, K., Osman, M. M., El-Khatib, F. M., Dianatnejad, S., Towe, M., Roberts, N. H., Yafi, F. A, (2020), *Organic Diet and Intermittent Fasting are Associated with Improved Erectile Function*, Urology, 144, 147-151.
- Ichimura, Y., Kirisako, T., Takao, T., Satomi, Y., Shimonishi, Y., Ishihara, N. vd. (2000), *A Ubiquitin-Like System Mediates Protein Lipidation*, Nature, 408(6811), 488-492.
- Indiani, C. M. D. S. P., Rizzardi, K. F., Castelo, P. M., Ferraz, L. F. C., Darrieux, M., Parisotto, T. M, (2018), *Childhood Obesity and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota: A Systematic Review*, Childhood Obesity, 14(8), 501-509.
- International Diabetes Federation, (2021), “*IDF diabetes atlas*”, 10th ed. Brussels, Belgium, www.diabetesatlas.org , 13/10/2023.

- Ishimura, S., Furuhashi, M., Watanabe, Y., Hoshina, K., Fuseya, T., Mita, T. vd. (2013), *Circulating Levels of Fatty Acid-Binding Protein Family and Metabolic Phenotype in the General Population*, PloS One, 8(11), e81318.
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., Reddy, D. N, (2015), *Role of the Normal Gut Microbiota*, World Journal of Gastroenterology, 21(29), 8787-8803.
- Johnson, E. L., Heaver, S. L., Walters, W. A., Ley, R. E, (2017), *Microbiome and Metabolic Disease: Revisiting the Bacterial Phylum Bacteroidetes*, Journal of Molecular Medicine, 95, 1-8.
- Ju, W, (2023), *“Neuroscience (4.1: The Gut Microbiome and its Impact on the Brain)”*, LibreText, University of Toronto, Ontario, Canada.
- Jumpertz, R., Le, D. S., Turnbaugh, P. J., Trinidad, C., Bogardus, C., Gordon, J. I., Krakoff, J, (2011), *Energy-Balance Studies Reveal Associations between Gut Microbes, Caloric Load, and Nutrient Absorption in Humans*, The American Journal of Clinical Nutrition, 94(1), 58-65.
- Kabeerdoss, J., Sankaran, V., Pugazhendhi, S., Ramakrishna, B. S, (2013), *Clostridium Leptum Group Bacteria Abundance and Diversity in the Fecal Microbiota of Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Case–Control Study in India*, BMC Gastroenterology, 13(1), 1-8.
- Kanfi, Y., Shalman, R., Peshti, V., Pilosof, S. N., Gozlan, Y. M., Pearson, K. J. vd. (2008), *Regulation of SIRT6 Protein Levels by Nutrient Availability*, FEBS Letters, 582(5), 543-548.
- Kaoutari, A. E., Armougom, F., Gordon, J. I., Raoult, D., Henrissat, B, (2013), *The Abundance and Variety of Carbohydrate-Active Enzymes in the Human Gut Microbiota*, Nature Reviews Microbiology, 11(7), 497-504.
- Karlsson, C. L., Önnérfalt, J., Xu, J., Molin, G., Ahrné, S., Thorngren-Jerneck, K, (2012), *The Microbiota of the Gut in Preschool Children with Normal and Excessive Body Weight*, Obesity, 20(11), 2257-2261.
- Kasai, C., Sugimoto, K., Moritani, I., Tanaka, J., Oya, Y., Inoue, H. vd. (2015), *Comparison of the Gut Microbiota Composition between Obese and Non-Obese*

- Individuals in a Japanese Population, as Analyzed by Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism and Next-Generation Sequencing*, BMC Gastroenterology, 15, 1-10.
- Kaur, J., Debnath, J, (2015), *Autophagy at the Crossroads of Catabolism and Anabolism*, Nature Reviews Molecular Cell Biology, 16(8), 461-472.
- Kers, J. G., Saccenti, E, (2022), *The Power of Microbiome Studies: Some Considerations on which Alpha and Beta Metrics to Use and How to Report Results*, Frontiers in Microbiology, 12, 4366.
- Khan, M. N., Khan, S. I., Rana, M. I., Ayyaz, A., Khan, M. Y., Imran, M, (2022), *Intermittent Fasting Positively Modulates Human Gut Microbial Diversity and Ameliorates Blood Lipid Profile*, Frontiers in Microbiology, 13, 922727.
- Kiyani, M. M., Memon, A. R., Amjad, M. I., Ameer, M. R., Sadiq, M., Mahmood, T, (2017), *Study of Human Biochemical Parameters during and After Ramadan*, Journal of Religion and Health, 56, 55-62.
- Kocaaga, T., Tamer, K., Karli, U., Yazar, H, (2019), *Effects of Ramadan Fasting on Physical Activity Level and Body Composition in Young Males*, International Journal of Applied Exercise Physiology, 8, 2322-3537.
- Kola, B., Hubina, E., Tucci, S. A., Kirkham, T. C., Garcia, E. A., Mitchell, S. E. vd. (2005), *Cannabinoids and Ghrelin have both Central and Peripheral Metabolic and Cardiac Effects via AMP-Activated Protein Kinase*, Journal of Biological Chemistry, 280(26), 25196-25201.
- Koliada, A., Moseiko, V., Romanenko, M., Lushchak, O., Kryzhanovska, N., Guryanov, V., Vaiserman, A, (2021), *Sex Differences in the Phylum-Level Human Gut Microbiota Composition*, BMC Microbiology, 21(1), 1-9.
- Koliada, A., Syzenko, G., Moseiko, V., Budovska, L., Puchkov, K., Perederiy, V. vd. (2017), *Association between Body Mass Index and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in an Adult Ukrainian Population*, BMC Microbiology, 17(1), 1-6.
- Kopchick, J. J., Berryman, D. E., Puri, V., Lee, K. Y., Jorgensen, J. O, (2020), *The Effects of Growth Hormone on Adipose Tissue: Old Observations, New Mechanisms*, Nature Reviews Endocrinology, 16(3), 135-146.

- Koppenol, W. H., Bounds, P. L., Dang, C. V, (2011), *Otto Warburg's Contributions to Current Concepts of Cancer Metabolism*, Nature Reviews Cancer, 11(5), 325-337.
- Kralisch, S., Klöting, N., Ebert, T., Kern, M., Hoffmann, A., Krause, K. vd. (2015), *Circulating Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Induces Insulin Resistance in Mice in Vivo*, Obesity, 23(5), 1007-1013.
- Kroemer, G., Mariño, G., Levine, B, (2010), *Autophagy and the Integrated Stress Response*, Molecular Cell, 40(2), 280-293.
- Kurtaran, B, (2021), *Mikrobiyom ve Mikrobiyota*, Ege Tıp Dergisi, 60(1), 88-93.
- Kul, S., Savas, E., Ozturk, Z.A., Karadag, G, (2014), *Does Ramadan Fasting alter Body Weight and Blood Lipids and Fasting Blood Glucose in a Healthy Population? A Meta-Analysis*, Journal of Religion & Health, 53(3), 929-942.
- Kruskal, W. H., Wallis, W. A, (1952), *Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis*, Journal of the American Statistical Association, 47(260), 583-621.
- Kyrou, I., Randeva, H. S., Tsigos, C., Kaltsas, G., Weickert, M. O, Feingold, K. R. vd. (2018), *Clinical Problems Caused by Obesity*, Endotext, South Dartmouth (MA): MDText.com, 2000-2020.
- Lane, N, (2015), *The Unseen World: Reflections on Leeuwenhoek (1677) 'Concerning Little Animals'*, Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 370(1666), 20140344.
- Lázaro, I., Ferré, R., Plana, N., Aragonès, G., Girona, J., Merino, J., Heras, M., Cabré, A., Masana, L, (2012), *Lifestyle Changes Lower FABP4 Plasma Concentration in Patients with Cardiovascular Risk*, Revista Española de Cardiología (English Edition), 65(2), 152-157.
- Leeuwenhoek, A. V, (1677), *Observations, Communicated to the Publisher by Mr. Antony van Leewenhoeck, in a Dutch Letter of the 9th Octob. 1676. Here English'd: Concerning Little Animals by Him Observed in Rain-Well-Sea-and Snow Water; as Also in Water Wherein Pepper Had Lain Infused*, Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 12(133), 821-831.

- Levine, B., Klionsky, D. J., (2004), *Development by Self-Digestion: Molecular Mechanisms and Biological Functions of Autophagy*, *Developmental Cell*, 6(4), 463-477.
- Ley, R. E., Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C. A., Knight, R. D., Gordon, J. I., (2005), *Obesity Alters Gut Microbial Ecology*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(31), 11070-11075.
- Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., Gordon, J. I., (2006), *Human Gut Microbes Associated with Obesity*, *Nature*, 444(7122), 1022-1023.
- Liu, B. N., Liu, X. T., Liang, Z. H., Wang, J. H., (2021), *Gut Microbiota in Obesity*, *World Journal of Gastroenterology*, 27(25), 3837.
- Liu, H., Javaheri, A., Godar, R. J., Murphy, J., Ma, X., Rohatgi, N. vd. (2017), *Intermittent Fasting Preserves Beta-Cell Mass in Obesity-Induced Diabetes via the Autophagy-Lysosome Pathway*, *Autophagy*, 13(11), 1952-1968.
- Llaverias, G., Noé, V., Peñuelas, S., Vázquez-Carrera, M., Sánchez, R. M., Laguna, J. C., Ciudad, C. J., Alegret, M., (2004), *Atorvastatin Reduces CD68, FABP4, and HBP Expression in oxLDL-Treated Human Macrophages*, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 318(1), 265-274.
- Llewellyn-Waters, K., Abdullah, M. M., (2021), *Intermittent Fasting-a Potential Approach to Modulate the Gut Microbiota in Humans? A Systematic Review*, *Nutrition and Healthy Aging*, 6(2), 87-94.
- Longo, V. D., Mattson, M. P., (2014), *Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications*, *Cell Metabolism*, 19(2), 181-92.
- Love, M. I., Huber, W., Anders, S., (2014), *Moderated Estimation of Fold Change and Dispersion for RNA-Seq Data with DESeq2*, *Genome Biology*, 15(12), 1-21.
- Makowski, L., Brittingham, K. C., Reynolds, J. M., Suttles, J., Hotamisligil, G. S., (2005), *The Fatty Acid-Binding Protein, AP2, Coordinates Macrophage Cholesterol Trafficking and Inflammatory Activity: Macrophage Expression of AP2 Impacts Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ and I κ B Kinase Activities*, *Journal of Biological Chemistry*, 280(13), 12888-12895.

- Mammucari, C., Schiaffino, S., Sandri, M, (2008), *Downstream of Akt: FoxO3 and mTOR in the Regulation of Autophagy in Skeletal Muscle*, *Autophagy*, 4(4), 524-526.
- Mariat, D., Firmesse, O., Levenez, F., Guimarães, V. D., Sokol, H., Doré, J., Corthier, G., Furet, J-P, (2009), *The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio of the Human Microbiota Changes with Age*, *BMC Microbiology*, 9(1), 1-6.
- Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A., Mayer, E. A, (2018), *The Brain-Gut-Microbiome Axis*, *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 6(2), 133-148.
- Maslow A. H, (1943), *A Theory of Human Motivation*, *Psychological Review*. 50(4), 370-396.
- Massey, A., Kiffin, R., Cuervo, A. M, (2004), *Pathophysiology of Chaperone-Mediated Autophagy*, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 36(12), 2420-2434.
- Matias, I., Di Marzo, V, (2007), *Endocannabinoids and the Control of Energy Balance*, *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 18(1), 27-37.
- Matias, I., Gonthier, M. P., Orlando, P., Martiadis, V., De Petrocellis, L., Cervino, C. vd. (2006), *Regulation, Function, and Dysregulation of Endocannabinoids in Models of Adipose and β -Pancreatic Cells and in Obesity and Hyperglycemia*, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(8), 3171-3180.
- May, M., Abrams, J. A, (2018), *Emerging Insights into the Esophageal Microbiome*, *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 16, 72-85.
- McMurdie, P. J., Holmes, S, (2013), *Phyloseq: An R Package for Reproducible Interactive Analysis and Graphics of Microbiome Census Data*, *PloS One*, 8(4), e61217.
- McCarroll, M. N., Gendele, L., Kinser, R., Taylor, J., Bruni, G., Myers-Turnbull, D. vd. (2019). *Zebrafish Behavioural Profiling Identifies GABA and Serotonin Receptor Ligands Related to Sedation and Pradoxical Excitation*, *Nature Communications*, 10(1), 4078.
- Mehrpouya-Bahrami, P., Chitrala, K. N., Ganewatta, M. S., Tang, C., Murphy, E. A., Enos, R. T., Velazquez, K. T., McCellan, J., Nagarkatti, M., Nagarkatti, P, (2017),

- Blockade of CB1 Cannabinoid Receptor Alters Gut Microbiota and Attenuates Inflammation and Diet-Induced Obesity*, Scientific Reports, 7(1), 15645.
- Mijaljica, D., Prescott, M., Devenish, R. J., (2011), *Microautophagy in Mammalian Cells: Revisiting a 40-Year-Old Conundrum*, Autophagy, 7(7), 673-682.
- Mindikoglu, A. L., Abdulsada, M. M., Jain, A., Choi, J. M., Jalal, P. K., Devaraj, S., Mezzari, M. P., Petrosino, J. F., Opekun, A. R., Jung, S. Y., (2020), *Intermittent Fasting from Dawn to Sunset for 30 Consecutive Days is Associated with Anticancer Proteomic Signature and Upregulates Key Regulatory Proteins of Glucose and Lipid Metabolism, Circadian Clock, DNA Repair, Cytoskeleton Remodeling, Immune System and Cognitive Function in Healthy Subjects*, Journal of Proteomics, 217, 103645.
- Mirmiran, P., Bahadoran, Z., Gaeini, Z., Moslehi, N., Azizi, F., (2019), *Effects of Ramadan Intermittent Fasting on Lipid and Lipoprotein Parameters: An Updated Meta-Analysis*, Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 29(9), 906-915.
- Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, A. M., Klionsky, D. J., (2008), *Autophagy Fights Disease Through Cellular Self-Digestion*, Nature, 451, 1069-1075.
- Mizushima, N., Noda, T., Yoshimori, T., Tanaka, Y., Ishii, T., George, M. D., Klionsky, D. J., Ohsumi, M., Ohsumi, Y. (1998). *A Protein Conjugation System Essential for Autophagy*, Nature, 395(6700), 395-398.
- Mohammadzadeh, A., Roshanravan, N., Mesri Alamdari, N., Safaiyan, A., Mosharkesh, E., Hadi, A., Barati, M., Ostadrahimi, A., (2021), *The Interplay between Fasting, Gut Microbiota, and Lipid Profile*, International Journal of Clinical Practice, 75(10), e14591.
- Mohr, A. E., Jasbi, P., Bowes, D. A., Dirks, B., Whisner, C. M., Arciero, K. M. vd. (2022), *Exploratory Analysis of One Versus Two-Day Intermittent Fasting Protocols on the Gut Microbiome and Plasma Metabolome in Adults with Overweight/Obesity*, Frontiers in Nutrition, 9, 2546.
- Monge, D., Morosini, M., Millán, I., Manso, M., Guzman, M. F., Asensio, A., (2011), *Risk Factors for Clostridium Difficile Infections in Hospitalized Patients*, Medicina Clinica, 137(13), 575-580.

- Morris, W. E., Fernández-Miyakawa, M. E, (2009), *Toxinas de Clostridium Perfringens*, Revista Argentina de Microbiología, 41(4), 251-260.
- Most, J., Tosti, V., Redman, L. M., Fontana, L, (2017), *Calorie Restriction in Humans: an Update*, Ageing Research Reviews, 39, 36-45.
- Muccioli, G. G., Naslain, D., Bäckhed, F., Reigstad, C. S., Lambert, D. M., Delzenne, N. M., Cani, P. D, (2010), *The Endocannabinoid System Links Gut Microbiota to Adipogenesis*, Molecular Systems Biology, 6(1), 392.
- Muralidharan, J., Moreno-Indias, I., Bulló, M., Lopez, J. V., Corella, D., Castañer, O. vd. (2021), *Effect on Gut Microbiota of a 1-y Lifestyle Intervention with Mediterranean Diet Compared with Energy-Reduced Mediterranean Diet and Physical Activity Promotion: PREDIMED-Plus Study*, The American Journal of Clinical Nutrition, 114(3), 1148-1158.
- Muscogiuri, G., Cantone, E., Cassarano, S., Tuccinardi, D., Barrea, L., Savastano, S., Colao, A., Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group, (2019), *Gut Microbiota: A New Path to Treat Obesity*, International Journal of Obesity Supplements, 9(1), 10-19.
- Nakamura, R., Okura, T., Fujioka, Y., Sumi, K., Matsuzawa, K., Izawa, S., Ueta, E., Kato, M., Taniguchi, S., Yamamoto, K, (2017), *Serum Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4) Concentration is Associated with Insulin Resistance in Peripheral Tissues, A Clinical Study*, PloS One, 12(6), e0179737.
- Nauck, M. A., Homberger, E., Siegel, E. G., Allen, R. C., Eaton, R. P., Ebert, R., Creutzfeldt, W, (1986), *Incretin Effects of Increasing Glucose Loads in Man Calculated from Venous Insulin and C-Peptide Responses*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 63(2), 492-498.
- Nematy, M., Alinezhad-Namaghi, M., Rashed, M. M., Mozhdehifard, M., Sajjadi, S. S., Akhlaghi, S. vd. (2012), *Effects of Ramadan Fasting on Cardiovascular Risk Factors: A Prospective Observational Study*, Nutrition Journal, 11(1), 1-7.
- Ning, H., Tao, H., Weng, Z., Zhao, X, (2016), *Plasma Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4) as a Novel Biomarker to Predict Gestational Diabetes Mellitus*, Acta Diabetologica, 53(6), 891-898.

- Nugraha, B., Riat, A., Ghashang, S. K., Eljurnazi, L., Gutenbrunner, C, (2020), *A Prospective Clinical Trial of Prolonged Fasting in Healthy Young Males and Females—Effect on Fatigue, Sleepiness, Mood and Body Composition*, *Nutrients*, 12(8), 2281.
- Nowosad, K., Sujka, M, (2021), *Effect of Various Types of Intermittent Fasting (IF) on Weight Loss and Improvement of Diabetic Parameters in Human*, *Current Nutrition Reports*, 10, 146-154.
- Ockner, R. K., Manning, J. A., Poppenhausen, R. B., Ho, W. K, (1972), *A Binding Protein for Fatty Acids in Cytosol of Intestinal Mucosa, Liver, Myocardium, and Other Tissues*, *Science*, 177(4043), 56-58.
- Ohsumi, Y, (2001), *Molecular Dissection of Autophagy: Two Ubiquitin-Like Systems*, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2(3), 211-216.
- Ooi, T. C., Meramat, A., Rajab, N. F., Shahar, S., Sharif, R, (2022), *Antioxidant Potential, DNA Damage, Inflammation, Glycemic Control and Lipid Metabolism Alteration: A Mediation Analysis of Islamic Sunnah Intermittent Fasting on Cognitive Function among Older Adults with Mild Cognitive Impairment*, *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 26(3), 272-281.
- Otten, J. J., Hellwig, J. P., Meyers, D. L. (Eds.), (2006), *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*, Washington: The National Academies Press.
- Ozkul, C., Yalınay, M., Karakan, T, (2020), *Structural Changes in Gut Microbiome After Ramadan Fasting: A Pilot Study*, *Beneficial Microbes*, 11(3), 227-233.
- Özkul, C., Yalınay, M., Karakan, T, (2019), *Islamic Fasting Leads to an Increased Abundance of Akkermansia Muciniphila and Bacteroides Fragilis Group: A Preliminary Study on Intermittent Fasting*, *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(12), 1030.
- Öztürk, M. B, (2019), *Obez ve Sağlıklı Bireylerin Bağırsak Mikrobiyotasının Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi*, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye.

- Pagano, C., Pilon, C., Calcagno, A., Urbanet, R., Rossato, M., Milan, G. vd. (2007), *The Endogenous Cannabinoid System Stimulates Glucose Uptake in Human fat Cells via Phosphatidylinositol 3-Kinase and Calcium-Dependent Mechanisms*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 92(12), 4810-4819.
- Parzych, K. R., Klionsky, D. J, (2014), *An Overview of Autophagy: Morphology, Mechanism, and Regulation*, Antioxidants & Redox Signaling, 20(3), 460-473.
- Patterson, R. E., Laughlin, G. A., Sears, D. D., LaCroix, A. Z., Marinac, C., Gallo, L. C. vd. (2015), *Intermittent Fasting and Human Metabolic Health*, Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 115(8), 1203.
- Patterson, R. E., Sears, D. D, (2017), *Metabolic Effects of Intermittent Fasting*, Annual Review of Nutrition, 37, 371-393.
- Peat, C. M., Kleiman, S. C., Bulik, C. M., Carroll, I. M, (2015), *The Intestinal Microbiome in Bariatric Surgery Patients*, European Eating Disorders Review, 23(6), 496-503.
- Pessione, E, (2012), *Lactic Acid Bacteria Contribution to Gut Microbiota Complexity: Lights and Shadows*, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2, 86.
- Pérez-Gerdel, T., Camargo, M., Alvarado, M., Ramírez, J. D, (2023), *Impact of Intermittent Fasting on the Gut Microbiota: A Systematic Review*, Advanced Biology, 7, 2200337.
- Pietrocola, F., Pol, J., Vacchelli, E., Rao, S., Enot, D. P., Baracco, E. E. vd. (2016), *Caloric Restriction Mimetics Enhance Anticancer Immunosurveillance*, Cancer Cell, 30(1), 147-160.
- Piewngam, P., Otto, M, (2020), *Probiotics to Prevent Staphylococcus Aureus Disease?*, Gut Microbes, 11(1), 94-101.
- Pinto, F. C. S., Silva, A. A. M., Souza, S. L, (2022), *Repercussions of Intermittent Fasting on the Intestinal Microbiota Community and Body Composition: A Systematic Review*, Nutrition Reviews, 80(3), 613-628.
- Popa, A. D., Niță, O., Gherasim, A., Enache, A. I., Caba, L., Mihalache, L., Arhire, L. I, (2023), *A Scoping Review of the Relationship between Intermittent Fasting and the*

Human Gut Microbiota: Current Knowledge and Future Directions, *Nutrients*, 15(9), 2095.

Prentice, K. J., Saksi, J., Robertson, L. T., Lee, G. Y., Inouye, K. E., Eguchi, K. vd. (2021), *A Hormone Complex of FABP4 and Nucleoside Kinases Regulates Islet Function*, *Nature*, 600(7890), 720-726.

Rynders, C. A., Thomas, E. A., Zaman, A., Pan, Z., Catenacci, V. A., Melanson, E. L, (2019), *Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss*, *Nutrients*, 11(10), 2442.

Power, S. E., O'Toole, P. W., Stanton, C., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F, (2014), *Intestinal Microbiota, Diet and Health*, *British Journal of Nutrition*, 111(3), 387-402.

Rizzatti, G., Lopetuso, L. R., Gibiino, G., Binda, C., Gasbarrini, A, (2017), *Proteobacteria: A Common Factor in Human Diseases*, *BioMed Research International*, 9351507.

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C. vd. (2010), *A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing*, *Nature*, 464(7285), 59-65.

Ramakrishna, B., Krishnan, S, (2007), *The Normal Bacterial Flora of the Human Intestine and its Regulation*, *Journal of Clinical Gastroenterology*, 41, 2-6.

Ruan, W., Engevik, M. A., Spinler, J. K., Versalovic, J, (2020), *Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration*, *Digestive Diseases and Sciences*, 65, 695-705.

Sack, R. B., Myers, L. L., Almeida-Hill, J., Shoop, D. S., Bradbury, W. C., Reid, R., Santosham, M, (1992), *Enterotoxigenic Bacteroides Fragilis: Epidemiologic Studies of its Role as a Human Diarrhoeal Pathogen*, *Journal of Diarrhoeal Diseases Research*, 10(1), 4-9.

Sadeghirad, B., Motaghipisheh, S., Kolaheidoz, F., Zahedi, M. J., Haghdooost, A. A, (2014), *Islamic Fasting and Weight Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *Public Health Nutrition*, 17(2), 396-406.

- Safdie, F., Brandhorst, S., Wei, M., Wang, W., Lee, C., Hwang, S., Conti, P. S., Chen, T. C., Longo, V. D, (2012), *Fasting Enhances the Response of Glioma to Chemo-and Radiotherapy*, PLoS One, 7(9), e44603.
- Saglam, D., Arııcı Colak, G., Sahin, E., Ekren, B. Y., Sezerman, U., Bas, M, (2023), *Effects of Ramadan Intermittent Fasting on Gut Microbiome: Is the Diet Key?*, Frontiers in Microbiology, 14, 1203205.
- Saleh, A., Simone, B., Palazzo, J., Savage, J. E., Sano, Y., Dan, T. vd. (2013), *Caloric Restriction Augments Radiation Efficacy in Breast Cancer*, Cell Cycle, 12(12), 1955-1963.
- Sanchez-Morate, E., Gimeno-Mallench, L., Stromsnes, K., Sanz-Ros, J., Román-Domínguez, A., Parejo-Pedrajas, S., Inglés, M., Olaso, G., Gambini, J., Mas-Bargues, C, (2020), *Relationship between Diet, Microbiota, and Healthy Aging*, Biomedicines, 8(8), 287.
- Santacruz, A., Collado, M. C., Garcia-Valdes, L., Segura, M. T., Martin-Lagos, J. A., Anjos, T. vd. (2010), *Gut Microbiota Composition is Associated with Body Weight, Weight Gain and Biochemical Parameters in Pregnant Women*, British Journal of Nutrition, 104(1), 83-92.
- Schloss, P. D, (2021), *Amplicon Sequence Variants Artificially Split Bacterial Genomes into Separate Clusters*, Msphere, 6(4), 10-1128.
- Schulz, E., Jansen, T., Wenzel, P., Daiber, A., Münzel, T, (2008), *Nitric Oxide, Tetrahydrobiopterin, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction in Hypertension*, Antioxidants & Redox Signaling, 10(6), 1115-1126.
- Schulz, P., Hryhorowicz, S., Rychter, A. M., Zawada, A., Słomski, R., Dobrowolska, A., Krela-Kaźmierczak, I, (2021), *What Role does the Endocannabinoid System Play in the Pathogenesis of Obesity?*, Nutrients, 13(2), 373.
- Schwiertz, A., Taras, D., Schäfer, K., Beijer, S., Bos, N. A., Donus, C., Hardt, P. D, (2010), *Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects*, Obesity, 18(1), 190-195.

- Sears, C. L., Geis, A. L., Housseau, F, (2014), *Bacteroides Fragilis Subverts Mucosal Biology: From Symbiont to Colon Carcinogenesis*, The Journal of Clinical Investigation, 124(10), 4166-4172.
- Segata, N., Izard, J., Waldron, L., Gevers, D., Miropolsky, L., Garrett, W. S., Huttenhower, C, (2011), *Metagenomic Biomarker Discovery and Explanation*, Genome Biology, 12, 1-18.
- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C., Finlay, B. B, (2010), *Gut Microbiota in Health and Disease*, Physiological Reviews, 90, 859-904.
- Sender, R., Fuchs, S., Milo, R, (2016), *Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body*, PLoS Biology, 14(8), e1002533.
- Shalihin, N., Sholihin, M, (2022), *Ramadan: The Month of Fasting for Muslim and Social Cohesion-Mapping the Unexplored Effect*, Heliyon, 8(10), e10977.
- Shen, W. J., Liang, Y., Hong, R., Patel, S., Natu, V., Sridhar, K., Jenkins, A., Bernlohr, D. A., Kraemer, F. B, (2001), *Characterization of the Functional Interaction of Adipocyte Lipid-Binding Protein with Hormone-Sensitive Lipase*, Journal of Biological Chemistry, 276(52), 49443-49448.
- Shintani, T., Klionsky, D. J, (2004), *Autophagy in Health and Disease: A Double-Edged Sword*, Science, 306(5698), 990-995.
- Sibille, K. T., Bartsch, F., Reddy, D., Fillingim, R. B., Keil, A, (2016), *Increasing Neuroplasticity to Bolster Chronic Pain Treatment: A Role for Intermittent Fasting and Glucose Administration?*, The Journal of Pain, 17(3), 275-281.
- Silvestri, C., Di Marzo, V, (2013), *The Endocannabinoid System in Energy Homeostasis and the Etiopathology of Metabolic Disorders*, Cell Metabolism, 17(4), 475-490.
- Soleimani, D., Nematy, M., Hashemi, M., Khayyatzadeh, S. S, (2016), *Effects of Ramadan Fasting on Cardiovascular Risk Factors: A Narrative Review*, Journal of Fasting and Health, 4(4), 140-144.
- Song, J., Ren, P., Zhang, L., Wang, X. L., Chen, L., Shen, Y. H, (2010), *Metformin Reduces Lipid Accumulation in Macrophages by Inhibiting FOXO1-Mediated*

Transcription of Fatty Acid-Binding Protein 4, Biochemical and Biophysical Research Communications, 393(1), 89-94.

Stanislawski, M. A., Frank, D. N., Borengasser, S. J., Ostendorf, D. M., Ir, D., Jambal, P. vd. (2021), *The Gut Microbiota during a Behavioral Weight Loss Intervention*, Nutrients, 13(9), 3248.

Stanton, C., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., Van Sinderen, D, (2005), *Fermented Functional Foods based on Probiotics and Their Biogenic Metabolites*, Current Opinion in Biotechnology, 16(2), 198-203.

Stojanov, S., Berlec, A., Štrukelj, B, (2020), *The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel Disease*, Microorganisms, 8(11), 1715.

Su, J., Wang, Y., Zhang, X., Ma, M., Xie, Z., Pan, Q., Ma, Z., Peppelenbosch, M. P, (2021), *Remodeling of the Gut Microbiome during Ramadan-Associated Intermittent Fasting*, The American Journal of Clinical Nutrition, 113(5), 1332-1342.

Suchitra, M. R., Parthasarathy, S, (2021), *Intermittent Fasting on the Ekadashi Day and the Role of Spiritual Nutrition*, Current Research in Nutrition and Food Science Journal, 9(1), 122-126.

Sun, M. L., Yao, W., Wang, X. Y., Gao, S., Varady, K. A., Forslund, S. K. vd. (2024), *Intermittent Fasting and Health Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomised Controlled Trials*, eClinicalMedicine, 70, 102519.

Sundin, O. H., Mendoza-Ladd, A., Zeng, M., Diaz-Arévalo, D., Morales, E., Fagan, B. M., Ordoñez, J., Velez, P., Antony, N., McCallum, R. W, (2017), *The Human Jejunum has an Endogenous Microbiota that Differs from Those in the Oral Cavity and Colon*, BMC Microbiology, 17(1), 1-17.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F, (2021), *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71(3), 209-249.

- Şentürk, E., Yıldız, M., Şentürk, M., Varol, E., Yildirim, M. S., Yilmaz, D. A., Atay, M. E., (2023), *Investigation of the Effect of Ramadan Fasting on Serum Levels of Melatonin, Cortisol, and Serotonin: The case of Turkey*, Irish Journal of Medical Science, (1971-), 1-5.
- Tagliamonte, S., Laiola, M., Ferracane, R., Vitale, M., Gallo, M. A., Meslier, V., Pons, N., Ercolini, D., Vitaglione, P., (2021), *Mediterranean Diet Consumption Affects the Endocannabinoid System in Overweight and Obese Subjects: Possible Links with Gut Microbiome, Insulin Resistance and Inflammation*, European Journal of Nutrition, 60, 3703-3716.
- Takehige, K., Baba, M., Tsuboi, S., Noda, T., Ohsumi, Y., (1992), *Autophagy in Yeast Demonstrated with Proteinase-Deficient Mutants and Conditions for its Induction*, The Journal of Cell Biology, 119(2), 301-311.
- Tap, J., Mondot, S., Levenez, F., Pelletier, E., Caron, C., Furet, J. P. vd. (2009), *Towards the Human Intestinal Microbiota Phylogenetic Core*, Environmental Microbiology, 11(10), 2574-2584.
- Teker, H. T., Ceylani, T., (2023), *Intermittent Fasting Supports the Balance of the Gut Microbiota Composition*, International Microbiology, 26(1), 51-57.
- Thaiss, C. A., Itav, S., Rothschild, D., Meijer, M. T., Levy, M., Moresi, C. vd. (2016), *Persistent Microbiome Alterations Modulate the Rate of Post-Dieting Weight Regain*, Nature, 540(7634), 544-551.
- Tibi, S., Ahmed, S., Nizam, Y., Aldoghmi, M., Moosa, A., Bourenane, K., Yakub, M., Mohsin, H., (2023), *Implications of Ramadan Fasting in the Setting of Gastrointestinal Disorders*, Cureus, 15(3), e36972.
- Tinsley, G. M., La Bounty, P. M., (2015), *Effects of Intermittent Fasting on Body Composition and Clinical Health Markers in Humans*, Nutrition Reviews, 73(10), 661-674.
- Tosti, V., Bertozzi, B., Fontana, L., (2018), *Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms*, The Journals of Gerontology: Series A, 73(3), 318-326.

- Tsai, Y. L., Lin, T. L., Chang, C. J., Wu, T. R., Lai, W. F., Lu, C. C., Lai, H. C., (2019), *Probiotics, Prebiotics and Amelioration of Diseases*, Journal of Biomedical Science, 26(1), 1-8.
- Tsukada, M., Ohsumi, Y., (1993), *Isolation and Characterization of Autophagy-Defective Mutants of Saccharomyces Cerevisiae*, FEBS Letters, 333(1-2), 169-174.
- Tuğlu, B., Uysal, S., (2011), *Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler*, Türk Klinik Biyokimya Dergisi, 9(1), 31-38.
- Turnbaugh, P. J., Bäckhed, F., Fulton, L., Gordon, J. I., (2008), *Diet-Induced Obesity is Linked to Marked but Reversible Alterations in the Mouse Distal Gut Microbiome*, Cell Host & Microbe, 3(4), 213-223.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., Gordon, J. I., (2006), *An Obesity-Associated Gut Microbiome with Increased Capacity for Energy Harvest*, Nature, 444(7122), 1027-1031.
- Turner, B. S., (1992). *“The Body and Society”*, Basil Blackwell, Oxford.
- Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022, (2022), T.C. Sağlık Bakanlığı, 1031, Ankara, Türkiye.
- Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması (TKrHRF), (2013), Sağlık Bakanlığı, Ankara, Türkiye.
- Ulker, İ., Yıldiran, H., (2019), *The Effects of Bariatric Surgery on Gut Microbiota in Patients with Obesity: A Review of the Literature*, Bioscience of Microbiota, Food and Health, 38(1), 3-9.
- Van Winkelhoff, A. J., Loos, B. G., Van Der Reijden, W. A., Van Der Velden, U., (2002), *Porphyromonas Gingivalis, Bacteroides Forsythus and Other Putative Periodontal Pathogens in Subjects with and without Periodontal Destruction*, Journal of Clinical Periodontology, 29(11), 1023-1028.
- Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., Spector, T. D., (2018), *Role of the Gut Microbiota in Nutrition and Health*, BMJ, 361, k2179.

- Varady, K. A., Hellerstein, M. K, (2007), *Alternate-Day Fasting and Chronic Disease Prevention: A Review of Human and Animal Trials*, The American Journal of Clinical Nutrition, 86(1), 7-13.
- Varady, K. A., Hudak, C. S., Hellerstein, M. K, (2009), *Modified Alternate-Day Fasting and Cardioprotection: Relation to Adipose Tissue Dynamics and Dietary Fat Intake*, Metabolism, 58(6), 803-811.
- Vasapolli, R., Schütte, K., Schulz, C., Vital, M., Schomburg, D., Pieper, D. H., Vilchez-Vargas, R., Malfetheriner, P, (2019), *Analysis of Transcriptionally Active Bacteria Throughout the Gastrointestinal Tract of Healthy Individuals*, Gastroenterology, 157(4), 1081-1092.
- Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Carter, A. vd. (2016), *Global, Regional, and National Life Expectancy, All-Cause Mortality, and Cause-Specific Mortality for 249 Causes of Death, 1980-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*, The Lancet, 388(10053), 1459-1544.
- Watanabe, Y., Nagai, F., Morotomi, M, (2012), *Characterization of Phascolarctobacterium Succinatutens sp. nov., an Asaccharolytic, Succinate-Utilizing Bacterium Isolated from Human Feces*, Applied and Environmental Microbiology, 78(2), 511-518.
- WEB_1, (1974), The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1974, <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1974/summary/> , 03/05/2024.
- WEB_2, (2016), The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2016, <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2016/summary/> , 03/05/2024.
- WEB_3, 2016, [https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/prevalence-of-obesity#:~:text=That%20equates%20to%2039%25%20\(39,risk%20to%20health%20than%20underweight](https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/prevalence-of-obesity#:~:text=That%20equates%20to%2039%25%20(39,risk%20to%20health%20than%20underweight) , 03/05/2024.
- WEB_4, 2023, <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023> , 03/05/2024.
- WEB_5, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ), 2019,

https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20190506163904-2019tbl_kilavuz5ccdc9e5d.pdf?a=1 , 03/05/2024.

WEB_6, Silva, 138, <https://www.arb-silva.de/documentation/release-138/> , 03/05/2024.

Wegman, M. P., Guo, M. H., Bennion, D. M., Shankar, M. N., Chrzanowski, S. M., Goldberg, L. A. vd. (2015), *Practicality of Intermittent Fasting in Humans and its Effect on Oxidative Stress and Genes Related to Aging and Metabolism*, Rejuvenation Research, 18(2), 162-172.

Werner, J. J., Koren, O., Hugenholtz, P., DeSantis, T. Z., Walters, W. A., Caporaso, J. G., Angenent, L. T., Knight, R., Ley, R. E, (2012), *Impact of Training Sets on Classification of High-Throughput Bacterial 16s rRNA Gene Surveys*, The ISME Journal, 6(1), 94-103.

Wilson, R. A., Stathis, C. G., Hayes, A., Cooke, M. B, (2020), *Intermittent Fasting and High-Intensity Exercise Elicit Sexual-Dimorphic and Tissue-Specific Adaptations in Diet-Induced Obese Mice*, Nutrients, 12(6), 1764.

Wong, J. M., De Souza, R., Kendall, C. W., Emam, A., Jenkins, D. J, (2006), *Colonic Health: Fermentation and Short Chain Fatty Acids*, Journal of Clinical Gastroenterology, 40(3), 235-243.

Wu, L. E., Samocha-Bonet, D., Whitworth, P. T., Fazakerley, D. J., Turner, N., Biden, T. J., James, D. E., Cantley, J, (2014), *Identification of Fatty Acid Binding Protein 4 as an Adipokine that Regulates Insulin Secretion during Obesity*, Molecular Metabolism, 3(4), 465-473.

Wu, M., McNulty, N. P., Rodionov, D. A., Khoroshkin, M. S., Griffin, N. W., Cheng, J. vd. (2015), *Genetic Determinants of in vivo Fitness and Diet Responsiveness in Multiple Human Gut Bacteroides*, Science, 350(6256), aac5992.

Xie, Z., Sun, Y., Ye, Y., Hu, D., Zhang, H., He, Z., Zhao, H., Yang, H., Mao, Y, (2022), *Randomized Controlled Trial for Time-Restricted Eating in Healthy Volunteers without Obesity*, Nature Communications, 13(1), 1003.

Xu, A., Wang, Y., Xu, J. Y., Stejskal, D., Tam, S., Zhang, J., Wat, N. M. S., Wong, W. K., Lam, K. S. L, (2006), *Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein is a Plasma*

- Biomarker Closely Associated with Obesity and Metabolic Syndrome*, Clinical Chemistry, 52(3), 405-413.
- Yang, Z., Klionsky, D. J., (2010), *Mammalian Autophagy: Core Molecular Machinery and Signaling Regulation*, Current Opinion in Cell Biology, 22(2), 124-131.
- Yorimitsu, T., Klionsky, D. J., (2005), *Autophagy: Molecular Machinery for Self-Eating*, Cell Death & Differentiation, 12(2), 1542-1552.
- Ye, Y., Manne, S., Treem, W. R., Bennett, D., (2020), *Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Pediatric and Adult Populations: Recent Estimates from Large National Databases in the United States, 2007-2016*, Inflammatory Bowel Diseases, 26(4), 619-625.
- Yeoh, E. C., Zainudin, S. B., Loh, W. N., Chua, C. L., Fun, S., Subramaniam, T., Sum, C. F., Lim, S. C., (2015), *Fasting during Ramadan and Associated Changes in Glycaemia, Caloric Intake and Body Composition with Gender Differences in Singapore*, Annals of the Academy of Medicine of Singapore, 44(6), 202-206.
- Yousefi, B., Faghfoori, Z., Samadi, N., Karami, H., Ahmadi, Y., Badalzadeh, R., Shafiei-Irannejad, V., Majidinia, M., Ghavimi, H., Jabbarpour, M., (2014), *The Effects of Ramadan Fasting on Endothelial Function in Patients with Cardiovascular Diseases*, European Journal of Clinical Nutrition, 68(7), 835-839.
- Yuan, X., Wang, J., Yang, S., Gao, M., Cao, L., Li, X., Hong, D., Tian, S., Sun, C., (2022), *Effect of Intermittent Fasting Diet on Glucose and Lipid Metabolism and Insulin Resistance in Patients with Impaired Glucose and Lipid Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis*, International Journal of Endocrinology, 2022, 6999907.
- Yumuk, V., Tsigos, C., Fried, M., Schindler, K., Busetto, L., Micic, D., Toplak, H., (2015), *Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity European Guidelines for Obesity Management in Adults*, Obes Facts, 8(6), 402-424.
- Zeb¹, F., Wu, X., Chen, L., Fatima, S., Chen, A., Xu, C., Jianglei, R., Feng, Q., Li, M., (2020), *Time-Restricted Feeding is Associated with Changes in Human Gut Microbiota Related to Nutrient Intake*, Nutrition, 78, 110797.
- Zeb², F., Wu, X., Chen, L., Fatima, S., Haq, I. U., Chen, A., Majeed, F., Feng, Q., Li, M., (2020), *Effect of Time-Restricted Feeding on Metabolic Risk and Circadian Rhythm*

Associated with Gut Microbiome in Healthy Males, British Journal of Nutrition, 123(11), 1216-1226.

Zimmer, J. S. D., Dyckes, D. F., Bernlohr, D. A., Murphy, R. C, (2004), *Fatty Acid Binding Proteins Stabilize Leukotriene A4: Competition with Arachidonic Acid but not Other Lipoxygenase Products*, Journal of Lipid Research, 45(11), 2138-2144.

Zorn, S., Ehret, J., Schäuble, R., Rautenberg, B., Ihorst, G., Bertz, H., Urbain, P., Raynor, A, (2020), *Impact of Modified Short-Term Fasting and its Combination with a Fasting Supportive Diet during Chemotherapy on the Incidence and Severity of Chemotherapy-Induced Toxicities in Cancer Patients - A Controlled Cross-Over Pilot Study*, BMC Cancer, 20(1), 1-14.

Zhang, Y., Zhang, W., Xia, M., Xie, Z., An, F., Zhan, Q., Tian, W., Tianyue, Z, (2021), *High Expression of FABP4 in Colorectal Cancer and its Clinical Significance*, Journal of Zhejiang University Science B, 22(2), 136-145.

EKLER

EK-1: Etik Kurul Kararı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU					
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara			
	TELEFON				
	FAKS				
	E-POSTA				
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ramazan Orucunun Bireylerin Bağırsak Mikrobiyotası ve Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 4 (FABP4) Üzerine Etkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÖN VANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Tarkan KARAKAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Öğr. Gör. Halime Selen, Dr. Öğr. Üyesi Aylin Seylan Kâğıtçılar, Arş.Gör.Dr.Kenan Moralı Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar-Doktora tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	16.01.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	16.01.2023	1	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		22.03.2023 Ver. 2	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐			
	DİĞER	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 295 Toplantı tarihi:03.04.2023				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri incelenmiş ve 06.02.2023 tarihli toplantıda 113 sayı ile uygun bulunmuştur. Proje yürütücüsünün 22.03.2023 tarih ile kurulumuza sunmuş olduğu bildiriminde; 1-Gazi Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yürütülen ve Öğr.Gör.Dr.Halime Selen'in doktora tez çalışmasının bütçesi Tübitak başvurusu olarak belirtilmiş ancak onaylanmadığı ve ilgili enstitü tarafından onaylandığı ve çalışmanın 23.03.2023 tarihinde başlayacak olan ramazan ayında yapılması gerektiği için araştırma bütçesinin kendisi tarafından karşılanacağını beyan eden bildirimi, Etik Kurulumuzda incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.				

EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

“Ramazan Orucunun Bireylerin Bağırsak Mikrobiyotası ve Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 4 (FABP4) Üzerine Etkisi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni Ramazan ayı boyunca oruç tutuyor olmanızdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma Prof. Dr. Tarkan KARAKAN sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu araştırma Ramazan ayı boyunca oruç tutan bireylerde beslenme, bağırsak mikrobiyotası ve yağ asidi bağlayıcı protein 4 (FABP4) ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla planlanıp yürütülecektir. Çalışmaya 20-50 yaş arası 10 yetişkin erkek birey alınacak ve çalışma iki aşamalı yürütülecektir. Birinci aşamada Ramazan ayı öncesi 10 gönüllü bireyin beslenme alışkanlıkları, genel sağlık bilgileri, sosyodemografik özellikleri, sigara ve alkol kullanımı gibi bilgileri sorgulanacak ve 24 saatlik kayıt yöntemiyle 3 günlük besin tüketim kaydı alınacaktır. Ayrıca bu bireylerin antropometrik ölçümleri, gaita ile bağırsak mikrobiyotası ve serum FABP4 seviyelerinin değerlendirilmesi planlanmaktadır. Çalışmanın ikinci aşamasında aynı 10 kişiye Ramazan ayının son günü aynı testler ve değerlendirmeler tekrar yapılacaktır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Çalışma için yapılacak ölçümler 0,5 kg'a duyarlı tartı aleti, 0,1 cm'e duyarlı stadiometre (boy ölçer) ve esnemeyen mezura kullanılarak bizzat araştırmacı tarafından alınacaktır. Gönüllülerin kanları profesyonel sağlık personeli tarafından alınacaktır. Biyokimyasal parametrelerden FABP4 ve bağırsak mikrobiyotası analizleri yaptırılacaktır. Araştırmaya katılım kabul edildiği takdirde tetkikler Ramazan ayından bir gün önce ve Ramazan ayının son günü alınacaktır. Ramazan orucu tutma durumunuz nedeni ile yapılan analizler sırasında alınan kanda (Ramazan ayı öncesi ve sonrası 8'er mL) FABP4; gaitada ise bağırsak mikrobiyotasının düzeyinin nasıl değiştiği araştırılacaktır. Sizden alınan kan ve gaita örnekleri Ankara Diagen Biyoteknolojik Sistemler A.Ş. tarafından analiz edilecektir. Ancak veriler çalışma bitiminde firma tarafından silinecek olup, başka bir çalışmada kullanılmayacak ya da başka şahıslarla **kesinlikle** paylaşılmayacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Müslüman toplumlarda her ayın belli dönemlerine denk gelen Ramazan orucunun öncesi ve sonrasında beslenme durumlarıyla ilişkisinin saptanması, beslenme önerilerinin geliştirilmesi yaklaşımlarında önemli rol oynayacaktır.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Prof. Dr. Tarkan KARAKAN

GÖREVİ : Öğr. Üyesi

TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı'nda görev yapan Öğr. Gör. Halime SELEN tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Öğr. Gör. Halime SELEN'i numaralı telefonda arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme Tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile Görüşen Hekim

Adı Soyadı, Unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK-3: Sosyodemografik, Antropometrik, Biyokimyasal ve FABP4 Bulguları Anket Formu

Yaş:

Eğitim Durumu: () Önlisans mezunu () Lisans mezunu () YL mezunu () DR mezunu

Medeni Durum: () Evli () Bekar

Genel olarak gelir durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz? () Kötü () Orta () İyi

Antropometrik Ölçümler	Oruç Öncesi	Oruç Sonrası
Boy Uzunluğu (m)		
Vücut Ağırlığı (kg)		
BKİ (kg/m ²)		
Bel Çevresi (cm)		
Kalça Çevresi (cm)		
Boyun Çevresi (cm)		
Bel/Kalça Oranı		
Bel/Boy Oranı		

Biyokimyasal ve FABP4 Bulguları	Oruç Öncesi	Oruç Sonrası	Referans Değerleri
ALT (U/L)			<45
AST (U/L)			<35
GGT (U/L)			<50
CRP (mg/L)			0,1 - 3
HDL-C (mg/dl)			>40
LDL-C (mg/dl)			<130
TG (mg/dl)			<150
Total-C (mg/dl)			<200
FABP4 (ng/L)			-

EK-4.1.: 3 Günlük Besin Tüketim Kaydı Formu (Ramazan Öncesi)

KAHVALTI (Saat:)	ÖĞLE (Saat:)	AKŞAM (Saat:)
		
KUŞLUK (Saat:)	İKİNDİ (Saat:)	GECE (Saat:)

Ek-4.2.: 3 Günlük Besin Tüketim Kaydı Formu (Ramazan Dönemi)

SAHUR (Saat:)	İFTAR (Saat:)
1. ARA (Saat:)	2. ARA (Saat:)

EK-5: 24 Saatlik Fiziksel Aktivite Kayıt Formu

GÜNLÜK AKTİVİTE	Aktiviteye Ayrılan Süre
Uyku	
Uzanarak yapılan işler Dinlenme, TV izleme, kitap-gazete okuma, müzik dinleme.	
Oturarak yapılan işler Ofis işleri (daktilo, bilgisayar, masa başı işleri) Ev işleri (sebze ayıklama, örgü örme, dikiş dikme, ütü) Diğer (araba, traktör sürme, resim yapma, müzik aleti çalma, kağıt oynama, halı dokuma, ayakkabı boyama, balık tutma vb.)	
Ayakta yapılan <u>HAFİF</u> aktiviteler Yavaş yürüme, ev temizleme, çocuk bakımı, yemek pişirme, çamaşır yıkama, bulaşık yıkama vb. marangoz işleri, fırıncı, çöpçü, terzi vb.	
Ayakta yapılan <u>ORTA</u> aktiviteler Yürüme orta hızda (yükli-yüksüz), bahçe bostan işleri, mekanize tarla işleri, hayvan bakımı-besleme-tımar, süt sağma, kuyudan su çekme, boya işleri vb.	
Ayakta yapılan <u>AĞIR</u> aktiviteler Tarla işleri (hasat, gübreleme, harman, kazma vb.) Ağaç, odun kesme, yük taşıma, hamallık, inşaat işleri	
<u>HAFİF</u> egzersiz/spor faaliyetleri Aerobik, hızlı yürüme	
<u>ORTA</u> egzersiz/spor faaliyetleri Voleybol, tenis, dans, bilardo	
<u>AĞIR</u> egzersiz/spor faaliyetleri Basketbol, futbol, kürek, yüzme, squash (duvar tenisi), uzun mesafe koşu, uzak doğu sporları, vücut geliştirme	
<u>TOPLAM</u>	24 SAAT