



**VARDİYALI ÇALIŞANLARDA SİRKADİYEN RİTİM, BAĞIRSAK
MİKROBİYOTASI VE BESLENME DURUMU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hande MORTAŞ

**DOKTORA TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

MAYIS 2019

**Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
47/2018-03 proje kodu ile desteklenmiştir.**

Hande MORTAŞ tarafından hazırlanan “Vardiyalı Çalışanlarda Sirkadiyen Ritim, Bağırsak Mikrobiyotası ve Beslenme Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Saniye BİLİCİ

Toplu Beslenme Sistemleri Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Başkan: Prof. Dr. Mendane SAKA

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Başkent Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof. Dr. Efsun KARABUDAK

Beslenme Bilimleri Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof. Dr. Zehra BÜYÜKTUNCER DEMİREL

Beslenme Bilimleri Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Doç. Dr. Hilal YILDIRAN

Diyetetik Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Tez Savunma Tarihi: 03/05/2019

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Doktora Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....
Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

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

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.


Hande MORTAŞ

03.05.2019

VARDİYALİ ÇALIŞANLARDA SİRKADİYEN RİTİM, BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE BESLENME DURUMU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Doktora Tezi)

Hande MORTAŞ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mayıs 2019

ÖZET

Vardiyalı çalışan bireylerde beslenme örüntülerinin değişmesi ve indüklenen sirkadiyen ritim değişikliklerinin bağırsak mikrobiyotasında disbiyozise neden olarak metabolik bozuklukların gelişmesine zemin hazırladığı bildirilmektedir. Bu çalışma, rotasyonel vardiyalı çalışan bireylerin gündüz vardiyasında ve gece vardiyasındaki bağırsak mikrobiyotası, beslenme durumu ve sirkadiyen ritimleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla planlanıp yürütülmüştür. Çalışma, rotasyonel olarak vardiyalı çalışan, sağlıklı, yaşları ortalama $34,3 \pm 4,3$ yıl olan, gündüz vardiyasında çalıştıktan sonra gece vardiyasında çalışan gönüllü 10 yetişkin erkek bireyin katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Bireylerden gündüz vardiyasında 4 hafta çalıştıktan sonra ve gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtikten 2 hafta sonra, fekal numuneler (bağırsak mikrobiyotası ve fekal kısa zincirli yağ asitleri için), kan numuneleri (serum zonulin, açlık kan şekeri, trigliserit, HDL, LDL, total kolesterol, AST ve ALT için) alınmıştır. Bireylerin antropometrik ölçümleri, fiziksel aktivite değerlendirme formları, 7 günlük besin tüketim kayıtları ve uyku süresi kayıt formları da her iki vardiya döneminde elde edilmiştir. Çalışmada, gündüz ve gece vardiyası arasında fiziksel aktivite düzeylerinde, enerji ve makro besin ögesi alımlarında istatistiksel olarak önemli düzeyde bir değişim olmadığı ($p > 0,05$), bireylerin uyku sürelerinin ise gece vardiyasında azaldığı saptanmıştır ($p < 0,05$). Bireylerin gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiklerinde trigliserit düzeylerinin arttığı (sırasıyla $151,5 \pm 16,5$ ve $199,5 \pm 8,1$ mg/dL; $p = 0,074$); HDL düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir (sırasıyla $52,5 \pm 13,0$ ve $47,5 \pm 33,0$ mg/dL; $p = 0,050$). Serum zonulin düzeylerinin gündüz ve gece vardiyası arasında önemli düzeyde değişmediği gösterilmiştir (sırasıyla $95,1 \pm 44,8$ ve $95,0 \pm 49,0$ ng/mL; $p > 0,05$). Gündüz vardiyasında en yüksek bolluğa sahip olan filumun Firmicutes olduğu bulunmuştur. Firmicutes'i sırasıyla Bacteroidetes, Proteobacteria ve Actinobacteria filumları takip etmiştir. Gece vardiyasında en bol bulunan filumlar ise sırasıyla Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria ve Proteobacteria olarak belirlenmiştir. Gece vardiyasında Bacteroidetes göreceli bolluğunun azaldığı; buna karşın Actinobacteria ve Firmicutes göreceli bolluğunun ise arttığı gösterilmiştir. *Faecalibacterium* cinsinin gündüz vardiyasında gece vardiyasına göre daha yüksek olduğu bulunmuş ve bu cins gündüz vardiyası için bir biyobelirteç olarak belirlenmiştir. Bireylerin fekal numunelerindeki propiyonik asit ve total kısa zincirli yağ asidi konsantrasyonlarının gece vardiyasında gündüz vardiyasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). Gece vardiyasında çalışma koşullarının sağlık problemlerine sebep olabilecek farklı metabolik süreçleri etkileyebileceği sonucuna varılmıştır.

Bilim kodu : 1007

Anahtar Kelimeler : Vardiyalı çalışma, sirkadiyen ritim, bağırsak mikrobiyotası.

Sayfa Adedi : 237

Danışman : Prof. Dr. Saniye BİLİCİ

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP AMONG CIRCADIAN RHYTHM, GUT MICROBIOTA AND NUTRITIONAL STATUS IN SHIFT WORKERS

(Ph. D. Thesis)

Hande MORTAS

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

May 2019

ABSTRACT

It has been reported that changes in dietary patterns and induced circadian disruption in shift workers contribute to the development of metabolic disorders by creating dysbiosis in the gut microbiota. This study was planned and conducted in order to evaluate the relationship between gut microbiota, dietary intake and circadian rhythms in day shift and night shift of rotational shift workers. The study carried out with the participation of 10 healthy male volunteers with a mean age of 34.3 ± 4.3 years and working on rotational shifts with night shift after working in day shift. After 4 weeks of day shift and after 2 weeks of night shift, fecal samples (for gut microbiota and fecal short chain fatty acids), and blood samples (for serum zonulin, fasting blood glucose, triglycerides, HDL, LDL, total cholesterol, AST and ALT) were collected. Anthropometric measurements, physical activity status evaluation forms, 24h dietary records for seven days and sleep time recording forms were obtained in both shifts, separately. In the study, it was found that there was no statistically significant change in physical activity levels, energy and macro nutrient intakes between day shift and night shift ($p > 0,05$), while the sleep duration of the participants decreased in night shift ($p < 0,05$). Participants were found to have increased triglyceride levels when they passed from day shift to night shift ($151,5 \pm 16,5$ and $199,5 \pm 8,1$ mg/dL, respectively; $p = 0,074$); HDL levels were found to be decreased ($52,5 \pm 13,0$ and $47,5 \pm 33,0$ mg/dL, respectively; $p = 0,050$). Serum zonulin levels were not significantly changed between day shift and night shift ($95,1 \pm 44,8$ and $95,0 \pm 49,0$ ng/mL, respectively; $p > 0,05$). It was found that the highest abundance of phylum in the day shift was Firmicutes. Firmicutes were followed by Bacteroidetes, Proteobacteria and Actinobacteria phylum, respectively. In the night shift, the most abundant phylum were determined as Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria and Proteobacteria, respectively. The relative abundance of Bacteroidetes decreased in the night shift; however, relative abundance of Actinobacteria and Firmicutes increased. *Faecalibacterium* was found to be higher in day shift than in night shift, and it was determined as a biomarker for day shift. Propionic acid and total short chain fatty acid concentrations in fecal samples of the participant were found to be significantly higher in night shift than in day shift ($p < 0,05$). It was concluded that working conditions at night shift may affect different metabolic processes that may cause health problems.

Science Code : 1007

Key Words : Shift work, circadian rhythm, gut microbiota.

Page Number : 237

Supervisor : Prof. Saniye BİLİCİ

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bilgi, tecrübe ve anlayışıyla kıymetli yardım, katkı ve yönlendirmelerini benden esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Saniye BİLİCİ'ye teşekkür ederim.

Çalıştığım alanda yetişebilmem için verdiği destekten ötürü Sayın Prof. Dr. Efsun KARABUDAK'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez sürecimin her aşamasında ve karşılaştığım her zorlukta bir çözüm üretebilmemi sağlayan Sayın Samet ECE'ye değerli katkılarının yanı sıra manevi desteği için de çok teşekkür ederim.

Tezime verdiği değerli bilimsel katkılarından ve ayırdığı zamanından ötürü çok kıymetli hocam Prof. Dr. Hakan ÖZTÜRK'e,

Zor zamanlarımda yanımda oldukları ve verdikleri desteklerden ötürü değerli arkadaşlarım Semra NAVRUZ VARLI'ya, Ayşe Derya BAYAZIT'a, Merve Şeyda KARAÇİL ERMUMCU'ya, Süleyman KÖSE'ye, Tefvik KOÇAK'a, Duygu AĞAGÜNDÜZ'e, ve Gülşah ŞAHİN'e,

Tezime katılarak sabırla her aşamada yardımcı olan sevgili güvenlik görevlilerine,

Son olarak, maddi ve manevi desteklerini her zaman hissettiren canım ailem, annem Handan YILMAZ, babam Adnan YILMAZ, abim Hakan YILMAZ ile tezimin başından sonuna kadar gündüz vardiyaları ile gece vardiyaları dâhil olmak üzere her aşamasında yanımda olan umut ve neşe kaynağım eşim Cem MORTAŞ'a,

En içten duygularımla teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca 2211-E burs programıyla maddi destek veren TÜBİTAK'a ve doktora tezim için 47/2018-03 proje kodu ile gerekli bütçeyi sağlayan Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xii
RESİMLERİN LİSTESİ	xv
SİMGE VE KISALTMALAR	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Sirkadiyen Ritim Tanımı.....	5
2.2. Sirkadiyen Ritmin Hücresele Düzeyde Düzenlenmesi	6
2.2.1. Sirkadiyen ritimleri etkileyen faktörler	9
2.3. Sirkadiyen Ritim, Davranış ve Uyku İlişkisi	14
2.4. Sirkadiyen Ritim ve Beslenme İlişkisi	17
2.4.1. Besinlerle uyarılan osilatörler (FEO)	18
2.4.2. Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının sirkadiyen kontrolü	19
2.4.3. Diyetin bileşimi ve sirkadiyen ritim	23
2.4.4. Beslenme zamanı ve sirkadiyen ritim.....	27
2.5. Sirkadiyen Ritim Bozuklukları, Bağırsak Mikrobiyotası ve Beslenme İlişkisi	28
2.6. Vardiyalı Çalışanlarda Sirkadiyen Ritim, Bağırsak Mikrobiyotası ve Beslenme İlişkisi	36
3. YÖNTEM.....	41
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi.....	41
3.2. Araştırmanın Genel Planı	42

Sayfa

3.3. Verilerin Toplanması.....	44
3.3.1. Bireylerin genel özellikleri	44
3.3.2. Antropometrik ölçümler ve vücut bileşiminin saptanması.....	44
3.3.3. Fiziksel aktivite durumunun saptanması	46
3.3.4. Biyokimyasal veriler.....	47
3.3.5. Besin tüketim kayıtları.....	48
3.3.6. Fekal numunelerin toplanması ve analizi	48
3.4. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	56
3.5. Araştırma Sırasında Karşılaşılan Güçlükler	57
4. BULGULAR	59
4.1. Bireylerin Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi	59
4.2. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	61
4.3. Bireylerin Vardiyalara Göre Fiziksel Aktivite Durumlarının Değerlendirilmesi	64
4.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi	66
4.5. Bireylerin Besin Tüketimlerinin Değerlendirilmesi.....	71
4.6. Bireylerin Bağırsak Mikrobiyotası Analizlerinin Değerlendirilmesi.....	87
4.7. Bireylerin Vardiyaalarına Göre Fekal Kısa Zincirli Yağ Asit Değerlendirmeleri....	138
5. TARTIŞMA	151
5.1. Bireylerin Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi	151
5.2. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	152
5.3. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi	153
5.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi	154
5.5. Bireylerin Besin Tüketimlerinin Değerlendirilmesi.....	155
5.6. Bireylerin Bağırsak Mikrobiyotalarının Değerlendirilmesi	158
5.7. Bireylerin Fekal KZYA Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	167
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	171

Sayfa

KAYNAKLAR	177
EKLER.....	209
EK-1. Etik kurul onayı	210
EK-2. Gönüllü onam formu	212
EK-3. Anket formu.....	215
EK-4. Biyokimyasal parametrelerin referans değerleri.....	225
EK-5. Serum zonulin analizi işlem süreçleri.....	226
EK-6. Kısa zincirli yağ asit analizi grafik örnekleri.....	227
ÖZGEÇMİŞ	236

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2. 1. Sirkadiyen kontrol altındaki doku fonksiyon örnekleri	20
Çizelge 4. 1. Bireylerin yaş (yıl) ve vardiyalı çalışma süreleri ortalama (x), standart sapma (SS), medyan (M) ve IQR değerleri.....	59
Çizelge 4. 2. Bireylerin bazı sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı	59
Çizelge 4. 3. Bireylerin vardiyalarına göre uykuya dalış süresi (dk) ve uyuma süresi (saat) ortalama (x), standart sapma (SS), medyan (M) ve IQR değerleri	60
Çizelge 4. 4. Bireylerin vardiyalarına göre beslenme alışkanlıklarının dağılımı	61
Çizelge 4. 5. Bireylerin vardiyalarına göre BKİ, vücut ağırlığı ve vücut bileşiminin x, SS, M ve IQR değerleri.....	62
Çizelge 4. 6. Bireylerin bazı antropometrik ölçümlerinin x, SS, M ve IQR değerleri	63
Çizelge 4. 7. Bireylerin antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi	64
Çizelge 4. 8. Bireylerin vardiyalarına göre MET/hafta değerinin x, SS, M ve IQR değerleri ile fiziksel aktivite düzeylerinin dağılımı	65
Çizelge 4. 9. Bireylerin vardiyalarına göre bazı biyokimyasal bulgularının x, SS, M ve IQR değerleri	67
Çizelge 4. 10. Bireylerin vardiyalarına göre zonulin değerlerinin x, SS, M ve IQR değerleri	67
Çizelge 4. 11. Bireylerin vardiyalarına göre serum zonulin değerleri ile biyokimyasal bulgularının korelasyonu	69
Çizelge 4. 12. Bireylerin vardiyalarına göre serum zonulin değerleri ile bazı antropometrik ölçümlerinin korelasyonu.....	70
Çizelge 4. 13. Bireylerin vardiyalarına göre günlük enerji ve besin ögeleri alımı x, SS, M ve IQR değerleri	73
Çizelge 4. 14. Bireylerin vardiyalarına göre DRI'yı karşılama yüzdeleri x, SS, M ve IQR değerleri	76
Çizelge 4. 15. Bireylerin vardiyalarına ve fiziksel aktivite düzeylerine göre besin ögesi alımlarının DRI'yı karşılama yüzdelerinin x ve SS değerleri.....	78
Çizelge 4. 16. Bireylerin vardiyalarına göre enerji ve besin ögeleri alımının serum zonulin değerleri ile korelasyonu.....	80

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4. 17. Bireylerin vardiyalarına göre besin grupları açısından alım miktarlarının x, SS, M ve IQR değerleri.....	84
Çizelge 4. 18. Bireylerin vardiyalarına göre tükettikleri besin gruplarının TÜBER önerilerini karşılama yüzdelerinin x, SS, M ve IQR değerleri	86
Çizelge 4. 19. Bireylerin vardiyalarına göre fekal kısa zincirli yağ asit düzeylerinin x, SS, M ve IQR değerleri.....	139
Çizelge 4. 20. Bireylerin vardiyalarına göre enerji ve besin öğeleri alımının total kısa zincirli yağ asidi değerleri ile korelasyonu	141
Çizelge 4. 21. Bireylerin vardiyalarına ve besin gruplarına göre besin alımları ile kısa zincirli yağ asidi değerleri arasındaki korelasyonu	145
Çizelge 4. 22. Bireylerin vardiyalarına ve vardiyalarındaki serum zonulin düzeylerine göre fekal asetik, propiyonik, izobütirik, bütirik asit ve total kısa zincirli yağ asit düzeylerinin karşılaştırılması	147
Çizelge 4. 23. Bireylerin vardiyalarına göre serum zonulin düzeyleri ile fekal kısa zincirli yağ asidi değerlerinin korelasyonu	149

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2. 1. Sirkadiyen saatin organ düzeyinde düzenlenmesi	6
Şekil 2. 2. Sirkadiyen saatin hücre düzeyinde düzenlenmesi (moleküler sirkadiyen saat)....	8
Şekil 2. 3. Sirkadiyen ritimdeki faz sürüklenmesi (Faz haritası).....	13
Şekil 2. 4. Sirkadiyen saat ve hastalıklar.....	14
Şekil 2.5. Merkezi saat ile periferik saatlerden birisi olan gastrointestinal sistem senkronizasyonu.....	17
Şekil 2. 6. Beyin ve periferik dokulardaki besinlerle uyarılan osilatör (FEO).....	19
Şekil 2. 7. Moleküler saatin enerji durumuna duyarlılığı.....	22
Şekil 2. 8. Diyet kompozisyonundaki zeitgeber bileşenleri.....	24
Şekil 2. 1. Diyetlerin ve spesifik diyet komponentlerinin dokulardaki sirkadiyen zeitgeber olarak fonksiyonları.....	26
Şekil 2. 10. Konak-bağırsak mikrobiyotası günlük ilişki modeli.....	29
Şekil 2. 11. Bağırsak mikrobiyotasının sirkadiyen osilasyonları.....	30
Şekil 2. 12. Beslenme, bağırsak mikrobiyotası ve sirkadiyen saatler.....	33
Şekil 2. 13. Sirkadiyen ritim, bağırsak mikrobiyotası ve immün cevap ilişkisi.....	34
Şekil 2. 14. Bir gündüz vardiyası çalışanı ile gece vardiyası çalışanında 24 saat boyunca beyinde uyarılma karakterizasyonu.....	38
Şekil 3. 1. Araştırma genel planı.....	43
Şekil 3. 2. Hazırlık ve sekanslama işlem basamakları	50
Şekil 3. 1. Nükleik asitlerin membran ile izolasyon işlemi basamakları.....	51
Şekil 3. 4. Her katılımcının OTU sayılarının ve etiketlerinin istatistiksel analizi.....	53
Şekil 3. 5. Verilerin analiz edilme süreç basamakları.....	56
Şekil 4. 1. Bireylerin vardiyalarına göre fiziksel aktivite düzeyleri	65
Şekil 4. 2. Gündüz vardiyasındaki taksonomik OTU ağacı.....	89
Şekil 4. 3. Gece vardiyasındaki taksonomik OTU ağacı	90
Şekil 4. 4. Bireylerin vardiyalarına göre göreceli bağırsak mikrobiyotası bolluklarının gösterildiği taksonomik OTU ağacı.....	92

Şekil**Sayfa**

Şekil 4. 5. Bireylerin gündüz vardiyasındayken bağırsak mikrobiyotalarındaki farklı takson basamaklarına göre göreceli bolluklarının gösterildiği taksonomik OTU ağacı	96
Şekil 4. 6. Bireylerin gece vardiyasındayken bağırsak mikrobiyotalarındaki farklı takson basamaklarına göre göreceli bolluklarının gösterildiği taksonomik OTU ağacı	98
Şekil 4. 7. Bireylerin vardiyalara göre filum düzeyinde göreceli bolluk değişimleri.....	100
Şekil 4. 8. Bireylerin vardiyalara göre sınıf düzeyinde göreceli bolluk değişimleri	101
Şekil 4. 9. Bireylerin vardiyalara göre takım düzeyinde göreceli bolluk değişimleri	101
Şekil 4. 10. Bireylerin vardiyalarına göre aile düzeyinde göreceli bolluk değişimleri.....	102
Şekil 4. 11. Bireylerin vardiyalarına göre cins düzeyinde göreceli bolluk değişimleri	103
Şekil 4. 12. Bireylerin vardiyalarına göre filum düzeyinde göreceli bolluk değişimleri...	104
Şekil 4. 13. Bireylerin gündüz ve gece vardiyalarındaki sınıf düzeyinde göreceli mikrobiyota bollukları	105
Şekil 4. 14. Bireylerin gündüz ve gece vardiyalarındaki filum düzeyinde göreceli mikrobiyota bolluğu değişimleri.....	108
Şekil 4. 15. Bireylerin gündüz ve gece vardiyalarındaki sınıf düzeyinde göreceli mikrobiyota bolluğu değişimleri.....	111
Şekil 4. 16. Bireylerin gündüz ve gece vardiyalarındaki takım düzeyinde göreceli mikrobiyota bolluğu değişimleri.....	114
Şekil 4. 17. Bireylerin gündüz ve gece vardiyalarındaki aile düzeyinde göreceli mikrobiyota bolluğu değişimleri.....	117
Şekil 4. 18. Bireylerin gündüz ve gece vardiyalarındaki cins düzeyinde göreceli mikrobiyota bolluğu değişimleri.....	120
Şekil 4. 19. Bireylerin vardiyalarına göre bağırsak mikrobiyotalarının cins düzeyinde taksonomik bollukları ısı haritası.....	122
Şekil 4. 20. Bireylerin vardiyalı çalışma sürelerine göre bağırsak mikrobiyotalarında bulunan bakterilerin cins düzeyinde göreceli bolluk karşılaştırma üçlü diyagramı	124
Şekil 4. 21. Bireylerin bağırsak mikrobiyotalarının diyet içeriklerine göre cins düzeyinde göreceli bolluklarının değerlendirilmesi	126
Şekil 4. 22. ACE bolluk kutu grafiği	128
Şekil 4. 23. Chao1 kutu grafiği	128

Şekil	Sayfa
Şekil 4. 24. Good's coverage kutu grafiği	129
Şekil 4. 25. Gözlemlenen türler	129
Şekil 4. 26. Filogenetik çeşitlilik kutu grafiği.....	130
Şekil 4. 27. Shannon indeks kutu grafiği	130
Şekil 4. 28. Simpson indeks kutu grafiği	131
Şekil 4. 29. Gündüz ve gece vardiyası gruplarında beta çeşitlilik ısı grafikleri	132
Şekil 4. 30. Bireylerin gündüz vardiyasında ve gece vardiyasında PCoA gösterimleri	134
Şekil 4. 31. Bireylerin gündüz vardiyasında ve gece vardiyasında PCA gösterimleri	136
Şekil 4. 32. Gündüz ve gece vardiyasına göre LDA skorlarının dallanma ve histogram grafiki gösterimleri.....	137

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3. 1. Kuru madde tayini yapılan numuneler	55

SİMGE VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
$\bar{x}$	Ortalama
%	Yüzde
cm	Santimetre
dk	Dakika
dL	Desilitre
g	Gram
IQR	Interquartile Range (Çeyrekler Arası Genişlik)
kg	Kilogram
kHz	Kilohertz
kkal	Kilokalori
L	Litre
m	Metre
M	Medyan
mg	Miligram
mmol	Milimol
n	Sayı
ng	Nanogram
sa	Saat
SS	Standart sapma
μL	Mikro litre
μm	Mikro metre

Kısaltmalar	Açıklama
AASM	American Academy of Sleep Medicine (Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi)
ACE	Abundance-Based Coverage (Bolluk Bazlı Kapsama)
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMPK	Adenozin Monofosfat İle Aktive Olan Protein Kinaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
BAP	Bilimsel Araştırma Projeleri
BeBiS	Beslenme Bilgi Sistemleri
BİA	Biyoelektrik İmpedans Cihazı
BKİ	Beden Kütle İndeksi
Bmal1	Brain And Muscle Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocatorprotein 1
BMH	Bazal Metabolizma Hızı
Clock	Circadian Locomoto Output Cycles Kaput
Cry	Cryptochrome
DRI	Dietary Reference Intake (Diyetle Referans Alım Düzeyi)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FAA	Food Anticipatory Activity (Besin Beklenti Aktivitesi)
FEO	Food Entrainable Oscillator (Besin ile sürüklenebilen osilatör)
FOXO1	Forkhead Box Proteini O1
GPCRs	G-Protein-Coupled Reseptörleri
HDI	Histon Deasetilaz İnhibisyonu

Kısaltmalar	Açıklama
HDL	High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
IL-1	Interlökin-1
IL-6	Interlökin-6
IL-10	Interlökin-10
IL-1β	Interlökin-1 β
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire (Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi)
IQR	Interquartile Range (Çeyrek Değerler Arası Genişlik)
KZYA	Kısa Zincirli Yağ Asidi
LDA	Linear Discriminant Analysis (Doğrusal Ayırt Edici Analiz)
LDL	Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)
LEfSe	Linear Ayırıcı Analiz Etki Büyüklüğü (Linear Discriminant Analysis Effect Size)
LPS	Lipopolisakkarit
MUFA	Mono Unsaturated Fatty Acid (Tekli Doymamış Yağ Asidi)
NAM	Nikotinamid
NAD	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NFIL3	Nuclear Factor, Interleukin 3 Regulated
NNR	Nordic Nutrition Recommendations (İskandinav Beslenme Önerileri)
PCA	Principle Component Analysis (Temel Bileşen Analizi)
PCoA	Principle Coordinates Analysis (Temel Koordinatlar Analizi)

Kısaltmalar	Açıklama
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonları)
Per	Periyot
PGC-1α	Peroksizom Proliferatör Aktive Edilmiş Reseptör Gama Koaktivatörü 1-Alfa
PPARγ	Peroksizom Proliferatör Gama
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acid (Çoklu Doymamış Yağ Asidi)
RDA	Recommended Dietary Allowances (Önerilen Diyet Alımları)
RF	Restricted Feeding (Sınırlayıcı Beslenme Modeli)
Rora	Retinoik Asitle İlişkili Orphan Reseptör Alfa
SCN	Suprachiasmatic Nucleus (Suprakiazmik Çekirdek)
Sirt1	Sirtuin 1
STAT3	Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon 3'ün Aktivatörü
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TH17	T Helper 17
TJ	Tight Junction (Sıkı Bağlantı)
TLR	Toll Like Reseptörler
TORC2	Düzenlenmiş CREB Protein 2'nin Transdüseri
TTFL	Transkripsiyon-Translasyon Feedback Döngüsü
OTU	Operational Taxonomic Units (Operasyonel Taksonomik Birimler)

1. GİRİŞ

Sirkadiyen ritim ve diyet alışkanlıklarının besin alımına karşı metabolik cevaba ve dolayısıyla da metabolik hastalıkların gelişimine önemli bir katkısının olduğu yönünde yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır (Ekmekcioglu ve Touitou, 2011; Garaulet ve Madrid, 2010). Bireylerin dinlenme dönemi olarak ifade edilen gece vakitlerinde besin alımının, obezite ve metabolik sorunların gelişimine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Özellikle vardiyalı çalışanlardan elde edilen epidemiyolojik veriler, obezite, metabolik ve gastrointestinal hastalıkların gelişmesi yönünden bu bireylerin daha yüksek risk altında olduğunu ortaya koymaktadır (Haupt ve diğerleri, 2008; Knutsson ve Bøggild, 2010; Canuto, Garcez ve Olinto, 2012). Obezitenin neden olduğu hastalıklarda düşük dereceli kronik inflamasyonun, ektopik yağ birikimi ve adiposit disfonksiyonu gibi metabolik değişikliklerin kritik araçlar olduğu (Brookheart, Michel ve Schaffer, 2009; Després ve Lemieux, 2006; Gregor ve Hotamisligil, 2011; McArdle, Finucane, Connaughton, McMorro ve Roche, 2013), besin alım zamanından bağımsız bir şekilde sirkadiyen ritim bozukluklarının tek başına da bu süreçleri destekleyebileceği belirtilmektedir (Golombek ve diğerleri 2013; Escobar ve diğerleri, 2011).

Sirkadiyen ritim, genel sağlık ve fizyolojik homeostazinin belirlenmesinde baskın bir role sahiptir. Beynin suprakiazmik çekirdeğinde (SCN) yer alan merkezi saat, karaciğer ve bağırsaklar gibi periferik dokularda meydana gelen metabolik olaylarla birlikte karanlık-aydınlık ve uyku-uyanıklık döngülerinin koordinasyonunda önemlidir (Huang, Ramsey, Marcheva ve Bass, 2011). Sirkadiyen saatler, internal saatin fazını ışık, beslenme zamanı gibi çevresel faktörlere göre ayarlamaya neden olan etkenlerden etkilenir. Işık, sirkadiyen saatin işlevini kontrol eden tek harici zaman işaretleyicisi (zeitgeber) değildir. Bağırsak mikrobiyotası; SCN’de yer alan merkezi saat ile ışık ve besinler gibi zeitgeberlerden etkilenen periferik saatler arasındaki karmaşık koordinasyon ile belirlenmektedir (Rosselot, Hong ve Moore, 2016; Pan ve Hussain, 2009). Sirkadiyen ritmin bu periferik saatlerden birisi olan gastrointestinal sistem fonksiyonları üzerindeki geniş etkisi göz önüne alındığında, bağırsak mikrobiyotasının da günlük ritimsel varyasyonlar gösterdiği ve vardiyalı çalışma, jet lag gibi sirkadiyen ritim bozukluklarına neden olan etmenlerin disbiyozise yol açtığı gösterilmiştir (Thaiss ve diğerleri, 2014). Diğer taraftan bağırsak mikrobiyotasının da sirkadiyen ritmi etkilediği belirtilmektedir (Thaiss ve diğerleri, 2014).

Besin alımı zamanları bağırsak mikrobiyotasındaki günlük salınımları belirler. Vardiyalı çalışma ve jet lag tarafından indüklenen sirkadiyen ritim bozuklukları önemli derecede mikrobiyota disbiyozisi yaratarak metabolik bozuklukların gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, vardiyalı çalışan bireylerde beslenme düzeni ve örüntüsü değişerek de bağırsak mikrobiyotası üzerine olumsuz etkiler gösterebilmektedir. Özellikle yüksek yağlı diyet tüketimine artan eğilim bağırsak mikrobiyotası üzerinde olumsuz etkilere sebep olmaktadır. Sirkadiyen ritim bozukluklarının görüldüğü bu bireylerde, hem beslenme örüntülerinin değişmesi hem de sirkadiyen ritim bozukluklarının sonucu olarak bağırsak mikrobiyotasının olumsuz etkilenmesi, metabolik hastalıkların görülme riskini artırmaktadır (Zarrinpar, Chaix, Yooseph ve Panda, 2014; Voigt ve diğerleri, 2014; Leone ve diğerleri, 2015; Cain, Filtress, Phillips ve Anderson, 2015). En büyük endokrin organ olan gastrointestinal sistemin immün sistem üzerindeki etkileri de göz önünde bulundurulduğunda, ritmik koordinasyondaki bozulmanın ve besin alımının zamanlamasındaki değişikliklerin metabolik sonuçları gastrointestinal sistem üzerinde daha açık görülmektedir (Moran-Ramos, Baez-Ruiz, Buijs ve Escobar, 2016; Moran-Ramos ve diğerleri, 2016).

Sirkadiyen ritim bozuklukları, beslenme ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin değerlendirildiği insan çalışmaları çok sınırlıdır ve yapılan bu çalışmalarda beslenme yönünden değerlendirme son derece kısıtlıdır veya hiç değerlendirme yapılmamıştır (Benedict ve diğerleri, 2016; Thaiss ve diğerleri, 2014). Bu çalışma, rotasyonel vardiyalı çalışan bireylerin gündüz vardiyasında ve gece vardiyasındaki bağırsak mikrobiyotası, beslenme durumu ve sirkadiyen ritimleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla planlanıp yürütülmüştür.

Çalışmanın hipotezleri;

1. Bireylerin bağırsak mikrobiyota bolluk ve çeşitlilikleri gündüz vardiyası ve gece vardiyası arasında farklılık gösterir.
2. Bireylerin serum zonulin değerleri gündüz vardiyası ve gece vardiyası arasında farklılık gösterir.
3. Bireylerin bağırsak mikrobiyotaları tarafından üretilen fekal kısa zincirli yağ asit konsantrasyonları gündüz vardiyası ve gece vardiyası arasında farklılık gösterir.

4. Bireylerin beslenme durumu gündüz vardiyası ve gece vardiyası arasında farklılık gösterir.

2. GENEL BİLGİLER

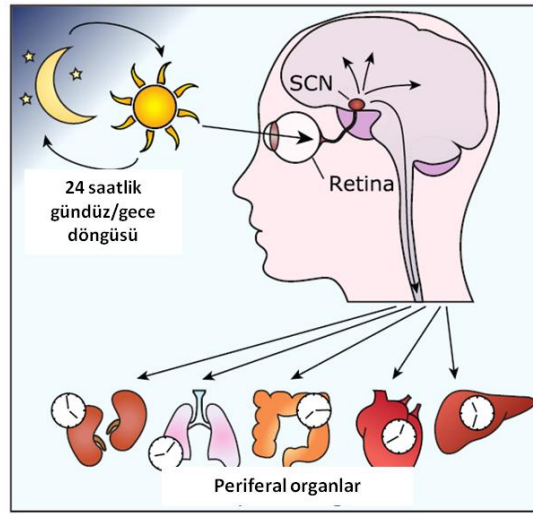
2.1. Sirkadiyen Ritim Tanımı

Sirkadiyen ritim, dünyanın kendi eksenini etrafında yaklaşık 24 saat süren dönüşünün canlılar üzerinde oluşturduğu biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal ritimlerin bir gün içinde tekrar edilmesi olarak tanımlanmaktadır. Sirkadiyen kelimesi Latince “*circa diem*” olarak ifade edilmekte olup kelime anlamı “yaklaşık bir gün”dür. Sirkadiyen ritimler bakteriler, mantarlar, bitkiler ve hayvanlar dâhil birçok organizmada bulunan 24 saatlik ritim kalıpları olarak ifade edilmektedir (Hastings, Reddy ve Maywood, 2003). Sirkadiyen ritimler, temel özellikleri çevresel işaretleyicilere (zeitgeberler) yönelik girdi yollarını içeren ve daha sonra bu inputları merkezi osilatöre ileten, sirkadiyen zamanları koruyan ve ritimleri oluşturan, ritimlerin aktarıldığı ve çeşitli metabolik, fizyolojik ve davranışsal süreçlerin kontrol edildiği output yollarını oluşturan moleküler saatler tarafından kontrol edilir. Sirkadiyen saatler, sürüklenabilen, kendi kendini devam ettiren ve sıcaklıkla dengelenen osilatörler olarak benzersiz bir şekilde karakterize edilmiştir (Brown, Kowalska ve Dallmann, 2012; Buhr ve Takahashi, 2013; Dibner, Schibler ve Albrecht, 2010). Sirkadiyen saatler hücrelerin, organların, sistemlerin ve davranışların 24 saatlik fonksiyonlarını düzenler ve optimize eder (Mohawk, Green ve Takahashi, 2012). Organizmanın 24 saatlik yaşam periyodu, aktif olunan zamanlar, dinlenme zamanları ve açlık ile tokluk döngüleri, gastrointestinal fonksiyon, metabolik süreçler ve hücrel transkripsiyonlar ile translasyonlar gibi çok geniş çeşitlilikte süreçlerdeki hücrel adaptasyonları kapsar (Reddy ve O’Neill, 2010). Dolayısıyla çevresel değişikliklere adapte olma yeteneği canlıların hayatta kalabilmesi için çok önemlidir ve bu nedenle sirkadiyen ritimler tarafından kontrol edilen fizyolojik modeller çevresel koşullardan etkilenir (Voigt, Forsyth, Green, Engen ve Keshavarzian, 2016).

Sirkadiyen ritimler merkezi ve perifer olmak üzere iki yapı tarafından kontrol edilir. Memelilerde sirkadiyen davranış ritimlerinin oluşumu için ana zamanlayıcı hipotalamusta bulunan suprakiazmik nukleustur (SCN). SCN, 24 saatlik ritimlerle osilasyonu yapılan dikkat çekici özelliklere sahip olan 15,000-20,000 nöron içerir. Aslında, SCN herhangi bir çevresel girdi olmaksızın otonom olarak çalışabilir ve başta ışık olmak üzere, sıcaklık ve beslenme gibi çevresel zeitgeberlere yanıt vererek ayarlanabilir. SCN, vücuttaki diğer tüm dokularda ve hücrelerde bulunan “perifer saatler” için bir yönetici işlevi görür ve perifer

saatlerin senkronizasyonunu, henüz tanımlanmamış yollar aracılığıyla kontrol eder (Şekil 2.1; Saini, Liani, Gos ve Schibler, 2011; Kervezee, Shechter ve Boivin, 2018).

Sirkadiyen ritimler ve moleküler sirkadiyen saat hemen hemen her memeli hücresinde, farklı çevresel zeitgeberler tarafından düzenlenen farklı moleküler saatlerle bulunurlar (Yoo ve diğerleri, 2004). Aydınlik/karanlık döngüsü SCN’de bulunan merkezi sirkadiyen saatin regülasyonu için son derece önemlidir. SCN iki önemli fonksiyona sahiptir. Bunlar; optik sinir inputlarını sisteme entegre etmek ve sempatik ve parasempatik sinyallerle periferel sirkadiyen saatleri senkronize etmektir (Welsh ve diğerleri, 2010; West ve Bechtold, 2015). Yapılan çalışmalarda periferel sirkadiyen ritimlerin, SCN inaktivasyonu veya çıkarılması sonucu engellenememesine rağmen, SCN’nin olmadığı durumlarda, periferel saatlerin senkronize olamadığı bulunmuştur (Guo, Brewer, Lehman ve Bittman, 2006; Yoo ve diğerleri, 2004).



Şekil 2. 2. Sirkadiyen saatin organ düzeyinde düzenlenmesi

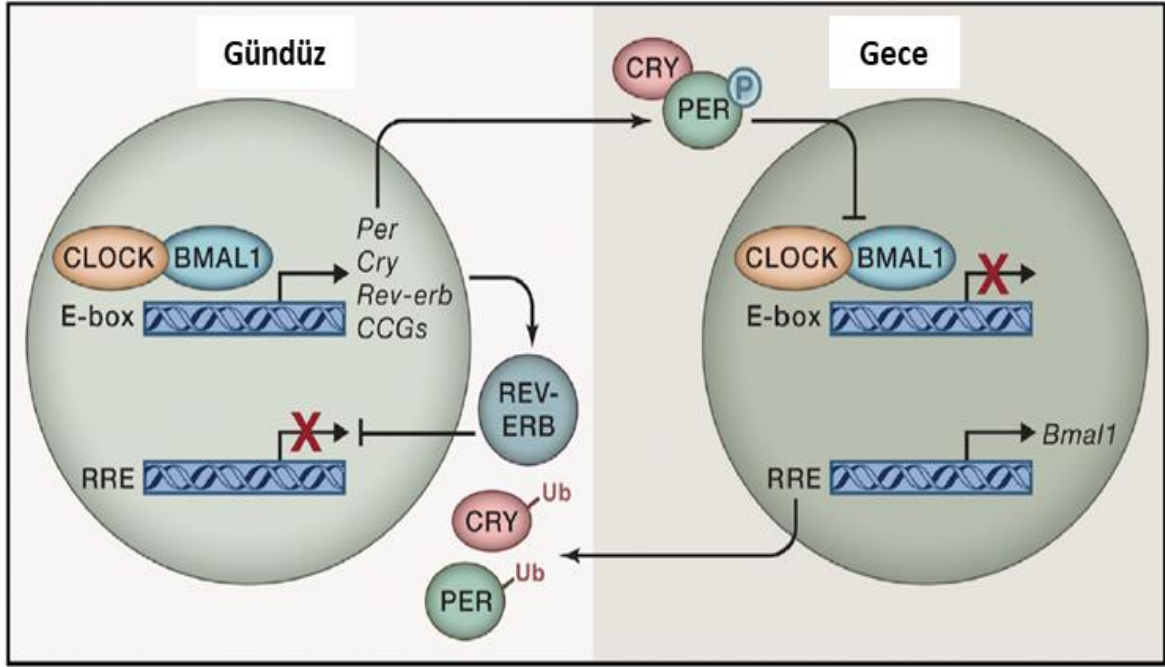
Kervezee, Shechter ve Boivin, 2018’den adapte edilmiştir.

2.2. Sirkadiyen Ritmin Hücresel Düzeyde Düzenlenmesi

Sirkadiyen ritimler endojendir ve çevresel zeitgeberlerden bağımsız olarak bu ritimler moleküler sirkadiyen saatlerin fonksiyonuna bağlıdır (Reppert ve Weaver, 2002). Moleküler saat, yaklaşık olarak 24 saat süren bir transkripsiyonel-translasyonel otoregülatif feedback döngüsüdür. Moleküler saatin özellikleri çeşitli organizmalara göre farklılık gösterirken bu organizmaların tamamı endojen 24 saatlik model göstermektedir. Hücresel düzeyde

sirkadiyen saatler transkripsiyon, translasyon düzenleyici sistemde organize olan “saat genleri”nin ürünlerinden oluşur. Bazı saat genleri transkripsiyonel aktivatörleri kodlarken bazıları da kendi ekspresyonlarını inhibe edebilecek proteinleri kodlar. Sirkadiyen ritmin arkasındaki temel moleküler mekanizmalar da bu saat genlerinden meydana gelir. Bu genler, transkripsiyon ve daha sonra ‘saat kontrol eden genler’in translasyonunu başlatan ve E-kutucuğu promotör bölgesine bağlanan “Clock” (circadian locomoto output cycles kaput) ile “Bmal1” (brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocatorprotein 1) transkripsiyon faktörlerinden ve bunların hedefleri olan Periyot (Per 1,2,3) ve Cryptochrome (Cry 1 ve Cry 2) genlerinden oluşur. Clock bir histon asetil transferaz olup Bmal1 ile heterodimerize olduğunda aktive olur. Böylece Per 1,2,3 ve Cry 1 ve Cry 2 gibi diğer saat genlerinin transkripsiyonu sağlanır (Şekil 2.2; Asher ve Sassone-Corsi, 2015; Bunger ve diğerleri, 2000; Mohawk ve diğerleri, 2012; Schibler, 2005).

Bu genlerin PER ve CRY proteinlerinin dimerizasyonunu ve birikimini sağlaması feedback inhibisyonu ile sonuçlanır ve böylece Clock ve Bmal1 aracılı transkripsiyon inhibe edilmiş olur (van der Horst ve diğerleri, 1999). Devam eden süreçte PER ve CRY degradasyonu feedback inhibisyonuna sebep olur ve böylece döngü yeniden başlar. Bu moleküler saatin yanı sıra, retinoik asitle ilişkili orphan reseptör alfa (Rora), ters eritroblastozis virüs alfa (Rev-erba) ve sirtuin 1 (Sirt1) nükleer reseptörleri dâhil olmak üzere saatin “ince ayarı” ile sonuçlanan posttranslasyonel ve posttranskripsiyonel modifikasyonları içeren başka düzenleme mekanizmaları da bulunmaktadır (Bass ve Takahashi, 2011; Grimaldi, Nakahata, Kaluzova, Masubuchi ve Sassone-Corsi, 2009).



Şekil 2. 3. Sirkadiyen saatin hücre düzeyinde düzenlenmesi (moleküler sirkadiyen saat)

Clock, circadian locomoto output cycles kaput; *BMAL1*, brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocatorprotein 1; *Per*, periyot; *Cry*, cryptochrome; *Rev-erb*, ters eritroblastozis virüs alfa; *CCG*, clock controlled genes; *RRE*, rev-erb response element. Asher ve Sassone-Corsi, 2015'ten adapte edilmiştir.

Sirkadiyen saatin hücre düzeyinde düzenlenme döngüsü, yalnızca SCN'de gerçekleşmemektedir. Vücuttaki pek çok hücre tipi benzer şekilde saat genlerini eksprese etmektedir (Balsalobre, Damiola ve Schibler, 1998). İnsanlarda, periferel kan mononükleer hücreleri (Boivin ve diğerleri, 2003), adipoz doku (Otway, Mantele ve Bretschneider, 2011; Wehrens, Christou ve Isherwood, 2017), oral mukoza (Bjarnason, Jordan ve Wood, 2001), fibroblastlar (Brown, Fleury-Olela ve Nagoshi, 2005), kemik iliği (Tsinkalovsky, Smaaland ve Rosenlund, 2007) ve beyin (Cermakian, Lamont ve Boudreau, 2011; Lim, Myers ve Yu, 2013) dâhil olmak üzere pek çok periferel dokuda da saat genlerinin eksprese edildiği 24 saatlik ritimler bulunmuştur. SCN'deki moleküler saat ile periferel saatlerdeki moleküler saat arasındaki en önemli fark SCN'deki nöronlar ışık gibi çevresel senkronize edici faktörlerden direkt olarak etkilenebilmektedir (Welsh, Takahashi ve Kay, 2010). Dolayısıyla zamanlamaya bağlı olarak, ışık kaynağının spektral kompozisyonu ve bireyin ışığa maruz kalma yoğunluğu, merkezi sirkadiyen saati hızlı bir şekilde bir önceki veya sonraki fazlara kaydırabilmektedir (Duffy ve Czeisler, 2009). Bununla birlikte, periferel dokuların çevresel aydınlık-karanlık döngüsündeki değişimlere senkronize olmak için daha uzun zamana ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir (Yamazaki, Numano ve Abe, 2000). Yapılan bir çalışmada laboratuvar koşullarında bireylere uyku periyodunu 10 saat geciktirecek şekilde vardiyalı

çalışma düzeni uygulandığında, ışığa maruziyetin insanlarda hayvanlardan farklı olarak periferik saatleri daha hızlı bir şekilde etkilediği gösterilmiştir. Çalışma sonucunda, tüm sirkadiyen transkriptomun gece odaklı bir vardiyalı çalışma programına ne ölçüde uyum sağladığını belirlemek için gen ekspresyonu düzeyinde bir değerlendirme yapılmasına ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Ayrıca, tam mekanizmanın açıklığa kavuşturulamamasına rağmen beslenme döngülerinin merkezi saati ve periferik saati etkileyeceği için değerlendirilmesinin önemli olduğu belirtilmiştir (Zarrinpar, Chaix ve Panda, 2016). Uyanıklık süresi arttıkça uykuya duyulan ihtiyaç artarken, buna karşın sirkadiyen ritim sistemi gün içinde uyku için homeostatik olarak hissedilen ihtiyacı ortadan kaldırarak gündüz uyanıklığını arttırmaktadır. Bu sayede, gündüzleri yaklaşık 16 saat uyanıklığın sürdürülmesi ve gece boyunca yaklaşık 8 saat kesintisiz uykunun devamı sağlanmaktadır (Daan, Beersma ve Borbely, 1984).

2.2.1. Sirkadiyen ritimleri etkileyen faktörler

Sirkadiyen ritimler endojen olmasına karşın çevresel zeitgeberlerin, sirkadiyen ritimleri çevre ile senkronize etmeye yardımcı olduğu bilinmektedir. Işık merkezi sirkadiyen saatin bir düzenleyicisi iken diğer çevresel zeitgeberlerin periferik dokulardaki moleküler saatleri düzenleyebildiği belirtilmektedir. Örneğin, öğün tüketim zamanı ve diyetin bileşimi bağırsak ve karaciğerdeki sirkadiyen saatleri önemli derecede düzenlemektedir (Mattson ve diğerleri, 2014; Mendoza, 2007). Diğer taraftan egzersiz ise kaslar ve akciğerdeki sirkadiyen saatleri düzenlemektedir (Youngstedt ve diğerleri, 2016). Bu nedenle, düzenli uyku, sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz, bir organizmanın bu aktiviteler tarafından indüklenen strese (örneğin, oksidatif stres) vereceği cevaba en iyi şekilde adapte olmasını sağlamaktadır (Voigt ve diğerleri, 2014).

Bireylerin sirkadiyen ritimleri, vardiyalı çalışma, farklı zaman dilimlerindeki coğrafi bölgeler arasında seyahat yapmak, belirgin yaşamsal faktörlerdeki değişiklikler gibi faktörlerden etkilenmektedir. Vardiyalı çalışmada uyku düzenindeki ve öğün tüketim zamanlarındaki değişiklikler (Fonken ve diğerleri, 2010); farklı zaman dilimlerindeki coğrafi bölgeler arasında seyahat yapmanın sonucunda jet lag oluşması (Thaiss ve diğerleri, 2014) ve beslenme örüntüsü ile zamanındaki (Leone ve diğerleri, 2015) veya uyku alışkanlıklarındaki değişimler gibi belirgin yaşamsal faktör değişiklikleri sirkadiyen ritimleri

etkilemektedir. Sirkadiyen ritimlerin bozulmasına neden olan etmenler aşağıda özetlenmiştir. Bunlar:

1. Gözlerden SCN'ye direkt olarak gelen inputlar ile sirkadiyen ritmi bozan gece ışığına maruz kalma durumu: Örneğin, vardiyalı çalışma ve gece elektronik cihazların kullanımının ışığa maruziyeti etkilediği ve böylece sirkadiyen ritim bozulmalarına yol açtığı bildirilmektedir (Burgess ve Molina, 2014; Fonken, Weil ve Nelson, 2013; Fonken ve diğerleri, 2010).
2. Yemek yeme zamanı: Dinlenme zamanından önceki iki saat içinde veya dinlenme zamanında yemek yemek, merkezi sirkadiyen ritim ile bağırsak ve karaciğer sirkadiyen ritimlerinin senkronizasyonunu olumsuz yönde etkilemektedir (Asher ve Sassone-Corsi, 2015; Mattson ve diğerleri, 2014).
3. Sosyal jet lag: Günlük rutin programların iş günlerinde ve tatil günlerinde değişmesi merkezi ve periferik sirkadiyen ritim bozukluklarına neden olabilmektedir (Roenneberg, Allebrandt, Merrow ve Vetter, 2012; Wittmann, Dinich, Merrow ve Roenneberg, 2006).
4. Diyet kompozisyonu: Yağ içeriği yüksek diyetin gastrointestinal sistemdeki periferik sirkadiyen ritmi bozduğu (Leone ve diğerleri, 2015; Zarrinpar ve diğerleri, 2014), alkol tüketiminin ise merkezi sirkadiyen ritmi bozduğu belirtilmektedir (Forsyth, Voigt, Burgess, Swanson ve Keshavarzian, 2015; Swanson ve diğerleri, 2015).

Ortaya çıkan bu sirkadiyen ritim bozukluklarının bir biyobelirteç kullanılarak belirlenmesi ise oldukça güç olmaktadır. Sirkadiyen ritim düzenlenmesi veya bozulmasının biyogöstergesi geçmişte vücut sıcaklığı ve kortizol düzeyleri olarak ifade edilirken, daha sonra bu değişkenlerin sirkadiyen ritim dışındaki çeşitli faktörlerden de etkilendiği için bir biyobelirteç olarak kullanılmasının yanıltıcı olabileceği bildirilmiştir (IARC, 2010). Örneğin, yüksek karbonhidrat alımı vücut sıcaklığının ve kalp atış hızının artmasına sebep olmaktadır (Kräuchi, Cajochen, Werth ve Wirz-Justice, 2002). Biyobelirteç olarak kullanılan bir diğer yöntem de melatonin düzeyinin takip edilmesidir. Melatonin konsantrasyonunun pek çok biyokimyasal ve fizyolojik faktörden etkilenmemesi sebebiyle sirkadiyen ritim biyobelirteci olarak kullanmak için daha güvenilir olduğu ifade edilmektedir (Pandi-Perumal ve diğerleri, 2007). Ancak, plazma melatoninin yarılanma ömrü oldukça kısadır ve karaciğer tarafından hızlı bir şekilde metabolize edildiği için örnek toplama zamanından yüksek düzeyde etkilendiği bildirilmiştir. Bu yüzden plazma melatoninin

düzenli aralıklarla (örneğin saat başı) ölçülmesi, melatonin sekresyonunun toplam süresinin ve pik yaptığı zamanın belirlenmesi sonucu sirkadiyen ritim belirlenebilmektedir. Bu koşullar ise ancak laboratuvarında yapılan uyku çalışmalarında sağlanmakta ve epidemiyolojik veya diğer çalışmalarda melatonin düzeyinin değerlendirilmesi pratik olmamaktadır (IARC, 2010).

Normal koşullar altında kendi içinde dinlenme ve aktif fazları olan 24 saatlik sirkadiyen ritmin, belirtilen bu koşullar altında bozulması sonucunda “faz sürüklenmesi” gerçekleşir. Başarılı faz sürüklenmelerinde internal saat ile external saatlerin faz uzunlukları birbirine eşittir. Ancak, faz sürüklenmesi bireyden bireye ve koşuldan koşula farklılık gösterebilmektedir (Holst, 1939; Şekil 2.3:A-F). Her ne kadar sirkadiyen saatler internal saatten farklılık gösteren zeitgeberlere göre sürüklenbilse de bu sürüklenme yalnızca belirli sınırlar içinde yani sürüklenme aralığında gerçekleşmektedir. Bu sürüklenme limitleri saatin ve zeitgeberin göreceli gücüne bağlı olarak değişkenlik gösterir. Sadece sürüklenme ile ilişkili belirgin baskılar evrimsel süreçte sirkadiyen ritmi şekillendirir. Bu nedenle aslında her organizma belirli bir sürüklenmeye karşı adaptasyon gösterir. Sirkadiyen saatlerin zeitgeberlere karşı sürüklenemediği durumlarda ise sistem temel avantajını kaybeder ve bireylerin çevresindeki sıradan değişimlere karşı gösterdikleri adaptasyon yeteneği ortadan kalkar (Roenneberg ve Merrow, 2016, Şekil 2.3; G bölümü). Faz sürüklenmesi sayesinde günümüz modern insanının meridyenler arası seyahatleri sonucunda oluşan gece-gündüz farklılıklarına uyum sağlaması gerçekleşir (Roenneberg ve Merrow, 2016).

Sürüklenen fazlar kronotipler olarak da ifade edilir. Kronotipler bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir. Görülen bu farklılıklar sebebiyle bireyler arasındaki kronotip çeşitlilikleri bireylerin gündüz kuşu ve gece kuşu olarak adlandırılmasının temeli oluşturur (Roenneberg ve Wirz-Justice, Merrow, 2003). Bu kronotip farklılıklarına sebep olan faktörler çevresel faktörlerin yanı sıra saat genlerinde görülen polimorfizm (Hsu, Ptacek ve Fu, 2015) ve yaştır (Roenneberg, Kuehnle ve Pramstaller, 2004; Carskadon, Acebo ve Jenni, 2004). Yaş faktörünün kronotip üzerindeki etkisine verilebilecek en iyi örnek geç kronotip ile karakterize olan adölesanlardır. Benzer şekilde, bireylerin iç mekânlarda ve gece aydınlatması yapılan ortamlarda yaşamlarını sürdürmesi de bireylerin geç kronotip sergilemesine neden olmaktadır (Roenneberg ve Merrow, 2016, Şekil 2.3; B ve F bölümü). Kış mevsiminde ise güneşin daha geç doğması ve ışık seviyesinin düşük olması sebepleriyle bireylerin geç kronotip sergilemeye başladıkları görülmektedir (Kantermann, Juda, Merrow

ve Roenneberg, 2007). Dolayısıyla kronotiplerin çeşitliliği, sürüklenme işlemi için oluşturulan ve son derece gerekli olan esnekliği yansıtmaktadır. SCN ve periferal organlar arasındaki ilişkinin farklı zeitgeber koşulları altında gösterilen hangi faz haritasında optimum olduğu konusunun ise halen keşfedilmeye açık bir alan olduğu ifade edilmektedir (Roenneberg ve Merrow, 2016).

Faz haritası, vücudun tüm bölümlerinin 24 saatlik döngüde çevre ile en iyi şekilde başa çıkmasını sağlamak için şekillenmiştir ve farklı zeitgeber koşulları ve farklı kronotipler için karakteristik özellik göstermektedir. Çevresel ve iç zeitgeberlerde meydana gelen değişikliklere bağlı gelişen sirkadiyen bozulmalar metabolizma üzerinde de olumsuz etkilere neden olmaktadır. Merkezi zamanlayıcı olan SCN'nin yanı sıra, periferal dokuların kendine özgü zamanlayıcılarında meydana gelen bozulmalar da olumsuz sağlık etkilerine neden olmaktadır (Roenneberg ve diğerleri, 2012). Kemirgenlerde yapılan çalışmalar karaciğerin, beslenme döngüsünü SCN sinyallerinden bağımsız olarak sürükleyebildiğini göstermiştir (Stokkan, Yamazaki, Tei, Sakaki ve Menaker, 2001; Damiola ve diğerleri, 2000). Faz aralıklarının değişim limitlerinin veya faz sürelerinin sağlık için hangi aşamada olumsuz sonuçlar oluşturduğunu tanımlamak önemlidir (Roenneberg ve Merrow, 2016).

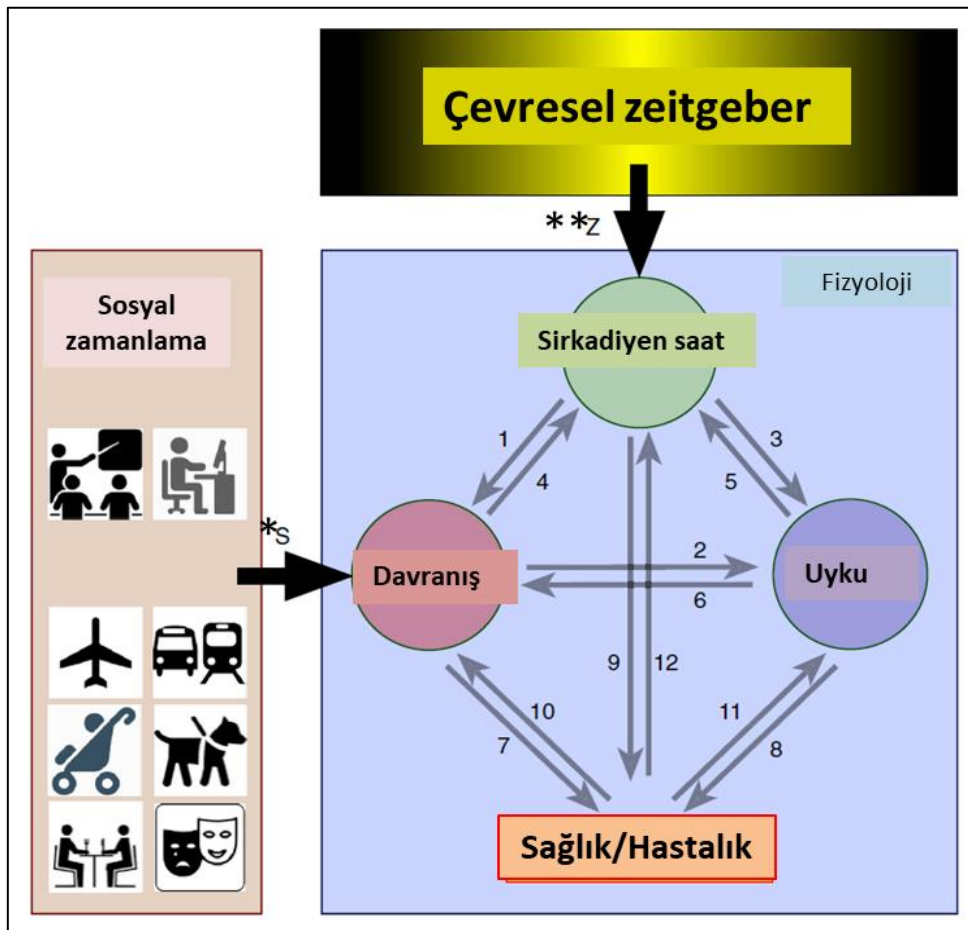


Şekil 2. 4. Sirkadiyen ritimdeki faz sürüklenmesi (Faz haritası)

Şekil 2.3'te zeitgeber döngüleri ve sirkadiyen ritimler arasındaki ilişkinin farklı senaryolar (sırasıyla gündüz-gece döngüleri ve uyku uyanıklık döngüleri) karşısındaki uyumları gösterilmiştir. A gösteriminde (kırsal faz sürüklenmesi; güçlü zeitgeber gün ışığı ve geceleri yapay ışık yok), genellikle kırsal alanda yaşayan bireylerin sirkadiyen ritimleri gösterilmiştir. Bu bireylerde uyku başlangıcı gece yarısından öncedir ve gece vakti şafak ile sona erer. B gösteriminde (modern/endüstriyel faz sürüklenmesi; zayıf zeitgeber iç mekân ışığı ve geceleri yapay ışık var), gece yarısında uyku başlar ve şafaktan sonra sona erer. C ve D gösteriminde, faz sürüklenmesi sınırları içinde sirkadiyen saatler, 24 saatten daha kısa veya daha uzun sürede zeitgeber döngülerinde sürüklenerek fazların daha erken veya daha geç görülmesine sebep olur. E ve F gösteriminde ilgili faz sürüklenmelerine ait haftaiçi ve haftasonu uyku zamanları gösterilmiştir. Bu uyku düzensizlikleri sosyal jet laga neden olmaktadır. G gösterimine bakıldığında, zeitgeber gücünün eşik değerinin altına düşmesi sonucunda sürüklenmenin kaybolacağı, ancak, zeitgeber döngüsünün endojen olarak modüle edildiği gösterilmiştir (Roenneberg ve Merrow, 2016'dan adapte edilmiştir).

2.3. Sirkadiyen Ritim, Davranış ve Uyku İlişkisi

Sirkadiyen saat ve sağlık etkileşimi oldukça kompleks bir alan olarak nitelendirilmektedir. Sirkadiyen saat ve sağlık arasındaki ilişki ve etkileşimler davranış ve/veya uyku ile direkt ve indirekt yolla gerçekleşmektedir. Sirkadiyen saat hem fizyolojinin bir parçası hem de sosyal yaşamın düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Sirkadiyen saat fizyolojik olarak, gen ekspresyonunu (Hsu ve Harmer, 2014), metabolizmayı (Asher ve Sassone-Corsi, 2015; Perelis, Ramsey ve Bass, 2015), immun sistemi (Labrecque ve Cermakian, 2015; Spies ve diğerleri, 2015) ve endokrin fonksiyonları (Kalsbeek ve Fliers, 2013) düzenlemektedir. Sosyal olarak bireyin davranışları üzerinde de etkileri olmaktadır. Sosyal yaşam bireyin fizyolojisini primer olarak davranışlar ile etkilemektedir. Davranışsal olarak, kahve, alkol ve nikotin tüketimi gibi durumlar uykuyu etkilemektedir. Işığa maruziyet ve yemek yeme zamanları gibi davranışsal faktörler sirkadiyen saati de etkilemektedir (Şekil 2.4; Roenneberg ve diğerleri, 2015b).



Şekil 2. 5. Sirkadiyen saat ve hastalıklar

*S, sosyal yaşamın zeitgeberleri; **Z, ışık zeitgeberi (Roenneberg ve Merrow, 2016'dan adapte edilmiştir).

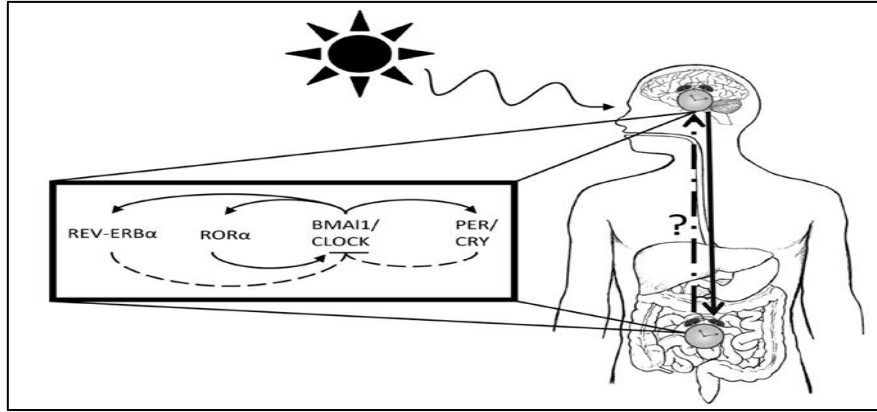
Uykunun sirkadiyen saat üzerine etkisi ise özellikle de sanayileşmiş toplumlarda artmaktadır. Çünkü bu toplumlarda, uyku genellikle SCN'nin gerçek karanlığa maruz bırakıldığı yegâne zaman olarak görülmektedir (Roenneberg, Kantermann, Juda, Vetter ve Allebrandt, 2013). Uykunun davranış üzerindeki etkileri uykusuzluk ve gün içi performansta son derece belirleyici olmaktadır (Goel, Basner ve Dinges, 2015; Burke ve diğerleri, 2015). Sosyal yaşantıdaki değişikliklerden etkilenen davranışlar, geç kronotip ile birlikte görüldüğünde sirkadiyen saati etkileyen değişmiş uyku alışkanlıklarına (uyku zamanı ve süresi) sebep olabilmektedir. Bunun sonucu olarak da sirkadiyen saat, davranış ve uyku arasında kısır döngü oluşmaktadır. Çevresel zeitgeberin zayıf olması durumunda ise bireyde 24 saatlik olmayan uyku-uyanıklık döngüsü bozukluğu hastalığının ve faz haritasında belirgin değişimlerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (Uchiyama ve Lockley, 2015).

Sirkadiyen saat-uyku-davranış üçgeni bireyin sağlığı açısından son derece önemlidir. Bireyin sosyal yaşantısı (örneğin, iş ve okul zamanları gibi) çoğunlukla sirkadiyen saat-uyku ilişkisinde davranış yoluyla hareket etmektedir. Bu durum ise sosyal ve biyolojik zamanlama arasında tutarsızlıklara yol açabilmektedir (örneğin, sosyal jet lag) (Wittmann ve diğerleri, 2006). Sirkadiyen saatteki değişimlere ya da çevresel veya sosyal yaşantının endojen sirkadiyen ritme göre uyumsuzluğu sonucunda uyku bozuklukları oluşur. Meslek gereği rutin uyku-uyanıklık saatlerine uymayan nöbet tarzı çalışma sonucunda oluşan uykusuzluk, aşırı yorgunluk ve işlevsellik kaybına neden olan uyku bozukluklarına yol açmaktadır. Bu tutarsızlıklar, uyumak, uyanık olmak ve saatin evresini büyük ölçüde değiştirmeden optimal sürüklenmede belirtilen zamanların dışında yemek yemeyi içerebilmektedir (Vokac, Magnus, Jebens ve Gundersen, 1981). Standart olarak rotasyonel vardiyalı çalışan bireylerde ise (örneğin, gün aşırı olarak izin günlerinde sıklıkla kendi uyku düzenlerine dönen bireyler) SCN tarafından düzenlenen saat fazının sabit kaldığı öne sürülmektedir. Buna rağmen, vardiyalı çalışanların olağan dışı yemek yeme zamanları, optimumun dışında faz haritaları oluşmasına sebep olabilmektedir (Perelis ve diğerleri, 2015; Vetter ve diğerleri, 2015; Reutrakul ve diğerleri, 2013). Yapılan çalışmalarda, vardiyalı çalışan bireylerde kanser, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkların görülme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Golombek ve diğerleri, 2013; Zelinski, Deibel ve McDonald, 2014). Ayrıca Parkinson, Alzheimer and Huntington hastalıkları gibi nörodejeneratif hastalıklara sahip olan bireylerde de sıklıkla uyku yoksunluğu görüldüğü belirtilmiştir (Coogan ve diğerleri, 2013; Morton ve diğerleri, 2005; Riemersma-van der Lek ve diğerleri, 2008). Davranış ve sirkadiyen saat arasındaki uyumsuzluklar da uyku

bozukluklarına yol açabilmektedir (Knutson, Spiegel, Penev ve Van Cauter, 2007). Sağlık ve hastalık arasındaki denge, her üç (davranış, uyku ve sirkadiyen saat) fizyolojik alt başlık tarafından açıkça etkilenmektedir (Roenneberg ve diğerleri, 2015b). Bir patolojinin sirkadiyen saat fonksiyonu üzerindeki en belirgin etkisi ise toplam ışık alımı eksikliği olan görme engelli bireylerde gözlemlenmektedir (Sack ve Lewy, 2001). Bu bireylerin birçoğunda normal sağlıklı bireylere benzer şekilde bir faz sürüklenmesi gözlemlenmemektedir. Çünkü bu bireylerde, aydınlık-karanlık zeitgeberleri bir uyarıcı değildir ve davranışların sirkadiyen saatler üzerindeki günlük etkileri oldukça zayıftır (Flynn-Evans, Tabandeh, Skene ve Lockley, 2014; Uchiyama ve Lockley, 2015; Emens, Lewy, Laurie ve Songer, 2010; Emens, Lewy, Lefler ve Sack, 2005). Bazı görme engelli bireyler ise görsel olarak kördür, fakat fotoreseptif ganglion hücreleri yoluyla ışığa duyarlıdır. Buna benzer durumdaki görme engelli bireylerin sirkadiyen saatlerinde faz sürüklenmesi gerçekleşebilir (Zaidi, Hull ve Peirson, 2007).

Geç kronotipe sahip olan bireylerin erken kronotipli olan bireyler ile karşılaştırıldığında sağlık sorunlarıyla karşılaşma riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Buna sebep olarak da bu bireylerin dinlenme süresine yakın zamanlarda yemek yeme eğiliminde oldukları ve bu sebeple karaciğer ve bağırsakta sergilenen ritim ile merkezi saat ritmi arasında senkronizasyonun sağlanamadığı bildirilmektedir (Rosselot ve diğerleri, 2016). Bu senkronizasyonun sağlanmaya çalışıldığı fizyolojik mekanizma ise şu şekilde ortaya konulmaktadır:

SCN’de bulunan merkezi saat, ışığı retinadan optik kiazma ile almaktadır. Bir heterodimerik sirkadiyen transkripsiyon faktörü olan Clock/Bmal1, protein ürünlerinin Clock/Bmal1’i inhibe ettiği ve zaman gecikmeli bir negatif feedback döngüsü oluşturduğu Per ve Cry negatif elementlerini aktive etmektedir. Clock/Bmal1 ayrıca, ek feedback döngüleri oluşturarak sırasıyla Bmal1 aktivitesini sağlayan ve baskılayan Rora ve Rev-erba’yı aktive etmektedir. Merkezi saat, optimal fizyolojik fonksiyonlar için vücutta bulunan bütün periferel saatleri koordine etmektedir. Otonom sirkadiyen salınımlar, merkezi ve periferel saatlerde hücre düzeyinde transkripsiyon ve translasyon feedback döngüleriyle yönetilmektedir. Dolayısıyla bu mekanizma sadece merkezi saatte değil, gastrointestinal sistem gibi diğer periferel saatlerde de gerçekleşmekte ve zeitgeberlerden etkilenmektedir (Şekil 2.5; Rosselot ve diğerleri, 2016).



Şekil 2.6. Merkezi saat ile periferel saatlerden birisi olan gastrointestinal sistem senkronizasyonu

---, negatif feedback; periferel saatlerin merkezi saate göreceli etkisi
 →, aktivasyonlar; merkezi saatin periferel saatler üzerine etkileri
 Rosselot ve diğerleri, 2016'dan adapte edilmiştir.

Merkezi saat ile gastrointestinal sistem senkronizasyonu bozukluklarının sağlık üzerine olumsuz sonuçları ise pek çok çalışmada gösterilmiştir (Aschoff, 1981; Roenneberg ve diğerleri, 2012; Wittmann ve diğerleri, 2006; Roenneberg ve Merrow, 2016; Van Dycke, Rodenburg ve van Oostrom, 2015). Bu çalışmalardan birinde merkezi saat bozukluğu Clock gen mutasyonu ile sağlanmış farelerin obeziteye ve metabolik hastalıklara sahip olduğu belirlenmiştir (Aschoff, 1981). Sosyal jet lag görülen bireylerde sosyal jet lagın görülme süresinin her bir saat uzamasının hafif şişman olma riskini %33 arttırdığı belirtilmiştir (Roenneberg ve diğerleri, 2012; Wittmann ve diğerleri, 2006). Farelerde vardiyalı çalışma modelinin oluşturulduğu bir çalışmada, vardiyalı çalışmanın vücut ağırlığında artışa sebep olduğu (Van Dycke, Rodenburg ve van Oostrom, 2015), kronik olarak bozulmuş saat (vardiyalı çalışma düzeni) ve genetik olarak bozulmuş saatin benzer patolojilere sebep olduğu sonucuna varılmıştır (Roenneberg ve Merrow, 2016). Gastrointestinal sistem ritminin de beslenme örüntüsüyle ve/veya beslenme zamanıyla yakından ilişkili olduğu, bu nedenle sirkadiyen ritimle gastrointestinal sistem ilişkisinde beslenme durumunun etkilerinin de ortaya konulması gerektiği bildirilmektedir (Asher ve Sassone-Corsi, 2015).

2.4. Sirkadiyen Ritim ve Beslenme İlişkisi

Besin alım zamanı, besinlere karşı gelişen metabolik yanıtlar, besinlerin sindirimini de kapsayan metabolik faaliyetlerin tümü, sirkadiyen saat tarafından oluşturulan ritme bağlıdır. Besin sinyalizasyon yolağı ve elde edilen yanıtlar da bu nedenle ritmik bir yapıya sahiptir. Beslenme ve sirkadiyen saat arasındaki ilişkiyi tanımlayan metabolik bağlantılı çeşitli

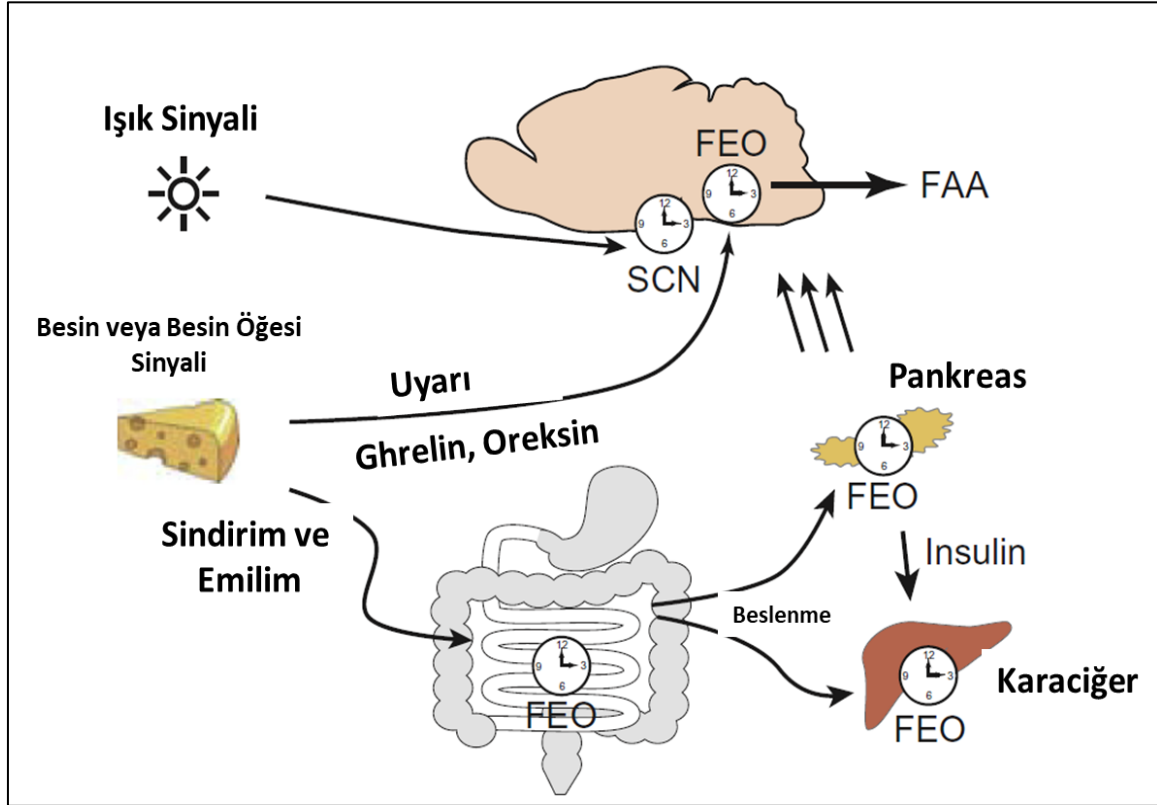
mekanizmalar ortaya konulmuştur. Beslenme, metabolik süreçler ve sirkadiyen ritim arasındaki ilişkinin belirlenmesinde önemli bir faktör ve periferik dokular için de potansiyel bir zamanlayıcıdır (Nakahata ve diğerleri, 2009; Ramsey ve diğerleri, 2009; Peek ve diğerleri, 2013).

2.4.1. Besinlerle uyarılan osilatörler (FEO)

Fare ve sıçanlarda yapılan çalışmalarda, gün içinde beslenmenin “besin beklenti aktivitesi (food anticipatory activity-FAA)”ne sebep olduğu ortaya konmuştur (Tahara ve Shibata, 2013; Stephan, Swann ve Sisk, 1979; Boulos, Rosenwasser ve Terman, 1980). FAA, beslenme süresinden yaklaşık 3 saat önce günlük uyarılma veya besin arama davranışı olarak tanımlanmıştır. Aydınlik-karanlık döngülerinin normal olduğu günlerde, farelerin gün içinde FAA davranışı gösterdiği ve gece vakitlerinde bu aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir. Farelerin birkaç gün aç bırakılmasına rağmen, FAA davranışı gösterdikleri için internal saat sistemlerinin yemek yeme zamanlarını öğrendiği ve hatırladığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca, FAA’nın direkt olarak bir günlük açlık veya beslenme ile tetiklenen geçici bir sinyal olmadığı gösterilmiştir. Bu internal saat ise “besinlerle uyarılan osilatör (food entrainable oscillator-FEO)” olarak adlandırılır. FAA, FEO tarafından ve SCN olmaksızın kontrol edilir. SCN lezyonu yapılan farelerde, programlanmış yemek yeme zamanlarında yemek yemeden önce FAA’nın ortaya çıktığı gösterilmiştir (Tahara ve Shibata, 2013; Stephan, Swann ve Sisk, 1979; Boulos, Rosenwasser ve Terman, 1980). FEO’nun SCN olmayan bir nöral bölgede yer aldığı ve bununla birlikte, SCN’nin FEO’yu aydınlık-karanlık zeitgeberlerinden etkilenecek sürükleyebildiği gösterilmiştir. SCN’ye benzer etkiler gösterebilen FEO, vücutta son derece geniş bir ağı sahiptir (Tahara ve Shibata, 2013).

Besinlerin sindirimini de kapsayan metabolik faaliyetlerin tümü sirkadiyen saat tarafından oluşturulan ritme tabidir; yani besin sinyalizasyon yolağı ve elde edilen yanıtlar ritmiktir. Işık zamanlayıcısı/zeitgeberi SCN’ye, besin zamanlayıcısı/zeitgeberi ise FEO’ya iletilmektedir. Besin zeitgeberi, hipotalamusa iletilir ve daha sonra beslenme zamanlarından önce FAA üretilir. FAA düzeni, açlığı indüklemek için sirkadiyen sisteme ve hormonal aktiviteye ihtiyaç duymaktadır. Besin zeitgeberi direkt olarak sindirim ve metabolik organlar ile ilişkili olup besin metabolizmasının beslenme zamanına bağlı olarak fonksiyonunu değiştirmektedir. Besin ögesi sinyalleri (örneğin, besin ögesi ile ilişkili hormonal sekresyon

ve anahtar rolü gören proteinlerin ve nükleer reseptörlerin aktivasyonu) periferel dokularda besin ve FEO arasındaki yolları uyaran sinyallerdir (Tahara ve Shibata, 2013; Şekil 2.6).



Şekil 2. 7. Beyin ve periferel dokulardaki besinlerle uyarılan osilatör (FEO)

Tahara ve Shibata, 2013'ten adapte edilmiştir.

2.4.2. Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının sirkadiyen kontrolü

Sirkadiyen ritimler, hücresel seviyede, çok çeşitli kompleks moleküler yollar ve spesifik osilasyon enzimleriyle desteklenir (Doherty ve Kay, 2010). Omik teknolojilerinin kullanılması, hücresel sirkadiyen ritmi besleyen önemli sayıda transkript, protein ve metabolitlerin sirkadiyen kalıplarını belirlemeyi mümkün kılmıştır. Dokular bazen dokuya spesifik mekanizmalar kullanarak çevresel koşullara metabolik osilasyon cevabı vermektedir (Zhang ve diğerleri, 2015). Ancak daha sıklıkla dokular, çevresel koşullara karşı metabolik fonksiyonlarını yerine getirmek için ortak sinyal moleküllerini kullanır. Çizelge 2.1'de, in vivo düzeyde osilasyon gösteren transkripsiyon-translasyon feedback döngüsü (TTFL) proteinleriyle ilişkili genlere ek olarak primer fonksiyonları olan metabolik dokular listelenmiştir. Birden fazla dokuda bu gibi cevapları sağlayan protein örnekleri, AMPK

(Adenozin Monofosfat ile aktive olan Protein Kinaz, AMPK) gibi SIRT1, SIRT3 ve SIRT6'yı içeren deasetilazların sirtuin ailesidir (Patel, ve diğerleri, 2015).

Çizelge 2. 1. Sirkadiyen kontrol altındaki doku fonksiyon örnekleri

Dokular	Ana yollar (sirkadiyen kontrol altındaki merkezi gen örnekleri)
Karaciğer dokusu	- Glikoneojenez (<i>Pepck, Sirt1, Pgc-1α, Foxo1, Torc2, Shp</i>) - Glikoliz (<i>Pgc-1α, Sirt1, Pfkfb, Pfkfb</i>) - Glikojen sentezi (<i>Gck, Gsk3β</i>) - Glikojenoliz (<i>Pygl, G6pc</i>) - Yağ asit β-oksidasyonu (<i>Cpt1, Pgc1α</i>) - Kolesterol sentezi (<i>HmgCoAR, Fxr, Lxra, Srebp-1c</i>) - Lipojeniz (<i>Acac, Fasn</i>) - Ketojeniz (<i>Foxa2, Hmg-CoA</i>) - Üre sentezi (<i>Otc, Arg1, Cps1, Ass1, Asl</i>) - Safra asidi sentezi (<i>Cyp27a1, Fgfr4</i>) - Ksenobiyotik mekanizması (<i>Car</i>)
Kalp dokusu	- β-oksidasyon (<i>Mcad, Lcad, Hadha</i>) - Krebs döğüsü (<i>Cs, Idh, Ogdh</i>) - Kan sirkülasyonu (<i>Agt</i>) - Anjiyojeniz (<i>Vegfa, Flt1, Kdr</i>)
İskelet kasları	- Glikoliz (<i>Pgc-1α- Sirt1, Hk, Pfkfb, Pkm</i>) - Glikojen sentezi (<i>Hk, Gsk3β</i>) - Glikojenoliz (<i>Pygm, G6pc</i>) - Yağ asit β-oksidasyonu (<i>Cpt1, Pgc1α</i>)
Böbrekler	Renal sodyum dengesi ve elektrolit reabsorpsiyonu (<i>Usp2, Gilt, Slc2a9</i>)
Beyaz yağ dokusu	- Yağ asit esterleşmesi (<i>Fas</i>) - Lipoliz (<i>Hsl</i>) - Lipojeniz ve adipojeniz (<i>Acac, Fasn, Pparγ, Rev-erba, C/ebp</i>)

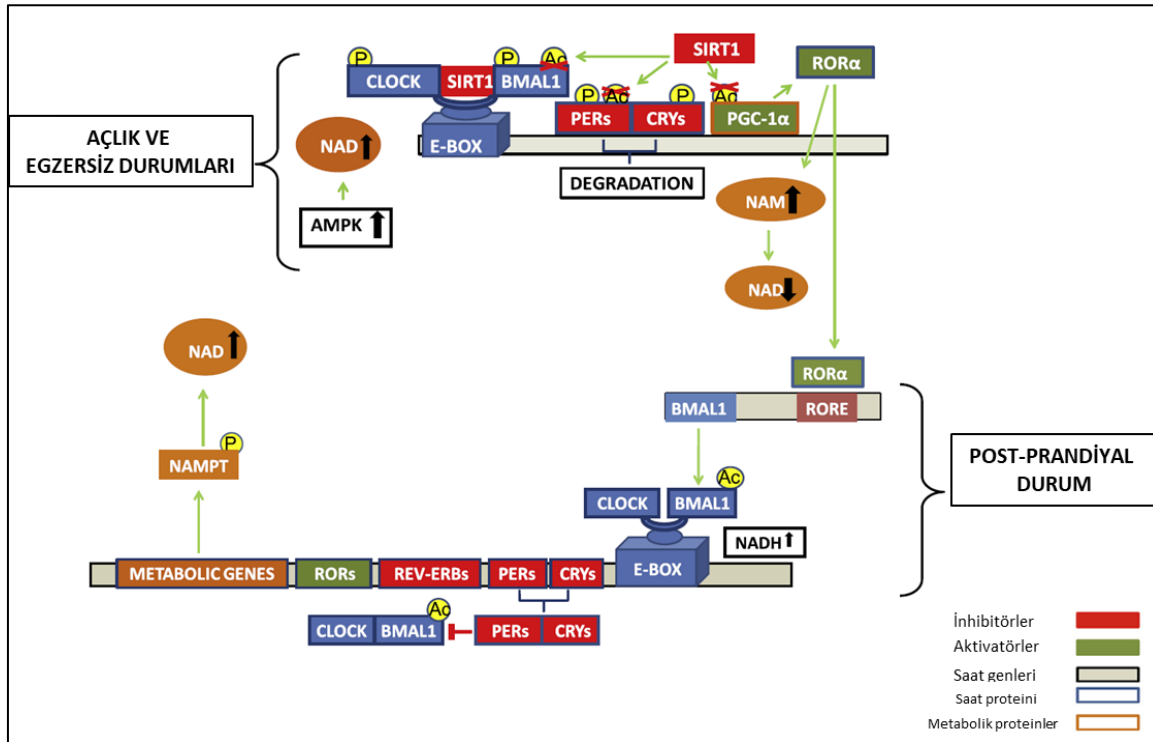
SIRT1 glikoneojenez, lipid metabolizması ve insülin hassasiyeti gibi çeşitli metabolik süreçlerde anahtar düzenleyicidir (Boutant ve Cantó, 2014) ve peroksizom proliferatör gama (PPAR γ), peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptör gama koaktivatörü 1-alfa (PGC-1 α), forkhead box proteini O1 (FOXO1), düzenlenmiş CREB protein 2'nin transdüseri (TORC2), sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3'ün aktivatörü (STAT3) ile SREBP-1c dâhil olmak üzere besin bileşenlerinin metabolizmasının sağlanmasında rol oynayan çeşitli faktörleri etkilemektedir (Li, 2013; Nie ve diğerleri, 2009). SIRT1 gibi SIRT6 da NAD⁺ düzeylerine duyarlıdır ve Clock:Bmal1 heterodimerine gen ekspresyonunu modüle etmek amacıyla bağlanabilmektedir (Masri ve diğerleri, 2014). Ancak, SIRT1'den farklı olarak, SIRT6 kromatin özelliğini miristik, oleik ve linoleik asit gibi spesifik yağ asitlerine duyarlılığıyla açığa çıkarmaktadır (Feldman, Baeza ve Denu, 2013). SIRT3 ise

mitokondride, açlık boyunca ve yağ asit oksidasyonu için son derece önemlidir ve mitokondriyal proteinleri doğrudan deasetile etme yeteneği ile ritmik kontrol sağlar (Peek ve diğerleri, 2013). Böylece NAD^+ duyarlı sirtuin proteinleri, hücrelerin enerji durumuna bağlı olarak sirkadiyen saatlerin ince ayarını yapabilen eşsiz bir yöntemin örneğidir.

Besin öğeleri ve enerji durumu AMPK ile sirkadiyen saati takip eden bir diğer anahtar mekanizma olarak görülmektedir. AMPK, dinlenme ve aktivite döngüleri sırasında hücrel AMP:ATP oranlarındaki değişimleri takip eder. Bu oranın bir algılayıcısı olarak, AMP düzeylerinin artışına cevapta metabolik yolların ritmik aktivasyonunu başlatır. AMPK'nın moleküler amaçları, glikoz alımı, glikojen ve protein sentezi, glikoliz, glikoneojenez ve yağ asit sentezi veya oksidasyonu gibi çok çeşitli metabolik süreçleri kapsar (Fan, Downes, Atkins, Yu ve Evans, 2011). NAD^+ ve AMP sirkadiyen saati direkt mekanizmalarla etkilemektedir. Örneğin, Clock:Bmal1 ve Npas2:Bmal1 heterodimerlerinin kendi kendilerine DNA bağlayıcı aktivitesi NAD^+ kofaktörünün redoks potansiyeli tarafından regüle edilir. NAD(H) ve NADP(H)'nin indirgenmiş formları güçlü DNA bağlayıcı etki gösterirken, okside formları olan NAD^+ ve NADP^+ ise bu etkiyi inhibe etmektedir (Rutter, Reick, Wu ve McKnight, 2001). Dolayısıyla, enerji ile ilişkili metabolitler olan NAD^+ , NAD(H) ve AMP düzeyinde, sirkadiyen saat ile son derece önemli çapraz ilişki ve feedback mekanizması bulunmaktadır. Böylece, açlık veya egzersiz durumlarında olduğu gibi tüketilen diyetin enerji katkısı düşük olduğunda AMPK aktive edilir. AMPK, CRY ve CRIe fosforilasyonunu indükler (yani dolaylı olarak Per degradasyonu kontrol edilmiş olur) ve indirekt olarak NAD^+ düzeylerindeki artış ile indirekt olarak SIRT1'i aktive eder. SIRT1 aktivasyonu Bmal1 ve PER proteinlerinin deasetilasyonu ile sonuçlanır (örneğin, Bmal1 inaktivasyonu ve CRY:PER destabilizasyonu ve daha çok degradasyon). Bunlara ek olarak, bu durum altında, SIRT1 ayrıca $\text{ROR}\alpha$ 'yı ko-aktive eden PGC-1 α 'yı deasetile eder ve aktive eder (Cantó ve diğerleri, 2009). NAD^+ bağımlı sirtuin aktivitesinin sonucu olarak, NAD^+ formunu ve bundan dolayı SIRT1 aktivitesini inhibe eden NAM düzeyleri kademeli olarak artar (Liu, Li, Liu, Borjigin ve Lin, 2007). Diğer taraftan, NADH'ın artmış düzeyleri, postpradiyal durumda gözlemlendiği gibi, Clock:Bmal1 E-box bağlanmasını, Bmal1 asetilasyonu ve hedef gen transkripsiyonunu indükler. Zamanla, PER:CRY, Clock:Bmal1'e bağlanır ve PER asetile edilir. Bu nedenlerle, $\text{NAD(P)}^+/\text{NAD(P)H}$ dengesi metabolik hücre durumuna bağlıdır ve metabolik hücre durumu da enerji harcaması ve enerji alımı arasındaki dengeye bağlıdır (Froy ve Miskin, 2010). Özetle, transkripsiyon-translasyon feedback

döngüsünün sürüklenmesi direkt olarak hücrenin redoks durumuna bağlıdır (Şekil 2.7; Ribas-Latre ve Eckel-Mahan, 2016).

Açlık durumunda veya egzersiz yapıldığında hücresel enerji düşük olduğu zaman, AMPK'ın AMP/ATP oranının artmasıyla aktive olmaktadır. AMPK, CRY ve CKIε fosforilasyonunu indükler ve bu sayede PER degradasyonunu kontrol eder. Ayrıca indirekt olarak NAD^+ düzeylerinin artışıyla birlikte SIRT1'i aktive eder. SIRT1 aktivasyonu Bmal1 ve PER protein deasetilasyonuyla sonuçlanır. Ek olarak, SIRTs RORα'yı koaktif eden PGC-1α'yı deasetile ve aktive eder. NAD^+ bağımlı sirtuin aktivitesi sonucunda nikotinamid (NAM) düzeyleri artar, NAD^+ düzeyleri düşer ve SIRT1 aktivitesi azaltılır. Postprandiyal durumlarda olduğu gibi artmış NADH düzeyi, Clock:Bmal1 bağlanmasını indükler ve Bmal1 asetilasyonu gibi hedef genlerin aktivasyonunu artırır. Sonra, PER ve CRY proteinleri dimerize olur ve Clock:Bmal1'e bağlanır. PER asetile edilir (Şekil 2.7; Ribas-Latre ve Eckel-Mahan, 2016).



Şekil 2. 8. Moleküler saatin enerji durumuna duyarlılığı

Ribas-Latre ve Eckel-Mahan, 2016'dan adapte edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda, 24 saatlik periyotta sınırlandırılmış farklı besin tüketimi modellerinin uygulanmasıyla açlık-tokluk döngülerinin sirkadiyen sistem üzerindeki etkileri rapor

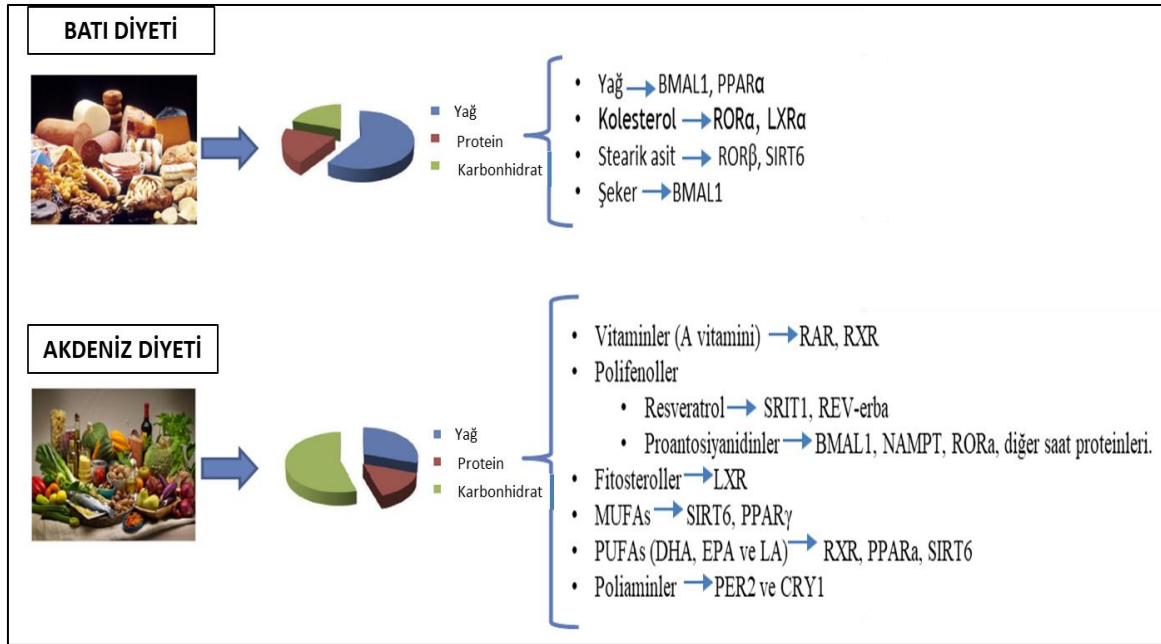
edilmiştir (Asher ve Sassone-Corsi, 2015; Challet, 2010). Bu alandaki çalışmalar oldukça sınırlı olmakla birlikte, farelerde yapılan bir çalışmada, erken aktif faz boyunca açlığın vücut ağırlığını ve farelerin karaciğerinde Srebp-1 ve Ppar gibi pro-lipojenik transkripsiyon faktörlerinin gen ekspresyonunda bir artışa sebep olarak lipojenezi arttırdığı tespit edilmiştir (Yoshida, Shikata, Seki, Koyama ve Noguchi, 2012). Yapılan başka bir çalışmada, genç yetişkin erkeklerde rutin olarak kahvaltı öğününü atlayanların trigliserit ve LDL düzeylerinin, günlük ilk olarak kahvaltı tüketen bireylerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Yoshizaki, Tada ve Hida, 2013). Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, uzun bir açlık döneminden sonra uyanma evresi sırasında besin alımının başlamasının, kemirgenlerin karaciğerinde Per2 ve Dec1 ekspresyonunu indüklediği bulunmuştur. Besin alımının başlamasından bir saat sonra, Per1, Per2 ve Dec1 mRNA seviyeleri artarken, Rev-erba mRAN seviyeleri ise düşmektedir (Wu, Ni, Kato ve Fu, 2010). Kahvaltıdan sonraki insülin düzeyindeki postprandiyal artış da bu modülasyonu açıklamaktadır. Çünkü, insülin enjeksiyonunun Per1, Per2, Dec1 ve Rev-erba göreceli ekspresyonunun yalnızca karaciğerde değil aynı zamanda kaslar ve beyaz yağ dokusu gibi insüline duyarlı dokularda hızlı bir değişimle indüklendiği ve bu durumda daha sonra MAPK ve P13K gibi spesifik inhibitörler eklendikten sonra bloke edildiği bulunmuştur (Yamajuku ve diğerleri, 2012).

2.4.3. Diyetin bileşimi ve sirkadiyen ritim

Spesifik diyet bileşenleri ile sirkadiyen saat arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, saat için zeitgeber olarak kullanılabilecek makro ve mikro besin öğelerinin türü ve miktarına bağlı farklı diyetlerin farklı etkilere neden olduğu bildirilmektedir (Branecy, Niswender ve Pendergast, 2015; Ribas-Latre, Eckel-Mahan, 2016).

“Batı diyeti”nde genellikle yağ içeriği ve şeker içeriği yüksek besinler; “Akdeniz diyeti”nde ise genellikle bitkisel kaynaklı besinler yer almakta ve doymuş yağlar yerine tekli doymamış (MUFA) ve çoklu doymamış yağlara (PUFA) daha çok ağırlık verilmektedir. Her iki diyetin metabolizması sonucu açığa çıkan makromoleküller ve metabolitler, insanlarda farklı dokularda ve hücrelerdeki sirkadiyen saatler için zeitgeber fonksiyonu göstermektedir. Lipidler ve kolesterol’ün PPAR γ , ROR α , LXR ve ROR β ’yı modüle ettiği; yağların ve yüksek glukoz düzeylerinin ise genellikle GSK3 β bağlantılı mekanizmada Bmal1 aktivitesini modüle ettiği belirtilmektedir. Stearik asidin, direkt olarak Clock:Bmal1’e bağlanan sirtuin protein SIRT6’yı modüle ettiği tespit edilmiştir. Potansiyel zeitgeber olarak

ifade edilen A vitamini, resveratrol ve proantosiyanidinler gibi polifenollerin artışı sağladığı belirtilmiştir. Ayrıca, saat ile ilişkili genlerin veya ritmik nükleer reseptörlerin modulatorleri veya ligandları ise poliaminler (PER2:CRY1 kompleksinin regülatörü), MUFA ve PUFA'lar (SIRT6, PPAR γ , RXR ve PPAR α 'nın modülatörü) ve fitosteroller (LXR'in modülatörü) 'dir (Ribas-Latre, Eckel-Mahan, 2016; Şekil 2.8).



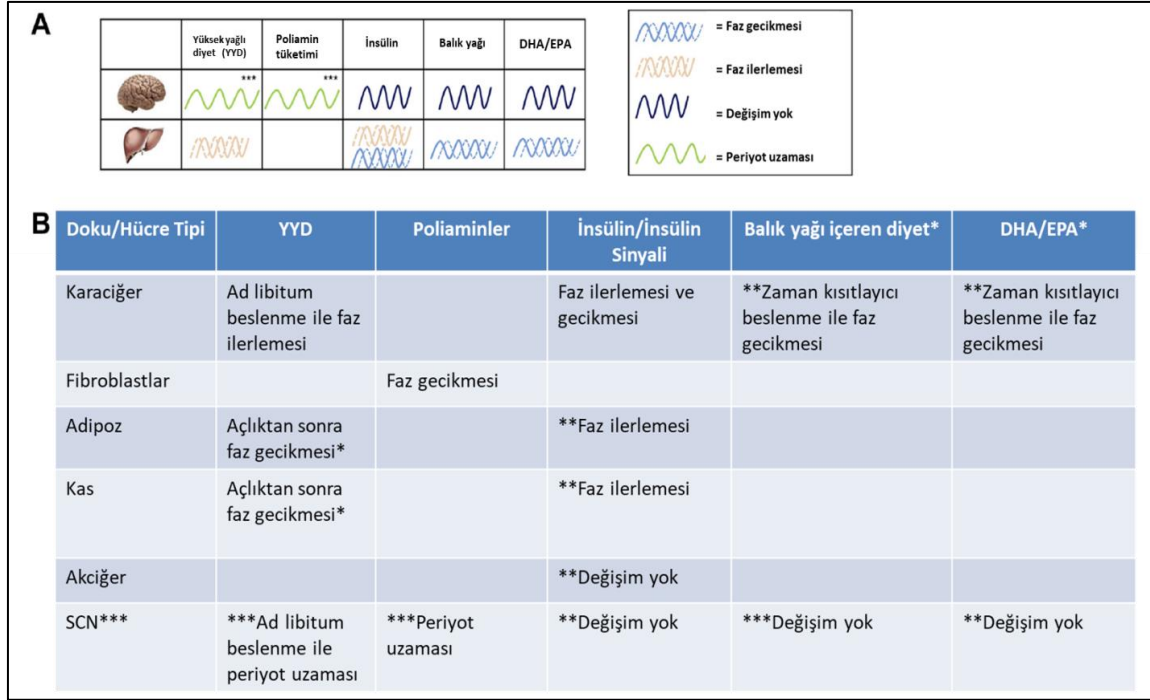
Şekil 2. 9. Diyet kompozisyonundaki zeitgeber bileşenleri

Ribas-Latre ve Eckel-Mahan, 2016'dan adapte edilmiştir.

Diyet bileşeni olarak yağ tüketimi, diyet ile indüklenmiş obezite oluşturulan kemirgen modellerinde incelenmiştir. Ad libitum yüksek yağlı diyet müdahalesi yapılan hayvanlarda, standart diyet alan hayvanlarla kıyaslandığında, 12 saatlik aydınlık faz boyunca gündüz aktivitesinin arttığı ve enerji tüketiminin de eş zamanlı arttığı bulunmuştur (Hatori ve diğerleri, 2012; Sherman ve diğerleri, 2012; Chaix, Zarrinpar, Miu ve Panda, 2014). Yüksek yağlı diyet tüketiminin sirkadiyen periyotları uzattığı ve karaciğer sirkadiyen saatinde faz ilerlemesini indüklediği bildirilmektedir (Branecky, Niswender ve Pendergast, 2015; Jeong ve diğerleri, 2015). İnsanlarda sirkadiyen saatlerin, makro besin ögesi düzeyinde yapılan beslenme müdahalelerine bile hassas olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, düşük karbonhidratlı/yüksek yağlı diyet ile düşük yağlı/yüksek karbonhidratlı içerikli diyetin bireylerin sirkadiyen saatleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmada diyet bileşeninin düşük yağlı/yüksek karbonhidrat diyetten düşük karbonhidratlı/yüksek yağlı diyete

çevirildiğinde merkezi saatte faz gecikmesi yaşandığı ve periferik sirkadiyen saatlerde de gen ekspresyonunun değiştiği gösterilmiştir (Pivovarova ve diğerleri, 2015).

Yüksek yağlı diyetlerin normal dinlenme evresinde enerji alımının artmasını sağlayarak sirkadiyen ritmi bozduğu bildirilmektedir (Hatori ve diğerleri, 2012; Sherman ve diğerleri, 2012; Chaix ve diğerleri, 2014). Yapılan çalışmalarda, yüksek yağlı diyetin merkezi saatte periyot uzunluğunu artırdığı ve karaciğerde faz ilerlemesine neden olduğu belirtilmektedir (Eckel-Mahan ve diğerleri, 2013; Branecky ve diğerleri, 2015). Şekil 2.9’da farklı diyetlerin veya spesifik diyet bileşenlerinin dokulara spesifik zeitgeber olarak fonksiyonları özetlenmiştir. Şekilde yer alan “A” gösterimine bakıldığında, diyet enerjisine katkısı %60 olan yüksek yağlı diyetin, genellikle sebze, meyve, peynir ve etlerde bulunan poliaminlerin, insülinin ve balık yağlarının gösterdikleri zeitgeber özellikleri ve normal sirkadiyen osilasyonlar üzerinde yaptıkları periyot veya faz değişiklikleri özetlenmiştir. Bozulmuş insülin sinyalizasyonunun, karaciğer saatinde faz ilerlemesine sebep olduğu gösterilirken, insülin uygulamasının zamanına bağlı olarak faz ilerlemesine veya gecikmesine sebep olabileceği ve yüksek yağlı diyetin merkezi saatte periyot uzamasına; karaciğerde ise faz ilerlemesine sebep olduğu gösterilmiştir (Eckel-Mahan ve diğerleri, 2013; Ribas-Latre ve diğerleri, 2015; Yamajuku ve diğerleri, 2012; Branecky ve diğerleri, 2015). Şekilde yer alan “B” gösteriminde ise yüksek yağlı diyetin farklı dokulardaki zeitgeber fonksiyonları gösterilmiştir. Adipoz doku ve kas dokusundaki faz ilerlemesi yüksek yağlı diyet uygulandıktan sonraki açlığı takiben ölçülmüştür (Barnea, Madar ve Froy, 2010). Yüksek yağlı diyet ile ad libitum beslenme sonucunda ise karaciğer ve merkezi saatte sırasıyla faz ilerlemesi ve periyot uzaması görülmüştür. Poliaminlerin tüketimi de benzer şekilde merkezi saatte periyot uzamasına sebep olmuştur (Zwighaft ve diğerleri, 2015). Bozulmuş insülin sinyalizasyonu ise insüline duyarlı dokulardaki sirkadiyen saatte faz ilerlemesine sebep olmuştur (Yamajuku ve diğerleri, 2012). Diyet ile balık yağı verilmesinin ise karaciğerde faz gecikmesine sebep olduğu, ancak merkezi saatin balık yağı içeren diyet tüketiminden sonra faz değişimi veya periyot uzamasına adaptasyon geliştirdiği belirtilmiştir (Furutani ve diğerleri, 2015).



Şekil 2. 10. Diyetlerin ve spesifik diyet komponentlerinin dokulardaki sirkadiyen zeitgeber olarak fonksiyonları

*Sonuçlar açlıktan sonraki değerleri içermektedir; **Veriler PER2 veya PER1-lusiferaz gen ekspresyonuna dayandırılmıştır; ***SCN dokusunda ölçülen sonuçlardır. Ribas-Latre ve Eckel-Mahan, 2016'dan adapte edilmiştir.

Krono-beslenme; zamanlama, sıklık ve düzenden sonra oluşan üç boyutu kapsayan, beslenme epidemiyolojisinde son yıllarda gelişmekte olan önemli bir araştırma alanıdır. Bireyin davranışlarını etkileyen en önemli faktör, bireyin sirkadiyen tipolojisi olarak tanımlanan kronotipidir. Bireyin kronotipine göre beslenme, yani krono-beslenme terimi, besinler ile sirkadiyen saat sistemi arasındaki ilişkiyi tanımlamaktadır. Bireyin sağlığını korumak ve/veya iyileştirmek için sindirim sistemindeki sirkadiyen değişiklikleri veya metabolik aktiviteyi anlayarak besin alımının optimal zamanlaması öngörülmektedir. Krono-beslenmede besin alımının zamanlaması veya tüketilen diyetin bileşenlerinin sağlığın korunmasına katkıda bulunduğu ve besin alımının zamanlaması veya tüketilen diyetin bileşenlerinin aynı zamanda vücuttaki internal saat sisteminde hızlı değişimlere neden olduğu belirtilmektedir (Tahara ve Shibata, 2013).

2.4.4. Beslenme zamanı ve sirkadiyen ritim

Enerji alımının sınırlanmadığı ancak besinlerin tüketim zamanlarının kısıtlandığı sınırlayıcı beslenme modeli (restricted feeding-RF), sirkadiyen saati transkripsiyon-translasyon feedback döngüsü (TTFL) seviyesinde etkileyebilmektedir. RF, periferik dokularda sirkadiyen osilasyonları sürükler (Asher ve Sassone-Corsi, 2015). Bu koşullar altında, SCN'deki sirkadiyen saat etkilenmeksizin, periferik organlardaki bu faz değişim aralıklarındaki farklılaşmaların derecesi periferik sirkadiyen saat ile merkezi sirkadiyen saat arasındaki senkronizasyonun bozulmasına sebep olur (Mendoza, Pévet ve Challet, 2007).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, bireyler için en uygun olan beslenme zamanlarının araştırılmasına odaklanmıştır (Martel ve diğerleri, 2018; Mattson, Longo ve Harvie, 2017; Trepanowski ve diğerleri, 2017). Günde iki veya üç ana öğün tüketilmesinin bir sonucu olarak kahvaltı gibi daha uzun açlık süresinden sonra alınan besinin periferik saat fazı sürüklenmesinde, öğle veya akşam yemeği gibi diğer besin alımı zamanlarından daha güçlü etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Kahvaltı, öğle ve akşam yemeklerinin sırasıyla saat 07:00, 12:00 ve 19:00 olduğu bir normal düzende, saat 07:00'da yapılan kahvaltı öğünü ile bir önceki öğün arasındaki sürenin 12 saat olması nedeniyle bireyin sirkadiyen ritmi 07:00'a göre sürüklenme yeteneğine sahiptir. Buna karşın saat 23:00'da yapılacak olan geç akşam yemeği düzeninde ise sirkadiyen ritim saat 23:00 tarafından faz sürüklenme özelliğine sahip olacaktır. Çünkü saat 23:00, bir önceki öğün olan saat 12:00'dan 11 saat sonra tüketilen öğündür. Geç akşam yemeği ile kahvaltı arasında ise yalnızca 8 saat kalmış olacaktır. Dolayısıyla, akşam yemeğinin geç tüketildiği düzenlerde, akşam yemeğinin sirkadiyen saat fazlarını ayarlama da daha güçlü rol oynadığı, böylece biz faz değişikliğinin ise geç akşam yemeği ile indüklenmiş obeziteye ve beraberinde getirdiği sağlık sorunlarına sebep olduğu bildirilmiştir (Kuroda ve diğerleri, 2012).

Beslenme zamanı ve özellikle de uzun aç kalma periyotlarından sonra besin tüketimi, periferik saatlerin faz sürüklenmesini artırır. Uzun aç kalma periyotlarından sonra tüketilen öğündeki besinlerin sirkadiyen ritim üzerindeki etkileri daha güçlü olmaktadır. Bu yüzden öğünlerin tüketim zamanları arasındaki uzaklık ve öğünlerin tüketildiği saatler sirkadiyen ritim için oldukça önemlidir. Zaman kısıtlı beslenme çalışmaları, beslenme zamanlarının önemini daha da açığa çıkarmıştır. Farelerle yapılan bir çalışmada, toplam enerji alımı değiştirilmeksizin aktif faz ile sınırlandırılan düzenli beslenme modellerinin hepatik

trigliserit düzeyini %50 oranında azalttığını göstermiştir (Adamovich ve diğerleri, 2014). Yapılan fare çalışmalarında da, zaman kısıtlı yüksek yağlı diyet tüketen farelerin, aynı enerji içeriğine sahip ad libitum diyet alan farelere göre obezite, hiperinsülinemi, hepatik yağlanma ve inflamasyondan korunduğu bulunmuştur. Zaman kısıtlı beslenmede besine ulaşılabilen aralıklar çalışmadan çalışmaya farklılık gösterebilmektedir (Adamovich ve diğerleri, 2014; Chaix ve diğerleri, 2014; Asher ve Sassone-Corsi, 2015).

Beslenme zamanı ve diyetin besin ögesi örüntüsü ile sirkadiyen ritim etkileşiminde kritik rolü olan bir diğer faktör de bağırsak mikrobiyotasıdır. Mikrobiyotanın, bu fizyolojinin düzenlenmesindeki rolü son derece geniş ve karmaşıktır (Hena-Mejia, Elinav, Thaiss ve Flavell, 2015; Tremaroli ve Backhed, 2012). Mikrobiyotanın sirkadiyen ritim ve beslenme ile olan ilişkisi, lokal olarak homeostazinin yanı sıra bir dizi özelleşmiş metabolik veya sinyalizasyon yolları ile fizyolojik düzeyde görülmektedir (Lee ve Hase, 2014).

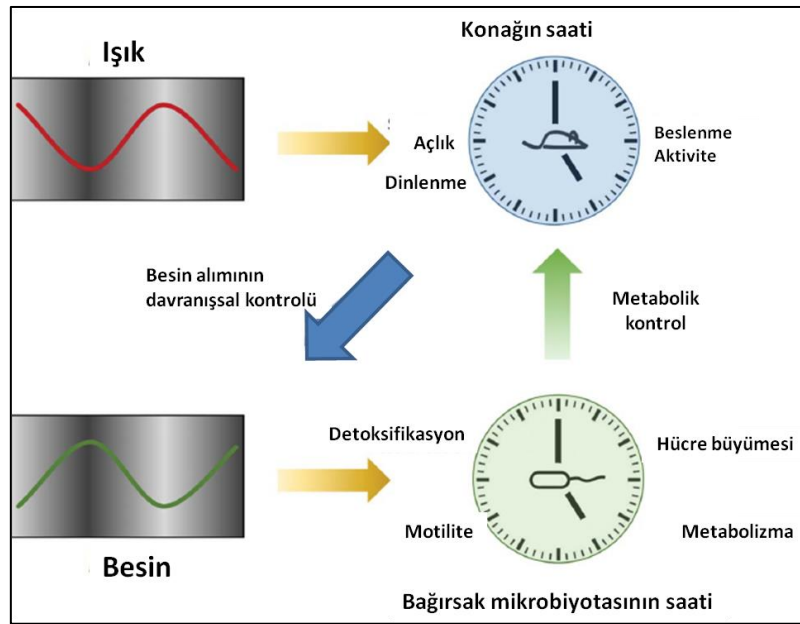
2.5. Sirkadiyen Ritim Bozuklukları, Bağırsak Mikrobiyotası ve Beslenme İlişkisi

Bağırsak mikrobiyotasının sağlık üzerine gösterdiği en önemli yararlardan birisi bariyer etkisi ile patojenlerin invazyonunu engellemesidir. Ayrıca sağlıklı immun sistem gelişimi, bağırsak-beyin etkileşimi ile anksiyete veya davranış fenotipinin oluşması üzerine olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (WGO, 2014). Bağırsak mikrobiyotasının disbiyozisinin ise obezite, kalp-damar hastalıkları, tip-2 diyabet ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi pek çok sağlık sorununa yol açtığı belirtilmektedir (Brestoff ve Artis, 2013; Pham ve Lawley, 2014). Bağırsak mikrobiyotasını etkileyen primer faktörler yaşanılan coğrafi bölge, yaş, antibiyotik kullanımı ve diyet olarak sıralanmaktadır (Yatsunenko ve diğerleri, 2012; David ve diğerleri, 2014; Bischoff, 2016; Clemente, Ursell, Parfrey, Knight, 2012; Yatsunenko ve diğerleri, 2012).

Bağırsak mikrobiyotası kompozisyonu veya fonksiyonlarının sirkadiyen ritim gösterip göstermediği son yıllarda en dikkat çekici konulardan biridir. Işığa duyarlı bakteriler olan Cyanobacteria'nın fonksiyonlarının sirkadiyen ritim gösterdiği tespit edilmiştir (Cohen ve Golden, 2015). Ancak, mikroorganizmaların ışığa duyarlı olmadığı durumlarda veya ışığa maruziyetinin olmadığı durumlarda da sirkadiyen ritim gösterip göstermediği ve endojen sirkadiyen ritmi etkileme durumu henüz net mekanizmalarla ortaya konulamamıştır (Voigt ve diğerleri, 2016). Yapılan çalışmalarda, konağın bozulmuş sirkadiyen ritminin bağırsak

mikrobiyotasındaki bakterileri etkilediği (Voigt ve diğerleri, 2014), bağırsak mikrobiyotasında bulunan bakterilerin %20'sinin bolluk ve fonksiyonunun sirkadiyen dalgalanmalar gösterdiği (Thaiss ve diğerleri, 2014) ve bağırsak mikrobiyotasındaki bakteri göreceli bolluğunun sirkadiyen ritim gösterdiği bildirilmektedir (Liang, Bushman ve FitzGerald, 2015; Zarrinpar ve diğerleri, 2014). Thaiss ve diğerleri (2014), farelerin fekal mikrobiyotasının gün içindeki farklı zamanlarda değişiklik gösterdiğini, örneğin, *Lactobacillus* cinsinin göreceli bolluğunun dinlenme fazında arttığı, aktif fazda ise azaldığını saptamışlardır (Thaiss ve diğerleri, 2014).

Bağırsak mikrobiyotasının gösterdiği bu ritmik değişimler konak tarafından regüle edilmektedir. Özellikle bireylerin yemek yeme zamanları, besin ögesine ulaşım durumunu da değiştirdiği için mikrobiyal fonksiyonlardaki değişimi regüle eder. Örneğin, enerji hasadı, hücre büyümesi ve DNA tamiri, besin ögesine ulaşıldığı periyotlarda daha baskın olarak gerçekleşirken, detoksifikasyon fonksiyonları ise baskın olarak açlık zamanlarında gerçekleşmektedir (Şekil 2.10; Thaiss ve diğerleri, 2015).

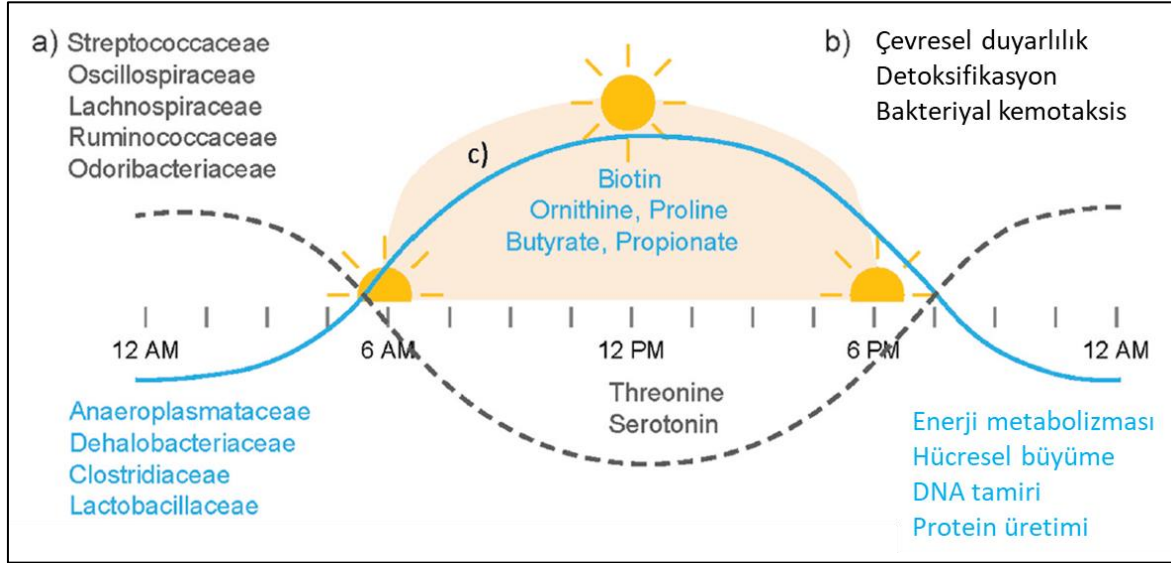


Şekil 2. 11. Konak-bağırsak mikrobiyotası günlük ilişki modeli

Thaiss ve diğerleri, 2015'ten adapte edilmiştir.

Aslında bağırsak mikrobiyotasının direkt olarak aydınlık-karanlık zeitgeberlerine maruz kalmamasına rağmen bağırsakta bulunan bakterilerin besin ögesine ulaşma durumu, konak kaynaklı antimikrobiyal peptidlerin ve antikorların düzeyleri gibi çevresel değişimlerden

etkilendiği ve kompozisyonel ve fonksiyonel osilasyonlar gösterdiği belirtilmektedir (Şekil 2.11; Liang ve FitGerald, 2017).



Şekil 2. 12. Bağırsak mikrobiyotasının sirkadiyen osilasyonları; a) bakteri; b) fonksiyonel yollar; c) bakteriyal metabolitler

**Siyah renk ile yazılan bakteri, fonksiyonel yollar ve bakteriyal metabolitler dinlenme fazında/karanlık fazda pik yapar; mavi renk ile yazılan bakteri, fonksiyonel yollar ve bakteriyal metabolitler aktif/aydınlık fazda pik yapar. Liang ve FitGerald, 2017'den adapte edilmiştir.*

Bağırsak sirkadiyen ritmi ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki iki yönlüdür. Bağırsak sirkadiyen saatinin fonksiyonlarını gösterebilmesi için mikrobiyotaya ihtiyacı varken, bağırsak mikrobiyotası da sirkadiyen saat döngüleri ile osilasyon göstermektedir (Mukherji ve diğerleri, 2013).

Bağırsak mikrobiyotasındaki bakterilerin gösterdikleri günlük osilasyonlar Şekil 2.11'de a) gösteriminde belirtilmiştir. Bu kompozisyonel osilasyonlar, fonksiyonel sonuçların osilasyonlarına çevrildiğinde ise b) gösteriminde yer alan yolların osilasyonları görülmektedir. Enerji metabolizması, DNA onarımı ve hücre büyümesi gibi genlerin bolluğu aydınlık fazda (aktif faz) pik yapmaktayken, detoksifikasyon, motilite ve çevresel uyarılara hassasiyet ile ilgili genlerin ise karanlık fazda (dinlenme fazı) bolluğunun artarak pik yaptığı görülmektedir. Bazı bakterilerin belirli zamanlarda besinlerin kullanılabilirliğini arttırdığı ve besin öğelerini metabolize etmek için hazır bulundukları bildirilmektedir. Ayrıca, mikrobiyota tarafından üretilen metabolitlerin de günlük osilasyonlar gösterdiği belirtilmiştir (2c). Örneğin, farelerde, bütirat ve propiyonat konsantrasyonları, aydınlık fazın

başlangıcında (dinlenme fazı) çekum ve fekal örneklerinde yükselmiş ve günün geri kalanında ise düşük seviyelerde bulunmuştur (Liang ve FitGerald, 2017).

Aydınlık/karanlık döngüleri memelilerde merkezi saat için son derece önemli bir zeitgeberken, yemek yeme zamanları da hem bağırsak sirkadiyen ritmi için hem de bağırsak mikrobiyotasındaki bakterilerin sirkadiyen ritimleri için önemli bir zeitgeber olarak nitelendirilmektedir (Voigt ve diğerleri, 2016a). Bağırsak sirkadiyen ritmi özellikle gece yemek yeme ve düzensiz yemek yeme zamanlarından olumsuz yönde etkilenir. Bununla birlikte, bağırsak mikrobiyotası yalnızca yemek yenilen zamanlardan değil yemeğin kompozisyonundan da etkilenmektedir (örneğin, yüksek yağlı diyet tüketimi) (Leone ve diğerleri, 2015). Yapılan bir fare çalışmasında bağırsak mikrobiyotasındaki bakteriyel bollukta gözlemlenen sirkadiyen salınımların yüksek yağlı diyet ile beslenme sonucunda baskılandığı, özellikle de kısa zincirli yağ asidi (KZYA) üreten bakterilerden olan *Lachnospiraceae* ailesinin üyelerinin bu durumdan etkilendiği gösterilmiştir. Buna karşın, H₂S üreten bakteriler (sülfat indirgeyen bakteriler) gibi bakterilerin ise müdahaleden önce sirkadiyen ritim göstermediği, farelerin yüksek yağlı diyet ile beslenmesinden sonra sirkadiyen ritim gösterdiği bulunmuştur. Farelerde yüksek yağlı diyet ile beslenme müdahalesi yalnızca gece döneminde yapıldığında (zaman kısıtlı beslenme modeline benzer şekilde) ise bağırsak bakterilerindeki sirkadiyen ritim gösterme özelliğinin kısmen onarıldığı gösterilmiştir. Çalışmada, yüksek yağlı diyet tüketiminin bağırsaktaki mikrobiyota fonksiyonlarındaki sirkadiyen ritmi baskıladığı ve KZYA üretimindeki sirkadiyen salınımların yüksek yağlı diyet tüketimi koşulları altında baskılandığı sonucuna varılmıştır (Leone ve diğerleri, 2015).

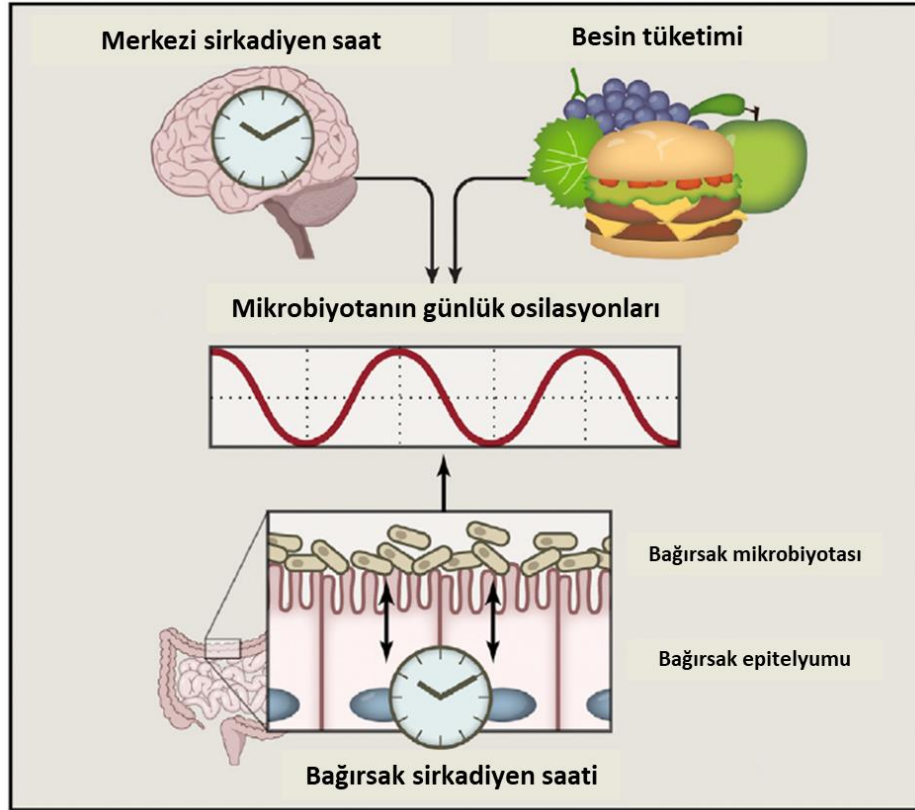
KZYA üreten bakterilerin bolluğundaki ve fonksiyonlarındaki değişimler ile KZYA üretimi, bağırsak mikrobiyotası açısından önemlidir. KZYA, özellikle bütirat, bağırsak bariyer fonksiyonu üzerinde yararlı etkilere sahiptir. Histon deasetilaz mekanizması aracılığıyla antiinflamatuvar etki göstermektedir. Ayrıca KZYA'lar bağırsak mikrobiyotasının konakçı ile iletişim kurduğu bir feedback mekanizması göstermekte ve bu beyindeki ve karaciğerdeki sirkadiyen metabolik saatini düzenleme özelliği göstermektedir (Voigt ve diğerleri, 2016a). Leone ve diğerleri (2015) tarafından yapılan çalışmanın sonucunda diyet kompozisyonunda yapılan değişimin, zaman kısıtlı beslenme modeline benzer şekilde tüketildiğinde, bağırsak mikrobiyotası üzerine olan olumsuz etkisinin azaldığı gösterilmiştir. Yemek yeme zamanının, yalnızca bağırsak mikrobiyota bolluğunda değil aynı zamanda bağırsak

mikrobiyotasında fonksiyonel değişimlere sebep olduğu bildirilmektedir (Voigt ve diğerleri, 2016a). Dolayısıyla, zaman kısıtlı beslenme ve yemek yeme sıklığı gibi yemek yeme düzenleriyle ilgili gözlemlenen sağlık sonuçlarının bağırsak mikrobiyotasıyla da ilgili olabileceği düşünölmektedir (Kaczmarek, Thompson ve Holscher, 2017; Şekil 2.15).

Sirkadiyen ritimlerin aydınlık/karanlık döngüleri ve yüksek yağlı diyet tüketimi gibi çevresel faktörlere bağlı bozulmalarının yanı sıra, moleküler sirkadiyen saatteki genetik mutasyonlar da bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozise ve/veya bağırsak mikrobiyotasındaki sirkadiyen ritmin bozulmasına neden olabilmektedir. Sirkadiyen gen mutasyonları genellikle Clock (Voigt ve diğerleri, 2016b), Per1/1 (Thaiss ve diğerleri, 2014) ve Bmal1 (Liang ve diğerleri, 2015) üzerinde yapılmaktadır. Clock^{Δ19} mutasyonunun disbiyozis ile anlamlı derecede ilişkili olduğu ve proinflatuvar bakterilerin artışına sebep olduğu bulunmuştur. Ayrıca, bu olumsuz etkinin alkol tüketimi ile daha baskın hale geldiği tespit edilmiştir (Voigt ve diğerleri, 2016b). Per1/2-knockout farelerde, bağırsak mikrobiyotasında disbiyozis ve sirkadiyen ritimde bozulma olduğu gösterilirken (Thaiss ve diğerleri, 2014), benzer sonuçlar Bmal1-knockout farelerde de elde edilmiştir (Liang ve diğerleri, 2015). Çevresel faktörlerden kaynaklanan (bir hafta süresince gece-gündüz döngüsünde yapılan değişiklik sonucu) sirkadiyen ritim bozukluklarının ve moleküler saatte görölen genetik bozuklukların sonucunda Clock^{Δ19} mutasyonlu farelerde intestinal disbiyozis göröldüğü ve bu sirkadiyen ritim bozukluğunun yüksek yağlı diyet veya alkol tüketimi gibi diyetel stres faktörüyle birlikte yapıldığı durumlarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir (Voigt ve diğerleri, 2016b). Konağın sirkadiyen ritminin bağırsak mikrobiyotasının sirkadiyen ritmini regöle etmede rolü olduğu, bağırsak sirkadiyen ritminin aynı zamanda yeme davranışındaki farklılıklardan etkilendiği bildirilmektedir (Voigt ve diğerleri 2016b). Bağırsak mikrobiyotasının konak aracılığıyla günün vakitleri hakkında bilgi aldığı, bu sayede prokaryotik ve ökaryotik organizmaların aktivitesinin senkronizasyonunun sağlandığı belirtilmektedir. Ayrıca, bu durum prokaryotik ve ökaryotik gibi farklı düzeylerdeki canlıların günlük ritimlerinin olduğunu (insanda moleküler ve davranışsal ritimler ile; mikroorganizmada ise topluluk ritmi) ve bu düzeyler arasında da bir koordinasyon olduğunu göstererek sirkadiyen saatin ortak bir evrimsel etkisi olduğunu kanıtlar niteliktedir (Thaiss ve diğerleri, 2014).

Bağırsak mikrobiyotasının sirkadiyen ritim üzerine etkileri veya sirkadiyen ritmin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri araştırılırken göz önünde bulundurulması gereken bir diğer nokta ise bağırsak epitel hücrelerdir. Bağırsak epitel hücreleri içinde yer alan sirkadiyen saat,

döngüsel olarak glukokortikoid üretiminden sorumludur ve hipofiz-adrenal ekseninin endokrin kontrolü altındadır. Bağırsak epitel hücrelerinin saati, mikrobiyotanın disbiyozisi sonucu önemli düzeyde bozulmakta ve bu da kortikosteroid düzeylerinde değişimlere ve bunun sonucunda da metabolik bozukluklara yol açmaktadır (Mukherji, Kobiita, Ye ve Chambon, 2013; Asher ve Sassone-Corsi, 2015; Şekil 2.12).

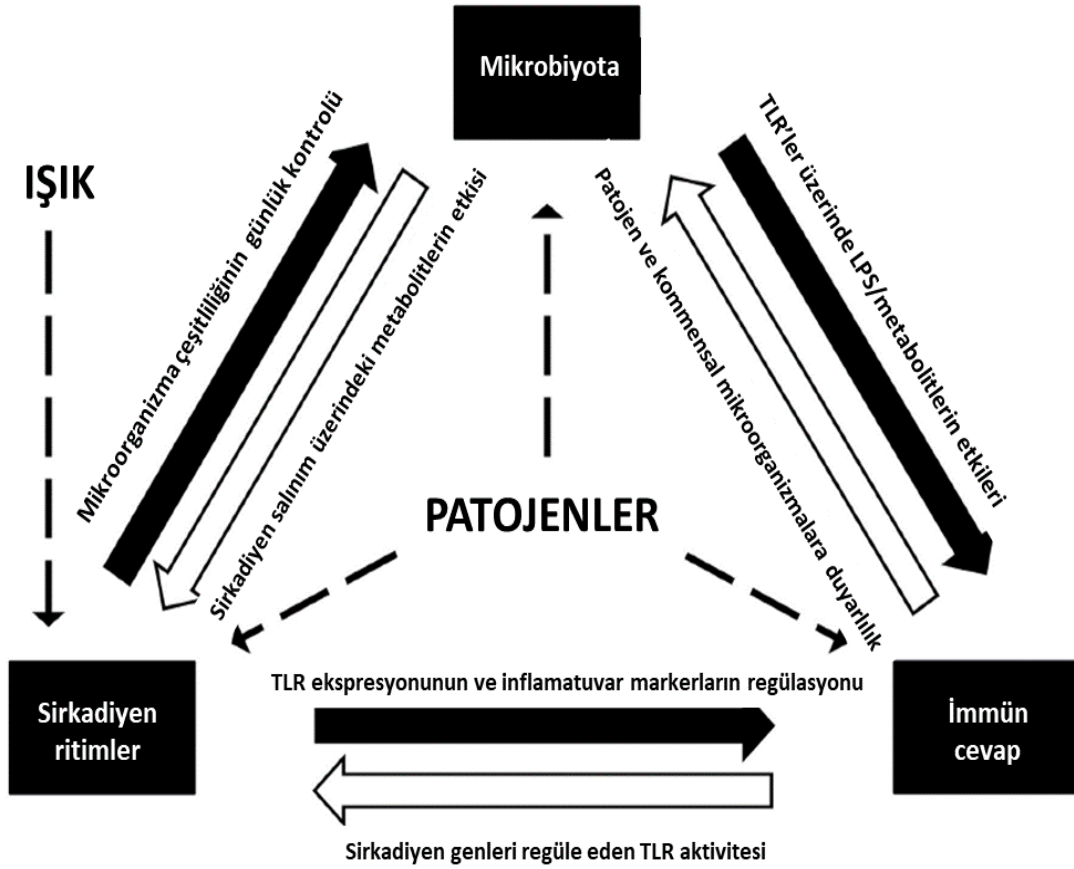


Şekil 2. 13. Beslenme, bağırsak mikrobiyotası ve sirkadiyen saatler

Asher ve Sassone-Corsi, 2015'den adapte edilmiştir.

Bağırsak epitel hücrelerinin bütünlüğünün bozulması sonucunda bağırsak geçirgenliğinin arttığı (sızdıran bağırsak), artan bağırsak geçirgenliğinin obezite, obezite ile ilişkili insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi düşük dereceli inflamasyonla ilişkili hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiştir (Zak-Go1ab ve diğerleri, 2013; Jayashree ve diğerleri, 2014). Sirkadiyen ritim bozukluklarıyla ilişkilendirilen hastalıkların da ortak özellikleri inflamatuvar süreçler tarafından tetiklendiği veya teşvik edildiği mekanizmalardır. “Steril inflamasyon” kaynakları olarak ifade edilen bu etkenlerden birisi, içeriğindeki bakteri, mantar ve virüslerle sürekli temas halinde olan bağırsaktır (Clemente ve diğerleri, 2012). Bağırsak ve içeriği arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır (Bernardo ve diğerleri, 2012). Bağırsak

mikrobiyotası değişimleri gibi bağırsak bütünlüğünün bozulmasına yol açan etkenler de konakta önemli proinflatuvar değişikliklere yol açar (Şekil 2.13; Malago, 2015; Rosselot ve diğerleri, 2016).



Şekil 2. 14. Sirkadiyen ritim, bağırsak mikrobiyotası ve immün cevap ilişkisi

Rosselot ve diğerleri, 2016'dan adapte edilmiştir.

İnsanlar ve bağırsak bakterileri arasındaki simbiyotik ilişki göz önüne alındığında, mikrobiyotanın kompozisyonu ve fonksiyonunun sirkadiyen mukozal bağışıklık ritimleriyle yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir (Rosselot ve diğerleri, 2016). İnce bağırsak hücrelerinde bulunan toll like reseptörler (TLR), lipopolisakkarit (LPS) gibi bakteriyel ürünlere cevap olarak a-defensinin TLR4 salınımını uyaran kommensal ve patojenik bakteriyel ürünlerin doğal immün tanınmasında kritik rol oynamaktadır (Ayabe ve diğerleri, 2000; Abreu, Fukata ve Ardi, 2005). Ayrıca farelerde, a-defensinin günlük salınımının sirkadiyen saat tarafından düzenlendiği ve bu sayede beslenme sırasında alınan bakterilere karşı mukozal savunmanın arttırıldığı düşünölmektedir. Mikrobiyotanın bolluğundaki azalma, Rev-erba'yı upregüle eden ve ardından TLR'lerin aritmik gen ekspresyonunu

tetikleyen LPS gibi bakteriyel metabolitlerin ortamda bulunmasından dolayı TLR'lerin aktivitesini azaltır (Mukherji ve diğerleri, 2013). ROR α ve Rev-erba TLR'ler için sırasıyla aktivatör ve supresör fonksiyonu göstermektedir (Mukherji ve diğerleri, 2013). Rev-erba'nın sirkadiyen fonksiyonu, adaptif bağırsak bağışıklığında görev alan IL-17 üreten CD4⁺ T helper (TH17) hücrelerinin farklılaşmasını düzenlemek için doğal bağışıklığın ötesine uzanmaktadır. Rev-erba, TH17 hücrelerinin gelişimini baskılayan NFIL3'ü baskılamaktadır. Gündüz izole edilen naif CD4⁺ T hücrelerinde, gece izole edilenlere göre daha yüksek TH17 hücre gelişimi olduğu belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada, TH17 gelişimindeki bu günlük döngünün, günün zamanlarıyla ilgili spesifik fonksiyonu olan Rev-erba ile etkileşen Nfil3 olmayan (Nfil3^{-/-}) farelerde ortadan kalktığı gösterilmiştir (Yu ve diğerleri, 2013). Ayrıca, IL-6 ve IL-1 β gibi sitokinlerin transkripsiyonu sirkadiyen ekspresyon göstermektedir (Bellet, ve diğerleri, 2013).

Mikrobiyotada görülen değişimler genellikle proinflamatuvar bakterilerin bolluğunun artmasıyla ve antiinflamatuvar sayılan bütirat üreten bakterilerin bolluğunun azalmasıyla karakterizedir (Voigt ve diğerleri, 2014; Voigt ve diğerleri, 2016b). Yapılan bir çalışmada, sirkadiyen ritim bozukluğu durumu oluşturulan farelerde intestinal bariyer fonksiyonunun da bozulduğu tespit edilmiştir (Summa ve diğerleri, 2013). Bağırsak bariyerinin bütünlüğü, bağırsak proinflamatuvar içeriğinin bağırsak mukozasından ve sistemik dolaşımdan ayrı tutulması için son derece önemlidir. Bağırsaktaki disbiyozis ve bağırsak geçirgenliğinin artması bağırsakta proinflamatuvar sonuçlar doğurabilmektedir. Ancak ek olarak bu faktörler bağışıklık fonksiyonunu değiştirebilmektedir. Normal koşullar altında, bağışıklık sistemi sirkadiyen ritim ile düzenlenmektedir. Dolayısıyla sirkadiyen ritmin bozulması, bağırsak üzerinde direkt olarak olumsuz sonuçlarla karşılaşılmasına sebep olmaktadır (Cermakian, Westfall ve Kiessling, 2014; Curtis, Bellet, Sassone-Corsi ve O'Neill, 2014).

Bağırsak bariyeri, patojenlere ve bağırsakta bulunan diğer zararlı içeriklere karşı kritik bir engel teşkil etmektedir. Bağırsak bariyeri, birleşme kompleksleri ile bir araya gelen bitişik epitel hücrelerinden oluşmaktadır. Tight junctions (TJ) en apikal komplekslerdir. İyonların, çözünen bileşenlerin ve suyun paraselüler taşınmasını düzenlemekten sorumludur. TJ, sitozolik zonula occludin de dahil olmak üzere birçok proteinden oluşmaktadır (Suzuki, 2013). İnsan serumunda saptanan bir protein olan zonulinin (Fasano ve diğerleri, 2000) bağırsak geçirgenliğini yansıttığı gösterilmiştir (Wang, Uzzau, Goldblum ve Fasano, 2000; Liu ve diğerleri, 2013). Serum zonulin düzeyi pek çok çalışmada, bağırsak geçirgenliği için

bir serum biyomarkeri olarak kullanılmıştır. Obezite (Zak-Go1ab ve diğerleri, 2013), obezite ile ilişkili insülin direnci (Moreno-Navarrete, Sabater, Ortega ve Fernandez-Real, 2012) ve tip 1 ile tip 2 diyabet (Jayashree ve diğerleri, 2014) dâhil olmak üzere çeşitli metabolik koşullarda serum zonulin konsantrasyonunun arttığı bulunmuştur. Bağırsak mikrobiyotasının yanı sıra, beslenmenin de bağırsak epitel hücrelerinin bütünlüğünü ve bağırsak geçirgenliğini etkileyen önemli faktörlerden birisi olduğu gösterilmiştir (Rao ve Samak, 2012; Manary ve diğerleri, 2010; Raftery ve diğerleri, 2015; Cani, Osto, Geurts ve Everard, 2012).

Bağırsak mikrobiyotasındaki değişim, sirkadiyen ritim ve beslenme ilişkisinin mekanizmaları ve sağlık sonuçları birlikte değerlendirildiğinde bu üç faktörü etkileyen yaşam tarzlarının sağlık açısından olumsuz sonuçlar doğurması kaçınılmazdır. Modern yaşamın gereği olarak uzayan gece aktiviteleri ile endüstriyel toplumlarda iş gücünün yaklaşık %30'unu oluşturan vardiyalı çalışma sisteminin uyku-uyanıklık döngüsü, beslenme zamanı ve tipi ile bağırsak mikrobiyotasında meydana getirdiği değişikliklerin sirkadiyen ritimleri bozduğu ve böylece sağlığa ilişkin uzun süreli olumsuz etkilere neden olabileceği belirtilmektedir. Vardiyalı çalışmanın, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve obezite ile diyabet gibi metabolik hastalıkların görülme riskini artırdığı bilinmektedir (Wang ve diğerleri, 2013; Wang ve diğerleri, 2014; Zhang ve diğerleri, 2017). Bağırsak mikrobiyotasının vardiyalı çalışanlardaki fonksiyonlarının araştırılmasının, sirkadiyen ritim bozuklukları sonucunda oluşan morbiditelerin patojenezini anlamakta esas olduğu vurgulanmaktadır (Liang ve FitGerald, 2017).

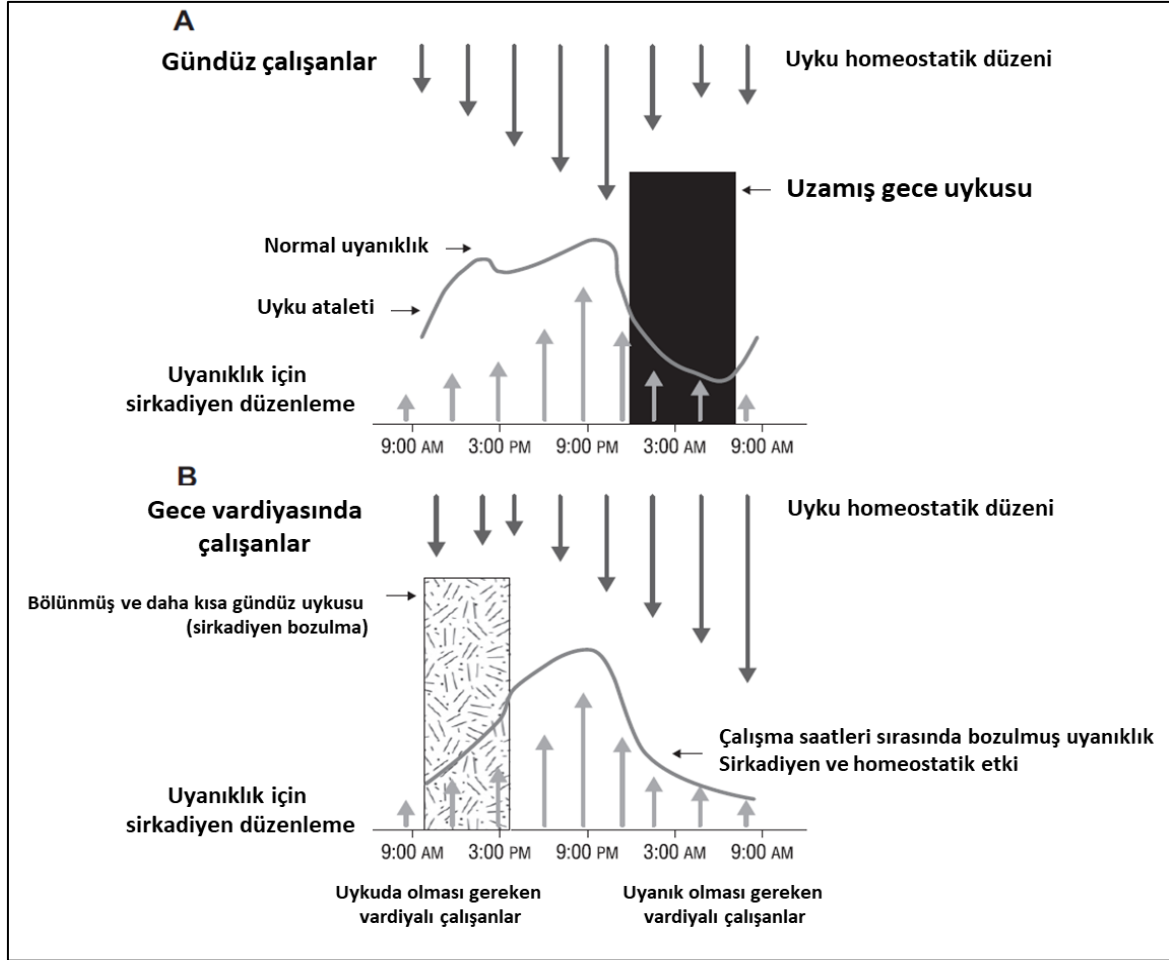
2.6. Vardiyalı Çalışanlarda Sirkadiyen Ritim, Bağırsak Mikrobiyotası ve Beslenme İlişkisi

İş kollarında gelişen 7/24 ulaşılabilir olma ihtiyacı ile birlikte, vardiyalı çalışma prevalansı artış göstermektedir (Kivimaki, Batty ve Hublin, 2011). Vardiyalı çalışma programları genellikle akşam, gece, sabah, rotasyonel ve düzensiz vardiyalar olarak özetlenmektedir. Akşam vardiyası genellikle 14:00 ile gece yarısı arasında yer alan çalışma saatleri olarak tanımlanır. Gece vardiyasındaki çalışma saatleri 21:00-08:00 arasındaki saatlerde çalışma koşullarını ifade eder. Rotasyonel vardiyalarda ise işverenin yaptığı programa göre düzenli aralıklarla değişen veya düzensiz çalışma rotasyonları uygulanan çalışma programlarıdır. Türkiye’de 4857 sayılı İş Kanunu gereği, “gündüz ve gece vardiyaları boyunca işletilen ve

nöbetleşe işçi postaları kullanılan işlerde, bir çalışma haftası gece çalıştırılan işçilerin ikinci çalışma haftasında gündüz çalıştırılmaları suretiyle postalar sıraya konulur. Gündüz ve gece postalarındaki iki haftalık nöbetleşme esası da uygulanabilir.” hükmü uygulanmaktadır. Mevzuat dolayısıyla, Türkiye’de en uzun süreli gece vardiyası iki hafta olarak uygulanmaktadır.

Birden fazla zaman dilimleri arasındaki seyahat eden askeri ve diğer havacılık sektöründe çalışanlarda da komorbid jet lag görüldüğü için bu işçiler de gece vardiyasında çalışan işçilere dâhil edilebilmektedir. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (The American Academy of Sleep Medicine-AASM), erken sabah vardiyasını ise saat 04:00-07:00 arasında çalışan zamanlar olarak tanımlamıştır (AASM, 2005). Erken sabah vardiyası ve gece vardiyası çalışma düzenleri sirkadiyen ritim bozukluklarıyla en sık ilişkilendirilen çalışma düzenleri olarak ifade edilmektedir (Akerstedt ve Wright, 2009).

Normal şartlar altında, iki temel merkezi sinir sistemi süreci beyinde uyarılmayı düzenler. Bunlardan ilki, uyku homeostatik düzenidir. Uyanırken zaman geçtikçe artan ve uyku sırasında dağılan bir uyku basıncını ifade eder. Diğeri ise sirkadiyen uyarılma sinyalidir. Uyanık olunan süre boyunca artar ve gece boyunca azalır. Günlük uyku ve uyanıklık düzeni, sirkadiyen uyarı ve homeostatik uyku düzenleri arasındaki entegrasyon ile düzenlenmektedir (Wright, Bogan ve Wyatt, 2013; Şekil 2.14-A gösterimi). Uyku ve uyanıklık zamanları, gece vardiyasında olduğu gibi internal sirkadiyen saatin fazları dışında meydana geldiğinde (sirkadiyen yanlış hizalama) sirkadiyen ritimde bozulmalar görülmektedir. Gece vardiyası çalışma düzeninde, hem sirkadiyen uyarılma sinyalinde hem de uyku homeostatik düzeninde sirkadiyen yanlış hizalamalar ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca, bu durum gece vardiyası öncesinde uykusuz kalındığı durumlarda daha kötüye gitmektedir (Santhi, Horowitz, Duffy ve Czeisler, 2007). Şekil 2.14’te, bir gündüz vardiyası çalışanı ile gece vardiyası çalışanında 24 saat boyunca beyinde uyarılma karakterizasyonu gösterilmiştir (Wright, Bogan ve Wyatt, 2013).



Şekil 2. 15. Bir gündüz vardiyası çalışanı ile gece vardiyası çalışanında 24 saat boyunca uyarılma karakterizasyonu

Wright, Bogan ve Wyatt, 2013'ten adapte edilmiştir.

Vardiyalı çalışmak bir taraftan toplumsal ihtiyaçları karşılamakta başarılı olurken diğer taraftan da vardiyalı çalışanlarda sağlık sorunlarının görülmesine yol açmaktadır (Li, Sato ve Yamaguchi, 2011). Fizyolojik stres etkeni olarak uyku düzensizlikleri ve sirkadiyen ritimdeki bozulmalar, bağırsak mikrobiyotasında bozulmalara yol açarak mikrobiyota disbiyozisi, bakteriyel translokasyon ve inflamasyonun beraberinde metabolik hastalıkları getirdiği bildirilmiştir (Reynolds ve diğerleri, 2017). Laboratuvar koşullarında gece vardiyasında çalışma koşullarının yaratıldığı 5 sağlıklı genç birey ile yapılan bir çalışmada, bireylere gece vardiyasında 8 saat boyunca beyaz ışık uygulaması 8 gün boyunca yapılmıştır. Gündüz vardiyasında çalışan bireylerde periferik kan mononükleer hücrelerinde PER1 ve PER2 saat genleri ekspresyonu genellikle sabah saatlerinde ve uyandıktan sonra pik yaparken, gece vardiyası müdahalesi yapılan bireylerde 8 günün sonunda periferik kan mononükleer hücrelerindeki PER1 ve PER2 ekspresyonunun akşam üzeri saatlerinde pik

yaptığı bulunmuştur (James, Cermakian ve Boivin, 2007). Yapılan çalışmalar vardiyalı çalışma koşullarının periferal saatlerin ritminde de değişikliklere sebep olduğunu ortaya koymuştur (Reynolds ve diğerleri, 2017; Boivin ve diğerleri, 2003; James, Cermakian ve Boivin, 2007). Bu şekilde gece vardiyasında çalışan bireylerde uyku düzeninin etkilenmesi ve sirkadiyen ritmin bozulması fizyolojik stres etkenleri olarak tanımlanmaktadır. Bu fizyolojik stres etkenlerinin fonksiyonları ise bağırsak mikrobiyotası-inflamasyon-metabolik fonksiyon yolakları ile obezite, obezite ile ilişkili hastalıklar ve gece vardiyası çalışma düzeni arasındaki ilişki ile açıklanmaktadır (Reynolds ve diğerleri, 2017).

Vardiyalı çalışan bireylerde sirkadiyen ritim-bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin net olarak açıklanabilmesi için deneysel ve epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır. Kontrollü bir laboratuvar ortamında yapılan uyku kısıtlaması çalışmalarının gece vardiyasındaki bağırsak mikrobiyotası değişimlerinin açığa çıkarılmasını sağlayacağı belirtilmektedir. Ancak diğer taraftan, bu yeni çalışma alanında mutlaka dikkat edilmesi gereken üç farklı nokta bildirilmiştir. Bunlardan ilki akut veya kronik uyku yoksunluğunun bağırsak mikrobiyotası üzerindeki sonuçlarının farklı olacağının göz önünde bulundurulması gerekliliğidir. İkincisi, uyku yoksunluğu ile sirkadiyen bozukluğu kavramlarının ayrı olduğu ve gece vardiyasında çalışan bireylerde bu ikisinin de birlikte görülebileceğinin bilinmesidir. Üçüncüsü ise, bağırsak mikrobiyotasında görülen değişimin zaman alacağının bilinmesinin ve takip süresinin önemli olduğudur (Reynolds ve diğerleri, 2017).

Verilen önerilerde, uyku yoksunluğu ve sirkadiyen ritim bozukluklarının daha kronik olduğu gece vardiyasında çalışma modelinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmaların son derece önemli ve ihtiyaç duyulan çalışmalar olduğu belirtilmiştir (Knutsson ve Boggild, 2010; Reynolds ve diğerleri, 2017). Beslenme düzeni ve örüntüsünün çalışmalarda hem sirkadiyen ritim üzerine hem de bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerinin değerlendirilmesi gerekliliği belirtilmektedir (Cani ve Delzenne, 2009). Güncel bilgilerin değerlendirildiği son yayınlanan bir çalışmada, Clock gen mutasyonu ile yapılan veya haftalık karanlık-aydınlık döngüsü değişimi ile yapılan uyku yoksunluğu ve sirkadiyen ritim bozukluğunun bağırsak mikrobiyotasında disbiyozise sebep olduğu ve yüksek yağlı diyet veya alkol tüketimiyle birlikte bu durumda artış görüldüğü tespit edilmiştir (Reynolds ve diğerleri, 2017). Poroyko ve ark. (2016) tarafından farelerde yapılan bir çalışmada, gece vardiyasında çalışma gibi kronik olarak bozulmuş uyku düzeninin,

artmış besin alımıyla, bağırsak epitelyal bariyer bütünlüğüyle, sistemik ve adipoz doku inflamatuvar cevabının yanı sıra insülin direncinde de rol oynayan bağırsak mikrobiyotasında görülen disbiyozis ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Benzer inflamatuvar cevap, bu farelerden elde edilen fekal suyu, germ free farelere aktarıldığında da oluşmuştur (Poroyko ve diğerleri, 2016).

3. YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma, vardiyalı çalışan bireylerde sirkadiyen ritim, beslenme durumu ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla, Eylül 2017 ile Ekim 2018 tarihleri arasında rotasyonel olarak Ankara Gazi Üniversitesi'nde vardiyalı çalışan 10 gönüllü erkek güvenlik görevlisinde yürütülmüştür. Konuyla ilgili sınırlı sayıda insan çalışmasındaki (Benedict ve diğerleri, 2016; Thaiss ve diğerleri, 2014) örneklem sayıları göz önünde bulundurularak planlanan bu çalışmada, gece vardiyası boyunca birbirini takip eden en uzun çalışma gününe sahip iş kollarından birisi olan özel güvenlik görevlileri araştırmaya dâhil edilmiştir. Özel güvenlik görevlileri, 07:00-15:00, 15:00-23:00 ve 23:00-07:00 olmak üzere rotasyonel olarak üç vardiya şeklinde çalışmaktadır. Bireyler gece vardiyasında (23:00-07:00) iki hafta çalıştıktan sonra sırasıyla önce orta vardiyada (15:00-23:00) iki hafta boyunca, daha sonra ise sabah vardiyasında (07:00-15:00) iki hafta boyunca çalışmaktadır.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

- Kronik hastalık tanısı almamış olmak,
- 25 ile 40 yaş arasında ve erkek cinsiyette olmak,
- Sigara kullanmamak,
- Beden kütle indeksinin (BKİ) $> 18,5$ ve $< 29,5$ kg/m² olması,
- Son 8 hafta boyunca antibiyotik tedavisi almamış olmak,
- Alkol tüketiminin ≤ 2 porsiyon/gün olması (< 28 etanol g/gün),
- Son 4 hafta boyunca vitamin-mineral suplemanı, probiyotik takviyesi, steroid ve gastrointestinal sistem fonksiyonlarını etkileyen herhangi bir ilaç almamış olmak,
- Çalışma boyunca normalde var olan fiziksel aktivite düzeyini korumak,

Bu araştırmanın yürütülebilmesi için Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 07.11.2017 tarihli 126 / 2017 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır (EK-1). Çalışma için gerekli bütçe ise Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) kapsamında onaylanan 47/2018-03 proje numaralı doktora tez projesi için sağlanan destek ile karşılanmıştır. Araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden bireylerden EK-2'de gösterilen Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu alınmıştır.

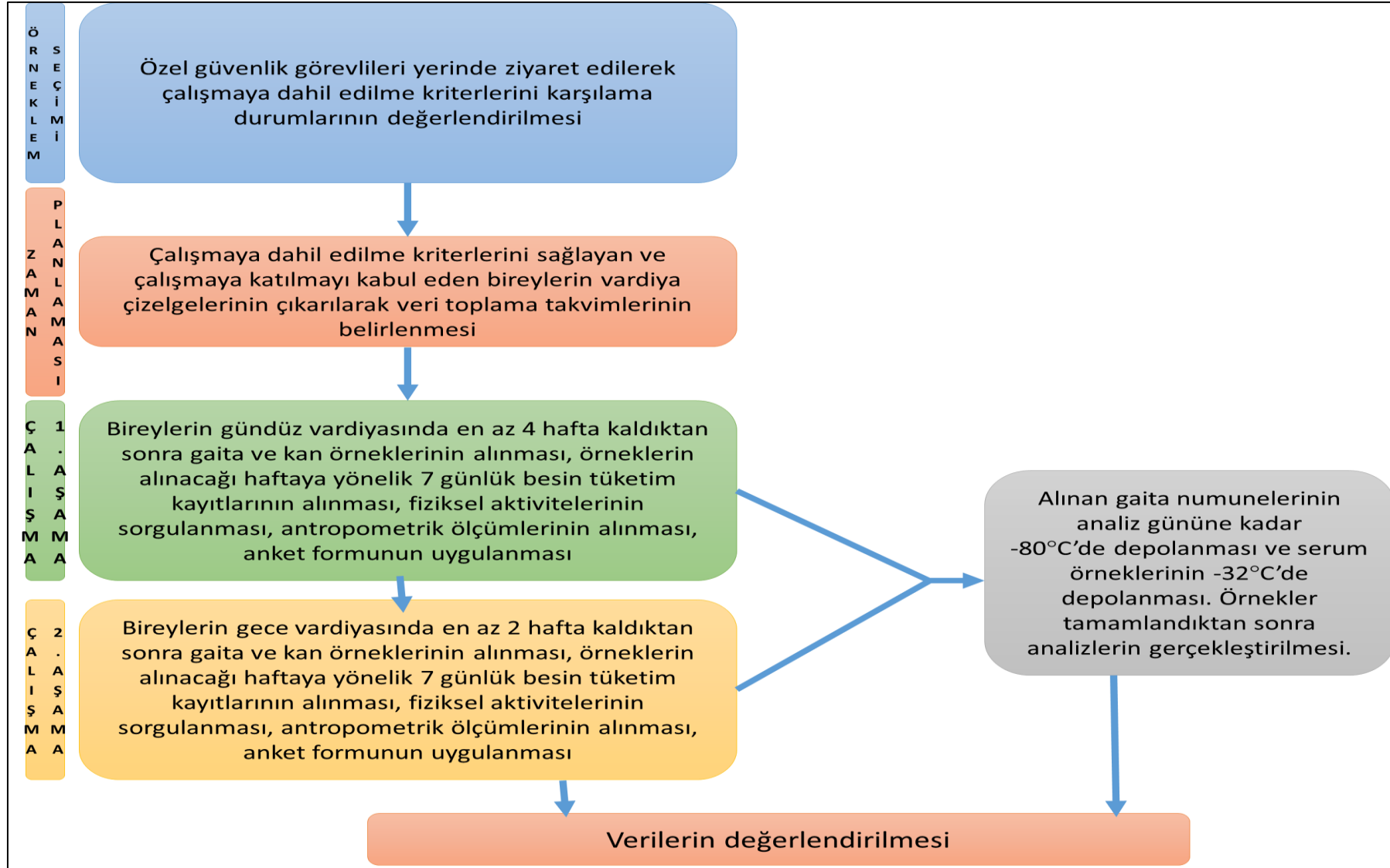
3.2.Araştırmanın Genel Planı

Araştırmanın amacı ve kapsamına yönelik, öncelikle çalışanların vardiya sorumluları ile görüşülerek bilgi verilmiştir. Çalışmanın yürütülmesi ve veri toplanması için ayrılan zaman ile araştırmadan elde edilecek bulguların değerlendirilme aşamaları hakkında katılımcılar ile yüz yüze görüşülerek detaylı bilgi verilmiştir.

Çalışmanın genel planı Şekil 3.1’de verilmiştir. Öncelikle bireyler ziyaret edilerek vardiya değişim planları çıkarılmıştır. Devam eden süreçte bireyler çalışmanın devam ettiği süre boyunca haftada iki gün ziyaret edilerek çalışmaya dâhil edilme kriterlerini sağlama durumları kontrol edilmiştir. Bu kontroller sırasında, bebeği olduğu için uyku düzeni değişikliği sebebiyle, ev taşıma işlemleri sırasında fiziksel aktivite düzeyinin değişmesi sebebiyle, gündüz vardiyasına sabitlenmesi sebebiyle ve antibiyotik tedavisine başlaması gibi sebeplerle 6 birey çalışmadan dışlanarak 10 birey ile çalışma tamamlanmıştır. Bireyler gündüz vardiyasındayken (dört haftanın sonunda) ve gece vardiyasındayken (iki haftanın sonunda) gaita numuneleri ve kan örnekleri alınmıştır. Ayrıca bireylerden kan ve gaita numunelerinin alındığı haftaya ait 7 günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır. Bireylere anket formu uygulanarak hem sosyo-demografik özellikleri hem de fiziksel aktivite düzeyleri sorgulanmıştır (EK-3). Antropometrik ölçümleri ve vücut bileşimleri de her iki vardiyada alınarak değerlendirmeye dâhil edilmiştir. Bireylerden elde edilen numuneler analiz gününe kadar gaita numuneleri

-80°C’de ve serum numuneleri -32°C’de olmak üzere depolanmıştır.

Çalışma tamamlandıktan sonra ise bireylere ve ailelerine beslenme durumları hakkında bilgilendirme yapılarak sağlıklı beslenme önerileri verilmiştir.



Şekil 3. 2. Araştırma genel planı

3.3. Verilerin Toplanması

3.3.1. Bireylerin genel özellikleri

Çalışmanın verileri bizzat araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme yöntemi ile EK-3'te gösterilen anket formu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Anket formunda ilk olarak bireylerin yaş, meslek, medeni durum, vardiyalı çalışma süresi ve eğitim bilgilerini sorgulayan genel bilgiler bölümü; sonra ise sırasıyla ana öğün tüketim düzeni ve tüketmekten kaçınılan besinlerin sorgulandığı beslenme alışkanlıkları bölümü; bireylerin vardiyalarına göre değişiklik gösterebilen uykuya dalış süresi ve günlük ortalama uyku sürelerinin sorgulandığı uyku alışkanlıkları bölümü yer almıştır.

3.3.2. Antropometrik ölçümler ve vücut bileşiminin saptanması

Araştırma kapsamına alınan bireylerin aşağıda ölçüm yöntemi detaylandırılan antropometrik ölçümleri Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Antropometri Laboratuvarında bulunan cihazlar ile araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir.

Vücut ağırlığı ve bileşimi

Vücut ağırlığı (kg), vücut yağ kütlesi (kg), vücut yağ oranı (%), yağsız vücut kütlesi (kg), kemik kütlesi (kg) ve su kütlesi (kg) ölçümleri Tanita BC 545N marka taşınabilir vücut analizörü (biyoelektrik impedans cihazı-BİA) kullanılarak yapılmıştır. Cihazın çalışma prensibi yağsız doku kütlesi ile yağın elektrik akımı geçirgenlik farkına dayalıdır. Yöntemde verilen zayıf elektrik akımına (50 kHz) karşı impedans ölçülür. Ağırlık ölçümleri kg olarak ve 0,1 kg duyarlılıkla kaydedilmiştir (Lohman, Roche ve Martorell, 1988). Cihazla doğru ölçüm yapılabilmesi için bireylere ölçümden önce en az 4 saatlik açlık durumunda olmaları, çok fazla sıvı tüketmemeleri (su, çay, kahve), idrara sıkışık olmamaları, 24 saat öncesine kadar ağır fiziksel aktivite yapmamaları, ölçüm sırasında üzerlerinde tenlerine temas eden herhangi bir metal eşya bulundurmamaları konularında bilgilendirme yapılmıştır. Bireyler vücut yağ yüzdelerine göre gruplandırılırken, erkeklerde 29 yaş için $> \%17,4$ ve 30-39 yaş için $> \% 20,5$ değerleri fazla yağlanma olarak değerlendirilmiştir (ACSM's Manual, 2008).

Boy uzunluğu

Bireylerin boy uzunluğu ölçümleri baş Frankfurt düzlemde, sırt, topuklar ve kalça duvara bitişik, ayaklar topuklardan bitişik ve duvara değecek şekilde derin bir nefes aldırılarak Leicester marka boy ölçer kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ölçümler cm birimi cinsinden ve 0,1 cm duyarlılıkla kaydedilmiştir (Lohman, Roche ve Martorell, 1988).

Bel çevresi

Bireylerin bel çevresi ölçümleri alınırken ölçümü engelleyebilecek kalın kıyafet ve eşyaları çıkarmaları sağlanmıştır. Ölçüm, birey ayakta iken abdomen gevşek, kolları iki yanda sarkıtılmış vaziyette, ayaklar yan yana duracak şekilde yüzleri araştırmacıya dönük iken alınmıştır. Bireylerin bel çevresi esnemeyen bir mezura kullanılarak en alt kaburga kemiği ile kristailiyak arasında yer alan orta nokta temel alınarak ölçülmüştür. Ölçümlerin birimleri cm cinsinden 0,1 cm duyarlılık ile kaydedilmiştir (Lohman, Roche ve Martorell, 1988). Bel çevresinin ≥ 94 cm olması metabolik risk faktörü kategorisine dâhil edilirken ≥ 102 cm olması yüksek metabolik risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (WHO, 2008).

Kalça çevresi

Kalça çevresi ölçümleri de bel çevresi ölçümlerinde kullanılan esnemeyen mezura kullanılarak bireyin yan tarafında durularak kalçanın en geniş bölgesinden ve dokular sıkıştırılmaksızın mezura yere paralel olacak şekilde gerçekleştirilmiştir (Baysal ve diğerleri, 2011).

Bel / kalça oranı

Bireylerin bel/kalça oranları, bel çevresi ölçümlerinin kalça çevresi ölçümlerine bölünmesiyle elde edilmiştir (bel çevresi (cm) / kalça çevresi (cm)). Bel/kalça çevresi oranının $\geq 0,90$ cm olması metabolik komplikasyonlar açısından riskli olarak değerlendirilmiştir (WHO, 2008).

Bel / boy oranı

Bireylerin bel çevresi/boy uzunluğu oranları, bel çevresi ölçümlerinin boy uzunluğu ölçümlerine bölünmesiyle elde edilmiştir (bel çevresi (cm) / boy uzunluğu (cm)) (Higgins, Kannel, Garrison, Pinsky ve Stokes, 1987). Bel / boy oranı $\leq 0,5$ olan bireyler normal olarak değerlendirilirken, $> 0,5$ olanlar riskli ve $> 0,6$ olanlar ise eyleme geçilmesi gereken gruba dâhil edilmiştir (Ashwell ve Hsieh, 2005).

Beden kütle indeksi

Bireylerin beden kütle indeksleri, vücut ağırlıklarının (kg), boy uzunluklarının (m) karesine bölünerek hesaplanmıştır (vücut ağırlığı (kg) / boy uzunluğu (m²)). Beden kütle indeksi sınıflandırmasında ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması kullanılmıştır (WHO, 2000).

Boyun çevresi

Bireylerin boyun çevresi ölçümleri alınırken başlarını dik konumda tutmaları sağlanmıştır. Ölçüm, troid kıkırdağının laringeal çıkıntı bölümünün hemen üst kısmından, esnemeyen mezuranın boyun eksenine dik bir şekilde gelmesi sağlanarak gerçekleştirilmiştir (El Din, Hassan, El Masry ve Al-Tohamy, 2013; Preis ve diğerleri, 2010). Boyun çevresi, >37 cm olan bireyler obezite riskine sahip bireyler olarak değerlendirilmiştir (Ben Noun, Sohar ve Laor, 2001).

3.3.3.Fiziksel aktivite durumunun saptanması

Bireylerden gaita ve kan numunelerinin alınacağı gün ve önceki son 7 günü kapsayan fiziksel aktivite durumunun değerlendirilmesinde International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) kısa formu kullanılmıştır. Bu formda hafif, orta ve ağır düzeyde yapılan fiziksel aktiviteler şiddetlerine ve yapılma sürelerine göre değerlendirilmiştir (Craig ve diğerleri, 2003).

Bireylerin aşağıdaki koşullardan herhangi birini sağlaması durumunda fiziksel aktivite düzeyleri “orta” olarak kategorize edilmiştir.

- A. Haftanın 2 veya daha fazla gününde günde en az 20 dk sürecek şekilde şiddetli yoğunlukta fiziksel aktivite yapmak VEYA
- B. Haftanın 5 veya daha fazla gününde günde en az 30 dk sürecek şekilde orta yoğunlukta fiziksel aktivite yapmak VEYA
- C. Haftanın 5 veya daha fazla gününde yürüyüş ile birlikte orta yoğunlukta veya şiddetli yoğunlukta fiziksel aktivite kombinasyonlarından herhangi birini haftalık fiziksel aktivite düzeyi en az 600 MET-dk/hafta' ya ulaşana kadar yapmak.

Bireylerin aşağıdaki koşullardan herhangi birini sağlaması durumunda fiziksel aktivite düzeyleri “yüksek” olarak kategorize edilmiştir.

- A. Haftanın 3 veya daha fazla gününde en az 20 dk sürecek ve haftalık total fiziksel aktivite düzeyi en az 1500 MET-dk/hafta' ya ulaşana kadar yapmak VEYA
- B. Haftanın her gününde yürüyüş ile birlikte orta yoğunlukta fiziksel aktivite veya şiddetli yoğunlukta fiziksel aktivite kombinasyonlarından herhangi birini haftalık fiziksel aktivite düzeyi en az 3000 MET-dk/hafta' ya ulaşana kadar yapmak.

Bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri IPAQ kısa formu kullanılarak değerlendirilirken fiziksel aktivite türüne göre hesaplamalarda MET-dk/hafta değeri yürüyüş için 3,3, orta yoğunlukta fiziksel aktivite için 4,0 ve şiddetli yoğunlukta fiziksel aktivite için 8,0 olarak saptanmıştır. Total fiziksel aktivite MET-dk/hafta = “Yürüyüş + orta yoğunlukta fiziksel aktivite + şiddetli yoğunlukta fiziksel aktivite”nin MET-dk/hafta skorları toplamı olarak hesaplanmıştır.

3.3.4.Biyokimyasal veriler

Bireylerden kan örnekleri ilgili vardiyalarının son gününde 8 saatlik açlık sonrasında hemşire tarafından alınmıştır. Bireylerden gündüz vardiyasının sonunda ve gece vardiyasının sonunda alınan kan örneklerinden açlık kan şekeri (mg/dL), trigliserit (mg/dL), HDL-kolesterol (HDL-K, mg/dL), LDL-kolesterol (LDL-K, mg/dL), total kolesterol (mg/dL), AST (IU/L) ve ALT (UI/L) değerleri özel bir tıp laboratuvarında analiz edilmiştir. Biyokimyasal bulgulara ilişkin referans değerler EK-4'te verilmiştir.

Bireylerden serum zonulin analizi için alınan kan örnekleri soğuk zincir ile Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarı'na getirilmiştir. Kan örnekleri, Selecta centrifugr cencom II marka cihaz kullanılarak araştırmacı tarafından santrifüj edildikten sonra ayrılan serum örnekleri ependorflara aktararak analiz edilene kadar -32°C'de depolanmıştır. Serum zonulin analizi, "Elabscience Human Zonulin ELISA Kit" kullanılarak özel bir laboratuvarda analiz edilmiştir. Serum zonulin analiz protokolü EK-5'te gösterilen işlem süreçleri takip edilerek gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların serum zonulin konsantrasyonları medyan değerlerine göre düşük ve yüksek olarak sınıflandırılmıştır.

3.3.5. Besin tüketim kayıtları

Bireyler besin tüketimlerini, gündüz vardiyasında ve gece vardiyasında ayrı ayrı olmak üzere gaita ve kan numunelerinin alındığı günden önceki birbirini takip eden 7 gün boyunca kayıt altına almışlardır. Çalışmada bireylerin besin tüketim kayıtlarını nasıl tutacağına yönelik yüz yüze görüşülerek detaylı bilgilendirme yapılmış ve besin tüketim kayıtlarının doğru tutulmasına yönelik araştırmacı tarafından hazırlanan bilgi notu verilmiştir. Besin tüketim kayıtlarının alındığı haftalarda bireylere gün aşırı ziyaretler gerçekleştirilerek besin tüketim kayıtları kontrol edilmiş ve bireylerin tükettikleri besinlerin porsiyon miktarlarının Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu: Ölçü ve Miktarlar (Rakıcıoğlu, Tek, Ayaz ve Pekcan, 2009) kullanılarak kontrol edilmesi sağlanmıştır. Bireylerin ev dışında tükettikleri yemeklerin içerisine giren besinlerin miktarları bireyler tarafından belirtilmediği takdirde bir porsiyonuna giren miktarlar "Standart Yemek Tarifeleri" kullanılarak değerlendirilmiştir (Merdol, 2011). Besin tüketim kayıtlarından elde edilen veriler Beslenme Bilgi Sistemleri (BeBiS) programı 7.2 tam versiyonu kullanılarak hesaplanmıştır. Bireylerin enerji ve besin ögesi alım miktarlarının gereksinimleri karşılama durumları diyetle referans alım düzeyi (Dietary Reference Intake, DRI) kullanılarak hesaplanmıştır (DRI, 2005). Bireylerin besin gruplarına göre alım miktarlarının gereksinimleri karşılama durumları ise "Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi" (TÜBER) kullanılarak hesaplanmıştır (TÜBER, 2016).

3.3.6. Fekal numunelerin toplanması ve analizi

Fekal örnekler için bireylere steril gaita toplama kapları verilerek bağırsak mikrobiyotası analizi, kısa zincirli yağ asit (KZYA) analizi ve kuru madde tayini için örnek toplama işlemi

gerçekleştirilmiştir. Bağırsak mikrobiyotası analizi için bireylere kaşıklı steril gaita toplama kapları verilirken, KZYA analizi ve kuru madde tayini için ise steril idrar kapları verilmiştir.

Bağırsak mikrobiyotası analizi için alınan numuneler analizlerin gerçekleştirileceği zamana kadar -80°C’de depolanmıştır.

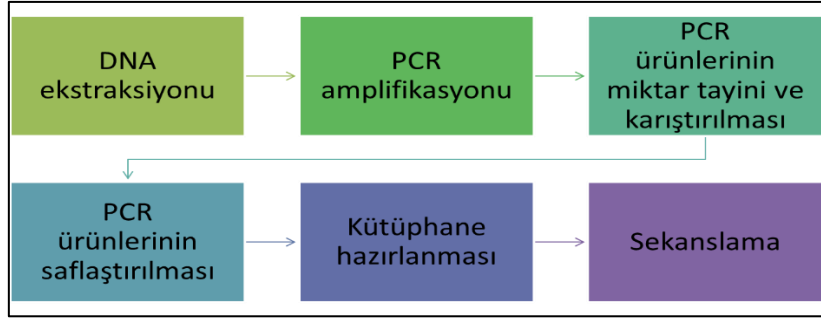
KZYA analizi için steril idrar kaplarına toplanan gaita numunelerinden homojen olacak şekilde alınan 5 g numune 0,001 g hassasiyetteki “Precisa Terazı XB serisi” markalı hassas terazide tartılarak steril kaşıklı gaita toplama kabına aktarılmıştır. Bu numunelere asidifikasyon için 2 N HCl çözeltisinden 10 mL eklenerek vorteksin 3000 rpm hızında 2-3 dk süresince bekletilerek numunenin çözelti ile homojenize olması sağlanmıştır (Propst, Flickinger, Bauer, Merchen ve Fahey, 2003). Homojenize edilen numuneler analiz edileceği güne kadar -32°C’de depolanmıştır.

Kuru madde tayini için steril idrar toplama kaplarına toplanan gaita numunelerinden homojen olacak şekilde 5 g numune 0,001 g hassasiyetteki “Precisa Terazı XB serisi” markalı hassas terazide tartılarak steril kaşıklı gaita toplama kabına aktarılmıştır. Bu numuneler de fekal kuru madde tayini yapılana kadar -32°C’de depolanmıştır.

Bağırsak mikrobiyotası analizi

Bağırsak mikrobiyotası analizleri “Novogene: Genome Sequencing Company” tarafından gerçekleştirilmiştir.

Ham DNA örneklerinden nihai veriye kadar, PCR, kütüphane hazırlama ve sekanslama dahil her adım verilerin kalitesini etkilemektedir. Veri kalitesi ise doğrudan veri sonuçlarını etkilemektedir. Verilerin güvenilirliğini doğrulamak için, izlenen prosedürün her aşamasında kalite kontrol (quality control-QC) yapılmıştır. Hazırlık ve sekanslamada izlenen işlem basamakları Şekil 3.3’te gösterilmiştir.



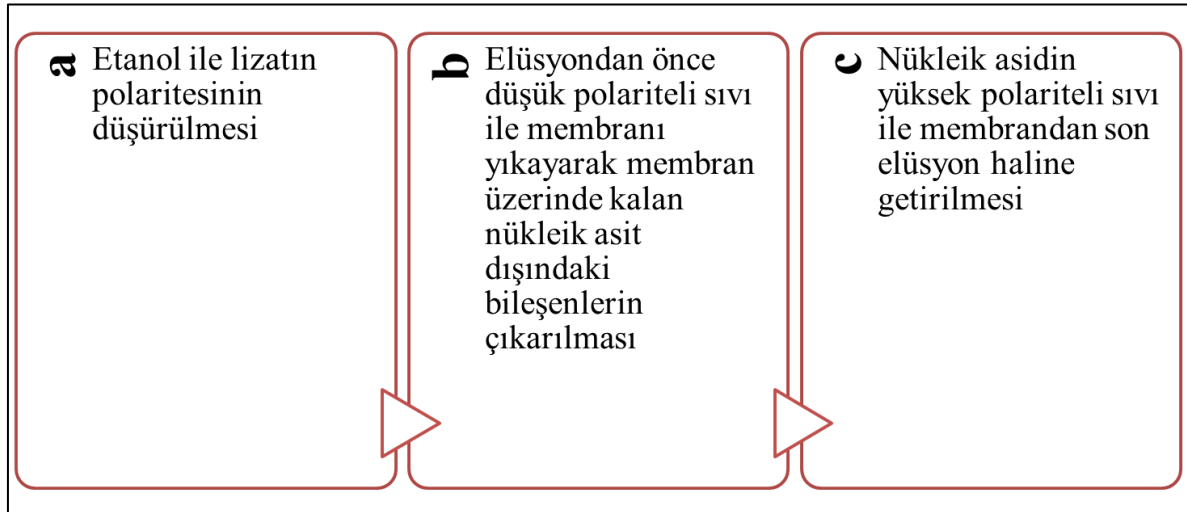
Şekil 3. 3. Hazırlık ve sekanslama işlem basamakları

Çalışmanın ikinci aşaması olan sekanslama veri analizlerinin doğruluğu için, temiz veri elde edebilmek amacıyla ham veriler birleştirilerek filtrelenmiştir. Etkili veriler operasyonel taksonomik ünite (OTU) kümeleme için ve taksonomik birim düzeylerinden açıklama yapmak için kullanılmıştır. Böylece, göreceli türler, zenginlik ve bolluk dağılımları alfa çeşitlilik, beta çeşitlilik, ternary plot gibi görseller ile analiz edilebilmiştir.

DNA izolasyonu:

DNA izolasyonu Kurabo QuickGene DNA tissue kit S Bacterial Genomic DNA Extraction from Stool kiti kullanılarak üreticinin protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. DNA izolasyonu yapılacak olan fekal örnekler -80°C 'den çıkartılarak 25 mg olacak şekilde tartılarak steril homojenizasyon tüplerine aktarılmıştır. Homojenizasyon tüplerine 250 μL MDT (doku lizis tamponu) eklendikten sonra homojenize edilmiştir. Homojenizasyon işlemi, 15 mg 0,1 mmø cam boncuk ve 10 adet 1,0 mmø zirkonyum boncuk eklendikten sonra 120 saniye boyunca 3000 rpm'de iki kez olmak üzere gerçekleştirilmiştir. Sonra homojenizasyon tüplerine 25 μL EDTA (Proteinaz K içeren tampon) eklenerek örnekler 55°C 'de 60 dakika boyunca inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon süresi tamamlandığında tüpler oda sıcaklığında 15000 x g'de 10 dakika süresince santrifüj edilmiştir. Örneklerden elde edilen supernatantlardan 200 μL alınarak steril 1,5 mL'lik mikro tüplere aktarılmıştır. Mikro tüpler oda sıcaklığında 2 dakika bekletildikten sonra üzerine 180 μL LDT (tampon solüsyon) eklendikten sonra vorteksin maksimum hızı olan 3000 rpm'de 15 saniye boyunca karıştırılmıştır. Homojenize edilen supernatantlar 70°C 'de 10 dakika boyunca inkübasyona bırakılmıştır. Tüplere son kez hızlı ve kısa bir vorteks işlemi yapıldıktan sonra 240 μL >99 etanol eklenmiştir. Etanol eklenen tüpler vorteksin maksimum hızı olan 3000 rpm'de 15 saniye boyunca karıştırılmıştır. Daha sonra mikro tüpte elde edilen lizatın tamamı QuickGene mini80 kartuşlarına transfer edilmiştir. Yüksek oranda hidrofobik olan bu solüsyonda, hidrofilik nükleik asit membran (kalınlık: 80 μm ; çap: 50 μm) üzerine adsorbe

edilirken, hidrofobik protein ve lipit veya benzeri yapılar değişikliğe uğramadan tükenme eğiliminde olmuştur. İlk olarak hava basıncıyla nükleik asitlerin adsorbsiyon prosesi ile lizatın filtrasyon prosesi gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.4-a). Daha sonraki aşamada tekrar hava basıncıyla yıkama prosesi (Şekil 3.4-b) ve QuickGene mini80’de gerçekleştirilen en son aşamada ise hava basıncıyla elüsyon prosesi yapılmıştır (Şekil 3.4-c). DNA/RNA, bu basamakların DNA/RNA için hem yüksek adsorbsiyon hem de yüksek desorpsiyon özelliği sayesinde DNA/RNA solüsyonunda izole edilmiştir. Ayrıca düşük basınç sayesinde nükleik aside zarar vermeden yüksek kalitede nükleik asit izolasyonu sağlanmıştır. Yukarıda bahsedilen prensibe dayanarak, nükleik asit, membran yüzeyine adsorbe edildikten sonra membran yüzeyinin ve lizatın polaritesinin karakteristik yapısına uygun olacak şekilde kontrollü olarak membrandan nükleik asit ve yıkama tamponu (elüsyon tamponu) desorbe edilir. Elüsyon hacmi her bir örnekten ortalama olarak 200 µL çıkmıştır.



Şekil 3. 4. Nükleik asitlerin membran ile izolasyon işlemi basamakları

DNA konsantrasyon ölçümü:

DNA izolasyonu gerçekleştirildikten sonra polimeraz zincir reaksiyonlarında (PCR) kullanılmak üzere elde edilen elüsyondaki DNA konsantrasyonunun saptanması Qubit dsDNA HS (High Sensivity) Assay kiti kullanılarak yapılmıştır. Bu kit özellikle Qubit Fluorometer ile kullanım için ve başlangıç örneğinde 10 pg/µL ile 100 np/µL arasındaki RNA üzerindeki çift sarmallı DNA (dsDNA) konsantrasyonlarını doğrulamak için tasarlanmıştır. Ayrıca bu kitin kullanımı ile, serbest nükleotidler, solventler ve proteinler gibi yaygın olarak bulunan kontaminantları iyi düzeyde tolere edilmiştir. Kitin kullanım

prosedüründe bulunan bütün reaktan ve tamponlar optimal performansını oda sıcaklığında (22-28°C) göstermektedir. İlk olarak Qubit dsDNA HS reaktanı 1:200 oranında Qubit dsDNA HS tamponu kullanılarak dilüe edilerek Qubit çalışma solüsyonu hazırlanmıştır. Numuneler için ve standartlar için temin edilen 0,5 mL'lik PCR tüplerine 190 µL Qubit çalışma solüsyonu eklenmiştir. Tüplere 10 µL Qubit standart solüsyonu standart tüplerine eklendikten sonra 2-3 saniye süresince ve tüplerde baloncuk oluşturmamaya dikkat edilerek vorteksleme yapılmıştır. Ölçümün yapılacağı tüplere de 10 µL numunenin üzerine son hacim 200 µL oluncaya kadar Qubit çalışma solüsyonu eklenmiştir. Daha sonra 2-3 saniye süresince ve tüplerde baloncuk oluşturmamaya dikkat edilerek vorteksleme yapılmıştır. Her tüpteki son hacmin 200 µL olması sağlanmıştır. Bütün tüpler oda sıcaklığında 2 dakika boyunca inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra Qubit Fluorometer kullanılarak DNA konsantrasyonu (ng/µL) ölçülmüştür.

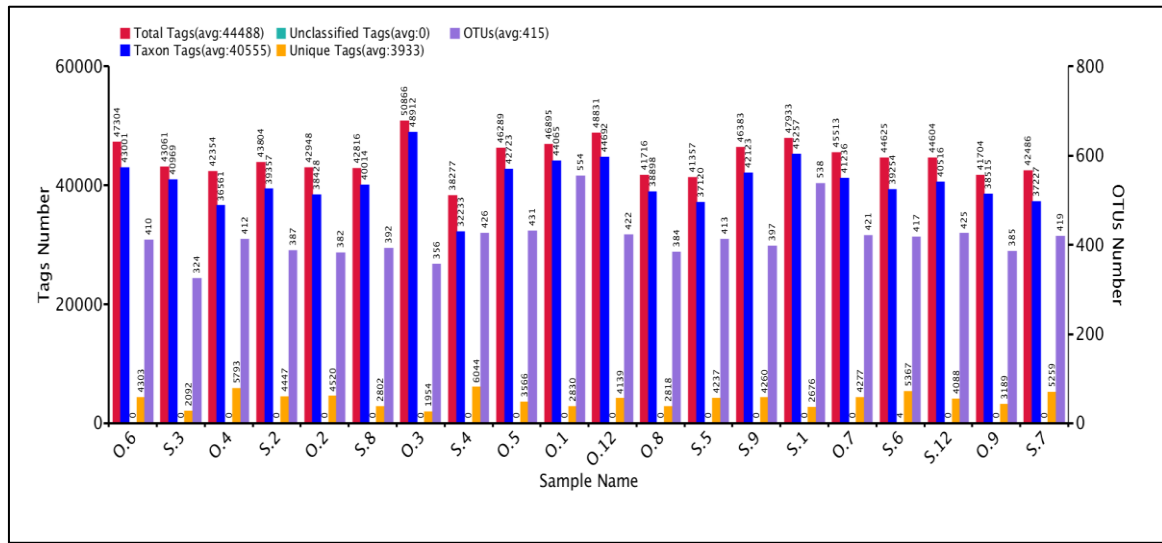
Sekanslama işlemine hazırlık:

DNA konsantrasyonu ve saflığı, %1 agaroz jel kullanılarak izlenmiştir. Konsantrasyonlara göre, steril su kullanılarak DNA 1 ng/µL konsantrasyonuna kadar dilüe edilmiştir. Belirlenen 16SV4/16SV3/16SV3-V4/16SV4-V5 bölgelerinin 16S rRNA genleri, 16S V4: 515F-806R gibi spesifik primerler kullanılarak barkodlarla çoğaltılmıştır. Tüm PCR reaksiyonları, Phusion High-Fidelity Polymerase Chain Reaction (PCR) Master Mix (New England Biolabs) ile gerçekleştirilmiştir. Daha sonraki aşamada PCR ürünlerinin miktarları ve yeterlilikleri tespit edilmiştir. Tespit için, PCR ürünleri ile aynı hacimde yükleme tamponu (SYB yeşili içerir) karıştırılarak %2'lik agaroz jel üzerinde elektroforez uygulanmıştır. 400-450 bp arasındaki parlak ana şeritli örnekler seçilmiştir. PCR ürünlerinin karıştırılması ve saflaştırılması aşamasında, PCR ürünleri eşit oranlarda karıştırılmıştır. Karıştırılmış olan PCR ürünleri Qiagen Jel Ekstraksiyon kiti kullanılarak saflaştırılmıştır (The QIAquick Gel Extraction Kit, cat. nos. 28704 and 28706). Illumina için NEBNext Ultra™ DNA Kütüphanesi Hazırlama Kiti kullanılmıştır. Q-PCR ile ölçülen kütüphaneler Illumina platformu ile analiz edilmiştir.

Biyoinformatik analizleri:

Biyoinformatik analizleri sekanslama ile veri işleme, OTU kümeleme, tür açıklama, alfa çeşitlilik ve beta çeşitlilik basamaklarından oluşmuştur. Sekanslama ile veri işlemede, çift-

sonlu okumalar, spesifik barkodlarına göre örneklere atanmıştır ve barkodları ile primer sekansları kesilmiştir. Elde edilen çift-sonlu okumalar FLASH yazılımı kullanılarak birleştirilmiştir. FLASH yazılımı, bazı okumalarda aynı DNA fragmanının karşı ucundan üretilen okumayla örtüştüğü durumlarda çift-sonlu okumaları birleştirmek için tasarlanmış olup hızlı ve doğruluk oranı yüksek olan bir analiz aracıdır (Tanja ve Salzber, 2011). Ham etiketlerin kaliteli filtrelenmesi, Qiime kalite kontrollü işleme (Caporaso ve diğerleri, 2010) göre yüksek kaliteli temiz etiketleri (Bokulich ve diğerleri, 2013) elde etmek için özel filtreleme koşulları altında gerçekleştirilmiştir. Ayrıca UCHIME algoritması ile kimerik okumalar kaldırılmıştır. OTU kümeleme ve tür açıklama aşamasında, $\geq$ %97 benzerliğe sahip sekanslar aynı OTU'lara atanmıştır. Şekil 3.5'te OTU'ların oluşturulması sırasında, etkili etiket verileri (effective tags), düşük frekanslı etiket verileri (low-frequency tags) ve etiketlerin açıklamalı verileri (annotation data of tags) gibi temel bilgilerin toplandığı grafik gösterilmiştir.



Şekil 3. 5. Her katılımcının OTU sayılarının ve etiketlerinin istatistiksel analizi

Şekilde “Y” eksen “Etiket sayıları (Tags numbers)” olarak isimlendirilmiştir. Şekildeki toplam etiket sayıları (Total tags, kırmızı renkli çubuklar) etkili etiketlerin sayılarını (effective tags); takson etiketleri (taxon tags, mavi renkli çubuklar) açıklamalı etiketlerin sayılarını (annotated tags); sınıflandırılmayan etiketler (unclassified tags, yeşil renkli çubuklar) açıklanamayan etiketlerin (unannotated tags) sayılarını; benzersiz etiketler (unique tags, turuncu renkli çubuklar) ise yalnızca bir kez ve yalnızca bir bireyde görülen etiketlerin sayılarını ifade etmiştir. Grafikte yer alan mor renkli çubuk ise bireylerin fekal numunelerinden elde edilen OTU sayılarını ifade etmiştir.

Her bir OTU için temsili sekans daha fazla açıklama yapmak için taranmıştır. Mothur yazılımı kullanılarak okumaların sınıflandırması taksonomik hiyerarşiye göre yapılmıştır. Bütün OTU'ların temsili sekanslarının filogenetik ilişkilerinin incelenmesi amacıyla MUSCLE kullanılmıştır (Edgar, 2004). Bir örnekteki ilgili taksonomik birim çeşitliliğini değerlendirmek için kullanılan alfa çeşitlilik değerlendirmesi, Chao1, Shannon, Simpson, ACE, gözlemlenen türler ve Good-coverage gibi altı farklı indeks kullanılarak yorumlanmıştır. Bütün bu indeksler, QIIME (Version 1.7.0) ve R yazılımı (Version 2.15.3) kullanılarak hesaplanmıştır. Bireyler arasındaki taksonomik farklılıkları değerlendirmek için kullanılan beta çeşitlilik analizi, ağırlıklı ve ağırlıksız unifrac 'a göre QIIME (Version 1.7.0) kullanılarak hesaplanmıştır. Küme analizleri, orijinal değişken boyutlarının R yazılımında (Version 2.15.3) FactoMineR paketi ve ggplot2 paketi kullanılarak azaltıldıktan sonra temel bileşen analizi (PCA) kullanılarak değerlendirilmiştir. Temel koordinat analizi (PCoA) ise, temel koordinatları ve çok boyutlu veriyi görselleştirmek için kullanılmıştır. PCoA analizi, R yazılımında (Version 2.15.3) WGCNA paketi, stat paketleri ve ggplot2 paketleri kullanılarak görselleştirilmiştir. LEfSe analizleri ise LEfSe yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kutu grafikler, sütunlu grafikler, cins düzeyinde değerlendirmelerin yapıldığı ısı grafikleri de benzer şekilde R yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Fekal numunelerde kısa zincirli yağ asitleri tayini

Fekal numunelerde kısa zincirli yağ asit analizleri Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Bireylerden gündüz vardiyasında ve gece vardiyasında alınan ve HCl ile muamele edilen fekal numuneler KZYA analizi yapılacağı günden bir gece önce -32°C'den 4°C'ye çıkarılarak çözümleri sağlanmıştır. Çözünen numuneler 4°C'deki soğutmalı santrifüj cihazı kullanılarak 15 dakika boyunca 15000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Numunelerden elde edilen supernatantlar gözenek çapı 0,2 µm olan naylon filtrelerden geçirilmiştir. Filtre edilen supernatantlardaki kısa zincirli yağ asitlerinin konsantrasyonu HPLC sisteminde (Dionex Summit P680, ASI100, UVD170), Rezex ROA organik asit kolonu (300 x 7,8 mm, Phenomenex) ve Rezex ROA organik asit koruyucu kolonu (50 x 7,8 mm, Phenomenex) kullanılarak belirlenmiştir. Mobil faz olarak 0,005 M H₂SO₄ kullanılmıştır. Kolon ısısı 60°C'de sabit tutularak akış hızı dakikada 0,6 mL olarak ayarlanmıştır. Asetik asit, propiyonik asit, izobütirik asit ve bütirik asidin 5, 10, 20 ve 40 mmol/L'lik standartları kullanılarak kalibrasyon yapılmıştır. Dionex Chromeleon yazılımı yardımıyla integrasyon yapılarak sonuçlar elde edilmiştir (Demirtaş ve diğerleri,

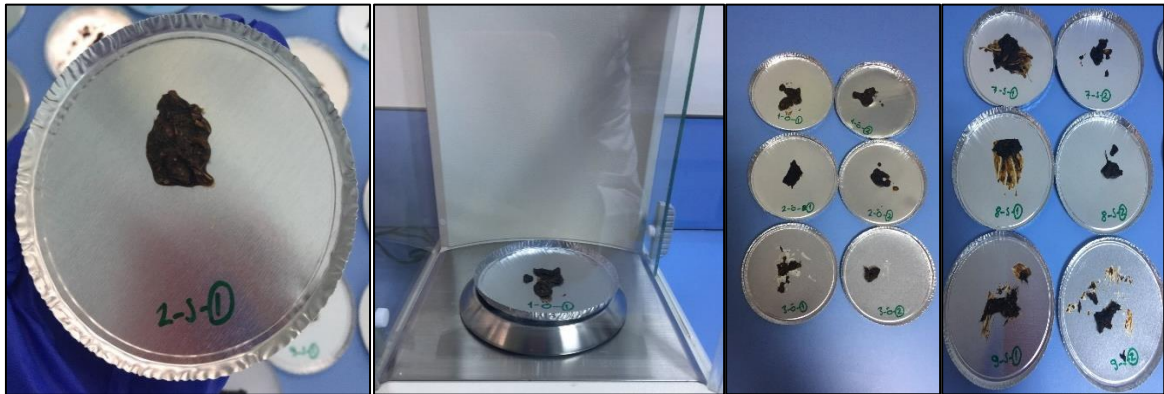
2019). Elde edilen KZYA sonuçları $\mu\text{mol/gram}$ kuru madde cinsinden hesaplanmıştır. Numunelerin analizlerine ilişkin elde edilen sonuçların örnek grafikleri EK-6’da verilmiştir.

Fekal numunelerde kuru madde tayini

Bireylerden gündüz vardiyasındayken ve gece vardiyasındayken alınan fekal numuneler kuru madde tayini yapılacağı günden bir gece önce -32°C ’den 4°C ’ye çıkarılarak çözünmeleri sağlanmıştır. Çözünen numuneler araştırmacı tarafından gerçekleştirilecek analiz öncesinde, sterilize edilen cam baget kullanılarak karıştırılıp homojenize edilmiştir. Homojenize edilen numunelerden ikişer g numune dublike olacak şekilde 0,001 g hassasiyetteki “Precisa Terazı XB serisi” markalı hassas terazide tartılarak okunan değerler not edildikten sonra alüminyum nem tayin kabına aktarılmıştır. Kullanılacak olan nem tayin kaplarının ağırlığı da aynı hassas terazı kullanılarak not edilmiştir. Sıcaklığı daha önceden ayarlanarak 65°C ’ye ulaşan ve perfore çelik raflara sahip olan fırında 48 saat boyunca yakılan numuneler, 48 saatin sonunda fırından çıkarılarak desikatörde oda sıcaklığına ulaşınca kadar bekletilmiştir (Zaklouta, Hilali, Nefzaoui, ve Haylani, 2011). Daha sonra numuneler tekrar 0,001 g hassasiyetteki “Precisa Terazı XB serisi” markalı hassas terazide tartılarak okunan değerler not edilmiştir (Resim 3.1). Kurutma ile kaybolan ağırlık değeri bulunduğundan sonra kuru madde tayini için kullanılan hesaplama yöntemi aşağıda gösterilmiştir.

$$\% \frac{W}{W} (\text{kurutma ile kaybolan ağırlık}) = \% \left(\frac{W}{W} \right) \text{ nem} = 100 \times \frac{\text{kurutma ile kaybolan ağırlık, g}}{\text{test edilen numune ağırlığı, g}}$$

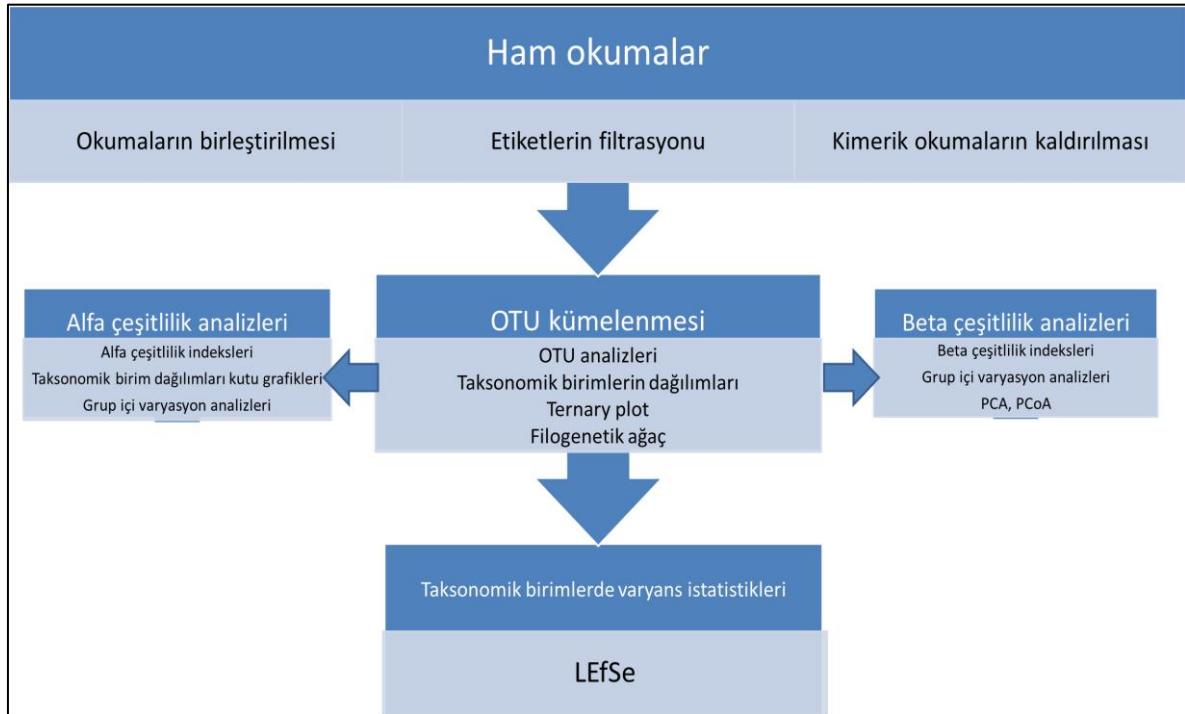
$$\% \text{ Kuru madde} = 100 - \% \text{ kurutma ile kaybolan ağırlık}$$



Resim 3. 1. Kuru madde tayini yapılan numuneler

3.4. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

OTU kümelenmesi, filogenetik sınıflandırmanın aşağı yönlü istatistiksel olarak taksonomik atama yapısı, gruplar arasındaki farklılıkları temel bileşen analizi (principle component analysis-PCA) ve temel koordinatlar analizi (principle coordinates analysis-PCoA) yoluyla açıklamıştır. Lineer ayırıcı analiz etki büyüklüğü (Linear discriminant analysis effect size-LEfSe) gibi istatistiksel analizler ise gruplar arasındaki farklılıkları test etmede kullanılmıştır. Bağırsak mikrobiyota verilerinin analizine ilişkin izlenen süreç basamakları Şekil 3.6'da gösterilmiştir.



Şekil 3. 6. Verilerin analiz edilme süreç basamakları

Çalışmadan elde edilen diğer veriler SPSS 20.0 (Statistical Package For Social Sciences, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Tanımlayıcı veriler sunulurken merkezi eğilim ölçütlerinden ortalama, medyan, sayı ve yüzde değerlendirmelerinden; yayılım ölçütlerinden ise standart sapma ve çeyrek değerler arası genişlik (IQR) ölçütlerinden yararlanılmıştır. Parametrik koşullar sağlanmadığı için, bağımsız gruplar arasındaki parametrelerin istatistiksel olarak farklılıkları değerlendirilirken Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Benzer şekilde veriler parametrik test koşullarını sağlamadığı için, gündüz vardiyası ve gece vardiyası sırasında elde edilen parametreler

arasındaki değişimin istatistiksel değerlendirmesi bağımlı gruplarda Wilcoxon testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. En az biri normal dağılmayan farklı parametreler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi kullanılarak incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık için 0,05 ve 0,01 anlamlılık düzeyleri kullanılmıştır.

3.5. Araştırma Sırasında Karşılaşılan Glkler

Çalışmada dâhil edilme kriterlerini karşılayan vardiyalı çalışanları tespit etmek ve bu bireylerin takip süresi boyunca dâhil edilme kriterlerine uygunluğunun izlenmesi çalışmada karşılaşılan en önemli glklerdenidir. Araştırma kapsamında görüşülen bireylerin bir hekim yönlendirmesiyle araştırmacıya ulaşması söz konusu olmamıştır. Dolayısıyla katılımcılar herhangi bir sağlık problemlerine çözüm bulmak için değil, yalnızca araştırmaya katkı vermek suretiyle dâhil olmuşlardır. Bu noktada katılımcıyı maddi, manevi ve zaman gibi herhangi bir kaybının olmayacağına ikna etmek oldukça zor olmuştur. Diğer taraftan gaita numunelerinin verilmesi ve teslim aşamasında da zorluklar yaşanmıştır. Bireyler gece vardiyasındayken verdikleri gaita numunelerinin teslim alınması konusunda araştırmacıyı gece saatlerinde telefon ile aramaya çekinmişlerdir. İkinci olarak ise araştırmacının gece saatlerinde gaita numunelerini hızlı bir şekilde teslim almaya gitmesi ve daha sonra da laboratuvarda hassas tartımlarını ve asidifikasyon işlemlerini gerçekleştirme süreci karşılaşılan glkler arasındadır. Bireylerin verdikleri gaita numunesi miktarlarının yetersiz oluşu ve bu konuda araştırmacı tarafından özenle hatırlatmalar yapılmasına karşın yeterli miktarda numunenin alınamadığı bireyler de katılımcı sayısının tamamlanmasında gecikmeye sebep olmuştur. Çalışma iki aşamalı (gündüz vardiyası ve gece vardiyası) gerçekleştirildiği için bireylerin vardiya rotasyonlarının değişmesi, antibiyotik tedavisine başlamaları, fiziksel aktivite düzeylerinin normal rutinlerinin dışına çıkması veya farklı etkenler nedeniyle normal rutininin dışında uyuma düzeni yaşaması gibi sebepler de çalışmanın örneklemine tamamlanmasını geciktiren nedenlerden olmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışmadaki katılımcıların tamamı erkek bireylerden oluşmuştur. Bireylerin yaş ve vardiyalı çalışma süreleri ortalama ($\bar{x}$), standart sapma (SS), medyan (M) ve çeyrek değerler arası genişlikleri (IQR) Çizelge 4.1’de verilmiştir. Bireylerin ortalama yaşı $34,3 \pm 4,3$ yıl ve yaşlarının medyan değerleri 34,5 (10,0) yıldır. Bireylerin vardiyalı çalışma süresi ortalaması $6,8 \pm 3,4$ yıl iken vardiyalı çalışma süresi medyan değeri ise 7,0 (5,5) yıldır.

Çizelge 4. 1. Bireylerin yaş (yıl) ve vardiyalı çalışma süreleri ortalama ($\bar{x}$), standart sapma (SS), medyan (M) ve IQR değerleri

Özellikler	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)
Yaş (yıl)	$34,3 \pm 4,3$	34,5 (10,0)
Vardiyalı çalışma süresi (yıl)	$6,8 \pm 3,4$	7,0 (5,5)

Bireylerin bazı sosyo-demografik özelliklerinin dağılımının sayı ve yüzde değerleri Çizelge 4.2’de verilmiştir. Katılımcıların 4’ü (%40,0) bekârken 6’sı (%60,0) ise evlidir. Bireylerin 8’i (%80,0) lise mezunu, 2’si (%20,0) ise üniversite mezunudur.

Çizelge 4. 2. Bireylerin bazı sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı

Özellikler	S	%
Medeni durum		
Bekâr	4	40,0
Evli	6	60,0
Öğrenim düzeyi		
Lise	8	80,0
Üniversite	2	20,0

Rotasyonel vardiyalı çalışan bireylerin vardiyalarına göre uyku sürelerinin ve uykuya dalış sürelerinin ortalama, standart sapma, medyan ve çeyrek değerler arası dağılımı Çizelge 4.3’te belirtilmiştir.

Bireyler gündüz vardiyasındayken uyku süreleri ortalama $6,7 \pm 0,9$ saat iken bireylerin uyku sürelerinin medyan değerleri 7,0 (1,3) saat olarak tespit edilmiştir. Gündüz vardiyasındayken bireylerin uykuya dalış sürelerinin ortalama ve medyan değerleri sırasıyla $9,0 \pm 6,6$ dk ve 5,0 (11,3) dk olarak bulunmuştur. Bireylerin gece vardiyasındaki uykuya dalış sürelerinin ortalama ve medyan değerleri ise sırasıyla $6,0 \pm 2,1$ dk ve 5,0 (1,3) dk olarak belirlenirken toplam uyku sürelerinin ortalama ve medyan değerleri ise sırasıyla $4,9 \pm 1,7$ sa ve 4,5 (2,5) sa olarak tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Çizelge 4. 3. Bireylerin vardiyalarına göre uykuya dalış süresi (dk) ve uyuma süresi (saat) ortalama ($\bar{x}$), standart sapma (SS), medyan (M) ve IQR değerleri

Uyku alışkanlıkları	Gündüz vardiyası (n = 10)		Gece vardiyası (n = 10)	
	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)
Uykuya dalış süresi (dk)	$9,0 \pm 6,6$	5,0 (11,3)	$6,0 \pm 2,1$	5,0 (1,3)
Uyuma süresi (saat)	$6,7 \pm 0,9$	7,0 (1,3)*	$4,9 \pm 1,7$	4,5 (2,5)*

* $p < 0,05$.

Çizelge 4.4'te bireylerin vardiyalarına göre beslenme alışkanlıklarına ve tüketmekten kaçındıkları besinlere ilişkin bilgiler verilmiştir. Gündüz vardiyasındayken bireylerin 2'si ana öğünlerini atlarken gece vardiyasına geçtiklerinde bireylerin 8'inin ana öğünlerini atladığını ifade etmiştir. Atlanan ana öğünlere bakıldığında, gündüz vardiyasında öğün atlayan bireylerin tamamı öğle öğününü, gece vardiyasında ise bireylerin %75'i sabah, %25'i ise öğle öğününü atladığını ifade etmiştir.

Bireylere tüketmekten kaçındıkları besin olup olmadığı sorulduğunda 4 birey bazı besinleri tüketmeyi sevmediği için tercih etmediklerini belirtmiştir. Bu besinler mantar, sakatat, süt ve yumurta olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.4).

Çizelge 4. 4. Bireylerin vardiyalarına göre beslenme alışkanlıklarının dağılımı

Beslenme alışkanlıkları	Gündüz vardiyası (n = 10)		Gece vardiyası (n = 10)	
	S	%	S	%
Ana öğünleri atlama durumu				
Atlıyor	2	20,0	8	80,0
Atlamıyor	8	80,0	2	20,0
Atlanan ana öğün				
Sabah	-	-	6	75,0
Öğle	2	100,0	2	25,0
Akşam	-	-	-	-
Tüketmekten kaçınılan besinler (n = 4)	S	%		
Mantar	1	25,0		
Sakatat	1	25,0		
Süt	1	25,0		
Yumurta	1	25,0		

4.2. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Bireylerin antropometrik ölçümlerine ilişkin $\bar{x}$, SS, M ve IQR değerleri Çizelge 4.5'te verilmiştir. Bireyler gündüz vardiyasındayken vücut ağırlıklarının ortalama ve medyan değerleri sırasıyla $78,3 \pm 13,3$ kg ve 75,6 (19,9) kg iken gece vardiyasına geçtiklerinde vücut ağırlıklarının ortalama ve medyan değerleri ise sırasıyla $78,5 \pm 13,1$ kg ve 77,8 (19,1) kg olarak ölçülmüştür. Bireylerin gündüz ve gece vardiyasındaki BKİ ortalama değerleri ise sırasıyla $24,8 \pm 3,2$ ve $24,9 \pm 3,1$ kg/m² olarak belirlenmiştir. Ayrıca bireylerin gündüz ve gece vardiyasına göre vücut yağ yüzdesi ortalama değerleri sırasıyla $\%19,2 \pm 5,3$ ve $\%18,6 \pm 5,1$; vücut yağ kütlesi ortalama değerleri sırasıyla $15,5 \pm 5,8$ kg ve $15,1 \pm 5,7$; total vücut suyu ortalama yüzde değerleri sırasıyla $\%57,3 \pm 4,3$ ve $\%57,7 \pm 4,5$; kas kütlesi ortalama değerleri sırasıyla $59,3 \pm 7,6$ kg ve $60,2 \pm 7,5$ kg olarak bulunmuştur. Bireylerin vücut ağırlığı ve kas kütlesi değerleri gece vardiyasındayken gündüz vardiyasından daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p > 0,05$; Çizelge 4.5).

Çizelge 4. 5. Bireylerin vardiyalarına göre BKİ, vücut ağırlığı ve vücut bileşiminin $\bar{x}$, SS, M ve IQR değerleri

62

Antropometrik ölçümler	Gündüz vardiyası		Gece vardiyası		z	p
	(n = 10)		(n = 10)			
	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)		
Vücut ağırlığı (kg)	78,3 ± 13,3	75,6 (19,9)	78,5 ± 13,1	77,8 (19,1)	-0,357	0,721
BKİ (kg/m²)	24,8 ± 3,2	25,8 (5,8)	24,9 ± 3,1	25,8 (5,4)	-0,357	0,721
Vücut yağ yüzdesi (%)	19,2 ± 5,3	20,3 (5,4)	18,6 ± 5,1	20,2 (4,8)	-1,225	0,221
Vücut yağ kütlesi (kg)	15,5 ± 5,8	15,7 (6,7)	15,1 ± 5,7	15,5 (7,7)	-1,172	0,241
Total vücut suyu (%)	57,3 ± 4,3	56,6 (4,2)	57,7 ± 4,5	56,7 (3,5)	-1,129	0,259
Kas kütlesi (kg)	59,3 ± 7,6	58,9 (13,2)	60,2 ± 7,5	59,8 (12,3)	-1,362	0,173

Çizelge 4.6’da bireylerin bazı antropometrik ölçümlerinin $\bar{x}$, SS, M ve IQR değerleri verilmiştir. Bireylerin boy uzunluğu, bel çevresi, kalça çevresi ve boyun çevresi ortalama değerleri ise sırasıyla $177,2 \pm 8,1$ cm, $91,6 \pm 9,9$ cm, $102,9 \pm 5,4$ cm ve $38,9 \pm 2,2$ cm olarak ölçülmüştür (Çizelge 4.6).

Çizelge 4. 6. Bireylerin bazı antropometrik ölçümlerinin $\bar{x}$, SS, M ve IQR değerleri

Antropometrik ölçümler	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)
Boy uzunluğu (cm)	$177,2 \pm 8,1$	176,5 (16,0)
Bel çevresi (cm)	$91,6 \pm 9,9$	91,2 (11,1)
Kalça çevresi (cm)	$102,9 \pm 5,4$	102,3 (5,0)
Boyun çevresi (cm)	$38,9 \pm 2,2$	38,5 (3,6)

Bireylerin antropometrik ölçümlerinin standartlara göre değerlendirilmesi Çizelge 4.7’de verilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin, BKİ sınıflandırmasına göre %40’ı normal vücut ağırlığında, %60’ı hafif şişman bulunmuştur. Bel çevresi sınıflandırmasına göre bireylerin %70’i normal olarak değerlendirilirken %30’unun ise metabolik risk altında olduğu bulunmuştur. Çalışmaya katılan bireylerin vücut yağ yüzdelerine bakıldığında %70’inin normal aralıkta olduğu ve %30’unun ise fazla yağlanma sınıfında olduğu bulunmuştur. Bireylerin bel/boy oranlarına bakıldığında %30’unun normal, %70’inin ise hastalık riski altında olduğu bulunmuştur. Bel/kalça çevresi oranlarına göre %60’ının normal, %40’ının hastalık riski altında tespit edilmiştir. Bireylerin boyun çevresi ölçümlerine bakıldığında %20’sinin normal, %80’inin ise hafif şişman olarak değerlendirilen kategoride yer aldığı bulunmuştur (Çizelge 4.7).

Çizelge 4. 7. Bireylerin antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi

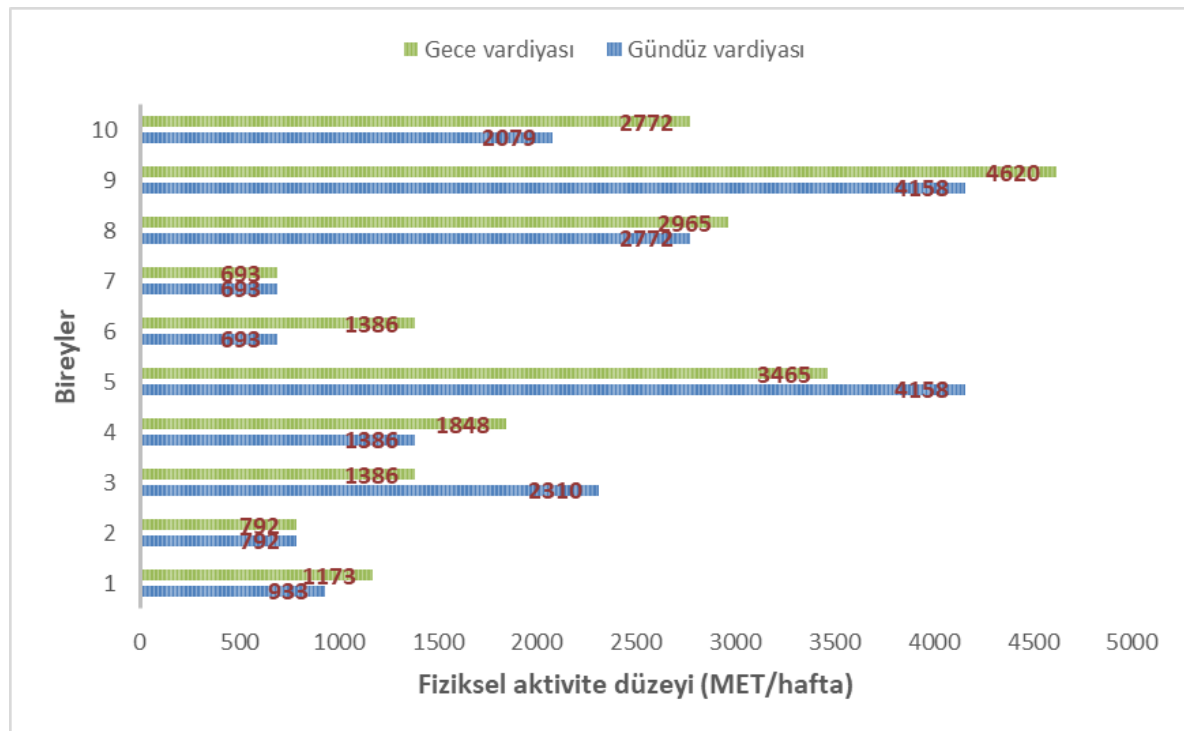
Antropometrik ölçüm sınıflandırması	S	%
BKİ (kg/m ²)		
Normal	4	40,0
Hafif şişman	6	60,0
Bel çevresi (cm)		
Normal	7	70,0
Yüksek metabolik risk	3	30,0
Vücut yağ yüzdesi (%)		
Normal yağ yüzdesi	7	70,0
Fazla yağlanma	3	30,0
Bel / Boy oranı		
Normal	3	30,0
Riskli	7	70,0
Bel / Kalça oranı		
Normal	6	60,0
Riskli	4	40,0
Boyun çevresi (cm)		
Normal	2	20,0
Hafif şişman	8	80,0

4.3. Bireylerin Vardiyalara Göre Fiziksel Aktivite Durumlarının Değerlendirilmesi

Bireylerin vardiyalarına göre MET/hafta değerinin $\bar{x}$, SS, M ve IQR değerleri ile fiziksel aktivite düzeylerinin dağılımı Çizelge 4.8’de gösterilmiştir. Bireylerin gündüz vardiyasındayken haftalık ortalama MET değerleri $1997,4 \pm 1350,0$ iken gece vardiyasındayken ortalama $2160,0 \pm 1338,5$ olarak saptanmıştır ($p > 0,05$). Bireyler haftalık fiziksel aktivite düzeylerine göre gruplandırıldığında gündüz ve gece vardiyasında 8’inin orta fiziksel aktivite grubunda olduğu ve 2’sinin ise yüksek fiziksel aktivite grubunda olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 4. 8. Bireylerin vardiyalarına göre MET/hafta değerinin $\bar{x}$, SS, M ve IQR değerleri ile fiziksel aktivite düzeylerinin dağılımı

Fiziksel aktivite ölçme aracı	Gündüz vardiyası		Gece vardiyası	
	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)	$\bar{x}$ (SS)	M (IQR)
IPAQ kısa form (MET/hafta)	1997,4 $\pm$ 1350,0	1732,5 (2351,3)	2160,0 (1338,5)	1617,3 (2387,3)
z = -0,639; p = 0,523				
Fiziksel aktivite düzeyi	Gündüz vardiyası (n =10)		Gece vardiyası (n =10)	
	S	%	S	%
Orta	8	80,0	8	80,0
Yüksek	2	20,0	2	20,0



Şekil 4. 1. Bireylerin vardiyalarına göre fiziksel aktivite düzeyleri

Şekil 4.1’de bireylerin vardiyalarına göre yaptıkları fiziksel aktiviteleri MET/hafta biriminden gösterilmiştir. Her bir bireyin gündüz vardiyasındayken ve gece vardiyasındayken aynı fiziksel aktivite düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir. Birey kodları 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 ve 10 olanlar, gündüz vardiyasında orta fiziksel aktivite düzeyine sahipken,

gece vardiyasında da haftalık MET değerlerine göre orta fiziksel aktivite düzeyinde olduğu belirlenmiştir. Gündüz ve gece vardiyasında yüksek fiziksel aktivite grubunda olan bireylerin aynı bireyler (birey 5 ve 9) olduğu belirlenmiştir.

4.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi

Bireylerin vardiyalara göre bazı kan parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan ve çeyrek değerler arası genişlik verileri Çizelge 4.9'da gösterilmiştir. Gündüz vardiyasındayken bireylerin ortalama açlık kan şekerleri $99,1 \pm 6,4$ mg / dL iken gece vardiyasındayken ortalama $103,7 \pm 10,0$ mg / dL olarak tespit edilmiştir ($p > 0,05$). Bireylerin trigliserit değerleri ise gündüz ve gece vardiyasındayken sırasıyla ortalama $185,3 \pm 10,5$ mg / dL ve $222,2 \pm 8,4$ mg / dL olarak bulunmuştur. Bireylerin gece vardiyasındayken trigliserit değerleri gündüz vardiyasındaki değerlerine göre yüksek bulunmuştur ($p = 0,074$). Diğer taraftan gündüz vardiyasındayken bireylerin HDL değerleri gece vardiyasındaki değerlerinden yüksek bulunmuştur (sırasıyla $48,3 \pm 7,4$ mg / dL ve $46,0 \pm 7,2$ mg / dL; $p = 0,05$).

Bireylerin gündüz vardiyasındayken ortalama LDL, total kolesterol, AST ve ALT değerleri sırasıyla $116,7 \pm 41,3$ mg / dL, $185,1 \pm 36,7$ mg / dL, $26,4 \pm 8,7$ UI / L, $32,6 \pm 17,3$ UI / L iken; gece vardiyasına geçtiklerinde bu değerler sırasıyla ortalama $112,7 \pm 21,2$ mg / dL, $186,3 \pm 30,6$ mg / dL, $24,0 \pm 7,9$ UI / L ve $31,8 \pm 16,7$ UI / L olarak saptanmıştır. Ancak bireyler gündüz ve gece vardiyasında iken ölçülen LDL, total kolesterol, AST ve ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$; Çizelge 4.9).

Çizelge 4.10'da bireylerin vardiyalarına göre serum zonulin değerleri gösterilmiştir. Gündüz vardiyasındayken bireylerin serum zonulin değerleri ortalama $83,3 \pm 35,9$ ng / mL iken gece vardiyasında ortalama $84,1 \pm 31,3$ ng / mL olarak tespit edilmiş, vardiyalar arasında görülen farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$).

Çizelge 4. 9. Bireylerin vardiyalarına göre bazı biyokimyasal bulgularının $\bar{x}$, SS, M ve IQR değerleri

Parametreler	Gündüz vardiyası		Gece vardiyası		z	p
	(n = 10)		(n = 10)			
	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)		
Açlık kan şekeri (mg / dL)	99,1 ± 6,4	97,5 (10,8)	103,7 ± 10,0	102,5 (9,3)	-1,068	0,285
Trigliserit (mg / dL)	185,3 ± 10,5	151,5 (16,5)	222,2 ± 8,4	199,5 (8,1)	-1,784	0,074
HDL (mg / dL)	48,3 ± 7,4	52,5 (13,0)	46,0 ± 7,2	47,5 (12,0)	-1,963	0,050
LDL (mg / dL)	116,7 ± 41,3	108,5 (50,5)	112,7 ± 21,2	110,0 (33,0)	0,357	0,721
Total Kolesterol (mg / dL)	185,1 ± 36,7	179,0 (56,2)	186,3 ± 30,6	187,5 (58,7)	-0,178	0,859
AST (UI / L)	26,4 ± 8,7	22,0 (13,5)	24,0 ± 7,9	20,5 (9,7)	-1,628	0,103
ALT (UI / L)	32,6 ± 17,3	30,5 (20,1)	31,8 ± 16,7	26,0 (25,7)	-0,153	0,878

Çizelge 4. 10. Bireylerin vardiyalarına göre zonulin değerlerinin $\bar{x}$, SS, M ve IQR değerleri

Parametreler	Gündüz vardiyası		Gece vardiyası		z	p
	(n = 10)		(n = 10)			
	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)		
Serum zonulin (ng / mL)	83,3 ± 35,9	95,1 (44,8)	84,1 ± 31,3	95,0 (49,0)	-0,140	0,889

Bireylerin vardiyalarına göre serum zonulin değerleri ile diğer biyokimyasal bulgularının korelasyonu izelge 4.11’de verilmiştir.

Bireylerin gündüz vardiyasındaki serum zonulin değerleri ile açlık kan şekeri, HDL, LDL, total kolesterol, AST ve ALT değerleri arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde bir ilişki bulunmazken, trigliserit düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönlü ilişkisinin olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$).

Bireylerin gece vardiyasındaki serum zonulin düzeyleri ile açlık kan şekeri, HDL, trigliserit, AST ve ALT değerleri arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde bir ilişki bulunmazken, LDL ve total kolesterol düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif yönlü ilişkisinin olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$).

Bireylerin vardiyalarına göre serum zonulin değerleri ile ve bazı antropometrik ölçümlerinin korelasyonu izelge 4.12’de verilmiştir. Bireyler gündüz vardiyasındayken serum zonulin değerleri ile BKİ, vücut yağ kütlesi ve vücut kas kütlesi arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde bir ilişki bulunmazken, vücut yağ yüzdesi ile arasında pozitif yönlü ve total vücut suyu ile arasında ise negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$).

Bireyler gece vardiyasındayken serum zonulin değerleri ile BKİ, vücut yağ kütlesi ve vücut kas kütlesi arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde bir ilişki bulunmazken, vücut yağ yüzdesi ile arasında pozitif yönlü ve total vücut suyu ile arasında ise negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$).

Çizelge 4. 11. Bireylerin vardiyalarına göre serum zonulin değerleri ile biyokimyasal bulgularının korelasyonu

Biyokimyasal bulgular	Serum Zonulin (ng/mL)			
	Gündüz vardiyası		Gece vardiyası	
	(n = 10)		(n = 10)	
	r	p	r	p
Açlık kan şekeri (md/dL)	0,285	0,424	0,105	0,773
Trigliserit (mg/dL)	0,675	0,032*	0,142	0,697
HDL (mg/dL)	-0,327	0,356	-0,117	0,748
LDL (mg/dL)	0,406	0,244	0,828	0,003*
Total Kolesterol (mg/dL)	0,375	0,285	0,767	0,010*
AST (UI/L)	0,291	0,414	0,136	0,708
ALT (UI/L)	0,363	0,303	0,535	0,111

*p < 0,05.

Çizelge 4. 12. Bireylerin vardiyalarına göre serum zonulin değerleri ile bazı antropometrik ölçümlerinin korelasyonu

Antropometrik ölçümler	Gündüz vardiyası (n = 10)		Gece vardiyası (n = 10)	
	r	p	r	p
BKİ (kg / m ²)	0,488	0,153	0,436	0,208
Vücut yağ yüzdesi (%)	0, 699	0,024*	0,702	0,024*
Vücut yağ kütlesi (kg)	0,632	0,050	0,595	0,070
Total vücut suyu (%)	-0,712	0,021*	-0,644	0,044*
Kas kütlesi (kg)	0,119	0,743	0,264	0,461

*p < 0,05.

4.5.Bireylerin Besin Tüketimlerinin Değerlendirilmesi

Çizelge 4.13'te bireylerin vardiyalarına göre haftalık enerji ve besin ögeleri alım $\bar{x}$, SS, M ve IQR değerleri gösterilmiştir.

Bireylerin gündüz vardiyasındayken ortalama enerji alımının gece vardiyasına göre daha yüksek olduğu ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (sırasıyla $2257,9 \pm 385,9$ kkal/gün ve $2075,4 \pm 541,9$ kkal/gün; $p > 0,05$). Makro besin ögesi alım miktarlarına bakıldığında gündüz vardiyasındayken gece vardiyasına göre daha yüksek ortalama karbonhidrat, protein ve yağ alımları olduğu belirlenmiştir (sırasıyla karbonhidrat $245,1 \pm 62,0$ g/gün ve $228,7 \pm 70,5$ g/gün; protein $68,7 \pm 11,5$ g/gün ve $65,4 \pm 14,2$ g/gün; yağ $107,7 \pm 24,9$ g/gün ve $95,8 \pm 28,9$ g/gün). Vardiyalar arasında makro besin ögesi alımları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Bireylerin doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri alımları değerlendirildiğinde; gündüz vardiyasındayken bireylerin ortalama doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri alımları sırasıyla $32,0 \pm 9,5$ g/gün, $38,2 \pm 11,9$ g/gün ve $31,0 \pm 8,2$ g/gün iken, gece vardiyasına geçtiklerinde ortalama alımlarının sırasıyla $31,7 \pm 11,2$ g, $33,8 \pm 10,4$ g/gün ve $24,0 \pm 8,1$ g/gün olduğu saptanmıştır. Vardiyalar arası çoklu doymamış yağ asit alım düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiştir ($p < 0,05$).

Bireylerin gündüz ve gece vardiyasındaki ortalama kolesterol alımları değerlendirildiğinde, gece vardiyasındaki kolesterol alımlarının gündüz vardiyasından daha yüksek olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu bulunmuştur (sırasıyla $337,8 \pm 122,5$ mg/gün ve $272,8 \pm 62,1$ mg/gün; $p < 0,05$).

Bireylerin gündüz vardiyasındaki ve gece vardiyasındaki ortalama diyet posası alımı sırasıyla $16,7 \pm 3,1$ g/gün ve $16,6 \pm 6,0$ g/gün; A vitamini için sırasıyla $649,4 \pm 166,2$ µg/gün ve $455,8 \pm 210,2$ µg/gün; E vitamini için sırasıyla $30,6 \pm 8,2$ mg/gün ve $21,6 \pm 6,3$ mg/gün iken K vitamini için sırasıyla $285,4 \pm 66,2$ µg/gün ve $252,9 \pm 65,3$ µg/gün olarak saptanmıştır. Sadece E vitamini alımı bakımından vardiyalar arası farklılık anlamlı olarak belirlenmiştir ($p < 0,05$).

Bireylerin ortalama ve medyan C vitamini alımlarının gece vardiyasındayken gündüz vardiyasına göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $58,5 \pm 32,6$ mg/gün ve $49,1 \pm 39,1$ mg/gün; $p > 0,05$).

Bireylerin niasin, B₆ vitamini, fosfor ve potasyum alımları incelendiğinde gündüz vardiyasında daha yüksek olduğu, toplam folat, B₁₂ vitamini, kalsiyum ve sodyum alımlarının ise gece vardiyasında gündüz vardiyasına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak vardiyalar arasında bulunan bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadıkları saptanmıştır ($p > 0,05$; Çizelge 4.13-devam).

Çizelge 4. 13. Bireylerin vardiyalarına göre günlük enerji ve besin öğeleri alımı $\bar{x}$, SS, M ve IQR değerleri

Enerji ve Besin Öğeleri	Gündüz vardiyası (n = 10)		Gece vardiyası (n = 10)		z	p
	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)		
Enerji (kkal)	2257,9 $\pm$ 385,9	2279,3 (615,4)	2075,4 $\pm$ 541,9	1909,7 (982,8)	-0,968	0,333
Karbonhidrat (g)	245,1 $\pm$ 62,0	235,3 (103,0)	228,7 $\pm$ 70,5	213,2 (109,1)	-0,255	0,799
Karbonhidrat (%)	45,3 $\pm$ 7,4	44,5 (8,2)	46,1 $\pm$ 6,9	46,7 (12,6)	-0,357	0,721
Protein (g)	68,7 $\pm$ 11,5	69,8 (17,7)	65,4 $\pm$ 14,2	63,3 (20,7)	-0,561	0,575
Protein (%)	12,9 $\pm$ 1,2	13,3 (1,9)	13,3 $\pm$ 1,3	13,6 (1,5)	-1,274	0,203
Yağ (g)	107,7 $\pm$ 24,9	105,9 (38,1)	95,8 $\pm$ 28,9	97,9 (52,1)	-1,172	0,241
Yağ (%)	41,6 $\pm$ 8,1	42,5 (8,7)	40,5 $\pm$ (6,7)	41,1 (10,1)	-0,561	0,575
Doymuş yağ asidi (g)	32,0 $\pm$ 9,5	31,4 (18,3)	31,7 $\pm$ 11,2	31,6 (14,4)	-0,459	0,646
Doymuş yağ asidi (%)	12,7 $\pm$ 2,8	11,8 (5,2)	13,7 $\pm$ 3,2	14,1 (5,6)	-0,866	0,386
Tekli doymamış yağ asidi (g)	38,2 $\pm$ 11,9	35,8 (12,7)	33,8 $\pm$ 10,4	37,3 (19,9)	-1,172	0,241
Tekli doymamış yağ asidi (%)	15,4 $\pm$ 3,8	14,5 (3,4)	14,6 $\pm$ 2,9	14,8 (3,6)	-0,357	0,721
Çoklu doymamış yağ asidi (g)	31,0 $\pm$ 8,2	30,0 (7,5)	24,0 $\pm$ 8,1	22,7 (14,2)	-2,497	0,013*
Çoklu doymamış yağ asidi (%)	12,6 $\pm$ 3,8	13,2 (6,8)	10,3 $\pm$ 1,9	10,5 (2,6)	-1,988	0,047*
Kolesterol (mg)	272,8 $\pm$ 62,1	255,3 (80,5)	337,8 $\pm$ 122,5	319,3 (227,9)	-1,886	0,059
Diyet posası (g)	16,7 $\pm$ 3,1	17,2 (5,9)	16,6 $\pm$ 6,0	15,3 (11,7)	-0,051	0,959
A vitamini (μg)	649,4 $\pm$ 166,2	437,2 (260,2)	455,8 $\pm$ 210,2	512,3 (139,7)	-0,561	0,575
E vitamini (mg)	30,6 $\pm$ 8,2	29,6 (7,6)	21,6 $\pm$ 6,3	20,9 (7,3)	-2,497	0,013*
K vitamini (μg)	285,4 $\pm$ 66,2	269,4 (118,4)	252,9 $\pm$ 65,3	260,7 (89,9)	-0,255	0,799
C vitamini (mg)	49,1 $\pm$ 39,1	36,8 (39,2)	58,5 $\pm$ 32,6	47,4 (41,5)	-1,274	0,203
B ₁ vitamini (mg)	0,78 $\pm$ 0,14	0,78 (0,17)	0,78 $\pm$ 0,01	0,74 (0,4)	-0,051	0,959
B ₂ vitamini (mg)	1,2 $\pm$ 0,3	1,1 (0,4)	1,3 $\pm$ 0,0	1,3 (0,8)	-0,153	0,878

*p < 0,05.

Çizelge 4.13. (devam) Bireylerin vardiyalarına göre enerji ve besin ögeleri alımı $\bar{x}$, SS, M ve IQR değerleri

Besin Öğeleri	Gündüz vardiyası		Gece vardiyası		z	p
	(n = 10)		(n = 10)			
	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)		
Niasin (mg)	25,9 ± 5,9	26,9 (9,3)	22,2 ± 5,4	21,9 (6,4)	-1,172	0,241
B ₆ vitamini (mg)	1,3 ± 0,3	1,3 (0,4)	1,2 ± 0,0	1,1 (0,4)	-0,968	0,333
Toplam folat (µg)	270,6 ± 42,8	279,6 (69,5)	298,5 ± 87,4	278,8 (1,5)	-1,274	0,203
B ₁₂ vitamini (µg)	5,3 ± 6,6	2,9 (1,6)	7,3 ± 8,1	3,9 (5,1)	-0,663	0,508
Kalsiyum (mg)	492,0 ± 153,0	438,9 (265,8)	506,2 ± 229,5	451,9 (394,4)	-0,663	0,508
Fosfor (mg)	1016,2 ± 153,9	1013,6 (278,3)	997,5 ± 287,8	895,4 (532,8)	-0,255	0,799
Magnezyum (mg)	211,1 ± 55,8	187,2 (96,8)	192,4 ± 86,5	158,9 (140,9)	-0,968	0,333
Demir (mg)	10,1 ± 1,4	10,0 (1,7)	10,7 ± 3,7	8,9 (6,3)	-0,255	0,799
Çinko (mg)	8,7 ± 1,3	8,7 (1,6)	8,9 ± 2,6	7,6 (5,0)	-0,459	0,646
Bakır (mg)	1,6 ± 0,4	1,6 (0,6)	1,5 ± 0,5	1,6 (0,9)	-0,764	0,445
Potasyum (mg)	1842,2 ± 431,6	1842,2 (573,3)	1606,1 ± 557,3	1476,9 (937,4)	-1,070	0,285
Sodyum (mg)	2271,8 ± 596,3	2276,5 (709,6)	2845,8 ± 820,4	3029,3 (1447,2)	-1,172	0,241

Bireylerin gündüz vardiyasında ve gece vardiyasında makro ve mikro besin ögesi alımlarının DRI'yı karşılama yüzdelerinin $\bar{x}$, SS, M ve IQR değerleri Çizelge 4.14'te verilmiştir.

Bireylerin gündüz vardiyasında günlük enerji, protein, diyet posası, E vitamini, B₁ vitamin, B₆ vitamini, fosfor ve magnezyum alımlarının gereksinimleri karşılama yüzdeleri, gece vardiyasına göre daha yüksek bulunmuştur. Vardiyalar arasındaki bu farklılıkların yalnızca E vitamini için istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0,05$), diğer besin ögeleri açısından vardiyalar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Bireylerin A vitamini, B₂ vitamini, toplam folat, C vitamini, kalsiyum, demir ve çinko alımlarının gereksinmeyi karşılama yüzdeleri ortalamalarının ise gece vardiyasında gündüz vardiyasından daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak bulunan bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$).

Çizelge 4. 14. Bireylerin vardiyalarına göre DRI'yı karşılama yüzdeleri $\bar{x}$, SS, M ve IQR değerleri

Besin Öğeleri	Gündüz vardiyası		Gece vardiyası		z	p
	(n = 10)		(n = 10)			
	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)		
Enerji (kkal)	73,6 ± 12,6	74,3 (20,1)	67,7 ± 17,7	62,3 (32,1)	-0,968	0,333
Protein (g)	122,7 ± 20,5	124,7 (31,5)	116,8 ± 25,4	113,0 (36,9)	-0,561	0,575
Karbonhidrat (g)	188,5 ± 47,7	181,0 (79,2)	175,9 ± 54,2	164,0 (83,9)	-0,255	0,799
Diyet posası (g)	44,0 ± 8,1	45,1 (15,6)	43,7 ± 15,8	40,2 (30,8)	-0,051	0,959
A vitamini (µg)	147,1 ± 19,5	99,5 (53,4)	196,9 ± 23,4	94,6 (18,1)	-0,255	0,799
E vitamini (mg)	203,7 ± 54,6	197,6 (50,8)	143,7 ± 42,2	139,4 (48,7)	-2,497	0,013*
B ₁ vitamini (mg)	65,7 ± 11,4	64,7 (14,3)	65,3 ± 19,5	61,4 (34,8)	-0,051	0,959
B ₂ vitamini (mg)	91,1 ± 23,5	83,1 (33,4)	99,2 ± 43,4	97,3 (63,3)	-0,153	0,878
B ₆ vitamini (mg)	102,2 ± 20,6	96,9 (27,7)	88,7 ± 24,7	84,7 (35,7)	-0,968	0,333
Toplam folat (µg)	67,6 ± 10,7	69,9 (17,3)	74,6 ± 21,8	69,7 (37,1)	-1,274	0,203
C vitamini (mg)	54,6 ± 31,1	40,9 (43,5)	65,1 ± 36,2	52,7 (46,2)	-1,274	0,203
Kalsiyum (mg)	49,2 ± 26,6	43,9 (26,6)	50,6 ± 22,9	45,2 (39,44)	-0,663	0,508
Fosfor (mg)	145,2 ± 21,9	144,8 (39,7)	142,5 ± 41,1	127,9 (76,1)	-0,255	0,799
Magnezyum (mg)	50,3 ± 13,3	44,6 (23,1)	45,8 ± 20,6	27,8 (33,6)	-0,968	0,333
Demir (mg)	126,4 ± 17,4	125,1 (21,8)	133,8 ± 46,5	111,2 (78,1)	-0,255	0,799
Çinko (mg)	79,2 ± 12,1	79,2 (14,6)	81,6 ± 23,8	68,8 (45,6)	-0,459	0,646

*p<0,05.

Bireylerin vardiyalara ve fiziksel aktivite düzeylerine göre besin ögesi alımlarının DRI'yı karşılama yüzdeleri Çizelge 4.15'te verilmiştir. Gündüz vardiyasında da gece vardiyasında da ortalama protein alımlarının, düşük fiziksel aktivite düzeyine sahip bireylerin ortalama protein alım miktarlarından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Fiziksel aktivite düzeyi yüksek olan bireylerin protein, karbonhidrat, diyet posası, B₁, B₂, B₆, kalsiyum, demir ve çinko alımlarının DRI'yı karşılama yüzdeleri gece vardiyasında gündüz vardiyasından daha yüksek bulunurken bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Orta fiziksel aktivite düzeyine sahip olan bireylerin gündüz vardiyasındaki karbonhidrat ve posa alımlarının DRI'yı karşılama yüzdeleri (sırasıyla $189,9 \pm 53,2$ ve $44,5 \pm 7,7$) gece vardiyasındaki alımlarının DRI'yı karşılama yüzdelerinden (sırasıyla $173,4 \pm 57,2$ ve $46,7 \pm 18,1$) daha yüksek bulunmuştur ($p > 0,05$). Buna karşın yüksek fiziksel aktivite düzeyindeki bireylerin gece vardiyasındaki karbonhidrat ve posa alımlarının DRI'yı karşılama yüzdeleri (sırasıyla $185,9 \pm 57,5$ ve $46,7 \pm 18,1$) gündüz vardiyası esnasındaki alımlarının DRI'yı karşılama yüzdelerinden (sırasıyla $183,3 \pm 24,6$ ve $41,1 \pm 12,5$) daha yüksek bulunmuştur. Gündüz vardiyasında çalışan ve orta fiziksel aktivite düzeyine sahip bireylerin B₁, kalsiyum, fosfor ve magnezyum alımlarının DRI'yı karşılama yüzdesi ortalamalarının gece vardiyasında azaldığı, yüksek fiziksel aktivite düzeyindeki bireylerin ise sadece A vitamini alımlarının karşılama yüzdelerinde bir azalma olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte vardiyalar arasındaki bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$).

Çizelge 4. 15. Bireylerin vardiyalarına ve fiziksel aktivite düzeylerine göre besin ögesi alımlarının DRI'yı karşılama yüzdelerinin $\bar{x}$ ve SS değerleri

Besin Öğeleri	Gündüz vardiyası (n = 10)		Gece vardiyası (n = 10)	
	Orta (S = 8)	Yüksek (S = 2)	Orta (S = 8)	Yüksek (S = 2)
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$
Enerji (kkal)	70,2 $\pm$ 15,6	75,6 $\pm$ 10,4	65,4 $\pm$ 15,4	69,6 $\pm$ 19,2
Protein (g)	122,2 $\pm$ 23,1	124,9 $\pm$ 5,8	113,2 $\pm$ 18,9	131,4 $\pm$ 52,7
Karbonhidrat (g)	189,9 $\pm$ 53,2	183,3 $\pm$ 24,6	173,4 $\pm$ 57,2	185,9 $\pm$ 57,5
Diyet posası (g)	44,5 $\pm$ 7,7	41,1 $\pm$ 12,5	42,9 $\pm$ 16,5	46,7 $\pm$ 18,1
A vitamini (μ g)	154,2 $\pm$ 25,3	118,5 $\pm$ 10,4	225,6 $\pm$ 255,8	82,1 $\pm$ 57,1
E vitamini (mg)	193,6 $\pm$ 50,9*	244,6 $\pm$ 67,5*	137,4 $\pm$ 36,6*	169,1 $\pm$ 70,9*
B ₁ vitamini (mg)	67 $\pm$ 11,2	60,5 $\pm$ 14,9	64,9 $\pm$ 16,8	66,7 $\pm$ 37,7
B ₂ vitamini (mg)	91,2 $\pm$ 25,1	90,8 $\pm$ 23,3	100,6 $\pm$ 42,1	93,2 $\pm$ 67,2
B ₆ vitamini (mg)	102,4 $\pm$ 22,4	101,4 $\pm$ 17,9	84,7 $\pm$ 20,9	104,4 $\pm$ 42,2
Toplam folat (μ g)	69,3 $\pm$ 9,4	61,1 $\pm$ 17,5	74,5 $\pm$ 16,9	74,9 $\pm$ 47,7
C vitamini (mg)	52,6 $\pm$ 32,7	62,5 $\pm$ 33,1	61,0 $\pm$ 35,2	81,1 $\pm$ 49,6
Kalsiyum (mg)	48,6 $\pm$ 16,3	51,8 $\pm$ 15,3	46,9 $\pm$ 17,9	65,2 $\pm$ 44,1
Fosfor (mg)	145,5 $\pm$ 22,4	143,8 $\pm$ 28,9	138,2 $\pm$ 33,8	159,9 $\pm$ 80,2
Magnezyum (mg)	50,3 $\pm$ 13,9	50,1 $\pm$ 15,2	44,5 $\pm$ 21,4	50,9 $\pm$ 23,5
Demir (mg)	126,5 $\pm$ 16,2	125,8 $\pm$ 29,7	134,9 $\pm$ 47,7	128,8 $\pm$ 59,1
Çinko (mg)	79,9 $\pm$ 12,5	76,6 $\pm$ 14,4	80,8 $\pm$ 22,3	84,9 $\pm$ 39,9

*Vardiyaların arasındaki farklılıkların anlamlılık düzeyi $p < 0,05$

Çizelge 4.16’da bireylerin vardiyalarına göre enerji ve besin ögesi alım miktarları ile serum zonulin değerleri korelasyonları verilmiştir. Her iki vardiyada da bireylerin serum zonulin değerleri ile enerji ve besin ögeleri alım miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çizelge 4. 16. Bireylerin vardiyalarına göre enerji ve besin öğeleri alımının serum zonulin değerleri ile korelasyonu

Enerji ve besin öğeleri	Serum Zonulin (ng/mL)			
	Gündüz vardiyası		Gece vardiyası	
	(n = 10)		(n = 10)	
	r	p	r	p
Enerji (kkal)	-0,557	0,095	-0,055	0,880
Karbonhidrat (g)	-0,331	0,350	-0,092	0,800
Protein (g)	-0,469	0,172	0,080	0,827
Yağ (g)	-0,163	0,654	-0,215	0,551
Doymuş yağ asidi (g)	-0,244	0,497	-0,374	0,287
Tekli doymamış yağ asidi (g)	-0,350	0,321	-0,423	0,223
Çoklu doymamış yağ asidi (g)	0,306	0,389	0,227	0,528
Kolesterol (mg)	0,213	0,555	0,190	0,599
Diyet posası (g)	-0,400	0,252	-0,129	0,723
A vitamini (µg)	0,019	0,959	0,166	0,647
E vitamini (mg)	0,188	0,604	-0,129	0,723
K vitamini (µg)	0,269	0,453	0,374	0,287
C vitamini (mg)	0,125	0,731	0,055	0,880
B ₁ vitamini (mg)	-0,144	0,692	0,104	0,774
B ₂ vitamini (mg)	-0,306	0,389	0,141	0,697

Çizelge 4.16. (devam) Bireylerin vardiyalarına göre enerji ve besin öğeleri alımının serum zonulin değerleri ile korelasyonu

Besin öğeleri	Serum Zonulin (ng/mL)			
	Gündüz vardiyası		Gece vardiyası	
	(n = 10)		(n = 10)	
	r	p	r	p
Niasin (mg)	-0,063	0,864	0,092	0,800
B ₆ vitamini (mg)	-0,269	0,453	0,031	0,933
Toplam folat (µg)	-0,150	0,297	0,166	0,647
B ₁₂ vitamini (µg)	0,125	0,731	-0,043	0,906
Kalsiyum (mg)	-0,306	0,389	-0,043	0,906
Fosfor (mg)	-0,488	0,153	0,178	0,623
Magnezyum (mg)	-0,256	0,475	-0,141	0,697
Demir (mg)	-0,238	0,509	0,055	0,880
Çinko (mg)	-0,413	0,236	-0,215	0,551
Bakır (mg)	-0,300	0,399	0,129	0,723
Potasyum (mg)	-0,119	0,744	-0,104	0,774
Sodyum (mg)	-0,757	0,111	-0,215	0,551

Bireylerin gündüz ve gece vardiyasında besin grupları açısından alımlarının $\bar{x}$, SS, M ve IQR değerleri Çizelge 4.17’de gösterilmiştir. Bireylerin gündüz vardiyasında et grubu ve kümes hayvanları grubundaki besinlerin ortalama alım miktarları gece vardiyasına göre daha yüksek bulunmuştur. Gündüz ve gece vardiyasında besinlerin ortalama alım miktarları kırmızı et grubu için sırasıyla $53,8 \pm 25,9$ g/gün ve $48,8 \pm 26,3$ g/gün ($p > 0,05$); kümes hayvanları grubundaki besinler için sırasıyla ortalama $73,6 \pm 37,3$ g/gün ve $33,1 \pm 36,0$ g/gün ($p < 0,05$) olarak tespit edilmiştir. Bireylerin yumurta tüketimleri ise gündüz vardiyasında ve gece vardiyasında sırasıyla $31,4 \pm 16,1$ g/gün ve $43,5 \pm 28,4$ g/gün ($p > 0,05$); kuru baklagil tüketimleri ise gündüz ve gece vardiyasında sırasıyla $6,1 \pm 5,9$ g/gün ve $11,0 \pm 8,5$ g/gün ($p > 0,05$) olarak saptanmıştır.

Bireylerin süt grubu tüketimlerine bakıldığında ise süt ve yoğurt tüketimleri gündüz vardiyasındayken ortalama $105,9 \pm 66,2$ g/gün, gece vardiyasındayken ortalama $66,8 \pm 73,8$ g/gün olarak saptanmıştır. Peynir tüketimlerinin ise gece vardiyasındayken gündüz vardiyasında tükettiklerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $51,7 \pm 27,7$ g/gün ve $35,3 \pm 14,1$ g/gün). Vardiyalar arası süt grubu besinlerin tüketim ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Bireylerin ekmek tüketimlerinin gece vardiyasında gündüz vardiyasına göre daha yüksek olduğu (sırasıyla $193,2 \pm 94,5$ g/gün ve $198,8 \pm 82,0$ g/gün; $p > 0,05$), diğer tahıl grubundaki besinlerin alım ortalamasının ise gündüz ve gece vardiyasında benzer olduğu saptanmıştır (sırasıyla $93,2 \pm 47,7$ g/gün ve $93,9 \pm 48,3$ g/gün; $p > 0,05$).

Yeşil yapraklı sebze ve diğer sebzeler grubundaki sebzelerin tüketimlerinin gece vardiyasında gündüz vardiyasına göre daha yüksek olduğu belirlenmiş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bireylerin patates tüketim ortalamasının gündüz vardiyasında gece vardiyasına göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $34,4 \pm 25,1$ g/gün ve $5,9 \pm 9,6$ g/gün; $p < 0,05$).

Bireylerin meyve tüketimlerinin gece vardiyasında gündüz vardiyasına göre daha yüksek olduğu; şeker tüketimlerinin ise gündüz vardiyasında daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p > 0,05$).

Bireylerin yağlı tohum tüketimlerinin vardiyalara göre değişiklik göstermediği bulunurken; yağ tüketimlerinin ise gündüz vardiyasında anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$).

Çizelge 4. 17. Bireylerin vardiyalarına göre besin grupları açısından alım miktarlarının $\bar{x}$, SS, M ve IQR değerleri

Besin grupları	Gündüz vardiyası		Gece vardiyası		z	p
	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)		
Et grubu (g)						
Kırmızı et	53,8 ± 25,9	48,7 (47)	48,8 ± 26,3	42,5 (35)	-0,459	0,646
Kümes hayvanları	73,6 ± 37,3	68,8 (51)	33,1 ± 36,0	27,3 (64,4)	-2,090	0,037*
Balık	-	-	4,0 ± 12,6	-	-	-
Yumurta	31,4 ± 16,1	24,3 (24,2)	43,5 ± 28,4	38,9 (47,4)	-1,580	0,114
Kuru baklagiller	6,1 ± 5,9	5,0 (11)	11,0 ± 8,5	11,3 (10,8)	-1,364	0,173
Süt grubu (g)						
Süt, yoğurt	105,9 ± 66,2	123,6 (92)	66,8 ± 73,8	42,4 (99,6)	-1,580	0,114
Peynir	35,3 ± 14,1	35,3 (19)	51,7 ± 27,7	43,1 (13,9)	-1,682	0,093
Tahıllar (g)						
Ekmek	193,2 ± 94,5	174,8 (141)	198,8 ± 82,0	181,8 (159)	-0,764	0,445
Diğer tahıllar	93,2 ± 47,7	101,7 (74)	93,9 ± 48,3	93,8 (70)	-0,153	0,878
Sebzeler (g)						
Yeşil yapraklı sebzeler	50,1 ± 20,3	50,4 (28)	64,2 ± 35,5	60,1 (74)	-0,764	0,445
Diğer sebzeler	95,8 ± 56,2	90,8 (89,8)	128,0 ± 68,4	128,6 (118)	-1,478	0,139
Patates	34,4 ± 25,1	33,9 (39)	5,9 ± 9,6	-	-2,547	0,011*
Meyveler (g)	44,0 ± 43,1	35,2 (63)	55,1 ± 45,4	41,5 (60,4)	-0,663	0,508
Yağlı tohumlar (g)	8,9 ± 19,9	2,6 (7)	8,9 ± 11,3	2,9 (17)	-0,140	0,889
Yağlar (g)	59,0 ± 23,2	55,5 (30,2)	40,1 ± 10,6	39,6 (11,5)	-2,090	0,037*
Şeker (g)	43,9 ± 21,9	41,3 (22,1)	29,0 ± 24,7	17,8 (34)	-1,274	0,203

*p < 0,05.

Çizelge 4.18’de bireylerin vardiyalara göre TÜBER besin grupları önerilerini karşılama yüzdelerinin $\bar{x}$, SS, M ve IQR değerleri verilmiştir. Bireylerin vardiyalara göre karşılama yüzdeleri arasında ekmek ve tahıl grubu, sebze grubu, meyve grubu, et, tavuk, balık ve yumurta, kurubaklagil, yağlı tohumlar, süt, yoğurt ve peynir grubu ve şeker için önemli bir farklılık bulunmazken, bireylerin isteğe bağlı besinlerden olan yağ tüketimlerinin TÜBER’e göre hesaplanan karşılama yüzdesi gündüz vardiyasında gece vardiyasından daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$) .

Çizelge 4. 18. Bireylerin vardiyalarına göre tükettikleri besin gruplarının TÜBER önerilerini karşılama yüzdelerinin $\bar{x}$, SS, M ve IQR değerleri

Besin grupları ve isteğe bağlı besinler	Gündüz vardiyası (n = 10)				Gece vardiyası (n = 10)				z	p
	Bireylerin tükettikleri porsiyon		Karşılama yüzdesi		Bireylerin tükettikleri porsiyon		Karşılama yüzdesi			
	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)		
Ekmek ve tahıl grubu (porsiyon/gün)	4,8 ± 1,3	5,0 (2,25)	114,1 ± 24,4	114,0 (33,0)	4,9 ± 1,8	5,0 (4,0)	116,7 ± 36,9	115,5 (75,0)	-0,357	0,721
Sebze grubu (porsiyon/gün)	1,5 ± 2,9	0,0 (2,25)	38,1 ± 12,9	36,0 (20,0)	0,6 ± 0,9	0,0 (1,0)	37,9 ± 16,6	38,5 (30,0)	0,000	1,000
Meyve grubu (porsiyon/gün)	0,7 ± 2,2	0,0 (0,0)	11,3 ± 11,4	9,0 (17,0)	0,5 ± 1,5	0,0 (0,0)	14,3 ± 11,8	10,5 (16,0)	-0,773	0,440
Et grubu (porsiyon/gün)										
Et, tavuk, balık ve yumurta	0,6 ± 0,5	1,0 (1,0)	126,6 ± 43,8	135,0 (52,0)	1,7 ± 3,1	0,0 (2,5)	96,8 ± 22,3	92,5 (24,0)	-1,955	0,051
Kuru baklagiller	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yağlı tohumlar	0,7 ± 1,6	0,0 (0,0)	58,80 ± 132,7	17,0 (44,0)	0,2 ± 0,4	0,0 (0,0)	59,0 ± 75,6	19,5 (110,0)	-0,140	0,889
Süt, yoğurt ve peynir grubu (porsiyon/gün)	0,1 ± 0,3	0,0 (0,0)	36,8 ± 15,1	34,0 (27,0)	1,8 ± 3,2	0,0 (3,7)	39,5 ± 26,8	31,5 (18,0)	-0,153	0,878
Yağlar (g/gün)	58,5 ± 23,3	55,0 (30,0)	196,3 ± 77,2	184,5 (101,0)	39,7 ± 10,6	39,0 (11,0)	133,2 ± 35,3	131,5 (38,0)	-2,090	0,037*
Şeker (g/gün)	43,6 ± 21,9	40,50 (22,0)	168,6 ± 84,5	158,5 (84,0)	28,8 ± 24,8	17,5 (34,0)	111,4 ± 95,2)	68,0 (132,0)	-1,274	0,203

*p < 0,05.

4.6. Bireylerin Bağırsak Mikrobiyotası Analizlerinin Değerlendirilmesi

Gündüz vardiyasında olan bireylerin bağırsak mikrobiyotası OTU ağacı Şekil 4.2.'de gösterilmiştir. Gündüz vardiyasındaki bireylerde en yüksek bolluğa sahip olan filumun Firmicutes olduğu bulunmuştur. Firmicutes'i sırasıyla Bacteroidetes, Proteobacteria ve Actinobacteria filumları takip etmiştir. Gündüz vardiyasındaki bireylerin bağırsak mikrobiyotalarındaki Firmicutes filumu incelendiğinde, bu filuma ait sınıflardan Clostridia sınıfı en bol bulunan sınıf iken bunu sırasıyla Negativicutes ve Bacilli sınıflarının takip ettiği bulunmuştur. Bu sınıflar kendi içindeki takımlara göre değerlendirildiğinde ise en yüksek bolluğa sahip olan takımlar sırasıyla Clostridiales, Selenomonadales ve Lactobacillales olarak tespit edilmiştir. Bu takımlarda yer alan aileler kendi içinde sıralandığında, en bol bulunan aile *Lachnospiraceae* olarak tespit edilirken bunu sırasıyla *Ruminococcaceae* ve *Veillonellaceae* takip etmiştir. Bu ailelere ait olan cinslerde ise en bol bulunan cins *Eubacterium rectale* grup iken, bunu sırasıyla takip eden cinsler *Dialister*, *Roseburia*, *Coprococcus*, *Blautia*, *Eubacterium hallii* group, *Subdoligranulum*, *Ruminococcaceae* UCG-002 ve *Faecelibacterium* olduğu gösterilmiştir.

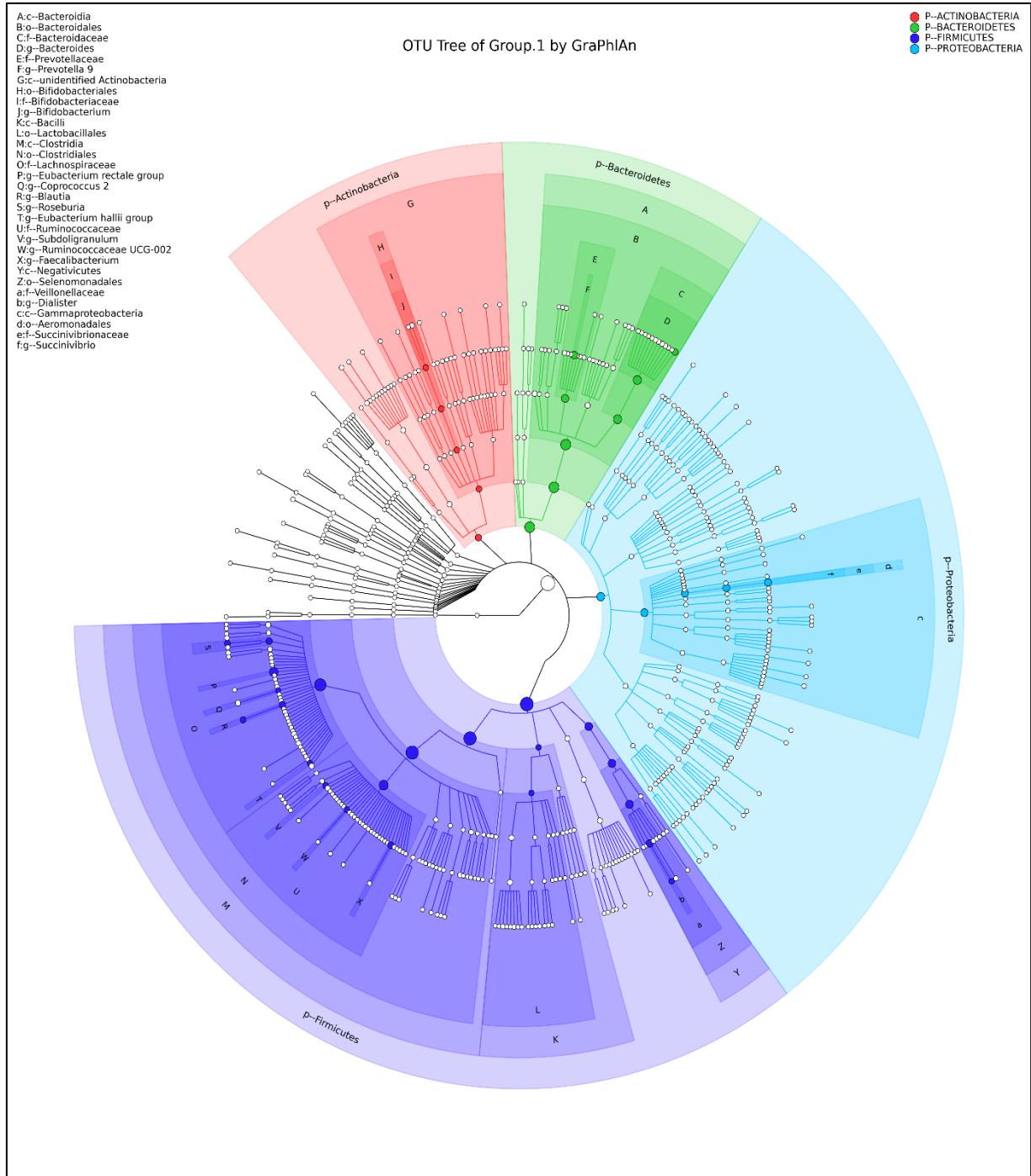
Bireyler gündüz vardiyasındayken Firmicutes filumundan sonra en bol bulunan filum olan Bacteroidetes'e ait sınıflar incelendiğinde Bacteroidia en bol bulunan sınıf olarak bulunmuştur. Ayrıca Bacteroidales takımından *Bacteroidaceae* ve *Prevotellaceae* ailelerinden ise sırasıyla *Bacteroides* ve *Prevotella* cinslerinin bol bulunduğu belirlenmiştir.

En bol bulunan üçüncü filum ise Proteobacteria olarak saptanmıştır. Proteobacteria filumu incelendiğinde *Succinivibrio* bol bulunmasıyla ön plana çıkmıştır.

Diğer bol bulunan filum ise Actinobacteria'dır. Bu filumda ise *Bifidobacterium* cinsi ön plana çıkmıştır.

En bol bulunan ve farklı filumlara ait olan sınıfların karşılaştırması yapıldığında, en bol bulunan sınıfların sırasıyla Clostridia, Bacteroidia, Bacteroidaceae, Negativicutes ve Actinobacteria olduğu belirlenmiştir. Takım olarak bolluk açısından sırasıyla Clostridiales, Bacteroidales, Selenomonadales ve Bifidobacteriales ise yer almaktadır.

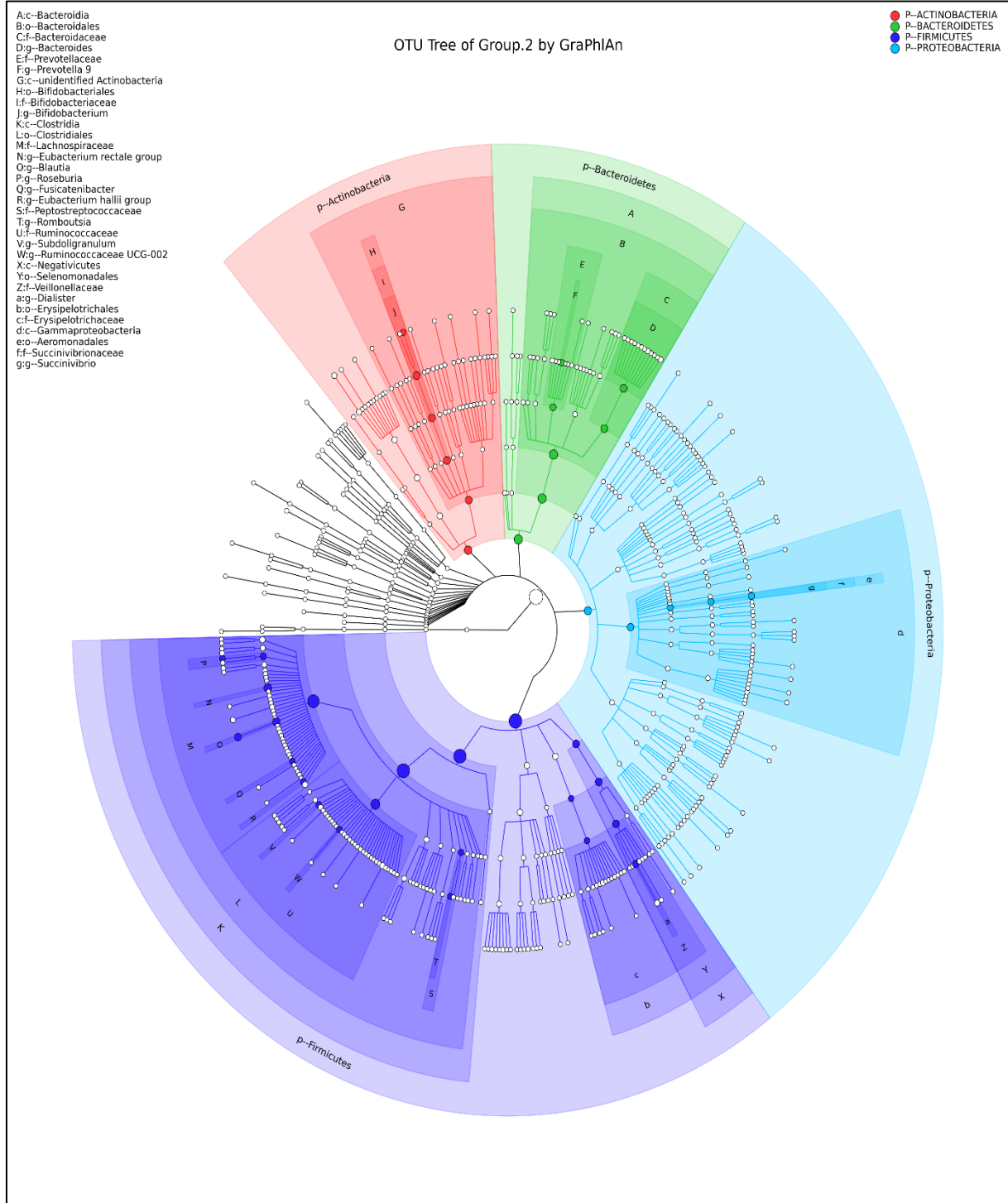
Lachnospiraceae, *Ruminococcaceae*, *Bacteroidaceae* ve *Prevotella* ise sırasıyla en bol bulunan aileler olarak belirlenmiştir. *Eubacterium rectale group*, *Bacteroides*, *Prevotella* 9, *Dialister*, *Faecalibacterium* ve *Bifidobacterium* ise sırasıyla en bol bulunan cinslerdir.



Şekil 4. 2. Gündüz vardiyasındaki taksonomik OTU ağacı

Bireyler gece vardiyasında kaldıklarında bağırsak mikrobiyotaları incelendikten sonra elde edilen OTU taksonomik ağacı Şekil 4.3'te verilmiştir. Gece vardiyasındayken bireylerde en bol bulunan filumlar sırasıyla Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria ve Proteobacteria olduğu, baskın filum olan Firmicutes'e bakıldığında bolluk sıralamasına göre Clostridia ve Negativicutes sınıflarının öne çıktığı görülmüştür. Sırasıyla Clostridiales, Selenomonadales ve Bacteroidales en bol görülen Firmicutes filumuna ait takımlar, *Lachnospiraceae*,

Ruminococcaceae ve *Veillonellaceae* ise sırasıyla en bol görünen aileler olarak belirlenmiştir. Cins düzeyinde bolluk sıralamasının *Eubacterium rectale* group, *Blautia*, *Roseburia*, *Dialister* ve *Romboutsia* olduğu görülmüştür.



Şekil 4. 3. Gece vardiyasındaki taksonomik OTU ağacı

Gece vardiyasındaki bireylerde en bol bulunan ikinci filumun Bacteroidetes olduğu tespit edilmiştir. Bu filuma ait bolluk sıralamasında Bacteroidales takımından sırasıyla *Bacteroidaceae* ve *Prevotellaceae* ailesinin, cins olarak ise *Bacteroides* ve *Prevotella*'nın sırasıyla ön plana çıktığı görülmüştür.

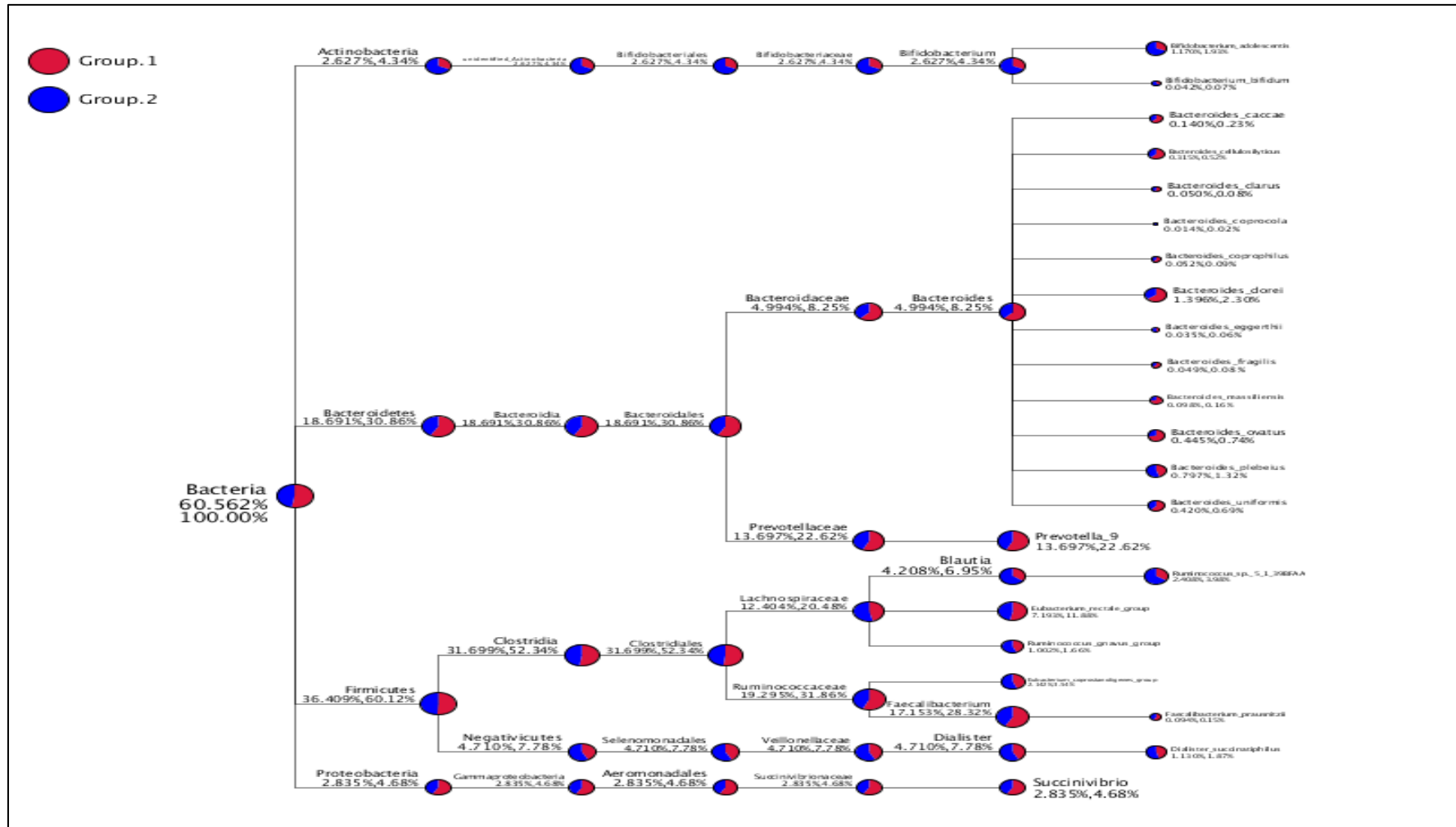
Gece vardiyasında bolluğu ile ön plana çıkan üçüncü filum Actinobacteria incelendiğinde Bifidobacteriales takımına ait *Bifidobacteriaceae* ailesinden *Bifidobacterium* cinsinin en bol bulunan cins olduğu görülmüştür.

Gece vardiyasındaki bireylerde en bol bulunan dördüncü filumun Proteobacteria olduğu, en bol bulunan cinsin ise Aeromonadales takımına ait *Succinivibrionaceae* ailesinden *Succinivibrio*'nun olduğu bulunmuştur.

Geniş çerçeveden bakıldığında ise en bol bulunan sınıflar Clostridia ve Bacteroidia iken bunları sırasıyla birbirlerine benzer bolluklarda bulunan Negativicutes, Gammaproteobacteria, ve tanımlanmamış Actinobacteria takip etmiştir. Takım düzeyinde Clostridiales ve Bacteroidales'in en bol bulunan takım olduğu gösterilmiştir.

En bol bulunan ailelerin sırasıyla *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Bacteroidaceae*, *Bifidobacteriaceae* ve *Prevotellaceae* olduğu saptanmıştır. Filumların tamamına bakılarak bağırsak mikrobiyotası içinde en bol bulunan cinsler ise sırasıyla *Blautia*, *Eubacterium rectale group*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Succinivibrio* ve *Dialister* olarak tespit edilmiştir.

Bireylerin gündüz vardiyasındayken ve gece vardiyasındayken filum, sınıf, takım, aile ve cins düzeyindeki vardiyalara göre göreceli bolluklarının birbirleriyle karşılaştırmalı olarak ifade edildiği taksonomik OTU ağacı ise Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. 4. Bireylerin vardiolarına göre göreceli bağırsak mikrobiyotası bolluklarının gösterildiği taksonomik OTU ağacı

Group 1= Gündüz vardiyası

Group 2 = Gece vardiyası

Şekil 4.4'te gösterilen ve sırasıyla filum, sınıf, takım, aile, cins ve tür düzeyinde sunulan halkaların yanlarındaki yüzde değerlerinin ilki, ilgili taksonomik ismin bütün taksondaki yüzdesini ifade ederken ikinci yüzde değeri ise seçilen takson basamağındaki yüzdesini göstermektedir. Şekilde yer alan halkaların büyüklükleri ise seçilen taksona ait basamaktaki göreceli bolluğa göre değişen büyüklüklerde şematize edilmiştir.

Bağırsak mikrobiyotasında bakterilerin %60,562 bolluğunda bulunduğu ve bireyler gündüz vardiyasındayken elde edilen bakteri bolluğunun gece vardiyasındayken belirlenenden göreceli olarak daha bol olduğu belirlenmiştir. Bakteri aleminde göreceli olarak en bol bulunan filumun Firmicutes (%60,12) olduğu bunu takiben Bacteroidetes (%30,86), Proteobacteria (%4,68) ve Actinobacteria (%4,34) geldiği belirlenmiştir. Bu filumlar içinde Proteobacteria ve Bacteroidetes'in gündüz vardiyasında gece vardiyasına göre göreceli olarak daha bol bulunduğu gösterilirken, Actinobacteria'nın ise gece vardiyasında gündüz vardiyasına göre göreceli olarak daha bol bulunduğu gösterilmiştir. Firmicutes filumunda ise bollukların benzer olduğu bulunmuştur. Diğer taraftan Firmicutes'ten göreceli en bol bulunan sınıf Clostridia (%31,699) ve Negativicutes (%4,710)'dur. Clostridia bireyler gündüz vardiyasındayken göreceli olarak daha bol, Negativicutes ise bireyler gece vardiyasındayken daha yüksek bollukta görülmüştür.

Bireylerin bağırsak mikrobiyotalarında analiz edilen bütün bakteriler içindeki sınıflarda göreceli bolluklara bakıldığında ise sıralama, Clostridia (%52,34), Bacteroidia (%30,86), Negativicutes (%7,78), Gammaproteobacteria (%4,68) ve tanımlanamayan Actinobacteria (%4,34) olarak tespit edilmiştir. Bireylerin gündüz vardiyasındayken Bacteroidia ve Gammaproteobacteria'nın göreceli olarak daha bol bulunduğu, bireylerin gece vardiyasındayken tanımlanamayan Actinobacteria ve Negativicutes'in göreceli olarak daha bol bulunduğu görülmüştür.

Bağırsak mikrobiyotası bakterileri içerisinde göreceli olarak en yüksek bolluk gösteren takım Clostridiales (%52,34) olarak tespit edilirken Clostridiales'in aynı zamanda Firmicutes içindeki en bol bulunan takım olduğu da gösterilmiştir (%31,699). Bağırsak mikrobiyotasına en yüksek göreceli bollukta katkı sağlayan diğer takımın ise Bacteroidales (%30,86) olduğu tespit edilmiştir. Bağırsak mikrobiyotası içindeki göreceli bolluklarına göre Selenomonadales (%7,78), Aeromonadales (%4,68) ve Bifidobacteriales (%4,34) şeklinde sıralanmıştır. Bacteroidales ve Aeromonadales'in bireyler gündüz

vardiyasındayken göreceli olarak daha yüksek bollukta bulunduğu, bireyler gece vardiyasındayken ise Bifidobacteriales ve Selenomonadales'in daha yüksek bollukta bulunduğu tespit edilmiştir.

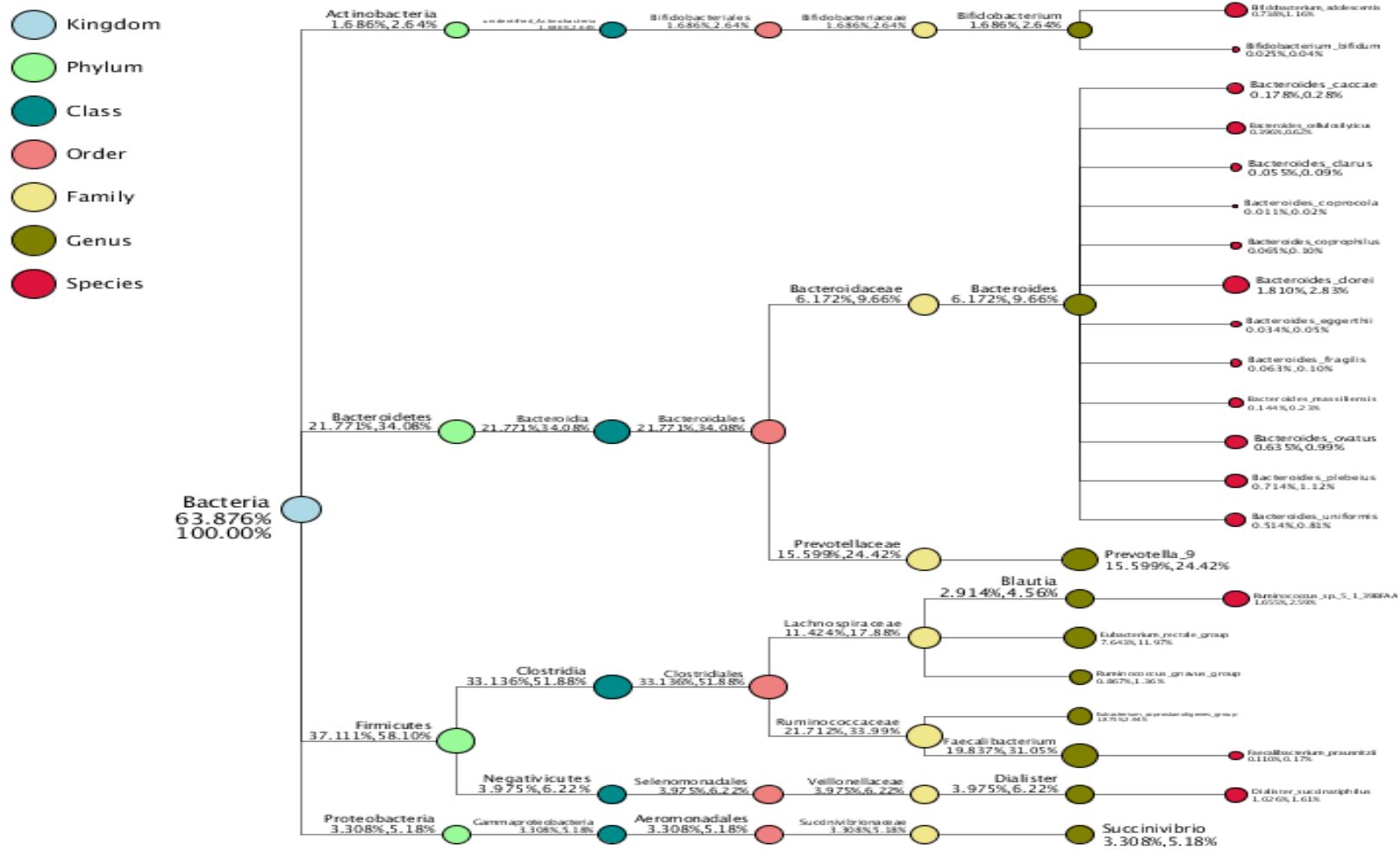
Bağırsak mikrobiyotası içindeki aile bolluklarına bakıldığında sırasıyla *Ruminococcaceae* (%19,295), *Prevotellaceae* (%13,697), *Lachnospiraceae* (%12,404), *Bacteroidaceae* (%4,994), *Veillonellaceae* (%4,710), *Succinivibrionaceae* (%2,835) ve *Bifidobacteriaceae* (%2,627) saptanmıştır. *Ruminococcaceae* (%31,86) ve *Lachnospiraceae* (%20,48) aileleri Firmicutes filumuna ait en bol bulunan üyeler olarak saptanmıştır. *Prevotellaceae* ise Bacteroidetes filumuna ait en bol bulunan aile olarak belirlenmiştir (%22,62). *Prevotellaceae*, *Ruminococcaceae*, *Bacteroidaceae* ve *Succinivibrionaceae*'nin gündüz vardiyasındayken gece vardiyasına göre daha yüksek göreceli bolluğa sahip olduğu; *Lachnospiraceae*, *Veillonellaceae* ve *Bifidobacteriaceae*'nin ise gece vardiyasında daha yüksek göreceli bollukta bulunduğu saptanmıştır.

Bütün bağırsak mikrobiyotasındaki cinslerin göreceli bolluklarına bakıldığında *Faecalibacterium* (%17,153), *Prevotella* 9 (%13,697), *Eubacterium rectale group* (%7,193), *Bacteroides* (%4,994), *Dialister* (%4,710), *Blautia* (%4,208), *Succinivibrio* (%2,835), *Bifidobacterium* (%2,627), *Eubacterium coprostanoligenes group* (%2,142) ve *Ruminococcus gravus group* (%1,002) olarak tespit edilmiştir. Bu cinslerin vardiyalara göre değişimleri değerlendirildiğinde ise *Faecalibacterium*, *Prevotella* 9, *Bacteroides* ve *Succinivibrio*'nun gündüz vardiyasında daha yüksek bollukta bulunduğu, *Dialister*, *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus gravus group* ve *Eubacterium coprostanoligenes group*'un ise gece vardiyasında daha yüksek bollukta olduğu saptanmıştır.

Bireylerin toplam bağırsak mikrobiyotasında tespit edilen baskın türlere bakıldığında ise *Ruminococcus* sp 5 1 39BFAA (%2,408), *Bacteroides dorei* (1,396), *Bifidobacterium adolescentis* (%1,170), *Dialister succinatiphilus* (%1,130), *Bacteroides plebeius* (%0,797), *Bacteroides ovatus* (%0,445), *Bacteroides uniformis* (%0,420), *Bacteroides cellulosilyticus* (%0,315), *Bacteroides caccae* (%0,140) ve *Bacteroides massiliensis* (%0,098) olarak belirlenmiştir. Türlerin vardiyalara göre göreceli bolluklarındaki değişimler incelendiğinde gündüz vardiyasında *Bacteroides dorei*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides cellulosilyticus*, *Bacteroides caccae*'nin gece vardiyasına göre göreceli olarak daha yüksek bollukta bulunduğu, gece vardiyasındayken

ise *Ruminococcus* sp 5 1 39BFAA, *Bifidobacterium adolescentis*, *Dialister succinatiphilus* ve *Bacteroides plebeius*'un gündüz vardiyasına göre daha yüksek bollukta bulunduğu tespit edilmiştir. *Bacteroides* cinsine ait türler incelendiğinde yalnızca *Bacteroides plebeius* türünün gece vardiyasındaiken gündüz vardiyasından daha yüksek bollukta olduğu, bu cinse ait şekildeki diğer türlerin ise gündüz vardiyasındaiken gece vardiyasından daha yüksek oranda bulunduğu belirlenmiştir.

Şekil 4.5'te gündüz vardiyasındaki bireylerin (Grup 1) bağırsak mikrobiyotalarını değerlendiren ve taksonomik basamaklarda yer alan ilgili taksonların birbirlerine göreceli olarak bolluklarını gösteren OTU taksonomik ağacı yer almaktadır.



Şekil 4. 5. Bireylerin gündüz vardiyasında bağışak mikrobiyotalarındaki farklı takson basamaklarına göre göreceli bolluklarının gösterildiği taksonomik OTU ağacı

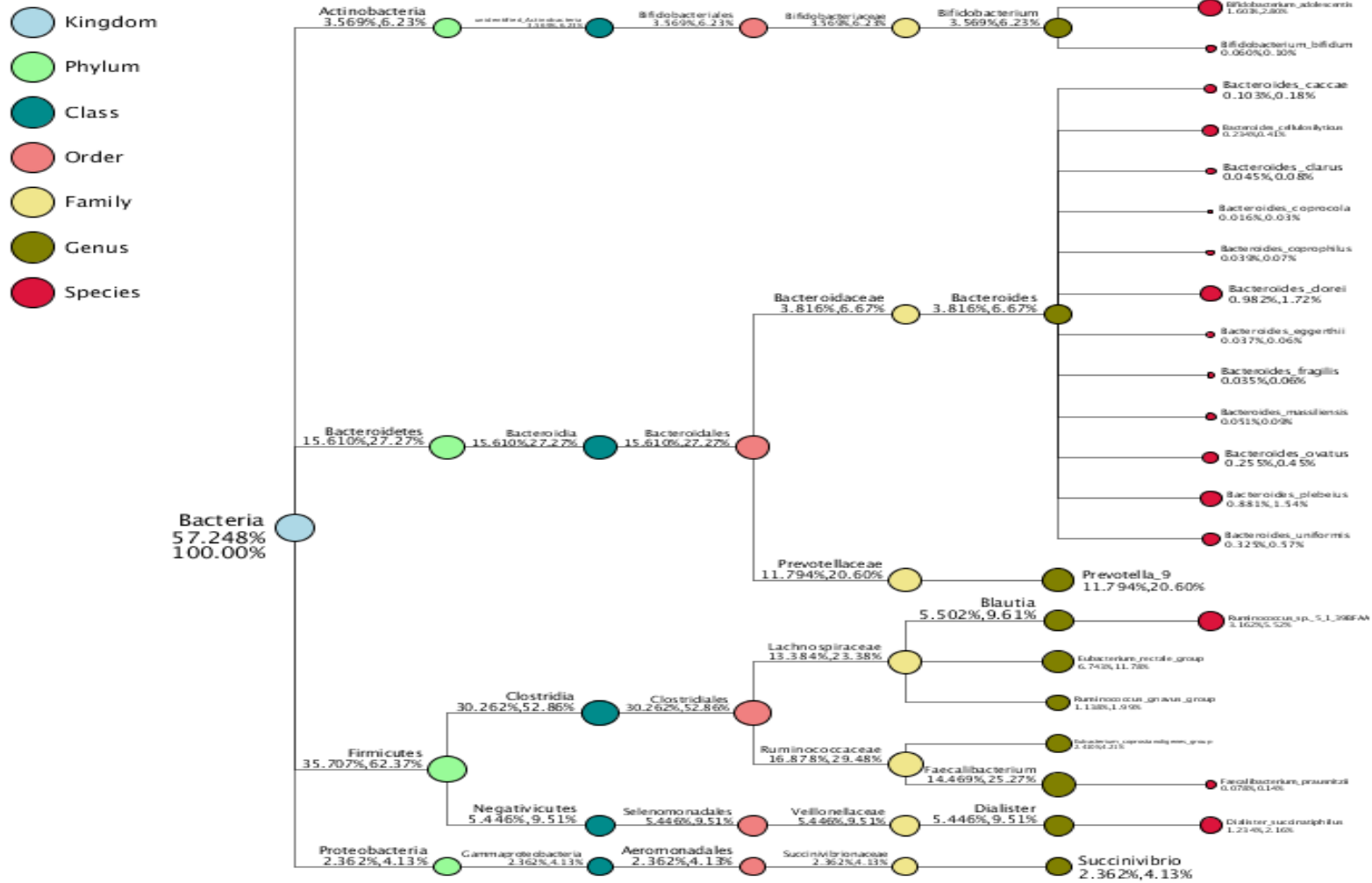
Gündüz vardiyasındaki bireylerin bağırsak mikrobiyotalarındaki filumların göreceli bollukları Firmicutes (%58,10), Bacteroidetes (%34,08), Proteobacteria (%5,18) ve Actinobacteria (%2,64) olarak saptanmıştır. Sınıflarda sırasıyla Clostridia (%51,88), Bacteroidia (%34,08), Negativicutes (%6,22), Gammaproteobacteria (%5,1) ve tanımlanamayan Actinobacteria (%1,86) göreceli olarak bolluğa sahiptir. Firmicutes filumu içerisinde de Clostridia göreceli olarak en yüksek bolluğa sahip sınıftır. Bireylerin gündüz vardiyasındayken Firmicutes:Bacteroidetes göreceli bolluklarının oranı ise 1,7 olarak belirlenmiştir.

Takım içerisinde göreceli olarak en yüksek bolluğa sırasıyla Clostridiales (%51,88), Bacteroidales (34,08), Selemonadales (%6,22), Aeromonadales (%5,18) ve Bifidobacteriales (%2,64) takip etmiştir. Diğer taraftan *Ruminococcaceae* (%33,99) aile içerisinde göreceli olarak en yüksek bolluktayken bunu *Prevotellaceae* (%24,42), *Lachnospiraceae* (%17,88), *Bacteroidaceae* (%9,66), *Veillonellaceae* (%6,22), *Succinivibrionaceae* (%5,18) ve *Bifidobacteriaceae* (%2,64) takip etmiştir.

Faecalibacterium cinsler arasında göreceli en yüksek bolluğa sahiptir (%31,05). Göreceli bolluk sıralamasına göre diğer cinsler *Prevotella* 9 (%24,42); *Eubacterium rectale group* (%11,97); *Bacteroides* (%9,66); *Dialister* (%6,22); *Succinivibrio* (%5,18); *Blautia* (%4,56); *Eubacterium coprostanoligenes group* (%1,04); *Bifidobacterium* (%2,64) ve *Ruminococcus gnavus group* (%1,36) olarak belirlenmiştir.

Gündüz vardiyasında göreceli bolluklarına göre türler değerlendirildiğinde sırasıyla *Bacteroides dorei* (%2,83); *Ruminococcus* sp 5 1 39BFAA (%2,59); *Dialister succinatiphilus* (%1,61); *Bifidobacterium adolescentis* (%1,16); *Bacteroides pleibus* (%1,12); *Bacteroides ovatus* (%0,99); *Bacteroides uniformis* (%0,81); *Bacteroides cellulosilyticus* (%0,62); *Bacteroides massiliensis* (%0,23) ve *Faecalibacterium prausnitzii* (%0,17) olduğu saptanmıştır.

Şekil 4.6'da gece vardiyasındaki bireylerin (Grup 2) bağırsak mikrobiyotalarını değerlendiren ve taksonomik basamaklarda yer alan ilgili taksonların birbirlerine göreceli olarak bolluklarını gösteren OTU taksonomik ağacı yer almaktadır.



Şekil 4. 6. Bireylerin gece vardiyasında bağırsak mikrobiyotalarındaki farklı takson basamaklarına göre göreceli bolluklarının gösterildiği taksonomik OTU ağacı

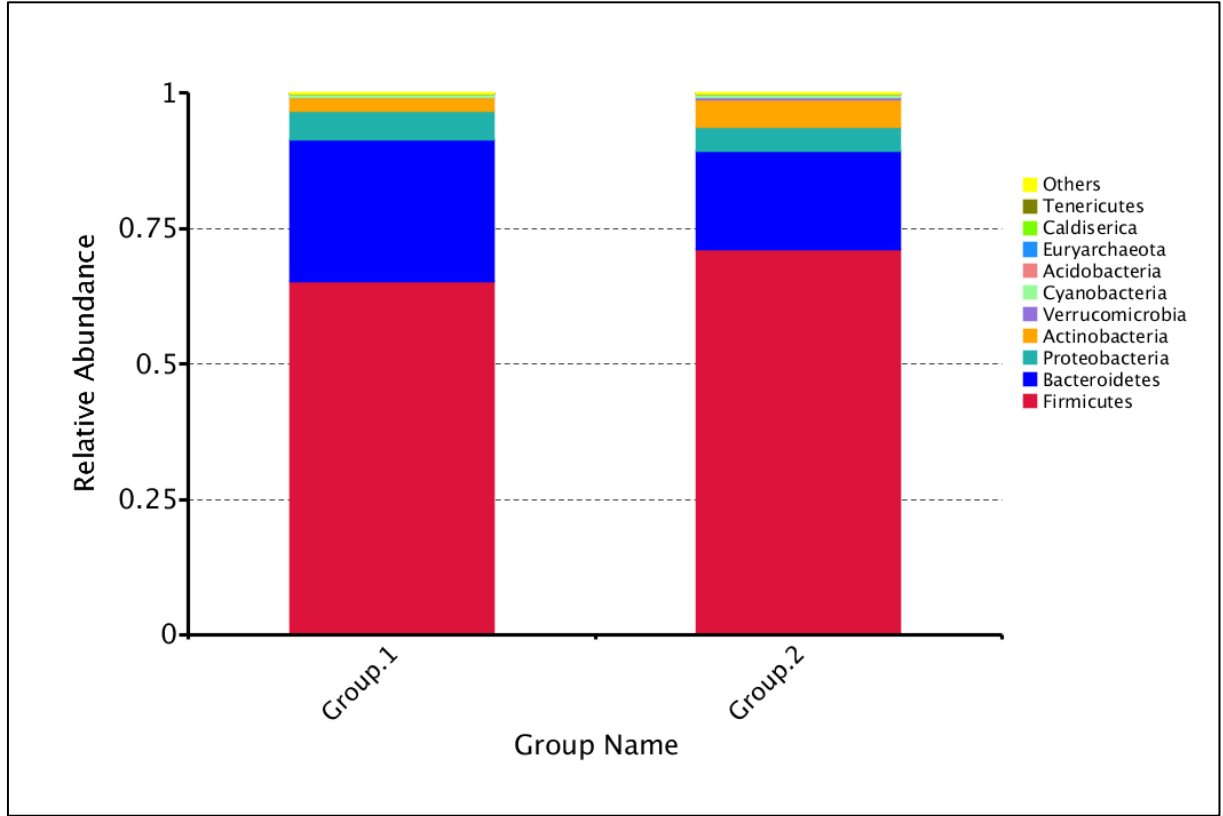
Bireyler gece vardiyasındayken bağırsak mikrobiyotalarında ilk sırada gelen filum %62,37 oranıyla Firmicutes iken bunu sırasıyla Bacteroidetes (%27,27), Actinobacteria (%6,23) ve Proteobacteria (%4,13) takip etmiştir. Bağırsak mikrobiyotasını oluşturan sınıfların göreceli bolluklarına bakıldığında ise sırasıyla Clostridia (%52,86), Bacteroidia (%27,27), Negativicutes (%9,51), tanımlanamayan Actinobacteria (%6,23) ve Gammaproteobacteria (%4,13) olarak tespit edilmiştir. Bu sınıflardan Clostridia'nın tamamını Clostridiales oluştururken; Selenomonadales Negativicutes'in; Bifidobacteriales Actinobacteria'nın tamamını ve Aeromonadales Gammaproteobacteria'nın tamamını oluşturan takımlar olarak tespit edilmiştir. Bireylerin gece vardiyasındayken Firmicutes:Bacteroidetes göreceli bolluklarının oranı ise 2,3 olarak belirlenmiştir.

Göreceli bolluk sıralamasına göre ilk sırada gelen Clostridiales'e bakıldığında bu takımı oluşturan ailelerin %16,878'ü *Ruminococcaceae* ve %13,384'i *Lachnospiraceae* olarak belirlenmiştir. Göreceli bolluk sıralamasına göre ikinci sırada yer alan Bacteroidales takımına ait ailelere bakıldığında ise %11,794'ü *Prevotellaceae* iken *Prevotella*'nın bütün bağırsak mikrobiyotası içinde de göreceli olarak *Ruminococcaceae* (%29,48) ve *Lachnospiraceae*'den (%23,38) sonra en bol bulunan üçüncü aile olduğu tespit edilmiştir (%20,60). Bacteroidales takımına ait ailelerden ikincisi ise %3,816 oranıyla *Bacteroidaceae* olarak saptanmıştır. Veillonellaceae'nin bütün mikrobiyota içindeki oranı %5,446, *Bifidobacteriaceae*'nin %3,569 ve *Succinivibrionaceae*'nin ise %2,362 olarak bulunmuştur.

Bireyler gece vardiyasındayken bağırsak mikrobiyotalarında göreceli olarak en bol bulunan cins *Faecalibacterium* (%25,27) iken bunu sırasıyla *Prevotella* 9 (%20,60), *Eubacterium rectale group* (%11,78), *Blautia* (%9,61), *Dialister* (%9,51), *Bacteroides* (%6,67), *Bifidobacterium* (%6,23), *Eubacterium coprostanoligenes group* (%4,21), *Succinivibrio* (%4,13) ve *Ruminococcus gnavus group* (%1,99) takip etmiştir.

Gece vardiyasında en bol görülen *Faecalibacterium* cinsinde göreceli olarak en bol görünen türün *Faecalibacterium prausnitzii* olduğu tespit edilmiştir. Türler incelendiğinde göreceli bolluk sırasıyla *Ruminococcus* sp 5 1 39BFAA (%5,52), *Bifidobacterium adolescentis* (%2,80), *Dialister succinatiphilus* (%2,16), *Bacteroides dorei* (%1,72), *Bacteroides plebeius* (%1,54) ve *Bacteroides uniformis*'in (%0,57) bulunduğu saptanmıştır.

Bireylerin vardiyalara göre bağırsak mikrobiyotası göreceli bolluğundaki değişimler en bol bulunan 10 OTU'ya göre hesaplanarak filum düzeyinde Şekil 4.7'de gösterilmiştir.

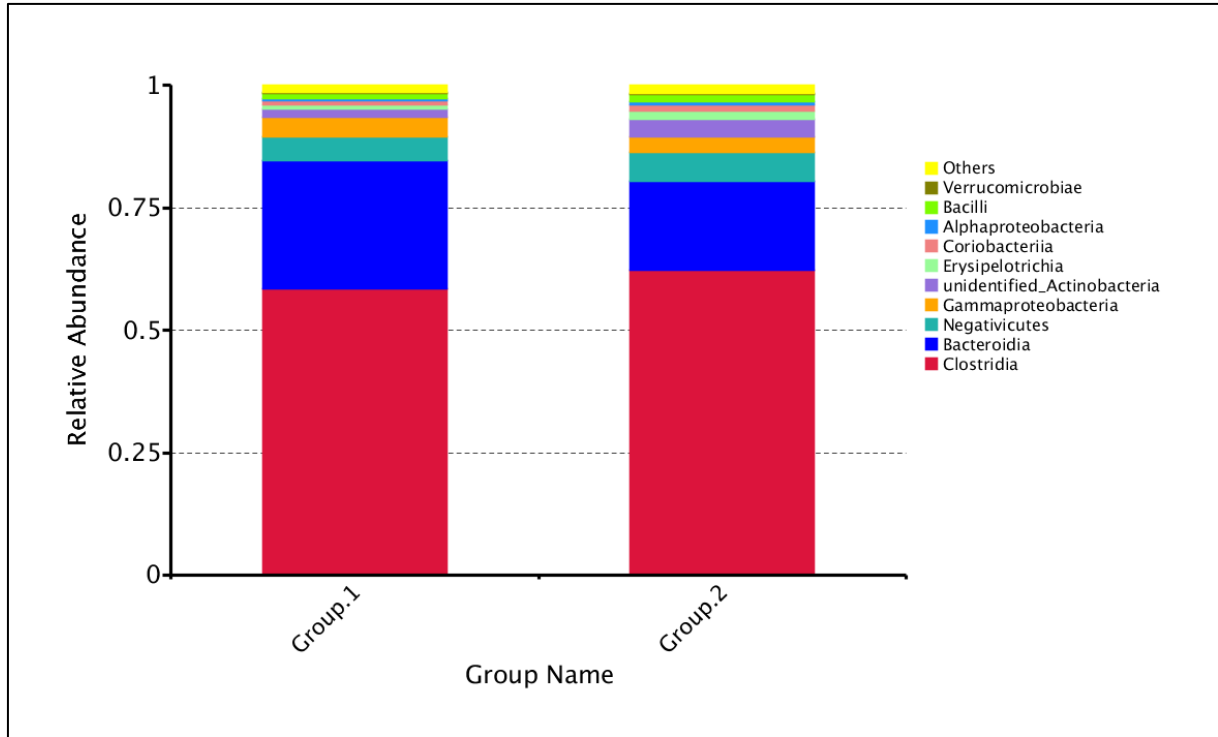


Şekil 4. 7. Bireylerin vardiyalara göre filum düzeyinde göreceli bolluk değişimleri

(Group 1 = Gündüz vardiyası; Group 2 = Gece vardiyası; * Şekilde "Other" olarak kategorize edilen filum en bol bulunan 10 OTU'nun dışında kalan OTU'ların ait olduğu filumları ifade etmektedir.)

Şekil 4.7'de bireyler gece vardiyasındayken Bacteroidetes göreceli bolluğunun azaldığı; buna karşın Actinobacteria ve Firmicutes göreceli bolluğunun ise gece vardiyasında arttığı gösterilmiştir.

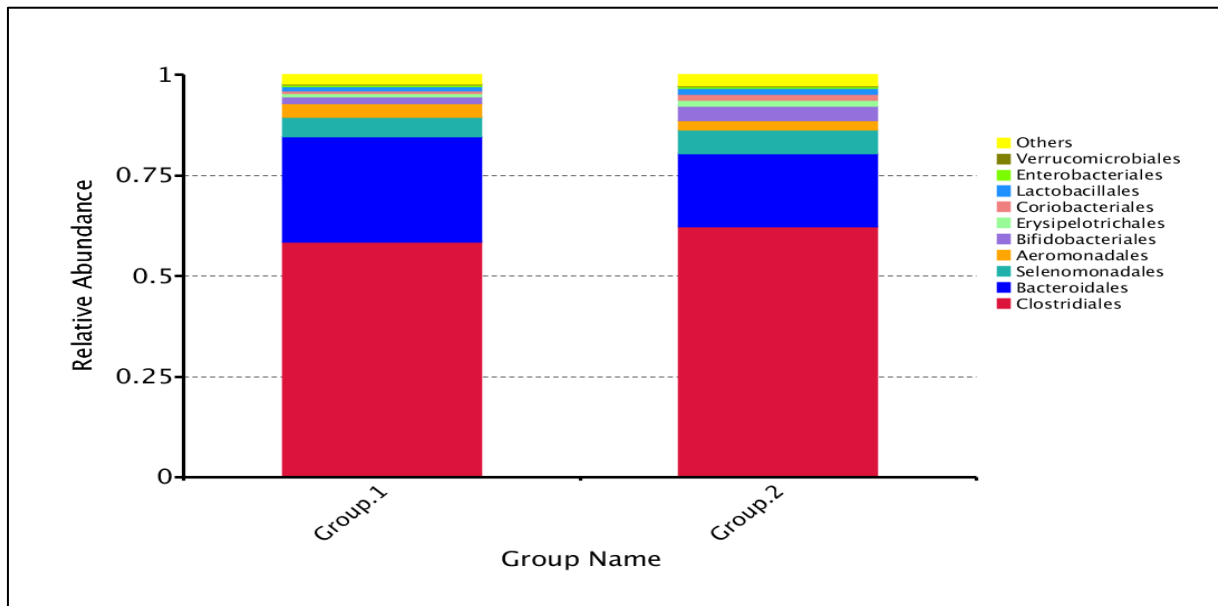
Şekil 4.8'de bireylerin vardiyalara göre sınıf düzeyinde göreceli bolluk değişimleri gösterilmiştir. Şekilde gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde bireylerde Clostridia, Negativicutes, tanımlanamayan Actinobacteria, Erysipelotrichia, Coriobacteriia, Verrucomicrobiae ve Bacilli sınıflarının göreceli bolluklarında artış olduğu görülürken Bacteroidia ve Gammaproteobacteria sınıflarının göreceli bolluklarında azalma olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4. 8. Bireylerin vardiyalara göre sınıf düzeyinde göreceli bolluk değişimleri

(Group 1 = Gündüz vardiyası; Group 2 = Gece vardiyası; * Şekilde "Other" olarak kategorize edilen filum en bol bulunan 10 OTU'nun dışında kalan OTU'ların ait olduğu filumları ifade etmektedir.)

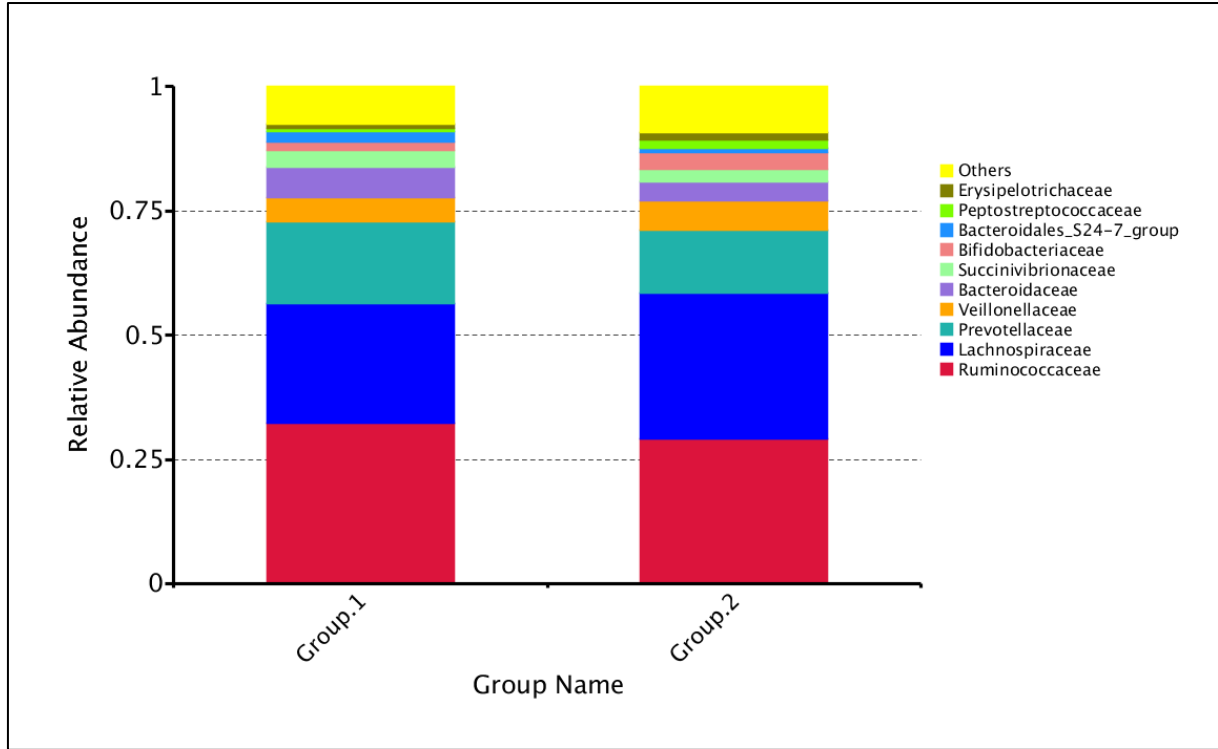
Bireylerin vardiyalara göre takım düzeyinde görülen göreceli bolluk değişimleri Şekil 4.9'da gösterilmiştir.



Şekil 4. 9. Bireylerin vardiyalara göre takım düzeyinde göreceli bolluk değişimleri

Bireyler gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiğinde Clostridiales, Selenomonadales, Bifidobacteriales, Coriobacteriales ve Erysipelotrichales'te artış olduğu; Bacteroidales ve Aeromonadales'te azalma olduğu gösterilmiştir.

Bireylerin vardiyalarına göre aile düzeyinde görülen göreceli bolluk değişimleri Şekil 4.10'da gösterilmiştir.



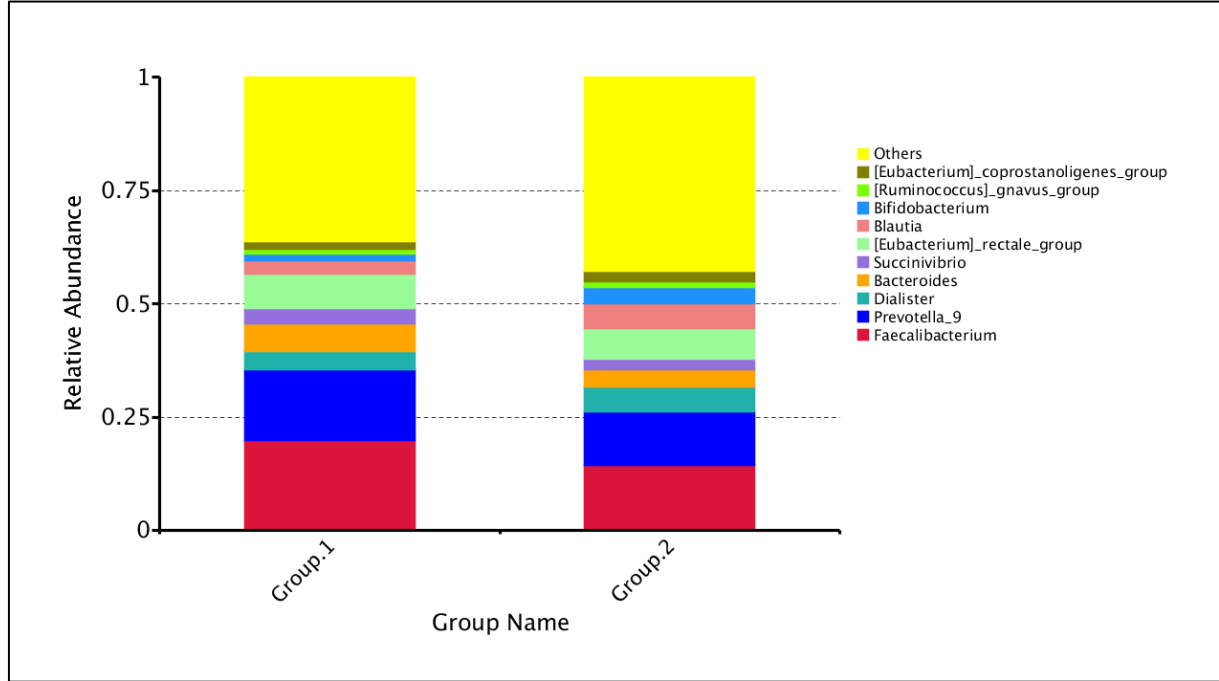
Şekil 4. 10. Bireylerin vardiyalarına göre aile düzeyinde göreceli bolluk değişimleri

(Group 1 = Gündüz vardiyası; Group 2 = Gece vardiyası; * Şekilde "Other" olarak kategorize edilen filum en bol bulunan 10 OTU'nun dışında kalan OTU'ların ait olduğu filumları ifade etmektedir.)

Bireyler gündüz vardiyasında iken *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae*, *Ruminococcaceae*, *Succinivibrionaceae* ve *Bacteroidales S24-7 group* göreceli bolluklarının arttığı görülürken; gece vardiyasında ise *Lachnospiraceae*, *Veillonellaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Peptostreptococcaceae* ve *Erysipelotrichaceae* göreceli bolluklarının arttığı gösterilmiştir.

Bireylerin vardiyalarına göre cins düzeyinde göreceli bolluk değişimleri Şekil 4.11'de gösterilmiştir.

Bireyler gündüz vardiyasında *Faecalibacterium*, *Prevotella* 9, *Bacteroides*, *Succinivibrio* ve *Eubacterium rectale* group cinslerinin arttığı görülürken gece vardiyasında ise *Dialister*, *Blautia*, *Bifidobacterium* ve *Eubacterium coprostanoligenes* group artmıştır.



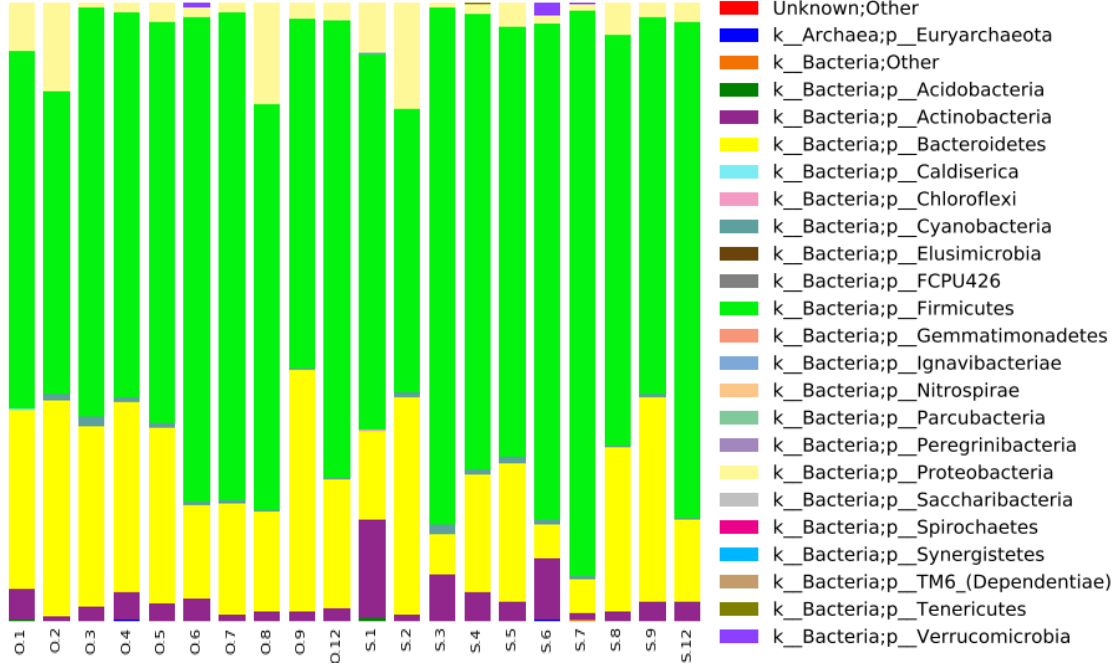
Şekil 4. 11. Bireylerin vardiyalarına göre cins düzeyinde göreceli bolluk değişimleri

(Group 1 = Gündüz vardiyası; Group 2 = Gece vardiyası; * Şekilde “Other” olarak kategorize edilen filum en bol bulunan 10 OTU’nun dışında kalan OTU’ların ait olduğu filumları ifade etmektedir.)

Bireylerin vardiyalarına göre bütün OTU’lar dahil edilerek filum düzeyindeki göreceli bolluk değişimleri Şekil 4.12’de şematize edilmiştir. Filum düzeyinde görülen göreceli bolluk değişimlerine bakıldığında Actinobacteria’nın ve Firmicutes’in gece vardiyasında artış gösterdiği, Proteobacteria ve Bacteroidetes’in ise gece vardiyasında bolluklarının göreceli olarak azaldığı gösterilmiştir.

Bireyin gündüz vardiyasındaki ve gece vardiyasındaki göreceli bolluk değişimleri karşılaştırıldığında her bireyde Actinobacteria göreceli bolluğunun gece vardiyasında artış gösterdiği bulunmuştur. Bu durumun tersine, bireyler gece vardiyasında geçtiğinde Bacteroidetes göreceli bolluğunun ise pek çok bireyde azaldığı gösterilmiştir (8 ve 9 kodlu bireyler hariç). Aynı şekilde Proteobacteria’nın gece vardiyasına geçildiğinde gündüz vardiyasına göre göreceli bolluğunda azalma olduğu tespit edilmiştir. Cyanobacteri’nın ise

bireyler gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiklerinde göreceli bolluklarının arttığı bulunmuştur.

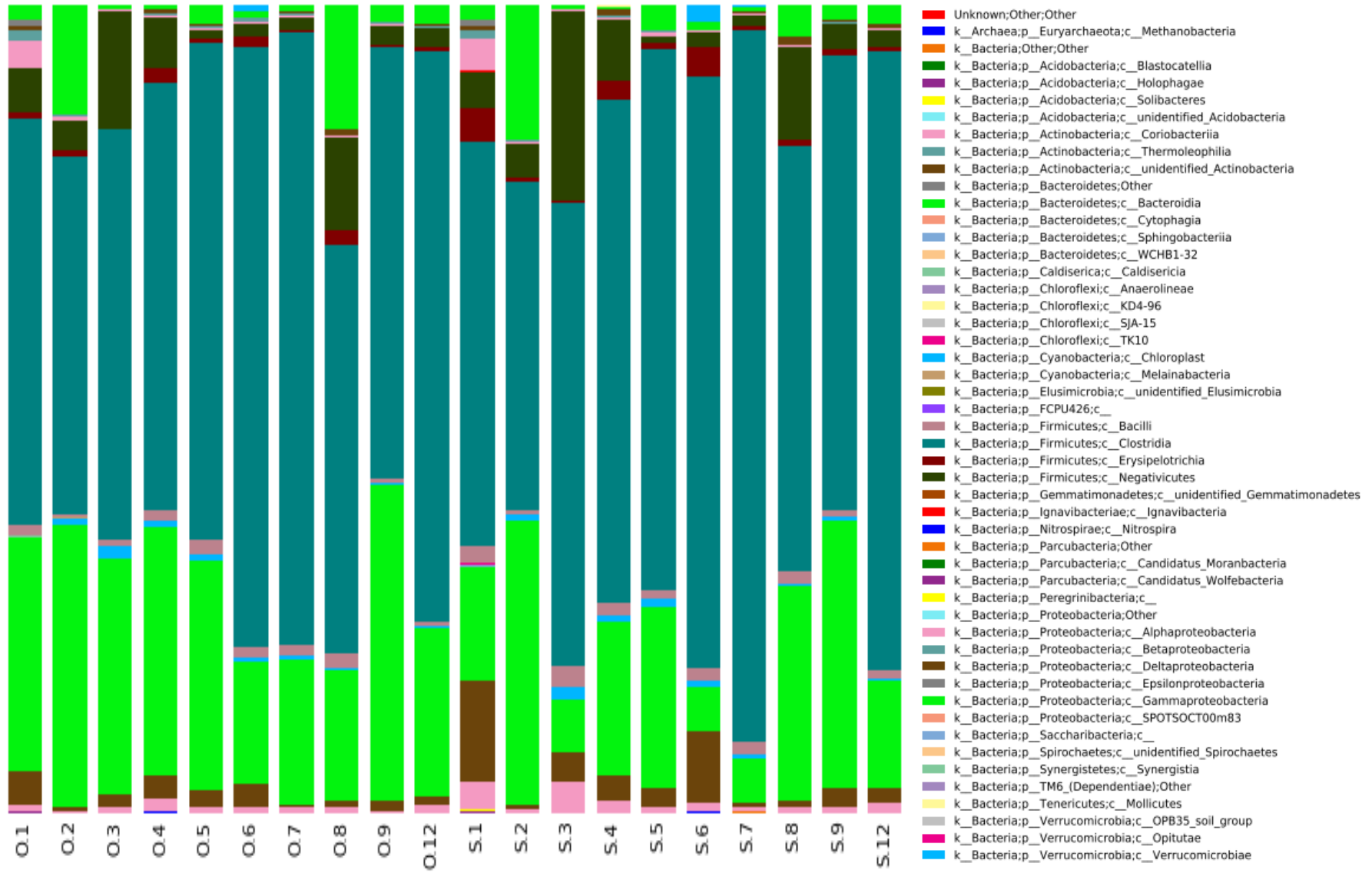


Şekil 4. 12. Bireylerin vardiyalarına göre filum düzeyinde göreceli bolluk değişimleri

Bireylerin gündüz ve gece vardiyalarındaki bağırsak mikrobiyotalarındaki sınıf düzeyinde göreceli bolluk değişimleri Şekil 4.13'te gösterilmiştir.

Her bireyde (8 kodlu birey hariç) gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiğinde Bacteroidia'nın göreceli bolluğunun azaldığı gösterilmiştir. Bu durumun tersine, tanımlanamayan Actinobacteria'nın ise bireyler gündüz vardiyasından geceye geçtiklerinde göreceli olarak bolluğunun arttığı gösterilmiştir.

Benzer şekilde, bir diğer sınıf olan Coriobacteria'nın da bütün bireylerde gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiklerinde göreceli bolluğunun artış gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca Cyanobacteria filumuna ait Chloroplast sınıfının da aynı şekilde her bireyde gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiğinde göreceli bolluk artışı gösterdiği saptanmıştır.



Şekil 4. 13. Bireylerin gündüz ve gece vardiyalarındaki sınıf düzeyinde göreceli mikrobiyota bollukları

Bireylerin bağırsak mikrobiyotalarında görülen göreceli değişimler filum düzeyinde pasta grafiği şeklinde Şekil 4.14'te gösterilmiştir. Birey 1'de gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde Firmicutes'in arttığı (sırasıyla %57,70 ve %60,80), Bacteroidetes'in ise azaldığı (sırasıyla %29,00 ve %14,15) belirlenmiştir. Diğer taraftan Proteobacteria ve Actinobacteria'nın gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiğinde göreceli bolluğunun arttığı gösterilmiştir. Acidobacteria'nın göreceli bolluğunun ise vardiyalar arasında göreceli bolluğunda bir değişim olmadığı gösterilmiştir.

Şekil 4.14'te birey 2'ye bakıldığında ise gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde Firmicutes ve Bacteroidetes'in göreceli bolluğunda önemli bir değişim olmazken, Proteobacteria'nın göreceli bolluğunda geçildiğinde bir artış olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %14,23 ve %17,20).

Birey 3'e bakıldığında ise göreceli bolluk karşılaştırmasında vurgulanması gereken en önemli artış Actinobacteria'da olmuştur. Birey gündüz vardiyasında iken Actinobacteria bolluğu %2,43 iken gece vardiyasına geçildiğinde bu oran %7,62'ye çıkmıştır. Ayrıca Firmicutes'in gündüz vardiyasındayken %66,06 olan göreceli bolluğu gece vardiyasına geçildiğinde %83,01'e çıkmıştır.

Birey 4'de bakıldığında ise Bacteroidetes göreceli bolluğunda gece vardiyasına geçildiğinde bir azalma olduğu gösterilirken Firmicutes'in %62,20'den %73,63'e çıktığı; Bacteroidetes'in ise %30,83'ten %18,97'ye düştüğü belirlenmiştir. Cyanobacteria'nın ise gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde %0,75'ten %0,89'a çıktığı bulunmuştur.

Birey 5'e bakıldığında Cyanobacteria'nın göreceli bolluğunda gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde bir artış olduğu gösterilirken benzer şekilde Actinobacteria'nın da artış göstererek %2,84'ten %3,00'a çıktığı saptanmıştır. Diğer bireyler ile benzer şekilde birey gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiğinde Bacteroidetes'in göreceli bolluğunda bir azalma olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %28,33 ve %22,52).

Birey 6'ya bakıldığında gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde diğer bireylerden farklı olarak Verrucomicrobia filumunun göreceli bolluğunda bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu bireyde diğer bireylere benzer şekilde gündüz vardiyasından gece

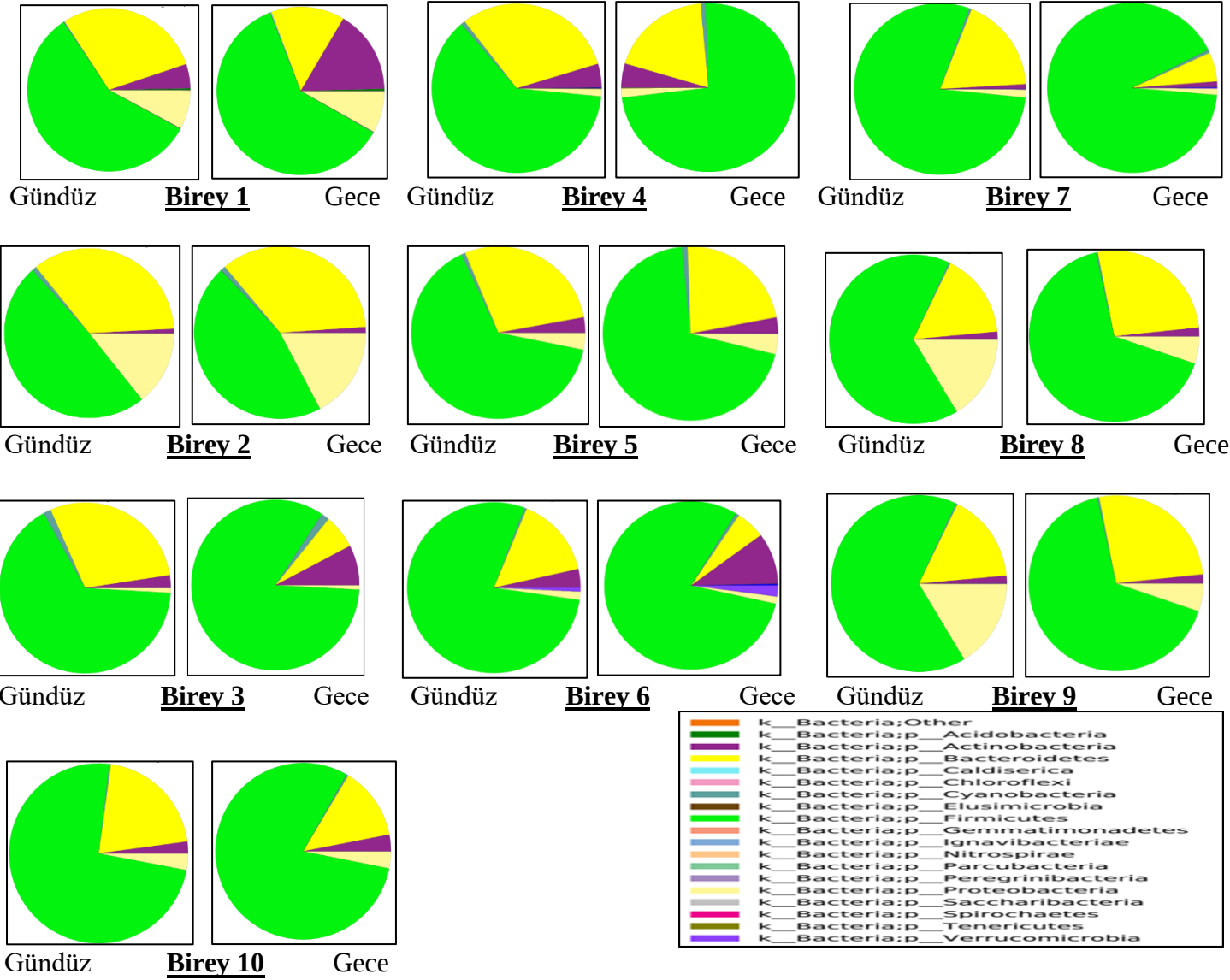
vardiyasına geçildiğinde Actinobacteria filumunda bir artış olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %3,52 ve %9,83). Aynı şekilde Firmicutes filumunda da gündüzden geceye geçildiğinde göreceli bolluğunda bir artış olduğu bulunmuştur. Ayrıca yine diğer bireyler ile benzer olarak gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde Bacteroidetes filumunun göreceli bolluğunda bir azalma olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %15,28 ve %5,54).

Birey 7 gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiğinde bağırsak mikrobiyotasının göreceli bolluğunda görülen değişimler diğer bireyler ile benzerdir. Birey 7, gündüz vardiyasından geceye geçtiğinde Bacteroidetes'te azalma tespit edilirken (sırasıyla %18,12 ve %5,56), Actinobacteri'nın göreceli bolluğunun ise gündüz vardiyasından gece vardiyasına (sırasıyla %0,87 ve %1,26) geçtiğinde artış olduğu gösterilmiştir. Gündüzden geceye geçildiğinde Firmicutes %78,91'den %91,3'e çıkarken Cyanobacteria da aynı şekilde gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde artış göstererek %0,46'dan %0,59'a çıkmıştır.

Birey 8'in gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiğinde bağırsak mikrobiyotası göreceli bolluk değişimlerine bakıldığında ise diğer bireylerden farklı olarak Bacteroidetes filumunda artış olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla %16,32 ve %26,47). Firmicutes'in göreceli bolluğu ise %65,55'ten %66,39' çıkmıştır. Proteibacteria gündüzden geceye geçildiğinde azalma gösterirken (sırasıyla %16,31 ve %5,14); Actinobacteria ise bunun tersine artış göstermiştir (sırasıyla %1,43 ve %1,64).

Birey 9'un bağırsak mikrobiyotasında görülen göreceli bolluk değişimlerinin gündüz vardiyasından gece vardiyasından geçildiğinde diğer bireylerle benzer şekilde olduğu gösterilmiştir. Birey 9 geceye geçtiğinde Bacteroidetes oranı azalırken, Firmicutes, Cyanobacteri ve Actinobacteria göreceli bolluklarının ise artış gösterdiği tespit edilmiştir.

Birey 10'a bakıldığında da diğer bireyler ile benzer şekilde gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde Bacteroidetes oranı azalırken, Firmicutes, Actinobacteria ve Cyanobacteria oranlarının ise arttığı bulunmuştur.



Şekil 4. 14. Bireylerin gündüz ve gece vardiyalarındaki filum düzeyinde göreceli mikrobiyota bolluğu değişimleri

Bireylerin vardiyalarına göre sınıf düzeyinde göreceli bolluk değişimleri Şekil 4.15'te gösterilmiştir. Birey 1'de Bacteroidia'nın gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde %28,87'den %14,06'ya düştüğü tespit edilmiştir. Birey gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiğinde Actinobacteria %4,02'den %12,47'ye çıkarken; Erysipelotrichia da aynı şekilde %0,76'dan %4,28'e çıkmıştır. Diğer taraftan Firmicutes filumuna ait sınıflardan Negativicutes'in göreceli bolluğu gündüzden geceye geçildiğinde azalırken Bacilli'nin göreceli bolluğu ise gündüzden geceye geçildiğinde göreceli olarak artış göstermiştir.

Birey 2'ye bakıldığında Clostridia'nın ve Clostridia ile aynı filuma ait Negativicutes'in gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde göreceli bollukları artarken; Cyanobacteria filumuna ait olan Chloroplast'ında aynı şekilde artış gösterdiği tespit edilmiştir. Buna benzer olarak Actinobacteri'nin da gündüzden geceye geçildiğinde artış gösterdiği bulunmuştur.

Şekil 4.15'te birey 3'e bakıldığında Clostridia'nın gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde artış göstererek %50,71'den %57,26'ya çıktığı tespit edilmiştir. Aynı filuma ait olan Negativicutes'in (sırasıyla %14,36 ve %23,27) ve tanımlanamayan Actinobacteria'nın da artış gösterdiği bulunmuştur (sırasıyla %1.70 ve %3.76). Bacteroidia'nın ise bu sınıfların tersine gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde %29.18'den %6,48'e düştüğü bulunmuştur. Bacilli %0,80'den %2,62'ye ve Chloroplast %1,40'tan %1,54'e çıkmıştır.

Birey 4 gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiğinde Bacteroidetes göreceli bolluğunda bir düşüş olduğu belirlenmiştir (sırasıyla %30,83 ve %18,97). Actinobacteria filumuna ait olan Coriobacteriia sınıfında ise gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde %1,56'dan %1,63 oranına değişen bir artış olduğu bulunmuştur. Chloroplast sınıfında da bir artış olduğu saptanmıştır.

Birey 5 gündüzden geceye geçtiğinde de bağırsak mikrobiyotasının göreceli bolluğunda diğer bireylerle benzer değişimler olduğu tespit edilmiştir. Bacteroidia gündüzdeyken %28,33 oranındayken birey gece vardiyasına geçtiğinde %22,52'ye düşmüştür. Bunun tersine tanımlanamayan Actinobacteria ve Chloroplast'ın ise gündüzden geceye geçildiğinde artış gösterdiği tespit edilmiştir.

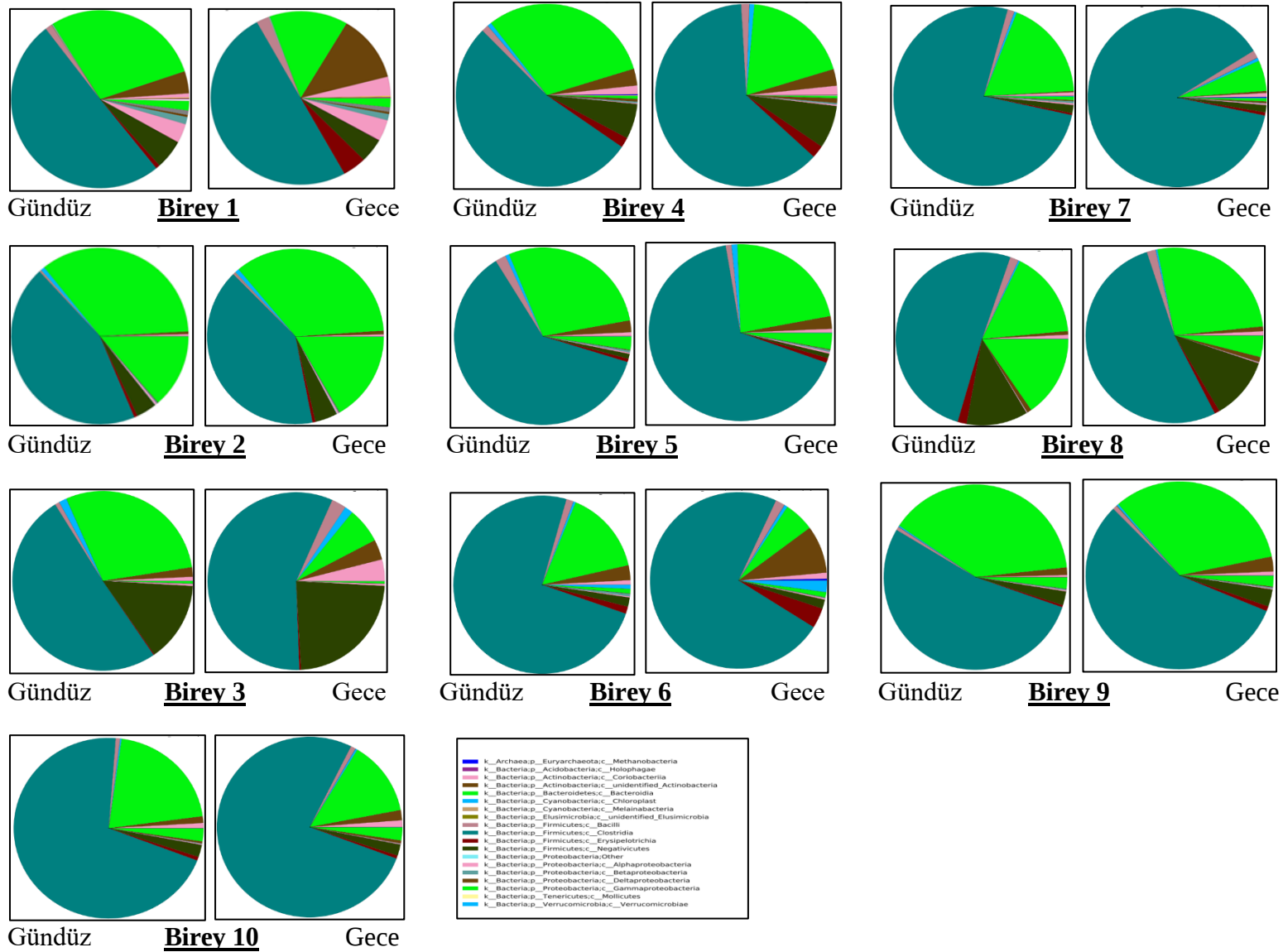
Birey 6'nın Bacteroidia oranı gündüz vardiyasındayken %15,28 iken gece vardiyasına geçtiğinde ise %5,54 olarak tespit edilmiştir. Tanımlanamayan Actinobacteria oranının gündüz vardiyasındayken %2,71 olduğu bulunurken bu oranın gece vardiyasına geçildiğinde %8.75'e çıktığı gösterilmiştir. Actinobacteria filumunun bir diğer alt sınıfı olan Coriobacteriia'da da artış olduğu bulunmuştur (sırasıyla %0,81 ve %1,08). Diğer bireylerle benzer olarak Chloroplast'ın da gündüzden gece vardiyasına geçildiğinde artış gösterdiği saptanmıştır.

Birey 7'de gündüzden gece vardiyasına geçildiğinde Bacteroidia %18,11'den %5,56'ya düşmüştür. Actinobacteria filumunun sınıfları olan tanımlanamayan Actinobacteria ve Coriobacteriia'nın ise gece vardiyasına geçildiğinde bolluğunun arttığı tespit edilmiştir. Chloroplast'ın göreceli bolluk oranı gündüz vardiyasında %0,44 iken birey gece vardiyasına geçtiğinde bu oranın %0.57'ye çıktığı gösterilmiştir.

Birey 8'e bakıldığında ise diğer bireylerden farklı olarak Bacteroidia göreceli bolluğunun birey gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiğinde arttığı, tanımlanamayan Actinobacteria ve Coriobacteriia'nın artış gösterdiği bulunmuştur.

Birey 9 gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiğinde Bacteroidia'da azalma, Coriobacteriia ve tanımlanamayan Actinobacteria ile Chloroplast'ta artış olduğu gösterilmiştir.

Birey 10 gece vardiyasına geçtiğinde Bacteroidia göreceli bolluğu azalırken (sırasıyla %20,68 ve %13,36); tanımlanamayan Actinobacteria (sırasıyla %1,20 ve %1,82), Coriobacteri (sırasıyla %0,91 ve %1,21) ve Chloroplast'ta artış olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4. 15. Bireylerin gündüz ve gece vardiyalarındaki sınıf düzeyinde göreceli mikrobiyota bolluğu değişimleri

Bireylerin vardiyalarına göre takım düzeyinde göreceli bolluk değişimleri Şekil 4.16'da gösterilmiştir. Birey 1'e bakıldığında gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiğinde Bacteroidales'in göreceli bolluğunun %28,87'den %14,06'ya düştüğü bulunmuştur. Bifidobacteriales'in, Erysipelotrichales'in ve Coriobacteriales'in artış gösterdiği bulunmuştur. Clostridiales takımında ise bir değişim olmadığı gösterilmiştir.

Birey 2 gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiğinde Aeromonadales göreceli bolluğunun %13,26'dan %16,32'ye ve Selenomonadales'in %3,73'ten %4,07'ye çıktığı bulunmuştur. Bireyin Clostridiales göreceli bolluğu gündüzden gece vardiyasına geçtiğinde %44,47'den %40,68'e düşmüştür. Tanımlanamayan Chloroplast, Bifidobacteriales, Coriobacteriales düzeylerinin geceye geçildiğinde artış gösterdiği bulunmuştur.

Birey 3 gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiğinde Clostridiales (sırasıyla %50,71 ve %57,26); Coriobacteria (sırasıyla %0,73 ve %3,95); Bifidobacteriales (sırasıyla %1,69 ve %3,62) ve Selenomonadales (sırasıyla %14,36 ve %23,27) göreceli bolluklarının arttığı bulunmuştur. Bacteroidales'in ise %29,18'den %6,48'e düştüğü bulunmuştur.

Birey 4'e bakıldığında da diğer bireylerle benzer değişimlerin olduğu, Clostridiales göreceli bolluğunun gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde %52,94'ten %62,32'ye çıktığı; Bacteroidales oranının ise %30,83'ten %18,97'ye düştüğü bulunmuştur. Selenomonadales, Coriobacteriales ve tanımlanamayan Chloroplast düzeylerinin de gündüz vardiyasından geceye geçildiğinde artış gösterdiği bulunmuştur.

Birey 5'e bakıldığında Clostridiales ve Bacteroidales gündüz vardiyasında sırasıyla %61,41 ve %28,33 iken geceye geçildiğinde bu oranların sırasıyla %66,87 ve %22,52 olduğu bulunmuştur. Bu bireyde ayrıca gündüzden geceye geçildiğinde Bifidobacteriales, tanımlanamayan Chloroplast, Coriobacteriales ve Enterobacteriales düzeylerinde artış görülmüştür.

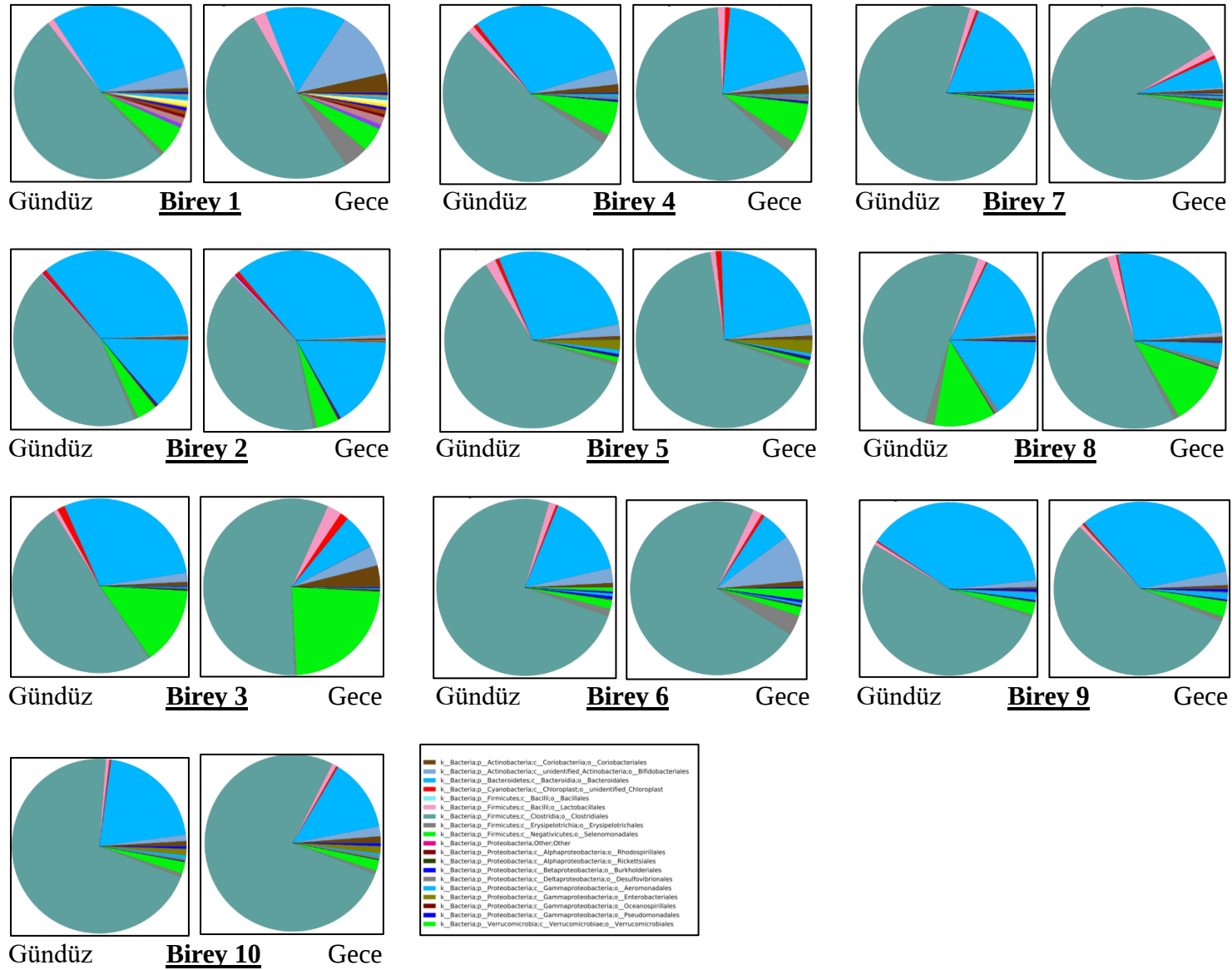
Birey 6'da Clostridiales oranında bir değişiklik göstermezken Bacteroidales oranı gündüzden gece vardiyasına geçildiğinde %15,28'den %5,54'e düşmüştür. Bifidobacteriales ise gündüz vardiyasındayken %2,71 iken geceye geçildiğinde %8,74'e çıkmıştır. Erysipelotrichales göreceli bolluğu gündüzde %1,30 iken gecede %3,69 olarak değişmiştir.

Birey 7'nin Clostridiales göreceli bolluğu gündüzden geceye geçildiğinde %75,87'den %87,99'a çıkarken Bacteroidales oranı ise %18,11'den %5,56'ya düşmüştür. Ayrıca diğer bireylerle benzer şekilde Coriobacteriales, Erysipelotrichales ve tanımlanamayan Chloroplast göreceli bolluklarda gece vardiyasına geçildiğinde artmıştır.

Birey 8'de ise diğer bireylerden farklı olarak Bacteroidales göreceli bolluğunun gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde artış olduğu bulunmuştur (sırasıyla %16,32 ve %26,47). Diğer bireyler ile benzer olarak ise Coriobacteriales, tanımlanamayan Chloroplast ve Bifidobacteriales düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir.

Birey 9'da Clostridiales, Selenomonadales, Bifidobacteriales, Coriobacteriales, tanımlanamayan Chloroplast ve Erysipelotrichales bolluklarında artış görülürken Bacteroidales bolluğunun ise azaldığı bulunmuştur.

Son olarak Birey 10'da da benzer olarak gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde Clostridiales, Selenomonadales, Bifidobacteriales, tanımlanamayan Chloroplast ve Coriobacteriales bolluklarında artış görülürken Bacteroidales bolluğunun ise göreceli olarak azaldığı gösterilmiştir.



Şekil 4. 16. Bireylerin gündüz ve gece vardiyalarındaki takım düzeyinde göreceli mikrobiyota bolluğu değişimleri

Bireylerin bağırsak mikrobiyotalarında aile düzeyinde vardiyalara göre göreceli bolluk değişimleri Şekil 4.17’de gösterilmiştir.

Birey 1’e bakıldığında *Prevotellaceae*, *Ruminococcaceae* ve *Bacteroidaceae* göreceli bolluklarının gündüz vardiyasından geceye geçildiğinde azaldığı tespit edilirken, bunun aksine *Lachnospiraceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Erysipelotrichaceae* ve *Coriobacteriaceae* bolluklarının ise gece vardiyasında artış gösterdiği bulunmuştur.

Birey 2’de *Succinivibrionaceae*, *Ruminococcaceae* ve *Bacteroidaceae* göreceli bolluklarının gündüz vardiyasından geceye geçildiğinde azaldığı tespit edilirken, *Bifidobacteriaceae*, *Veillonellaceae*, tanımlanamayan *Chloroplast*, *Peptostreptococcaceae* ve *Coriobacteriaceae* bolluklarının ise gece vardiyasında artış gösterdiği bulunmuştur.

Birey 3’te *Prevotellaceae* ve *Bacteroidaceae* göreceli bolluklarının gündüz vardiyasından geceye geçildiğinde azaldığı tespit edilirken, *Lachnospiraceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Veillonellaceae*, *Coriobacteriaceae*, tanımlanamayan *Chloroplast*, *Streptococcaceae* ve *Peptostreptococcaceae* bolluklarının ise gece vardiyasında artış gösterdiği bulunmuştur.

Birey 4’te *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae* ve *Bacteroidales_S24-7_group* göreceli bolluklarının gündüz vardiyasından geceye geçildiğinde azaldığı tespit edilirken, bunun aksine *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Veillonellaceae*, *Erysipelotrichaceae*, ve *Coriobacteriaceae* bolluklarının ise gece vardiyasında artış gösterdiği bulunmuştur.

Birey 5’e bakıldığında *Prevotellaceae*, *Ruminococcaceae* ve *Bacteroidaceae* göreceli bolluklarının gündüz vardiyasından geceye geçildiğinde azaldığı tespit edilirken, *Lachnospiraceae*, *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Veillonellaceae*, *Erysipelotrichaceae*, tanımlanamayan *Chloroplast* ve *Coriobacteriaceae* bolluklarının ise gece vardiyasında artış gösterdiği bulunmuştur.

Birey 6’da *Prevotellaceae*, *Ruminococcaceae* ve *Bacteroidaceae* göreceli bolluklarının gündüz vardiyasından geceye geçildiğinde azaldığı tespit edilirken, *Lachnospiraceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Veillonellaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Verrucomicrobiaceae*,

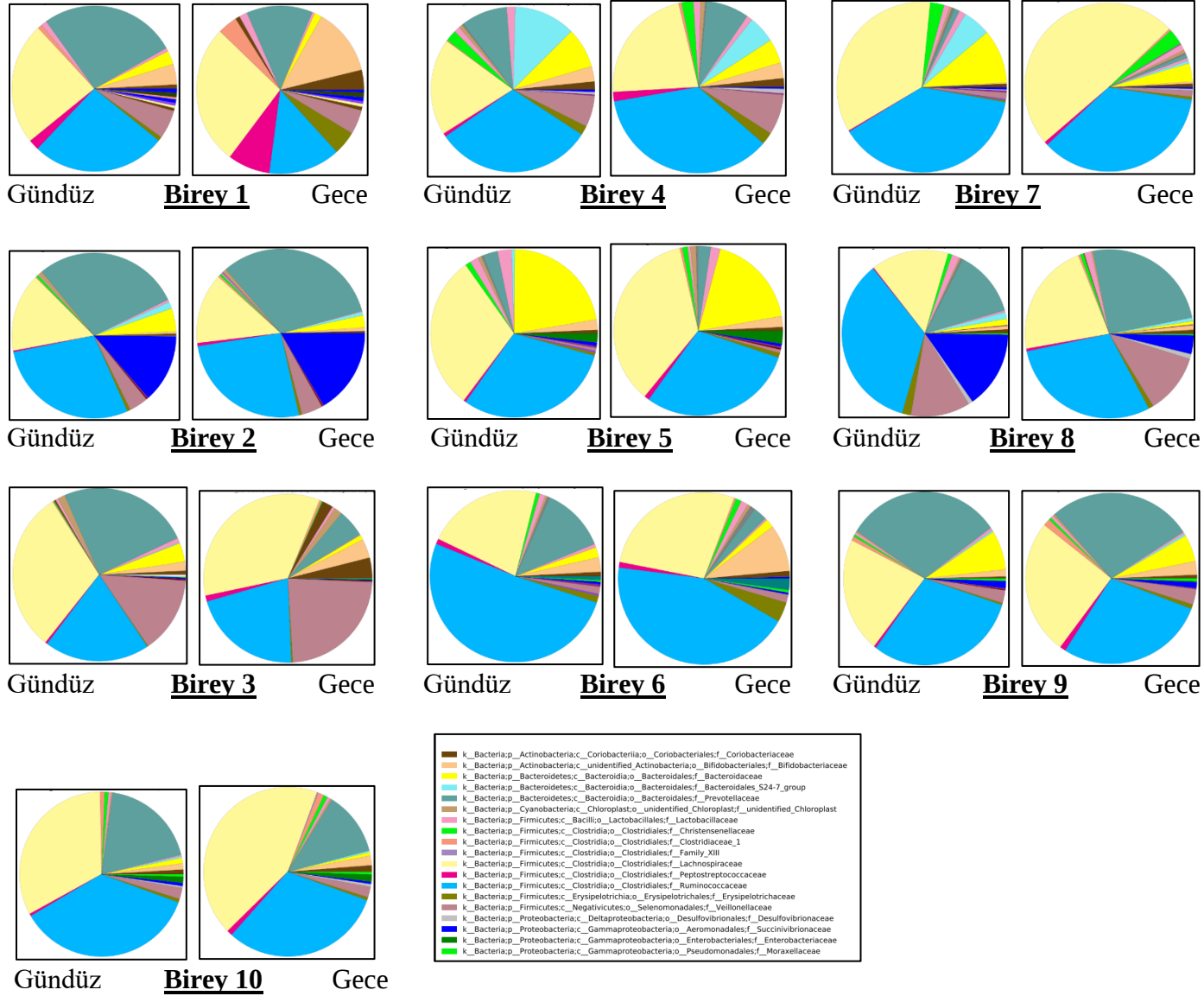
Peptostreptococcaceae, tanımlanamayan *Chloroplast* ve *Coriobacteriaceae* bolluklarının ise gece vardiyasında artış gösterdiği bulunmuştur.

Birey 7'ye bakıldığında *Prevotellaceae*, *Ruminococcaceae*, *Bacteroidales_S24-7_group* ve *Bacteroidaceae* göreceli bolluklarının gündüz vardiyasından geceye geçildiğinde azaldığı tespit edilirken, *Lachnospiraceae*, *Veillonellaceae*, *Coriobacteriaceae*, tanımlanamayan *Chloroplast*, *Peptostreptococcaceae* bolluklarının ise gece vardiyasında artış gösterdiği bulunmuştur.

Birey 8'de *Ruminococcaceae*, *Succinivibrionaceae*, *Bacteroidales_S24-7_group* ve *Bacteroidaceae* göreceli bolluklarının gündüz vardiyasından geceye geçildiğinde azaldığı saptanırken, *Lachnospiraceae*, *Bifidobacteriaceae*, tanımlanamayan *Chloroplast* ve *Coriobacteriaceae* bolluklarının ise gece vardiyasında artış gösterdiği bulunmuştur.

Birey 9'a bakıldığında *Prevotellaceae*, *Succinivibrionaceae*, *Ruminococcaceae* ve *Bacteroidaceae* göreceli bolluklarının gündüz vardiyasından geceye geçildiğinde azaldığı tespit edilirken, *Lachnospiraceae*, *Veillonellaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Erysipelotrichaceae*, tanımlanamayan *Chloroplast* ve *Coriobacteriaceae* bolluklarının ise gece vardiyasında artış gösterdiği bulunmuştur.

Son olarak birey 10'da *Ruminococcaceae*, *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae* ve *Succinivibrionaceae* göreceli bolluklarının gündüz vardiyasından geceye geçildiğinde azaldığı tespit edilirken, *Lachnospiraceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Peptostreptococcaceae* ve *Coriobacteriaceae* bolluklarının ise gece vardiyasında artış gösterdiği bulunmuştur.



Şekil 4. 17. Bireylerin gündüz ve gece vardiya larındaki aile düzeyinde göreceli mikrobiyota bolluğu değişimleri

Bireylerin bağırsak mikrobiyotalarında cins düzeyinde vardiyalarına göre göreceli bolluk değişimleri Şekil 4.18’de gösterilmiştir.

Birey 1’e bakıldığında öncelikli olarak görülen bolluk değişimlerine bakıldığında, *Prevotella* 9, *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Butyricoccus*, *Parabacteroides*, *Coprococcus*, *Ruminococcaceae_UCG-002* ve *Eubacterium rectale*’nin gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde azaldığı; *Bifidobacterium*, *Catenibacterium*, *Romboutsia*, *Collinsela*, *Dialister*, *Dorea* ve *Lachnoclostridium*’un ise arttığı saptanmıştır.

Birey 2’de *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Butyrivibrio*, *Coprococcus*, *Ruminococcaceae_UCG-002* ve *Eubacterium rectale*’nin göreceli bolluklarının gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde azalırken; tersine *Succinivibrio*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Romboutsia*, *Collinsela*, *Dialister*, *Dorea* ve *Lachnoclostridium*’un ise arttığı saptanmıştır.

Birey 3’te öncelikli olarak görülen bolluk değişimlerine bakıldığında, *Prevotella* 9, *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Coprococcus*, *Parabacteroides*, *Ruminococcaceae_UCG-002* ve *Eubacterium rectale*’nin gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde azalması; *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Romboutsia*, *Collinsela*, *Dialister*, *Dorea* ve *Lachnoclostridium*’un ise arttığı saptanmıştır.

Birey 4’de, *Bacteroidales_S24-7_group*, *Prevotella_9*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Parabacteroides* ve *Eubacterium rectale*’nin gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde göreceli bolluklarının azaldığı; *Dialister*, *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Romboutsia*, *Roseburia*, *Collinsela*, *Dorea* ve *Catenibacterium* cinsinin ise arttığı görülmüştür.

Birey 5’te, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella_9*, *Coprococcus*, *Subdoligranulum*, *Parabacteroides* ve *Eubacterium rectale*’nin gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde göreceli bolluklarının azaldığı; *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Romboutsia*, *Collinsela*, *Roseburia*, *Dorea* ve *Dialister*’in gece vardiyasında göreceli bolluklarının arttığı gösterilmiştir.

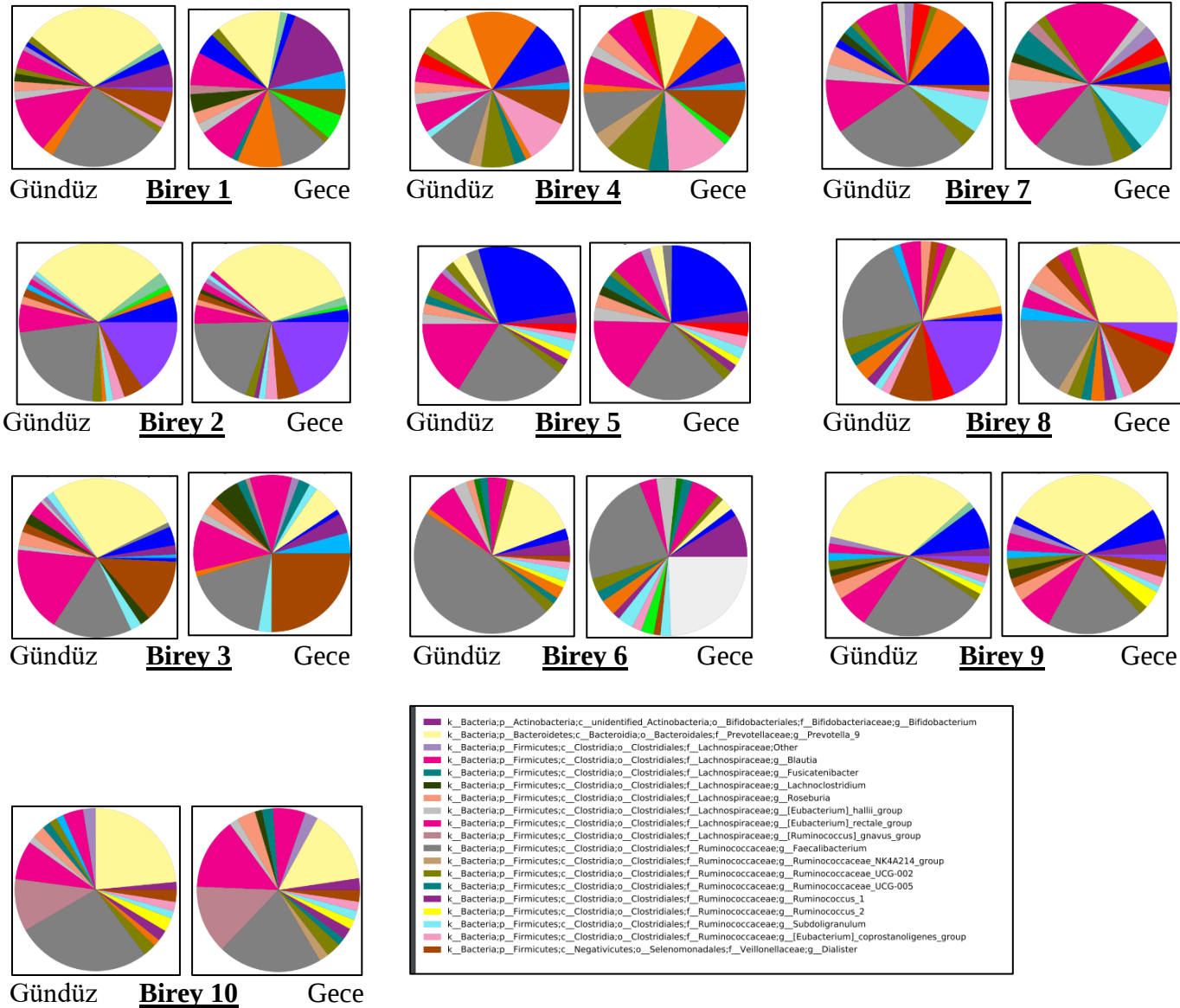
Birey 6’da, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella_9*, *Coprococcus*, *Parabacteroides* ve *Eubacterium rectale*’nin gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde göreceli bolluklarının azaldığı; *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Romboutsia*, *Collinsela*, *Dorea* ve *Dialister*’in ise gece vardiyasında göreceli bolluklarının arttığı gösterilmiştir.

Birey 7’de görülen göreceli bolluk değişimlerinin ise sırasıyla *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella_9*, *Parabacteroides* ve *Eubacterium rectale*’nin gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde göreceli bolluklarının azaldığı; *Blautia*, *Subdoligranulum*, *Bifidobacterium*, *Romboutsia*, *Collinsela*, *Dorea* ve *Dialister*’in ise gece vardiyasında göreceli bolluklarının arttığı gösterilmiştir.

Birey 8 gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiğinde *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Succinivibrio*, *Parabacteroides* ve *Eubacterium rectale*’nin göreceli bolluklarının azaldığı gösterilmiştir. *Dialister*, *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Romboutsia* ve *Dorea* bollukları artmıştır.

Birey 9’da *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella_9*, *Parabacteroides* ve *Eubacterium rectale*’nin gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde göreceli bolluklarının azaldığı; *Blautia*, *Subdoligranulum*, *Bifidobacterium*, *Romboutsia*, *Coprococcus*, *Collinsela*, *Dorea* ve *Dialister*’in ise gece vardiyasında göreceli bolluklarının arttığı gösterilmiştir.

Birey 10’da, *Faecalibacterium*, *Prevotella_9*, *Bacteroides*, *Parabacteroides* ve *Eubacterium rectale*’nin gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde göreceli bolluklarının azaldığı; *Blautia*, *Dialister*, *Bifidobacterium*, *Romboutsia*, *Subdoligranulum*, *Dorea* ve *Roseburia*’nın ise bolluklarının arttığı gösterilmiştir.

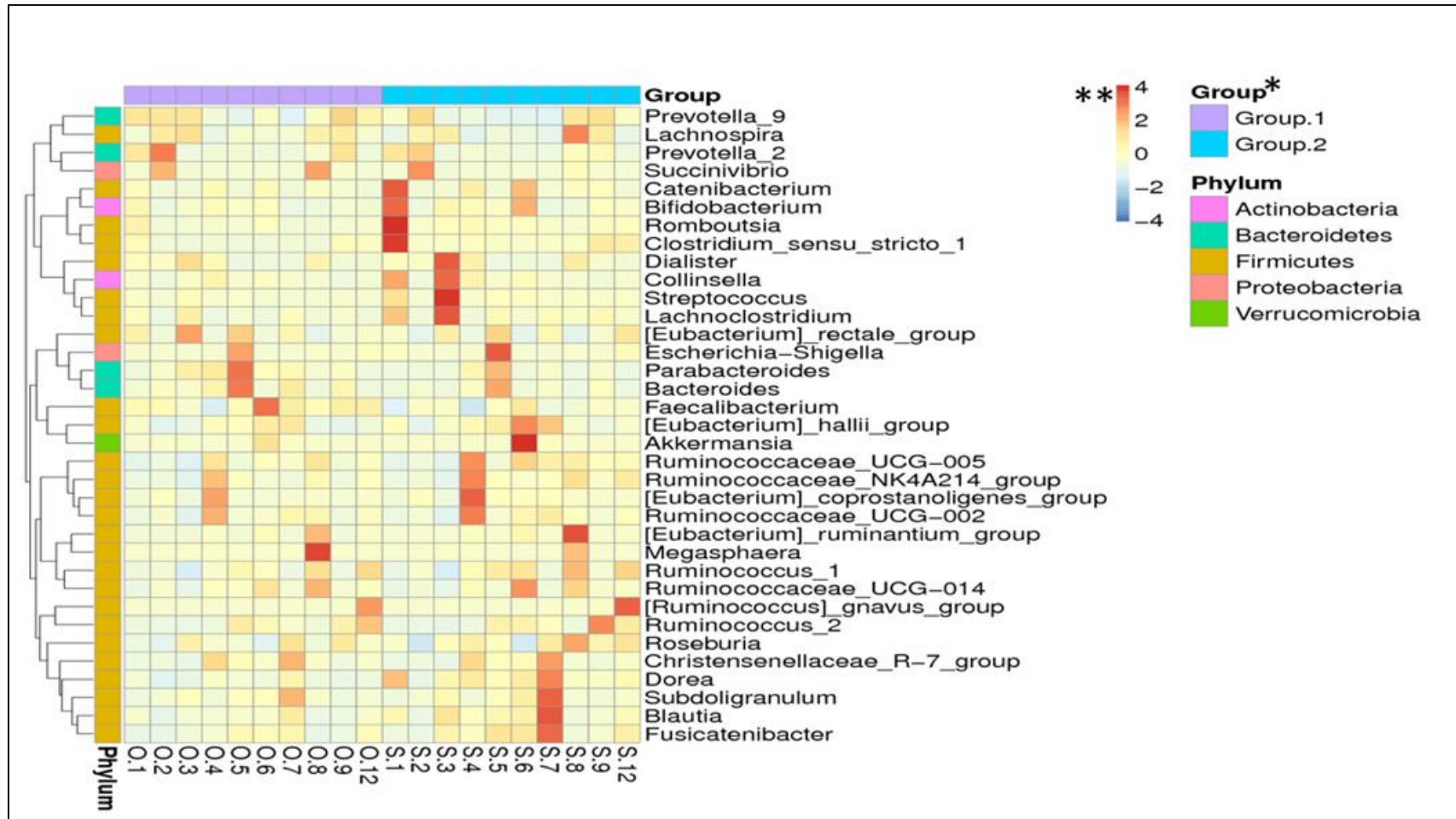


Şekil 4. 18. Bireylerin gündüz ve gece vardiyalarındaki cins düzeyinde göreceli mikrobiyota bolluğu değişimleri

Bireylerin vardiyalarına göre bağırsak mikrobiyotalarının cins düzeyinde taksonomik bollukları ısı haritası (heatmap) Şekil 4.19’de gösterilmiştir.

Isı haritasına bakıldığında *Fusicatenibacter*, *Blautia*, *Subdoligranulum*, *Dorea*, *Roseburia*, *Ruminococcus* cinsleri, *Dialister*, *Bifidobacterium*, *Romboutsia* ve *Collinsella* cinslerinin gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde bolluklarının artış gösterdiği bulunmuştur.

Faecalibacterium, *Prevotella_9*, *Bacteroides*, *Parabacteroides* ve *Eubacterium rectale*’nin bolluklarının ise gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde azalma gösterdiği tespit edilmiştir.



Şekil 4. 19. Bireylerin vardiyalarına göre bağırsak mikrobiyotalarının cins düzeyinde taksonomik bollukları ısı haritası

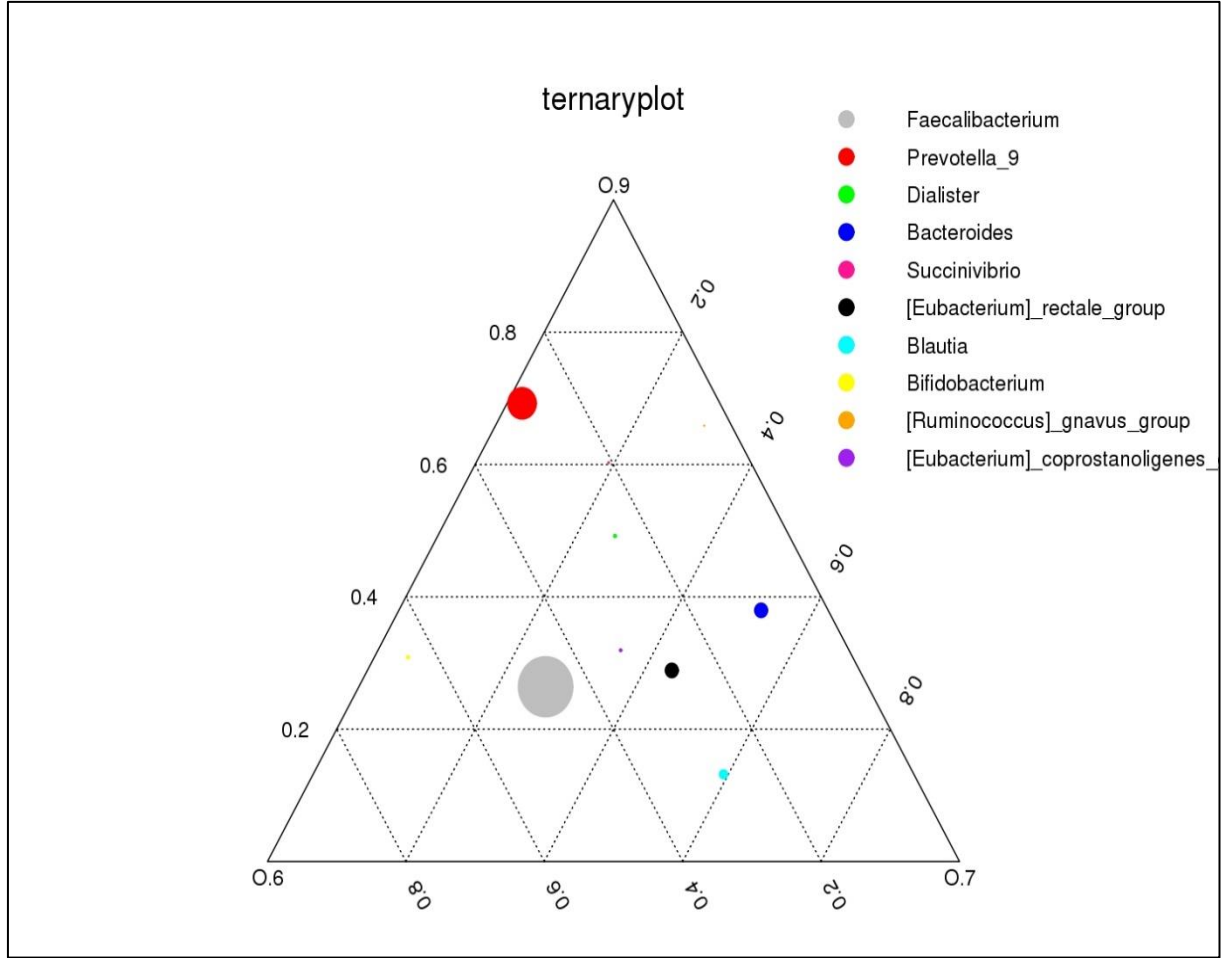
(*Group 1 = Gündüz vardiyası; Group 2 = Gece vardiyası; **Maviye doğru gidildikçe ilgili cinsin bolluğunun ortalamasının altına düştüğü, kırmızıya doğru gidildikçe ise ortalamasının üstüne çıkarak artış gösterdiği ifade edilmiştir.)

Bireylerin vardiyalı çalışma süreleri ile bağırsak mikrobiyotalarında bulunan göreceli bolluk karşılaştırmalarının cins düzeyinde ve gündüz vardiyasında gösterildiği üçlü diyagram Şekil 4.20’de gösterilmiştir.

Bireylere bakıldığında bağırsak mikrobiyotalarında göreceli olarak en bol bulunan bakteri cinsleri sırasıyla *Faecalibacterium*, *Prevotella* 9, *Bacteroides*, *Eubacterium rectale group*, *Blautia* iken bunları benzer göreceli bolluklara sahip *Eubacterium coprostanoligenes group*, *Dialister* ve *Bifidobacterium* takip etmiştir. *Ruminococcus gnavus group* ve *Succinivibrio* cinsleri ise diğer cinslere göre göreceli olarak daha az bollukta bulunmuştur.

Bu cinslerin vardiyalı çalışma süreleri farklı olan bireyler arasındaki göreceli bolluk karşılaştırmalarına bakıldığında ise vardiyalı çalışma süresi 10 yıl olan bireyin (O.6) *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium coprostanoligenes group* ve *Blautia* cinslerini 7 yıldır vardiyalı çalışan bireyden (O.9) göreceli olarak daha bol bulundurduğu tespit edilirken; *Prevotella* 9, *Dialister*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus gnavus group*, *Bacteroides* ve *Succinivibrio* cinslerini ise 7 yıllık vardiyalı çalışma düzenine sahip olan bireyin (O.9) göreceli olarak daha bol içerdiği gösterilmiştir. Vardiyalı çalışma süresi en uzun olan birey ile vardiyalı çalışma süresi en kısa olan bireyin bağırsak mikrobiyotalarındaki göreceli bolluklar karşılaştırıldığında ise daha uzun süre çalışan bireyin *Faecalibacterium*, *Prevotella* 9, *Bifidobacterium* ve *Succinivibrio* cinslerini göreceli olarak daha bol miktarda içerdiği bulunurken; daha kısa süredir vardiyalı çalışan bireyin ise *Bacteroides*, *Eubacterium rectale group*, *Blautia*, *Eubacterium coprostanoligenes group* ve *Ruminococcus gnavus group* cinslerini daha yüksek bollukta içerdiği tespit edilmiştir.

O.9 kodlu birey ile O.7 kodlu birey karşılaştırıldığında ise *Faecalibacterium*’un her iki bireyde de benzer göreceli bolluklarda bulunduğu; *Bacteroides*, *Eubacterium rectale group*, *Blautia* ve *Eubacterium coprostanoligenes*’in O.7 kodlu bireyde göreceli olarak daha yüksek bollukta bulunduğu saptanmıştır. *Prevotella* 9, *Dialister*, *Ruminococcus gnavus*, *Succinivibrio* ve *Bifidobacterium*’un ise O.7 kodlu bireyde göreceli olarak daha yüksek bollukta bulunduğu gösterilmiştir.



Şekil 4. 20. Bireylerin vardiyalı çalışma sürelerine göre bağırsak mikrobiyotalarında bulunan bakterilerin cins düzeyinde göreceli bolluk karşılaştırma üçlü diyagramı

(O.6 = 10 yıldır vardiyalı çalışıyor; O.7 = 3 yıldır vardiyalı çalışıyor; O.9 = 7 yıldır vardiyalı çalışıyor.)

Bireylerin gündüz vardiyasında çalıştıkları süreçte tükettikleri diyetlerin şeker (g), protein (g) ve makro besin ögesi yönünden dengeli beslenme durumlarına göre bağırsak mikrobiyotalarında bulunan bakterilerin cins düzeyinde göreceli bolluk karşılaştırmalarının üçlü diyagramı Şekil 4.21’de gösterilmiştir.

Şekilde O.6 kodu gösterilen birey makro besin ögesi ve enerji yönünden dengeli bir diyet tüketirken (TÜBER’e göre enerji gereksinimini karşılayan ve makro besin ögesi alımlarının enerjiye katkıları TÜBER ile uyumlu olan birey), O.2 kodlu birey karşılaştırılan diğer bireylerden daha yüksek protein içerikli diyet ile beslenmiştir (O.2 = 1,2 g / kg vücut ağırlığı protein, 26,2 g şeker; O. 6 = 1 g / kg vücut ağırlığı protein, 22,8 g sakkaroz; O.8 = 0,8 g / kg vücut ağırlığı protein, 138,6 g sakkaroz).

Şekil 4.21'e göre bireylerin en yüksek göreceli bolluğa sahip olduğu cinsler sırasıyla *Faecalibacterium*, *Prevotella 9*, *Succinivibrio*, *Eubacterium rectale*, *Dialister*, *Bacteroides*, *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium coprostanoligenes group* ve *Ruminococcus gnavus group* olarak bulunmuştur. Daha yüksek protein içerikli diyet ile beslenen O.2 kodlu birey ile şeker tüketimi daha yüksek olan O.8 kodlu birey karşılaştırıldığında O.2 kodlu bireyin bağırsak mikrobiyotasının *Prevotella 9*, *Eubacterium rectale group*, *Bacteroides* ve *Eubacterium coprostanoligenes group*'tan göreceli olarak daha bol bulundurduğu, buna karşın O.8 kodlu bireyin bağırsak mikrobiyotasının ise *Succinivibrio*, *Dialister*, *Blautia*, *Bifidobacterium* ve *Ruminococcus gnavus group* yönünden daha yüksek göreceli bolluğa sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak her iki birey *Faecalibacterium* göreceli bolluğu açısından benzer oranlara sahiptir.

Üçlü diyagramda daha yüksek şeker tüketimi olan O.8 kodlu bireyin daha dengeli beslenen bireye göre daha yüksek *Succinivibrio*, *Dialister*, *Eubacterium coprostanoligenes group* ve *Ruminococcus gnavus group* göreceli bolluklarına sahip olduğu bulunurken daha dengeli beslenen bireyin ise daha yüksek *Faecalibacterium*, *Eubacterium rectale group*, *Bacteroides*, *Blautia* ve *Bifidobacterium* göreceli bolluğunu sahip olduğu gösterilmiştir.

O.2 kodlu bireyin daha yüksek *Prevotella 9*, *Succinivibrio*, *Dialister*, *Bacteroides* ve *Eubacterium coprostanoligenes group* göreceli bolluğuna sahip olduğu, daha dengeli beslenen bireyin ise daha yüksek *Faecalibacterium*, *Eubacterium rectale group*, *Blautia*, *Bifidobacterium* ve *Ruminococcus gnavus group* göreceli bolluklarına sahip olduğu tespit edilmiştir.

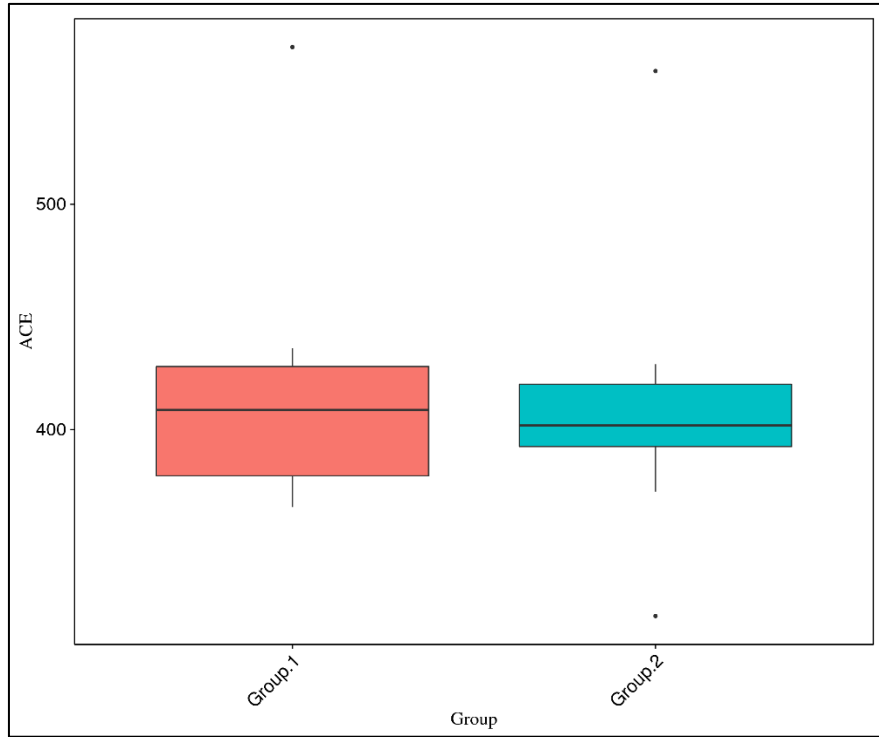
Şekil 4.23'te ise Chao1 kullanılarak yapılan değerlendirmede, bolluktan bağımsız olarak bireyler gündüz vardiyasındayken ve gece vardiyasındayken tespit edilen OTU farklılıklarının gösterilmesi amaçlanmıştır. Gündüz vardiyasındaki grupta OTU zenginliğinin daha yüksek olduğu bireyler bulunurken, gece vardiyasında ise bireylerin OTU zenginlikleri ortalama değere daha yakın olarak bulunmuştur ($p > 0,05$).

Şekil 4.24'deki c grafiğine bakıldığında gündüz vardiyası ve gece vardiyası gruplarında toplam türün yüzde kaçının bir örnekte temsil edildiğini tespit etmede kullanılan ve parametrik olmayan bir test olan good's coverage değerleri gösterilmiştir. Bu değerlendirmede birden fazla örneklenen taksonomik birim sayısının toplam örneklenen birim sayına oranı tespit edilmiştir. Bireylerin gündüz vardiyasındayken ve gece vardiyasındayken elde edilen good's coverage değerlerinin $\geq 0,99$ olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla örneklerde bulunan OTU'ların örneklenen grubu temsil ettiği bulunmuştur ($p > 0,05$).

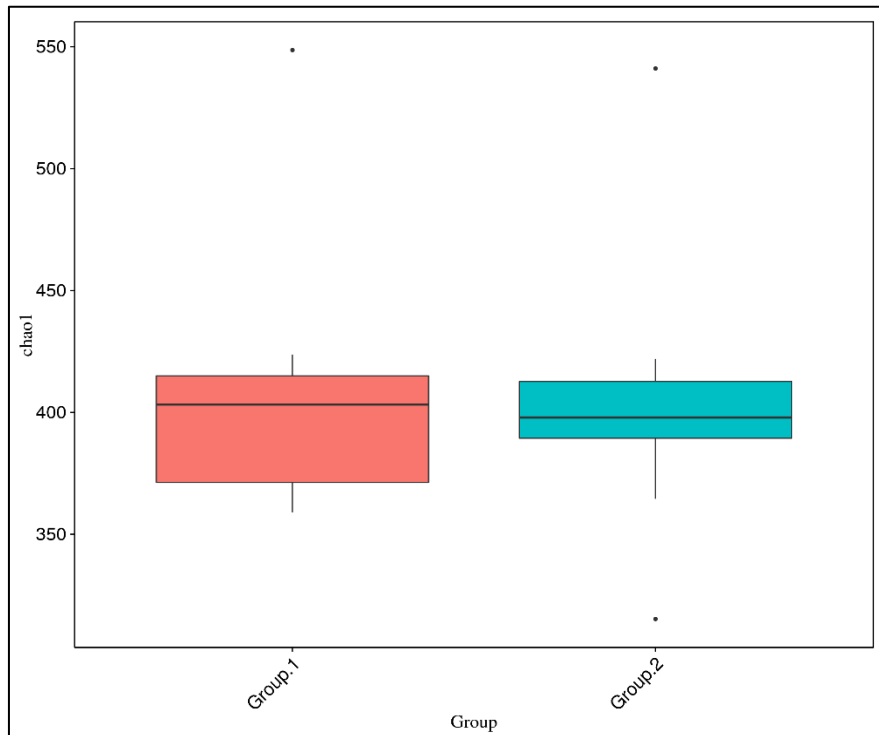
Şekil 4.25'teki grafikte, diğer alfa çeşitlilik grafiklerine benzer şekilde bireylerin gündüz vardiyasındayken ve gece vardiyasındayken bağırsak mikrobiyotalarının gözlemsel çeşitlilik açısından farklı bulunmadığı gösterilmiştir ($p > 0,05$).

Şekil 4.26'da filogenetik çeşitlilik grafiği gösterilmiştir. Bu grafiğe göre ise bireyler gündüz vardiyasındayken ve gece vardiyasındayken gösterdikleri filogenetik çeşitlilik grupları arasında birbirinden farklı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Şekil 4.27'ye bakıldığında bireyler gündüz vardiyasındayken ve gece vardiyasındayken bağırsak mikrobiyotalarının gösterdiği Shannon diversity indeks değerlerinin farklılık göstermediği bulunurken, Şekil 4.28'e bakıldığında ise gündüz vardiyasındayken ve gece vardiyasındayken bireylerin birbirlerine benzerliklerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir ($\geq 0,90$; $p > 0,05$).



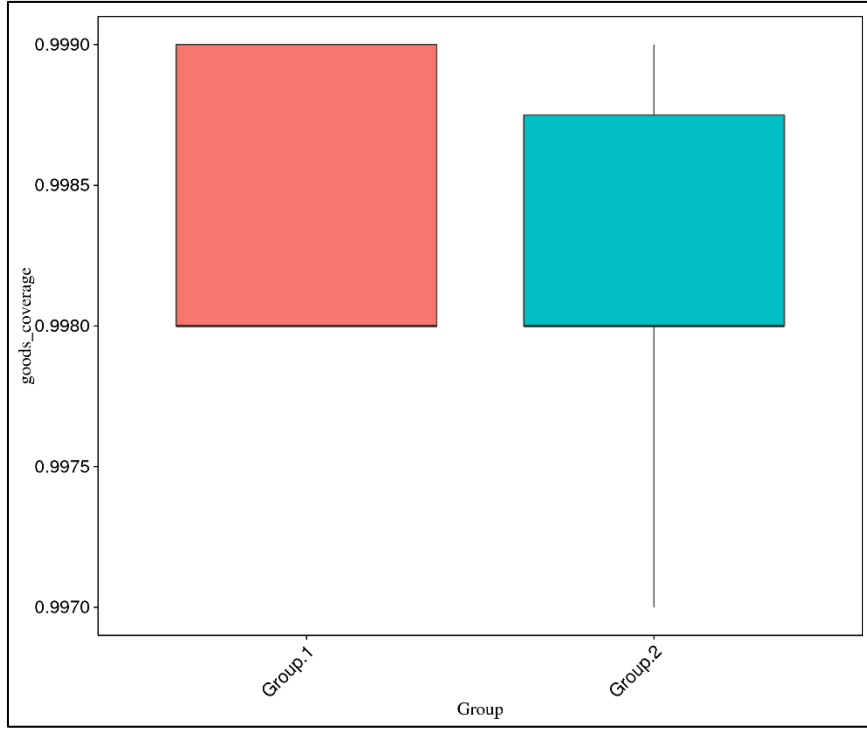
Şekil 4. 22. ACE bolluk kutu grafiği



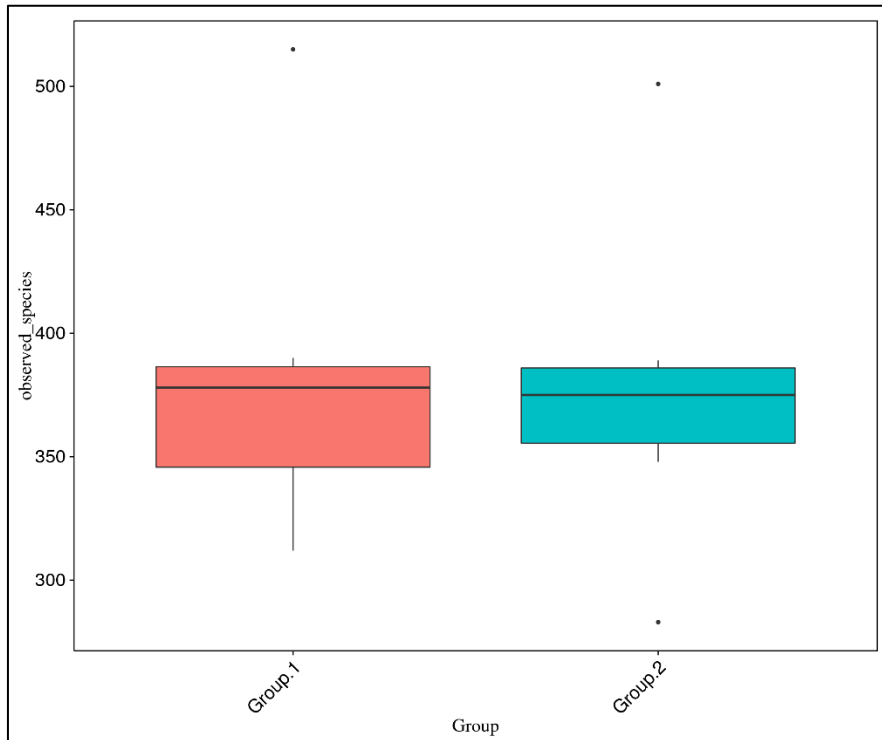
Şekil 4. 23. Chao1 kutu grafiği

Group 1 = Gündüz vardiyası

Group 2 = Gece vardiyası



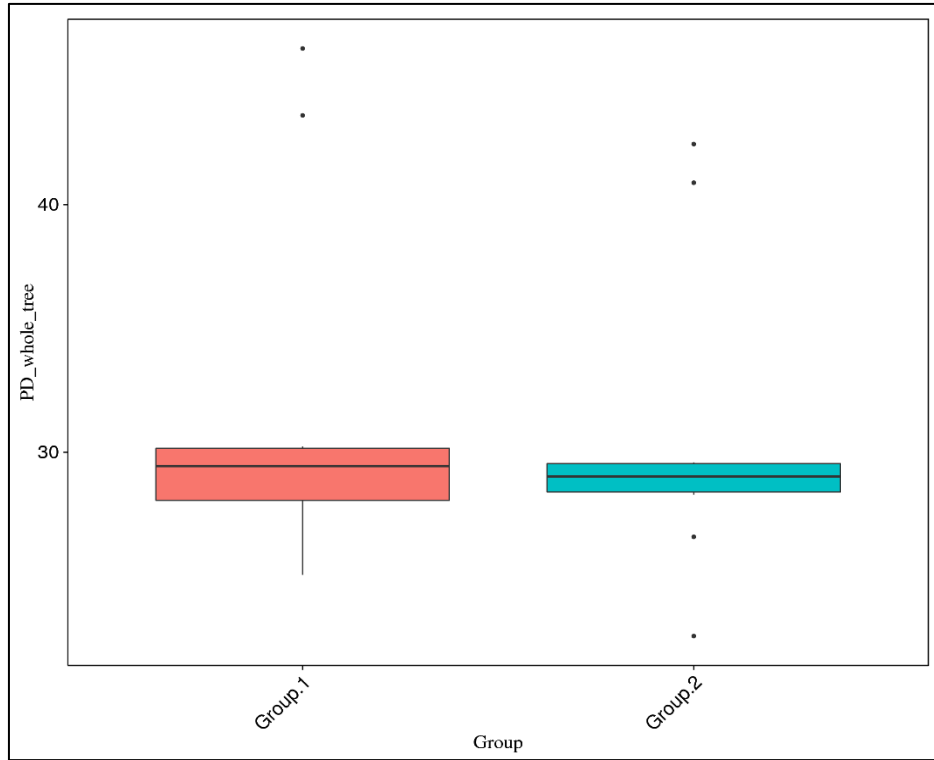
Şekil 4. 24. Good's coverage kutu grafiği



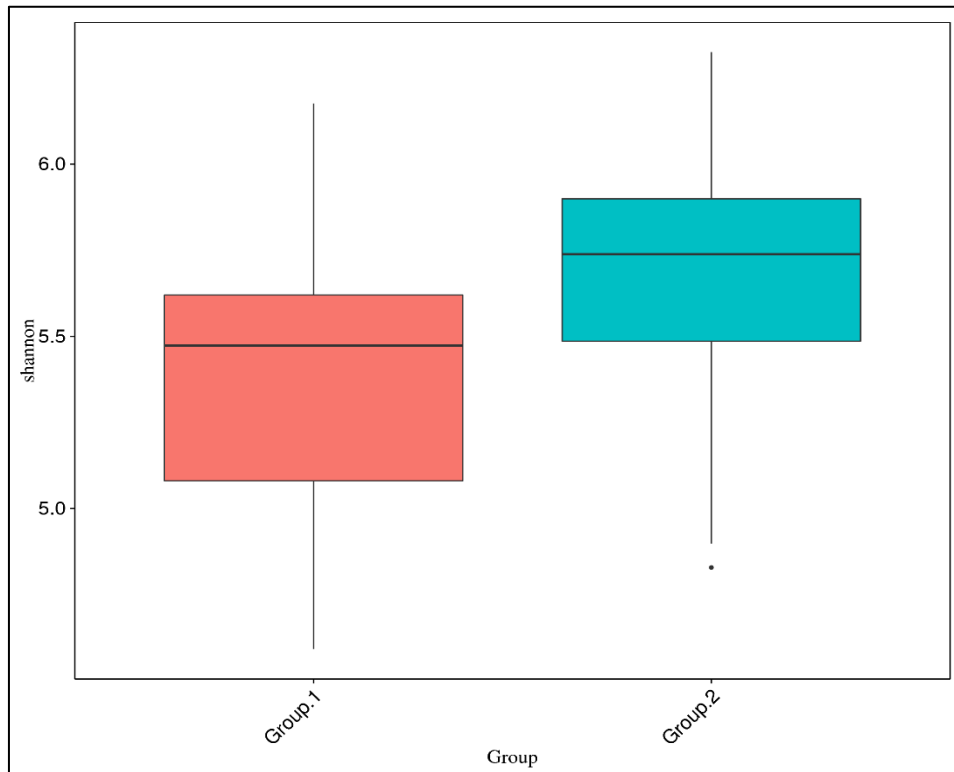
Şekil 4. 25. Gözlemlenen türler

Group 1 = Gündüz vardiyası

Group 2 = Gece vardiyası

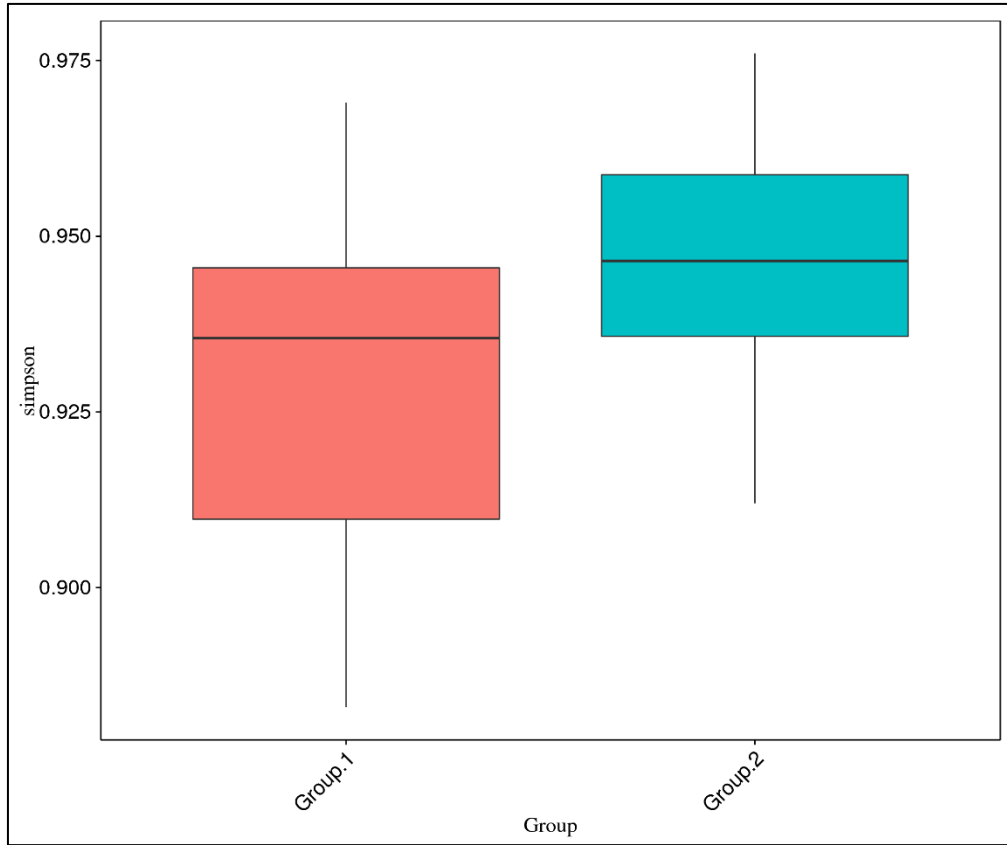


Şekil 4. 26. Filogenetik çeşitlilik kutu grafiği



Şekil 4. 27. Shannon indeks kutu grafiği

Group 1 = Gündüz vardiyası
Group 2 = Gece vardiyası



Şekil 4. 28. Simpson indeks kutu grafiği

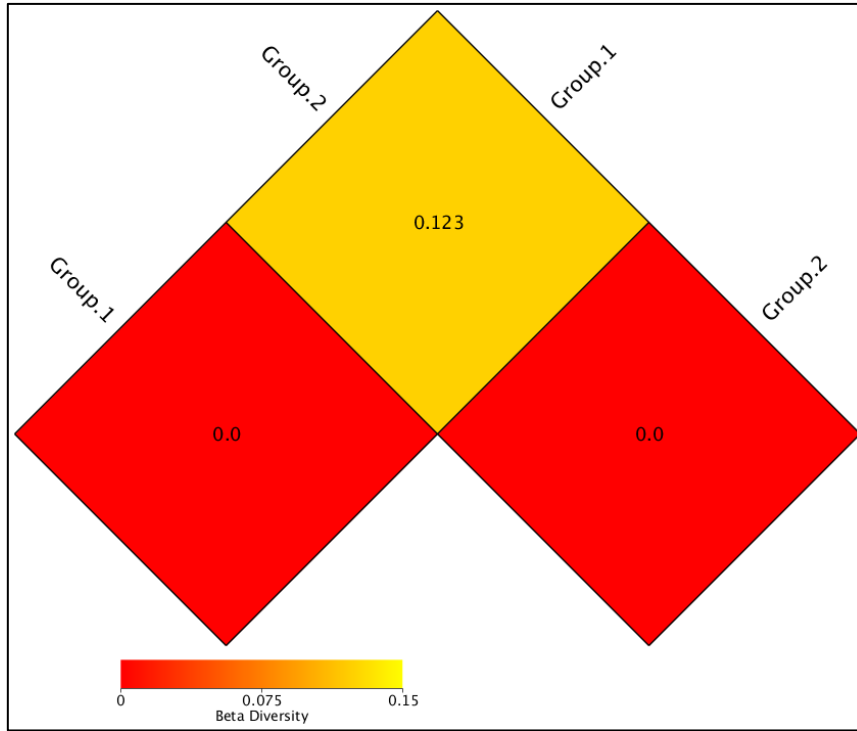
Group 1 = Gündüz vardiyası

Group 2 = Gece vardiyası

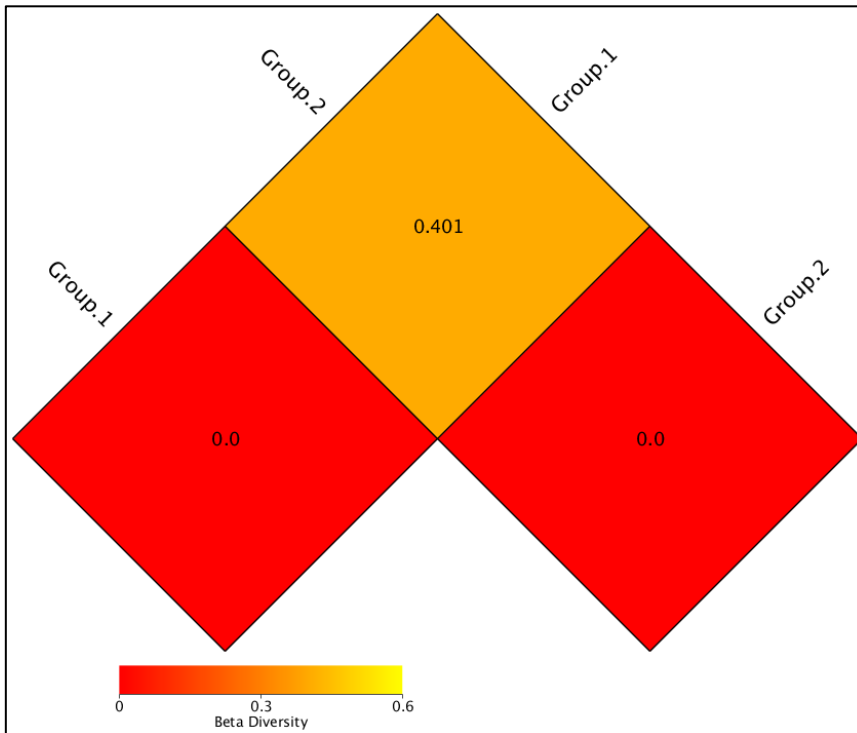
Bireylerin vardiyalara göre bağırsak mikrobiyotalarındaki beta çeşitlilik karşılaştırması ağırlıklı ve ağırlıksız ısı grafikleri Şekil 4.29’da gösterilmiştir.

Şekilde 4.29’daki ilk grafikte (a), taksonomik birimlerin birbirlerinden bolluk yönünden farklılıkları değerlendirilerek kantitatif karşılaştırmaların sonucu araştırılmıştır. Bireylerin vardiyalarındaki bağırsak mikrobiyotaları arasında taksonomik birimlerdeki kantitatif yönden farkın grup düzeyinde incelendiğinde düşük olduğu ve kat sayının 0,123 olduğu belirlenmiştir.

Şekil 4.29’daki ikinci grafiğe (b) bakıldığında, bireylerin bağırsak mikrobiyotalarındaki beta çeşitliliklerinin ağırlıksız ısı grafiğine göre kalitatif yönden farklılık kat sayısının (0,401) kantitatif değerlendirmeden daha yüksek olduğu gösterilmiştir.



a. Gündüz ve gece vardiyası gruplarında beta çeşitliliğin ağırlıklı ısı grafiği



b. Gündüz ve gece vardiyası gruplarında beta çeşitliliğin ağırlıksız ısı grafiği

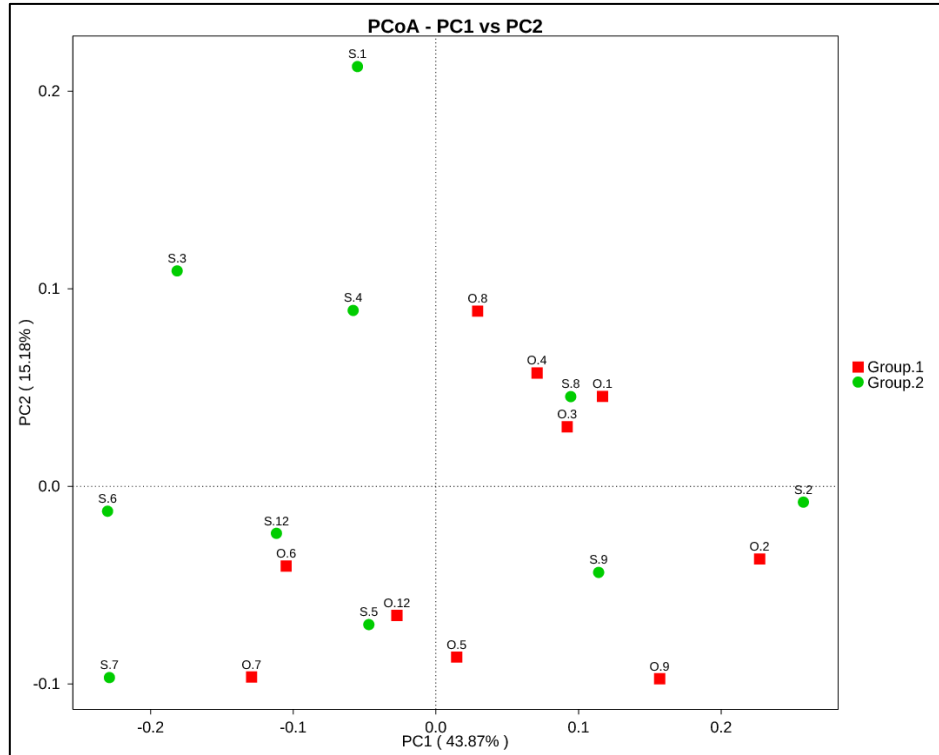
Şekil 4. 29. Gündüz ve gece vardiyası gruplarında beta çeşitlilik ısı grafikleri

Group 1 = Gündüz vardiyası
Group 2 = Gece vardiyası

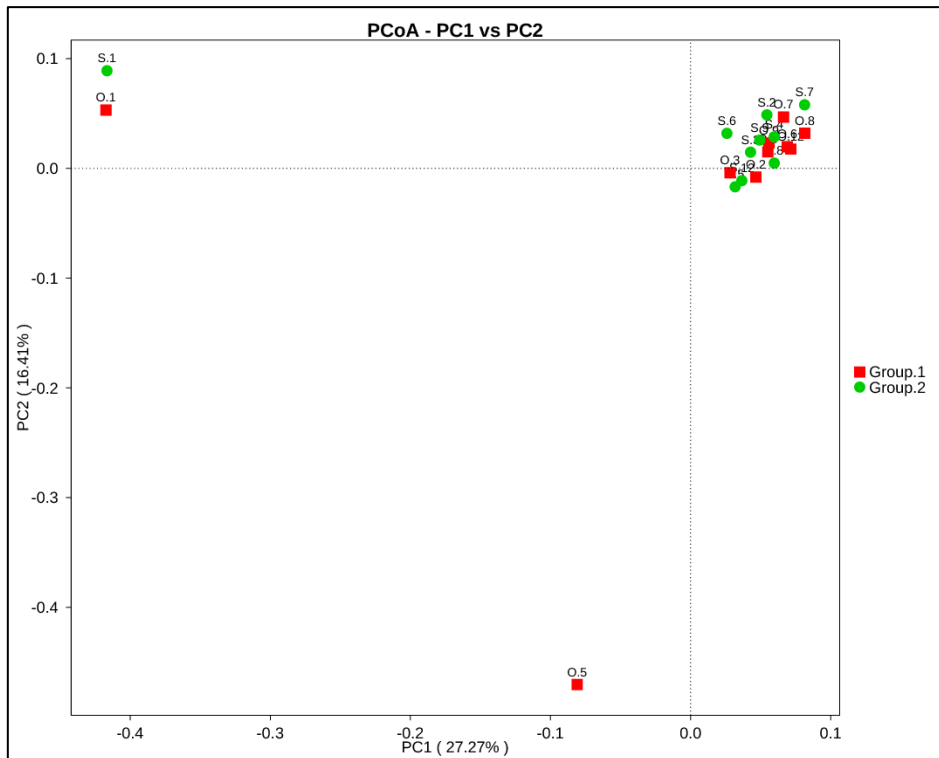
Bireylerin vardiyalarına göre bağırsak mikrobiyotalarının vardiyalara göre birey düzeyindeki beta çeşitlilik farklılıklarının çok boyutlu gösterimden iki boyutlu gösterime indirgeyerek gösterilmiş ordinasyon tekniği olan temel koordinat analizi (PCoA) sonuçları Şekil 4.30'da gösterilmiştir.

X eksenine bakılarak değerlendirme yapıldığında bireylerin vardiyalara göre temel olarak gruplandığı gösterilmiştir. Ancak gündüz vardiyasındaki ve gece vardiyasındaki üçer örneğin bu kümeleşmeye katılmadığı bulunmuştur. Bireyler kendi içinde gündüz vardiyası ve gece vardiyasına göre karşılaştırıldığında her bireyin vardiyalardaki örnekleri arasında mesafe olduğu bulunmuştur.

Şekil 4.30'da yer alan ikinci grafikte (b), X eksenine bakılarak değerlendirme yapıldığında bireylerin vardiyalara göre ayrı kümeleşme göstermediği bulunmuştur. Bunun yanı sıra bireylerin bağırsak mikrobiyota örneklerinin gündüz vardiyasındayken ve gece vardiyasındayken ağırlıksız unifrac değerlendirmesine göre birbirine çok benzer olduğu gösterilmiştir. Ancak 1 numaralı bireyin gündüz vardiyasındayken de gece vardiyasındayken de bağırsak mikrobiyotasının diğer bireylerden ağırlıklı unifrac değerlendirmesine göre oldukça farklı olduğu görülürken 5 numaralı bireyin ise yalnızca gündüz vardiyasında alınan bağırsak mikrobiyotasının diğer bireylerden önemli düzeyde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir.



a. Bireylerin gündüz vardiyasındayken ve gece vardiyasındayken ağırlıklı unifrac temeline dayandırılarak hesaplanan PCoA gösterimleri



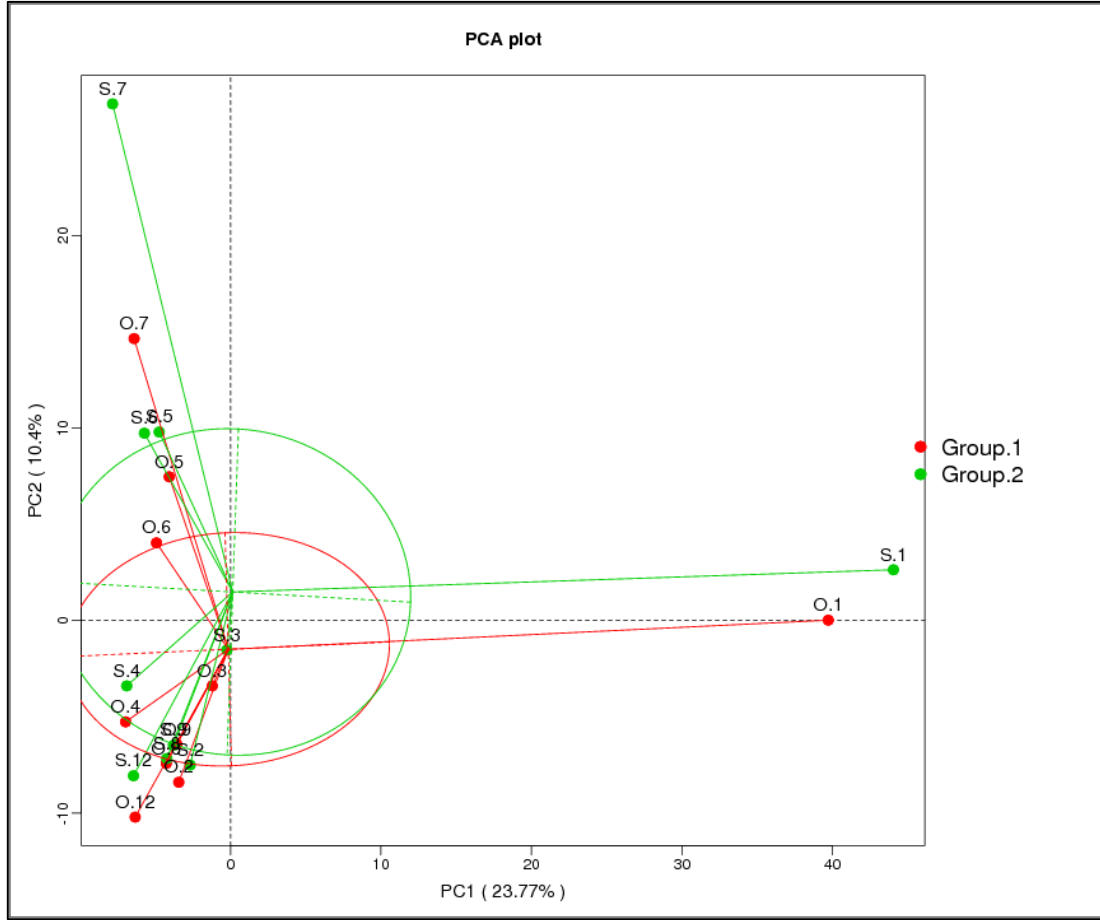
b. Bireylerin gündüz vardiyasındayken ve gece vardiyasındayken ağırlıksız unifrac temeline dayandırılarak hesaplanan PCoA gösterimleri

Şekil 4. 30. Bireylerin gündüz vardiyasındayken ve gece vardiyasındayken PCoA gösterimleri

Bireylerin gündüz vardiyasındayken ve gece vardiyasındayken bağırsak mikrobiyotalarının birey düzeyinde gösterilen temel bileşen analizi (PCA), Şekil 4.31’de verilmiştir. PCA, veri setindeki temel bileşenleri verilerin boyutsallıklarını azaltarak ve ortogonal dönüşüm yapılarak gösterimi yapılan bir istatistiksel yöntem kullanılarak değerlendirilmiştir. Şekilde örneklerin varyasyonlarını en çok yansıtan ilk iki eksen gösterilmiştir ve böylece iki boyutlu grafikte yüksek boyutlu verinin varyasyonunun yansıtılması hedeflenmiştir. Bu sayede karmaşık verilerde gömülme prensibiyle gösterim sağlanmıştır. Şekilde örneklerdeki bağırsak mikrobiyotası bileşenleri daha çok benzer olduğunda, PCA grafiğindeki ilgili veri noktalarının mesafesi de o kadar az olarak benzer veriler kümeleşme göstermiştir. Grafikteki PCA analiz sonuçlarına göre yapılan gösterimler OTU değerleri kullanılarak hesaplanmıştır.

Şekil 4.31’deki her nokta, bireylerden alınan bağırsak mikrobiyotası örneklerinin OTU değerlerine göre yapılan PCA analizi sonucunu göstermiştir. Yuvarlak ve yeşil renkli olan gösterimler bireylerden gündüz vardiyasındayken alınan örnekleri temsil ederken kırmızı renkli kareler ile yapılan gösterimler ise aynı bireylerin gece vardiyasındaki bağırsak mikrobiyotası örneklerini temsil etmiştir.

Şekil 4.31’de yer alan grafiğe bakıldığında, OTU değerlerine dayandırılan PCA’da bireyler gündüz vardiyasındayken alınan bağırsak mikrobiyotası örnekleri ile gece vardiyasındayken alınan bağırsak mikrobiyotası örnekleri arasındaki uzaklık x eksenine (%23,77) bakılarak değerlendirildiğinde farklılıklara olan katkı oranlarının y eksenine (%10,4) göre daha yüksek olduğu görülmüştür. X eksenine bakılarak değerlendirme yapıldığında bireylerin vardiyalara göre birbirlerinden ayrı bir kümeleşme göstermediği bulunmuştur. Ancak bireyler gündüz vardiyasındayken bağırsak mikrobiyotalarındaki varyasyonların daha yüksek olduğu görülürken gece vardiyasındayken daha az olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan 1 numaralı bireyin bağırsak mikrobiyotasının gündüz vardiyasındayken de gece vardiyasındayken de temel bileşen analizi sonucuna göre diğer bireylerden önemli düzeyde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir.

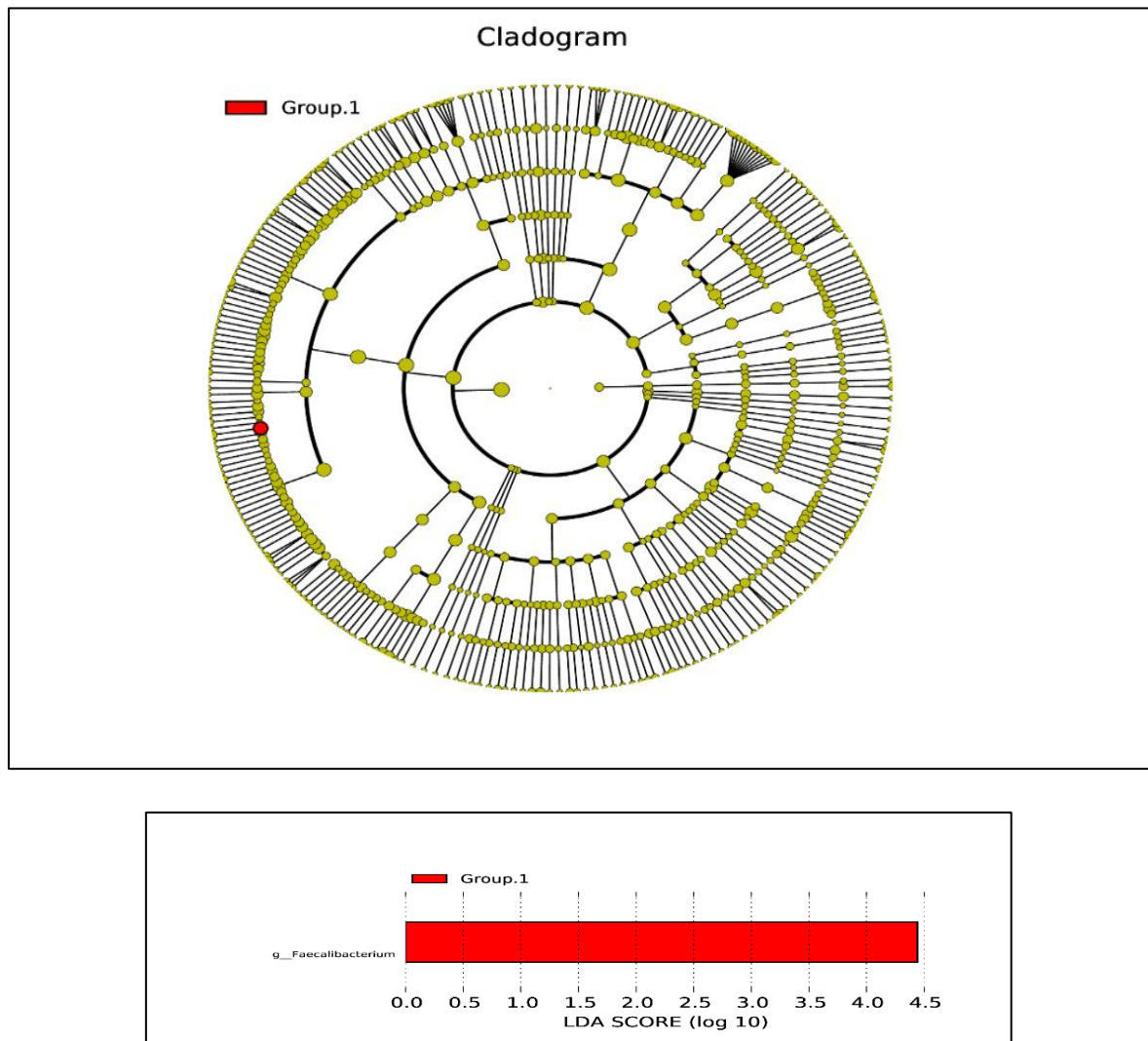


Şekil 4. 31. Bireylerin gündüz vardiyasındayken ve gece vardiyasındayken PCA gösterimleri

Şekil 4.32’de doğrusal diskriminant analiz (LDA) sonuçları gösterilmiştir. Bu istatistiksel yöntem sayesinde, biyolojik tutarlılık, bolluk ve değerlendirilen gruplar arasındaki farklılıklar tanımlanmıştır. Şekil 4.32, LDA skorlarının histogramı, dallanma grafiği ile gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösteren filum, sınıf, takım, familya ve cins düzeyinde göreceli bolluğunun gösterildiği halkalardan oluşmuştur. Şekilde yer alan dallanma grafiğinde, içten dışa doğru yayılan halkalar filumdan cinslere kadar olan taksonomik sıralamayı ifade etmiştir. Her bir sarı halka ise o taksonomik dereceye ait ayrı bir takson anlamına gelmiştir. Her bir halkanın çapı o taksonun göreceli bolluğunu orantısal olarak temsil etmiştir. Sarı renkli halkalar istatistiksel olarak gruplar arasında önemli farklılık göstermeyen taksonu belirtmiştir. İstatistiksel olarak önemli farklılığa sahip olan taksonomik birim ise o grubun rengine göre ifade edilmiştir (gündüz vardiyası için kırmızı; gece vardiyası için mavi). Dolayısıyla şekilde yer alan kırmızı renkli halka, bu taksonun kırmızı renkli, yani gündüz vardiyasındaki grupta, istatistiksel olarak önemli derece fazla olduğunu göstermiştir.

Şekil 4.32’de yer alan LDA skorlarının histogramı, bolluğu vardiya grupları arasında istatistiksel olarak önemli farklılıklar gösteren cinsi göstermiştir ve bu cins biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. Bu cinsin seçilme kriteri ise LDA skorlarının belirlenen eşik değerden daha yüksek olmasıdır. Bu analizde eşik değer olarak 4 kat sayısı belirlenmiştir.

Faecalibacterium cinsinin gündüz vardiyasında gece vardiyasına göre daha yüksek bulunduğu ve *Faecalibacterium* cinsinin gündüz vardiyası için bir biyobelirteç olduğu bulunmuştur.



Şekil 4. 32. Gündüz ve gece vardiyasına göre LDA skorlarının dallanma ve histogram grafiği gösterimleri

Group 1 = Gündüz vardiyası

4.7. Bireylerin Vardiyalarına Göre Fekal Kısa Zincirli Yağ Asit Değerlendirmeleri

Bireylerden gündüz vardiyasında ve gece vardiyasında alınan fekal numunelerindeki kısa zincirli yağ asit içerikleri Çizelge 4.19’da gösterilmiştir.

Bireylerin gündüz vardiyasında fekal numunelerindeki asetik asit değeri ortalama $1,974 \pm 0,858$ $\mu\text{mol/g}$ iken gece vardiyasına geçtiklerinde bu değerin ortalama $2,599 \pm 1,314$ $\mu\text{mol/g}$ olduğu tespit edilmiştir. Bireylerin gündüz vardiyasında ve gece vardiyasında asetik asit değerlerinin medyan değerleri ise sırasıyla 1,831 (1,164) $\mu\text{mol/g}$ ve 2,133 (2,273) $\mu\text{mol/g}$ olduğu bulunmuştur ($p = 0,203$).

Bireyler gündüz vardiyasında propiyonik asit ortalama değerleri $0,652 \pm 0,607$ $\mu\text{mol/g}$ iken gece vardiyasına geçtiklerinde bu değerin ortalama $1,137 \pm 0,912$ $\mu\text{mol/g}$ olduğu tespit edilmiştir. Bireylerin gündüz ve gece vardiyasındaki propiyonik asit medyan değerleri ise sırasıyla 0,408 (0,588) $\mu\text{mol/g}$ ve 0,691 (1,878) $\mu\text{mol/g}$ ’tir ($p = 0,022$).

Bireyler gündüz vardiyasında izobütirik asit ortalama değerleri $0,749 \pm 1,179$ $\mu\text{mol/g}$ iken gece vardiyasına geçtiklerinde bu değerin ortalama $1,487 \pm 1,545$ $\mu\text{mol/g}$ olduğu tespit edilmiştir. Bireylerin gündüz ve gece vardiyasındaki izobütirik asit medyan değerleri ise sırasıyla 0,207 (0,865) $\mu\text{mol/g}$ ve 0,627 (2,518) $\mu\text{mol/g}$ ’tir ($p = 0,139$).

Bireyler gündüz vardiyasında bütirik asit ortalama değerleri $0,453 \pm 0,202$ $\mu\text{mol/g}$ iken gece vardiyasına geçtiklerinde bu değerin ortalama $0,485 \pm 0,223$ $\mu\text{mol/g}$ olduğu tespit edilmiştir. Bireylerin gündüz ve gece vardiyasındaki bütirik asit medyan değerleri ise sırasıyla 0,397 (0,388) $\mu\text{mol/g}$ ve 0,501 (0,252) $\mu\text{mol/g}$ ’tir ($p = 0,799$).

Bireyler gündüz vardiyasında total kısa zincirli yağ asit ortalama değerleri $3,828 \pm 1,776$ $\mu\text{mol/g}$ iken gece vardiyasına geçtiklerinde bu değerin ortalama $5,708 \pm 1,709$ $\mu\text{mol/g}$ olduğu tespit edilmiştir. Bireylerin gündüz ve gece vardiyasındaki total kısa zincirli yağ asit medyan değerleri ise sırasıyla 3,661 (3,320) $\mu\text{mol/g}$ ve 5,613 (2,850) $\mu\text{mol/g}$ ’tir ($p = 0,009$).

Çizelge 4. 19. Bireylerin vardiyalarına göre fekal kısa zincirli yağ asit düzeylerinin $\bar{x}$, SS, M ve IQR değerleri

Kısa zincirli yağ asitleri	Gündüz vardiyası		Gece vardiyası		z	p
	(n = 10)		(n = 10)			
	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)		
Asetik asit (μmol/g)	1,974 ± 0,858	1,831 (1,164)	2,599 ± 1,314	2,133 (2,273)	-1,274	0,203
Propiyonik asit (μmol/g)	0,652 ± 0,607	0,408 (0,588)	1,137 ± 0,912	0,691 (1,878)	-2,293	0,022*
İzobütirik asit (μmol/g)	0,749 ± 1,179	0,207 (0,865)	1,487 ± 1,545	0,627 (2,518)	-1,478	0,139
Bütirik asit (μmol/g)	0,453 ± 0,202	0,397 (0,388)	0,485 ± 0,223	0,501 (0,252)	-0,255	0,799
Total kısa zincirli yağ asit (μmol/g)	3,828 ± 1,776	3,661 (3,320)	5,708 ± 1,709	5,613 (2,850)	-2,599	0,009*

*İstatistiksel olarak anlamlı (p < 0,05).

Bireylerin gündüz vardiyasındayken ve gece vardiyasındayken besin tüketim kayıtlarına göre enerji, besin ögesi alım değerlerinin fekal numunelerdeki toplam kısa zincirli yağ asit düzeyleriyle ilişkisinin incelendiği veriler Çizelge 4.20’de gösterilmiştir.

Bireylerin enerji ve besin ögesi alım düzeyleriyle fekal numunelerindeki toplam kısa zincirli yağ asidi düzeyleri arasında ilişkilere bakıldığında bireyler gündüz vardiyasındayken aldıkları bazı besin öğelerinin toplam kısa zincirli yağ asidi düzeyleriyle ilişkili olduğu görülürken gece vardiyasındaki ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p > 0,05$) gösterilmiştir.

Bireylerin gündüz vardiyasındayken K vitamini alım düzeyleri (μg) toplam kısa zincirli yağ asit düzeyleriyle pozitif yönlü korelasyon göstermiştir ($r = 0,661$, $p < 0,05$). Ancak bireyler gece vardiyasına geçtiklerinde aynı ilişki görülmemiştir.

Bireyler gündüz vardiyasındayken C vitamini alım düzeyleri (mg) ile toplam kısa zincirli yağ asit düzeyleri de pozitif güçlü bir korelasyon göstermiştir ($r = 0,770$, $p < 0,05$). Bireyler gece vardiyasına geçtiklerinde C vitamini alım düzeyleriyle (mg) toplam kısa zincirli yağ asit düzeyleri pozitif yönlü korelasyon göstermeye devam etmiştir, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Bireyler gündüz vardiyasındayken K ve C vitaminleri alım düzeyleriyle benzer şekilde B₁₂ vitamini alım düzeyleri de toplam kısa zincirli yağ asit düzeyleriyle iyi derecede pozitif yönde korelasyon göstermiştir ($r = 0,636$, $p < 0,05$).

Bireylerin gündüz vardiyasındayken sodyum alım düzeyleriyle toplam kısa zincirli yağ asit düzeyleri ise negatif yönlü ilişkilidir ($r = -0,661$, $p < 0,05$). Bireyler gece vardiyasına geçtiklerinde sodyum alımı ile toplam kısa zincirli yağ asit düzeyleri arasındaki negatif yönlü ilişkinin devam ettiği, ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$).

Çizelge 4. 20. Bireylerin vardiyalarına göre enerji ve besin öğeleri alımının total kısa zincirli yağ asidi değerleri ile korelasyonu

Enerji ve besin öğeleri	Total Kısa Zincirli Yağ Asidi (μmol/g)			
	Gündüz vardiyası		Gece vardiyası	
	(n = 10)		(n = 10)	
	r	p	r	p
Enerji (kkal)	-0,91	0,803	0,055	0,881
Karbonhidrat (g)	-0,261	0,467	0,042	0,907
Protein (g)	-0,79	0,829	0,006	0,987
Yağ (g)	0,248	0,489	-0,309	0,385
Doymuş yağ asidi (g)	0,248	0,489	-0,430	0,214
Tekli doymamış yağ asidi (g)	0,176	0,627	-0,358	0,310
Çoklu doymamış yağ asidi (g)	0,164	0,651	0,212	0,556
Kolesterol (mg)	-0,176	0,627	-0,382	0,276
Diyet posası (g)	0,006	0,987	-0,127	0,726
A vitamini (μg)	0,467	0,174	-0,139	0,701
E vitamini (mg)	0,442	0,200	0,164	0,651
K vitamini (μg)	0,661	0,038*	0,030	0,934
C vitamini (mg)	0,770	0,009*	0,236	0,511
B ₁ vitamini (mg)	0,406	0,244	-0,055	0,881
B ₂ vitamini (mg)	0,370	0,293	-0,030	0,934

*İstatistiksel olarak anlamlı (p < 0,05).

Çizelge 4.20. (devam) Bireylerin vardiyalarına göre besin öğeleri alımının toplam kısa zincirli yağ asidi değerleri ile korelasyonu

142

Besin öğeleri	Total Kısa Zincirli Yağ Asidi (μmol/g)			
	Gündüz vardiyası		Gece vardiyası	
	(n = 10)		(n = 10)	
	r	p	r	p
Niasin (mg)	0,176	0,627	0,418	0,229
B ₆ vitamini (mg)	0,212	0,556	0,115	0,751
Toplam folat (μg)	0,273	0,446	-0,006	0,987
B ₁₂ vitamini (μg)	0,636	0,048*	-0,273	0,446
Kalsiyum (mg)	0,467	0,174	-0,018	0,960
Fosfor (mg)	0,055	0,881	0,055	0,881
Magnezyum (mg)	0,479	0,162	-0,006	0,987
Demir (mg)	0,261	0,467	-0,067	0,855
Çinko (mg)	0,212	0,556	-0,479	0,162
Bakır (mg)	0,248	0,489	0,200	0,580
Potasyum (mg)	0,455	0,187	-0,115	0,751
Sodyum (mg)	-0,661	0,038*	-0,152	0,676

*İstatistiksel olarak anlamlı (p < 0,05).

Bireylerin gündüz vardiyasındayken ve gece vardiyasındayken tükettikleri besin grupları ile fekal kısa zincirli yağ asit değerlerinin birbiriyle olan ilişkisi Çizelge 4.21’de gösterilmiştir.

Bireyler gündüz vardiyasındayken fekal kısa zincirli yağ asit içerikleriyle bazı besin gruplarının tüketim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunurken bireyler gece vardiyasına geçtiklerinde besin grupları tüketimleri ile fekal kısa zincirli yağ asit içerikleri arasında istatistiksel olarak önemli bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p > 0,05$).

Bireyler gündüz vardiyasındayken yumurta tüketimleriyle, fekal asetik, propiyonik ve bütirik asit içeriği iyi düzeyde negatif yönde korelasyon göstermiştir ($r = -0,624$, $p = 0,054$; $r = -0,879$, $p = 0,001$; $r = -0,636$, $p = 0,048$, sırasıyla). Bireyler gece vardiyasına geçtiklerinde ise yumurta tüketimleriyle asetik, propiyonik ve bütirik asit değerleri arasında gündüz vardiyasındaki gibi önemli ilişkileri bulunmamıştır, ancak izobütirik asit değerleriyle yumurta tüketimleri arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir ($r = -0,552$, $p = 0,098$).

Bireyler gündüz vardiyasındayken kuru baklagil tüketimleriyle fekal asetik, propiyonik ve total kısa zincirli yağ asidi içerikleri pozitif yönde güçlü korelasyon gösterirken bu kısa zincirli yağ asit değerleri ile kuru baklagil tüketimlerinin korelasyon katsayıları sırasıyla 0,689; 0,615 ve 0,695 olarak tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Bireyler gece vardiyasına geçtiklerinde ise kuru baklagil tüketimleriyle fekal kısa zincirli yağ asit içerikleri arasında benzer şekilde pozitif yönlü bir ilişki bulunurken bu korelasyon istatistiksel olarak önemli düzeyde değildir ($p > 0,05$).

Bireyler gündüz vardiyasındayken süt ile yoğurt ve peynir tüketimleriyle fekal propiyonik asit değerleri arasında orta dereceli pozitif yönlü bir korelasyon var iken ($r = 0,553$, $p = 0,097$; $r = 0,455$, $p = 0,187$, sırasıyla); bireyler gece vardiyasına geçtiklerinde bütirik asit ile süt ve yoğurt tüketimleri arasında orta dereceli pozitif yönlü korelasyon olduğu gösterilmiştir ($r = 0,505$, $p = 0,137$). Ancak her iki vardiyada da bulunan bu orta dereceli pozitif yönlü korelasyonların istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Bireyler gündüz vardiyasındayken ekmek tüketimleriyle, fekal bütirik asit ve total kısa zincirli yağ asit değerleri arasında orta dereceli negatif yönlü korelasyon bulunurken (sırasıyla, $r = -0,406$, $p = 0,244$; $r = -0,418$, $p = 0,229$); ekmek tüketimi propiyonik asit

değerleriyle ise iyi derecede negatif yönlü ilişkilidir ($r = -0,624$, $p = 0,058$). Bireyler gece vardiyasına geçtiklerinde ise ekmek tüketimlerinin asetik ve bütirik asit düzeyleriyle orta dereceli negatif yönlü korelasyonunun olduğu gösterilmiştir ($r = -0,406$, $p = 0,244$; $r = 0,444$, $p = 0,144$, sırasıyla). Gece vardiyasında bireylerin ekmek tüketimleri ile kısa zincirli yağ asit değerleri ilişkilerinin istatistiksel olarak önemli düzeyde olmadığı gösterilmiştir ($p > 0,05$).

Bireyler gündüz vardiyasındayken diğer tahıl tüketimleri ile propiyonik, izobütirik ve total kısa zincirli yağ asitleri arasında orta düzeyde pozitif yönlü korelasyon gösterilmiştir (sırasıyla, $r = 0,468$, $p = 0,172$; $r = 0,474$, $p = 0,166$; $r = 0,486$, $p = 0,154$). Bireyler gece vardiyasına geçtiklerinde diğer tahıl tüketimleri ile orta düzeyde pozitif yönlü korelasyon yalnızca total kısa zincirli yağ asit düzeyleri ile olmuştur ($r = 0,430$, $p = 0,214$).

Bireylerin yeşil yapraklı sebzeler ve diğer sebzeler tüketimlerinin fekal kısa zincirli yağ asit düzeyleriyle ilişkisi ise yalnızca gündüz vardiyasındayken gösterilmiş olup yeşil yapraklı sebze tüketimleriyle izobütirik asit değerleri iyi dereceli pozitif yönlü korelasyon gösterirken ($r = 0,685$, $p = 0,029$); diğer sebzeler grubundan tüketimleri ile total kısa zincirli yağ asit düzeyleri de benzer şekilde pozitif yönlü ilişkilidir ($r = 0,612$, $p = 0,060$).

Bireylerin vardiyalarına göre meyve tüketimlerinin kısa zincirli yağ asit ile ilişkisi yalnızca gece vardiyasında orta düzeyde negatif yönlü olarak ve asetik, propiyonik ve izobütirik asit değerleriyle bulunurken bu değerlerin istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edilmiştir ($r = -0,418$, $p = 0,229$; $r = -0,539$, $p = 0,108$; $r = -0,406$, $p = 0,244$, sırasıyla).

Bireylerin yağlı tohum, yağ ve şeker grubundaki tüketimleri asetik, propiyonik, izobütirik, bütirik asit ve total kısa zincirli yağ asit düzeylerinin gündüz ve gece vardiyasında istatistiksel olarak önemli düzeyde ilişki göstermediği bulunmuştur ($p > 0,05$).

Çizelge 4. 21. Bireylerin vardiyalarına ve besin gruplarına göre besin alımları ile kısa zincirli yağ asidi değerleri arasındaki korelasyonu

Besin grupları	Gündüz vardiyası (n = 10)										Gece vardiyası (n = 10)									
	Asetik asit ($\mu\text{mol/g}$)		Propiyonik asit ($\mu\text{mol/g}$)		İzobütirik asit ($\mu\text{mol/g}$)		Bütirik asit ($\mu\text{mol/g}$)		Total kısa zincirli yağ asidi ($\mu\text{mol/g}$)		Asetik asit ($\mu\text{mol/g}$)		Propiyonik asit ($\mu\text{mol/g}$)		İzobütirik asit ($\mu\text{mol/g}$)		Bütirik asit ($\mu\text{mol/g}$)		Total kısa zincirli yağ asidi ($\mu\text{mol/g}$)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Et grubu																				
Kırmızı et	0,358	0,310	0,176	0,627	0,321	0,365	0,006	0,987	0,430	0,214	-0,394	0,260	-0,576	0,082	0,285	0,425	-0,261	0,466	-0,067	0,855
Kümes	0,164	0,651	-0,273	0,446	0,467	0,174	-0,006	0,987	0,091	0,803	0,275	0,442	0,425	0,221	0,388	0,268	0,060	0,870	0,406	0,244
hayvanları																				
Balık	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,406	0,244	-0,058	0,873	-0,058	0,873	0,058	0,873	-0,406	0,244
Yumurta	-0,624	0,054*	-0,879	0,001**	0,176	0,627	-0,636	0,048**	-0,515	0,128	0,055	0,881	-0,103	0,777	-0,552	0,098	0,164	0,650	-0,382	0,276
Kuru	0,689	0,027**	0,615	0,058*	0,277	0,439	0,480	0,160	0,695	0,026**	0,468	0,172	0,389	0,266	-0,267	0,455	0,201	0,577	0,128	0,725
baklagiller																				
Süt grubu																				
Süt, yoğurt	0,182	0,614	0,553	0,097	0,231	0,521	0,146	0,688	0,292	0,413	0,139	0,701	0,188	0,603	0,164	0,651	0,505	0,137	0,152	0,676
Peynir	0,091	0,803	0,455	0,187	0,018	0,960	-0,006	0,987	0,212	0,556	0,249	0,487	0,280	0,434	0,219	0,544	0,168	0,643	0,140	0,700
Tahıllar																				
Ekmek	-0,297	0,405	-0,624	0,054*	0,030	0,934	-0,406	0,244	-0,418	0,229	-0,406	0,244	-0,212	0,556	0,200	0,580	-0,444	0,199	-0,382	0,276
Diğer	0,292	0,413	0,468	0,172	0,474	0,166	0,073	0,841	0,486	0,154	0,224	0,533	0,139	0,701	-0,042	0,907	0,134	0,713	0,430	0,214
tahıllar																				
Sebzeler																				
Yeşil	0,333	0,347	0,309	0,385	0,685	0,029**	0,055	0,881	0,418	0,229	0,049	0,894	-0,274	0,444	-0,474	0,166	-0,037	0,920	-0,207	0,567
yapraklı																				
sebzeler																				
Diğer	0,321	0,365	0,418	0,229	0,455	0,187	-0,115	0,751	0,612	0,060*	-0,006	0,987	-0,018	0,960	0,212	0,556	0,340	0,336	0,018	0,960
sebzeler																				
Patates	-0,176	0,627	-0,176	0,627	0,006	0,987	-0,236	0,511	-0,176	0,627	-0,266	0,457	-0,178	0,624	0,417	0,231	0,281	0,432	-0,109	0,764
Meyveler	-0,322	0,364	0,012	0,973	0,097	0,789	-0,383	0,275	-0,122	0,738	-0,418	0,229	-0,539	0,108	-0,406	0,244	0,024	0,947	-0,261	0,467
Yağlı	0,094	0,797	0,431	0,213	0,281	0,431	0,056	0,877	0,194	0,592	0,288	0,419	0,227	0,528	-0,288	0,419	0,178	0,622	0,055	0,880
tohumlar																				
Yağlar	0,539	0,108	0,455	0,187	0,539	0,108	0,333	0,347	0,479	0,162	0,212	0,556	0,115	0,751	-0,079	0,829	-0,219	0,544	-0,042	0,907
Şeker	0,418	0,229	0,297	0,405	0,552	0,098	0,164	0,651	0,382	0,276	0,043	0,907	0,267	0,455	0,389	0,266	-0,567	0,087	0,426	0,220

* İstatistiksel olarak sınırda anlamlı; **İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$).

Bireylerin vardiyalarına ve serum zonulin düzeylerine göre fekal asetik, propiyonik, izobütirik, bütirik asit ve total kısa zincirli yağ asit düzeylerinin karşılaştırılması Çizelge 4.22’de gösterilmiştir.

Bireyler gündüz vardiyasında düşük serum zonulin düzeyine sahip olan grupta yer alanların fekal asetik asit ortalama ve medyan değeri sırasıyla $1,66 \pm 0,53$ ve $1,42$ (0,83) $\mu\text{mol/g}$ iken, aynı vardiyada yüksek serum zonulin değerine sahip olan bireylerin ise sırasıyla $2,29 \pm 1,06$ ve $1,98$ (1,68) $\mu\text{mol/g}$ ’dir ($p > 0,05$). Gece vardiyasında düşük serum zonulin değerine sahip olan bireylerin fekal asetik asit ortalama ve medyan değerleri ise sırasıyla $1,87 \pm 0,52$ ve $1,97$ (0,93) $\mu\text{mol/g}$ ’dir. Gündüz vardiyasında düşük serum zonulin değerlerine sahip olan bireyler ile gece vardiyasında düşük serum zonulin değerine sahip olan bireylerin fekal asetik asit içerikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Benzer şekilde gündüz vardiyasında yüksek serum zonulin değerine sahip olan bireylerin fekal asetik asit ortalama ve medyan değerleri ile gece vardiyasında yüksek serum zonulin değerlerine sahip olan bireylerin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir ($p > 0,05$).

Gündüz vardiyasında düşük serum zonulin değerine sahip olan bireyler ile yüksek serum zonulin değerine sahip olan bireylerin propiyonik asit, izobütirik asit ve total kısa zincirli yağ asidi değerleri karşılaştırıldığında ve gündüz vardiyasındaki düşük ya da yüksek serum zonulin düzeyine sahip olan bireyler ile gece vardiyasındaki düşük ya da yüksek serum zonulin düzeyine sahip olan bireyler kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$).

Çizelge 4.22’ye göre istatistiksel olarak anlamlı bulunan farklılıklara bakıldığında, gece vardiyasında yüksek serum zonulin değerine sahip olan bireyler ile düşük serum zonulin düzeyine sahip olan bireylerin fekal bütirik asit ortalama ve medyan değerlerinin sırasıyla $0,63 \pm 0,20$ ile $0,55$ (0,30) $\mu\text{mol/g}$ ve $0,34 \pm 0,13$ ile $0,34$ (0,22) $\mu\text{mol/g}$ olduğu görülmüştür ($p < 0,05$).

Çizelge 4. 22. Bireylerin vardiyalarına ve vardiyalarındaki serum zonulin düzeylerine göre fekal asetik, propiyonik, izobütirik, bütirik asit ve total kısa zincirli yağ asit düzeylerinin karşılaştırılması

Kısa Zincirli Yağ Asitleri	Gündüz Vardiyası (n = 10)		Gece Vardiyası (n = 10)		z	p
	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)	$\bar{x} \pm SS$	M (IQR)		
Asetik asit (μmol/g)						
Düşük serum zonulin	1,66 ± 0,53	1,42 (0,83)	1,87 ± 0,52	1,97 (0,93)	0,000	1,000
Yüksek serum zonulin	2,29 ± 1,06	1,98 (1,68)	3,33 ± 1,51	3,73 (2,97)	-1,069	0,285
	z = -0,940; p = 0,347		z = -1,149; p = 0,251			
Propiyonik asit (μmol/g)						
Düşük serum zonulin	0,39 ± 1,63	0,32 (0,30)	0,79 ± 0,83	0,41 (1,20)	-0,535	0,593
Yüksek serum zonulin	0,92 ± 0,79	0,49 (1,48)	1,48 ± 0,94	1,29 (1,86)	-1,604	0,109
	z = -0,940; p = 0,347		z = -1,567; p = 0,117			
İzobütirik asit (μmol/g)						
Düşük serum zonulin	0,46 ± 0,70	0,12 (0,9)	2,10 ± 1,83	1,38 (3,52)	-0,535	0,593
Yüksek serum zonulin	1,04 ± 1,56	0,62 (2,16)	0,88 ± 1,03	0,48 (1,34)	0,000	1,000
	z = -0,522; p = 0,602		z = -1,358; p = 0,175			
Bütirik asit (μmol/g)						
Düşük serum zonulin	0,43 ± 0,18	0,35 (0,36)	0,34 ± 0,13	0,34 (0,22)	0,000	1,000
Yüksek serum zonulin	0,48 ± 0,23	0,45 (0,46)	0,63 ± 0,20	0,55 (0,30)	-1,069	0,285
	z = -0,522; p = 0,602		z = -1,991; p = 0,047*			
Total kısa zincirli yağ asidi (μmol/g)						
Düşük serum zonulin	2,93 ± 0,86	2,99 (1,69)	5,10 ± 1,30	5,10 (2,21)	-1,604	0,109
Yüksek serum zonulin	04,73 ± 2,08	5,15 (3,84)	6,31 ± 1,99	6,17 (3,60)	-1,069	0,285
	z = -1,358; p = 0,175		z = -1,358; p = 0,175			

*İstatistiksel olarak anlamlı (p < 0,05).

Bireylerin vardiyalarına göre serum zonulin düzeyleri ile fekal kısa zincirli yağ asidi değerlerinin korelasyonu Çizelge 4.23'te gösterilmiştir.

Bireyler gündüz vardiyasındayken serum zonulin düzeyleri ile fekal asetik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunmazken, bireyler gece vardiyasındayken serum zonulin düzeylerinin fekal asetik asit düzeyleri ile pozitif yönde iyi derecede ilişkili olduğu saptanmıştır ($r = 0,656$; $p = 0,039$).

Benzer şekilde, gündüz vardiyasında serum zonulin düzeyleri ile fekal propiyonik asit düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilemezken, gece vardiyası serum zonulin düzeyleri ile fekal propiyonik asit düzeyleri arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur ($r = 0,816$; $p = 0,004$).

Gündüz vardiyasında serum zonulin değerleri ile fekal bütirik asit değerleri arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde bir korelasyon bulunamazken, gece vardiyasındayken bu iki parametrenin iyi derecede pozitif yönlü ilişki gösterdiği saptanmıştır ($r = 0,714$; $p = 0,020$). Bireylerin vardiyalarına göre fekal izobütirik asit düzeyleri ile serum zonulin düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki tespit edilmemiştir ($p > 0,05$).

Çizelge 4. 23. Bireylerin vardiyalarına göre serum zonulin düzeyleri ile fekal kısa zincirli yağ asidi değerlerinin korelasyonu

Kısa Zincirli Yağ Asitleri	Serum Zonulin Düzeyleri (ng / mL)	
	r	p
Asetik asit (µmol/g)		
Gündüz vardiyası	0,094	0,797
Gece vardiyası	0,656	0,039*
Propiyonik asit (µmol/g)		
Gündüz vardiyası	0,138	0,705
Gece vardiyası	0,816	0,004*
İzobütirik asit (µmol/g)		
Gündüz vardiyası	0,131	0,718
Gece vardiyası	-0,558	0,093
Bütirik asit (µmol/g)		
Gündüz vardiyası	0,069	0,850
Gece vardiyası	0,714	0,020*
Total kısa zincirli yağ asidi (µmol/g)		
Gündüz vardiyası	0,306	0,389
Gece vardiyası	0,571	0,085

*p< 0,05.

5. TARTIŞMA

Yapılan çalışmada, rotasyonel olarak vardiyalı çalışan bireylerin gündüz vardiyasında ve gece vardiyasındaki sırasıyla genel özellikleri, antropometrik ölçümleri, fiziksel aktivite düzeyleri, biyokimyasal bulguları, genel beslenme alışkanlıkları, enerji, makro ve mikro besin ögesi alım düzeyleri, bağırsak mikrobiyotaları ve fekal kısa zincirli yağ asit değerleri karşılaştırılmış ve bireylerin beslenme durumu, vardiyalı çalışma düzenleri ve bağırsak mikrobiyotaları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

5.1. Bireylerin Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Bağırsak mikrobiyotası kadın ve erkekler arasında farklılık gösterdiği için (Dominiann ve diğerleri, 2015) cinsiyet faktörünü elimine etmek amacıyla bu çalışmaya yalnızca erkek yetişkin bireyler dâhil edilmiştir. Benzer şekilde, bağırsak mikrobiyotasını etkileyen bir diğer faktör de yaş olduğu için (Saraswati ve Sirawaman, 2015), bu çalışmaya 25-40 yaş aralığındaki yetişkin bireyler dâhil edilmiştir.

Sistemik ve kronik olarak, endojen veya ekzojen sebeplerle uyku kısıtlanmasının ilerleyen zamanlarda sağlık sorunlarına yol açacağı ve yaşam süresi beklentisini azaltacağı bildirilmiştir (Cappuccio, Coope, D'Elia, Strazzullo ve Miller, 2011; Raslear, Hursh ve Van Dongen, 2011). Özellikle vardiyalı çalışan bireylerde görülen sağlık problemlerinin temelinde kalıcı uyku eksikliklerinin yattığı düşünülmektedir (Reinberg ve Ashkenazi, 2008). Diğer taraftan, vardiyalı çalışan bireylerde görülen uyku cevaplarının bireysel olarak önemli düzeyde farklılık gösterdiği, bu sebeple bu çalışmalarda bireysel değerlendirmelerin yapılmasının önemli olabileceği vurgulanmaktadır (Van Dongen, 2006; Lammers-van der Holst ve diğerleri, 2016). Vardiyalı çalışacak bireylerin kendi kronotiplerine uygun vardiyaları seçmesi yönünde yapılacak uygulamaların uyuma sürelerini olumlu yönde etkileyeceği belirtilmektedir (Albertsen ve diğerleri, 2014). Vardiyalı çalışan polis memurlarında çalışma zamanlarının uyku cevabına etkisinin incelendiği bir çalışmada, vardiyalı çalışanların uyku sürelerinin gündüz çalışanlarının uyku sürelerinden ortalama 48 dk daha kısa olduğu tespit edilmiştir (Lammers-van der Holst, Van Dongen, Drosopoulos ve Kerkhof, 2016). West ve diğerleri tarafından yapılan başka bir çalışmada da, altı ay boyunca vardiyalı çalışan bireylerde uyku bozukluğunun gece vardiyası ile ilişkili olduğu bulunmuştur (West, Ahern, Byrnes ve Kwanten, 2007). Bu çalışmada gündüz vardiyasında

ve gece vardiyasında bireylerin uykuya dalış süreleri medyan değerleri benzer bulunmuş (sırasıyla 5,0 (11,3) dk ve 5,0 (1,3) dk; $p > 0,05$); uyuma sürelerinin gündüz vardiyasında gece vardiyasına göre daha uzun olduğu belirlenmiştir (sırasıyla 7,0 (1,3) sa ve 4,5 (2,5) sa; $p < 0,05$). Gece vardiyasında uyanıklık düzeylerinin artmış olmasının ve vardiya sonrası dinlenme zamanında ışığa maruziyetin artmasının bu beklenen sonuca neden olabileceği düşünülmektedir.

Vardiyalı çalışan bireylerde yapılacak çalışmalarda, bireylerin eğitim düzeyleri de düşünülerek çalışma verilerinin kıyaslanması gerektiği bildirilmektedir (Peplonska ve diğerleri, 2015). Çalışma kapsamına alınan bireylerin %80'i lise, %20'si üniversite mezunudur. Bu çalışmanın örneklemini oluşturan bireylerin eğitim seviyelerinin karşılaştırılacak diğer çalışmalar ile farklılık göstermesi nedeniyle çalışma koşullarının sağlık üzerine etkilerinin de farklı olabileceği düşünülmektedir.

5.2. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Kısa uyku süresinin leptin konsantrasyonunu azalttığı ve ghrelin konsantrasyonunu artırdığı; bunun sonucu olarak da iştahta ve vücut ağırlığında artışa sebep olduğu gösterilmiştir (Taheri, Lin, Austin, Young ve Mignot, 2004). Kesitsel (Zhao, Bogossian, Song ve Turner, 2011; Marqueze, Lemos, Soares, Lorenzi-Filho ve Moreno, 2012; Kim ve diğerleri, 2013; Ramin ve diğerleri, 2015) veya uzunlamasına (Kubo ve diğerleri, 2011; Suwazono ve diğerleri, 2008; Watari ve diğerleri, 2006) yapılmış pek çok epidemiyolojik çalışmada, gece vardiyasında çalışma ile antropometrik ölçümler arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir. Vardiyalı çalışan bireylerde yapılan kesitsel çalışmalarda gece vardiyasında çalışma ile artmış BKİ değerleri arasında önemli düzeyde ilişki olduğu bildirilmiştir (Macagnan ve diğerleri, 2012; Kim ve diğerleri, 2013; Ramin ve diğerleri, 2015). Sekiz adet uzunlamasına çalışmanın değerlendirildiği Van ve diğerleri (2011) tarafından yapılan bir çalışmada da, gece vardiyasında çalışma ile vücut ağırlığı artışı arasındaki ilişkinin, güçlü ve yapılan pek çok çalışmanın sonucunda kanıta dayalı olduğu belirtilmiştir (Van, Boot, Merkus, Smid ve van der Beek, 2011). Diğer taraftan, yapılan çalışmalarda bazı metodolojik sınırlamaların olduğu ve bireyin beyanına dayalı olarak kayıt edilen vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümlerinin sonuçları etkileyebileceği için, ölçümlerin bizzat araştırmacı tarafından alındığı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır (Kim ve diğerleri, 2013; Ramin ve diğerleri, 2015; Peplonska, Bukowska ve Sobala, 2015).

Antropometrik ölçümlerin bizzat araştırmacı tarafından tekniğine uygun olarak alındığı bu çalışmada, bireylerin BKİ ve vücut bileşimlerinde vardiyalara göre istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır (Çizelge 4.5; $p > 0,05$). Çalışmanın primer hipotezleri arasında yer almasa da takip süresinin daha uzun olmasının, BKİ ve vücut bileşimi parametreleri açısından literatürle karşılaştırılabilecek sonuçların elde edilebilmesi için yararlı olacağı düşünülmektedir.

Vücut kompozisyonu hakkında bilgi sahibi olmak için BKİ'nin tek başına yeterli veri sağlamadığı ve vücut yağ ile kas kütlesi gibi parametrelerin de değerlendirilmesinin uygun olduğu bildirilmektedir (Peplonska ve diğerleri, 2015). BKİ'nin obezite ile ilişkili sağlık risklerini yeterince yansıtmayacağı (Borrue ve diğerleri, 2014); ancak BKİ ile güçlü korelasyon gösteren bel çevresi ölçümü gibi abdominal obezite ölçüm yöntemlerinin obezite ile ilişkili morbidite riskini değerlendirmede BKİ'ye ek olarak kullanılması önerilmektedir (WHO, 2008). Peplonska ve diğerleri (2015) tarafından yapılan bir çalışmada daha yoğun gece vardiyasında çalışma durumunun abdominal obezite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Peplonska ve diğerleri, 2015). Bu çalışmada, vücut yağ yüzdeleri ise gündüz ve gece vardiyasında sırasıyla ortalama $19,2 \pm 5,3$ ve $18,6 \pm 5,1$ olarak saptanmıştır (Çizelge 4.5; $p > 0,05$). Bu çalışmada rotasyonel olarak vardiyalı çalışan bireyler, bel çevresi ölçümlerine göre değerlendirildiğinde %30'unun metabolik sağlık problemleri riski altında olduğu; bel/boy oranına göre yapılan değerlendirmelere göre ise %70'inin "riskli" olarak ifade edilen aralıkta yer aldığı belirlenmiştir. Çalışma kapsamına alınan bireylerin BKİ değerlendirmelerine göre %40'ının normal, %60'ının hafif şişman olmasına rağmen bel çevresi ve bel/boy oranına göre riskli değerlendirilmesi nedeniyle vardiyalı çalışanların sağlıklı beslenme ve aktif bir yaşam açısından desteklenmeleri gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

5.3. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Gece vardiyasında çalışma koşullarının vücut ağırlığı artışı, obezite ve diğer metabolik hastalıklar ile ilişkilendirilmesine sebep olan temel mekanizmalar, gece vardiyasında çalışma ile birlikte sağlıklı beslenme alışkanlıkları ortaya çıkması, düşük fiziksel aktivite düzeyine sahip olunması, uyku yoksunluğu ve sirkadiyen ritimde bozulma görülmesidir (Peplonska ve diğerleri, 2015). Yapılan çalışmalarda, gece vardiyasında çalışan işçilerin egzersiz veya eğlence amacıyla yapılan fiziksel aktivitelere daha az katıldığı tespit edilmiştir

(Geliebter, Gluck, Tanowitz, Aronoff ve Zammit, 2000; Peplonska ve diğerleri, 2014a; Bushnell, Colombi, Caruso ve Tak, 2010; Peplonska, Bukowska ve Sobala, 2014b). Diğer taraftan, Atkinson ve diğerleri (2008) vardiyalı çalışma ile başa çıkabilen çalışanların, vardiyalı çalışma ile başa çıkamayanlardan daha fazla egzersiz yapmaya meyilli olabileceklerini bildirmiştir (Atkinson, Fullick, Grindey ve MacLaren, 2008). Yapılan başka bir çalışmada ise rotasyonel olarak vardiyalı çalışan işçilerde fiziksel aktivite düzeyi IPAQ-SF kullanılarak değerlendirildiğinde, rotasyonel olarak vardiyalı gece çalışmasının iş zamanındaki fiziksel aktivite düzeyinin artışı, boş zamanlardaki fiziksel aktivitenin ise azalmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Peplonska ve diğerleri, 2014a). Peplonska ve diğerlerinin (2014a) yaptığı çalışmaya benzer şekilde, bu çalışmada yer alan rotasyonel vardiyalı çalışanların %80'inin orta fiziksel aktivite düzeyine, %20'sinin ise yüksek fiziksel aktivite düzeyine sahip olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.8). Rotasyonel olarak vardiyalı çalışan bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri potansiyel karıştırıcı faktör olması açısından çalışmada değerlendirilmiş, vardiyalarda fiziksel aktivite durumları değişen bireylerin çalışmadan dışlanması kriteri nedeniyle vardiyalar arası görülen fiziksel aktivite değişimleri diğer çalışmalarla kıyaslanmamıştır.

5.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi

Vardiyalı çalışan bireylerde sosyal davranışlar ve zamanla sirkadiyen saat arasındaki uyumsuzluklar nedeniyle oluşan özellikle uyku bozuklukları, beslenmede davranış ve zamanlama farklılıkları nedeni ile bazı sağlık riskleri ortaya çıkmaktadır. Yapılan bazı kesitsel (Violanti ve diğerleri, 2009; Jermendery, Nadas, Hegyi, Vasas ve Hidvegi, 2012) ve kohort çalışmalarda da (Morikawa ve diğerleri, 2005; Pietroiusti ve diğerleri, 2010) polisler, fabrika işçileri ve hemşireler gibi vardiyalı çalışan bazı meslek gruplarında metabolik sendrom görülme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Vyas ve diğerleri (2012) tarafından 34 çalışmanın ve iki milyondan fazla bireyin dâhil edildiği bir meta analizde, vardiyalı çalışmanın kalp krizi ve inme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Vyas ve diğerleri, 2012). Kawabe ve diğerleri (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, dislipidemiye düşük HDL-K ve yüksek trigliserit olarak tanımladıklarında, rotasyonel vardiyalı çalışan bireylerde dislipidemisinin anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (Kawabe ve diğerleri, 2014). Bu çalışmada da benzer olarak, bireyler gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçtiklerinde trigliserit düzeylerinin arttığı ve HDL-K düzeylerinin ise azaldığı belirlenmiştir (Çizelge 4.9; sırasıyla $p = 0,074$ ve $p = 0,050$). Bireylerin trigliserit düzeyleri

gece vardiyasındayken daha yüksek; HDL-K düzeyleri ise gece vardiyasındayken gündüz vardiyasındakine göre daha düşük bulunmuştur.

Farelerde yapılan ve gece vardiyasında çalışma koşullarının bağırsak epitel bariyer üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, gece vardiyasının kolonik epitel geçirgenlik ve plazma endotoksin seviyelerindeki artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Khalyfa ve diğerleri, 2017). Uyku bozukluklarının veya sirkadiyen ritim bozukluklarının sonucunda görülen proinflatuvar etkilerin, farelerde bağırsak bariyer fonksiyonunda bozulmalara sebep olduğu belirtilmektedir (Summa ve diğerleri, 2013). Poroyko ve diğerleri (2016) tarafından yapılan bir çalışmada ise bu sonuçların tersine bulgular elde edilmiştir. Farelerde uyku kesintilerinin, bağırsak epitel bariyer bütünlüğünü koruduğu belirlenirken, bağırsak mikrobiyotasının bozulması sonucu sistemik ve adipoz dokudaki inflamatuvar cevabın artışına sebep olarak metabolik hastalıklar için zemin hazırladığı tespit edilmiştir (Poroyko ve diğerleri, 2016). Bu çalışmada bakılan kan parametrelerinden birisi olan ve bağırsak geçirgenliğinin bir göstergesi olarak ifade edilen serum zonulin düzeyleri açısından değerlendirme yapıldığında bireylerin gece vardiyasında, gündüz vardiyasındakinden daha yüksek olduğu, ancak sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Çizelge 4.9; $p > 0,05$). Poroyko ve diğerleri (2016) tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde vardiyalı çalışmanın bağırsak bütünlüğü üzerine etkileri görülmeden önce bağırsak mikrobiyotası üzerinde değişimlerin görülmüş olabileceği düşünülmektedir.

5.5. Bireylerin Besin Tüketimlerinin Değerlendirilmesi

Vardiyalı çalışma düzeninin beslenme alışkanlıkları, besin alımı ve beslenme zamanlaması üzerine etkileri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda vardiyalı çalışanları, çalıştığı vardiyaya bağlı olarak değişmekle birlikte, sıklıkla öğün atladığı bildirilmiştir (Gifkins, Johnston ve Loudoun, 2018; Souza ve diğerleri, 2019; Nahm ve diğerleri, 2012). Çalışmada, gündüz vardiyasında iken bireylerin genellikle ana öğünlerini düzenli yaptığı; ancak gece vardiyasına geçtiklerinde özellikle sabah kahvaltısının atlandığı saptanmıştır (Çizelge 4.4). Bu durumun, bireylerin gece vardiyası süresince beslenme faaliyetlerine devam etmesi nedeniyle vardiya çıkışı olan sabah vaktinde dinlenmeye geçmelerinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Garaulet ve diğerkleri (2010) tarafından yapılan bir çalışmada, sirkadiyen ritmin bozulması ve uyku eksikliğinin enerji tüketimini artırabilecek metabolizmayı ve açlık hissini etkileyebileceği belirtilmiştir (Garaulet, Ordovas ve Madrid, 2010). Yapılan bazı çalışmalarda, gece vardiyasında çalışan işçilerin gündüz vardiyasında çalışan işçilerle karşılaştırıldığında daha yüksek toplam enerji alımlarının olduğu saptanmıştır (Geliebter ve diğerkleri, 2000; Peplonska ve diğerkleri, 2014b; Morikawa ve diğerkleri, 2008). Wehrens ve diğerkleri (2010) tarafından yapılan bir çalışmada, gece vardiyasında çalışan işçilerin daha yüksek enerji harcamasına sahip olduğu ve bu bulgunun geceleri uyanık kalmalarından kaynaklandığı ancak, bu durumun bu gruptaki aşırı enerji alımını dengelemede yetersiz olduğu bildirilmiştir (Wehrens, Hampton, Finn ve Skene, 2010). Chen ve diğerkleri (2018) tarafından yapılan bir çalışmada ise, laboratuvar koşullarında 12 bireye gündüz ve gece vardiyası koşullarında ad libitum yemek sunulurken enerji alımlarına bakıldığında, gündüz vardiyası ve gece vardiyası arasında enerji alımı açısından bir farklılık olmadığı belirlenmiştir (Chen, Lauren, Chang ve Shechter, 2018). Yapılan başka çalışmalarda da gündüz vardiyasında çalışan bireyler ile gece vardiyasında çalışanlar arasında enerji alımları açısından anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (Cain ve diğerkleri, 2015; Langenberg ve diğerkleri, 2019). Çalışmada da benzer şekilde vardiyalar arasında enerji alımları bakımından istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamakla birlikte gündüz vardiyasındaki enerji alımlarının gece vardiyasına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Çizelge 4.13, $p > 0,05$). Bu sonucun, gündüzde ve gecede bireylerin beslenme şekillerinin benzer olması kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Gece vardiyasında çalışan bireylerin öğün zamanlarının düzensizliği, daha yüksek hayvansal kaynaklı yağ, protein, karbonhidrat ve daha düşük diyet posası tüketimi ile karakterize bir beslenme düzeni olduğu ifade edilmiştir (Lowden, Moreno, Holmback, Lennernas ve Tucker, 2010). Yapılan bir çalışmada, vardiyalı çalışmanın yüksek enerji alımıyla ve düşük diyet posası, folik asit, potasyum ve kalsiyum alımıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir (Nakamura ve diğerkleri, 2018). Kesitsel çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde, vardiyalı çalışanlarda toplam enerji alımının gündüz vardiyasında ve gece vardiyasında çalışma durumuna göre farklılık göstermediği, makro besin ögesi tüketimleri ile ilgili elde edilen sonuçların net olmadığı ve çalışmadan çalışmaya değişen bulgular elde edildiği belirtilmiştir (Bonham, Bonnell ve Huggins, 2016). İskandinav Beslenme Önerileri (NNR) ve RDA önerilerine göre, gece vardiyasında çalışan bireylerin enerji ve besin ögesi alım miktarlarının gündüz vardiyasında çalışan bireylerden daha az yeterlilikte olduğuna dair bir

kanıt bulunmamıştır (NNR, 1989; RDA, 1989). Beebe ve diğerleri (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, gündüz vardiyasında ve gece vardiyasında çalışan bireylerin diyet kaliteleri arasında bir farklılık olmadığı bulunmuştur (Beebe, Chang, Kress ve Mattfeldt-Beman, 2017). Yapılan pek çok çalışmada da vardiyalar arası enerji ve besin ögesi alımlarının istatistiksel olarak önemli derecede farklı olmadığı gösterilmiştir (Esquirol ve diğerleri, 2009; de Assis, Kupek, Nahas ve Bellisle, 2003; Lasfargues ve diğerleri, 1996). Gündüz ve gece vardiyasında çalışmanın 24 saat boyunca enerji ve besin ögesi alımını önemli düzeyde etkilemediği ancak; enerji ve besin ögesi alımlarının gün içindeki dağılımının değişkenlik gösterdiği ve sabah vakitlerinde besin alımlarının gece vardiyasında daha düşük olduğu belirtilmektedir (Lennernas, Hambræus ve Akerstedt, 1995). Morikawa ve diğerleri (2008), gündüz vardiyasında çalışan bireylerin çoklu doymamış yağ asit alımlarının gece vardiyasında çalışan bireylerden yüksek olduğunu saptamışlardır (Morikawa ve diğerleri, 2008). Bu çalışmada da benzer şekilde, çoklu doymamış yağ asit alımlarının ve E vitamini alımlarının gündüz vardiyasında gece vardiyasına göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu (Çizelge 4.13; $p < 0,05$), kolesterol, folat, kalsiyum ve sodyum alımlarının ise gece vardiyasında gündüz vardiyasına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Vardiyalı çalışma ile sağlık ilişkisinde besin tüketimlerinin değerlendirilmesinde yalnızca enerji ve besin ögesi alımlarının değil, öğünlerin gün içinde tüketildiği zamanların da dikkate alınarak yorumlama yapılması önemlidir.

Bireylerin besin grubu tercihlerinin vardiyalarına göre değişiklik gösterip göstermediği konusu da önemlidir (Gifkins, Johnston, Loudoun, 2018). Yapılan çalışmalarda, vardiyalı çalışan bireylerde sebze tüketiminin gündüz çalışan bireylerden daha düşük olduğu (Morikawa ve diğerleri, 2008; Tada, Kawano, Maeda ve ark., 2014), süt ve süt ürünleri tüketimlerinin gece vardiyasında çalışan bireylerde daha düşük olduğu belirtilmektedir (Tada, Kawano, Maeda ve ark., 2014). Bonnell ve diğerleri (2017), gündüz ve gece vardiyasında çalışan bireylerin besin tercihlerinin sağlık ve beslenme konusundaki farkındalık düzeyine göre de değişkenlik gösterdiğini belirtmiştir (Bonnell, Huggins, Huggins ve ark., 2017). Morikawa ve diğerleri (2008) tarafından yapılan çalışmada, 30-39 yaş arasında olan bireylerin besin tüketimleri besin gruplarına göre değerlendirildiğinde, gündüz ve gece vardiyası arasında önemli bir farklılık bulunmazken; 40-49 yaş arasında olan bireylerin bu çalışma ile benzer şekilde yağ grubu tüketimlerinin gündüz vardiyasında çalışanlara göre gece vardiyasında daha düşük olduğu gösterilmiştir (Morikawa ve diğerleri, 2008). de Assis ve diğerleri (2003) tarafından yapılan başka bir çalışmada, gece

vardiyasındaki bireylerin diyetinde meyve ve sebze tüketimlerinin gündüz vardiyasındaki bireylerden daha yüksek olduğu bulunurken (de Assis MA ve diğerleri, 2003), diğer bazı çalışmalarda ise gündüz vardiyasında çalışanların sebze ve meyve tüketimlerinin gece vardiyasında çalışanlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Hemiö, Puttonen, Viitasalo ve ark., 2015; Tada, Kawano, Maeda ve ark., 2014; Morikawa ve diğerleri, 2008). Bu çalışmada, gündüz vardiyasında çalışan bireylerin kümes hayvanları, patates ve yağ tüketimlerinin gece vardiyasındayken tükettikleri miktarlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Çizelge 4.17; $p < 0,05$). Peynirin gece vardiyasındaki tüketim miktarlarının gündüz vardiyasından yüksek olduğu ($p > 0,05$), süt ve yoğurt tüketiminin ise gündüz vardiyasında daha yüksek olduğu; ancak süt ve yoğurt tüketimlerinde bulunan farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p > 0,05$). Bireylerin gece vardiyasındayken tükettikleri yeşil yapraklı sebze, diğer sebzeler ve meyve miktarlarının gündüz vardiyasındayken tükettikleri miktardan daha yüksek olduğu gösterilmiş ancak sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$). Bireylerin gece tükettiği öğünleri bazen evden getirmesi sonucu veya kahvaltı tarzı beslenmesi sonucu peynir, sebze ve meyve tüketiminin artmış olabileceği düşünülmektedir.

5.6. Bireylerin Bağırsak Mikrobiyotalarının Değerlendirilmesi

Vardiyalı veya rotasyonel vardiyalı çalışmanın yaratacağı sağlık sorunlarının temelinde beslenme ve uyku düzeni bozukluklarının bulunduğu bilinmektedir (Esquirol ve diğerleri, 2009; de Assis ve diğerleri, 2003; Lasfargues ve diğerleri, 1996; Lennernas ve diğerleri, 1995). Uyku, sirkadiyen ritimler, besin tüketimleri ve egzersiz yapma durumu arasında sıkı bir ilişki olduğu ve bu değişkenlerin birbirini etkileyerek sirkadiyen ritimler üzerindeki etkilerini artırdığı bildirilmiştir. Vardiyalı çalışma koşulları gibi sirkadiyen ritimlerde bozulmalara ve beslenme ritimlerinde değişikliğe yol açan durumların, bağırsak bakterilerinde saate özgü değişikliklere sebep olduğu saptanmıştır (Thaiss ve diğerleri, 2014; Voigt ve diğerleri, 2014). Diğer taraftan, sirkadiyen ritim bozulması bağırsak epitel bariyerinde geçirgenliği de artırmaktadır (Summa ve diğerleri, 2013). Ayrıca bağırsak bakterileri, bağırsak epitel geçirgenliğindeki artışla birlikte IL-1 gibi sitokinlerin seviyelerinde artışa sebep olarak fizyolojik uyku düzenlemesini ve mikroorganizmalara karşı verilen uyku cevabını etkilemektedir (Maslanik ve diğerleri, 2012; Imeri ve Opp, 2009). Farelerde yapılan bir çalışmada, bağırsak mikrobiyotasında, sirkadiyen ritim ile birlikte değişim gösteren filum düzeyindeki göreceli bolluklar değerlendirilmiştir.

Çalışmada, normal diyet ile ad libitum beslenen farelerin besin tüketimlerinin daha çok aktif fazları olan gece döneminde tükettikleri bulunmuştur. Sirkadiyen ritim değişikliği ve diyet müdahalesi yapılmayan bu farelerde Firmicutes'in oranının aktif fazda pik yaptığı ve dinlenme fazı olan inaktif fazda ise oranının azaldığı bulunmuştur. Bacteroidetes ve Verrucomicrobia filumlarının ise inaktif dönemde pik yaptığı aktif dönemde oranlarının azaldığı tespit edilmiştir (Zarrinpar ve diğerleri, 2014).

Bu çalışmada, vardiyalar arası bağırsak mikrobiyotalarında değişimlerin olduğu belirlenmiştir. Bireyler gündüz vardiyasında bağırsak mikrobiyotasında en bol bulunan filumların göreceli bolluklarına göre sıralaması Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria ve Actinobacteria iken; bireyler gece vardiyasında göreceli bolluk sıralaması ise Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria ve Proteobacteria olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, Zarrinpar ve diğerleri (2014) tarafından yapılan çalışmadan farklı olarak sirkadiyen ritmi değişen bireyler (gece vardiyası) ile değişmeyen bireylerin (gündüz vardiyası) bağırsak mikrobiyotaları filum düzeyinde karşılaştırıldığında Firmicutes filumunun gündüz ve gece vardiyalarında benzer bolluklarda olduğu ancak göreceli bolluklarının ise gece vardiyasında gündüz vardiyasına göre daha yüksek olduğu; Bacteroidetes ve Proteobacteria'nın gündüz vardiyasında gece vardiyasına göre daha bol bulunduğu tespit edilmiştir. Verrucomicrobia'nın da gece vardiyasında göreceli bolluğunun gündüz vardiyasına göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Actinobacteria'nın ise gece vardiyasında gündüz vardiyasına göre daha bol bulunduğu saptanmıştır. Sonuçlar hipotezimizi destekler nitelikte vardiyalar arasında bağırsak mikrobiyotasında görülen bakteri osilasyon farklılıklarına işaret etmektedir.

Poroyko ve diğerleri (2016) tarafından farelerde kronik uyku kesintilerinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, Bacteroidetes bolluğunun kronik uyku kesintisi olan farelerde daha az olduğu bulunmuştur. Farklı olarak ise, kronik uyku kesintisi yapılan grupta Firmicutes ve Actinobacteria bolluğunun daha az olduğu bulunmuştur (Poroyko ve diğerleri, 2016). Firmicutes:Bacteroidetes oranının fonksiyonel önemi tartışmalı olsa da (Schwiertz ve diğerleri, 2010; Fleissner ve diğerleri, 2010), bağırsak mikrobiyotasındaki yapısal değişikliklerin önemli bir indikatörü olarak da değerlendirilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, insanlarda Firmicutes:Bacteroidetes oranının artışının obezite ilişkili olduğu bildirilmektedir (Ley, Turnbaugh, Klein ve Gordon, 2006; Ley ve diğerleri, 2005; Everard ve diğerleri, 2014; Poroyko ve diğerleri, 2016;

Jumpertz ve diğerleri, 2011). Ayrıca, Poroyko ve diğerleri (2016), kronik uyku kesintisi yapılan farelerde fermentasyon yapan ve bitkisel kaynaklı posayı degrade eden mikroorganizmalar olarak değerlendirilen *Lachnospiraceae* ve *Ruminococcaceae* familyalarının daha yüksek bollukta bulunduğunu göstermişlerdir (Poroyko ve diğerleri, 2016). Bu çalışmada, Poroyko ve diğerleri (2016) tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde, Firmicutes:Bacteroidetes oranının ve *Lachnospiraceae*'nin sirkadiyen ritmi bozulan gece vardiyası grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Her ne kadar vardiyalar arasında serum zonulin düzeyinde istatistiksel olarak önemli değişim bulunmasa da, çalışmadaki Firmicutes:Bacteroidetes oranının değişmesinin bağırsak bütünlüğü bozulmasında erken dönem göstergesi olarak belirtilebileceği düşünülmektedir.

Voigt ve diğerleri (2016b) yaptıkları başka bir çalışma Clock^{Δ19}-mutant fareler ile vahşi-tür farelerde bağırsak disbiyozisini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda, *Lachnospiraceae*'nin Clock^{Δ19}-mutant farelerde daha yüksek oranda bulunduğu tespit edilmiştir (Voigt ve diğerleri, 2016b). Voigt ve diğerleri (2016b) tarafından bulunan ilginç bir bulgu ise, Clock^{Δ19}-mutant farelerin, önceki çalışmalarında kullandıkları ve çevresel etkenler (karanlık-aydınlık döngüsündeki değişim) sebebiyle sirkadiyen ritim bozulmalarına maruz kalan (Voigt ve diğerleri, 2014) farelerle örtüşen özelliklere sahip olmasıdır. Bunun sonucunda da, sirkadiyen ritim bozulmasının genetik veya çevresel faktörler sebebiyle oluşması fark etmeksizin bağırsak mikrobiyotasında disbiyotik değişikliklere sebep olduğu bildirilmiştir (Voigt ve diğerleri, 2016b). Bu çalışmada, Voigt ve diğerlerinin (2016b) sonuçlarıyla benzer şekilde gece vardiyasında *Bacteroides*, *Prevotella* ve *Ruminococcaceae* bolluklarının azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada, genetik mutasyona dayalı sirkadiyen ritim bozukluğu oluşturulmamış olmasına rağmen elde edilen sonuçlar benzerlik göstermiştir.

Literatürde sirkadiyen ritimde bozulma ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi değerlendiren bilinen iki insan çalışması bulunmaktadır (Benedict ve diğerleri, 2016; Thaïss ve diğerleri, 2014). Thaïss ve diğerleri (2014) tarafından yapılan çalışmada sirkadiyen ritmi jet lag ile bozulmuş iki bireyden jet lag tablosu oluşmasına sebep olacak seyahati gerçekleştirmeden bir gün önce; jet lag esnasında ve jet lag durumu iyileştikten sonra fekal örnekleri alınarak değerlendirilmiştir. Jet lag esnasında alınan fekal örneklerdeki Firmicutes bolluğunun jet lag öncesi ve jet lag sonrası alınan örneklerden önemli derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Jet lag esnasında alınan fekal numunelerin transfer edildiği farelerde,

vücut ağırlığında artış ve yüksek açlık kan glukozu değerleri gözlemlenmiştir. Ancak, jet lagtan öncesinde ve jet lagtan iki hafta sonra alınan fekal numunelerin transfer edildiği farelerin bağırsak mikrobiyotaları ve vücut ağırlığı değişimleri ile açlık kan glukoz değerleri arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır (Thaiss ve diğerleri, 2014). Aynı çalışmanın farklı bir ayağında da farelerde sirkadiyen ritim bozukluğu oluşturularak bağırsak mikrobiyotasındaki değişimler araştırılmış, farelerde bağırsak mikrobiyotasında *Ruminococcus* ve *Proteobacteria*'nın kontrol grubunda daha yüksek olduğu bulunmuştur (Thaiss ve diğerleri, 2014). Sirkadiyen ritim bozukluğunun bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerinin dokuz sağlıklı erkek bireyde araştırıldığı diğer insan çalışmasında ise, uyku yoksunluğu oluşturulan bireylerde normal uyuma koşulları sağlanan bireylere kıyasla Firmicutes:Bacteroidetes oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, *Coriobacteriaceae* ve *Erysipelotrichaceae*'nin de daha yüksek bolluklarda bulunduğu sonucu elde edilmiştir (Benedict ve diğerleri, 2016). Bu çalışmada da benzer şekilde, sirkadiyen ritmi bozulmuş bireylerde *Coriobacteriaceae* ve *Erysipelotrichaceae*'nin daha yüksek bolluklarda bulunduğu ve Firmicutes'in de Bacteroidetes'e oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Fiziksel veya biyolojik stresin laboratuvar hayvanlarında (Bailey ve diğerleri, 2011; Bangsgaard Bendtsen ve diğerleri, 2012) ve insanlarda (Knowles, Nelson ve Palombo, 2008) bağırsak mikrobiyotasını etkileyen bir faktör olduğu; bunun sonucunda Firmicutes ile Actinobacteria gibi bazı fekal bakterilerin bolluklarının arttığı bildirilmektedir (Bailey ve diğerleri, 2010). Sirkadiyen ritim bozukluğunun da fizyolojik veya biyolojik stres faktörlerinden ayrı değerlendirilmesi gereken bir biyolojik stres etkeni olduğu, bu nedenle bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler meydana getirdiği vurgulanmaktadır (Voigt ve diğerleri, 2014). Voigt ve diğerleri (2014) tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde, bu çalışmada da sirkadiyen ritmi bozulan grupta en sık bulunan ilk 10 OTU değerlendirildiğinde, Bacteroidales göreceli bolluğunun azaldığı; Clostridiales, Erysipelotrichales ve Coriobacteriales göreceli bolluklarının ise artış gösterdiği saptanmıştır. Yine bu çalışmada en sık görülen ilk 10 OTU'ya göre vardiyalar arasında bağırsak mikrobiyotasındaki familya düzeyinde değişimlere bakıldığında Voigt ve diğerleri (2014)'inin buldukları sonuçlara benzer şekilde, *Prevotellaceae* göreceli bolluklarının gündüz vardiyasında daha yüksek olduğu bulunurken gece vardiyasında ise *Lachnospiraceae* ve *Erysipelotrichaceae* göreceli bolluklarının arttığı bulunmuştur. *Coriobacteriaceae* ve *Erysipelotrichaceae*'nin daha yüksek oranlarda bulunmasının

insanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda karaciğerde ve lipit metabolizmasında değişikliklere sebep olduğu belirtilmektedir (Zhang ve diğerleri, 2009; Spencer ve diğerleri, 2011; Martinez ve diğerleri, 2013; Zhang ve diğerleri, 2010). Bağırsakta inflamasyon gelişiminde özellikle *Lachnospiraceae* familyasının önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Nakanishi, Sato ve Ohteki, 2015; Duck ve diğerleri, 2007; Bannon, Davies, Collett ve Warhurst, 2009). Ayrıca, germ-free farelerde, *Lachnospiraceae* AJ110941 suşunun kolonizasyonu, metabolik fenotipin yeniden yapılandırılmasına, açlık kan glukozunda artışa, karaciğer yağlanması ile mezenterik adipoz doku ağırlığının artmasına ve plazma insülin değeri ile HOMA- β değerlerinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. (Kameyama ve Itoh, 2014). Bu çalışmada da benzer şekilde, gece vardiyasında olan bireylerde *Lachnospiraceae*'nin bolluğunda ve aynı zamanda da trigliserit düzeylerinde de artış olduğu gösterilmiştir.

Bağırsak sirkadiyen ritmi ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki iki yönlüdür. Bağırsak sirkadiyen saatinin fonksiyonlarını gösterebilmesi için mikrobiyotaya ihtiyacı varken, bağırsak mikrobiyotası da sirkadiyen saat döngüleri ile osilasyon göstermektedir (Mukherji ve diğerleri, 2013). Sirkadiyen ritim değişikliği müdahalesi yapılmayan bir çalışmada, 28 sağlıklı bireyden fekal numuneler alınarak bağırsak mikrobiyotasının gün içindeki değişimleri araştırılmıştır. Çalışmada, günün geç saatlerinde *Blautia*, *Dorea*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Parabacteroides* ve *Ruminococcus*'un daha yüksek oranda bulunduğu; *Roseburia*, *Dialister*, *Collinsella* ve *Eubacterium*'un ise günün erken saatlerinde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Kaczmarek, Musaad ve Holscher, 2017). Deaver ve diğerleri (2018) tarafından yapılan çalışmada da bu çalışmaya benzer şekilde *Eubacterium rectale* ile aynı cinse (*Eubacterium*) ait olan *Eubacterium plexicaudatum*'un dört hafta boyunca sürekli ışık verilerek sirkadiyen ritmi bozulan farelerin fekal mikrobiyotasında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında azalma gösterdiği tespit edilmiştir (Deaver, Eum ve Toborek, 2018). Sirkadiyen ritim bozukluğunun mikrobiyota üzerine etkisinin insanlar üzerinde yapıldığı tek gözlemsel çalışmanın sonucuna göre fekal mikrobiyota OTU'larının %10'unun sirkadiyen dalgalanmalar gösterdiği ve bu bakterilerin *Parabacteroides*, *Lachnospira* ve *Bulleida* olduğu belirtilmiştir (Thaiss ve diğerleri, 2014). Sirkadiyen ritim bozuklukları ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi inceleyen hayvan çalışmalarında ise Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Oscillospira* gibi sirkadiyen ritim bozukluklarından etkilenen farklı mikroorganizmalar olduğu belirtilmektedir (Leone ve diğerleri, 2015; Zarrinpar ve diğerleri, 2014; Liang ve diğerleri,

2015; Deaver ve diğerleri, 2018). Bu çalışmada en bol bulunan 35 cins değerlendirildiğinde, benzer şekilde *Blautia* ve *Dorea* cinslerinin gece vardiyasındayken daha yüksek olduğu ancak farklı olarak; *Roseburia*, *Dialister* ve *Collinsella* cinslerinin de bireyler gece vardiyasındayken artış gösterdiği tespit edilmiştir. Diğer taraftan yine Kaczmarek ve diğerleri (2017) tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde, *Eubacterium rectale*'nin bolluklarının ise gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde azalma gösterdiği saptanmıştır. Kaczmarek ve diğerlerinin (2017) bulduğu sonuçlardan farklı olarak bu çalışmada *Faecalibacterium*, *Prevotella_9*, *Bacteroides*, ve *Parabacteroides*'in ise gündüz vardiyasında daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu farklılığın çalışmadaki bireylerde gelişen sirkadiyen ritim bozukluklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Vardiyalı çalışan bireylerin vardiyalı çalışma süreleri ile bağırsak mikrobiyotaları arasındaki farklılıkların değerlendirildiği bir çalışma bilginiz dâhilinde bulunmamaktadır. Bu çalışmada bireylerin bağırsak mikrobiyotaları rotasyonel olarak vardiyalı çalışma sürelerine göre karşılaştırıldığında, vardiyalı çalışma süresi daha uzun olan bireylerde (7 yıl ve 10 yıl) *Faecalibacterium* ve *Prevotella*'nın daha yüksek bollukta bulunduğu gösterilirken; *Bacteroides*, *Eubacterium rectale group* ve *Blautia*'nın ise daha kısa süreli rotasyonel vardiyalı çalışan (3 yıl) bireylerde daha yüksek bollukta bulunduğu gösterilmiştir (Şekil 4.20). Daha uzun süreli rotasyonel vardiyalı çalışan bireyler arasında (7 yıl ile 10 yıl) çok önemli bir farklılık tespit edilemezken 10 yıldır rotasyonel vardiyalı çalışan bireyde *Faecalibacterium* bolluğunun daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Rotasyonel olarak vardiyalı çalışmak, uyku düzeni değişiklikleri ve sirkadiyen ritim bozukluklarını beraberinde getirerek insülin direnci, glukoz regülasyonunda bozulmalar, tip2 diyabet gelişimi ve obezite gibi metabolik hastalıklar (Markwald ve diğerleri, 2013; Shan ve diğerleri, 2015; Li ve diğerleri, 2016; McHill ve Wright, 2016) ile sigara içme alışkanlığı (Barateau ve diğerleri, 2016; Bellatorre, Choi, Lewin, Haynie ve Simons-Morton, 2017) diyet örüntüsünde değişiklikler (Kentish, Vincent, Kennaway, Wittert ve Page, 2016; Pivovarovova ve diğerleri, 2015) ve fiziksel aktivite düzeyinde azalma (Mustian ve diğerleri, 2013; Chaput, Saunders ve Carson, 2017) gibi durumları da beraberinde getirmektedir. Shan ve diğerleri (2018) tarafından rotasyonel olarak vardiyalı çalışan bireylerin vardiyalı çalışma süreleri ile metabolik hastalık riski olma durumlarının araştırıldığı prospektif kohort çalışmada, 143 410 birey takip edilmiştir. Çalışmanın rotasyonel olarak vardiyalı çalışan bireylerin çalışma süreleri, yaşam tarzı ile metabolik hastalık görülme durumu arasındaki

ilişkiyi araştıran ilk çalışma olduğu bildirilmiştir. Çalışmada 24 yıllık takibin sonucunda, rotasyonel olarak gece vardiyasında çalışma süresindeki her 5 yıllık artışın tip2 diyabet riskinde 1,19 kat artışa sebep olduğu ve her bir sağlıksız yaşam tarzı faktörünün (sigara kullanımı, düşük diyet kalitesi, düşük fiziksel aktivite düzeyi ve obez olma durumu) bireylerin yaşamında yer almasının ise tip2 diyabet riskini 2,30 kat arttırdığı belirlenmiştir (Shan ve diğerleri, 2018). Diğer taraftan, rotasyonel olarak vardiyalı çalışmanın metabolik hastalıklar üzerine etkilerinin bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerden bağımsız değerlendirilmemesi gerektiği bildirilmiştir (Reynolds ve diğerleri, 2017). Bu çalışmada rotasyonel olarak vardiyalı çalışmanın metabolik etkilerinin daha belirgin olması beklenmekte ancak çalışmaya sağlıklı bireylerin alınması, metabolik hastalıklar açısından değerlendirme yapmanın mümkün olmadığını düşündürmektedir.

Sirkadiyen ritim bozuklukları ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi araştıran iki insan çalışmasından birisi olan Benedict ve diğerleri (2016) tarafından yapılan çalışmada kontrol grubu ile uyku kısıtlamasıyla müdahale edilen grupların bağırsak mikrobiyotaları arasında alfa ve beta çeşitlilikleri yönünden istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır (Benedict ve diğerleri, 2016). Deaver ve diğerleri (2018) tarafından farelerde sirkadiyen ritim bozukluğu ile bağırsak mikrobiyotasının araştırıldığı çalışmada da benzer şekilde, sirkadiyen ritim bozukluğu yapılan grup ile kontrol grubu arasında alfa ve beta çeşitlilik açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamakla birlikte farklı taksonomik düzeylerde değişimler olduğu tespit edilmiştir. Yapılan diğer insan çalışmasında ise jet lag öncesinde ve jet lag sırasında bireylerin bağırsak mikrobiyotaları arasındaki alfa ve beta çeşitlilik değerlendirilmemiştir. Ancak aynı çalışmanın paralelinde yürütülen çalışmada farelerde jet lag koşulları oluşturulduğunda jet lag öncesinde ve jet lag sırasındaki bağırsak mikrobiyotaları arasında alfa ve beta çeşitlilik yönünden istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılıklar bulunduğu tespit edilmiştir (Thaiss ve diğerleri, 2014). Bu çalışmada, bireylerin gündüz ve gece vardiyasında bağırsak mikrobiyotalarının alfa çeşitlilikleri (Şekil 4.22-4.28) ve beta çeşitlilikleri (Şekil 4.29) farklı indeksler kullanılarak değerlendirilmiştir. Diğer çalışmalara benzer şekilde, alfa ve beta çeşitlilik açısından vardiyalara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık bulunmamıştır. Bunun bir nedeni, bağırsaktaki dominant filumların oranındaki değişimlerin iki hafta gibi bir sürede istatistiksel olarak önemlilik göstermeyeceği olabilir. Ayrıca, periferel dokulardaki sirkadiyen saatlerdeki değişimler de dâhil olmak üzere diğer faktörlerin de nedensellik ilişkisinde göz önünde bulundurulması gerekir. Bununla birlikte, rotasyonel olarak vardiyalı çalışan bireylerde kronik olarak bu

değişimlerin devam etmesinin uzun vadede sağlık problemlerine sebep olabileceği düşünülmelidir. Çalışmada, alfa ve beta çeşitliliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmamasının yanı sıra taksonomik farklılıkların beta çeşitliliğe katkıda bulunduğu göz ardı edilmemesi gerekir.

Faecalibacterium, Firmicutes filumunda, Clostridium sınıfında ve Ruminococcaceae ailesinde bulunan bir cinstir (Miquel ve diğerleri, 2013). Firmicutes bağırsakta bütirat üreticisi olarak tanımlanan *Faecalibacterium* cinsini de baskın olarak içerir (Graf ve diğerleri, 2015). *Faecalibacterium* bir yandan bağırsakta inflamasyona karşı korunmayı sağlarken (Blatchford ve diğerleri, 2017); bir yandan da bakteriyel translokasyonun azalmasını ve bağırsak bütünlüğünü korumak için sıkı bağlantı proteinlerinin organize olmasını ile musin salgılanmasının stimüle edilmesini sağlamaktadır (Van den Abbeele ve diğerleri, 2013). Yapılan bir çalışmada, *Faecalibacterium* bolluğunun sağlıklı bireylerin bağırsak mikrobiyotasında, Crohn's hastalarından; inflamatuvar bağırsak hastalarından (Eppinga ve diğerleri, 2016); kolorektal kanser hastalarından (Lopez-Siles ve diğerleri, 2016); ülseratif kolit hastalarından (Lopez-Siles ve diğerleri, 2012) ve inflamatuvar bağırsak sendromlu hastalardan (Lopez-Siles ve diğerleri, 2015) daha yüksek olduğu gösterilmiştir. *Faecalibacterium* cinsine ait bir tür olan *Faecalibacterium prausnitzii*'nin sağlıklı bağırsak mikrobiyotasıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışma sayısı oldukça fazladır (Furusawa ve diğerleri, 2013; Haro ve diğerleri, 2016; Sokol ve diğerleri, 2009; Mathis ve Benoist, 2012; Markle ve diğerleri, 2013; Yurkovetskiy ve diğerleri, 2013; Furet ve diğerleri, 2010). İnsanlarda *F. prausnitzii*'nin bolluğundaki azalmanın disbiyozis ve çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Mathis ve Benoist, 2012). *F. prausnitzii* bolluğunun sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının bir biyobelirteci olarak; oranının azalmasının ise bağırsak hastalıkları tanısının konulmasında kullanılması yönünde öneriler vurgulanmıştır (Devaraj, Hemarajata ve Versalovic, 2013; Ganesan, Chung, Vanamala ve Xu, 2018; Lopez-Siles, Duncan, Garcia-Gil ve Martinez-Medina, 2017; Lopez-Siles ve diğerleri, 2017). Bu çalışmada cins düzeyinde *Faecalibacterium*'in ve bu cinse ait türlerden de *F. prausnitzii*'nin gündüz vardiyasında olan bireylerde yüksek bollukta bulunduğu; *Faecalibacterium*'un bolluğunun ise gece vardiyasında olan bireylerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu ve gündüz vardiyasında çalışanlar için biyobelirteç olduğu saptanmıştır. *Faecalibacterium* biyobelirtecinin iki vardiya arasındaki farklılaşan fenotipi istatistiksel olarak önemli düzeyde açıkladığı ve *Faecalibacterium* cinsinin gündüz vardiyasında olan bireylerde gece vardiyasına göre 4 kat daha yüksek bollukta bulunduğu belirlenmiştir (Şekil 4.32).

Diyette yer alan besinler ile bağırsak mikrobiyotasındaki bakteri topluluğu arasında kompleks bir ilişki vardır. Bağırsak mikrobiyotası, besin tüketimi ve belirli mikroorganizmalar aracılığıyla enerji veriminin etkilenmesi gibi eşsiz metabolik fonksiyonlar sağlayarak konakta işlevler sergiler (Meyer ve Bennett, 2016). Diyetin primer olarak, enerji içeriği nedeniyle bağırsak mikrobiyotasını şekillendirmede katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Wong, 2014; Xu ve Knight, 2015). Son yapılan çalışmalar, düşük protein ve düşük basit karbonhidrat içerikli diyetin yalnızca sağlıklı bağırsak mikrobiyotası ekosistemini sağlamada değil; aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasının stabilizasyonunu sağlamada, bağırsak mukozal bağışıklığını geliştirmede ve insülin direnci tedavisinde bağırsak mikrobiyotasının etkilerini artırmada da etkili olduğu gösterilmiştir (Zietek ve Rath, 2016; Yamaguchi ve diğerleri, 2016). Ayrıca, diyetin bağırsak mikrobiyotasının primer modülatörü olduğu belirtilmiştir (Musilova ve diğerleri, 2017). Sebze ve posa içeriği yüksek diyet ile beslenenlerde fekal pH daha düşük iken protein içeriği yüksek diyet ile beslenenlerde ise fekal pH daha yüksek olmaktadır. Bu alkali durumun oluşmasına ise genellikle *Bacteroides*, *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Bacillus* ve *Staphylococcus* gibi proteolitik bakteriler tarafından üretilen alkalın metabolitlerin neden olduğu ifade edilmiştir (Savin, Kivity, Yonath ve Yehuda, 2018). Yapılan çalışmalarda, protein içeriği daha yüksek olan diyet ile beslenenlerde *Bacteroides*, *Clostridium*, ve *Eubacterium* bolluklarının yüksek olduğu gösterilmiştir (Wu ve diğerleri, 2011; Kabeerdoss, Devi, Mary ve Ramakrishna, 2012; McAllan ve diğerleri, 2014; Fernandez-Raudales ve diğerleri, 2012). Franco-de-Moraes ve diğerleri (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, omnivor olarak beslenen bireylerin bağırsak mikrobiyotalarında *Succinivibrio* bolluğunun vejetaryen bireylerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Franco-de-Moraes ve diğerleri, 2017). Ayrıca, Proteobacteria filumuna ait olan *Succinivibrio*'nun temel enerji kaynağı olarak proteinleri kullandığı belirlenmiştir (Ruengsomwong ve diğerleri, 2014). Yine benzer şekilde başka bir çalışmada da, et içeriği yüksek olan batı diyeti ile beslenen çocukların bağırsak mikrobiyotalarında Proteobacteria bolluğunun daha baskın olarak vejetaryen diyet ile beslenen Afrikan çocuklardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (deFilippo ve diğerleri, 2010). Bu çalışmada bağırsak mikrobiyotası üzerine sirkadiyen ritim bozukluğunun etkisini dışlayarak yalnızca diyet örüntüsünün etkisini görebilmek için bireylerin gündüz vardiyasındaki bağırsak mikrobiyotaları karşılaştırıldığında, diyetinin protein içeriği yüksek olan bireyin bağırsak mikrobiyotasında *Bacteroides*, *Prevotella* 9, *Succinivibrio*, *Dialister* ve *Eubacterium coprostanoligenes* group bolluklarının dengeli diyet örüntüsü tüketen

bireyden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Dengeli beslenen bireyin ise daha yüksek *Faecalibacterium* bolluğuna sahip olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.21).

Rotasyonel olarak vardiyalı çalışan bireylerde sirkadiyen ritmin bozulması sonucunda oluşan bağırsak mikrobiyota değişimlerinin, bağırsakta bariyer bütünlüğünü bozmasını, sistemik inflamasyonu ortaya çıkarmasını ve devamında gelişecek pek çok patolojiyi indükleyecek diyet bileşiminin de merkezde yer aldığı çok çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır (Portaluppi ve diğerleri, 2012; Maury, Ramsey ve Bass, 2010). Yapılan bir çalışmada, yüksek şeker içerikli diyet ile beslenme sonucunda bağırsak mikrobiyotasında *Ruminococcus* bolluğunun arttığı ve sirkadiyen ritim bozulmasıyla bu artışın daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Voigt ve diğerleri, 2014). Şeker içeriği yüksek olan diyetle beslenen ve/veya sirkadiyen ritim bozukluğu olan bireylerde bağırsak mikrobiyotasında değişim gösteren bazı bakteriler belirlenmiş olmakla birlikte değişiminin en önemli sonuçlara neden olduğu bildirilen bakteri *Ruminococcus* olarak bildirilmiştir. *Ruminococcus*'un mukolitik aktiviteyi değiştirerek bağırsak bariyer fonksiyonunu bozmak ve inflamasyonu indüklemek gibi işlevleri olduğu belirlenmiştir (Png ve diğerleri, 2010; Martinez-Medina, Aldeguer, Gonzalez, Acero ve Garcia-Gil, 2006, Chen, Liu, Ling, Tong ve Xiang, 2012). Bu çalışmada da, şeker içeriği daha yüksek diyet ile beslenen bireyin bağırsak mikrobiyotasında *Succinivibrio*, *Dialister*, *Eubacterium coprostanoligenes group* ve *Ruminococcus gnavus group* bolluklarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.21). *Ruminococcus*'un filogenetik ağaçtaki ait olduğu familyalar farklılık göstermektedir ve son yıllarda yapılan çalışmalarda, *Ruminococcus* türlerinin bir bölümünün *Ruminococcaceae* familyasına ait olduğu, bir bölümünün ise yeni tanımlanan bir cins olan *Blautia*'ya ve *Blautia*'nın ise *Lachnospiraceae* familyasına ait olduğu ortaya çıkarılmıştır. *Ruminococcaceae* familyasına ait olan *Ruminococcus* türleri ise “gerçek ruminococci” olarak adlandırıldığı bildirilmiştir (Lawson ve Finegold, 2015; Liu, Finegold, Song ve Lawson, 2008). Dolayısıyla güncellenen bilgiler ışığında, değişim gösteren *Ruminococcus* türünün ait olduğu familya belirtilerek veya tür ismi ifade edilerek veya bu çalışmada olduğu gibi taksonomik ağaç üzerinde değişimlerin ortaya konulması önem taşımaktadır.

5.7. Bireylerin Fekal KZYA Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Diyetin bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu üzerindeki pimer rolü vurgulanırken kısa zincirli yağ asit üretimi için sağladığı katkının da değerlendirilmesi ve KZYA'nın yalnızca

pH değişimine olan etkisi ile değil aynı zamanda histon deasetilaz inhibisyonu (HDI) ve G-protein-coupled reseptörleri (GPCRs) aktivasyonu gibi iki majör sinyalizasyon mekanizmasında görev aldığı göz önünde bulundurulması önemlidir (Boffa, Vidali, Mann ve Allfrey, 1978; Tan ve diğerleri, 2014). GPCRs'in majör görevleri ise metabolizmanın, inflamasyonun ve hastalıkların regülasyonudur. Ayrıca KZYA'ların kemotaksis ve fagositozu değiştirerek reaktif oksijen türlerini indüklediği, hücre proliferasyon ve fonksiyonunu değiştirdiği, antiinflamatuvar, antitumorojenik ve antimikrobiyal etkileri olduğu ve bağırsak geçirgenliğini değiştirdiği saptanmıştır (Saemann ve diğerleri, 2000; Ni ve diğerleri, 2010). Yapılan bir çalışmada, uyku yoksunluğu olan bireylerdeki KZYA düzeyleri ile kontrol grubu arasında bir fark olmadığı (Benedict ve diğerleri, 2016), bir başka çalışmada ise KZYA üreten bakterilerin obez bireylerde ve tip2 diyabetli bireylerde daha az bollukta bulunduğu saptanmıştır (Qin ve diğerleri, 2012). Bunun tersine, bazı çalışmalarda ise obez bireylerde fekal KZYA konsantrasyonunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Schwiertz ve diğerleri, 2010; Rahat-Rozenbloom, Fernandes, Gloor ve Wolever, 2014). de la Cuesta-Zuluaga ve diğerleri (2019) tarafından 441 yetişkin bireyin fekal numunelerinde mikrobiyota ve KZYA analizleri yapıldığı çalışmada, fekal KZYA konsantrasyonunun bağırsak mikrobiyotası çeşitliliği ile ters ilişkili olduğu ve yüksek KZYA konsantrasyonunun bağırsak geçirgenliği, metabolik disregülasyon, obezite ve hipertansiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda, fekal yüksek KZYA düzeyinin bağırsak disbiyozisi ve geçirgenliğiyle, artmış adipozite ve kardiyometabolik risk faktörleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (de la Cuesta-Zuluaga ve diğerleri, 2019). Bu çalışmada da benzer şekilde, sirkadiyen ritim bozukluklarının, bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin ve olası diyet örüntüsü değişimlerinin metabolik risk faktörlerini tetikleyeceği düşünülen gece vardiyasında çalışan bireylerde, fekal total ve propiyonik yağ asit konsantrasyonlarının gündüz vardiyasından daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç bireylerin diyetlerinin enerji, posa ve makro besin ögesi içeriğiyle ilişkili olmaksızın elde edilmiştir (Çizelge 4.19 ve Çizelge 4.20). Bireyler gece vardiyasındayken, fekal numunelerinde saptanan KZYA değerlerinin enerji, makro ve mikro besin ögeleri alımıyla ve besin grupları tüketimiyle ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Gündüz vardiyasındayken ise kurubaklagil ve sebze tüketimiyle fekal numunelerdeki total KZYA düzeylerinin pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (Çizelge 4.21, $p > 0,05$). Diyet posasındaki artışın KZYA sentezini geliştirmesi sebebiyle bu sonucun elde edildiği düşünülmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda KZYA'nın kardiyometabolik sağlık için olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Kelly ve diğerleri, 2015; Peng, Li, Green, Holzman ve Lin, 2009; Jung, Park, Jeon ve Han, 2015). Ayrıca, bütiratın metabolik endotoksemi, inflamasyon, insülin direnci, adipozite ve karaciğer yağlanmasıyla ilişkili olan lipopolisakkarit translokasyonunu engellediği bulunmuştur (Cani, Bibiloni, Knauf, Neyrinck ve Delzenne, 2008). KZYA'nın sağlık üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmaların yanı sıra (Kelly ve diğerleri, 2015; Peng, Li, Green, Holzman ve Lin, 2009; Jung, Park, Jeon ve Han, 2015; Cani, Bibiloni, Knauf, Neyrinck ve Delzenne, 2008), bazı çalışmalar ise KZYA'nın sağlık üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir (Rahat-Rozenbloom ve diğerleri, 2014; Turnbaugh ve diğerleri, 2006; Schwartz ve diğerleri, 2010; Jumpertz ve diğerleri, 2011; Fernandes, Su, Rahat-Rozenbloom, Wolever ve Comelli, 2014; Teixeira ve diğerleri, 2013; Ppatil ve diğerleri, 2012). Bütün kanıtların KZYA'nın sağlık üzerine olumlu etkileri olduğunu söylemek mümkün olamamaktadır. Bireyin günlük aldığı enerjinin ortalama %5-10'unun KZYA oksidasyonu ile elde edildiği; bu metabolitlerin aynı zamanda de novo sentezinde lipid ve glukoz sentezinde kullanıldığı bilinmektedir (McNeil, 1984). Fare ve sıçan çalışmaları ile epidemiyolojik insan çalışmalarında, yüksek fekal KZYA konsantrasyonunun vücut ağırlılık artışıyla (Rahat-Rozenbloom ve diğerleri, 2014; Turnbaugh ve diğerleri, 2006; Schwartz ve diğerleri, 2010) ve diyet enerjisindeki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Jumpertz ve diğerleri, 2011). Yapılan diğer kesitsel çalışmalarda da benzer şekilde, obez veya hafif şişman bireylerin fekal KZYA konsantrasyonunu zayıf olan bireylerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Fernandes, Su, Rahat-Rozenbloom, Wolever ve Comelli, 2014; Teixeira ve diğerleri, 2013; Ppatil ve diğerleri, 2012). Her ne kadar bu çalışmada vardiyalar arasında vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinde istatistiksel olarak önemli değişim bulunmamış olsa da, fekal total KZYA ve propiyonik asit konsantrasyonunun gece vardiyasında istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmasının uzun vadede vücut ağırlığı artışına ve obezite riskine neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

de la Cuesta-Zuluaga ve diğerleri (2019) tarafından yapılan çalışmada, yüksek fekal KZYA konsantrasyonunun bağırsak geçirgenliği ile ilişkili olduğu bulunurken (de la Cuesta-Zuluaga ve diğerleri, 2019), bu bulguların tersine Van den Abbeele ve diğerleri (2013), KZYA üretimini artıran bakterilerin bakteriyel translokasyonun azaltılmasında, sıkı bağlantı proteinlerinin organizasyonun artırılmasında ve musin sekresyonunun stimüle edilmesinde rol alarak bağırsak bütünlüğünü koruduğu belirtilmiştir (Van den Abbeele ve diğerleri,

2013). Bu çalışmada, bağırsak bütünlüğünün bir göstergesi olan serum zonulin konsantrasyonu ile fekal KZYA konsantrasyonlarının gece vardiyasındaki düzeyleri araştırıldığında, fekal asetik asit, propiyonik asit ve bütirik asit düzeylerinin serum zonulin konsantrasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif yönlü ilişkili olduğu bulunmuştur. Gündüz vardiyasında ölçülen konsantrasyonlar arasında ise istatistiksel olarak önemli düzeyde bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar, fekal KZYA konsantrasyonundaki artışın bağırsak bütünlüğünün bozulmasıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmaları destekler niteliktedir. Bununla birlikte fekal KZYA ile bağırsak bariyer bütünlüğü göstergelerinin ilişkisinin araştırıldığı daha ileri çalışmaların varlığına ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Rotasyonel olarak vardiyalı çalışan bireylerin sirkadiyen ritmi bozmayan çalışma koşulu olarak tanımlanan gündüz vardiyasındayken ve sirkadiyen ritmi bozan çalışma koşulu olarak tanımlanan gece vardiyasındayken beslenme durumu, antropometrik ölçümleri, biyokimyasal bulguları, fiziksel aktivite düzeyleri ve bağırsak mikrobiyotası araştırılan bu çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

- Bireyler gündüz vardiyasındayken vücut ağırlıklarının ortalama ve medyan değerleri sırasıyla $78,3 \pm 13,3$ kg ve $75,6 \pm 19,9$ kg iken gece vardiyasına geçtiklerinde vücut ağırlıklarının ortalama ve medyan değerleri ise sırasıyla $78,5 \pm 13,1$ kg ve $77,8 \pm 19,1$ olarak ölçülmüştür ($p > 0,05$).
- Bireylerin gündüz ve gece vardiyasındaki BKİ ortalama değerleri ise sırasıyla $24,8 \pm 3,2$ ve $24,9 \pm 3,1$ kg/m² olarak belirlenmiştir ($p > 0,05$).
- Ayrıca bireylerin gündüz ve gece vardiyasına göre vücut yağ yüzdesi ortalama değerleri sırasıyla $\%19,2 \pm 5,3$ ve $\%18,6 \pm 5,1$; vücut yağ kütlesi ortalama değerleri sırasıyla $15,5 \pm 5,8$ kg ve $15,1 \pm 5,7$ kg olarak bulunmuştur ($p > 0,05$).
- Bireylerin sağlık durumlarına bakıldığında gündüz vardiyasındayken bireylerin ortalama açlık kan şekeri $99,1 \pm 6,4$ mg / dL iken gece vardiyasındayken ortalama $103,7 \pm 10,0$ mg / dL olarak tespit edilmiştir ($p > 0,05$).
- Bireylerin trigliserit değerleri ise gündüz ve gece vardiyasındayken sırasıyla ortalama $185,3 \pm 10,5$ mg / dL ve $222,2 \pm 8,4$ mg / dL olarak bulunmuştur ($p = 0,074$).
- Gündüz vardiyasındayken bireylerin HDL-K değerleri gece vardiyasındaki değerlerinden yüksek bulunmuştur ($48,3 \pm 7,4$ mg / dL ve $46,0 \pm 7,2$ mg / dL, sırasıyla; $p = 0,05$).
- Bireylerin gündüz vardiyasındayken ortalama LDL-K, total kolesterol, AST ve ALT değerleri sırasıyla $116,7 \pm 41,3$ mg / dL, $185,1 \pm 36,7$ mg / dL, $26,4 \pm 8,7$ UI / L, $32,6 \pm 17,3$ UI / L iken gece vardiyasına geçtiklerinde bu değerler sırasıyla ortalama $112,7 \pm 21,2$ mg / dL, $186,3 \pm 30,6$ mg / dL, $24,0 \pm 7,9$ UI / L ve $31,8 \pm 16,7$ UI / L olarak saptanmıştır ($p > 0,05$).
- Gündüz vardiyasındayken bireylerin ortalama serum zonulin değerlerinin gece vardiyasındayken yapılan ölçümlerden daha düşük olduğu bulunmuştur. Bireyler gündüz vardiyasındayken serum zonulin değerleri ortalama $83,3 \pm 35,9$ ng / mL iken

gece vardiyasında iken ortalama $84,1 \pm 31,3$ ng / mL olarak tespit edilmiştir ($p > 0,05$).

- Bireylerin gündüz vardiyasındayken tükettikleri ortalama enerjinin gece vardiyasındayken tükettikleri ortalama enerjiden daha yüksek olduğu bulunmuştur ($2257,9 \pm 385,9$ kkal ve $2075,4 \pm 541,9$, sırasıyla; $p > 0,05$).
- Bireylerin makro besin ögesi tüketim miktarlarına bakıldığında da enerji tüketimiyle benzer şekilde bireylerin gündüz vardiyasındayken gece vardiyasına göre daha yüksek ortalama karbonhidrat, protein ve yağ tüketimleri olduğu tespit edilmiştir. Bu ortalama değerler gündüz ve gece vardiyasındayken karbonhidrat için sırasıyla $245,1 \pm 62,0$ g ve $228,7 \pm 70,5$ g; protein için sırasıyla $68,7 \pm 11,5$ g ve $65,4 \pm 14,2$ g; yağ için sırasıyla $107,7 \pm 24,9$ g ve $95,8 \pm 28,9$ g olarak tespit edilmiştir ($p > 0,05$).
- Bireylerin gündüz ve gece vardiyasındaki ortalama kolesterol alımlarına bakıldığında ise doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitlerinin tersine, gece vardiyasındaki alımların gündüz vardiyasından daha yüksek olduğu bulunmuştur ($337,8 \pm 122,5$ mg ve $272,8 \pm 62,1$ mg, sırasıyla; $p < 0,05$).
- Gündüz ve gece vardiyasındayken tükettikleri besinlerin ortalama miktarları kırmızı et grubu için sırasıyla ortalama $53,8 \pm 25,9$ g ve $48,8 \pm 26,3$ g ($p > 0,05$); kümes hayvanları grubundaki besinler için sırasıyla ortalama $73,6 \pm 37,3$ g ve $33,1 \pm 36,0$ g ($p < 0,05$) olarak tespit edilmiştir.
- Bireylerin kuru baklagil tüketimleri gündüz ve gece vardiyasında sırasıyla $6,1 \pm 5,9$ g ve $11,0 \pm 8,5$ g ($p > 0,05$) olarak saptanmıştır.
- Bireylerin süt grubu tüketimlerine bakıldığında ise süt ve yoğurt tüketimleri gündüz vardiyasındayken ortalama $105,9 \pm 66,2$ g, gece vardiyasındayken ortalama $66,8 \pm 73,8$ g olarak saptanmıştır ($p > 0,05$).
- Yeşil yapraklı sebze ve diğer sebzeler grubundaki sebzelerin tüketimlerinin gece vardiyasındayken ($60,1 \pm 74$ g) gündüz vardiyasından ($50,4 \pm 28$ g) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p > 0,05$).
- Bireylerin gündüz vardiyasındayken haftalık ortalama MET değerleri $1997,4 \pm 1350,0$ iken gece vardiyasındayken ortalama $2160,0 \pm 1338,5$ olarak tespit edilmiştir ($p > 0,05$).
- Gündüz vardiyasındaki bireylerde en yüksek bolluğa sahip olan filumun Firmicutes olduğu bulunmuştur. Firmicutes'i sırasıyla Bacteroidetes, Proteobacteria ve Actinobacteria filumları takip etmiştir.

- Gece vardiyasındayken bireylerde en bol bulunan filumlar ise sırasıyla Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria ve Proteobacteria olarak belirlenmiştir.
- Gece vardiyasındayken Bacteroidetes göreceli bolluğunun azaldığı; buna karşın Actinobacteria ve Firmicutes göreceli bolluğunun ise gece vardiyasında arttığı gösterilmiştir.
- Gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde bireylerde Clostridia, Negativicutes, tanımlanamayan Actinobacteria, Erysipelotrichia, Coriobacteriia, Verrucomicrobiae ve Bacilli sınıflarının göreceli bolluklarında artış olduğu görülürken Bacteroidia ve Gammaproteobacteria sınıflarının göreceli bolluklarında azalma olduğu tespit edilmiştir.
- Bireylerin değişen vardiyalarında takım düzeyinde görülen göreceli bolluk değişimlerine bakıldığında Clostridiales, Selenomonadales, Bifidobacteriales, Coriobacteriales ve Erysipelotrichales'te artış saptanırken; Bacteroidales ve Aeromonadales' ise azalmıştır.
- Bireyler gündüz vardiyasındayken *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae*, *Succinivibrionaceae* ve *Bacteroidales S24-7 group* göreceli bolluklarının arttığı görülürken; gece vardiyasındayken ise *Lachnospiraceae*, *Veillonellaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Peptostreptococcaceae* ve *Erysipelotrichaceae* göreceli bolluklarının arttığı gösterilmiştir.
- Bireyler gündüz vardiyasındayken *Faecalibacterium*, *Prevotella 9*, *Bacteroides*, *Succinivibrio* ve *Eubacterium rectale group* cinslerinin arttığı görülürken gece vardiyasındayken ise *Dialister*, *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus gnavus group* ve *Eubacterium coprostanoligenes group* artmıştır.
- Çalışmada, diyetinin protein içeriği yüksek olan bireyin bağırsak mikrobiyotasında *Bacteroides*, *Prevotella 9*, *Succinivibrio*, *Dialister* ve *Eubacterium coprostanoligenes group* bolluklarının dengeli diyet örüntüsü tüketen bireye göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Dengeli beslenen bireyin ise daha yüksek *Faecalibacterium* bolluğuna sahip olduğu belirlenmiştir.
- Şeker içeriği daha yüksek diyet ile beslenen bireyin bağırsak mikrobiyotasında *Succinivibrio*, *Dialister*, *Eubacterium coprostanoligenes group* ve *Ruminococcus gnavus group* bolluklarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

- Bireyler gündüz vardiyasında ve gece vardiyasında bağırsak mikrobiyotalarının alfa çeşitlilikleri ve beta çeşitlilikleri vardiyalara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).
- *Faecalibacterium* cinsinin bireyler gündüz vardiyasında ve gece vardiyasına göre daha yüksek olduğu ve bu cinsin gündüz vardiyası için bir biyobelirteç olarak belirlenebileceği bulunmuştur.
- Gece vardiyasında bireylerin fekal numunelerindeki propiyonik asit ve total KZYA değerlerinin gündüz vardiyasındakinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). Ayrıca bireyler gece vardiyasında, fekal numunelerinde saptanan KZYA değerlerinin gece vardiyasındaki enerji, makro ve mikro besin öğeleri alımıyla ve besin grupları tüketimiyle ilişkili olmadığı tespit edilmiştir.
- Gündüz vardiyasında ise kuru baklagil ve sebze tüketimiyle fekal numunelerdeki total KZYA düzeylerinin pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- Bağırsak bütünlüğünün bir göstergesi olan serum zonulin konsantrasyonu ile fekal KZYA konsantrasyonlarının gece vardiyasındaki düzeyleri araştırıldığında, fekal asetik asit, propiyonik asit ve butirik asit düzeylerinin serum zonulin konsantrasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif yönlü ilişkili olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). Gündüz vardiyasında ölçülen konsantrasyonlar arasında ise istatistiksel olarak önemli düzeyde bir ilişki tespit edilmemiştir ($p > 0,05$).

Vardiyalı çalışma sirkadiyen ritim bozukluğu ile birlikte bağırsak mikrobiyotasında değişimlere neden olmaktadır. Çalışma sonuçları, gündüz vardiyasından gece vardiyasına geçildiğinde bağırsak mikrobiyotası, fekal KZYA konsantrasyonu ve bazı biyokimyasal bulgulardaki değişimler nedeniyle bireylerin başta obezite olmak üzere çeşitli sağlık risklerine maruz kalabileceği ve yüksek şeker tüketimi gibi batı tarzı beslenme alışkanlıklarının bu riskleri artırabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar göz önünde bulundurularak kurumsal ve bireysel düzeyde uygulanabilecek öneriler sırasıyla aşağıda sıralanmıştır:

- Sirkadiyen ritim değişikliklerine maruz kalan rotasyonel vardiyalı çalışan bireylerde olası sağlık riskleri konusunda işveren tarafından farkındalığın

oluşturulması, sağlığın korunması ve geliştirilmesine yönelik eğitimlerin düzenlenmesi önem taşımaktadır.

- İş yerlerinde bireyin sirkadiyen ritmini etkileyecek faktörlerden olan beslenme zamanı ve örüntüsünün düzenlenmesi amacıyla diyetisyen istihdamının sağlanması önemlidir. Bu doğrultuda diyetisyenlerin;
 - En önemli periferik saatlerden birisi olan sindirim sisteminin düzenlenmesi için öğün zamanlarını planlaması,
 - Vardiyalı çalışan bireylerin öğün zamanlarını çalışma saatlerine göre düzenlemesi,
 - Öğün zamanlarının yanı sıra öğün örüntülerinin sağlıklı ve dengeli beslenme koşullarını sağlayacak şekilde ve bireye özgü olarak planlaması,
 - Çalışanların düzenli olarak vücut ağırlığı izleminin sağlanması önemlidir.
- Gece vardiyasında kaliteli güneş gözlükleri veya mavi ışık engelleyen gözlüklerin kullanılması gece ışık maruziyetini azaltacağı için merkezi saatin regüle edilmesini sağlamaya yardımcı olacaktır.
- Gece vardiyası sonrasında dinlenme esnasında uyku hijyeninin sağlanması amacıyla uyku ortamının karanlık ve sessiz olması sağlanmalı ve telefon ışığına maruziyet azaltılmalıdır.
- Bireylerin gündüz uykularına ek olarak gece vardiyasına gitmeden önce yaklaşık 2 saat daha uyumaları sirkadiyen ritmin bozulmasını engelleme açısından önerilmektedir.
- Fiziksel aktivite düzeyinin sirkadiyen saatin düzenlenmesinde zayıf bir zeitgeber olduğu bilinmekle beraber ışığa maruziyetin olduğu gündüz zamanında fiziksel aktiviteye yer verilmesi sirkadiyen ritmin düzenlenmesine katkı sağlayacaktır. Rotasyonel olarak vardiyalı çalışan bireylerde haftada en az 5 saat olarak ve gündüz zamanlarında yapılacak fiziksel aktivite, sirkadiyen ritmin düzenlenmesinin yanı sıra hastalık riskini azaltacağı için önemlidir.

- Toplum sağığı düzeyinde geliştirilen bu önerilerin yanı sıra, bu çalışmanın sonuçları ışığında bilimsel çalışmalarda göz önünde bulundurulması gereken öneriler de geliştirilebilir. Bunlar;
 - Sirkadiyen ritmin bağırsak mikrobiyotası üzerine olan etkileri düşünüldüğünde, yalnızca sirkadiyen ritim konulu çalışmalarda değil, bağırsak mikrobiyotasının araştırıldığı bütün bilimsel çalışmalarda fekal numunelerin bireylerden alındığı zamanların da belirtilmesi ve bireylerin kronotiplerinin göz önünde bulundurulması önemlidir.
 - Bağırsak mikrobiyotası ile ilgili yapılan çalışmalarda, bireylerden alınan fekal numunelerin aynı mevsimde alınmasının karıştırıcı faktörleri azaltmada önemli olduğu unutulmamalıdır.
 - Sirkadiyen ritim ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin araştırılacağı, gelecekte yapılan araştırmalarda aktigraf kullanılarak uyku-uyanıklık sürelerinin ölçülmesi de uyku süresinin bağırsak mikrobiyotası üzerine olan etkilerini araştırmak için önerilebilir.
 - Literatürde sınırlı sayıda da olsa yer alan, sirkadiyen ritim ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda beslenme durumunun değerlendirilmemesi göze çarpmaktadır. Sirkadiyen ritim, beslenme ve bağırsak mikrobiyotası ile ilgili insanlar üzerinde yapılacak deneysel ve epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
 - Bu çalışmanın sonuçlarının genellenebilmesi için sirkadiyen ritim ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin beslenme durumlarının da değerlendirilerek araştırıldığı ve daha geniş örneklem üzerinde gerçekleştirilen çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Abreu, M.T., Fukata, M., Arditi, M. (2005). TLR signaling in the gut in health and disease. *The Journal of Immunology*, 174, 4453–4460.
- Adamovich, Y., Rousso-Noori, L., Zwihaft, Z., Neufeld-Cohen, A., Golik, M., Kraut-Cohen, J., Wang, M., Han, X., and Asher, G. (2014). Circadian clocks and feeding time regulate the oscillations and levels of hepatic triglycerides. *Cell Metabolism*, 19, 319–330.
- Akerstedt, T., and Wright, K.P. (2009). Sleep loss and fatigue in shift work and shift work disorder. *Sleep Medicine Clinics*, 4, 257–271.
- Albertsen, K., Garde, A.H., Nabe-Nielsen, K., Hansen, A.M., Lund, H., and Hvid, H. (2014). Worklife balance among shift workers: Results from an intervention study about self-rostering. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 87, 265–74.
- American Academy of Sleep Medicine. (2005). *International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual* (Second edition). Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 205.
- Aron-Wisnewsky, J., and Clémenti, K. (2016). The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. *Nature Reviews Nephrology*, 12, 169–81.
- Aschoff, J. (1981). *Biological Rhythms* (Volume 4). New York & London: Plenum Press, 120.
- Asher, G., and Sassone-Corsi, P. (2015). Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell*, 161, 84–92.
- Ashwell, M., Hsieh, S.D. (2015). Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 56, 303–7.
- Atkinson, G., Fullick, S., Grindey, C., and MacLaren, D. (2008). Exercise, energy balance and the shift worker. *Sports Medicine*, 38, 671–85.
- Ayabe, T., Satchell, D.P., Wilson, C.L., Parks, W.C., Selsted, M.E., and Ouellette, A.J. (2000). Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nature Immunology*, 1, 113–118.
- Bailey, M.T., Dowd, S.E., Galley, J.D., Hufnagle, A.R., Allen, R.G., and Lyte, M. (2011). Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25, 397–407.
- Bailey, M.T., Dowd, S.E., Parry, N.M., Galley, J.D., Schauer, D.B., and Lyte, M. (2010). Stressor exposure disrupts commensal microbial populations in the intestines and leads

- to increased colonization by *Citrobacter rodentium*. *Infection and Immunity*, 78, 1509–1519.
- Balsalobre, A., Damiola, F., Schibler, U. (1998). A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell*, 93, 929–37.
- Bangsgaard Bendtsen, K.M., Krych, L., Sorensen, D.B., Pang, W., Nielsen, D.S., Josefsen, K., Hansen L.H., Sorensen, S.J., and Korneup Hansen, A. (2012). Gut microbiota composition is correlated to grid floor induced stress and behavior in the BALB/c mouse. *PLoS One* 7, e46231.
- Bannon, C., Davies, P. J., Collett, A. and Warhurst, G. (2009). Potentiation of flagellin responses in gut epithelial cells by interferon-gamma is associated with STAT-independent regulation of MyD88 expression. *The Biochemical Journal*, 423, 119–128.
- Barateau, L., Jaussent, I., Lopez, R., Boutrel, B., Leu-Semenescu, S., Arnulf, I., and Dauvilliers, Y. (2016). Smoking, alcohol, drug use, abuse and dependence in narcolepsy and idiopathic hypersomnia: a case-control study. *Sleep*, 39, 573-80.
- Barnea, M., Madar, Z., and Froy, O. (2010). High-fat diet followed by fasting disrupts circadian expression of adiponectin signaling pathway in muscle and adipose tissue. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 18(2), 230-238.
- Barthel, A., Schmoll, D., and Unterman, T.G. (2005). FoxO proteins in insulin action and metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 16(4), 183-189.
- Bass, J., and Takahashi, J.S. (2011). Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*, 330(6009), 1349–1354.
- Baysal, A., Aksoy, M., Besler, H.T., Bozkurt, N., Keçecioğlu, S., Kutluay Merdol, T., Pekcan, G., ve Yıldız, E. (2011). *Diyet El Kitabı* (6. Baskı). Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 120.
- Beebe, D., Chang, J.J., Kress, K., and Mattfeldt-Beman, M. (2017). Diet quality and sleep quality among day and night shift nurses. *Journal of Nursing Management*, 25, 549–557.
- Bellatorre, A., Choi, K., Lewin, D., Haynie, D., and Simons-Morton, B. (2017). Relationships Between Smoking and Sleep Problems in Black and White Adolescents. *Sleep*, 40.
- Bellet, M.M., Deriu, E., Liu, J.Z., Grimaldi, B., Blaschitz, C., Zeller, M., Edwards, R.A., Sahar, S., Dandekar, S., Baldi, P., George, M.D., Raffatellu, M., and Sassone-Corsi, P. (2013). Circadian clock regulates the host response to Salmonella. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 9897–902.
- Benedict, C., Vogel, H., Jonas, W., Woting, A., Blaut, M., Schürmann, A., and Cedernaes, J. (2016). Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Molecular Metabolism*, 5(12), 1175-1186.

- Ben Noun, L.L., Sohar, E., and Laor, A. (2001). Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obesity Research*, 9(8), 470-477.
- Bernardo, D., Sánchez, B., Al-Hassi, H.O., Mann, E.R., Urdaci, M.C., Knight, S.C., and Margolles, A. (2012). Microbiota/Host Crosstalk Biomarkers: Regulatory Response of Human Intestinal Dendritic Cells Exposed to Lactobacillus Extracellular Encrypted Peptide. *PLoS ONE* 7(5), e36262.
- Bischoff, S. C. (2016). Microbiota and aging. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 19(1), 26–30.
- Bjarnason, G.A., Jordan, R.C., Wood, P.A., Li, Q., Lincoln, D.W., Sothorn, R.B., Hrushesky, W.J., Ben-David, Y. (2001). Circadian expression of clock genes in human oral mucosa and skin: association with specific cell-cycle phases. *The American Journal of Pathology*, 158(5), 1793–801.
- Blatchford, P., Stoklosinski, H., Eady, S., Wallace, A., Butts, C., Gearry, R., Gibson, G., and Ansell, J. (2017). Consumption of kiwifruit capsules increases Faecalibacterium prausnitzii abundance in functionally constipated individuals: A randomised controlled human trial. *Journal of Nutritional Science*, 6, e52.
- Boets, E., Deroover, L., Houben, E., Vermeulen, K., Gomand, S.V., Delcour, J.A., and Verbeke, K. (2015). Quantification of in vivo colonic short chain fatty acid production from inulin. *Nutrients*, 7, 8916–8929.
- Boffa, L. C., Vidali, G., Mann, R. S., & Allfrey, V. G. (1978). Suppression of histone deacetylation in vivo and in vitro by sodium butyrate. *Journal of Biological Chemistry*, 253, 3364.
- Boivin, D.B., James, F.O., Wu, A., Cho-Park, P.F., Xiong, H., Sun, Z.S. (2003). Circadian clock genes oscillate in human peripheral blood mononuclear cells. *Blood*, 102, 4143–5.
- Bokulich, N.A., Subramanian, S., Faith, J.J., Gevers, D., Gordon, J.I., Knight, R., Mills, D.A., and Caporaso, J.G. (2013). Quality-filtering vastly improves diversity estimates from Illumina amplicon sequencing. *Nature Methods*, 10.1, 57-59.
- Bonham, M.P., Bonnell, E.K., and Huggins, C.E. (2016). Energy intake of shift workers compared to fixed day workers: A systematic review and meta-analysis. *Chronobiology International*, 33(8), 1086-1100.
- Bonnell, E.K., Huggins, C.E., Huggins, C.T., McCaffrey, T.A., Palermo, C., and Bonham, M.P. (2017). Influences on dietary choices during day versus night shift in shift workers: A mixed methods study. *Nutrients*, 9(3), 1-13.
- Borbely, A.A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1, 195–204.
- Borrueal, S., Molto, J.F., Alpanes, M., Fernandez-Duran, E., varez-Blasco, F., Luque-Ramirez, M., and Escobar-Morreale, H.F. (2014). Surrogate markers of visceral adiposity in young adults: waist circumference and body mass index are more accurate

- than waist hip ratio, model of adipose distribution and visceral adiposity index. *PLoS One*, 9, e114112.
- Boulos, Z., Rosenwasser, A.M., and Terman, M. (1980) Feeding schedules and the circadian organization of behavior in the rat. *Behavioural Brain Research*, 1, 39–65.
- Boutant, M., and Cantó, C. (2014). SIRT1 metabolic actions: integrating recent advances from mouse models. *Molecular Metabolism*, 3(1), 5-18.
- Branecy, K.L., Niswender, K.D., and Pendergast, J.S. (2015). Disruption of Daily rhythms by high-fat diet is reversible. *PLoS One*, 10(9), e0137970.
- Brestoff, J.R., and Artis, D. (2013). Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nature Immunology*, 14, 676-84
- Brookheart, R.T., Michel, C.I., and Schaffer, J.E. (2009). As a matter of fat. *Cell Metabolism*, 10, 9–12.
- Brown, S.A., Fleury-Olela, F., Nagoshi, E., Hauser, C., Juge, C., Meier, C.A., Chicheportiche, R., Dayer, J.M., Albrecht, U., and Schibler, U. (2005). The period length of fibroblast circadian gene expression varies widely among human individuals. *PLoS Biology*, 3(10), e338.
- Brown, S.A., Kowalska, E., and Dallmann, R. (2012). (Re)inventing the circadian feedback loop. *Developmental Cell*, 22, 477–487.
- Bruce, C.R., Hoy, A.J., Turner, N., Watt, M.J., Allen, T.L., Carpenter, K., Cooney, G.J., Febbraio, M.A., and Kraegen, E.W. (2009). Overexpression of carnitine palmitoyltransferase-1 in skeletal muscle is sufficient to enhance fatty acid oxidation and improve high-fat diet-induced insulin resistance. *Diabetes*, 58(3), 550-558.
- Buhr, E.D., and Takahashi, J.S. (2013). Molecular components of the Mammalian circadian clock. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 217, 3–27.
- Bunger, M.K., Wilsbacher, L.D., Moran, S.M., Clendenin, C., Radcliffe, L.A., Hogenesch, J.B., Simon, M.C., Takahashi, J.S., and Bradfield, C.A. (2000). Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals. *Cell*, 103(7), 1009–1017.
- Burgess, H. J., and Molina, T. A. (2014). Home lighting before usual bedtime impacts circadian timing: A field study. *Photochemistry and Photobiology*, 90(3), 723–726.
- Burke, T.M., Markwald, R.R., McHill, A.W., Chinoy, E.D., Snider, J.A., Bessman, S.C., Jung, C.M., O'Neill, J.S., and Wright, K.P., Jr. (2015). Effects of caffeine on the human circadian clock in vivo and in vitro. *Science Translational Medicine*, 7, 305-46.
- Bushnell, P.T., Colombi, A., Caruso, C.C., and Tak, S. (2010). Work schedules and health behavior outcomes at a large manufacturer. *Industrial Health*, 48, 395–405.
- Byrne, C.S., Chambers, E.S., Morrison, D.J., and Frost, G. (2015). The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *International Journal of Obesity*, 39, 1331–1338.

- Cain, S.W., Filtiness, A.J., Phillips, C.L., and Anderson, C. (2015). Enhanced preference for high-fat foods following a simulated night shift. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 41, 288–293.
- Cani, P.D., and Delzenne, N.M. (2009). Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Current Opinion in Pharmacology*, 9, 737–43.
- Cani, P.D., Bibiloni, R., Knauf, C., Neyrinck, A.M., and Delzenne, N.M. (2008). Changes in gut microbiota control metabolic diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 57, 1470–1481.
- Cani, P.D., Osto, M., Geurts, L., and Everard, A. (2012). Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes*, 3, 279–88.
- Cantó, C., Gerhart-Hines, Z., Feige, J.N., Lagouge, M., Noriega, L., Milne, J.C., Elliott, P.J., Puigserver, P., Auwerx, J. (2009). AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature* 458(7241), 1056–1060.
- Canuto, R., Garcez, A.S., and Olinto, M.T.A. (2012). Metabolic syndrome and shift work: a systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 17, 425–431.
- Cappuccio, F.P., Cooper, D., D'Elia, L., Strazzullo, P., and Miller, M.A. (2011). Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European Heart Journal*, 32, 1484–92.
- Carskadon, M.A., Acebo, C., and Jenni, O.G. (2004). Regulation of adolescent sleep: implications for behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 276–291.
- Carstens, A., Roos, A., Andreasson, A., Magnuson, A., Agréus, L., Halfvarson, J., and Engstrand, L. (2019). Differential clustering of fecal and mucosa-associated microbiota in ‘healthy’ individuals. *Journal of Digestive Diseases*, 19, 745–752.
- Caton, P.W., Nayuni, N.K., Kieswich, J., Khan, N.Q., Yaqoob, M.M., and Corder, R. (2010). Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis through induction of SIRT1 and GCN5. *The Journal of Endocrinology*, 205(1), 97–106.
- Cermakian, N., Lamont, E.W., Boudreau, P., and Boivin, D.B. (2011). Circadian clock gene expression in brain regions of Alzheimer’s disease patients and control subjects. *Journal of Biological Rhythms*, 26, 160–70.
- Cermakian, N., Westfall, S., and Kiessling S. (2014). Circadian clocks and inflammation: Reciprocal regulation and shared mediators. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 62(4), 303–318.
- Chaix, A., Zarrinpar, A., Miu, P., and Panda, S. (2014). Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell Metabolism*, 20, 991–1005.

- Challet, E. (2010). Interactions between light, mealtime and calorie restriction to control daily timing in mammals. *Journal of Comparative Physiology, Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology*, 180(5), 631-644.
- Chaput, J.P., Saunders, T.J., and Carson, V. (2017). Interactions between sleep, movement and other non-movement behaviours in the pathogenesis of childhood obesity. *Obesity Reviews*, 18(Suppl 1), 7-14.
- Chen, W., Liu, F., Ling, Z., Tong, X., and Xiang, C. (2012). Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One* 7, e39743.
- Chen, Y., Lauren, S., Chang, B.P., and Shechter, A. (2018). Objective food intake in night and day shift workers: a laboratory study. *Clocks Sleep*, 1(1), 42–49.
- Clarke, S.F., Murphy, E.F., O'Sullivan, O., Lucey, A.J., Humphreys, M., Hogan, A., Hayes, P., O'Reilly, M., Jeffery, I.B., Wood-Martin, R., Kerins, D.M., Quigley, E., Ross, R.P., O'Toole, P.W., Molloy, M.G., Falvey, E., Shanahan, F., and Cotter, P.D. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 63, 1913-20.
- Clemente, J.C., Ursell, L.K., Parfrey, L.W., and Knight, R. (2012). The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. *Cell*, 148(6), 1258–1270.
- Cohen, S.E., and Golden, S.S. (2015). Circadian rhythms in cyanobacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 79(4), 373–385.
- Coogan, A.N., Schutova, B., Husung, S., Furczyk, K., Baune, B.T., Kropp, P., Hassler, F., and Thome, J. (2013). The circadian system in Alzheimer's disease: disturbances, mechanisms, and opportunities. *Biological Psychiatry*, 74, 333–339.
- Craig, C.L., Marshall, A.L., Sjostrom, M., Bauman, A.E., Booth, M.L., Ainsworth, B.E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J.F., and Oja, P. (2003). International Physical Activity Questionnaire: 12 country reliability and validity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35(8), 1381-95.
- Curtis, A. M., Bellet, M. M., Sassone-Corsi P, and O'Neill LA. (2014). Circadian clock proteins and immunity. *Immunity*, 40(2), 178–186.
- Daan, S., Beersma, D.G., and Borbely, A.A. (1984). Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *American Journal of Physiology*, 246, R161–R183.
- Damiola, F., Le Minh, N., Preitner, N., Kornmann, B., Fleury-Olela, F., and Schibler, U. (2000). Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes & Development*, 14, 2950–2961.
- de Assis, M.A., Kupek, E., Nahas, M.V., and Bellisle, F. (2003). Food intake and circadian rhythms in shift workers with a high workload. *Appetite*, 40, 175–83.
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton,

- R. J., and Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505, 559–563.
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J.B., Massart, S., Collini, S., Pieraccini, G., and Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America*, 107(33), 14691-6.
- de la Cuesta-Zuluaga, J., Mueller, N.T., Álvarez-Quintero, R., Velásquez-Mejía, E.P., Sierra, J.A., Corrales-Agudelo, V., Carmona, J.A., Abad, J.M., and Escobar, J.S. (2019). Higher fecal short-chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiometabolic disease risk factors. *Nutrients*, 11, 51, 1-16.
- Deaver, J.A., Eum, S.Y., and Toborek, M. (2018). Circadian Disruption Changes Gut Microbiome Taxa and Functional Gene Composition. *Frontiers in Microbiology*, 9, 737.
- Demirtaş, A., Ozturk, H., Sudagidan, M., Keyvan, E., Yavuz, O., Yildiz Gulay, O., and Musa, S.A.A. (2019). Effects of commercial aldehydes from green leaf volatiles (green adour) on rumen microbial population and fermentation profile in an artificial rumen (Rusitec). *Anaerobe*, 55, 83-92.
- Després, J.P., and Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444, 881–887.
- Devaraj, S., Hemarajata, P., and Versalovic, J. (2013). The human gut microbiome and body metabolism: Implications for obesity and diabetes. *Clinical Chemistry*, 59, 617–628.
- Dibner, C., Schibler, U., and Albrecht, U. (2010). The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annual Review of Physiology*, 72, 517–549.
- Dietary Reference Intakes (DRI). (2005). Otten, J.J., Hellwig, J.P., and Meyers, D.L (eds.). *Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements*.
- Dijk, D.J., and Czeisler, C.A. (1995). Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *Journal of Neuroscience*, 15, 3526-38.
- DiMarco, D.M., and Fernandez, M.L. (2015). The regulation of reverse cholesterol transport and cellular cholesterol homeostasis by microRNAs. *Biology*, 4(3), 494-511.
- Doherty, C.J., and Kay, S.A. (2010). Circadian control of global gene expression patterns. *Annual Review of Genetics*, 44, 419-444.
- Dominianni, C., Sinha, R., Goedert, J.J., Pei, Z., Yang, L., Hayes, R.B., and Ahn, J. (2015). Sex, body mass index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome. *PloS one*, 10, e0124599.

- Duck, L.W., Walter, M.R., Novak, J., Kelly, D., Tomasi, M., Cong, Y., and Elson, C.O. (2007). Isolation of flagellated bacteria implicated in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 13(10), 1191-201.
- Duffy, J.F., and Czeisler, C.A. (2009). Effect of light on human circadian physiology. *Sleep Medicine Clinics*, 4(2), 165–77.
- Eckel-Mahan, K.L., Patel, V.R., de Mateo, S., Orozco-Solis, R., Ceglia, N.J., Sahar, S., Dilag-Penilla, S.A., Dyar, K.A., Baldi, P., Sassone-Corsi, P. (2013). Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge. *Cell* 155(7), 1464-1478.
- Edgar, R.C. (2004). MUSCLE: multiple sequence alignment with high accuracy and high throughput. *Nucleic Acids Research*, 32(5), 1792-7.
- Ekmekcioglu, C., and Touitou, Y. (2011). Chronobiological aspects of food intake and metabolism and their relevance on energy balance and weight regulation. *Obesity Reviews*, 12, 14–25.
- El Din, A. S., Hassan, N., El-Masry, S. and Al-Tohamy, M. (2013). Neck Circumference as a Simple Screening Measure for Identifying Egyptian Overweight and Obese Adults. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 6(3), 232-237.
- Emens, J., Lewy, A.J., Laurie, A.L., and Songer, J.B. (2010). Rest-activity cycle and melatonin rhythm in blind free-runners have similar periods. *Journal of Biological Rhythms*, 25, 381–384.
- Emens, J.S., Lewy, A.J., Lefler, B.J., and Sack, R.L. (2005). Relative coordination to unknown “weak zeitgebers” in free-running blind individuals. *Journal of Biological Rhythms*, 20, 159–167.
- Eppinga, H.; Sperna Weiland, C.J.; Thio, H.B.; van der Woude, C.J.; Nijsten, T.E.; Peppelenbosch, M.P.; and Konstantinov, S.R. (2016). Similar depletion of protective *Faecalibacterium prausnitzii* in psoriasis and inflammatory bowel disease, but not in Hidradenitis Suppurativa. *Journal of Crohn's and Colitis*, 10, 1067–1075.
- Escobar, C., Salgado, R., Rodriguez, K., Blancas Vázquez, A.S., Angeles-Castellanos, M., and Buijs, R.M. (2011). Scheduled meals and scheduled palatable snacks synchronize circadian rhythms: consequences for ingestive behavior. *Physiological Behaviour*, 104, 555–561.
- Esquirol, Y., Bongard, V., Mabile, L., Jonnier, B., Soulat, J.M., and Perret, B. (2009). Shift work and metabolic syndrome: respective impacts of job strain, physical activity, and dietary rhythms. *Chronobiology International*, 26, 544–59.
- Everard, A., Lazarevic, V., Gaia, N., Johansson, M., Stahlman, M., Backhed, F., Delzenne, N.M., Schrenzel, J., François, P., and Cani, P.D. (2014). Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *ISME Journal* 8(10), 2116-2130.
- Fan, W., Downes, M., Atkins, A., Yu, R., and Evans, R.M. (2011). Nuclear receptors and AMPK: resetting metabolism. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 76(0), 17-22.

- Fasano, A., Not, T., Wang, W., Uzzau, S., Berti, I., Tommasini, A., and Goldblum, S.E. (2000). Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet*, 355, 1518–9.
- Feldman, J.L., Baeza, J., and Denu, J.M. (2013). Activation of the protein deacetylase SIRT6 by long-chain fatty acids and widespread deacylation by mammalian sirtuins. *The Journal of Biological Chemistry*, 288(43), 31350–31356.
- Fernandes, J., Su, W., Rahat-Rozenbloom, S., Wolever, T.M., and Comelli, E.M. (2014). Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutrition Diabetes*, 4, e121.
- Fernandez-Raudales, D., Hoeflinger, J.L., Bringe, N.A., Cox, S.B., Dowd, S.E., Miller, M.J., and Gonzalez de Mejia, E. (2012). Consumption of different soymilk formulations differentially affects the gut microbiomes of overweight and obese men. *Gut Microbes*, 3, 490–500.
- Fleissner, C.K., Huebel, N., Abd El-Bary, M.M., Loh, G., Klaus, S., and Blaut, M. (2010). Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *British Journal of Nutrition*, 104(6), 919–29.
- Flynn-Evans, E.E., Tabandeh, H., Skene, D.J., and Lockley, S.W. (2014). Circadian rhythm disorders and melatonin production in 127 blind women with and without light perception. *Journal of Biological Rhythms*, 29, 215–224.
- Fonken, L. K., Weil, Z. M., and Nelson NJ. (2013). Mice exposed to dim light at night exaggerate inflammatory responses to lipopolysaccharide. *Brain, Behavior, and Immunity*, 34, 159–163.
- Fonken, L.K., Workman, J.L., Walton, J.C., Weil, Z.M., Morris, J.S., Haim, A., and Nelson, R.J. (2010). Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(43), 18664–18669.
- Forsyth, C.B., Voigt, R.M., Burgess, H.J., Swanson, G.R., and Keshavarzian, A. (2015). Circadian rhythms, alcohol and gut interactions. *Alcohol*, 49(4), 389–398.
- Foster, R.G., Peirson, S.N., Wulff, K., Winnebeck, E., Vetter, C., and Roenneberg, T. (2013). Sleep and circadian rhythm disruption in social jetlag and mental illness. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 119, 325–346.
- Franco-de-Moraes, A.C., de Almeida-Pititto, B., da Rocha Fernandes, G., Gomes, E.P., da Costa Pereira, A., Ferreira, S.R.G. (2017). Worse inflammatory profile in omnivores than in vegetarians associates with the gut microbiota composition. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 15, 9:62.
- Frost, G., Sleeth, M.L., Sahuri-Arisoylu, M., Lizarbe, B., Cerdan, S., Brody, L., Anastasovska, J., Ghourab, S., Hankir, M., Zhang, S., Carling, D., Swann, J.R., Gibson, G., Viardot, A., Morrison, D., Louise Thomas, E., and Bell, J.D. (2014). The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nature Communications*, 5, 3611.

- Froy, O., and Miskin, R. (2010). Effect of feeding regimens on circadian rhythms: implications for aging and longevity. *Aging*, 2(1), 7e27.
- Furet, J., Kong, L., Tap, J., Poitou, C., Basdevant, A., Bouillot, J.L., Mariat, D., Corthier, G., Doré, J., Henegar, C.; Rizkalla, S., Clément, K. (2010). Differential adaption of human gut microbiota to bariatric surgery induced weight loss: Links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*, 59, 3049–3057.
- Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T.A., Nakato, G., Takahashi, D., Nakanishi, Y., Uetake, C., Kato, K., Kato, T., Takahashi, M., Fukuda, N.N., Murakami, S., Miyauchi, E., Hino, S., Atarashi, K., Onawa, S., Fujimura, Y., Lockett, T., Clarke, J.M., Topping, D.L., Tomita, M., Hori, S., Ohara, O., Morita, T., Koseki, H., Kikuchi, J., Honda, K., Hase, K., and Ohno, H. (2013). Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, 504, 446–450.
- Furutani, A., Ikeda, Y., Itokawa, M., Nagahama, H., Ohtsu, T., Furutani, N., Kamagata, M., Yang, Z.H., Hirasawa, A., Tahara, Y., and Shibata, S. (2015). Fish oil accelerates diet-induced entrainment of the Mouse peripheral clock via GPR120. *PLoS One*, 10(7), e0132472.
- Ganesan, K., Chung, S.K., Vanamala, J., and Xu, B. (2018). Causal Relationship between Diet-Induced Gut Microbiota Changes and Diabetes: A Novel Strategy to Transplant *Faecalibacterium prausnitzii* in Preventing Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 3720.
- Garaulet, M., and Madrid, J.A. (2010). Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62, 967–978.
- Garaulet, M., Ordovas, J.M., and Madrid, J.A. (2010). The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *International Journal of Obesity*, 34, 1667–1683.
- Geliebter, A., Gluck, M.E., Tanowitz, M., Aronoff, N.J., and Zammit, G.K. (2000). Work-shift period and weight change. *Nutrition*, 16: 27–29.
- Gifkins, J., Johnston, A., and Loudoun, R. (2018). The impact of shift work on eating patterns and self-care strategies utilised by experienced and inexperienced nurses. *Chronobiology International*, 35(6), 811–820.
- Goel, N., Basner, M., and Dinges, D.F. (2015). Phenotyping of neurobehavioral vulnerability to circadian phase during sleep loss. *Methods Enzymology*, 552, 285–308.
- Golombek, D.A., Casiraghi, L.P., Agostino, P.V., Paladino, N., Duhart, J.M., Plano, S.A., and Chiesa, J.J. (2013). The times they're a-changing: Effects of circadian desynchronization on physiology and disease. *Journal of Physiology (Paris)*, 107(4), 310–322.
- Graf, D., Di Cagno, R., Fåk, F., Flint, H.J., Nyman, M., Saarela, M., and Watzl, B. (2015). Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 26, 26164.
- Gregor, M.F., and Hotamisligil, G.S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review of Immunology*, 29, 415–445.

- Gregory Caporaso, J., Kuczynski, J., Stombaugh, J., Bittinger, K., Bushman, F.D., Costello, E.K., Fierer, N., Gonzalez Peña, A., Goodrich, J.K., Gordon, J.I., Huttley, G.A., Kelley, S.T., Knights, D., Koenig, J.E., Ley, R.E., Lozupone, C.A., McDonald, D., Muegge, B.D., Pirrung, M., Reeder, J., Sevinsky, J.R., Turnbaugh, P.J., Walters, W.A., Widmann, J., Yatsunenko, T., Zaneveld, J., and Knight R. (2010). QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nature methods*, 7(5), 335–336.
- Grimaldi, B., Nakahata, Y., Kaluzova, M., Masubuchi, S., and Sassone-Corsi, P. (2009). Chromatin remodeling, metabolism and circadian clocks: The interplay of CLOCK and SIRT1. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41(1), 81–86.
- Guo, H., Brewer, J.M., Lehman, M.N., and Bittman, E.L. (2006). Suprachiasmatic regulation of circadian rhythms of gene expression in hamster peripheral organs: Effects of transplanting the pacemaker. *The Journal of Neuroscience*, 26(24), 6406–6412.
- Haro, C., Garcia-Carpintero, S., Alcala-Diaz, J.F., Gomez-Delgado, F., Delgado-Lista, J., Perez-Martinez, P., Rangel Zuniga, O.A., Quintana-Navarro, G.M., Landa, B.B., Clemente, J.C., Lopez-Miranda, J., Camargo, A., and Perez-Jimenez, F. (2016). The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 27, 27–31.
- Hastings, M.H., Reddy, A.B., and Maywood ES. (2003). A clockwork web: Circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(8), 649–661.
- Hatori, M., Vollmers, C., Zarrinpar, A., DiTacchio, L., Bushong, E.A., Gill, S., Leblanc, M., Chaix, A., Joens, M., Fitzpatrick, J.A., Ellisman, M.H., and Panda, S. (2012). Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metabolism*, 15(6), 848e 860.
- Haupt, C.M., Alte, D., Dörr, M., Robinson, D.M., Felix, S.B., John, U., and Völzke, H. (2008). The relation of exposure to shift work with atherosclerosis and myocardial infarction in a general population. *Atherosclerosis*, 201, 205–211.
- Hemiö, K., Puttonen, S., Viitasalo, K., Härmä, M., Peltonen, M., and Lindström, J. (2015). Food and nutrient intake among workers with different shift systems. *Occupational and Environmental Medicine*, 72, 513–520.
- Henao-Mejia, J., Elinav, E., Thaiss, C.A., and Flavell, R.A. (2013). The intestinal microbiota in chronic liver disease. *Advances in Immunology*, 117, 73–97.
- Higgins, M., Kannel, W., Garrison, R., Pinsky, J., and Stokes, J. (1987). Hazards of obesity. The Framingham experience. *Acta Medica Scandinavica*, 723, 23–26.
- Holst, E.V. (1939). Die relative Koordination als Phanomen und als Methode zentralnervöser Funktionsanalyse. *Ergebnisse der Physiologie*, 42, 228–306.
- Hsu, P.K., Ptacek, L.J., and Fu, Y.H. (2015). Genetics of human sleep behavioral phenotypes. *Methods Enzymology*, 552, 309–324.

- Hsu, P.Y., and Harmer, S.L. (2014). Global profiling of the circadian transcriptome using microarrays. *Methods Molecular Biology*, 1158, 45–56.
- Huang, W., Ramsey, K.M., Marcheva, B., and Bass, J. (2011). Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *Journal of Clinical Investigation*, 121, 2133–2141.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2010). *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. WHO Press: Lyon, France, 577–578.
- Imeri, L., and Opp, M. R. (2009). How (and why) the immune system makes us sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 199–210.
- Ismail, N.A., Ragab, S.H., ElBaky, A.A., Shoeib, A.R.S., Alhosary, Y., and Fekry, D. (2011). Frequency of Firmicutes and Bacteroidetes in gut microbiota in obese and normal weight Egyptian children and adults. *Archives of Medical Science*, 7(3), 501–507.
- James, F.O., Cermakian, N., and Boivin, D.B. (2007). Circadian rhythms of melatonin, cortisol, and clock gene expression during simulated night shift work. *Sleep*, 30, 1427–36.
- Jayashree, B., Bibin, Y.S., Prabhu, D., Shanthirani, C.S., Gokulakrishnan, K., Lakshmi, B.S., Mohan, V., and Balasubramanyam, M. (2014). Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Molecular Cell Biochemistry*, 388, 203–10.
- Jeong, K., He, B., Nohara, K., Park, N., Shin, Y., Kim, S., Shimomura, K., Koike, N., Yoo, S.H., and Chen, Z. (2015). Dual attenuation of proteasomal and autophagic BMAL1 degradation in Clock D19/+ mice contributes to improved glucose homeostasis. *Scientific Reports*, 5, 12801.
- Jermendery, G., Nadas, J., Hegyi, I., Vasas, I., and Hidvegi, T. (2012). Assessment of cardiometabolic risk among shift workers in Hungary. *Health Quality Life Outcomes*, 10:18.
- 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.
- Jung, T.H., Park, J.H., Jeon, W.M., and Han, K.S. (2015). Butyrate modulates bacterial adherence on LS174T human colorectal cells by stimulating mucin secretion and MAPK signaling pathway. *Nutrition Research and Practice*, 9, 343–349.
- Kabeerdoss, J., Devi, R.S., Mary, R.R., and Ramakrishna, B.S. (2012). Faecal microbiota composition in vegetarians: Comparison with omnivores in a cohort of young women in southern India. *British Journal of Nutrition*, 108, 953–957.
- Kaczmarek, J.L., Musaad, S.M.A., and Holscher, H.D. (2017). Time of day and eating behaviors are associated with the composition and function of the human gastrointestinal microbiota. *American Journal of Clinical Nutrition*, 106, 1220–31.

- Kaczmarek, J.L., Thompson, S.V., and Holscher, H.D. (2017). Complex interactions of circadian rhythms, eating behaviors, and the gastrointestinal microbiota and their potential impact on health. *Nutrition Reviews*, 75(9), 673–682.
- Kalra, S.P., Dube, M.G., Pu, S., Xu, B., Horvath, T.L., and Kalra, P.S. (1999). Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrinology Reviews*, 20, 68–100.
- Kalsbeek, A., and Fliers, E. (2013). Daily regulation of hormone profiles. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 217, 185–226.
- Kameyama, K. and Itoh, K. (2014). Intestinal colonization by a Lachnospiraceae bacterium contributes to the development of diabetes in obese mice. *Microbes and environments/JSME*, 9, 427–430.
- Kantermann, T., Juda, M., Meroow, M., and Roenneberg, T. (2007). The human circadian clock's seasonal adjustment is disrupted by daylight saving time. *Current Biology*, 17, 1996–2000.
- Kashyap, P.C., Marcobal, A., Ursell, L.K., Smits, S.A., Sonnenburg, E.D., Costello, E.K., Higginbottom, S.K., Domino, S.E., Holmes, S.P., Relman, D.A., Knight, R., Gordon, J.I., and Sonnenburg, J.L. (2013). Genetically dictated change in host mucus carbohydrate landscape exerts a diet-dependent effect on the gut microbiota. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 17059–17064.
- Kawabe, Y., Nakamura, Y., Kikuchi, S., Murakami, Y., Tanaka, T., Takebayashi, T., Okayama, A., Miura, K., Okamura, T., and Ueshima, H. (2014). Relationship between shift work and clustering of the metabolic syndrome diagnostic components. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 21(7), 703–711.
- Kelly, C.J., Zheng, L., Campbell, E.L., Saeedi, B., Scholz, C.C., Bayless, A.J., Wilson, K.E., Glover, L.E., Kominsky, D.J., Magnuson, A., Weir, T.L., Ehrentaut, S.F., Pickel, C., Kuhn, K.A., Lanis, J.M., Nguyen, V., Taylor, C.T., and Colgan, S.P. (2015). Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host Microbe*, 17, 662–671.
- Kentish, S.J., Vincent, A.D., Kennaway, D.J., Wittert, G.A., and Page, A.J. (2016). High-fat diet-induced obesity ablates gastric vagal afferent circadian rhythms. *Journal of Neuroscience*, 36, 3199–207.
- Kervezee, L., Shechter, A., and Boivin, D.B. (2018). Impact of shift work on the circadian timing system and health in women. *Sleep Medicine Clinics*, 13, 295–306
- Khalyfa, A., Poroyko, V.A., Qiao, Z., Gileles-Hillel, A., Khalyfa, A.A., Akbarpour, M., Almendros, I., Farré, R., and Gozal, D. (2017). Exosomes and metabolic function in mice exposed to alternating dark-light cycles mimicking night shift work schedules. *Frontiers in Physiology*, 8, 882.
- Kim, M.J., Son, K.H., Park, H.Y., Choi, D.J., Yoon, C.H., Lee, H.Y., Cho, E.Y., and Cho, M.C. (2013). Association between shift work and obesity among female nurses: Korean Nurses' Survey. *BMC Public Health*, 13, 1204.

- Kivimäki, M., Batty, G.D., and Hublin, C. (2011). Shift work as a risk factor for future type 2 diabetes: evidence, mechanisms, implications, and future research directions. *PLoS Medicine*, 8, e1001138.
- Knowles, S.R., Nelson, E.A., and Palombo, E.A. (2008). Investigating the role of perceived stress on bacterial flora activity and salivary cortisol secretion: a possible mechanism underlying susceptibility to illness. *Biology Psychology*, 77: 132–137.
- Knutson, K.L., Spiegel, K., Penev, P., and Van Cauter, E. (2007). The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews*, 11, 163–178.
- Knutsson, A., and Bøggild, H. (2010). Gastrointestinal disorders among shift workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 36, 85–95.
- Kräuchi, K., Cajochen, C., Werth, E., and Wirz-Justice, A. (2002). Alteration of internal circadian phase relationships after morning versus evening carbohydrate-rich meals in humans. *Journal of Biological Rhythms*, 17, 364–376.
- Krueger, J.M., and Opp, M.R. (2016). Sleep and Microbes. *International Review of Neurobiology*, 131, 207–225.
- Kubo, T., Oyama, I., Nakamura, T., Shirane, K., Otsuka, H., Kunimoto, M., Kadowaki, K., Maruyama, T., Otomo, H., Fujino, Y., Matsumoto, T., and Matsuda, S. (2011). Retrospective cohort study of the risk of obesity among shift workers: findings from the Industry-based Shift Workers' Health study, Japan. *Occupational and Environmental Medicine*, 68, 327–331.
- Kuroda, H., Tahara, Y., Saito, K., Ohnishi, N., Kubo, Y., Seo, Y., Otsuka, M., Fuse, Y., Ohura, Y., Hirao, A., and Shibata, S. (2012). Meal frequency patterns determine the phase of mouse peripheral circadian clocks. *Scientific Reports*, 2, 711.
- Labrecque, N., and Cermakian, N. (2015). Circadian clocks in the immune system. *Journal of Biological Rhythms*, 30, 277–290.
- Lafontan, M. (2005). Advances in adipose tissue metabolism. *International Journal of Obesity*, 32(Suppl. 7), 39–51.
- Lammers-van der Holst, H.M., Van Dongen, H.P.A., Drosopoulos, S., and Kerkhof, G.A. (2016). Inter-individual differences in sleep response to shift work in novice police officers – A prospective study. *Chronobiology International*, 33(6), 671–677.
- Langenberg, D., Vlaanderen, J.J., Dollé, M.E.T., Rookus, M.A., van Kerkhof, L.W.M., and Vermeulen, R.C.H. (2019). Diet, physical activity, and daylight exposure patterns in night-shift workers and day workers. *Annals of Work Exposures and Health*, 63(1), 9–21.
- Lasfargues, G., Vol, S., Cacés, E., Clésiau, H.L., Lecomte, P., and Tichet, J. (1996). Relations among night work, dietary habits, biological measure, and health status. *International Journal of Behavioral Medicine*, 3, 123.

- Lawson, P.A., and Finegold, S. M. (2015). Reclassification of *Ruminococcus obeum* as *Blautia obeum* comb. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 65, 789–793.
- Layden, B.T., Yalamanchi, S.K., Wolever, T.M., Dunaif, A., and Lowe, W.L., Jr. (2012). Negative association of acetate with visceral adipose tissue and insulin levels. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 5, 49–55.
- Lee, W.J., and Hase, K. (2014). Gut microbiota-generated metabolites in animal health and disease. *Nature Chemical Biology*, 10, 416–424.
- Lennernas, M., Hambraeus, L., and Akerstedt, T. (1995). Shift Related Dietary Intake in Day and Shift Workers. *Appetite*, 25, 253–265.
- Leone, V., Gibbons, S.M., Martinez, K., Hutchison, A.L., Huang, E.Y., Cham, C.M., Pierre, J.F., Heneghan, A.F., Nadimpalli, A., Hubert, N., Zale, E., Wang, Y., Huang, Y., Theriault, B., Dinner, A.R., Musch, M.W., Kudsk, K.A., Prendergast, B.J., Gilbert, J.A., and Chang, E.B. (2015) Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell Host Microbe*, 17(5), 681–689.
- Ley, R.E., Backhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C.A., Knight, R.D., and Gordon, J.I. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(31), 11070–11075.
- Ley, R.E., Turnbaugh, P.J., Klein, S., and Gordon, J.I. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444(7122), 1022e1023.
- Li, L., Pilo, G.M., Li, X., Cigliano, A., Latte, G., Che, L., Joseph, C., Mela, M., Wang, C., Jiang, L., Ribback, S., Simile, M.M., Pascale, R.M., Dombrowski, F., Evert, M., Semenkovich, C.F., Chen, X., and Calvisi, D.F. (2015). Inactivation of fatty acid synthase impairs hepatocarcinogenesis driven by AKT in mice and humans. *Journal of Hepatology*, 64(2), 333–341.
- Li, X. (2013). SIRT1 and energy metabolism. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 45(1), 51–60.
- Li, Y., Gao, X., Winkelman, J.W., Cespedes, E.M., Jackson, C.L., Walters, A.S., Schernhammer, E., Redline, S., and Hu, F.B. (2016). Association between sleeping difficulty and type 2 diabetes in women. *Diabetologia*, 59, 719–727.
- Li, Y., Sato, Y., and Yamaguchi, N. (2011). Shift work and the risk of metabolic syndrome: a nested case-control study. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 17, 154e60. 11.
- Liang, X., and FitzGerald, G.A. (2017). Timing the Microbes: The Circadian Rhythm of the Gut Microbiome. *Journal of Biological Rhythms*, 1– 11.
- Liang, X., Bushman, F. D., and FitzGerald (2015). Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(33), 10479–10484.

- Liang, X., Bushman, F.D., and FitzGerald, G.A. (2015). Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112, 10479–84.
- Lim, A.S., Myers, A.J., Yu, L., Buchman, A.S., Duffy, J.F., De Jager, P.L., and Bennett, D.A. (2013). Sex difference in daily rhythms of clock gene expression in the aged human cerebral cortex. *Journal of Biological Rhythms*, 28(2), 117–29.
- Liu, C., Finegold, S.M., Song, Y., and Lawson, P.A. (2008). Reclassification of *Clostridiumcoccoides*, *Ruminococcus hansenii*, *Ruminococcus hydrogenotrophicus*, *Ruminococcus luti*, *Ruminococcus productus* and *Ruminococcus schinkii* as *Blautia coccoides* gen. nov., comb. nov., *Blautia hansenii* comb. nov., *Blautia hydroge*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 58, 1896–1902.
- Liu, C., Li, S., Liu, T., Borjigin, J., and Lin, J.D. (2007). Transcriptional coactivator PGC-1 α integrates the mammalian clock and energy metabolism. *Nature*, 447(7143), 477–481.
- Liu, Z.H., Huang, M.J., Zhang, X.W., Wang, L., Huang, N.Q., Peng, H., Lan, P., Peng, J.S., Yang, Z., Xia, Y., Liu, W.J., Yang, J., Qin, H.L., and Wang, J.P. (2013). The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 97, 117–26.
- Lohmann, T.G., Roche, A.F., and Martoel, R. (1998). *Human kinetics books anthropometric standardization reference manual*, Champaign: Illinois, 15.
- Lopez-Siles, M., Duncan, S.H., Garcia-Gil, L.J., and Martinez-Medina, M. (2017). *Faecalibacterium prausnitzii*: from microbiology to diagnostics and prognostics. *The ISME Journal*, 11, 841–852.
- Lopez-Siles, M., Khan, T.M., Duncan, S.H., Harmsen, H.J., Garcia-Gil, L.J., and Flint, H.J. (2012). Cultured representatives of two major phylogroups of human colonic *Faecalibacterium prausnitzii* can utilize pectin, uronic acids, and host-derived substrates for growth. *Applied and Environmental Microbiology*, 78, 420–428.
- Lopez-Siles, M., Martinez-Medina, M., Abellà, C., Busquets, D., Sabat-Mir, M., Duncan, S.H., Aldeguer, X., Flint, H.J., and Garcia-Gil, L.J. (2015). Mucosa-associated *Faecalibacterium prausnitzii* phylotype richness is reduced in patients with inflammatory bowel disease. *Applied and Environmental Microbiology*, 81, 7582–7592.
- Lopez-Siles, M., Martinez-Medina, M., Surís-Valls, R., Aldeguer, X., Sabat-Mir, M., Duncan, S.H., Flint, H.J., and Garcia-Gil, L.J. (2016). Changes in the abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* phylogroups I and II in the intestinal mucosa of inflammatory bowel disease and patients with colorectal cancer. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22, 28–41.

- Lowden, A., Moreno, C., Holmback, U., Lennernas, M., and Tucker, P. (2010). Eating and shift work—effects on habits, metabolism and performance. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 36: 150–162.
- Macagnan, J., Pattussi, M.P., Canuto, R., Henn, R.L., Fassa, A.G., and Olinto, M.T. (2012). Impact of nightshift work on overweight and abdominal obesity among workers of a poultry processing plant in southern Brazil. *Chronobiology International*, 29, 336–343.
- Magoč, T., and Steven, S.L.. (2011). FLASH: fast length adjustment of short reads to improve genome assemblies. *Bioinformatics*, 27(21), 2957-2963.
- Malago, J. J. (2015). Contribution of microbiota to the intestinal physicochemical barrier. *Beneficial Microbes*, 6(3), 295–311.
- Manary, M.J., Abrams, S.A., Griffin, I.J., Quimper, M.M., Shulman, R.J., Hamzo, M.G., Chen, Z., Maleta, K., and Manary, M.J. (2010). Perturbed zinc homeostasis in rural 3–5-y old Malawian children is associated with abnormalities in intestinal permeability attributed to tropical enteropathy. *Pediatric Research*, 67, 671–5.
- Markle, J.G., Frank, D.N., Mortin-Toth, S., Robertson, C.E., Feazel, L.M., Rolle-Kampczyk, U., von Bergen, M., McCoy, K.D., Macpherson, A.J., and Danska, J.S. (2013). Sex differences in the gut microbiome drive hormonene-dependent regulation of autoimmunity. *Science*, 339, 1084–1088.
- Markwald, R.R., Melanson, E.L., Smith, M.R., Higgins, J., Perreault, L., Eckel, R.H., and Wright, K.P. (2013). Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 5695-700.
- Martel, C., Pinçon, A., Bélanger, A.M., Luo, X., Gillis, M.A., de Montgolfier, O., Thorin-Trescases, N., and Thorin, É. (2018). Knockdown of angiopoietin-like 2 mimics the benefits of intermittent fasting on insulin responsiveness and weight loss. *Experimental Biology and Medicine*, 243(1): 45-49.
- Marqueze, E., Lemos, L., Soares, N., Lorenzi-Filho, G., and Moreno, C. (2012). Weight gain in relation to night work among nurses. *Work*, 41, 2043–2048.
- Martinez, I., Perdicaro, D.J., Brown, A.W., Hammons, S., Carden, T.J., Carr, T.P., Eskridge, K.M., and Walter, J. (2013). Diet-induced alterations of host cholesterol metabolism are likely to affect the gut microbiota composition in hamsters. *Applied and Environmental Microbiology*, 79(2), 516-524.
- Martinez-Medina, M., Aldeguer, X., Gonzalez-Huix, F., Acero, D., and Garcia-Gil, L.J. (2006). Abnormal microbiota composition in the ileocolonic mucosa of Crohn's disease patients as revealed by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 12, 1136–1145.
- Maslanik, T., Tannura, K., Mahaffey, L., Loughridge, A. B., Benninson, L., Ursell, L., Greenwood, B.N., Knight, R., and Fleshner, M. (2012). Commensal bacteria and MMAPs are necessary for stress-induced increases in IL-1 β and IL-18 but not IL-6, IL-10 or MCP-1. *PLoS One*, 7, e50636.

- Masri, S., Rigor, P., Cervantes, M., Ceglia, N., Sebastian, C., Xiao, C., Roqueta-Rivera, M., Deng, C., Osborne, T.F., Mostoslavsky, R., Baldi, P., and Sassone-Corsi, P. (2014). Partitioning circadian transcription by SIRT6 leads to segregated control of cellular metabolism. *Cell* 158(3), 659-672.
- Mathis, D., and Benoist, C. (2012). The influence of the microbiota on type-1 diabetes: On the threshold of a leap forward in our understanding. *Immunological Reviews*, 245, 239-249.
- Mattson, M. P., Allison, D. B., Fontana, L., Harvie, M., Longo, V.D., Malaisse, W.J., Mosley, M., Notterpek, L., Ravussin, E., Scheer, F.A., Seyfried, T.N., Varady, K.A., and Panda, S. (2014). Meal frequency and timing in health and disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(47), 16647-16653.
- Mattson, M.P., Longo, V.D., and Harvie, M. (2017). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Aging Research Reviews*, 39, 46-58.
- Maury, E., Ramsey, K.M., and Bass, J. (2010). Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circulation Research*, 106, 447- 462.
- McAllan, L., Skuse, P., Cotter, P.D., O'Connor, P., Cryan, J.F., Ross, R.P., Fitzgerald, G., Roche, H.M., and Nilaweera, K.N. (2014). Protein quality and the protein to carbohydrate ratio within a high fat diet influences energy balance and the gut microbiota in C57BL/6J mice. *PLoS ONE*, 9, e88904.
- McArdle, M.A., Finucane, O.M., Connaughton, R.M., McMorrow, A.M., and Roche, H.M. (2013). Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 4, 52.
- McHill, A.W., and Wright, K.P.Jr. (2017). Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease. *Obesity Reviews*, 18(Suppl 1), 15-24.
- McNeil, N.I. (1984). The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 39, 338-342.
- Mendoza, J. (2007). Circadian clocks: Setting time by food. *Journal of Neuroendocrinology*, 19(2), 127-137.
- Mendoza, J., Pévet, P., and Challet, E. (2007). Circadian and photic regulation of clock and clock-controlled proteins in the suprachiasmatic nuclei of calorierestricted mice. *The European Journal of Neuroscience*, 25(12), 3691-3701.
- Merdol, T.K. (2011). *Toplu beslenme yapılan kurumlar için standart yemek tarifeleri*. Dördüncü Baskı. Hatiboğlu Basım ve Yayımlar San. Tic. Ltd. Şti., Ankara.
- Meyer, K.A., and Bennett, B.J. (2016). Diet and gut microbial function in metabolic and cardiovascular disease risk. *Current Diabetes Reports*, 16, 93.

- Miquel, S., Martin, R., Rossi, O., Bermudez-Humaran, L.G., Chatel, J.M., Sokol, H., Thomas, M., Wells, J.M., and Langella, P. (2013). Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Current Opinion in Microbiology*, 16, 255–261.
- Mohawk, J. A., Green, C. B., and Takahashi, J.S. (2012). Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annual Review of Neuroscience*, 35, 445–462.
- Moran-Ramos, S., Baez-Ruiz, A., Buijs, R.M., and Escobar, C. (2016). When to eat? The influence of circadian rhythms on metabolic health: are animal studies providing the evidence? *Nutrition Research Reviews*, 29, 180–193.
- Moreno-Navarrete, J.M., Sabater, M., Ortega, R.W., and Fernandez-Real, J.M. (2012). Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS One*, 7, 37160.
- Morikawa, Y., Miura, K., Sasaki, S., Yoshita, K., Yoneyama, S., Sakurai, M., Ishizaki, M., Kido, T., Naruse, Y., Suwazono, Y., Higashiyama, M., and Nakagawa, H. (2008). Evaluation of the effects of shift work on nutrient intake: a cross-sectional study. *Journal of Occupational Health*, 50, 270–278.
- Morikawa, Y., Nakagawa, H., Miura, K., Soyama, Y., Ishizaki, M., Kido, T., Naruse, Y., Suwazono, Y., and Nogawa, K. (2005). Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 31, 179–183.
- Morton, A.J., Wood, N.I., Hastings, M.H., Hurelbrink, C., Barker, R.A., and Maywood, E.S. (2005). Disintegration of the sleep-wake cycle and circadian timing in Huntington's disease. *Journal of Neuroscience*, 25, 157–163.
- Mukherji, A., Kobiita, A., Ye, T., and Chambon, P. (2013). Homeostasis in intestinal epithelium is orchestrated by the circadian clock and microbiota cues transduced by TLRs. *Cell*, 153, 812–827.
- Musilova, S., Modrackova, N., Hermanova, P., Hudcovic, T., Svejstil, R., Rada, V., Tejnecky, V., and Bunesova, V. (2017). Assessment of the synbiotic properties of human milk oligosaccharides and Bifidobacterium longum subsp. infantis in vitro and in humanised mice. *Beneficial Microbes*, 8, 281–289.
- Mustian, K.M., Sprod, L.K., Janelins, M., Peppone, L.J., Palesh, O.G., Chandwani, K., Reddy, P.S., Melnik, M.K., Heckler, C., and Morrow, G.R. (2013). Multicenter, randomized controlled trial of yoga for sleep quality among cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 31(26), 3233–41.
- Nahm, E.S., Warren, J., Zhu, S., An, M., and Brown, J. (2012). Nurses' self-care behaviors related to weight and stress. *Nurs Outlook*, 60(5), e23.
- Nakahata, Y., Sahar, S., Astarita, G., Kaluzova, M., and Sassone-Corsi, P. (2009). Circadian control of the NADC salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science*, 324, 654–7.
- Nakamura, M., Miura, A., Nagahata, T., Toki, A., Shibata, Y., Okada, E., and Ojima, T. (2018). Dietary intake and dinner timing among shift workers in Japan. *Journal of Occupational Health*, 60, 467–474.

- Nakanishi, Y., Sato, T., and Ohteki, T. (2015). Commensal Gram-positive bacteria initiates colitis by inducing monocyte/macrophage mobilization. *Mucosal Immunology*, 8, 152–160.
- Newman, J.C., and Verdin, E. (2014). Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 25(1), 42-52.
- Ni, Y.F., Wang, J., Yan, X.L., Tian, F., Zhao, J.B., Wang, Y.J., and Jiang, T. (2010). Histone deacetylase inhibitor, butyrate, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Respiratory Research*, 11, 33.
- Nie, Y., Erion, D.M., Yuan, Z., Dietrich, M., Shulman, G.I., Horvath, T.L., and Gao, Q. (2009). STAT3 inhibition of gluconeogenesis is downregulated by SirT1. *Nature Cell Biology*, 11(4), 492-500.
- Nikolaeva, S., Pradervand, S., Centeno, G., Zavadova, V., Tokonami, N., Maillard, M., Bonny, O., and Firsov, D. (2012). The circadian clock modulates renal sodium handling. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 23(6), 1019-1026.
- Nikolic, N., Rhedin, M., Rustan, A.C., Storlien, L., Thoresen, G.H., and Strömstedt, M. (2012). Overexpression of PGC-1 α increases fatty acid oxidative capacity of human skeletal muscle cells. *Biochemistry Research International*, 714074.
- NNR-89. Nordic Council of Ministers. (1989). *Nordic nutrition recommendations* (Second edition), Uppsala: National Food Board, 25.
- Oosterman, J.E., Kalsbeek, A., la Fleur, S.E., and Belsham, D.D. (2015). Impact of nutrients on circadian rhythmicity. *American Journal of Physiology*, 308, R337– R350.
- Otway, D.T., Mantele, S., Bretschneider S, Wright, J., Trayhurn, P., Skene, D.J., Robertson, M.D., and Johnston, J.D. (2011). Rhythmic diurnal gene expression in human adipose tissue from individuals who are lean, overweight, and type 2 diabetic. *Diabetes*, 60(5), 1577–81.
- Pan, X., and Hussain, M.M. (2009). Clock is important for food and circadian regulation of macronutrient absorption in mice. *The Journal of Lipid Research*, 50, 1800–1813.
- Pandi-Perumal, S.R., Smits, M., Spence, W., Srinivasan, V., Cardinali, D.P., Lowe, A.D., and Kayumov, L. (2007). Dim light melatonin onset (DLMO): a tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31(1), 1-11.
- Patel, V.R., Ceglia, N., Zeller, M., Eckel-Mahan, K., Sassone-Corsi, P., and Baldi, P. (2015). The pervasiveness and plasticity of circadian oscillations: the coupled circadian-oscillators framework. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 31(19), 3181-3188.
- Peek, C.B., Affinati, A.H., Ramsey, K.M., Kuo, H.Y., Yu, W., Sena, L.A., Ilkayeva, O., Marcheva, B., Kobayashi, Y., Omura, C., Levine, D.C., Bacsik, D.J., Gius, D., Newgard, C.B., Goetzman, E., Chandel, N.S., Denu, J.M., Mrksich, M., and Bass, J. (2013). Circadian clock NADC cycle drives mitochondrial oxidative metabolism in mice. *Science*, 342, 1243417.

- Peng, L., Li, Z.R., Green, R.S., Holzman, I.R., and Lin, J. (2009). Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *The Journal of Nutrition*, 139, 1619–1625.
- Peplonska, B., Bukowska, A., and Sobala, W. (2014a). Rotating night shift work and physical activity of nurses and midwives in the cross-sectional study in Lodz, Poland. *Chronobiology International*, 31, 1152–1159.
- Peplonska, B., Bukowska, A., and Sobala, W. (2015). Association of Rotating Night Shift Work with BMI and Abdominal Obesity among Nurses and Midwives. *PLoS ONE*, 10(7), e0133761.
- Peplonska, B., Burdelak, W., Kryszka, J., Bukowska, A., Marcinkiewicz, A., Sobala, W., Klimecka-Muszyńska, D., and Rybacki, M. (2014b). Night shift work and modifiable lifestyle factors. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 27, 693–706.
- Perelis, M., Ramsey, K.M., and Bass, J. (2015). The molecular clock as a metabolic rheostat. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17 (Suppl 1), 99–105.
- Perry, R.J., Peng, L., Barry, N.A., Cline, G.W., Zhang, D., Cardone, R.L., Petersen KF, Kibbey RG, Goodman AL, and Shulman GI. (2016). Acetate mediates a microbiome-brain-beta-cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*, 534(7606), 213–217.
- Pham, T.A., and Lawley, T.D. (2014). Emerging insights on intestinal dysbiosis during bacterial infections. *Current Opinion on Microbiology*, 17, 67–74
- Pietroiusti, A., Neri, A., Somma, G., Coppeta, L., Iavicoli, I., Bergamaschi, A., and Magrini, A. (2010). Incidence of metabolic syndrome among night-shift healthcare workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 67, 54–57.
- Pivovarov, O., Jürchott, K., Rudovich, N., Hornemann, S., Ye, L., Möckel, S., Murahovschi, V., Kessler, K., Seltmann, A.C., Maser-Gluth, C., Mazuch, J., Kruse, M., Busjahn, A., Kramer, A., and Pfeiffer, A.F. (2015). Changes of dietary fat and carbohydrate content alter central and peripheral clock in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(6), 2291–2302.
- Png, C.W., Linden, S.K., Gilshenan, K.S., Zoetendal, E.G., McSweeney, C.S., Sly, L., McGuckin, M.A., and Florin, T.H. (2010). Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *The American Journal of Gastroenterology*, 105, 2420–2428.
- Poroyko, V.A., Carreras, A., Khalyfa, A., Khalyfa, A.A., Leone, V., Peris, E., Almendros, I., Gileles-Hillel, A., Qiao, Z., Hubert, N., Farré, R., Chang, E.B., and Gozal, D. (2016). Chronic sleep disruption alters gut microbiota, induces systemic and adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *Scientific Reports*, 6, 35405.
- Portaluppi, F., Tiseo, R., Smolensky, M.H., Hermida, R.C., Ayala, D.E., and Fabbian, F. (2012) Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Medicine Reviews*, 16, 151–166.

- Ppatil, D., Pdhotre, D., Gchavan, S., Sultan, A., Jain, D.S., Lanjekar, V.B., Gangawani, J., Sshah, P., Stodkar, J., Shah, S., Ranade, D.R., Patole, M.S., and Shouche, Y.S. (2012). Molecular analysis of gut microbiota in obesity among Indian individuals. *Journal of Biosciences*, 37, 647–657.
- Preis, S.R., Massaro, J.M., Hoffmann, U., D'Agostino Sr, R.B., Levy, D., Robins, S.J., Meigs, J.B., Vasan, R.S., O'Donnell, J.C., and Fox, C.S. (2010). Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the Framingham Heart study. *The Journal of Clinical Endocrinology ve Metabolism*, 95(8), 3701-3710.
- Propst, E.L., Flickinger, E.A., Bauer, L.L., Merchen, N.R. and Fahey, G.C. (2003). A dose-response experiment evaluating the effects of oligofructose and inulin on nutrient digestibility, stool quality, and fecal protein catabolites in healthy adult dogs. *Journal of Animal Science*, 81, 3057–3066.
- Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., Peng, Y., Zhang, D., Jie, Z., Wu, W., Qin, Y., Xue, W., Li, J., Han, L., Lu, D., Wu, P., Dai, Y., Sun, X., Li, Z., Tang, A., Zhong, S., Li, X., Chen, W., Xu, R., Wang, M., Feng, Q., Gong, M., Yu, J., Zhang, Y., Zhang, M., Hansen, T., Sanchez, G., Raes, J., Falony, G., Okuda, S., Almeida, M., LeChatelier, E., Renault, P., Pons, N., Batto, J.M., Zhang, Z., Chen, H., Yang, R., Zheng, W., Li, S., Yang, H., Wang, J., Ehrlich, S.D., Nielsen, R., Pedersen, O., Kristiansen, K., and Wang, J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418). 55-60.
- Raftery, T., Martineau, A.R., Greiller, C.L., Ghosh, S., McNamara, D., Bennett, K., Meddings, J., and OSullivan, M. (2015). Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohns disease: results from a randomised double-blind placebo-controlled study. *United European Gastroenterology Journal*, 3, 294–302.
- Rahat-Rozenbloom, S., Fernandes, J., Gloor, G.B., and Wolever, T.M. (2014). Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *International Journal of Obesity (London)*, 38(12), 1525-1531.
- Rakıcıoğlu, N., Tek, N.A., Ayaz, A., ve Pekcan, G. (2009). *Yemek ve besin fotoğraf kataloğu ölçü ve miktarlar* (İkinci Baskı). Ankara: Ata Ofset Matbaacılık, 1-200.
- Ramin, C., Devore, E.E., Wang, W., Pierre-Paul, J., Wegrzyn, L.R., and Schernhammer, E.S. (2015). Night shift work at specific age ranges and chronic disease risk factors. *Occupational and Environmental Medicine*, 72, 100–107.
- Ramsey, K.M., Yoshino, J., Brace, C.S., Abrassart, D., Kobayashi, Y., Marche, B., Hong, H.K., Chong, J.L., Buhr, E.D., Lee, C., Takahashi, J.S., Imai, S., and Bass, J. (2009). Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis. *Science*, 324, 651-4.
- Rao, R., and Samak, G. (2012). Role of glutamine in protection of intestinal epithelial tight junctions. *Journal of Epithelial Biology & Pharmacology*, 5(Suppl 1), 47–54.
- Raslear, T., Hursh, S., and Van Dongen, H.P.A. (2011). Predicting cognitive impairment and accident risk. *Progress in Brain Research*, 190, 155–67.

- RDA, recommended dietary allowances, National Research Council. (1989). *Report of the Food and Nutrition Board*. Washington: National Academy Press.
- Reddy, A. B., and O'Neill, J. S. (2010). Healthy clocks, healthy body, healthy mind. *Trends in Cell Biology*, 20(1), 36–44.
- Reinberg, A., and Ashkenazi, I. (2008). Internal desynchronization of circadian rhythms and tolerance to shift work. *Chronobiology International*, 25, 625–43.
- Reppert, S.M., and Weaver, D.R. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418(6901), 935–941.
- Reutrakul, S., Hood, M.M., Crowley, S.J., Morgan, M.K., Teodori, M., Knutson, K.L., and Van Cauter, E. (2013). Chronotype is independently associated with glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 36, 2523–2529.
- Reynolds, A.C., Paterson, J.L., Ferguson, S.A., Stanley, D., Wright, K.P., and Dawson, D. (2017). The shift work and health research agenda: Considering changes in gut microbiota as a pathway linking shift work, sleep loss and circadian misalignment, and metabolic disease. *Sleep Medicine Reviews*, 34, 3–9.
- Ribas-Latre, A., and Eckel-Mahan, K. (2016). Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: Importance for metabolic health. *Molecular Metabolism*, 5, 133–152.
- Ribas-Latre, A., Bas, J.M. Del, Baselga-Escudero, L., Casanova, E., Arola- Arnal, A., Salvadó, M.J., Arola, L., and Bladé, C. (2015). Dietary proanthocyanidins modulate melatonin levels in plasma and the expression pattern of clock genes in the hypothalamus of rats. *Molecular Nutrition & Food Research*, 59(5), 865–878.
- Riemersma-van der Lek, R.F., Swaab, D.F., Twisk, J., Hol, E.M., Hoogendijk, W.J., and Van Someren, E.J. (2008). Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA*, 299, 2642–2655.
- Roenneberg, T., Allebrandt, K.V., Merrow, M., and Vetter, C. (2012). Social jetlag and obesity. *Current Biology*, 22(10), 939–943.
- Roenneberg, T., and Merrow, M. (2016). The Circadian Clock and Human Health. *Current Biology*, 26, R432–R443.
- Roenneberg, T., Kantermann, T., Juda, M., Vetter, C., and Allebrandt, K.V. (2013). Light and the human circadian clock. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 217, 311–331.
- Roenneberg, T., Keller, L.K., Fischer, D., Matura, J.L., Vetter, C., and Winnebeck, E.C. (2015b). Human activity and rest in situ. *Methods Enzymology*, 552, 257–283.
- Roenneberg, T., Kuehnle, T., Pramstaller, P.P., Ricken, J., Havel, M., Guth, A., and Merrow, M. (2004). A marker for the end of adolescence. *Current Biology*, 14, R1038–R1039.

- Roenneberg, T., Wirz-Justice, A., and Mellow, M. (2003). Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *Journal of Biological Rhythms*, 18, 80–90.
- Rosselot, A.E., Hong, C.I., and Moore, S.R. (2016). Rhythm and bugs: Circadian clocks, gut microbiota, and enteric infections. *Current Opinion Gastroenterology*, 32(1), 7–11.
- Ruengsomwong, S., Korenori, Y., Sakamoto, N., Wannissorn, B., Nakayama, J., and Nitisinprasert, S. (2014). Senior thai fecal microbiota comparison between vegetarians and non-vegetarians using PCR-DGGE and real-time PCR. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 24(8), 1026–33.
- Rutter, J., Reick, M., Wu, L.C., and McKnight, S.L. (2001). Regulation of clock and NPAS2 DNA binding by the redox state of NAD cofactors. *Science (New York, N.Y.)*, 293(5529), 510-514.
- Sack, R.L., and Lewy, A.J. (2001). Circadian rhythm sleep disorders: lessons from the blind. *Sleep Medicine Reviews*, 5, 189–206.
- Saemann, M. D., Bohmig, G. A., Osterreicher, C. H., Burtscher, H., Parolini, O., Diakos, C., Stöckl, J., Hörl, W.H., and Zlabinger, G.J. (2000). Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: Potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *The FASEB Journal*, 14, 2380.
- Saini, C., Suter, D.M., Liani, A., Gos, P., and Schibler, U. (2011). The mammalian circadian timing system: synchronization of peripheral clocks. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 76, 39–47.
- Salonen, A., and de Vos, W.M. (2014). Impact of diet on human intestinal microbiota and health. *Annual Review of Food Science and Technology*, 5, 239–262.
- Santhi, N., Horowitz T.S., Duffy, J.F., and Czeisler, C.A. (2007). Acute sleep deprivation and circadian misalignment associated with transition onto the first night of work impairs visual selective attention. *PLoS One*, 2, e1233.
- Saraswati, S., and Sitaraman, R. (2015). Aging and the human gut microbiota-from correlation to causality. *Frontiers in microbiology*, 5, 764.
- Savin, Z., Kivity, S., Yonath, H., and Yehuda, S. (2018). Smoking and the intestinal microbiome. *Archives of Microbiology*, 200, 677–684.
- Schibler, U. (2005). The daily rhythms of genes, cells and organs. Biological clocks and circadian timing in cells. *EMBO Reports*, 6, S9–S13.
- Schwartz, A., Taras, D., Schafer, K., Beijer, S., Bos, N.A., Donus, C., and Hardt, P.D. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*, 18(1), 190-195.
- Schwartz, A., Taras, D., Schäfer, K., Beijer, S., Bos, N.A., Donus, C., and Hardt, P.D. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*, 18(1), 190-5.

- Sena, S., Hu, P., Zhang, D., Wang, X., Wayment, B., Olsen, C., Avelar, E., Abel, E.D., and Litwin, S.E. (2009). Impaired insulin signaling accelerates cardiac mitochondrial dysfunction after myocardial infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 46(6), 910-918.
- Shan, Z., Li, Y., Zong, G., Guo, Y., Li, J., Manson, J.E., Hu, F.B., Willett, W.C., Schernhammer, E.S., and Bhupathiraju, S.N. (2018). Rotating night shift work and adherence to unhealthy lifestyle in predicting risk of type 2 diabetes: results from two large US cohorts of female nurses. *British Medical Journal*, 363, k4641.
- Shan, Z., Ma, H., Xie, M., Yan, P., Guo, Y., Bao, W., Rong, Y., Jackson, C.L., Hu, F.B., and Liu, L. (2015). Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*, 38, 529-37.
- Sherman, H., Genzer, Y., Cohen, R., Chapnik, N., Madar, Z., and Froy, O. (2012). Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 26(8), 3493-3502.
- Shoaie, S., Ghaffari, P., Kovatcheva-Datchary, P., Mardinoglu, A., Sen, P., Pujos-Guillot, E., de Wouters, T., Juste, C., Rizkalla, S., Chilloux, J., Hoyles, L., Nicholson, J.K., MICRO-Obes Consortium, Dore, J., Dumas, M.E., Clement, K., Bäckhed, F., and Nielsen, J. (2015). Quantifying Diet-Induced Metabolic Changes of the Human Gut Microbiome. *Cell Metabolism*, 22, 320-31.
- Smith, P.M., Howitt, M.R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C.A., Bohlooly, Y.M., Glickman, J.N., Garrett, W.S., Bohlooly, Y.M., Glickman, J.N., and Garrett, W.S. (2013). The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, 341, 569–573.
- Sokol, H., Seksik, P., Furet, J.P., Firmesse, O., Nion-Larmurier, I., Beaugerie, L., Cosnes, J., Corthier, G., Marteau, P., and Doré, J. (2009). Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflammatory Bowel Diseases*, 15, 1183–1189.
- Sonnenburg, J.L., and Bäckhed, F. (2016). Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*, 535, 56-64.
- Souza, R.V., Sarmiento, R.A., de Almeida, J.C., and Canuto, R. (2019). The effect of shift work on eating habits: a systematic review. *Scandinavian Journal of Work Environmental Health*, 45(1), 7-21.
- Spencer, M.D., Hamp, T.J., Reid, R.W., Fischer, L.M., Zeisel, S.H., and Fodor, A.A. (2011). Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology*, 140(3), 976-986.
- Spies, C.M., Hoff, P., Mazuch, J., Gaber, T., Maier, B., Strehl, C., Hahne, M., Jakstadt, M., Huscher, D., Burmester, G.R., Detert, J., Kramer, A., Buttgereit, F. (2015). Circadian rhythms of cellular immunity in rheumatoid arthritis: a hypothesis-generating study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 33, 34–43.

- Stephan, F.K., Swann, J.M., and Sisk, C.L. (1979). Entrainment of circadian rhythms by feeding schedules in rats with suprachiasmatic lesions. *Behavioral and Neural Biology*, 25, 545–554.
- Stobbe, M.D., Houten, S.M., van Kampen, A.H.C., Wanders, R.J.A., and Moerland, P.D. (2012). Improving the description of metabolic networks: the TCA cycle as example. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 26(9), 3625–3636.
- Stokkan, K.A., Yamazaki, S., Tei, H., Sakaki, Y., and Menaker, M. (2001). Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science*, 291, 490–493.
- Stumpff, F. (2018). A look at the smelly side of physiology: Transport of short chain fatty acids. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 470, 571–598.
- Summa, K. C., Voigt, R. M., Forsyth, C.B., Shaikh, M., Cavanaugh, K., Tang, Y., Vitaterna, M.H., Song, S., Turek, F.W., and Keshavarzian, A. (2013). Disruption of the circadian clock in mice increases intestinal permeability and promotes alcohol-induced hepatic pathology and inflammation. *PLoS One*, 8(6), e67102.
- Suwazono, Y., Dochi, M., Sakata, K., Okubo, Y., Oishi, M., Tanaka, K., Kobayashi, E., Kido, T., and Nogawa, K. (2008). A longitudinal study on the effect of shift work on weight gain in male Japanese workers. *Obesity (Silver Spring)*, 16: 1887–1893.
- Suzuki, T. (2013). Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70, 631–59.
- Swanson, G.R., Gorenz, A., Shaikh, M., Desai, V., Forsyth, C., Fogg, L, Burgess, H.J., and Keshavarzian, A. (2015). Decreased melatonin secretion is associated with increased intestinal permeability and marker of endotoxemia in alcoholics. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 308(12), G1004–G1011.
- Tada, Y., Kawano, Y., Maeda, I., Yoshizaki, T., Sunami, A., Yokoyama, Y., Matsumoto, H., Hida, A., Komatsu, T., and Togo, F. (2014). Association of body mass index with lifestyle and rotating shift work in Japanese female nurses. *Obesity*, 22(12), 2489–2493.
- Tahara, Y., and Shibata, S. (2013). Neuroscience Forefront Review Chronobiology and Nutrition. *Neuroscience*, 253, 78–88.
- Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, and Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 2004; 1: e62.
- Tan, J., McKenzie, C., Potamitis, M., Thorburn, A.N., Mackay, C.R., and Macia, L. (2014). The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease. *Advances in Immunology*, 121, 91–119.
- Tazoe, H., Otomo, Y., Kaji, I., Tanaka, R., Karaki, S.I., and Kuwahara, A. (2008). Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 59(Suppl. 2), 251.

- Teixeira, T.F.S., Grzeskowiak, L., Franceschini, S.C.C., Bressan, J., Ferreira, C.L.L.F., and Peluzio, M.C.G. (2013). Higher level of faecal SCFA in women correlates with metabolic syndrome risk factors. *British Journal of Nutrition*, 109, 914–919.
- Thaiss, C.A., Zeevi, D., Levy, M., Segal, E., and Elinav, E. (2015). A day in the life of the meta-organism: diurnal rhythms of the intestinal microbiome and its host. *Gut Microbes*, 6(2), 137–142.
- Thaiss, C.A., Zeevi, D., Levy, M., Zilberman-Schapira, G., Suez, J., Tengeler, A.C., Abramson, L., Katz, M.N., Korem, T., Zmora, N., Kuperman, Y., Biton, I., Gilad, S., Harmelin, A., Shapiro, H., Halpern, Z., Segal, E., and Elinav, E. (2014). Article Transkingdom Control of Microbiota Diurnal Oscillations Promotes Metabolic Homeostasis. *Cell*, 159, 514–529.
- The American College of Sports Medicine (ACSM). (2008). *ACSM'S Health-Related Physical Fitness Assessment Manual* (Second edition). Philadelphia: American College of Sports Medicine, 59.
- Tremaroli, V., and Backhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489, 242–249.
- Trepanowski, J.F., Kroeger, C.M., Barnosky, A., Klempel, M.C., Bhutani, S., Hoddy, K.K., Gabel, K., Freels, S., Rigdon, J., Rood, J., Ravussin, E., and Varady, K.A. (2017). Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association Internal Medicine*, 177(7), 930–938.
- Tsinkalovsky, O., Smaaland, R., Rosenlund, B., Sothorn, R.B., Hirt, A., Steine, S., Badiie, A., Abrahamsen, J.F., Eiken, H.G., and Laerum, O.D. (2007). Circadian variations in clock gene expression of human bone marrow CD341 cells. *Journal of Biological Rhythms*, 22(2), 140–50.
- Turnbaugh, P.J., Hamady, M., Yatsunenko, T., Cantarel, B.L., Duncan, A., Ley, R.E., Sogin, M.L., Jones, W.J., Roe, B.A., Affourtit, J.P., Egholm, M., Henrissat, B., Heath, A.C., Knight, R., and Jeffrey, I. (2009). Gordon A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 457, 480–487.
- Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A., Magrini, V., Mardis, E.R., and Gordon, J.I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444, 1027–1031.
- Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi (TÜBER). (2016). *T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu*. Ankara, Türkiye, 204–206.
- Uchiyama, M., and Lockley, S.W. (2015). Non-24-hour sleep-wake rhythm disorder in sighted and blind patients. *Sleep Medicine Clinics*, 10, 495–516.
- Van den Abbeele, P., Belzer, C., Goossens, M., Kleerebezem, M., De Vos, W.M., Thas, O., De Weirtdt, R., Kerckhof, F.M., and Van de Wiele, T. (2013). Butyrate-producing *Clostridium* cluster XIVa species specifically colonize mucins in an in vitro gut model. *The ISME Journal*, 7, 949–961.

- van der Horst, G.T., Muijtjens, M., Kobayashi, K., Takano, R., Kanno, S., Takao, M., de Wit, J., Verkerk, A., Eker, A.P., van Leenen, D., Buijs, R., Bootsma, D., Hoeijmakers, J.H., and Yasui, A. (1999). Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature*, 398(6728), 627–630.
- Van Dycke, K.C., Rodenburg, W., van Oostrom, C.T., van Kerkhof, L.W., Pennings, J.L., Roenneberg, T., van Steeg, H., and van der Horst, G.T. (2015). Chronically alternating light cycles increase breast cancer risk in mice. *Current Biology*, 25, 1932–1937.
- Van, D.A., Boot, C., Merkus, S., Smid, T., and van der Beek, A. (2011). The effects of shift work on body weight change—a systematic review of longitudinal studies. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 37, 263–275.
- Vetter, C., Devore, E.E., Ramin, C.A., Speizer, F.E., Willett, W.C., and Schernhammer, E.S. (2015). Mismatch of sleep and work timing and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 38, 1707–1713.
- Vieira, A.T., MacIa, L., Galvão, I., Martins, F.S., Canesso, M.C.C., Amaral, F.A., Garcia, C.C., Maslowski, K.M., De Leon, E., Shim, D., Nicoli, J.R., Harper, J.L., Teixeira, M.M., and Mackay, C.R. (2015). A role for gut microbiota and the metabolite-sensing receptor GPR43 in a murine model of gout. *Arthritis & Rheumatology*, 67, 1646–1656.
- Violanti, J.M., Burchfiel, C.M., Hartley, T.A., Mnatsakanova, A., Fekeduleng, D., Andrew, M.E., Charles, L.E., and Vila, B.J. (2009). Atypical work hours and metabolic syndrome among police officers. *Archives of Environmental & Occupational Health*, 64, 194–201.
- Vogt, J.A., and Wolever, T.M. (2003). Fecal acetate is inversely related to acetate absorption from the human rectum and distal colon. *The Journal of Nutrition*, 133, 3145–3148.
- Voigt, R.M., Forsyth, C.B., Green, S.J., Engen, P.A., and Keshavarzian, A. (2016). Circadian Rhythm and the Gut Microbiome. *International Review of Neurobiology*, (131), 194–203.
- Voigt, R.M., Forsyth, C.B., Green, S.J., Mutlu, E., Engen, P., Vitaterna, M.H., Turek, F.W., and Keshavarzian, A. (2014). Circadian disorganization alters intestinal microbiota. *PLOS ONE*, 9(5), e97500.
- Voigt, R.M., Summa, K.C., Forsyth, C.B., Green, S.J., Engen, P., Naqib, A., Vitaterna, M.H., Turek, F.W., and Keshavarzian, A. (2016). The Circadian Clock Mutation Promotes Intestinal Dysbiosis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 40(2), 335–347.
- Vokac, Z., Magnus, P., Jebens, E., and Gundersen, N. (1981). Apparent phase-shifts of circadian rhythms (masking effects) during rapid shift rotation. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 49, 53–65.
- Vyas, M.V., Garg, A.X., Iansavichus, A.V., Costella, J., Donner, A., Laugsand, L.E., Janszky, I., Mrkobrada, M., Parraga, G., and Hackam, D.G. (2012). Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 345, e4800.

- Wang, F., Yeung, K.L., Chan, W.C., Kwok, C.C., Leung, S.L., Wu, C., Chan, E.Y., Yu, I.T., Yang, X.R., and Tse, L.A. (2013). A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24, 2724-2732.
- Wang, F., Zhang, L., Zhang, Y., Zhang, B., He, Y., Xie, S., Li, M., Miao, X., Chan, E.Y., Tang, J.L., Wong, M.C., Li, Z., Yu, I.T., and Tse, L.A. (2014). Meta-analysis on night shift work and risk of metabolic syndrome. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 15, 709-720.
- Wang, W., Uzzau, S., Goldblum, S.E., and Fasano, A. (2000). Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *Journal of Cell Science*, 113, 4435-40.
- Watari, M., Uetani, M., Suwazono, Y., Kobayashi, E., Kinouchi, N., and Nogawa, K. (2006). A longitudinal study of the influence of smoking on the onset of obesity at a telecommunications company in Japan. *Preventive Medicine*, 43, 107-112.
- Wehrens, S.M., Hampton, S.M., Finn, R.E., and Skene, D.J. (2010). Effect of total sleep deprivation on postprandial metabolic and insulin responses in shift workers and non-shift workers. *Journal of Endocrinology*, 206, 205-215.
- Wehrens, S.M.T., Christou, S., Isherwood, C., Middleton, B., Gibbs, M.A., Archer, S.N., Skene, D.J., and Johnston, J.D. (2017). Meal timing regulates the human circadian system. *Current Biology*, 27, 1-8.
- Wei, D., Tao, R., Zhang, Y., White, M.F., and Dong, X.C. (2011). Feedback regulation of hepatic gluconeogenesis through modulation of SHP/Nr0b2 gene expression by Sirt1 and FoxO1. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 300(2), E312-E320.
- Welsh, D.K., Takahashi, J.S., and Kay, S.A. (2010). Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annual Review of Physiology*, 72, 551-77.
- West, A.C., and Bechtold, D.A. (2015). The cost of circadian desynchrony: Evidence, insights and open questions. *Bioessays*, 37(7), 777-788.
- West, S.H., Ahern, M., Byrnes, M., and Kwanten, L. (2007). New graduate nurses adaptation to shift work: Can we help? *Collegian*, 14, 23-30.
- Wittmann, M., Dinich, J., Mellow, M., and Roenneberg, T. (2006). Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiology International*, 23, 497-509.
- Wong, J.M. (2014). Gut microbiota and cardiometabolic outcomes: Influence of dietary patterns and their associated components. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100, 369S-377S.
- World Gastroenterology Organisation (WGO). (2004). *WGO Handbook on Gut Microbes*. Milwaukee, WI USA, 8-10.
- World Health Organisation (WHO). (2008). *Waist circumference and waist-hip ratio*. Report of a WHO expert consultation: Geneva, Switzerland, 1-39.

- World Health Organization. (2000). *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. Geneva: World Health Organization, (WHO Technical Report Series, No. 894).
- Wu, G.D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y.Y., Keilbaugh, S.A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W.A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F.D., and Lewis, J.D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334, 105–108.
- Wu, J., Zhou, Z., Hu, Y., and Dong, S. (2012). Butyrate-induced GPR41 activation inhibits histone acetylation and cell growth. *Journal of Genetics and Genomics*, 39, 375.
- Wu, T., Ni, Y., Kato, H., and Fu, Z. (2010). Feeding-induced rapid resetting of the hepatic circadian clock is associated with acute induction of *Per2* and *Dec1* transcription in rats. *Chronobiology International*, 27(1), 1-18.
- Wright, K.P., Bogan, R.K., and Wyatt, J.K. (2013). Shift work and the assessment and management of shift work disorder (SWD). *Sleep Medicine Reviews*, 17, 41-54.
- Yamaguchi, Y., Adachi, K., Sugiyama, T., Shimozaoto, A., Ebi, M., Ogasawara, N., Funaki, Y., Goto, C., Sasaki, M., and Kasugai, K. (2016). Association of intestinal microbiota with metabolic markers and dietary habits in patients with type 2 Diabetes. *Digestion*, 94, 66–72.
- Yamajuku, D., Inagaki, T., Haruma, T., Okubo, S., Kataoka, Y., Kobayashi, S., Ikegami, K., Laurent, T., Kojima, T., Noutomi, K., Hashimoto, S., and Oda, H. (2012). Real-time monitoring in three-dimensional hepatocytes reveals that insulin acts as a synchronizer for liver clock. *Scientific Reports*, 2, 439.
- Yamazaki S, Numano R, Abe M, Hida, A., Takahashi, R., Ueda, M., Block, G.D., Sakaki, Y., Menaker, M., and Tei, H. (2000). Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*, 288(5466), 682–5.
- Yang, Y., Li, W., Liu, Y., Li, Y., Gao, L., and Zhao, J. (2014). Alpha-lipoic acid attenuates insulin resistance and improves glucose metabolism in high fat diet-fed mice. *Acta Pharmacologica Sinica*, 35(10), 1285-1292.
- Yatsunencko, T., Rey, F.E., Manary, M.J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M.G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R.N., Anokhin, A.P., Heath, A.C., Warner, B., Reeder, J., Kuczynski, J., Caporaso, J.G., Lozupone, C.A., Lauber, C., Clemente, J.C., Knights, D., Knight, R., and Gordon, J.I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486(7402), 222–227.
- Yoo, S.H., Yamazaki, S., Lowrey, P.L., Shimomura, K., Ko, C.H., Buhr, E.D., Siepka, S.M., Hong, H.K., Oh, WJ, Yoo, O.J., Menaker, M., and Takahashi, J.S. (2004). *PERIOD2::LUCIFERASE* real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(15), 5339–5346.
- Yoshida, C., Shikata, N., Seki, S., Koyama, N., and Noguchi, Y. (2012). Early nocturnal meal skipping alters the peripheral clock and increases lipogenesis in mice. *Nutrition & Metabolism*, 9(1), 78.

- Yoshizaki, T., Tada, Y., Hida, A., Sunami, A., Yokoyama, Y., Yasuda, J., Nakai, A., Togo, F., and Kawano, Y. (2013). Effects of feeding schedule changes on the circadian phase of the cardiac autonomic nervous system and serum lipid levels. *European Journal of Applied Physiology*, 113(10), 2603-2611.
- Youngstedt, S.D., Kline, C.E., Elliott, J.A., Zielinski, M., Devlin, T.M., and Moore, T.A. (2016). Circadian phase-shifting effects of bright light, exercise, and bright light+exercise. *Journal of Circadian Rhythms*, 14, 2.
- Yu, X., Rollins, D., Ruhn, K.A., Stubblefield, J.J., Green, C.B., Kashiwada, M., Rothman, P.B., Takahashi, J.S., and Hooper, L.V. (2013). TH17 cell differentiation is regulated by the circadian clock. *Science*, 342, 727–30.
- Yurkovetskiy, L., Burrows, M., Khan, A.A., Graham, L., Volchkov, P., Becker, L., Antonopoulos, D., Umesaki, Y., and Chervonsky, A.V. (2013). Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity*, 39, 400–412.
- Zaidi, F.H., Hull, J.T., Peirson, S.N., Wulff, K., Aeschbach, D., Gooley, J.J., Brainard, G.C., Gregory-Evans, K., Rizzo, J.F., 3rd, Czeisler, C.A., Foster, R.G., Moseley, M.J., and Lockley S.W. (2007). Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness in humans lacking an outer retina. *Current Biology*, 17, 2122–2128.
- Zak-Go1ab, A., Koce1ak, P., Aptekorz, M., Zientara, M., Juszczuk, L., Martirosian, G., Chudek, J., and Olszanecka-Glinianowicz, M. (2013). Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile, and zonulin concentration in obese and normal weight subjects. *International Journal of Endocrinology*, 2013, 674106.
- Zaklouta, M., Hilali, M., Nefzaoui, A., and Haylani, M. (2011). Animal nutrition and product quality laboratory manual. *ICARDA, Aleppo, Syria*, 8(92), 3.
- Zarrinpar, A., Chaix, A., and Panda, S. (2016). Daily eating patterns and their impact on health and disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 27(2), 69–83.
- Zarrinpar, A., Chaix, A., Yooseph, S., and Panda, S. (2014). Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metabolism*, 20(6), 1006–1017.
- Zelinski, E.L., Deibel, S.H., and McDonald, R.J. (2014). The trouble with circadian clock dysfunction: Multiple deleterious effects on the brain and body. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 40C, 80–101.
- Zhang, C., Zhang, M., Wang, S., Han, R., Cao, Y., Hua, W., Mao, Y., Zhang, X., Pang, X., Wei, C., Zhao, G., Chen, Y., and Zhao, L. (2010). Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME Journal*, 4(2), 232-241.
- Zhang, H., DiBaise, J.K., Zuccolo, A., Kudrna, D., Braidotti, M., Yu, Y., Parameswaran, P., Crowell, M.D., Wing, R., Rittmann, B.E., and Krajmalnik-Browna, R. (2009). Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(7), 2365-2370.
- Zhang, R., Lahens, N.F., Ballance, H.I., Hughes, M.E., and Hogenesch, J.B. (2014). A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(45), 16219-16224.
- Zhang, S.L., Bai, L., Goel, N., Bailey, A., Jang, C.J., Bushman, F.D., Meerlo, P., Dinges, D.F., and Sehgal, A. (2017). Human and rat gut microbiome composition is maintained following sleep restriction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114, E1564-E1571.
- Zhang, Y., Fang, B., Emmett, M.J., Damle, M., Sun, Z., Feng, D., Armour, S.M., Remsberg, J.R., Jager, J., Soccio, R.E., Steger, D.J., and Lazar, M.A. (2015). Discrete functions of nuclear receptor Rev-erba couple metabolism to the clock. *Science (New York, N.Y.)*, 348(6242), 1488-1492.
- Zhao, I., Bogossian, F., Song, S., and Turner, C. (2011). The association between shift work and unhealthy weight: a cross-sectional analysis from the Nurses and Midwives' e-cohort Study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 53, 153–158.
- Zietek, T., and Rath, E. (2016). Inflammation meets metabolic disease: Gut feeling mediated by GLP-1. *Frontiers in Immunology*, 7, 154.
- Zimmer, J., Lange, B., Frick, J.S., Sauer, H., Zimmermann, K., Schwiertz, A., Rusch, K., Klosterhalfen, S., and Enck, P. (2012). A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(1), 53-60.
- Zurkinden, L., Solcà, C., Vögeli, I.A., Vogt, B., Ackermann, D., Erickson, S.K., Frey, F.J., Sviridov, D., and Escher, G. (2014). Effect of Cyp27A1 gene dosage on atherosclerosis development in ApoE-knockout mice. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 28(3), 1198-1209.
- Zwighaft, Z., Aviram, R., Shalev, M., Rousso-Noori, L., Kraut-Cohen, J., Golik, M., Brandis, A., Reinke, H., Aharoni, A., Kahana, C., and Asher, G. (2015). Circadian clock control by polyamine levels through a mechanism that declines with age. *Cell Metabolism*, 22(5), 874-885.

EKLER

EK-1. Etik kurul onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	VARDİYALI ÇALIŞANLARDA SİRKADİYEN RİTİM, BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE BESLENME DURUMU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C SAĞLIK BAKANLIĞI ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-19)
	AÇIK ADRESİ:	T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Talatpaşa Bulvarı Samanpazarı/ANKARA
	TELEFON	0 312 306 56 85
	FAKS	0 312 312 50 69
	E-POSTA	etik_kurul@yahoo.com.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	DOÇ. DR. SANİYE BİLİCİ - ARŞ.GÖR.HANDE MORTAŞ			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Beslenme ve Diyetetik Bölümü			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	GAZİ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	GAZİ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Gözlemsel, Analitik Çalışma			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU

İmza:



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

EK-1. (devam) Etik kurul onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		VARDİYALI ÇALIŞANLARDA SİRKADİYEN RİTİM, BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE BESLENME DURUMU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 126 /2017	Tarih: 7.11.2017	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu Son Versiyonu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım	İmza
Av. Murat CANGÜL	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Eyüp HORASANLI	Anesteziyoloji	Keçiören EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Fırat HARDALAÇ	Biomedikal	Gazi Ünl. Müh. Fak. Elek. Elektronik	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yük. Müh. Fatih DULKAN	Metalurji Müh.	Sanayi Bakanlığı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Beyza Doğanay Erdoğan	Biyoistatistik	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Ece GÜL İBRİŞİM	Biyokimya	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ömer ERDEVE	Neonatoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. H. Zafer GÜNEY	Farmakoloji	Gazi Ünl. Tıp Fak	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Tarkan KARAKAN	Gastroenteroloji	Gazi Ünl. Tıp Fak	E ☒ K ☐	E ☒ H ☐	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Elif Gül YAPAR EYİ	Kadın Doğum Hast.	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. AYKAN YÜCEL	Kadın Doğum Hast.	Zekai Tahir Burak EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU	Patoloji	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU

İmza:

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

EK-2. Gönüllü onam formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Vardiyalı Çalışanlarda Sirkadiyen Ritim, Bağırsak Mikrobiyotası ve Beslenme Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Doç. Dr. Saniye Bilici

Diğer Araştırmacıların Adı: Prof. Dr. Tarkan Karakan, Arş. Gör. Hande Mortaş

Destekleyici (varsa):

“Vardiyalı Çalışanlarda Sirkadiyen Ritim, Bağırsak Mikrobiyotası ve Beslenme Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” isimli çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni vardiyalı çalışma koşullarına sahip 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, Doç. Dr. Saniye Bilici’nin sorumluluğu altındadır.

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

Bu araştırma; vardiyalı çalışan bireylerde sirkadiyen ritim, beslenme ve bağırsak mikrobiyotası ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla planlanıp yürütülecektir. Çalışmaya 25-40 yaş arası yetişkin 10 birey alınacak, çalışma 2 aşamalı yürütülecektir. Birinci aşamada gündüz vardiyasında çalışan 25-40 yaş arası 10 gönüllü bireyin beslenme alışkanlıkları, genel sağlık bilgileri, sosyo demografik özellikleri, sigara ve alkol kullanımı gibi bilgileri sorgulanacak ve 24 saatlik kayıt yöntemiyle 7 günlük besin tüketim kaydı alınacaktır. Ayrıca bu bireylerin antropometrik ölçümleri, gaita kısa zincirli yağ asitleri ve serum zonulin düzeyleri ile bağırsak mikrobiyotalarının da değerlendirilmesi planlanmaktadır. Çalışmanın ikinci aşamasında aynı 10 kişiye, gece vardiyasında iki hafta kaldıktan sonra 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 antropometrik ölçümler Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü antropometri laboratuvarında bulunan Tanita BC 545N marka taşınabilir vücut analizörü, taşınabilir Leicester marka stadiometre (boy ölçer) ve esnemeyen mezur kullanılarak bizzat araştırmacı tarafından alınacaktır. Gönüllülerin kanları profesyonel sağlık personeli tarafından alınacaktır. Biyokimyasal parametrelerden, serum zonulin, fekal kısa zincirli yağ asitleri ve bağırsak mikrobiyotası analizleri yaptırılacaktır.

EK-2. (devam) Gönüllü onam formu

Araştırmaya katılım kabul edildiği takdirde tetkikler gece vardiyası öncesi ve gece vardiyasından 2 hafta sonra alınacaktır. Vardiyalı çalışma durumunuz nedeni ile yapılan analizler sırasında sizden alınan kanda (gece vardiyası öncesi ve sonrası 10'ar ml) serum zonulin, fekal kısa zincirli yağ asitleri ve bağırsak mikrobiyotasının düzeyinin nasıl değiştiği araştırılacaktır.

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 almamanın yararları nelerdir?

Ülkemizde yaygın olarak görülen vardiyalı çalışma veya sirkadiyen ritim bozukluklarının gece vardiyası öncesi ve sonrasında beslenme durumlarıyla ilişkisinin saptanması beslenme önerilerinin geliştirilmesi yaklaşımlarında önemli rol oynayacaktır.

Bu çalışmaya katılmamanın 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 : Doç. Dr. Saniye Bilici

GÖREVİ : Öğretim Üyesi

TELEFON : 05327752781

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÜ Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında, Arş.Gör.Hande Mortaş 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).*

EK-2. (devam) Gönüllü onam formu

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 sorununun 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, Arş.Gör.Hande Mortaş'ı, 05555944305 numaralı telefon ve Gazi Hastanesi Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı'ndan arayabileceğimi biliyorum.

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

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen araştırmacı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK-3. Anket formu

Ad Soyad:

Tarih:

Anket No:

**VARDİYALİ ÇALIŞANLARDA SİRKADİYEN RİTİM, BAĞIRSAK
MİKROBİYOTASI VE BESLENME DURUMU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

A. GENEL BİLGİLER

1.Yaş	1.						
2. Meslek							
3. Medeni Durumu	1. Bekar				2. Evli		
4. Ne kadar süredir vardiyalı çalışıyorsunuz?	yıl						
5. Eğitim Düzeyi:	1. Okuryazar değil	2. Okuryazar	3. İlkokul	4. Ortaokul	5. Lise	6. Üniversite	7. Yüksek Lisans / Doktora

B. BESLENME ALIŞKANLIKLARI

6. Ana öğünlerinizi düzenli yapar mısınız? <i>Cevabınız hayır ise lütfen atladığınız ana öğünü yazınız.</i>	1. Evet	2. Hayır (.....)
7. Tüketmekten kaçındığınız bir besin grubu var mı? <i>Cevabınız evet ise lütfen hangi besin grubu olduğunu yazınız.</i>	1. Evet (.....)	2. Hayır

C. UYKU ALIŞKANLIKLARI

8. Uykuya dahi süreniz ortalama kaç dakikadır?	
9. Çalıştığınız vardiya göre günde ortalama kaç saat uyuyorsunuz?	
9a. 07-15 vardiyasında çalışırken	 saat uyuyorum.
9b. 15-23 vardiyasında çalışırken	 saat uyuyorum.
9c. 23-07 vardiyasında çalışırken	 saat uyuyorum.

EK-3. (devam) Anket formu

D. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

	Gündüz Vardiyası (Gündüz vardiyasına başladıktan 4 hafta sonra)	Gece Vardiyası (Gece vardiyasına başladıktan 2 hafta sonra)
10. Boy uzunluğu (cm):		
11. Vücut ağırlığı (kg):		
12. Bel çevresi (cm):		
13. Kalça çevresi (cm):		
14. Boyun çevresi (cm):		
15. Vücut yağı (%):		
16. Vücut su (%):		
17. Kas kütlesi (kg):		
18. BMH (kkal):		

E. ULUSLARARASI FİZİKSEL AKTİVİTE ANKETİ (KISA)

İnsanların günlük hayatlarının bir parçası olarak yaptıkları fiziksel aktivite tiplerini bulmayla ilgileniyoruz. Sorular son 7 gün içerisinde fiziksel olarak harcanan zamanla ilgili olarak sorulacaktır. Lütfen yaptığınız aktiviteleri düşünün; işte, evde, bir yerden bir yere giderken, boş zamanlarınızda yaptığınız spor, egzersiz veya eğlence aktiviteleri.

Son 7 günde yaptığınız şiddetli aktiviteleri düşünün. Şiddetli fiziksel aktiviteler zor fiziksel efor yapıldığını ve nefes almanın normalden çok daha fazla olduğu aktiviteleri ifade eder. Sadece herhangi bir zamanda en az 10 dakika yaptığınız bu aktiviteleri düşünün.

1. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız?

☐ Haftada ___ gün

☐ Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. → (3.soruya gidin.)

2. Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

☐ Günde ___ saat

☐ Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Orta dereceli aktivite orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün.

EK-3. (devam) Anket formu

3. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya çiftler tenis oyunu gibi orta dereceli fiziksel aktivitelerden yaptınız?Yürüme hariç.

☐ Haftada ___gün

☐ Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. → (5.soruya gidin.)

4. Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

☐ Günde ___ saat

☐ Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5. Geçen 7 gün içerisinde, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

☐ Haftada ___gün

☐ Yürümedim. → (7.soruya gidin.)

6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

☐ Günde ___ saat

☐ Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Son soru, geçen 7 günde hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7. Geçen 7 gün içerisinde, günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

☐ Günde ___ saat

☐ Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

EK-3. (devam) Anket formu

F. BESİN TÜKETİM KAYDI-1.GÜN

ÖĞÜNLER	TÜKETİLEN BESİNLER, YİYECEKLER VE İÇECEKLER	MİKTAR	HAZIRLARKEN İÇİNE KONAN MALZEMELER VE <u>YAĞ ÇEŞİDİ</u>
SABAH			
KUŞLUK (Sabah ve öğle yemeği arasında)			
ÖĞLE			
İKİNDİ (öğle ve akşam yemeği arasında)			
AKŞAM			
GECE (akşam yemeğinden sonra)			

EK-3. (devam) Anket formu

BESİN TÜKETİM KAYDI-2.GÜN

ÖĞÜNLER	TÜKETİLEN BESİNLER, YİYECEKLER VE İÇECEKLER	MİKTAR	HAZIRLARKEN İÇİNE KONAN MALZEMELER VE <u>YAĞ ÇEŞİDİ</u>
SABAH			
KUŞLUK (Sabah ve öğle yemeği arasında)			
ÖĞLE			
İKİNDİ (öğle ve akşam yemeği arasında)			
AKŞAM			
GECE (akşam yemeğinden sonra)			

EK-3. (devam) Anket formu

BESİN TÜKETİM KAYDI-3.GÜN

ÖĞÜNLER	TÜKETİLEN BESİNLER, YİYECEKLER VE İÇECEKLER	MİKTAR	HAZIRLARKEN İÇİNE KONAN MALZEMELER VE <u>YAĞ ÇEŞİDİ</u>
SABAH			
KUŞLUK (Sabah ve öğle yemeği arasında)			
ÖĞLE			
İKİNDİ (öğle ve akşam yemeği arasında)			
AKŞAM			
GECE (akşam yemeğinden sonra)			

EK-3. (devam) Anket formu

BESİN TÜKETİM KAYDI-4.GÜN

ÖĞÜNLER	TÜKETİLEN BESİNLER, YİYECEKLER VE İÇECEKLER	MİKTAR	HAZIRLARKEN İÇİNE KONAN MALZEMELER VE <u>YAĞ ÇEŞİDİ</u>
SABAH			
KUŞLUK (Sabah ve öğle yemeği arasında)			
ÖĞLE			
İKİNDİ (öğle ve akşam yemeği arasında)			
AKŞAM			
GECE (akşam yemeğinden sonra)			

EK-3. (devam) Anket formu

BESİN TÜKETİM KAYDI-5.GÜN

ÖĞÜNLER	TÜKETİLEN BESİNLER, YİYECEKLER VE İÇECEKLER	MİKTAR	HAZIRLARKEN İÇİNE KONAN MALZEMELER VE <u>YAĞ ÇEŞİDİ</u>
SABAH			
KUŞLUK (Sabah ve öğle yemeği arasında)			
ÖĞLE			
İKİNDİ (öğle ve akşam yemeği arasında)			
AKŞAM			
GECE (akşam yemeğinden sonra)			

EK-3. (devam) Anket formu

BESİN TÜKETİM KAYDI-6.GÜN

ÖĞÜNLER	TÜKETİLEN BESİNLER, YİYECEKLER VE İÇECEKLER	MİKTAR	HAZIRLARKEN İÇİNE KONAN MALZEMELER VE <u>YAĞ ÇEŞİDİ</u>
SABAH			
KUŞLUK (Sabah ve öğle yemeği arasında)			
ÖĞLE			
İKİNDİ (öğle ve akşam yemeği arasında)			
AKŞAM			
GECE (akşam yemeğinden sonra)			

EK-3. (devam) Anket formu

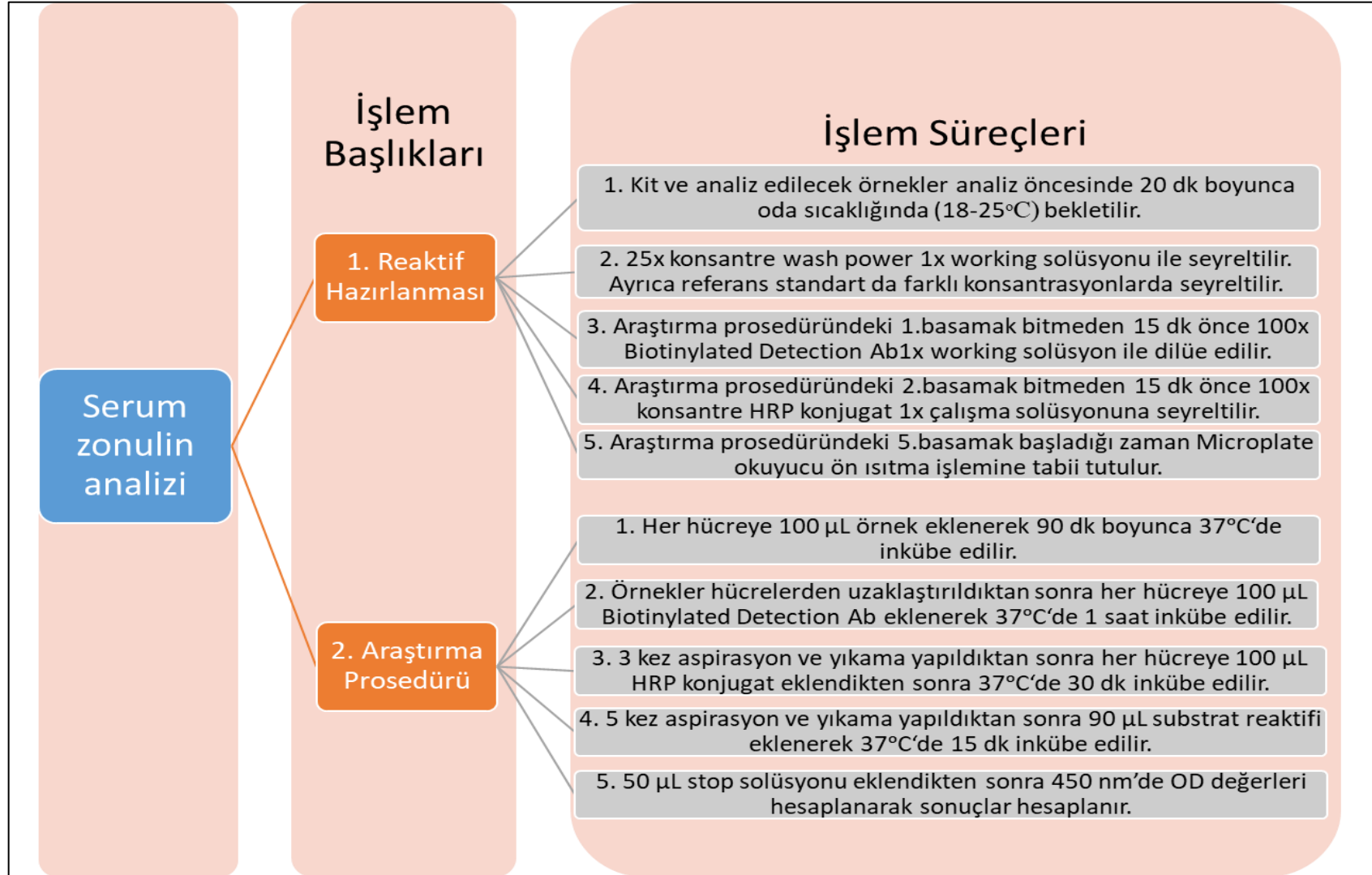
BESİN TÜKETİM KAYDI-7.GÜN

ÖĞÜNLER	TÜKETİLEN BESİNLER, YİYECEKLER VE İÇECEKLER	MİKTAR	HAZIRLARKEN İÇİNE KONAN MALZEMELER VE <u>YAĞ ÇEŞİDİ</u>
SABAH			
KUŞLUK (Sabah ve öğle yemeği arasında)			
ÖĞLE			
İKİNDİ (öğle ve akşam yemeği arasında)			
AKŞAM			
GECE (akşam yemeğinden sonra)			

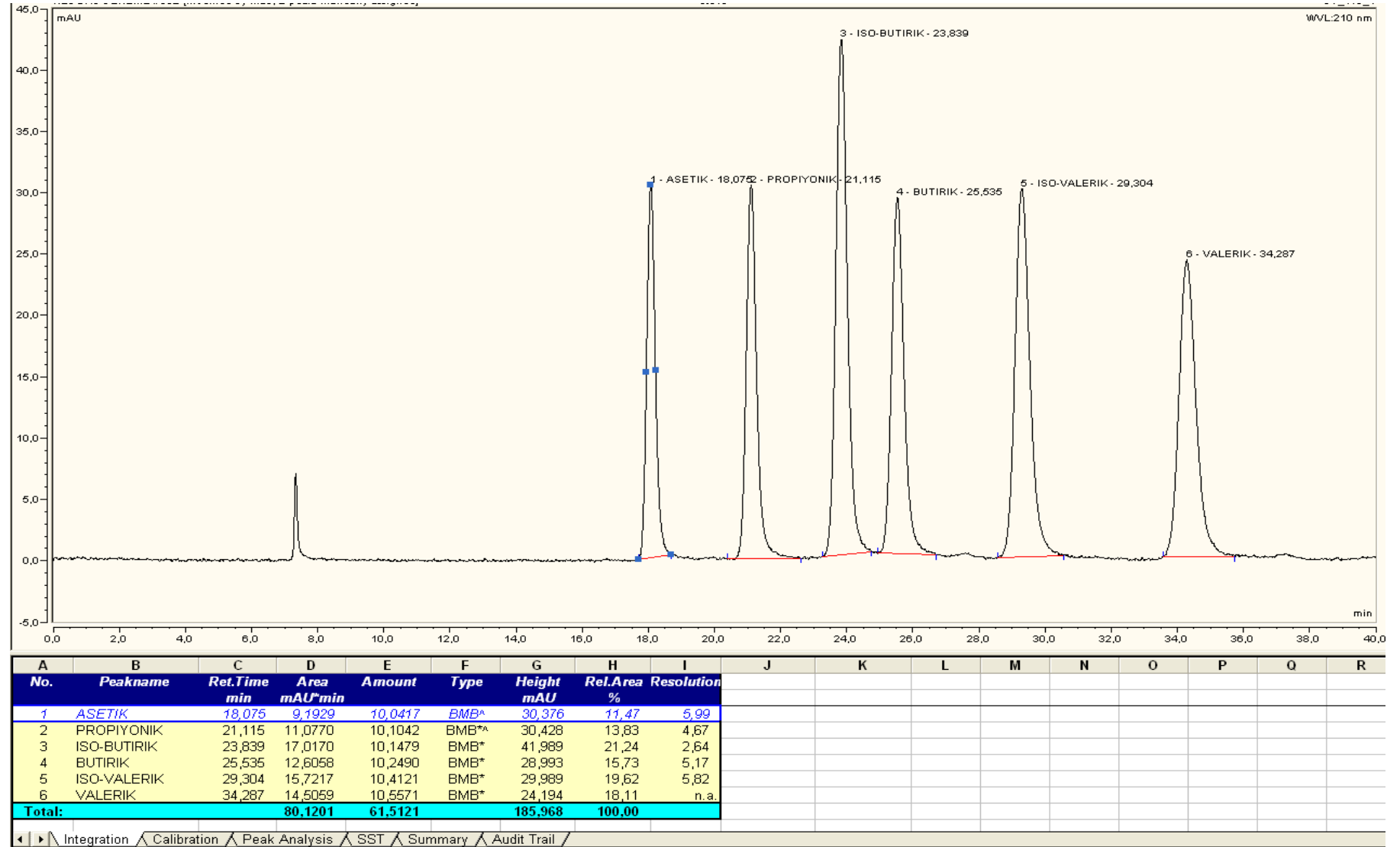
EK-4. Biyokimyasal parametrelerin referans değerleri

Biyokimyasal Parametreler	Birimler	Referans Değer Aralığı
Açlık kan şekeri	md/dL	74-106
Trigliserit	mg/dL	<150
HDL-K	mg/dL	>40
LDL-K	mg/dL	<130
Total Kolesterol	mg/dL	<200
AST	UI/L	10-32
ALT	UI/L	5-33

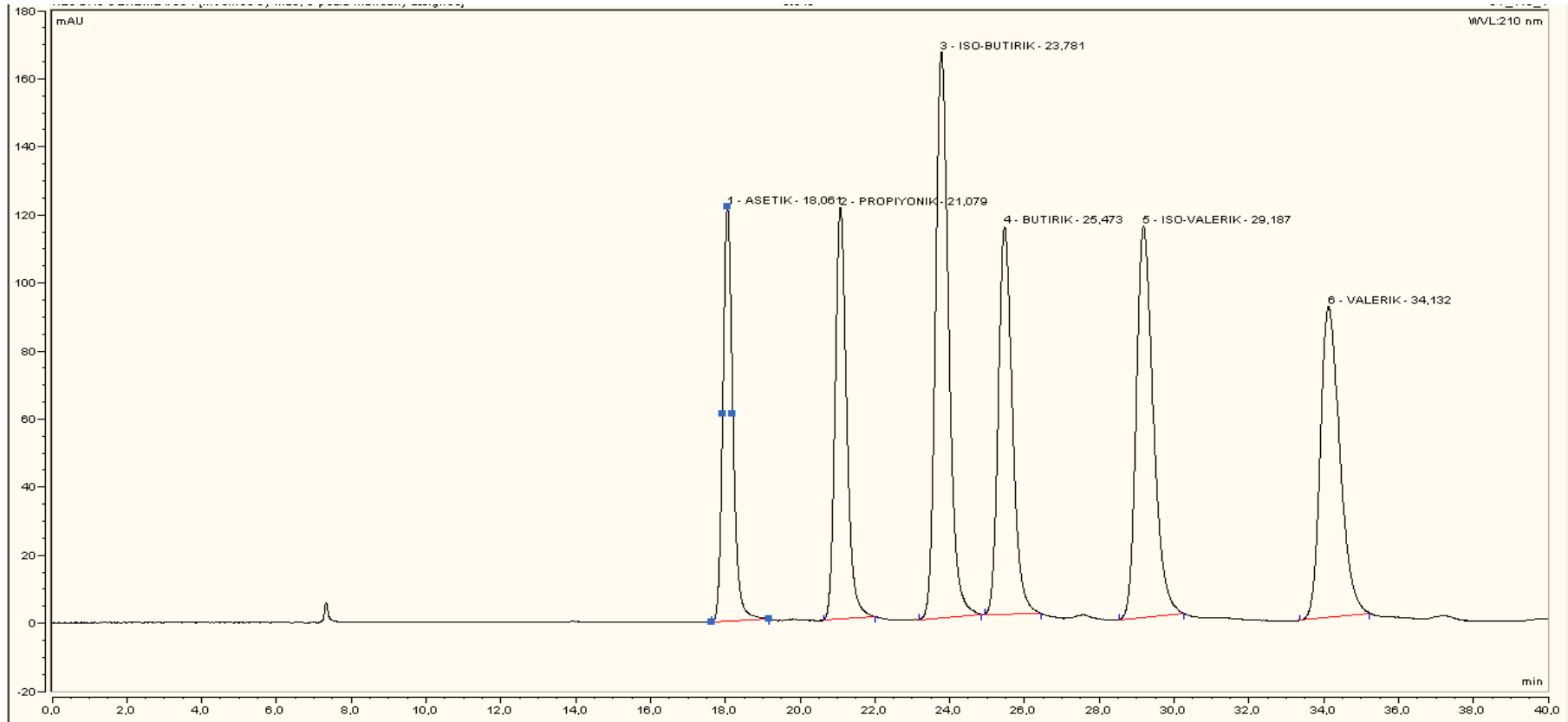
EK-5. Serum zonulin analizi işlem süreçleri



EK-6. Kısa zincirli yağ asit analizi grafik örnekleri

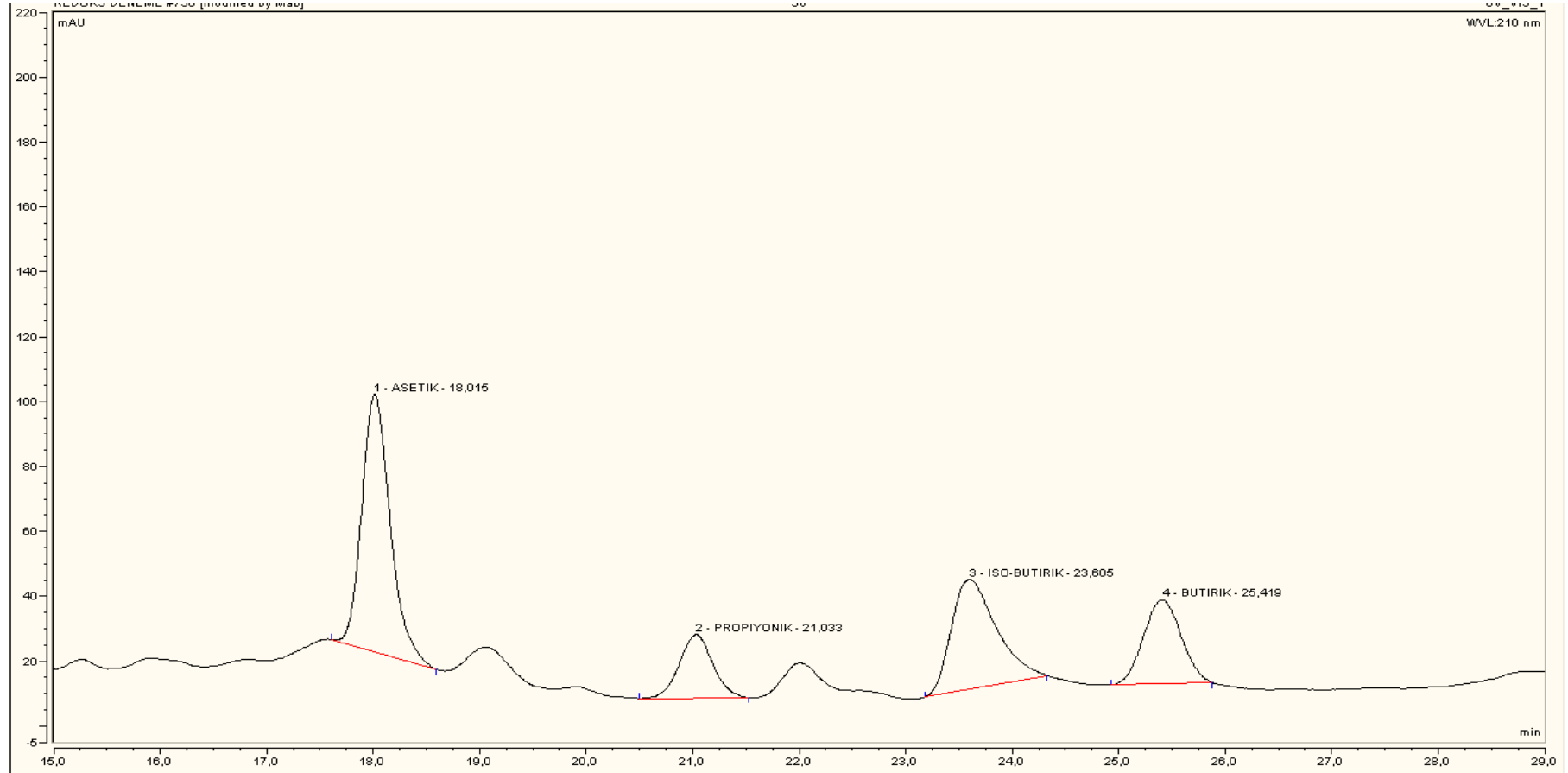


EK-6. (devam) Kısa zincirli yağ asit analizi grafik örnekleri



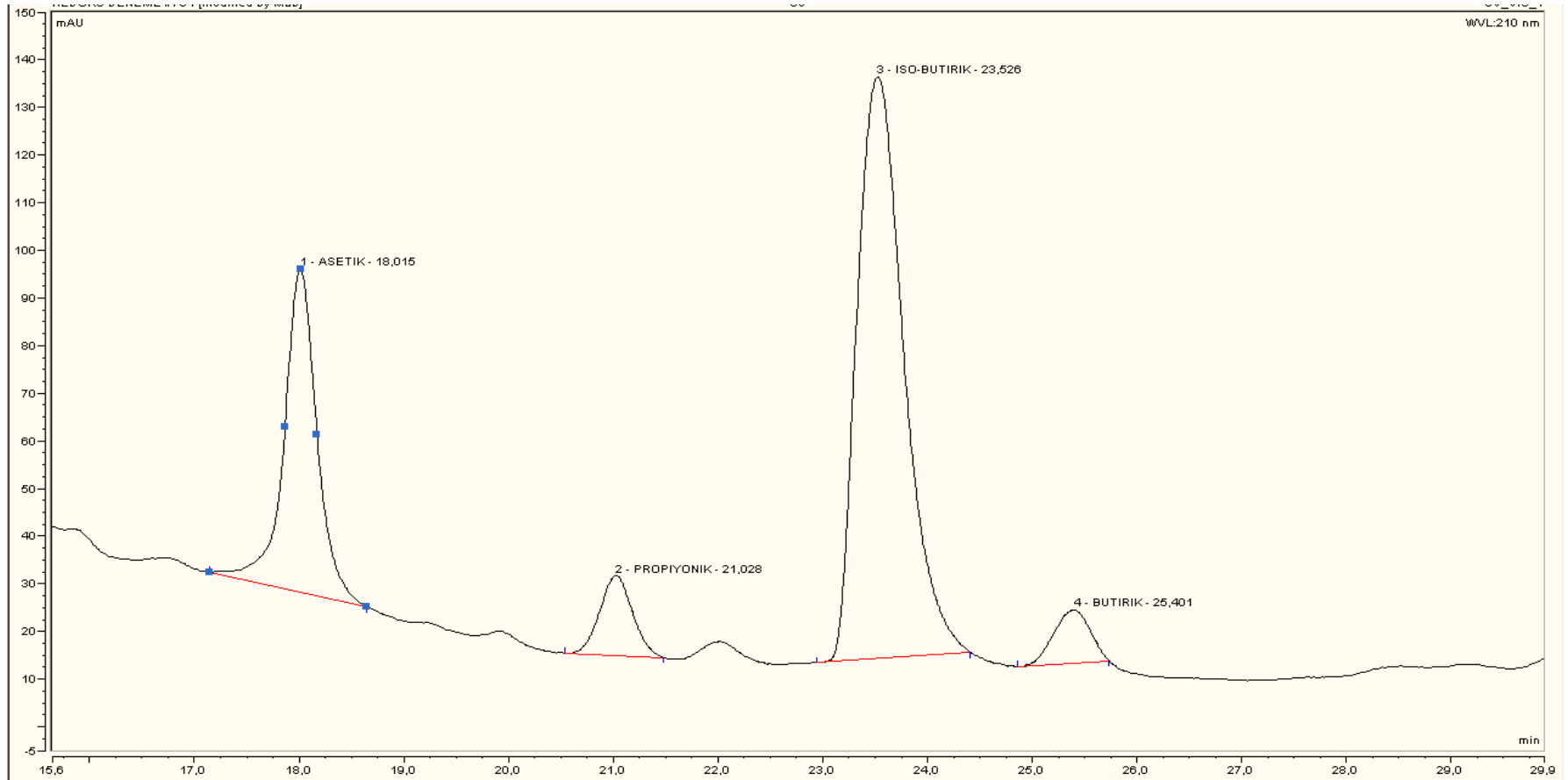
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
No.	Peakname	Ret.Time min	Area mAU*min	Amount	Type	Height mAU	Rel.Area %	Resolution									
1	ASETİK	18,061	37,7679	40,2280	BMB ^A	121,688	12,04	5,96									
2	PROPİYONİK	21,079	43,0463	40,1338	BMB ^A	120,860	13,72	4,63									
3	ISO-BUTİRİK	23,781	68,0718	40,1657	BMB ^A	166,194	21,70	2,62									
4	BUTİRİK	25,473	49,4169	40,2315	BMB [*]	113,808	15,76	5,03									
5	ISO-VALERİK	29,187	60,3174	39,8967	BMB [*]	114,909	19,23	5,67									
6	VALERİK	34,132	55,0155	39,8242	BMB [*]	91,266	17,54	n.a.									
Total:			313,6357	240,4799		728,726	100,00										
Integration Calibration Peak Analysis SST Summary Audit Trail																	

EK-6. (devam) Kısa zincirli yağ asit analizi grafik örnekleri



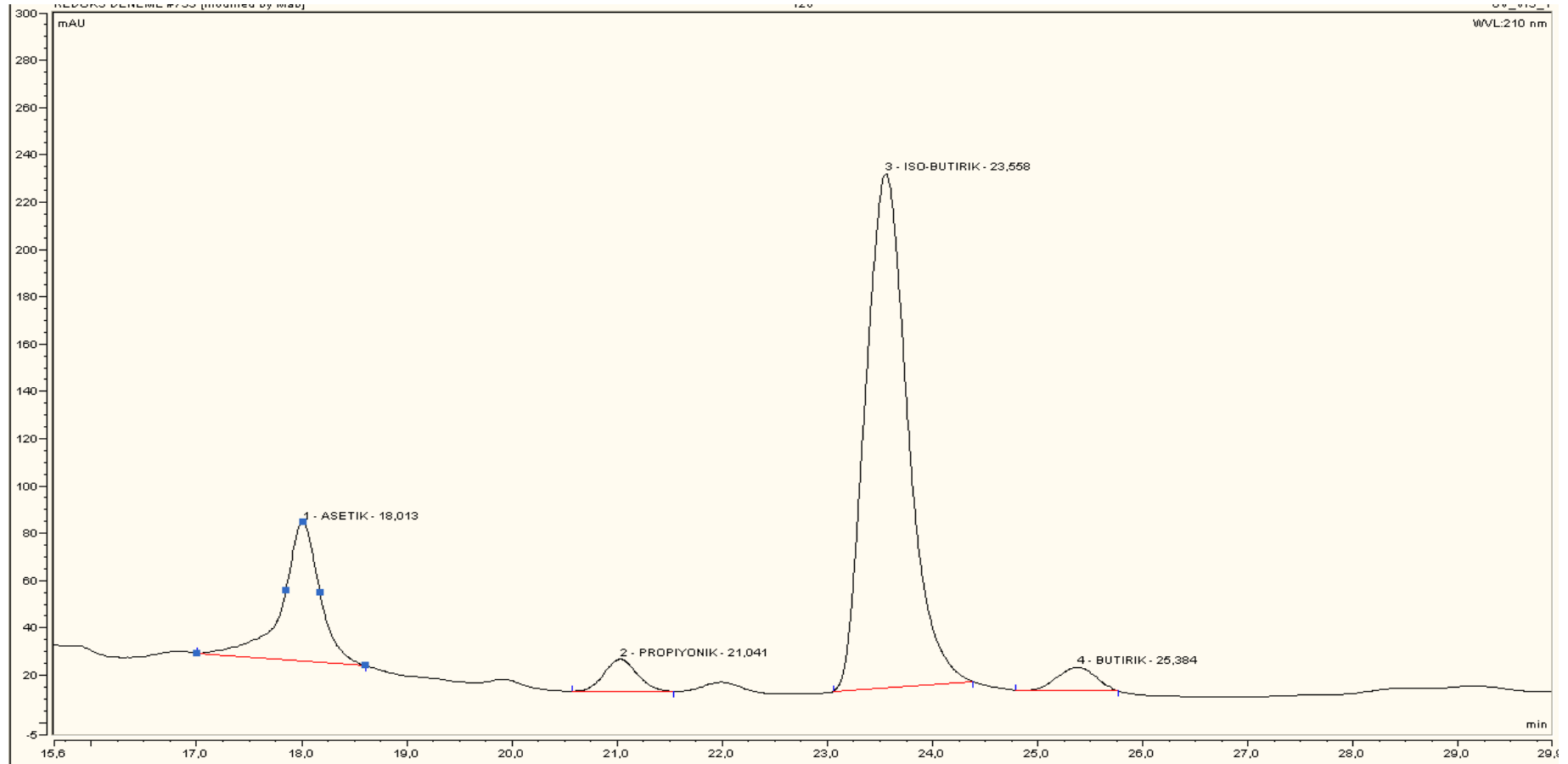
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
No.	Peakname	Ret.Time min	Area mAU*min	Amount	Type	Height mAU	Rel.Area %	Resolution									
1	ASETİK	18,015	24,6058	26,2417	BMB	79,380	41,84	5,81									
2	PROPIYONİK	21,033	7,0682	6,4833	BMB	19,524	12,02	3,85									
3	ISO-BUTİRİK	23,605	16,5617	8,1450	BMB*	33,701	28,16	2,53									
4	BUTİRİK	25,419	10,5721	9,1159	BMB*	25,787	17,98	n.a.									
Total:			58,8078	49,9858		158,393	100,00										

EK-6. (devam) Kısa zincirli yağ asit analizi grafik örnekleri



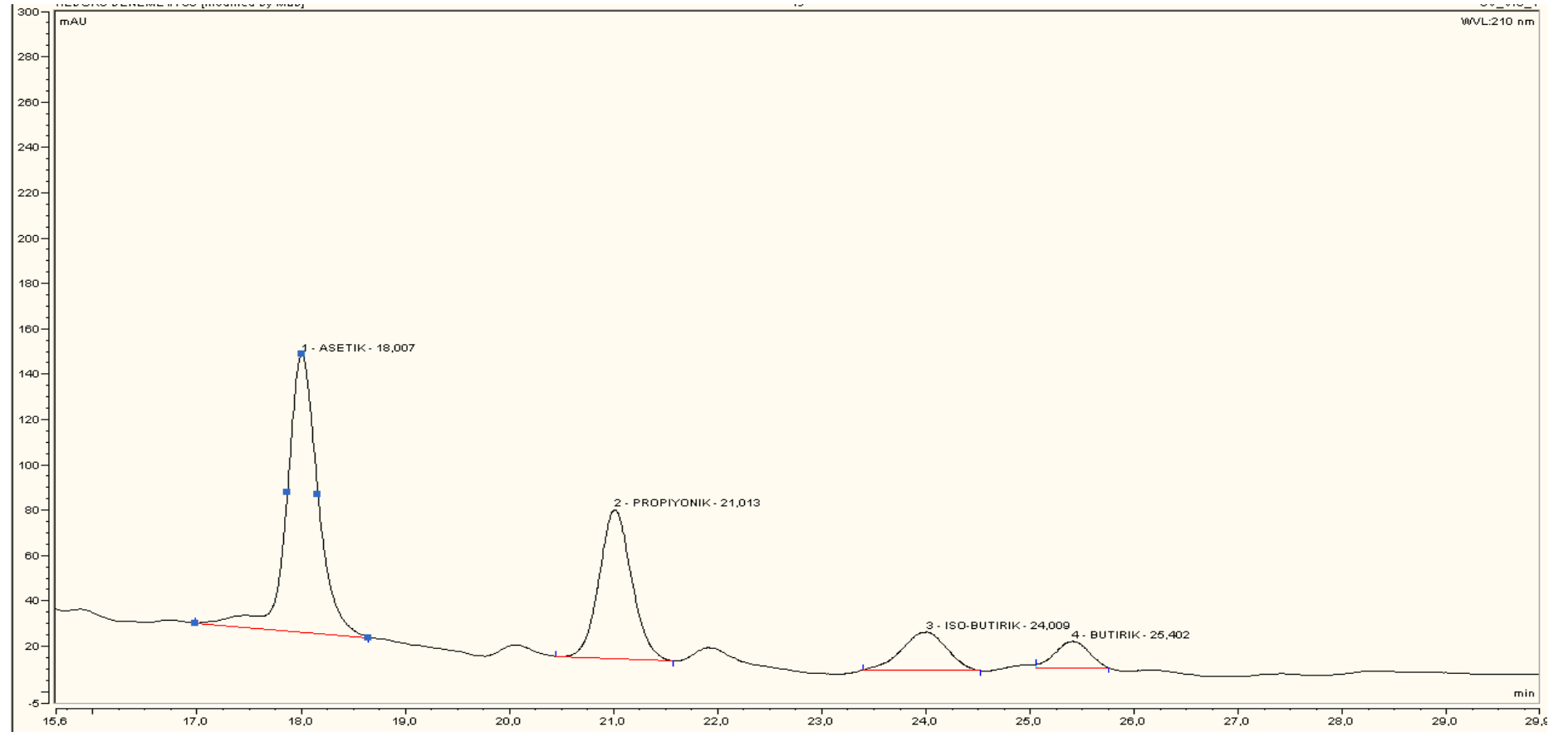
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
No.	Peakname	Ret.Time min	Area mAU*min	Amount	Type	Height mAU	Rel.Area %	Resolution									
1	ASETİK	18,015	24,7825	22,4543	BMB	67,923	25,18	5,51									
2	PROPİYONİK	21,028	6,1267	5,5745	BMB	16,787	6,22	3,59									
3	ISO-BUTİRİK	23,526	63,0218	29,4990	BMB*	122,058	64,03	2,52									
4	BUTİRİK	25,401	4,4971	3,9524	BMB*	11,181	4,57	n.a									
Total:			98,4281	61,4801		217,949	100,00										

EK-6. (devam) Kısa zincirli yağ asit analizi grafik örnekleri



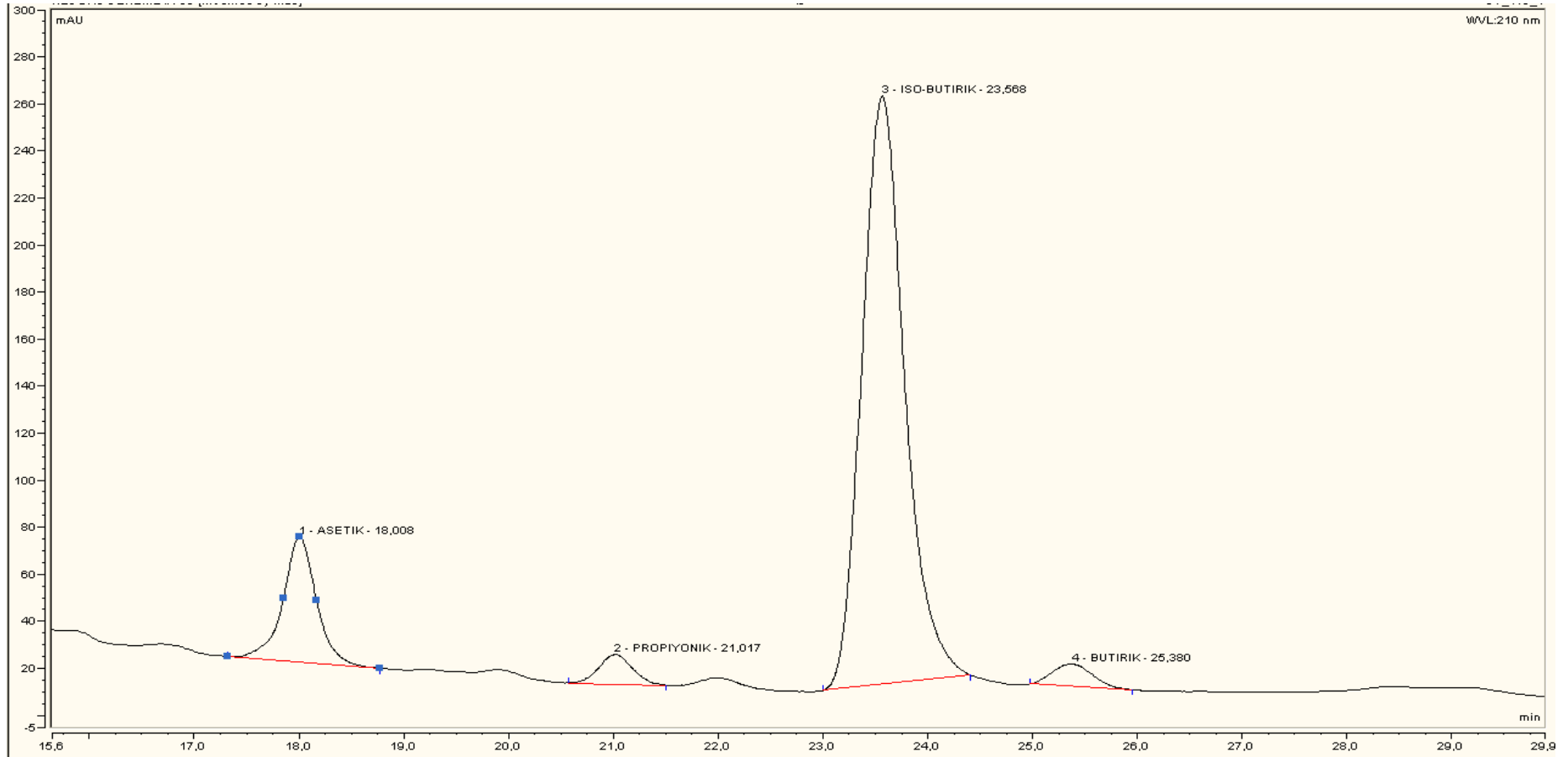
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
No.	Peakname	Ret.Time min	Area mAU*min	Amount	Type	Height mAU	Rel.Area %	Resolution									
1	ASETİK	18,013	24,3226	19,3954	BMB	58,670	18,07	5,42									
2	PROPIYONİK	21,041	4,9588	4,5292	BMB	13,639	3,68	3,87									
3	ISO-BUTİRİK	23,558	101,2682	52,4826	BMB*	217,157	75,23	2,56									
4	BUTİRİK	25,384	4,0588	3,4899	BMB*	9,872	3,02	n.a.									
Total:			134,6083	79,8970		299,339	100,00										

EK-6. (devam) Kısa zincirli yağ asit analizi grafik örnekleri



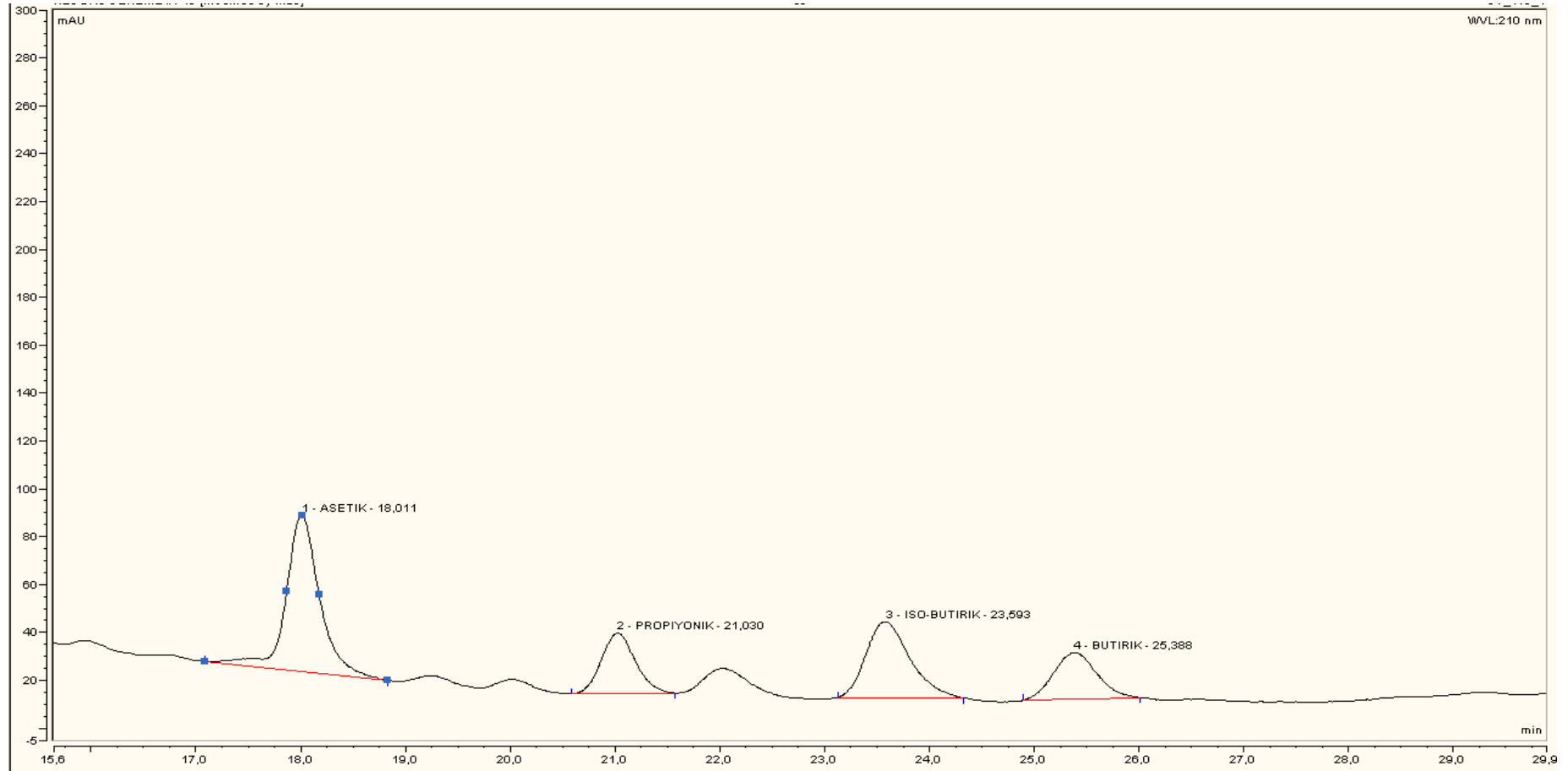
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
No.	Peakname	Ret.Time min	Area mAU*min	Amount	Type	Height mAU	Rel.Area %	Resolution									
1	ASETİK	18,007	42,4569	40,4912	BMB	122,484	53,75	5,66									
2	PROPIYONİK	21,013	23,7439	21,7940	BMB	65,631	30,06	4,40									
3	ISO-BUTİRİK	24,009	8,4469	4,0844	BMB*	16,900	10,69	1,97									
4	BUTİRİK	25,402	4,3359	4,0883	MB*	11,565	5,49	n.a.									
Total:			78,9835	70,4578		216,580	100,00										

EK-6. (devam) Kısa zincirli yağ asit analizi grafik örnekleri



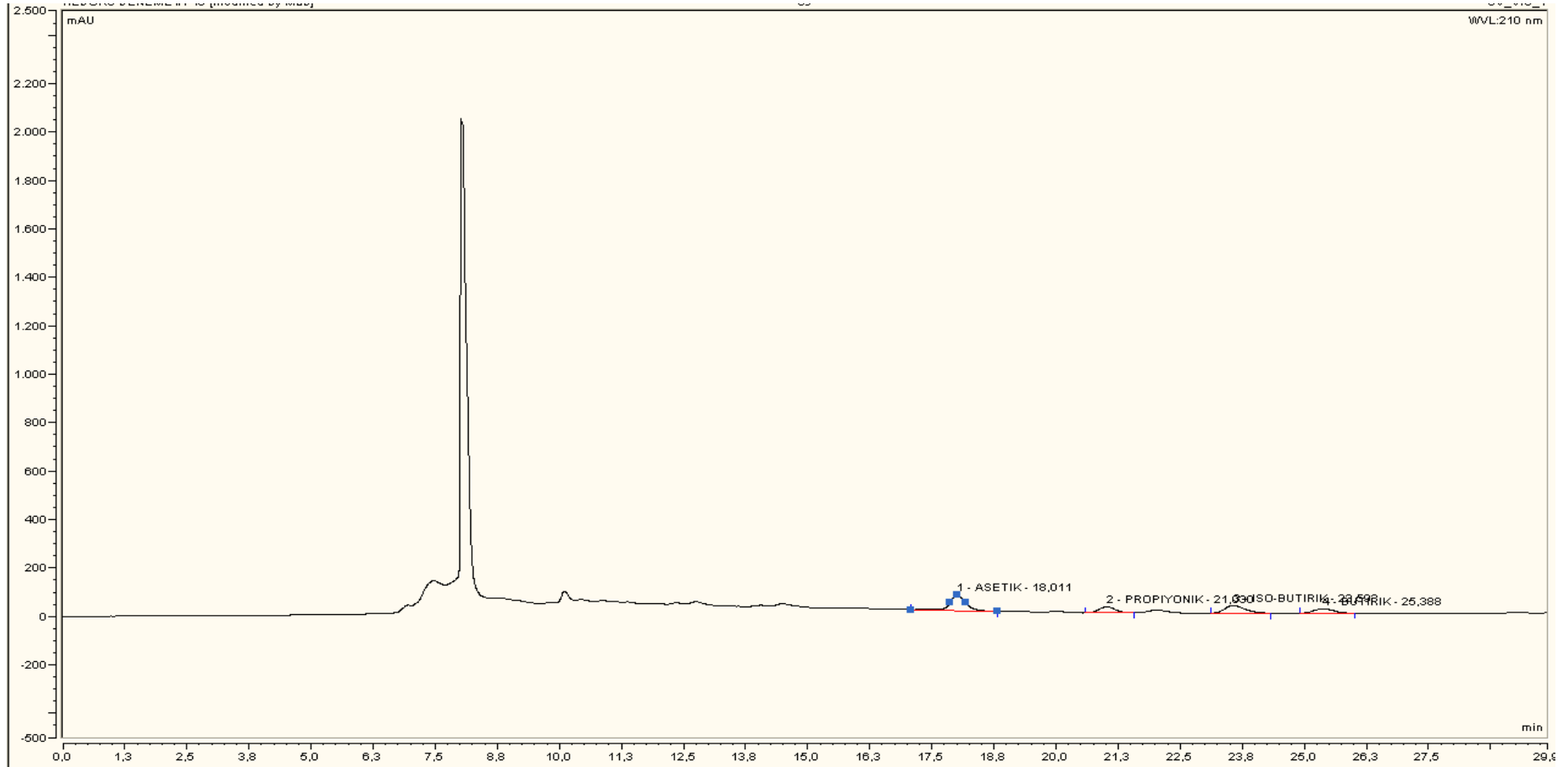
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
No.	Peakname	Ret.Time min	Area mAU*min	Amount	Type	Height mAU	Rel.Area %	Resolution									
1	ASETİK	18,008	19,7193	17,6104	BMB	53,271	13,44	5,38									
2	PROPIYONİK	21,017	4,6122	4,1329	BMB	12,446	3,14	3,89									
3	ISO-BUTİRİK	23,568	118,2698	60,4515	BMB*	250,130	80,60	2,49									
4	BUTİRİK	25,380	4,1371	3,3185	BMB*	9,387	2,82	n.a.									
Total:			146,7384	85,5132		325,234	100,00										

EK-6. (devam) Kısa zincirli yağ asit analizi grafik örnekleri



A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
No.	Peakname	Ret.Time min	Area mAU*min	Amount	Type	Height mAU	Rel.Area %	Resolution									
1	ASETİK	18,011	24,4370	21,6081	BMB	65,364	41,80	5,41									
2	PROPIYONİK	21,030	9,4391	8,3862	BMB	25,254	16,14	3,81									
3	ISO-BUTİRİK	23,593	15,4001	7,6660	BMB*	31,720	26,34	2,37									
4	BUTİRİK	25,388	9,1881	6,8769	BMB*	19,454	15,72	n.a.									
Total:			58,4643	44,5372		141,791	100,00										

EK-6. (devam) Kısa zincirli yağ asit analizi grafik örnekleri



A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
No.	Peakname	Ret.Time min	Area mAU*min	Amount	Type	Height mAU	Rel.Area %	Resolution									
1	ASETIK	18,011	24,4370	21,6081	BMB	65,364	41,80	5,41									
2	PROPIYONIK	21,030	9,4391	8,3862	BMB	25,254	16,14	3,81									
3	ISO-BUTIRIK	23,593	15,4001	7,6660	BMB*	31,720	26,34	2,37									
4	BUTIRIK	25,388	9,1881	6,8769	BMB*	19,454	15,72	n. a.									
Total:			58,4643	44,5372		141,791	100,00										

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : MORTAŞ, Hande
 Uyuğu : T. C.
 Doğum tarihi ve yeri : 23/04/1990 Kayseri
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 (312) 216 26 14
 Faks : 0 (312) 216 26 36
 e-posta : hande.mortas@gmail.com



Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet yılı
Doktora	Gazi Üni./Beslenme ve Diyetetik Bölümü	Devam ediyor
Yüksek lisans	Gazi Üni./Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2014
Lisans	Hacettepe Üni./Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2012
Lise	Nuh Mehmet Küçükçalık Anadolu Lisesi	2008

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2012-devam ediyor	Gazi Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dili

İngilizce

Yayınlar

1. Bilici S, Kocaadam B, Mortaş H, Küçükerdönmez Ö, Köksal E. (2018). Intuitive eating in youth: its relationship with nutritional status. **Revista de Nutrição-Brazilian Journal of Nutrition**, 31 (6)
2. Bilici S, Mortaş H, Kocaadam B, Köksal E. (2018). Assessment of the Contribution of Dietary and Beverage Intake Quality to Obesity Development. **Journal of the American College of Nutrition**, (in press)
3. Sanlier N, Navruz Varli S, Macit MS, Mortas H, Tatar T. (2017). Evaluation of disordered eating tendencies in young adults. **Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity**, DOI 10.1007/s40519-017-0430-9.
4. Sanlier N, Baser F, Mortas H, Navruz Varli S, Macit MS, Tatar T. (2017). Structural Modeling the Relationship of Food Addiction and Eating Attitudes of Young Adults with Emotional Appetite and Self-Esteem. **Ecology of Food and Nutrition**, XX(XX).
5. Bilici S, Mortaş H, Köse S, Navruz Varlı S, Ayhan B. (2017). Are restaurant menus vectors of bacterial cross contamination? A pilot study in Turkey. **British Food Journal**, 119 (2)(401-410).
6. Mortaş H, Şanlıer N. (2017). Nutritional evaluation of commonly consumed berries: composition and health effects. **Fruits**, 72 (1)(3-21).
7. Köksal E, Karaçıl Erumcu MŞ, Mortaş H. (2017). Description of the Healthy Eating Indices-Based Diet Quality in Turkish Adults: A cross-sectional study. **Environmental Health and Preventive Medicine**, 22(12)(1-9).
8. Bilici S, Ayhan B, Yılmaz H, Navruz S, Uzun YE, Sarıbaş S. (2014). Relation between consumption of food out of home and obesity in university student (811.10). **The FASEB Journal**, 28 (Supplement 1)((811.10)).



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..