



**OBEZ RATLARDA ARALIKLI AÇLIK VE EGZERSİZİN VÜCUT
BİLEŞİMİ, ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE KAN PARAMETRELERİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Tuğba TATAR

**DOKTORA TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2020

Tuğba TATAR tarafından hazırlanan “ OBEZ RATLARDA ARALIKLI AÇLIK VE EGZERSİZİN VÜCUT BİLEŞİMİ, ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Başkan: Prof. Dr.

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Üye: Prof. Dr.

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Üye: Prof. Dr.

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Üye: Doç. Dr.

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Üye: Doç. Dr.

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Tez Savunma Tarihi: 22 /06 /2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

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.



Tuğba TATAR

22/06/2020

OBEZ RATLARDA ARALIKLI AÇLIK VE EGZERSİZİN VÜCUT BİLEŞİMİ, ANTIOKSİDAN KAPASİTE VE KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

(Doktora Tezi)

Tuğba TATAR

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2020

ÖZET

Bu çalışmada aralıklı açlık ve egzersizin veya bu iki yöntemin birlikte uygulanmasının; vücut ağırlığı, kan lipit profili, glukoregülatör faktörler, oksidan/antioksidan durum ve yağ dokusu gibi çeşitli parametreler üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma toplam 30 adet (70-90 günlük) erkek Sprague Dawley rat ile yürütülmüştür. Ratlar rastgele 5 gruba (n=6) ayrılmıştır. Sekiz hafta boyunca 1 grup standart peletle, diğer 4 grup ise yüksek yağlı yemle beslenmiştir. Sekiz haftanın sonunda yüksek yağlı yemle beslenen gruplarda Lee indeksine göre obezite gelişimi saptanmış ve aralıklı açlık ve/veya egzersiz uygulamasına geçilmiştir. Normal vücut ağırlığı ile sedanter aktiviteye sahip olan ratlardan oluşan (K1 normal sedanter) ve obez vücut ağırlığı ile sedanter aktiviteye sahip olan (K2 obez sedanter) 2 kontrol grubu oluşturulmuştur. Diğer 3 deney grubuna ise 8 hafta boyunca tek başına aralıklı açlık (AA obez), tek başına egzersiz (E obez) ve aralıklı açlık ile egzersiz birlikte (AAE obez) uygulanmıştır. Çalışma sonunda ratların kuyruklarından kan örnekleri alındıktan sonra anestezi uygulanmıştır. Anestezi altında iken kardiyak kan örnekleri alınarak ratlar sakrifiye edilmiş ve yağ dokuları çıkarılmıştır. Çalışmanın başlangıcında vücut ağırlığı bakımından gruplar arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışma tamamlandığında ise vücut ağırlığı bakımından gruplar arasında önemli bir fark ($p<0,05$) gözlenmiştir. Vücut ağırlığı değişimi K1 grubunda AAE ve E grubuna kıyasla önemli düzeyde yüksektir ($p<0,05$). Lee indeksi ve BKİ değerlerindeki değişim ise K1 grubunda AA ve E gruplarına kıyasla önemli düzeyde yüksektir ($p<0,05$). Açlık kan şekeri AA ve AAE gruplarında daha yüksektir ($p<0,05$). OSI değeri AA ve AAE gruplarında daha düşüktür ($p<0,05$). Bununla birlikte PON1 aktivitesi AAE grubunda düşüktür ($p<0,05$). AA veya E gruplarının yağ hücre çapları K2'ye göre daha düşük ancak K1'e göre daha yüksektir ($p<0,05$). AAE grubunun yağ hücresi çapları K1 grubundan daha küçüktür ($p<0,05$). Sonuç olarak; obez bireylerde aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonu uygulanması vücut ağırlığında kayıp sağlamış, yağ hücresi boyutunu küçültmüş ve oksidatif stresi azaltmıştır. Bununla birlikte açlık kan şekerini yükseltmiş, kan lipitleri üzerine farklı etkiler göstermiş ve PON1 aktivitesini düşürmüştür. Aralıklı açlığın olumlu ve olumsuz yönleri dikkate alınarak uygulanması ve sıkı takip altında kontrollü sürdürülmesi önerilebilir.

Bilim Kodu : 1007
Anahtar Kelimeler : Aralıklı açlık, Egzersiz, Obezite, Antioksidan kapasite
Sayfa Adedi : 130
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK

THE EFFECT OF INTERMITTENT FASTING AND EXERCISE ON BODY
COMPOSITION, ANTIOXIDANT CAPACITY AND BLOOD PARAMETERS IN
OBESE RATS

(Ph. D. Thesis)

Tuğba TATAR

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

June 2020

ABSTRACT

In this study, it is aimed to examine the effects of doing exercise, intermittent fasting and combination of two methods on various parameters such as body weight, blood lipid parameters, glucoregulatory factors, oxidant/antioxidant status and adipose tissue. The study was carried out with a total of 30 (70-90 day old) male Sprague Dawley rats. Rats were randomly divided into 5 groups (n = 6). For 8 weeks, 1 group was fed with standard pellets and the other 4 groups were fed with high-fat diet. At the end of 8 weeks, obesity development was confirmed according to Lee's index in groups fed with high-fat diet and intermittent fasting and/or exercise period was started. Two control groups, consisting of rats with normal body weight, which have sedentary activity (K1 normal sedentary) and obese rats with sedentary activity (K2 obese sedentary), were formed. Intermittent fasting only (AA obese), exercise only (E obese) and intermittent fasting together with exercise (AAE obese) were applied to the other 3 experimental groups for 8 weeks. At the end of the study, anesthesia was applied after taking blood samples from the tails of the rats. While under anesthesia, cardiac blood samples were taken and the rats were sacrificed and fat tissues were removed. There was no significant difference between the groups in terms of body weight at the beginning of the study ($p > 0.05$). When the study was completed, a significant difference ($p < 0.05$) was observed between the groups in terms of body weight. The change of body weight was significantly higher in the K1 group compared to AAE and E group ($p < 0.05$). The change of Lee index and BMI were significantly higher in the K1 group compared to AA and E groups ($p < 0.05$). Fasting blood glucose was higher in AA and AAE groups ($p < 0.05$). OSI was lower in AA and AAE groups ($p < 0.05$). Also PON1 activity decreased in AAE group ($p < 0.05$). The fat cells diameters of AA or E groups were lower than K2 but higher than K1 ($p < 0.05$). The fat cell diameters of AAE group were smaller than K1 group ($p < 0.05$). In conclusion; a combination of intermittent fasting and exercise in obese individuals caused that loss of body weight, reduced fat cell size and reduced oxidative stress. However, it caused increased fasting blood glucose, different effects on blood lipids and decreased PON1 activity. Intermittent fasting can be suggested to regard the positive and negative aspects and to maintain it under follow-up.

Science Code : 1007
Key Words : Intermittent fasting, Exercise, Obesity, Antioxidant capacity
Page Number : 130
Supervisor : Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK

TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca tezimin planlanması, yürütülmesi ve her aşamasında değerli fikirlerini benimle paylaşan, yol gösteren, yardımlarını ve sonsuz desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, beni anlayan ve kendimi ifade etmemi sağlayan, her zaman yapıcı ve çözüm odaklı yaklaşan çok kıymetli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK'e,

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle kendimi geliştirmeme yardımcı olan ve her zaman yeni bakış açıları kazanmamı sağlayan Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümündeki kıymetli hocalarıma,

Tez dönemimde tez konum hakkında değerli katkılarını ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman destek veren tez izleme komitesi üyelerim Prof. Dr. Gamze AKBULUT ve Doç. Dr. Aslı AKYOL MUTLU'ya,

Çalışmada uygulanan cerrahi işlemler için Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Merkezi çalışanlarına,

Hayatım boyunca arkamda olduklarını hissettiğim bu günlere gelmemde emeği olan, bu dönemimde de beni yalnız bırakmayan canım aileme; sevgili annem Semahat GENÇ'e, sevgili kızlarım Asude TATAR ve Sare TATAR'a, ve sevgili eşim Musa TATAR'a,

Tez çalışmama maddi destek sağlayan Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimine teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 47/2019-06 proje kodu ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
RESİMLERİN LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Aralıklı Açlık	5
2.2. Ağırlık Yönetiminde Aralıklı Açlık ve Enerji Kısıtlamasının Kıyaslanması	8
2.3. Açlığın Moleküler Mekanizmaları	9
2.4. Aralıklı Açlık ile İlişkili Etmenler	11
2.4.1. Sirkadiyen ritim	11
2.4.2. Bağırsak mikrobiyotası	12
2.5. Aralıklı Açlık ve İlişkili Hastalıklar	14
2.5.1. Metabolik sendrom	15
2.5.2. Kanser	16
2.5.3. Yaşlanma	19
2.6. Aralıklı Açlık ve Egzersiz Uygulamalarının Etkileri	21
2.6.1. Egzersiz performansı	24
2.6.2 Metabolik esneklik	25
2.6.3. Glukoz	27

	Sayfa
2.6.4. İnsülin	27
2.6.5. Yağ oksidasyonu.....	28
2.6.6. Serbest yağ asitleri ve NEFA.....	30
2.6.7. Yağ depoları ve adipozit boyutu.....	31
2.6.8. Adipozit türünde değişim	33
2.6.9. Oksidatif stres	35
2.6.10. Nöronlardaki adaptif stres yanıtları	37
3. MATERYAL VE YÖNTEM	39
3.1. Araştırma Planı, Yeri ve Süresi.....	39
3.2. Araç ve Gereçler	39
3.3. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı	40
3.3.1. Deney hayvanlarının yem bileşimleri.....	40
3.3.2. Deney hayvanlarının gruplandırılması ve deney protokolü	41
3.3.3. Ratlarda diyetle indüklenen obezite oluşturulması.....	43
3.3.4. Aralıklı açlık protokolü	43
3.3.5. Günlük yem/su tüketimlerinin hesaplanması	44
3.3.6. Yüzme egzersizi protokolü	44
3.3.7. Antropometrik ölçümler	45
3.3.8. Deneyin sonlandırılması, doku ve kan örneklerinin alınması	46
3.4. Biyokimyasal Yöntemler	46
3.4.1. Açlık kan şekerinin ölçülmesi	46
3.4.2. Biyokimyasal parametrelerin analiz edilmesi.....	47
3.5. Histometrik Yöntem.....	49
3.5.1. Yağ dokusu örneklerinin histometrik incelenmesi	49
3.5.2. Kesitsel adipozit boyutu ve adipozit sayısının belirlenmesi.....	50
3.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	50

	Sayfa
3.7. Çalışmada Karşılaşılan Zorluklar	51
4. BULGULAR	53
4.1. Ratlarda I. Aşama Boyunca Gözlenen Vücut Ağırlığı Değişimine Ait Bulgular	53
4.2. Ratlarda II. Aşama Boyunca Gözlenen Vücut Ağırlığı Değişimine Ait Bulgular	56
4.3. Ratların Müdahale Aşamasında Yem ve Su Tüketimlerinin Değerlendirilmesi	62
4.4. Ratlarda Müdahale Aşaması Boyunca Vücut Ağırlığı ile Yem Tüketimleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	65
4.5. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi	66
4.6. Yağ Dokusu Örneklerinin Histometrik İncelenmesine Yönelik Bulgular	70
4.7. Paraoksonaz ve Arilesteraz Enzimleri ile Diğer Bazı Parametrelerin İlişkinin Değerlendirilmesine Yönelik Bulgular	73
5. TARTIŞMA	77
5.1. Birinci Aşamada Gözlenen Vücut Ağırlığına Yönelik Parametrelerdeki Değişiminin Değerlendirilmesi	78
5.2. İkinci Aşamada Vücut Ağırlığı, BKİ, Lee İndeks Değerlerinin Değişiminin Değerlendirilmesi	78
5.3. Ratlarda Yem ve Su Tüketimlerindeki Değişimin Değerlendirilmesi	81
5.4. Biyokimyasal Parametrelerdeki Değişimin Değerlendirilmesi	82
5.5. Yağ Dokusu Örneklerinin Histometrik İncelenmesinin Değerlendirilmesi	86
5.6. Paraoksonaz Enzimi ve Diğer Bazı Parametrelerin İncelenmesinin Değerlendirilmesi	88
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	93
EKLER.....	119
EK-1. Etik Kurul Onay Belgesi	120
EK-2. Çalışma Sırasında Kullanılan Malzemelerin Listesi	122
EK-3. Standart Pelet Rat Yem İçeriği	123
EK-4. Yüksek Yağlı Yemin Bileşimi	124

	Sayfa
EK-5. Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu Katılım Sertifikası	125
ÖZGEÇMİŞ	127

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Başlangıçta ve obezite oluşumu sonrasında vücut ağırlığı değerlerinin karşılaştırılması	54
Çizelge 4.2. Başlangıçta ve obezite oluşturulan dönem sonunda vücut ağırlığı (g), BKİ (g/cm ²) ve Lee indeksi (g/cm) değerlendirmeleri	55
Çizelge 4.3. Müdahale aşaması sonrası vücut ağırlığı (g) değerlerinin karşılaştırılması	56
Çizelge 4.4. Müdahale aşaması sonunda vücut ağırlığı (g), BKİ (g/cm ²) ve Lee indeksi (g/cm) değişimlerinin değerlendirilmesi	57
Çizelge 4.5. Müdahale döneminde gruplar arasında vücut ağırlığına yönelik değişimlerin karşılaştırılması..	59
Çizelge 4.6. Müdahale aşamasında gruplar arasında su (ml/gün) ve yem (g/gün) tüketim miktarlarının karşılaştırılması	63
Çizelge 4.7. Müdahale aşaması boyunca gruplar arasında yem tüketimiyle (g/gün) vücut ağırlığı (g) arasındaki ilişkinin incelenmesi	66
Çizelge 4.8. Gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	68
Çizelge 4.9. Bazı biyokimyasal parametrelerin kontrol gruplarına kıyasla değişim oranları	..69
Çizelge 4.10. Gruplar arasında yağ hücre çapı (µm) ve yağ hücre sayısının karşılaştırılması	...71
Çizelge 4.11. Yağ hücre çaplarının (µm) kontrol gruplarına kıyasla değişim oranları..	71
Çizelge 4.12. Gruplar arasında PON1 (U/L) ve ARES (kU/L) değerlerinin karşılaştırılması	73
Çizelge 4.13. PON1 (U/L) değerlerinin kontrol gruplarına kıyasla değişim oranları	74
Çizelge 4.14. Gruplar arasında PON1 (U/L) değeriyle bazı parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	76

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Aralıklı açlığın; bağırsak mikrobiyotası, sirkadiyen ritim, obezite, tip 2 diyabet, kanser ve kardiyovasküler hastalık ve diğer yaşam tarzı faktörleriyle ilişkisi.....	12
Şekil 2.2. Aralıklı açlık ve bağırsak mikrobiyotası ilişkisi.....	14
Şekil 2.3. Aralıklı açlık ve ilişkili hastalıklar	15
Şekil 2.4. Kısa dönem açlığın normal ve kanserli hücreler üzerine etkisi.....	19
Şekil 2.5. Aralıklı açlık ile doğrudan LDL-K ile ilişkili lipoproteinlerin azaltılması ve HDL-K'nin arttırılmasına yönelik muhtemel mekanizmalar	30
Şekil 2.6. Beyaz adipoz doku (WAT), kahverengi adipoz doku (BAT) ve bej adipozitlerde egzersize bağlı adaptasyonlar	34
Şekil 3.1. Çalışma süreçleri	42
Şekil 4.1. Grupların çalışma süresince ortalama vücut ağırlığı (g) değişimleri	53
Şekil 4.2. Müdahale aşamasında ortalama vücut ağırlığı (g) değişimleri.....	60
Şekil 4.3. Müdahale aşamasında ortalama BKİ (g/cm^2) değişimi	61
Şekil 4.4. Müdahale aşamasında Lee indeksi (g/cm) değişimi.....	62
Şekil 4.5. Müdahale aşamasında ratlarda ortalama su tüketim miktarlarının değişimi	64
Şekil 4.6. Çalışma süresince ratlarda ortalama yem tüketim ($\text{g}/\text{gün}$) miktarlarının değişimi	64
Şekil 4.7. Müdahale aşamasında ratların grup ortalaması olarak haftalık yem tüketimleri (g) ve vücut ağırlıkları (g) oranı.....	65

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Ratlar için kullanılan standart pelet yem ve obezite oluşturmak için kullanılan %45 yağlı yem.....	41
Resim 3.2. Ratlara aralıklı açlık protokolünün uygulanması.....	43
Resim 3.3. Ratlara yüzme egzersizi protokolünün uygulanması.....	45
Resim 3.4. Ratlardan kan ve doku örneklerinin alınması.....	46
Resim 3.5. Ratların açlık kan şekerinin ölçülmesi	47
Resim 4.1. Grupların yağ hücre çapı ve yağ hücre sayısını gösteren örnek resimler.....	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklamalar
%	Yüzde
χ^2	Kıkare
μm^2	Mikrometrekare
μmol	Mikromol
cm	Santimetre
dL	Desilitre
g	Gram
kg	Kilogram
kcal	Kilokalori
kU/L	Litre Başına Kilo Enzim Birimi
L	Litre
m^2	Metrekare
mg	Miligram
mmol	Milomol
N	Örnekleme Sayısı
°C	Santigrat Derece
SS	Standart Sapma
U/L	Litre Başına Enzim Birimi
α	Alfa
X	Ortalama

Kısaltmalar	Açıklamalar
ACC	Acetyl-CoA Carboxylase (Asetil-Koenzim A Karboksilaz)
AMP	Adenozin Monofosfat
AMPK	AMP-Activated Protein Kinase (AMP ile Aktive Olan Protein Kinaz)
Apo A	Apolipoprotein A

Kısaltmalar	Açıklamalar
Apo B	Apolipoprotein B
ARES	Arilesteraz
ATP	Adenozin Trifosfat
BAT	Brown Adipose Tissue (Kahverengi Yağ Dokusu)
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor (Beyin-Türevli Nörotrofik Faktör)
BKİ	Beden Kütle İndeksi
CETP	Cholesterylester Transfer Protein (Kolesteril Ester Transfer Protein)
CS	Citrate Synthase (Sitrat Sentaz)
DSR	Farklı Stres Direnci
DSS	Diferansiyel Stres Duyarlılığı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FAS	Fatty Acid Synthase (Yağ asidi Sentaz)
FGF2	Fibroblast Growth Factor-2 (Fibroblast Büyüme Faktörü-2)
Fsp27	Yağ Spesifik Protein 27 (Fat-Specific Protein 27)
GLUT4	Glukoz Taşıyıcı Tip 4 (Glucose Transporter Type 4)
HDL-K	High Dansity Lipoprotein Cholesterol (Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol)
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
HSL	Hormone Sensitive Lipase (Hormona Duyarlı Lipaz)
IER	Intermittent Energy Restrictions (Aralıklı Enerji Kısıtlaması)
IGF-1	Insulin Like Growth Factor 1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1)
IGFBP1	Insulin Like Growth Factor Binding Protein1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein1)
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL-K	Low Dansity Lipoprotein Cholesterol (Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol)
MCPT1	Mast Cell Protease-1 (Mast Hücre Proteaz-1)
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid (Haberci Ribonükleik Asit)
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin (Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedef)
NEFA	Non-Esterified Fatty Acids (Esterleştirilmemiş Yağ Asitleri)
PDK4	Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4 (Piruvat Dehidrojenaz Kinaz İzoenzim 4)

Kısaltmalar	Açıklamalar
PGC-1α	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Coactivator 1- α (Peroksizom Proliferatör ile Aktive Edilmiş Reseptör-Gama Koaktivatörü 1- α)
PON1	Paraoksonaz 1 (Paraoxonase 1)
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktifleştirici Reseptör (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor)
SCN	Suprachiasmatic Nucleus (Suprakiazmatik Çekirdek)
sdLDL-K	Small-Dense LDL-K Cholesterol (Küçük Yoğunluklu LDL-K Kolesterol)
TRF	Time Restricted Feeding/Fasting (Zaman Kısıtlı Beslenme)
VLDL-K	Very Low Density Lipoprotein Cholesterol (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol)
WAT	White Adipose Tissue (Beyaz Yağ Dokusu)
β3-AR	β 3-Adrenerjik Reseptör (Beta-3 Adrenergic Receptor)
β-HAD	β Hidroksiasil Koenzim A dehidrojenaz (β -Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase)

1. GİRİŞ

Fazla kiloluluk ve obezite; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sağlık için risk teşkil edecek şekilde anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. (Dünya Sağlık Örgütü, 2018). Dünya genelinde obezitenin 1975 yılından bu yana 3 kat artış gösterdiği, 2016 yılı verilerine göre 18 yaş ve üstü 1,9 milyardan fazla yetişkinin fazla kilolu olduğu, 650 milyondan fazla yetişkinin ise obez olduğu belirtilmektedir (Dünya Sağlık Örgütü, 2016). Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan “Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010” ön çalışma raporuna göre Türkiye’de obezite sıklığı; erkeklerde %20.5, kadınlarda %41.0, toplamda ise %30.3 olarak bulunmuştur (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2014).

Obezitedeki bu artış, sağlık harcamalarına da yansımaktadır. (Tremmel, Gerdtham, Nilsson ve Saha, 2017). İki bin otuz yılına kadar Beden Kütle İndeksi (BKİ) seviyelerinde %5’lik bir düşüş ile 20 yıl boyunca obeziteye bağlı doğrudan sağlık hizmetlerine yapılan harcamalarda 495 milyon Avro azalma sağlanacağı tahmin edilmektedir (Keaver ve diğerleri, 2013). Obezite görülme sıklığındaki bu artış ve meydana getirdiği ekonomik yük obezite tedavisinin önemini ortaya koymaktadır.

Obezite tedavisinde temel olarak ağırlık yönetimi yaklaşımları uygulanmaktadır. Bu yaklaşımlar, ağırlık kaybını cesaretlendirme ve ağırlık kazanımını önlemeye yönelik beslenme tedavisi, fiziksel aktivite ve psikolojik unsurları içeren geniş çaplı yaşam tarzı müdahalelerinden oluşmaktadır (Ma ve diğerleri, 2017). Bununla birlikte, birçok yaklaşım vücut ağırlığı kaybında sağlık üzerinde yeterli etkiye sahip olmayan küçük değişiklikler meydana getirir. Ayrıca birçoğu, etkinliklerini destekleyen kapsamlı değerlendirme ve sağlam kanıtlardan yoksundur. Bu nedenle, obezite tedavisine kanıta dayalı yaklaşımlar sağlamak için ağırlık yönetiminde kullanılan geleneksel yaklaşımların yanı sıra yeni yaklaşımların da potansiyel etkinlikleri açısından araştırılması hayati önem taşımaktadır (Harris ve diğerleri, 2018).

Obezite tedavisinde kullanılan geleneksel yöntem diyetle enerji kısıtlamasıdır. Günlük enerji alımının azaltılmasıyla uygulanan bu yöntemin hem hayvanlarda hem de insanlarda birçok fizyolojik yarar sağladığı gösterilmiştir (Fontana ve Klein, 2007). Ancak sürdürülebilirliği zordur. Obezitenin tedavisinde kullanılan alternatif yöntemlerden biri ise aralıklı açlıktır. Aralıklı açlık; ad libitum beslemenin 24 saatlik aralıklarını içermektedir.

Aralıklı açlık; enerji kısıtlamasının fizyolojik yararlarının çoğunu hızlandırır ve çoğaltır (Varady ve diğerleri, 2008). Aralıklı açlığa ilişkin yapılan çalışmalarda yaşam süresini (Mattson ve Wan, 2005) ve insülin duyarlılığını artırdığı (Lu ve diğerleri, 2011), kanser ve kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle oluşan mortalite ile (Buschemeyer III ve diğerleri, 2010) oksidatif stres ve inflamasyonu (Castello ve diğerleri, 2010) azalttığı sirkadiyen ritim ve bağırsak mikrobiyotası üzerinde olumlu etkilerinin bulunduğu (Catterson ve diğerleri, 2018; Cignarella ve diğerleri, 2018) ve yaşlanmaya bağlı gelişen olumsuz sağlık etkilerine karşı koruyucu etkisi olduğu (Rusli ve diğerleri, 2017) gösterilmiştir.

Enerji kısıtlaması yapılan diyetleri uzun süre uygulamakta zorlanan bireyler için aralıklı açlık alternatif bir yol olarak kullanılabilir (Wegman ve diğerleri, 2015). Obez bireylerin enerji kısıtlanan diyetlere kıyasla aralıklı açlık protokollerine uyumunun daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Özellikle kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde de aralıklı açlık protokollerine uyum daha yüksektir (de Azevedo, Ikeoka, ve Caramelli, 2013). Ayrıca normal vücut ağırlığına sahip bireylerde görülen visceral adipoz dokudaki istenmeyen artışlar hastalıklar için risk oluşturmaktadır. Vücut yağ dağılımının düzenlenmesinde aralıklı açlık uygulamaları etkin rol oynayabilmekte ve biyokimyasal parametreleri düzeltmeye yardımcı olmaktadır (de Azevedo ve diğerleri, 2013; Varady, Allister, Roohk, ve Hellerstein, 2010).

Aralıklı açlık, enerji kısıtlamasında gözlenenenden farklı olarak çeşitli dokularda karmaşık ve dokuya özgü redoks değişiklikleri gösterir (Chausse, Vieira-Lara, Sanchez, Medeiros, ve Kowaltowski, 2015). Ancak genel olarak aralıklı açlık sonucu oluşan vücut ağırlığındaki azalma lipit peroksidasyonunda ve oksidatif strese azalmaya yol açar. Özellikle kısa dönem (7 gün) aralıklı açlık protokollerinde oksidatif stres belirteci olan üriner 15-F2 tisoprostane değerinde önemli bir azalmanın olduğu gösterilmiştir (Faris ve diğerleri, 2012). Bununla birlikte uzun dönem aralıklı açlığın ise, iskelet kası ve yağ dokusunda doku oksidan salınımını ve oksidatif protein modifikasyonlarını arttırdığı bulunmuştur (Cerqueira ve diğerleri, 2011). Oksidan durumu gösteren parametrelerden biri de paraoksonaz 1 (PON1) enzimidir. Paraoksonaz 1 endotelyumu oksitlenmiş düşük dansiteli lipoprotein pro-oksidan aktivitesine karşı korur. Serum PON1 aktivitesi açlığın ilk saatlerinde artar ve uzun süreli açlıkta kan lipit peroksidasyonunu hafifletmek için hızlı bir adaptasyon sağlar (Thomàs-Moyà, Nadal-Casellas, Gianotti, Lladó, ve Proenza, 2007).

Obezitenin tedavisinde kullanılan yöntemlerden biri de egzersiz yapmaktır. Egzersiz yapmak enerji harcamasına yardımcı olur. Egzersiz ile enerji dengesini geliştiren ve visceral obezite ile ilişkili bozuklukların azaltılmasına yol açabilen kahverengi yağ dokusunun, visceral beyaz yağdan dönüşümü sağlanır (De Matteis ve diğerleri, 2013; Lu ve diğerleri, 2016). Benzer şekilde aralıklı açlığın; beyaz yağ dokularını kahverengi yağ dokularına dönüştürerek aktive edip enerji harcamasını artırdığı ve ağırlık kaybına neden olduğu düşünülmektedir (Moraes, Portari, Ferraz, da Silva, ve Marocolo, 2017). Ayrıca adipoz dokuda %35-55 arasında azalma sağladığı bulunmuştur (Tapia, 2006).

Aralıklı açlığın, egzersizle uyarılan yanıtı benzer bir şekilde strese karşı sağkalım yanıtı verdiği gösterilmiştir (Tapia, 2006). Her iki uygulamayla oluşabilecek stresin kombinasyonunun, metabolik sağlık için daha güçlü ve yararlı etkilere yol açabileceği belirtilmektedir (Van Proeyen, Szlufcik, Nielens, Ramaekers, ve Hespel, 2011). Egzersiz ve diyet müdahalesinin birlikte uygulanması lipid metabolizmasını değiştirebilir. Adipozitlerde kahverengi ile beyaz yağ dokusunun ekspresyonunu ve aktivasyonunu stimüle eder (Tapia, 2006).

Bu çalışmanın amacı; obez ratlarda egzersiz ve aralıklı açlık protokolünün birlikte uygulanmasının tek başına egzersiz veya tek başına aralıklı açlık protokolü uygulanmasına kıyasla oluşturacağı ağırlık kaybı, vücut bileşimi, oksidan kapasite ve kan parametreleri üzerindeki etkilerini incelemektir.

Bu çalışmada;

H_0 : Tek başına egzersiz uygulayan, tek başına aralıklı açlık uygulayan veya hem egzersiz hem de aralıklı açlığın uygulandığı obez rat gruplarında ağırlık kaybı ve adipozitlerde morfolojik değişiklikler olur.

H_1 : Tek başına aralıklı açlık uygulayan grupta egzersiz uygulayan gruba kıyasla oksidan kapasitede olumlu değişiklikler olur.

H_2 : Tek başına aralıklı açlık uygulayan veya hem egzersiz hem de aralıklı açlığın uygulandığı gruplarda tek başına egzersiz uygulayan gruba kıyasla kan parametrelerinde olumlu yönde gelişme olur, hipotezleri kurulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aralıklı Açlık

Obez hastalarda ağırlık kaybı için önerilen birinci basamak tedavi yöntemi günlük enerjinin kısıtlanmasıdır. Bununla birlikte, birçok hasta her gün besin tüketiminin sınırlandığı günlük enerji kısıtlanan diyetlere uymayı zor bulmaktadır. Dolayısıyla uygulanan bu diyetle bağlılık bir müddet sonra azalır. Bu nedenle, bireylerin ağırlık kayıpları için her gün enerji sınırlamalarını değiştiren başka yaklaşımlar geliştirilmiştir (Trepanowski ve diğerleri, 2017). Aralıklı açlık diyetleri; bireylerin enerji harcamasını azaltması için sadece açlığın uygulandığı günlere odaklanılmasını gerektiren ve potansiyel olarak daha uygulaması kolay bir yaklaşımdır (Anastasiou, Karfopoulou, ve Yannakoulia, 2015).

Açlığın uygulanmasındaki kolaylık memelilerin sahip olduğu gelişmiş sistemler ve depo organlar nedeniyle gerçekleşmektedir. Memeliler, türlerine bağlı olarak değişen süreler boyunca aç kalmayı sağlayan enerji depoları olarak işlev gören yağ dokusu ve karaciğerdeki glikojen gibi depolara sahiptir. Daha da önemlisi, metabolik, endokrin ve sinir sistemleri, açlık halindeyken yüksek düzeyde fiziksel ve zihinsel performans sağlayacak şekilde gelişmiştir (Longo ve Mattson, 2014).

Fazla kilolu ve obez hastaların yanı sıra normal vücut ağırlığına sahip kişiler de aralıklı açlık diyetlerini sağlıklarını optimize etmek amacıyla uygulamaktadırlar. Ağırlık kaybı ve enerji kısıtlaması ile kardiyovasküler hastalıkların, diyabetin ve tümör oluşumunun önlenmesi gibi pek çok yararlı metabolik etki ortaya çıkar. Bireylerin negatif enerji dengesinde olmadığı durumlarda bu yararlı metabolik etkiler zayıflar (Henry, Scheaffer, ve Olefsky, 1985; Wing ve diğerleri, 1994). Dolayısıyla normal kilolu bireyler de bu olumlu metabolik etkilerden yararlanmak için açlık diyetlerini uygulayabilmektedir. Ancak bireylerde çok uzun süreli açlıklar kanda serbest yağ asitleri ve keton düzeyinde artışla sonuçlanır. Bu da daha fazla metabolik dalgalanmaya (Anderson ve Herman, 1972; Antoni, Johnston, Collins, ve Robertson, 2016) ve strese (Nakamura, Walker, ve Ikuta, 2016) neden olabilir. Ayrıca ad libitum beslenen günlerde hiperfajiye yol açabilme riski bulunmaktadır (Antoni ve diğerleri, 2016). Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda aralıklı açlık diyeti uygulayan bireylerde açlık günlerinden sonra besin tüketiminin olduğu

günlerde hiperfajiye yönelik bir bulgu elde edilmemiştir. Ayrıca bu çalışmalar ad libitum beslenen günlerde enerji alımının %20 azaldığını belirtmişlerdir (Harvie ve diğerleri, 2013; Harvie ve diğerleri, 2011). Yapılan başka bir çalışmada ise bu azalma oranı %5 olarak bulunmuştur (Klempel, Bhutani, Fitzgibbon, Freels, ve Varady, 2010).

Ağırlık kaybetmek veya olumlu sağlık etkilerinden yararlanmak amacıyla uygulanan aralıklı açlık dışında farklı amaçlarla da açlık uygulanabilmektedir. Bazı insanlar dini nedenlerle belirli sürelerde gönüllü bir şekilde aç kalabilmektedir. Ramazan ayında güneşin doğuşundan batışına kadar oruç tutan Müslümanlar ve geleneksel olarak haftanın belirli günlerinde oruç tutan Hristiyanlar gibi pek çok dini grup çeşitli oruç tutma dönemlerine sahiptir (Persynaki, Karras, ve Pichard, 2017). Aralıklı açlık da benzer şekilde yiyecek ve içeceklerden gönüllü olarak uzak durma dönemleri içermektedir. Aralıklı açlık; eski dönemlerde çeşitli biçimlerde uygulansa da günümüzde popülerlik kazanmıştır. Temelinde; enerji kısıtlama modelinin veya besin tüketimi zamanlamasının bireylerin tekrarlanan "açlık" dönemlerine gireceği şekilde değiştirildiği diyet stratejilerini içerir. (Antoni, Johnston, Collins, ve Robertson, 2017; Patterson ve Sears, 2017).

Bu yaklaşımın çeşitli modelleri mevcut olmakla birlikte en sık uygulanan 3 türü bulunmaktadır. Bunlardan birincisi 5:2 diyeti veya düzenlenmiş aralıklı açlık olarak isimlendirilir. Bu uygulamada, bireyler haftanın 5 günü kısıtlama olmaksızın normal beslenme düzenine devam eder. Haftanın 2 günü ise sınırlamaya giderek günlük enerji ihtiyacını maksimum kadınlar için 500 kkal, erkekler için 600 kkal olacak şekilde karşılarlar. Bu model; açlık uygulanan dönemlerde kişilerin hem beslenme zamanlamasını hem de toplam enerji alımını sınırlar. Bununla birlikte kişilerin besin seçimleri konusunda bir yasak veya sınırlandırma getirmez. Ad libitum beslenen dönemde kişiler tüketebilecekleri besinleri seçerken özgürdürler. Bu modelde açlık uygulanan günler haftada 2 defa olmak üzere sınırlandırılmıştır (Harris ve diğerleri, 2018). İkincisi, zaman kısıtlı beslenme/aralıklı açlık (TRF)'dir, Bu uygulamada besin tüketiminin her gün 8 saat veya daha az bir zaman dilimi ile sınırlandırıldığı bir beslenme düzeni vardır. Bu uygulamada açlık dönemlerinde kişilerin ne zaman besleneceği ve ne zaman aç kalacağı planlanır. Ancak enerji alımında veya besin seçiminde bir sınırlandırma yoktur. Ad libitum beslenen dönemlerde kişiler istedikleri zamanda istedikleri besinleri tüketebilirler (Mattson, Longo, ve Harvie, 2017). Üçüncüsü ise alternatif gün aralıklı açlık olarak isimlendirilir. Bu uygulama günlük enerji ihtiyacının %0-25'inin karşılandığı ve diğer

uygulamalar gibi açlık dönemlerini ve ad libitum beslenen dönemleri içermektedir. Diğer aralıklı açlık modellerinde günün belirli zamanlarında açlık uygulansa da aç kalma süresi 24 saati bulmamaktadır. Bu modelde ise bir gün boyunca hiç enerji alımının olmadığı uygulamalar mevcuttur. Bunların dışında periyodik açlık (PF), aralıklı enerji kısıtlaması (IER) vb. isimlerle anılan çeşitli aralıklı açlık modelleri de mevcuttur (Catenacci ve diğerleri, 2016; Harris ve diğerleri, 2018). Her aralıklı açlık modelinde bir gece boyunca (8-12 saat) aç kalınmasından daha uzun süreli aç kalma durumu amaçlanmaktadır. Açlık uygulanan dönemlerde su tüketimi serbesttir. Bu yönüyle ramazan orucundan ayrılmaktadır (Tinsley ve La Bountry, 2015).

Aralıklı açlık modelleri arasında kıyaslamalar yapılmaktadır. Alternatif gün aralıklı açlıkta düzenlenmiş aralıklı açlığa göre dolaşımda serbest yağ asitleri ve keton akışları daha büyük çaplı olmaktadır (Antoni ve diğerleri, 2016). Bu nedenle, ketonlar ad libitum beslenen dönemde kısa süreli bozulmuş glukoz toleransına sebebiyet verebilmektedir. Her hafta tekrarlanan alternatif gün aralıklı açlık ile glukoz toleransındaki kısa süreli bozuklukların uzun vadeli etkileri bilinmemektedir (Hoddy ve diğerleri, 2014). Ayrıca düzenlenmiş aralıklı açlık modelinde açlığın uygulandığı günlerde açlık periyodunun sona erip beslenmeye geçildiği zaman diliminde daha fazla enerji ve protein alınarak azot dengesinin ve yağsız vücut kütesinin korunumu sağlanabilmektedir. Alternatif gün aralıklı açlık modelinde bu durum pek mümkün gözükmemektedir (Birkenhäger, Haak, ve Ackers, 1968). Düzenlenmiş aralıklı açlık, alternatif gün aralıklı açlığa kıyasla insanlar tarafından daha fazla tercih edilebilmektedir. Çünkü uyumunun daha kolay olduğu, daha düşük stres ve kortizol yanıtları olduğu düşünülmektedir (Nakamura ve diğerleri, 2016). Alternatif gün aralıklı açlık ile TRF'nin kıyaslandığı bir çalışmada ise alternatif gün aralıklı açlığın insülin duyarlılığı ve glukoz toleransı açısından daha etkili olduğu belirtilmekle birlikte her iki diyet türünün de ağırlık yönetimi, glukoz homeostazı ve fiziksel performansın iyileştirilmesi açısından etkili olduğu gösterilmiştir (Smith, Caldwell ve van der Merwe, 2019). Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada alternatif gün aralıklı açlığın toplam kolesterol ve vücut yağının azaltılması açısından TRF'ye kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle dislipidemi ve non alkolik karaciğer hastalarında alternatif gün aralıklı açlık uygulanmasının daha etkili olabileceği düşünülmektedir (Cai ve diğerleri, 2019).

Aralıklı açlığın türleri arasında bir seçim yapılması gerektiğinde çeşitli faktörlerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Aralıklı açlığın optimal süresi, sıklığı ve şiddeti belirlenmeli ve ne kadar uygulanabilir olduğu, varsayılan faydalı metabolik etkilerini ne derece gösterebildiği gibi faktörler hesaba katılmalıdır (Nakamura ve diğerleri, 2016).

2.2. Ağırlık Yönetiminde Aralıklı Açlık ve Enerji Kısıtlamasının Kıyaslanması

Aralıklı açlık yaklaşımının önceliği, normal günlük enerji alımının kısa süreli olarak yüksek oranda kısıtlanmasıdır. Yiyecek ve / veya sudan tamamen uzak durulan gerçek bir açlıktan kıvrınma durumunu içermemekte ancak kısa süreli aç kalınmaktadır (Harris ve diğerleri, 2018). Enerji kısıtlamasında ise beslenme sıklığı korunarak günlük enerji alımı düzenli olarak %20 ile %40 oranında azaltılmaktadır. Aralıklı açlık enerji kısıtlamalı diyetlerden kısa süreli açlıklar içermesi yönüyle farklıdır (Longo ve Mattson, 2014)

Fazla kilolu veya obez olan bireylerde enerji kısıtlama yöntemi ile aralıklı açlığın vücut ağırlığında ve vücut yağındaki azalma açısından kıyaslandığı çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında eşdeğer azalmalar olduğu bildirilirken (Ash ve diğerleri, 2003; Carter, Clifton, ve Keogh, 2016; Harvie ve diğerleri, 2011) bir çalışmada aralıklı açlık ile vücut yağında daha fazla kayıp olduğu bildirilmiştir (Harvie ve diğerleri, 2013).

Fazla kilolu veya obez olan bireylerde vücut ağırlığının korunmasındaki başarı; 12 aydan uzun sürede %10'un üzerinde ağırlık kaybının korunması ve sonraki zaman dilimlerinde sürdürülebilirlik durumuna göre ölçülmektedir (Anastasiou ve diğerleri, 2015). Aralıklı açlık veya enerji kısıtlaması uygulayan bireylerde vücut ağırlığının korunması ve diyetle uyum bakımından çalışmalar incelendiğinde ise aralıklı açlık diyeti sonrası vücut ağırlığının korunmasına yönelik verilerin oldukça kısıtlı olduğu görülmektedir. Yapılan bir çalışmada 3 ay süreli uygulanan 2 gün enerjinin kısıtlanıp 5 gün ad libitum beslenmenin olduğu bir aralıklı açlık diyetiyle enerji kısıtlamasına kıyasla daha fazla vücut ağırlığı kaybedilmiştir. Daha sonra 1 gün enerjinin kısıtlanıp 6 gün ad libitum beslenme şeklinde devam eden ağırlık koruma diyetine katılımcıların 1 ay boyunca devam ettikleri belirlenmiştir. Ancak 1 ay, diyetle uyumun uzun vadeli etkinliği hakkında herhangi bir sonuç çıkarmak için çok kısa bir süredir (Harvie ve diğerleri, 2013). Yapılan başka bir çalışmada ise 6 ay boyunca aralıklı açlık veya enerji kısıtlaması uygulamasıyla vücut ağırlığında eşdeğer azalma kaydedilmiştir. Ancak diyetin sürdürülebilirliği incelendiğinde

aralıklı açlık uygulayan katılımcıların %58'i; enerji kısıtlaması uygulayanların ise %85'i diyetle devam edeceklerini bildirmişlerdir (Harvie ve diğerleri, 2011). Diyetle uyumu etkileyen faktörlerden biri de bireylerin duygudurumunda oluşturduğu değişikliklerdir. Yapılan 2 çalışmada normal ve fazla kilolu denek grupları arasında (BKİ: 20-30 kg/m²) aralıklı açlığın kısa süreli uygulanmasının ruhsal etkileri test edilmiştir. Bu çalışmalarda açlık hissinin azalmadığı ve katılımcıların günlük aktivitelerini yapmakta zorlandıkları rapor edilmiştir (Heilbronn, Smith, Martin, Anton, ve Ravussin, 2005; Wegman ve diğerleri, 2015).

Özetle aralıklı açlık ve enerji kısıtlama diyetleri vücut ağırlığını, yağ kütlesini ve potansiyel olarak visceral yağ kütlesini azaltmada eşit derecede etkili görünmektedir. Bununla birlikte, aralıklı açlık, yağ kütlesi yıkımını artırıp yağsız kütlenin korunmasını sağlama açısından enerji kısıtlamasına kıyasla daha üstün olabilmektedir. Dolayısıyla aralıklı açlık; fazla kilolu ve obez popülasyonlarda ağırlık kaybı için uygulanabilir alternatif bir yöntem olarak düşünülmektedir (Varady ve Hellerstein, 2008). Ancak aralıklı açlık uygulaması boyunca hissedilmesi muhtemel açlık hissinin de göze alınması gerekmektedir.

2.3. Açlığın Moleküler Mekanizmaları

Enerji kısıtlamasının koruyucu etkilerinden sorumlu hücrel ve moleküler mekanizmalar prokaryotlarda milyarlarca yıl önce gelişmiştir. Besin değeri açısından zengin bir besi yeri olan et suyu ortamından enerji içermeyen bir ortama geçen *E. coli*, dört kat daha uzun süre hayatta kalmaktadır. Ancak bu durum asetat harici herhangi bir besin ögesinin ilavesiyle tersine çevrilmektedir (Gonidakis, Finkel, ve Longo, 2010). Besinden yoksun ortamda yaşam süresinin uzaması “alternatif metabolik programın” bir parçası olabilmektedir. Bu program, memelilerin asetoasetat ve β -hidroksibutirat gibi keton cisimlerini ve yağ asitlerini katabolize ederek hayatta kalmasına izin vermektedir (Cahill Jr, 2006). Besinden yoksun ortamda, bakteriler veya memeliler keton gövdesi benzeri asetik asit biriktirebilmelerini sağlayan bir hipometabolik moda geçmektedirler (Longo ve Mattson, 2014).

Açlığın memelilerdeki moleküler mekanizmalarında görevli temel organ karaciğerdir. Karaciğer glikojen formunda depolanan glukozun ana rezervidir. Açlıkla birlikte fiziksel

aktivite durumuna da bağılı olarak 12-24 saatte serum glukoz ve hepatik glikojen seviyeleri düşmektedir. Birçok doku enerji kaynağı olarak nonhepatik glukoz, yağ kökenli keton cisimleri ve serbest yağ asitlerini kullanır. Beyin ise glukozla beraber keton cisimlerinden β -hidroksibütirat ve asetatı kullanır (Aksoy, 2008). Keton cisimleri, ketojenik amino asitlerin dönüştürülmesiyle ve asetil-CoA'lardan β -oksidasyon yoluyla karaciğer hücrelerinde üretilir. Bu aşamada kullanılan asetil-CoA'lar adipozitler tarafından kan dolaşımına salınan yağ asitlerinden üretilmektedir. Hepatik glikojenin tükenmesinden sonra keton cisimleri, gliserol ve glukoz beyin tarafından kullanılır. Bu süreçte beyin tarafından kullanılan gliserol yağdan türetilmekte ve glukoz da amino asitler tarafından glukoneojenez yoluyla üretilmektedir. Keton cisimleri, serbest yağ asitleri ve glukoneojenez yoluyla üretilen glukozlar vücut ağırlığına ve bileşimine bağılı olarak insanların çoğuna 30 günden daha fazla, kral penguenler gibi bazı türlere ise 5 ayın üzerinde besin olmadan hayatta kalma şansı tanımaktadır (Eichhorn ve diğerleri, 2011).

Açlık metabolizmasında zaman kavramı önemlidir. Sindirim sonrası 5-6 saat içinde glukoz birincil enerji kaynağı olarak kullanılır. Beyin, eritrositler ve renal medulla 1-7 gün boyunca glukoz kullanmaya devam ederken, periferik dokularda glukoz yerine yağ asitleri kullanılır. Bu dönemde bireylerin fiziksel görünüşlerinde belirgin bir değişiklik saptanmaz (Altın, 2017).

İnsanlarda, uzun süreli açlık sırasında 3- β -hidroksibütiratın plazma seviyelerinde, serbest yağ asitleri ve asetoasetik asitin yaklaşık beş katı kadar artış görülür. Beyin ve diğer organlar, asetoasetik asit ve 3- β -hidroksibütiratın asetoasetil-CoA'ya ve daha sonra asetil-CoA'ya dönüştürüldüğü ketoliz adı verilen bir işlemle keton cisimciklerini kullanırlar. Memelilerde açlığa karşı oluşturulan bu metabolik adaptasyonlar, daha önce *E. coli* ve maya için tarif edilenlere benzerdir. Hipometabolik mod olarak adlandırılan bu metabolik adaptasyonda asetik asit besin ögesi yetersizliğine yanıt olarak birikir (Gonidakis ve diğerleri, 2010; Longo, Shadel, Kaeblerlein, ve Kennedy, 2012).

Açlığın ketojenezle sonuçlandığı bilinmektedir. Açlık; stres direnci, lipoliz ve otofaji gibi hücresel süreçlerde ve metabolik yollarda güçlü değişikliklere sebebiyet verir. Sebebiyet verdiği bu değişiklikler sayesinde açlığın; romatoid artrit in iyileştirilmesi, nöbetlerin azaltılması ve nöbetle ilişkili beyin hasarının önlenmesi gibi bazı tıbbi vakalarda bu alanda

kullanılan onaylı ilaçlar kadar etkili olabileceği belirtilmektedir (Hartman, Rubenstein, ve Kossoff, 2013; Muller, de Toledo, ve Resch, 2001).

2.4. Aralıklı Açlık ile İlişkili Etmenler

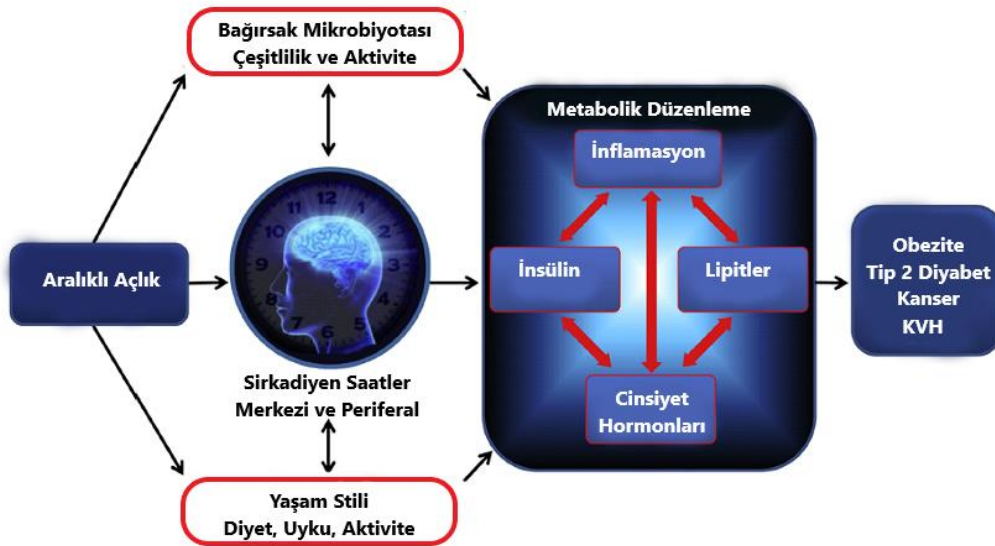
2.4.1. Sirkadiyen ritim

Besin tüketimini gün içinde sınırlayan aralıklı açlık modellerinin bir parçası olan sirkadiyen ritim; metabolik sağlığı iyileştirmede rol oynamaktadır. Organizmalar, fizyolojik işlemlerin en uygun zamanda yapılmasını sağlamak için endojen sirkadiyen saat geliştirerek etkinliklerini gece veya gündüz ile sınırlandırır (Panda, Hogenesch, ve Kay, 2002). Gün içindeki zaman dilimi; metabolizma ve enerjinin entegrasyonunun yanı sıra hormon salgısı, fiziksel koordinasyon ve uyku gibi fizyolojik indekslerde önemli bir rol oynar (Froy ve Miskin, 2010).

Memelilerde, ana biyolojik saat hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeklerinde bulunur. Benzer saat osilatörleri karaciğer gibi periferik dokularda da bulunmaktadır (Challet, 2013). Memeli sirkadiyen osilatör hücreler otonom olmasına rağmen, bu osilatörlerin organizasyonunda hiyerarşik bir durum vardır. Hipotalamik suprakiazmatik çekirdekte (SCN) bulunan merkezi bir osilatör; aktivite/dinlenme durumu veya açlık/tokluk durumu gibi farklı koşullarda günlük ritimler üretir. Bu ritimler; melatonin, büyüme hormonu, glukagon ve kortizol gibi çeşitli hormonlar ile vücut sıcaklığını içermektedir. Yirmi dört saatlik aydınlık/karanlık döngüyle senkronize edilmek üzere SCN osilatörü ortam ışığına göre aktivitesine devam eder. Bu durum, organizmanın doğal koşullar altında değişen gün uzunluğuna adaptasyonunu sağlar. Organlardaki her bir periferik osilatör ise vücut sıcaklığı ve hormonlar (glukagon, kortizol) gibi merkezi sinyaller yoluyla günlük zamanlama ipuçlarını dolaylı olarak alır (Longo ve Panda, 2016).

Besin sinyallerinin ve besin tüketiminin zamanlanması sirkadiyen uyaranlar olduğu çeşitli hayvan araştırmalarında gösterilmiştir (Eckel-Mahan ve diğerleri, 2013; Sensi, Pace, ve Guagnano, 1993). Günlük açlık ve tokluk durumları, SCN ana saati ve periferik saatlerle etkileşime giren hücre-otonom enerji algılama yollarını etkiler (Mohawk, Green, ve Takahashi, 2012). Suprakiazmatik çekirdek ana saati ile periferik sirkadiyen saatler arasındaki senkronizasyonun bozulmasının enerji dengesini bozduğu (Challet, 2013) ve

kronik hastalık riskinin artırdığı varsayılmaktadır (Scheer, Hilton, Mantzoros, ve Shea, 2009). İnsanlarda da, vardiyalı çalışma sonucu besin tüketiminin zamanlamasının değişmesinin sirkadiyen ritimleri bozduğunu ve obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalık ile kanser riskinde artışla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Grundy ve diğerleri, 2013; Savvidis ve Koutsilieris, 2012; Stevens ve diğerleri, 2007; Stevens ve Rea, 2001; Straif ve diğerleri, 2007). Besin tüketiminin zamanlaması aralıklı açlıkta da önem arz etmektedir. Dolayısıyla bazı aralıklı açlık modelleri, besin tüketiminde günlük bir ritim oluşturabilir. Bu da enerji metabolizmasının moleküler mekanizmalarını ve vücut ağırlığı düzenlemesini yeniden programlayan sirkadiyen saat gen ekspresyonlarında artışa neden olabilir (Hatori ve diğerleri, 2012).

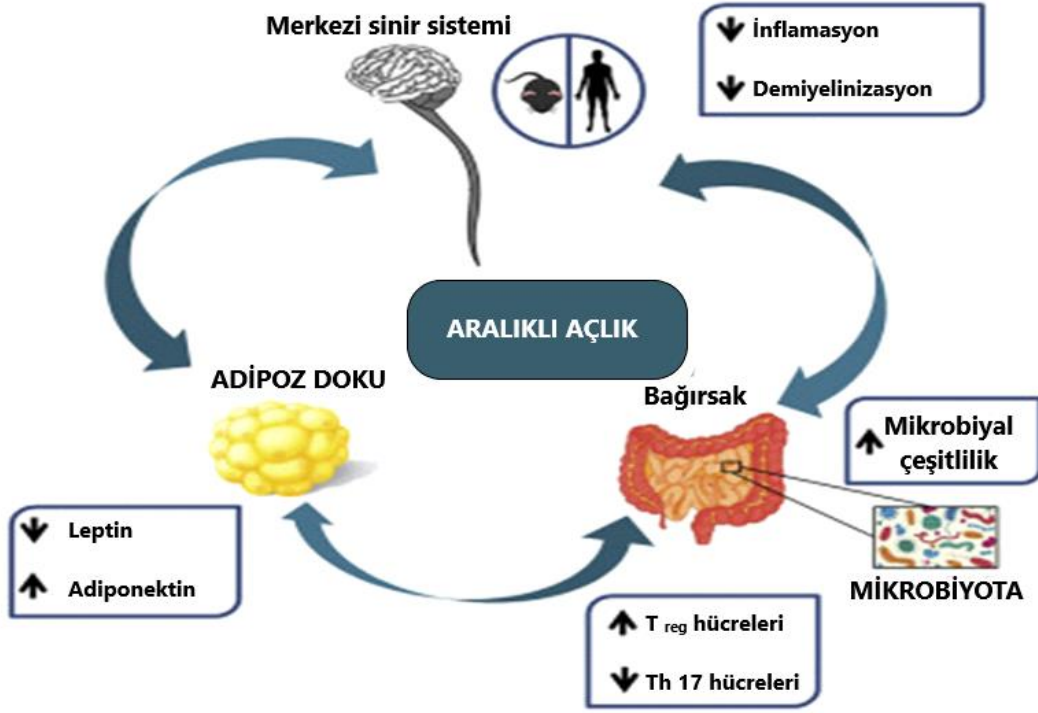


Şekil 2.1. Aralıklı açlığın; bağırsak mikrobiyotası, sirkadiyen ritim, obezite, tip 2 diyabet, kanser ve kardiyovasküler hastalık ve diğer yaşam tarzı faktörleriyle ilişkisi. KVH: Kardiyovasküler hastalıklar (Patterson ve ark. 2017'den adapte edilmiştir.)

2.4.2. Bağırsak mikrobiyotası

Gastrointestinal sistemin birçok fonksiyonu sıkı bir şekilde sirkadiyen ritimlerle uyumludur. Mide boşalması ve kan akışının gündüzleri geceden daha fazla olması ve glukoz yüküne metabolik yanıtın akşamları sabahdan daha yavaş olması bu durumun örnekleridir (Sanders ve Moore, 1992). Beslenme açısından ise sadece diyet içeriği değil,

aynı zamanda besin tüketiminin zamanlaması ve yeme alışkanlıkları sirkadiyen ritimler ile etkileşerek bağırsak mikrobiyotası üzerinde değişimlere neden olabilir (Kaczmarek, Musaad, ve Holscher, 2017). Bu nedenle, kronik olarak bozulmuş bir sirkadiyen ritmin gastrointestinal fonksiyonu etkileyebileceği, metabolizmayı ve sağlığı bozabileceği düşünülebilir (Ekmekcioglu ve Touitou, 2011). Aralıklı açlık, bağırsak sisteminde bulunan karmaşık, çeşitli ve geniş mikrobiyal topluluk olan bağırsak mikrobiyotasını doğrudan etkileyebilir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar, diyet bileşimi ile açlık/tokluk zaman dilimlerindeki değişimlerin bağırsak mikrobiyomu üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (Haas ve Staels, 2017; Turnbaugh ve diğerleri, 2006; Wei ve diğerleri, 2018; Zarrinpar, Chaix, Yooseph, ve Panda, 2014). Deney tasarımıındaki zorluklar nedeniyle, literatürde insanlarda aralıklı açlık ve bağırsak mikrobiyotası ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (Remely ve diğerleri, 2015). Çalışmalar, bireylerde bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde ve metabolik fonksiyonunda obezite nedeni ile değişikliklerin oluşabileceğini göstermiştir. Dolayısıyla obez bireylerde bulunan mikrobiyotanın zayıf bireylerde bulunan mikrobiyotaya kıyasla tüketilen besinlerden daha fazla enerji toplamasına yol açabileceği bildirilmiştir. Böylece mikrobiyotanın net enerji emilimini, harcamasını ve depolamasını etkileyebileceği düşünülmektedir (Ridaura ve diğerleri, 2013; Tilg ve Kaser, 2011; Turnbaugh ve diğerleri, 2006). Ayrıca obezite nedeniyle bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen değişiklikler bağırsak geçirgenliğini ve bakteriyel translokasyonu değiştirebilir. Bağırsak geçirgenliği ve bakteriyel translokasyon obezite ile ilgili hastalıkların ayırt edici özelliği olup sistemik inflamasyonu artırmaktadır (Shen, Obin, ve Zhao, 2013). Yapılan bir çalışmada sirkadiyen ritimde değişikliklere neden olan jet lag etkisi disbiyozis ile ilişkilendirilmiştir. Disbiyozis bağırsaklarda inflamasyon ve geçirgenlik artışı sonucu dengenin bozulup yararlı bakterilerin sayısı ve çeşidinin azalması ile karakterize bir durumdur. Glukoz intoleransı ve obeziteye yol açmaktadır (Thaiss ve diğerleri, 2014). Yapılan bir çalışmada ise zaman kısıtlı aralıklı açlık kapsamında değerlendirilebilen ramazan orucundan sonra sağlıklı bağırsak mikrobiyomunun ana üyeleri olarak kabul edilen *A. muciniphila* ve *B. fragilis* grubu üyelerinde büyük oranda artış gösterilmiştir (Özkul, Yalınay, ve Karakan, 2019). Bununla birlikte, sonuçlar kısa süreli bir mikrobiyota gelişimini göstermektedir. Alışılmış diyetle döndükten sonra ramazan orucunun oluşturduğu etkinin geçtiği ve oruçtan önceki haline geri dönüldüğü düşünülmektedir (Sadeghirad, Motaghipisheh, Kolahdooz, Zahedi, ve Haghdooz, 2014). Mikrobiyal iyileşmenin dayanıklılığı için mikrobiyom konusu üzerinde uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.



Şekil 2.2. Aralıklı açlık ve bağırsak mikrobiyotası ilişkisi. (Cignarella ve ark. 2018'den adapte edilmiştir.)

2.5. Aralıklı Açlık ve İlişkili Hastalıklar

Aralıklı açlığın değiştirilebilir yaşam tarzı üzerindeki etkileri ile metabolik düzenlemeyi gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Patterson ve Sears, 2017). Aralıklı açlık; yağsız vücut kütlesinde ve dinlenme metabolik hızında uygulama süresine bağlı olarak karışık etkiler göstermektedir. Ayrıca aralıklı açlık glukoz alımıyla uyarılan hepatik ve periferik insülin üzerinde de karışık etkilere sahiptir (Harvie ve Howell, 2017). Bununla birlikte aralıklı açlık; kanser, miyokard enfarktüsü, diyabet, inme, alzheimer ve parkinson gibi hastalıkların hayvan modellerinde hastalık süreçlerini ve fonksiyonel sonuçları iyileştirebilmektedir. (Longo ve Mattson, 2014). Bu bölümde aralıklı açlığın daha etkin rol oynadığı düşünülen metabolik sendrom, kanser ve yaşlanma ayrıntılı bir şekilde irdelenmiştir.



Şekil 2.3. Aralıklı açlık ve ilişkili hastalıklar. *KVH: Kardiyovasküler hastalıklar* (Longo & Mattson, 2014; Patterson & Sears, 2017)

2.5.1. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom; abdominal adipozite ile birlikte insülin direnci, yüksek trigliserit düzeyi ve hipertansiyonun varlığı olarak tanımlanır. Aralıklı açlığın, kemirgenlerde abdominal obezite, inflamasyon ve kan basıncını azalttığı, insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir. (Castello ve diğerleri, 2010). Yapılan bir çalışmada haftada 2 kez aralıklı açlığın uygulandığı ve açlık günlerinde sadece 500-600 kkal tüketilen diyetle 6 ay devam eden fazla kilolu bireylerde, abdominal yağlanmada azalma, insülin duyarlılığında artış ve kan basıncında düşüş gözlenmiştir (Harvie ve diğerleri, 2011). Yapılan başka bir çalışmada ise obez kişilerde alternatif gün aralıklı açlığa yanıt olarak vücut yağı ve kan basıncı azalmıştır. Ayrıca glukoz metabolizması iyileşmiştir (Klempel, Kroeger, ve Varady, 2013).

Metabolik sendromun patogenezinde hormonal değişiklikler de bulunmaktadır. Metabolik sendrom insülin ve leptin seviyelerindeki artış ile adiponektin ve ghrelin seviyelerindeki azalma gibi çoklu hormonal değişiklikler ile karakterizedir. Yüksek yağlı ve basit şeker

içeren bir diyetle beslenmek bu değişikliklerin ortaya çıkışını hızlandırmaktadır. Enerji alımını ve harcamasını kontrol eden hipotalamik çekirdeklerdeki lokal inflamasyon, metabolik sendromda sürekli bir pozitif enerji dengesine yol açar (Milanski ve diğerleri, 2012). Artmış leptin seviyeleri genel anlamda proinflamatuvar durumu yansıtmaktadır. Leptin seviyeleri yükseldiğinde adiponektin ve ghrelin sekresyonu baskılanmakta ve insülin duyarlılığı artabilmektedir (Yamauchi ve diğerleri, 2001). Aralıklı açlık; insülin ve leptin seviyelerinin düşmesine ve adiponektin ve ghrelin seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır. Ayrıca, insülin ve leptin duyarlılığını artırıp, inflamasyonu baskılamakta ve otofajiyi uyararak metabolik sendromun tüm önemli anormalliklerini tersine çevirmektedir (Singh ve diğerleri, 2009; Wan ve diğerleri, 2010).

Aralıklı açlık, metabolik ve hormonal birçok etkisine ek olarak, bağırsak mikrobiyotasında metabolik sendroma karşı koruma sağlayan değişiklikler de ortaya çıkarabilmektedir (Tremaroli ve Bäckhed, 2012).

Aralıklı açlığın metabolik sendrom karşıtı etkileri obez bireylerin yanı sıra BKİ'si 25 kg/m²'nin altında olan sağlıklı bireylerde de gözlenmiştir. On beş günlük alternatif gün aralıklı ağıltan sonra tüm vücuttaki glukoz alım oranları önemli ölçüde artmış, plazma keton cisimleri ve adiponektin seviyeleri yükselmiş ve bunların hepsi vücut ağırlığında önemli bir azalma olmadan meydana gelmiştir. Bu bulgular, hayvan çalışmalarından elde edilen verilere benzer şekilde aralıklı açlığın ağırlık değişiminin olmadığı veya az olduğu durumlarda da glukoz metabolizmasını geliştirebileceğini göstermektedir (Halberg ve diğerleri, 2005).

2.5.2. Kanser

Kanserin önlenmesinde açlığın olumlu etkileri olabilmektedir. Açlığın; kanserin önlenmesinde rolü olan insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP1), insülin, glukoz ve keton seviyeleri üzerindeki etkileri aracılığıyla, DNA hasarını ve karsinogenezi azaltan koruyucu bir ortam oluşturabileceği ve tümör ve prekanseröz hücreler için düşman koşullar yaratabileceği düşünülmektedir. (Chan, Stampfer, Giovannucci, Ma, ve Pollak, 2000). Dolaşımda IGF-1'in yüksek olması, bazı malignite risklerinin artması ile ilişkilidir. Büyüme hormonu reseptör eksikliğinin neden olduğu ciddi IGF-1 eksikliği olan bireylerde nadiren kanser

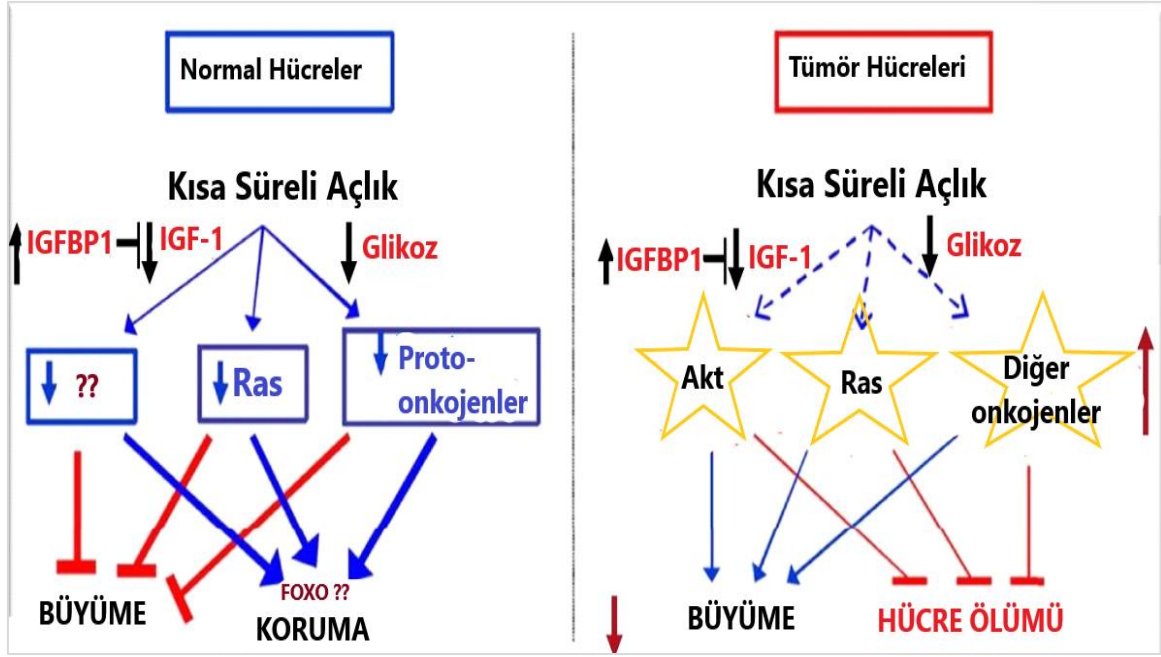
gelişmektedir. IGF-1 eksikliği yaşayan bireylerden alınan serumlar, insan epitel hücrelerini oksidatif-stres kaynaklı DNA hasarından korumuştur. DNA'ları hasar gören hücrelerin programlanmış hücre ölümüne maruz kalma olasılığı daha yüksektir (Guevara-Aguirre ve diğerleri, 2011). Dolayısıyla açlık; hücresel hasarı, DNA hasarını azaltarak ve prekanseröz hücrelerin ölümünü artırarak kanserden koruyabilmektedir. Yapılan bir çalışmada haftada 1 gün uygulanan açlığın, tümör oluşumunu bastıran p53 geni eksikliği olan farelerde spontan tümör oluşumunu geciktirdiği gözlenmiştir (Berrigan, Perkins, Haines, ve Hursting, 2002). Farelerde yapılan başka bir çalışmada da alternatif gün aralıklı açlığın lenfoma insidansında önemli bir azalma sağladığı belirlenmiştir (Descamps, Riondel, Ducros, ve Roussel, 2005).

Kanserin önlenmesinde olumlu etkilerinin yanı sıra açlığın kanserin tedavisinde de olumlu etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Doğru uygulandığı takdirde kanserojenlerin varlığında bile, açlığın kanseri önleyici etkilere sahip olması beklenmektedir. Periyodik açlığın çoklu döngülerinin farelerde bazı kanserlerin tedavisinde toksik kemoterapi kadar etkili olabileceği bulunmuştur (Lee ve diğerleri, 2012). Farklı stres direnci (DSR); onkojenlerin stres direncini olumsuz olarak düzenlediği için kanser hücrelerinin korunamamasıdır (Buono ve Longo, 2018). Farelerde yapılan bir çalışmada 2-3 gün boyunca uygulanan periyodik açlığın çeşitli kemoterapi ilaçlarının oluşturduğu DSR etkisine karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Periyodik açlık, kemoterapinin neden olduğu stres koşulları ile birlikte zorlu bir ortam oluşturduğu için çeşitli kanser hücrelerinin kimyasal ilaçlarla tedavisinde büyük bir duyarlılaşmaya neden olur (Lee ve diğerleri, 2012). Kanser hücrelerinin geçirdikleri birçok mutasyondan dolayı zorlu koşullara adaptasyonda etkinlikleri azalmaktadır. Bu nedenle açlık sırasında normal hücreler tarafından girilen korunmuş duruma kanser hücreleri uyum sağlayamamaktadır. Bu duruma diferansiyel stres duyarlılığı (DSS) adı verilir (Buono ve Longo, 2018). Metastatik tümörlü fare modellerinde açlık ve kemoterapi kombinasyonu ile tedavi uygulamasının DSR ve DSS'nin ortaya çıkmasına daha fazla ortam hazırlayarak tek başına açlık veya tek başına kemoterapi uygulanmasına kıyasla %20-60 oranında daha başarılı olduğu gösterilmiştir. (Lee ve diğerleri, 2012; Shi ve diğerleri, 2012). Açlığın sadece kanserin tedavisinde değil oluşturduğu yan etkilerin önlenmesi üzerinde de olumlu etkileri bulunmaktadır. Yapılan bir ön çalışmada çeşitli maligniteleri olan 10 bireyde, açlık ile birlikte kemoterapi uygulanmasının, standart bir diyetle birlikte kemoterapi uygulanan aynı bireylerde

kemoterapi sebebiyle sıklıkla ortaya çıkan yan etkilerde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Safdie ve diğerleri, 2009).

Açlığın kanserin tedavisindeki olumlu etkilerinin yanı sıra olumsuz etki gösterdiğine yönelik görüşler de mevcuttur. Kanser belirli sürelerde aç kalınarak tedavi edilebileceği düşüncesi bazı kanser türleri için kısmen doğru olsa da birçok kanser türü için etkisiz veya kısmen etkili olduğu düşünülmektedir. Açlığın kanserin tedavisinde oluşturduğu olumsuz mekanizma şu şekilde açıklanmaktadır. Açlık döneminde glukoz, insülin ve IGF-1 düzeylerinde büyük bir düşüş gözlenmektedir. Buna karaciğer ve böbrekler de dahil olmak üzere çok çeşitli doku ve organlarda hücre ölümü ve/veya atrofi eşlik edebilmektedir. Uygulanan kısmen açlık periyodundan sonra tekrar beslenmeye başlanmasıyla (refeeding) büyüme faktörleri yenilenmekte ve dokularda anormal derecede yüksek bir hücresel proliferasyon dönemi başlamaktadır. Refeeding sırasında artan bu proliferatif etki; karaciğer ve kolonun da dahil olduğu dokularda kanserojenez ve/veya prekanseröz lezyonları artırabilmektedir (Tessitore ve diğerleri, 1996).

Kanser tedavisinde tek başına uzun süreli açlığın (2 hafta veya daha uzun) etkinliğinin, özenle tasarlanmış klinik çalışmalarda test edilmesi gerekmektedir. Özellikle yetersiz beslenme, kaşeksi ve zayıflamış bir bağışıklık sistemi ve bazı enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık gibi yan etkilerin dikkatle izlenmesi tedavi açısından önem arz etmektedir. Bununla beraber elde edilen hayvan verileri, açlık döngülerinin kemoterapi ile kombinasyonunun kemoterapötik endeksi artırmada yüksek ve tutarlı bir şekilde etkili olduğunu ve yüksek translasyon potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Bununla beraber açlığın kanser üzerindeki etki mekanizmalarının derinlemesine anlaşılması gerektiği vurgulanmaktadır (Longo ve Mattson, 2014).



Şekil 2.4. Kısa dönem açlığın normal ve kanserli hücreler üzerine etkisi. IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1, IGF-1R: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein1, Akt: Protein Kinaz B, Ras: G-Proteini türünde bir proto-onkogen ve bunu kodlayan gen, FOXO: Hücre büyümesi, çoğalması, farklılaşması ve uzun ömürlülüğü ile ilgili genlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan transkripsiyon faktörleri ailesi (Longo ve Mattson 2014'ten adapte edilmiştir.)

2.5.3. Yaşlanma

Klinik ve epidemiyolojik veriler açlığın; yaşlanma sürecini ve ilişkili hastalıkları geciktirmeye yönelik etkilerini ortaya koymaktadır. Diyetle enerji alımının fazla olduğu yaşam tarzı yaşlanmayı hızlandırmakta, enerji kısıtlaması ise yaşlanmayı yavaşlatmaktadır (Fontana ve Klein, 2007). Yaşlanmaya bağlı başlıca faktörler şu şekilde sıralanmaktadır;

1. Proteinlerde, DNA'da ve lipitlerde oksidatif hasar,
2. İnflamasyon,
3. İşlevsiz protein ve organellerin birikmesi,
4. Yüksek glukoz, insülin düzeyi ve IGF-I düzeyinin artması (Bishop, Lu ve Yankner, 2010; Fontana ve Klein, 2007).

Açlığın yaşlanma ve hastalıklarla ilgili başlıca etkileri arasında IGF-1, IGFBP1, glukoz ve insülin seviyelerindeki değişiklikler vardır. İnsülin ile birlikte IGF-1'deki artış; hızlı yaşlanma ile ilişkilidir. Dolayısıyla hızlı yaşlanmanın önlenmesinde IGF-1 ve insülin düzeylerinin azalması önem arz etmektedir (Fontana, Partridge, ve Longo, 2010). Üç veya daha fazla gün boyunca açlığa maruz kalmak, dolaşımdaki insülin ve glukozda %30'un üzerinde azalmaya sebebiyet vermektedir. Ayrıca memelilerde ana büyüme faktörü olan IGF-1 seviyelerinde hızlı bir düşüşe neden olmaktadır (Fontana, Partridge, ve Longo, 2010). İnsanlarda 5 günlük açlık, IGF-1'de %50'den fazla bir azalmaya ve temel IGF-1 inhibe edici proteinlerden biri olan IGFBP1'de 5 kat veya daha fazla bir artışa neden olmaktadır. Açlığın IGF-1'i azaltmaya yönelik etkisi çoğunlukla protein kısıtlaması ve özellikle esansiyel amino asitlerin kısıtlanmasından kaynaklanmaktadır. Açlık sırasında insülin seviyelerindeki azalma IGF-1'de de azalmaya sebebiyet verdiğinden bu etki enerji kısıtlaması ile de desteklenmektedir (Thissen, Pucilowska, ve Underwood, 1994). Ancak özellikle insanlarda, uzun süreli enerji kısıtlaması, protein kısıtlamasıyla birleştirilmediği sürece IGF-1'de bir azalmaya yol açmamaktadır (Fontana, Weiss, Villareal, Klein, ve Holloszy, 2008).

İnsan hücrelerinde açlığın yaşlanma karşıtı olarak kabul edilebilecek diğer etkileri; mTOR yolunun inhibisyonu, otofajinin uyarılması ve ketojenezdir (Harvie ve diğerleri, 2011; Sengupta, Peterson, Laplante, Oh, ve Sabatini, 2010).

Aralıklı açlık diyetinde aç kalındığı süre haricindeki ad libitum beslenme dönemlerinde besin tüketilmeyen dönemin telafisi sağlandığı için enerji alımında ciddi bir kısıtlamaya gidilmez. Dolayısıyla enerji kısıtlanmadan açlık döngüleri sayesinde enerji kısıtlanarak sağlanan faydalı etkilere ulaşılabilir. Bireylerde enerji kısıtlamasıyla birlikte ortaya çıkacak fazla ağırlık kaybı veya BKİ değerlerindeki fazla düşüşler nedeniyle meydana gelebilecek olumsuz etkilerin önlenmesi için aralıklı açlığın enerji kısıtlamasına kıyasla daha uygun bir yöntem olabileceği düşünülmektedir. Yaşlılık döneminde fazla kiloluluk ($25-30 \text{ kg/m}^2$ BKİ); normal vücut ağırlığına kıyasla genel mortalite riskini azaltabilmektedir (Flegal, Kit, Orpana, ve Graubard, 2013). Ancak aralıklı açlık uygulaması düşünülen bireylerde bahsedilen olumlu etkilerin görülebilmesi için bu bireylerin genel sağlık durumu hesaba katılarak bir planlama yapılması gerekmektedir. Ağırlık kaybını sağlamak amacıyla enerji kısıtlaması veya aralıklı açlık uygulanacak ise genç ve orta yaştaki bireyler ile yaşlı bireyler arasında uygulama farklılıkları

gerekmektedir. Yaşlılarda katı diyet müdahalelerinin yaşa bağlı hastalıklardan koruma ihtimali olsa da bu müdahaleler; bağışıklık sistemi üzerinde zararlı etkilere sebep olabilmektedir. Bağışıklık sisteminin bozulması ise bazı bulaşıcı hastalıklara, yaralara ve diğer problemlere yanıt verme yeteneğine zarar verebilmektedir (Kristan, 2008).

Aralıklı açlığın kemirgenler üzerindeki etkileri aralıklı açlığın uygulandığı yaşa bağlı olarak değişmektedir. Bu etkiler olumsuz yönde olabileceği gibi yaşama süresini %30 oranında artıracak kadar olumlu bir aralıkta da değişebilir (Arum, Bonkowski, Rocha, ve Bartke, 2009; Goodrick, Ingram, Reynolds, Freeman, ve Cider, 1990). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda genç ve orta yaşta laboratuvar kemirgenlerinde açlık olumlu etki göstermiştir. Ancak yaşlı hayvanlarda uygulanan açlık; insanlara benzer şekilde ağırlık kaybına sebebiyet vererek zararlı etkilere yol açabilmektedir. İleri yaşlarda görülen ağırlık kaybı uzun süre aç kalma dayanıklılığını daha kötü bir hale getirebilmektedir (Longo ve Mattson, 2014). Yapılan bir çalışmada obez ve yaşlı ratlardan (20-24 aylık) oluşan bir gruba egzersiz diğer gruba ise TRF uygulanmıştır. Her iki uygulamanın vücut bileşiminde olumlu etki gösterdiği, egzersizin fiziksel duruma TRF'nin ise metabolik duruma katkı sağladığı ancak TRF grubunda yağsız vücut kütlelerinde ve kardiyovasküler adaptasyonlarda kötüleşmeler görüldüğü belirlenmiştir. Bu nedenle obez ve yaşlılarda egzersizin TRF'den daha güvenli olduğu ve daha olumlu sağlık faydaları sağlayacağı sonucuna varılmıştır (Schafer ve diğerleri, 2019).

Sonuç olarak aralıklı açlığın genç veya orta yaşlı bireylerde yaşlanma sürecini geciktirme açısından olumlu etkileri gözlenmiştir. Ancak yaşlı bireylerde aralıklı açlık uygulanması istenmeyen ağırlık kayıplarına, bağışıklık sisteminin zayıflamasına ve bazı olumsuz sağlık etkilerine de yol açabilmektedir.

2.6. Aralıklı Açlık ve Egzersiz Uygulamalarının Etkileri

Açlık, birkaç saat ile birkaç hafta arasında değişen zaman dilimlerinde besin ve/veya enerji içeren içeceklerin tüketiminin olmaması olarak tanımlanmaktadır (Longo ve Mattson, 2014; Maughan, Fallah, ve Coyle, 2010). Çoğu insan bir günlük süreçte gece boyunca yaklaşık 8-12 saat aç kalmaktadır. Açlık, insülin ve hepatik glikojenin düşük seviyelerde kalmasını sağlamaktadır (Maughan ve diğerleri, 2010). Açlık döneminin başlangıcındaki birkaç saat içinde substrat kullanımı ağırlıklı olarak glikojenolizden sağlanmaktadır.

Metabolizma enerji için lipitleri kullanmaktadır (Goldstein ve Hager, 2015). Bunun sonucunda çeşitli periferik dokularda lipoliz ve yağ asidi oksidasyonunda rolü olan genlerin ekspresyonu upregüle edilmektedir (Hong ve diğerleri, 2014). Genel olarak açlık döneminde enerji sağlayan kaynaklar; esterleştirilmemiş yağ asitleri (NEFA), keton cisimleri, karaciğer glikojeninden ve glukoneojenezden türetilen glukozlardır (Cahill Jr, 2006).

Açlık durumu haricinde egzersiz sırasında da keton cisimlerinin ve NEFA'nın, plazma seviyesinde artış gözlenmektedir. Dolayısıyla keton cisimlerinin ve NEFA'nın metabolizmaya enerji sağlanması amacıyla kullanımı da artmaktadır. Bu kullanım adrenalin seviyelerinin artışından ve kandaki azalan insülin düzeyinden kaynaklanmaktadır (Jeukendrup, 2003). Düzenli aerobik egzersiz yapılması, açlığa benzer şekilde insülin seviyelerini düşürmekte, yağ oksidasyonunu artırmakta ve farklı periferik dokularda metabolizmayı geliştirmektedir (Egan ve Zierath, 2013; Thompson, Karpe, Lafontan, ve Frayn, 2012; Trefts, Williams, ve Wasserman, 2015). Çeşitli çalışmalar düzenli egzersizin vücut ağırlığı ile vücut yağının korunması ve azaltılması açısından faydalı etkileri teşvik ettiğini göstermiştir (Bassuk ve Manson, 2005; Donnelly ve diğerleri, 2009; Slentz ve diğerleri, 2004). Egzersizin yağ oksidasyonunu artırdığı ve bu nedenle oluşan adaptasyonun insülin duyarlılığını geliştirebileceği öne sürülmüştür (Robinson, Hattersley, Frost, Chambers, ve Wallis, 2015). Ayrıca, egzersiz sırasında daha yüksek yağ oksidasyon kapasitesi, metabolik risk faktörlerinin sayısındaki azalma ile ilişkili görülmektedir (Rosenkilde, Nordby, Nielsen, Stallknecht, ve Helge, 2010). Yapılan bir çalışmada, egzersiz esnasında enerji substratı olarak maksimum yağ kullanımının arttığı, aerobik bir egzersizin yapıldığı antrenman programına 4 hafta boyunca düzenli katılımın egzersiz esnasında yağ oksidasyonunu daha da artırabildiği gösterilmiştir (Venables ve Jeukendrup, 2008).

Açlığa ve egzersize karşı gösterilen davranışsal yanıtlar aynı yollar üzerinden oluşmaktadır. Bu yanıtlar nöral kök hücrelerden yeni nöronların üretimi ve sinaptik plastisitenin artması ile oluşmaktadır (Lee, Seroogy, ve Mattson, 2002). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF); solucanlarda, sineklerde ve alt türlerde bulunmayıp omurgalılarda bulunan, enerji alımı ve harcamasının düzenlenmesinde belirgin rolleri olan bir nörotrofindir. Hem egzersiz ve hem de aralıklı açlık ile beyin çeşitli bölgelerinde BDNF ekspresyonu artmaktadır. BDNF'nin egzersiz ve aralıklı açlık tarafından kısmen

uyarılmasıyla sinaptik plastisitenin, hastalıklara karşı nöronal direncin ve nörojenezin artırılmasına aracılık ettiği gösterilmiştir. Beyindeki BDNF sinyalleri, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemlerin otonom kontrolü, iştah ve periferik glukoz metabolizmasının düzenlenmesi gibi açlık ve egzersizle ilgili davranışsal ve metabolik yanıtlara aracılık etmektedir (Rothman, Griffioen, Wan, ve Mattson, 2012).

Açlığa verilen bazı önemli fizyolojik yanıtlar, düzenli aerobik egzersizin neden olduğu yanıtlara benzerdir. Bunlar arasında; artan parasempatik aktivitenin bir sonucu olarak ortaya çıkan kalp atış hızı değişkenliği (HRV), insülin duyarlılığı, hücresel stres direncinin artması, dinlenme kan basıncı ve kalp atış hızının azalması gibi yanıtlar bulunmaktadır (Anson ve diğerleri, 2003; Mager ve diğerleri, 2006; Wan, Camandola, ve Mattson, 2003). Ayrıca egzersizin ve aralıklı açlığın yaşlanmayı ve yaşlanmaya ilişkin bazı hastalıkları, gelişmiş hücresel stres adaptasyonu içeren ortak mekanizmalarla geciktirdiği gösterilmiştir (Stranahan ve Mattson, 2012).

Açlık ve egzersizin birlikte uygulanması durumunda ortaya çıkan metabolik faaliyetler ise şu şekildedir. Tok olarak egzersiz yapmaya kıyasla açlık durumunda egzersiz yapıldığında; iskelet kasında glukoz metabolizması baskılanmakta ve birincil asit kaynakları olarak yağ asitlerinin ve kas içi trigliseritlerin kullanımı teşvik edilmektedir (Civitarese, Hesselink, Russell, Ravussin, ve Schrauwen, 2005; De Bock ve diğerleri, 2005; Van Proeyen ve diğerleri, 2011). Bu nedenle, açlık durumunda aerobik egzersiz yapıldığında, tok durumda yapılan egzersizle karşılaştırıldığında, enerji substratı olarak yağ kullanımında bir artış gözlenmektedir (De Bock ve diğerleri, 2005; Horowitz, Mora-Rodriguez, Byerley, ve Coyle, 1997). Çalışmalar, açlık durumunda yapılan egzersizin, tokluk durumunda yapılan aynı egzersize kıyasla, egzersizden sonraki dinlenme esnasında yağ oksidasyon süresini 9 (Burton, Malkova, Caslake, ve Gill, 2010) ile 24 saat (Iwayama ve diğerleri, 2014; Iwayama ve diğerleri, 2015; Shimada ve diğerleri, 2013) arasında artırdığını göstermiştir. Tokluk durumunda yapılan egzersiz sırasında yağ oksidasyonundaki azalma, yüksek insülin konsantrasyonlarına bağlanabilmektedir. Yüksek insülin konsantrasyonları; tüketilen bir öğünden sonra kas içi trigliseritlerin bozulmasını engelleyebilmekte ve oksidasyon için NEFA'nın varlığını azaltabilmektedir (Coyle, Jeukendrup, Wagenmakers, ve Saris, 1997; Spriet, 2014). Bu durumun diğer muhtemel mekanizmalarının; piruvat dehidrojenaz kinaz izoenzim 4 (PDK4), AMP ile aktive edilen protein kinaz (AMPK), glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4), ayırıcı protein-3 ve yağ asidi translokazını (CD36) da içeren

çeşitli gen ve protein ekspresyonları aracılığıyla gerçekleştiği öngörülmektedir (Civitaresse ve diğerleri, 2005; Cluberton, McGee, Murphy, ve Hargreaves, 2005; De Bock ve diğerleri, 2005). Ayrıca, karbonhidrat ağırlıklı beslenen tokluk durumuyla karşılaştırıldığında uzun süreli açlık durumunda yapılan egzersiz sırasında sitrat sentaz (CS) ve β hidroksiasil koenzim A dehidrojenaz (β -HAD) gibi mitokondriyal enzimlerin aktivitesinin upregüle edildiği kanıtlanmıştır. Bu bulgular, açlık durumlarında yapılan egzersizin, egzersiz sırasında yağ yakımını ve kullanımını artıran adaptasyonları tetiklediği düşüncesini desteklemektedir (Van Proeyen ve diğerleri, 2011). Açlık veya tokluk durumunda egzersizin incelendiği bir çalışmada egzersiz öncesi beslenmenin yağ dokusu metabolizmasında yer alan birkaç temel genin ekspresyonunu körelttiği bulunmuştur (Chen ve diğerleri, 2017). Bu verilere dayanarak, açlık durumunda gerçekleştirilen aerobik egzersizin; egzersiz sırasında yağ oksidasyonunun artırılmasını ve sağlığa yararlı olabilecek adaptasyonların teşvik edilmesini sağlayacak bir strateji olabileceği kabul edilmektedir.

Egzersiz, beslenme ve metabolizma arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır ve etkileştikleri moleküler mekanizmaların tümü tanımlanamamıştır. Beslenme veya egzersizle oluşan metabolik adaptasyonlar atletik performansın kritik bir belirleyicisidir. Bu nedenle diyet ve egzersiz etkileşimlerinin daha ileri araştırmalarla incelenmesi metabolik adaptasyonları optimize etmek için gerekmektedir (Camera, Smiles, ve Hawley, 2016; Hetlelid, Plews, Herold, Laursen, ve Seiler, 2015). Özellikle insülin duyarlılığı, glukoz ve lipid metabolizması gibi metabolik sağlık biyobelirteçlerini iyileştirmek için beslenme ve egzersiz uygulamalarının birleştirilmesinin etkinliğinin daha ileri düzeylerde değerlendirilmesi gerekmektedir (Kim, Park, ve Lim, 2016; Richter ve Hargreaves, 2013).

2.6.1. Egzersiz performansı

Aralıklı açlığın bireylerin egzersiz yapabilme kapasitesine olumsuz etkisi bulunmadığı düşünülmektedir. On iki hafta boyunca obezler üzerinde TRF ve egzersizin birlikte uygulandığı bir çalışmada açlığın olduğu ve olmadığı dönemlerde egzersize uyumun eşit olduğu saptanmıştır (Bhutani, Klempel, Kroeger, Trepanowski, ve Varady, 2013). Yapılan başka bir çalışmada günlük ortalama adım sayısında enerji kısıtlaması ve aralıklı açlık gruplarında benzer bir artış olduğu saptanmıştır (Carter ve diğerleri, 2016).

Çeşitli çalışmalarda egzersiz öncesi beslenmenin performansı artırdığı (Kirwan, Cyr-Campbell, Campbell, Scheiber, ve Evans, 2001; Kirwan, O’Gorman, ve Evans, 1998; Schabort, Bosch, Weltan, ve Noakes, 1999), ancak bazı çalışmalarda ise açlık ve tokluk durumunun gruplar arasında fark oluşturmadığı gösterilmiştir (Chryssanthopoulos, Hennessy, ve Williams, 1994; Nieman, Gillitt, Meaney, ve Dew, 2015). Daha kısa süreli (<60 dakika) aerobik performans belirteçleri değerlendirildiğinde, açlık ve tokluk koşullarında performansta hiçbir fark bulamayan (Jentjens, Cale, Gutch, ve Jeukendrup, 2003; Paul, Rokusek, Dykstra, Boileau, ve Layman, 1996) çalışmalar olduğu gibi, egzersiz öncesi beslenmenin zamana karşı yapılan antrenman performansını desteklediğini belirleyen çalışmalar da bulunmaktadır (Sherman ve diğerleri, 1989; Sherman, Peden, ve Wright, 1991). Egzersiz öncesi karbonhidrat ağırlıklı beslenmenin kesintisiz aerobik egzersiz performansına fayda sağlayacağı da belirtilmektedir (Iwayama ve diğerleri, 2015). Egzersiz öncesi beslenmenin anaerobik ve aralıklı egzersiz performansı üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalar yapılmıştır. Bazı çalışmalarda yüksek yoğunluklu aralıklı antrenmanın kısa veya uzun süreli açlık veya tokluk durumunda yapılması durumunda bir fark bulunamazken (Gillen, Percival, Ludzki, Tarnopolsky, ve Gibala, 2013; Little ve diğerleri, 2010; Pritchett ve diğerleri, 2008), bir çalışmada egzersiz öncesi beslenmeden sonra anaerobik performansın geliştiği belirtilmiştir (Galloway, Lott, ve Toulouse, 2014). Bireysel çalışmalarda açlık ve tokluk koşulları arasındaki benzer performans yanıtları farklı faktörlere bağlanabilir. Bunlar beslenen öğünün makrobesin içeriği, antrenmanlı veya antrenmansız olma durumuna göre sergilenecek performans kalitesinin etkilenmesi, aerobik kapasite açısından büyük bir çalışma popülasyonu heterojenliği gibi faktörler olabilmektedir. Genel sonuçlar performansın; egzersiz öncesi beslenme zamanlamasından etkilenmediğini göstermiştir (Aird, Davies, ve Carson, 2018).

2.6.2 Metabolik esneklik

Metabolik esneklik; açlık ve tokluk durumları gibi farklı fizyolojik koşullar sırasında enerji metabolizmasında glukozdan yağ oksidasyonuna geçiş yeteneği olarak tanımlanmaktadır (Goodpaster ve Sparks, 2017). Postprandiyal durum glukoz alımını ve oksidasyonunu desteklerken, enerji kısıtlaması veya uzun süreli egzersiz dönemleri karaciğer, iskelet kası ve kardiyak dokularda yağ oksidasyonunu ve amino asitlerin katabolizmasını artırmaktadır. Vücut, besinin varlığı ve fizyolojik strese yanıt olarak glukozun oksidasyonu veya yağların oksidasyonu arasında kolayca geçiş yapabildiğinde enerji metabolizmasının ve metabolik

esnekliğin optimal olduğu düşünülmektedir. Bu durumun metabolik sağlığı geliştirdiği ve optimal hücrel işleyişin devamlılığını sağladığı düşünülmektedir (Muoio, 2014). Metabolik esneksizlik yağ ve glukoz oksidasyonu arasında kolayca geçiş yapmayan aşırı beslenmiş bireylerde görülmektedir. Yağ, glukoz ve amino asitlerin eş zamanlı oksidasyonu oksidatif stresi, diasilgliseroller, seramidleri ve mitokondriyal proteinlerin asilasyonunu artırmaktadır. Bu durum da mitokondriyal fonksiyonun bozulmasına neden olmaktadır. Metabolik esneksizliğin insülin direncinin temel nedeni olduğu düşünülmektedir (Muoio, 2014).

Aralıklı açlık, gece boyunca kalınan açlık süresinden daha uzun açlık dönemleri içerdiğinden, beslenme sıklığı korunan diyetlere kıyasla metabolik esnekliğin korunmasını teşvik edebilmektedir (Harvie ve Howell, 2017). Ratlar üzerinde yapılan alternatif gün aralıklı açlığın uygulandığı bir çalışma bu görüşü desteklemektedir. Çalışmada bir grup erkek Wistar rata 3 gün açlık 3 gün ise ad libitum beslenme peş peşe tekrar eden bir şekilde 48 gün boyunca uygulanmıştır. Diğer grup ise izoenerjetik %20 enerji kısıtlamalı diyet uygulamıştır. Aralıklı açlık grubu ratlarda ad libitum beslenen dönemlerde lipojenezin düzenlendiği görülmüştür. Bu düzenlenme yağ oksidasyonunun arttığı metabolik esnekliği yansıtan lipidlerin depolanması (PPAR 2 ve Fsp27) ve oksidasyonunda (MCPT1) görevli genler aracılığıyla yapılmıştır. Enerji kısıtlanan grupta ise bu değişiklikler uyarılmamıştır (Karbowska ve Kochan, 2012).

Ayrıca metabolik esnekliğin, antrenman durumu ve yağ kütlesi gibi çevresel faktörlerden etkilendiği iddia edilmektedir. Egzersiz adipoz dokuda ve periferik dokularda yağ depolanmasını azaltarak diyetle alınan yağın kaslarda oksidasyonunu artırmakta ve bu sayede insülin duyarlılığını geliştirmektedir. Metabolik esneklik insülin duyarlılığı ve yağ oksidasyonu ile yakından ilişkilidir (Rynders, Blanc, DeJong, Bessesen, ve Bergouignan, 2018). Yapılan bir çalışmada genç ve obez bireylerin yüksek yağlı diyetle beslenerek iskelet kaslarında yağ asidi oksidasyonu artışı sağlanmıştır. Sonrasında yüksek yağlı diyetle beslenmeye devam edilmesine rağmen 10 gün boyunca uygulanan günde 1 saat aerobik egzersiz ile zayıf bireylere benzer bir şekilde iskelet kaslarındaki yağ oksidasyonunun arttığı ve metabolik esnekliğin iyileştiği gözlemlenmiştir (Battaliga ve diğerleri, 2012). Yapılan başka bir çalışmada ise prediyabet ve obezitesi olan 24 yaşlı yetişkinde 12 hafta boyunca uygulanan haftada 5 gün 60 dakikalık bir aerobik egzersiz ile metabolik esneklikte iyileşmeler gözlenmiştir (Malin ve diğerleri, 2013).

2.6.3. Glukoz

Yapılan bazı çalışmalarda glukozun submaksimal (Chen ve diğerleri, 2017) veya uzun süreli aerobik egzersizi takiben tokluk koşullarında arttığı belirlenmiştir (Alberici, Farrell, Kris-Etherton, ve Shively, 1993). Bazı çalışmalarda ise akut anaerobik (Galloway ve diğerleri, 2014) veya submaksimal egzersizi takiben açlık koşullarında glukozun daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Scott ve diğerleri, 2012). Yapılan bir çalışmada ise 6 haftalık açlık ve tokluk durumunda yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman ile oluşan oral glukoz tolerans yanıtlarında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (Gillen ve diğerleri, 2013). Glukoz parametresinin analizinde değişkenlerin çoğu için egzersiz süresi, egzersiz yoğunluğu, katılımcıların cinsiyeti, katılımcıların BKİ değerleri, katılımcıların antrenman düzeyi, açlık için egzersiz öncesi değerler, yemek tüketimi ile egzersiz başlangıcı arasındaki süre ve egzersiz öncesi tüketilen karbonhidrat miktarı gibi önemli heterojenite nedenleri bulunmaktadır (Vieira, Costa, Macedo, Coconcelli, ve Krueel, 2016).

2.6.4. İnsülin

Yapılan çalışmaların çoğunda tokluk koşullarında insülinin arttığı belirtilirken (Chen ve diğerleri, 2017; Erdmann, Tholl, ve Schusdziaarra, 2010; Little ve diğerleri, 2010), başka bir çalışmada insülinin egzersiz sonrası açlık koşullarında yükseldiğini belirtilmiştir (Isacco ve diğerleri, 2012). Yapılan bir çalışmada ise 6 haftalık aç veya tok durumda yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman sonrası gruplar arasında insülin duyarlılığında fark bulunamamıştır (Gillen ve diğerleri, 2013). Glukoz parametresinin analizindeki heterojenite nedenleri insülin için de geçerlidir (Vieira ve diğerleri, 2016).

Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise plazma insülininin açlık ile önemli ölçüde azaldığı, ancak aç bırakılıp sonrasında yeniden beslenen sıçanlarda ve aç bırakılıp egzersiz uygulanan ve sonrasında yeniden beslenen sıçanlarda başlangıçtakine benzer bir seviyeye geri döndüğü gözlenmiştir (Sakurai ve diğerleri, 2007).

2.6.5. Yağ oksidasyonu

Ağırlık kaybı yöntemleri, lipit profilinin iyileştirilmesi için önemlidir. Obezite ve dislipidemi ile yağ dokusundan salınan proinflatuvar parametreler arasında önemli bir bağlantı vardır. Obezitede gözlenen tipik dislipideminin patofizyolojisi çok faktörlüdür. Burada aşırı enerji tüketimi çok önemlidir. Aralıklı açlık yoluyla lipit profili iyileşmesi, ağırlık kaybında değişiklik olup olmadığından bağımsız olarak oluşabilir. Aralıklı açlık, enerji açığı ve/veya vücut ağırlığının azaltılması ile lipit profilinin iyileşmesini sağlayabilir (Klop, Elte, ve Cabezas, 2013). Aralıklı açlık öncesi ve sonrası dönemle karşılaştırıldığında, HDL-K seviyeleri 1-14 mg/dL arasında artma, LDL-K seviyeleri 1-47 mg/dL, toplam kolesterol seviyeleri 5-88 mg/dL, trigliserit seviyeleri 3-64 arasında azalma göstermektedir (Alexander, 2010).

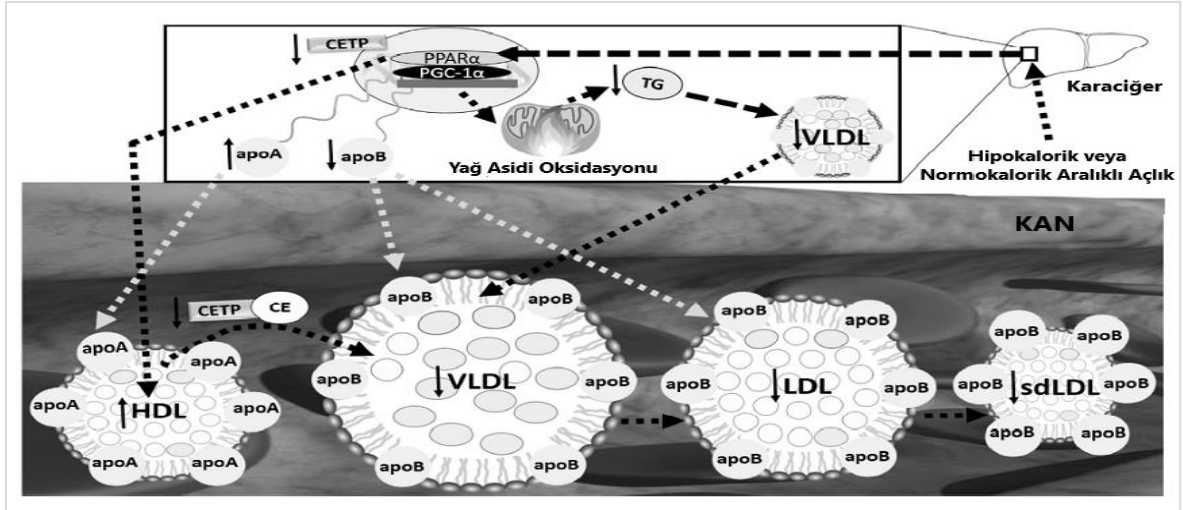
Normokalorik veya hipokalorik aralıklı açlık türleri, yağ asidi oksidasyonunun daha yüksek etkinliği ve apolipoproteinlerin modülasyonu ile lipoprotein düzeylerini iyileştirmektedir. Bu iyileştirme mekanizması şu şekilde açıklanmaktadır. Aralıklı açlık, apolipoprotein A (apo A) ve apolipoprotein B'nin (apo B) hepatik üretimini artırabilmektedir (Hammouda ve diğerleri, 2013). Apolipoprotein A HDL-K'ün bir öncüsü olduğu için apo A üretimi sayesinde, serum HDL-K düzeyi artar. Peroksizom proliferatör aktifleştirici reseptör alfanın (PPAR α) ekspresyonundaki artış, serum HDL-K düzeyindeki artıştan da sorumludur. Apolipoprotein B üretiminin azalması VLDL-K, LDL-K ve sdLDL-K serum seviyelerini azaltmaktadır. Karaciğerde, açlık durumunda PPAR α ve peroksizom proliferatör ile aktifleştirici reseptör-gama koaktivatörü 1- α 'nın (PGC-1 α) daha yüksek ekspresyonu yoluyla yağ asitlerinin oksidasyonu arttırılmaktadır (Wang, 2010). Karaciğerdeki yağ asidi oksidasyonunun artmasıyla, hepatositlerde trigliserit birikimi azalmaktadır. Böylece VLDL-K üretimi azalmaktadır. VLDL-K üretiminin azalmasıyla kan dolaşımındaki VLDL-K ve trigliserit seviyeleri azalmaktadır. Apolipoprotein B; VLDL-K'ü oluşturduğu için serum apo B seviyeleri de azalmaktadır (Klop ve diğerleri, 2013). Azalan bu faktörlerin VLDL-K içermesi nedeniyle LDL-K ve sdLDL-K de azalmaktadır. Bu duruma paralel olarak, apo B; LDL-K'nin yanı sıra sdLDL-K ve VLDL-K'nin de bir parçası olduğu için serum apo B seviyeleri de azalmaktadır (Krauss, 2005). Kolesterol ester transfer proteini (CETP) kolesterol esterlerini HDL-K'den VLDL-K'ye aktarmaktan, HDL-K seviyelerini düşürmekten ve VLDL-K seviyelerini arttırmaktan sorumlu bir proteindir. Aralıklı açlık ayrıca yağ kütlesi kaybı ile ilişkili

olduğunda CETP ekspresyonunu azaltabilmektedir (Ebenbichler ve diğerleri, 2002). Bu nedenle, açlık ile CETP'de görülen azalma HDL-K'yi artıran bir diğer faktör olabilmektedir (Haas ve Staels, 2015).

Açlığın tek başına yağ oksidasyonunu artırmasının yanında açlıkla birlikte egzersiz yapılması da yağ oksidasyonunda önemli bir artış ile ilişkilendirilmiştir. Açlık durumunda yapılan aerobik egzersizin, aynı egzersizin karbonhidrattan zengin besinlerin tüketilmesinden sonra yapılmasına kıyasla, yağ oksidasyonunda yaklaşık 3.08 g artış sağladığı belirlenmiştir (Vieira ve diğerleri, 2016).

Egzersize akut metabolik yanıtların düzenlenmesinde, sadece açlık değil beslenme durumu da önemli bir rol oynamaktadır. Örneğin, egzersiz öncesi ve sırasında karbonhidrat alımı veya alternatif olarak karbonhidrat infüzyonu, kan glukozunun kas kasılmalarını besleyen metabolik substrat havuzuna katkısını uyarmakta ve yağ oksidasyonunu engellemektedir. Öte yandan, yüksek yağlı besinlerle beslenme veya yağ asidi infüzyonu, karbonhidrat kullanımını baskımlarken, yağ oksidasyonu ile enerji üretimini uyarmaktadır. Ancak kasların kas glikojenini kullanma yeteneği bozulduğu için performansı güçlendirmekte yetersiz kalmaktadır (Van Proeyen ve diğerleri, 2011).

Egzersiz yoğunluğunun yağ oksidasyonu üzerindeki etkisi göz önüne alındığında maksimum oksijen tüketimi hesaba katılarak duyarlılık analizleri yapılmıştır. Açlık durumunda gerçekleştirilen düşük ile orta yoğunlukta aerobik egzersiz, tokluk durumuna kıyasla daha yüksek bir yağ oksidasyonuna neden olmaktadır. Öte yandan, orta ve yüksek yoğunluklu aerobik egzersizler sırasında açlık ve tokluk durumları arasında yağ oksidasyonu açısından önemli bir fark bulunamamıştır. Glukoz parametresi için heterojenite faktörleri olan etkenler hesaba katılarak da yağ oksidasyonu için duyarlılık analizleri yapılmıştır. Yapılan bu analizlerle beraber tekrar değerlendirildiğinde daha önce elde edilen sonuç olan yüksek yağ oksidasyonunda bir değişiklik olmadığı görülmüştür (Vieira ve diğerleri, 2016).



Şekil 2.5. Aralıklı açlık ile doğrudan LDL-K ile ilişkili lipoproteinlerin azaltılması ve HDL-K'nin arttırılmasına yönelik muhtemel mekanizmalar. Apo A: Apolipoprotein A, Apo B: Apolipoprotein B, CE: Kolesterol Ester, CETP: Kolesterol Ester Transfer Protein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, PGC-1α: Peroksizom Proliferatör ile Aktive Edilmiş Reseptör-Gama Koaktivatörü 1-α, PPAR: Peroksizom Proliferatör Aktifleştirici Reseptör, sdLDL: Küçük Yoğunluklu LDL, TG: Trigliserit, VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Santos ve Macedo 2018'den adapte edilmiştir.)

2.6.6. Serbest yağ asitleri ve NEFA

Serbest yağ asidi konsantrasyonlarının açlık ve tokluk durumunda ölçüldüğü bazı çalışmalarda açlık durumunda yükseldiği gözlenmiştir (Chen ve diğerleri, 2017; Little ve diğerleri, 2010). Açlığın egzersiz sonrası serbest yağ asidi dolaşımında büyük bir etkisi bulunmaktadır (Aird ve diğerleri, 2018).

Egzersiz sırasında NEFA'nın, plazma seviyesinde artış olduğu belirtilse de (Jeukendrup, 2003) yapılan çalışmalarda aç veya tok durumlarda uygulanan egzersizler arasında NEFA açısından önemli bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (Isacco ve diğerleri, 2012; Little ve diğerleri, 2010).

2.6.7. Yağ depoları ve adipozit boyutu

Hepatik, abdominal ve intramuskular alanlardaki ektopik ve viseral adipozitede azalma enerji kısıtlamasının terapötik bir hedefidir. Yağ hücresi boyutundaki belirgin azalmanın, inflamasyon ve metabolik hastalık riskini azalttığı düşünülmektedir (Goossens, 2008). Açlık durumunda negatif enerji dengesi oluştuğunda karaciğer ve iç organlardaki yağ depoları subkutanöz yağ depolarına göre katekolaminlerin lipolitik etkilerine karşı daha duyarlıdır. Bu nedenle belirgin enerji kısıtlaması görüldüğü durumlarda hızla mobilize olmaktadır (Taylor, 2013). Yüzde ellinin üzerinde belirgin bir enerji kısıtlaması, obezitesi olan kişilerde hepatik yağda hızlı azalmaya neden olmaktadır (Kirk ve diğerleri, 2009).

Açlık veya belirgin enerji kısıtlaması durumunda yağ dokularında görülen mobilizasyonun mekanizması şu şekilde açıklanmaktadır. Adipozitlerin lipolitik ve lipojenik cevapları diyet manipülasyonuna oldukça duyarlıdır. Kısa süreli açlık, adipozit lipoliz ve hormona duyarlı lipaz (HSL) aktivitesini artırmaktadır (Szkudelski ve diğerleri, 2004). Aynı zamanda kısa süreli açlık; HSL ve $\beta 3$ -adrenerjik reseptörü ($\beta 3$ -AR) kodlayan haberci RNA'ların (mRNA'lar) ekspresyonunu da artırmaktadır (Bertile, Criscuolo, Oudart, Le Maho, ve Raclot, 2003). Şiddetli açlık, adipozit lipolitik yanıtlarının azalmasına yol açmaktadır. Ancak paradoksal olarak, özellikle sıçan adipozit zarlarına bağlı β -antagonisti olan [3H] dihidroalprenolol miktarını da arttırmaktadır (Giudicelli, Lacasa, ve Agli, 1982). Çeşitli lipojenik enzimleri kodlayan mRNA'ların ekspresyonu, 7.5 saatlik açlıktan sonra fare adipozitlerinde downregülasyona uğramaktadır. Ancak bu mRNA'ların ekspresyonu açlıktan sonra yeniden beslenildiği dönemde bazal seviyelerinin ötesinde artış göstermektedir (Kim ve diğerleri, 1998).

Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar enerji kısıtlamasının ve aralıklı açlığın; hepatik ve viseral yağ dokuları üzerinde karışık etkileri olduğunu göstermiştir. 1 ay boyunca süren alternatif gün aralıklı açlık ve %75 ve %85 TRF uygulamalarında dişi fareler total vücut ağırlığında ve yağında bir azalma kaydetmezken vücut yağ dağılımında değişiklik gözlenmiştir. Viseral yağlarda %40 oranında bir azalma, subkutanöz yağ depolarında ise %65'lik bir artma gözlenmiştir. Erkek farelerde ise aralıklı açlığın total ve viseral yağ depoları üzerinde bir etkisi saptanamamıştır (Varady ve diğerleri, 2010). Aralıklı açlık ve enerji kısıtlaması insanlar ve hayvan modellerindeki yağ depoları üzerinde değişken etkiler

meydana getirmektedir. Ancak bu konuda yapılmış hayvan çalışmaları ve insan çalışmalarını birbirinden ayıran faktörler bulunmaktadır. Kemirgenler ile insanların sirkadiyen ritimleri farklılık göstermektedir. Sirkadiyen ritim bozukluğu ise karın ve karaciğer yağ birikimine ve olumsuz metabolik etkilere yol açabilmektedir (Kliwer ve diğerleri, 2015). Ayrıca kemirgen çalışmalarında görülenin aksine insan çalışmalarında aşırı kilolu veya obez bireylerde açlığın uygulanmadığı günlerde enerji alımı azalmakta, telafi edici aşırı beslenme davranışı gözlenmemektedir (Harvie ve diğerleri, 2013; Harvie ve diğerleri, 2011; Klempel ve diğerleri, 2010).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde yapılan bir çalışmada obez bireylerde enerji ve karbonhidrat kısıtlamasının 2. gününde hepatik yağ depolarında %29 azalma gözlenmiştir (Kirk ve diğerleri, 2009). Bu azalmalar, HOMA insülin direncinde (HOMA-IR) bildirilen gelişmeleri açıklayabilmektedir (Harvie ve diğerleri, 2013; Harvie ve diğerleri, 2011). Yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetli bireylerde hepatik insülin duyarlılığını normalleştiren yedi günlük %60 ve %70 enerji kısıtlamasından sonra hepatik yağda %30 azalma olduğu gözlenmiştir (Lim ve diğerleri, 2011). Obez olmayan bireylerde görülen serbest yağ asitlerindeki aşırı dalgalanma gece boyunca 12 saat açlıktan sonra hepatik ve intramiyoselüler trigliserit içeriğinde az bir miktar artışla ilişkilendirilmiştir. Obez olmayan postmenopozal kadınlar arasında 24-48 saat aralığındaki tek bir açlık uygulamasının intramiyoselüler trigliseritlerde (%2.4-%3.6) hafif artışlara neden olduğu, ikinci 24 saatlik açlık döneminde ise karaciğer yağına yol açmadığı bulunmuştur (Browning, Baxter, Satapati, ve Burgess, 2012). Ancak erkeklerde açlıktan sonraki ilk 24 saat içinde hepatik yağ (%0.42 - %0.74) düşük düzeyde bir artış gösterirken, intramiyoselüler trigliseritlerin birikmediği gözlenmiştir. Bu kısa süreli çalışmalarda erkeklerde hepatik trigliseritlerde ve kadınlarda hücre içi trigliseritlerde görülen az miktardaki değişikliklerin klinik önemi bilinmemektedir (Browning ve diğerleri, 2012; Moller, Stodkilde-Jorgensen, Jensen, ve Jorgensen, 2008). Bazı çalışmalarda açlık döneminden sonraki beslenme döneminde artmış intramiyoselüler trigliseritler, insülin duyarlılığında azalma ile ilişkilendirilmiştir (Browning ve diğerleri, 2012; Heilbronn, Civitarese, ve diğerleri, 2005). Ancak bir çalışmada ilişkilendirilememiştir (Soeters ve diğerleri, 2007). Her hafta 1-2 gün açlığın uygulanması gece boyu açlıktan sonra görülenlerden üç kat daha büyük serbest yağ asidi dalgalanmalarına yol açabilmektedir. Bu durum aç kalınma süresine bağlı olarak değişebilmektedir. Bu dalgalanmalar iskelet kası insülin direncine yol açabilmektedir. Her hafta tekrarlanan aralıklı açlığın hepatik ve

intramiyoselüler trigliserit depoları ve tüm vücut insülin duyarlılığı üzerindeki etkilerinin daha uzun süreli çalışmalarda ve fazla kilolu veya obez bireyler arasında değerlendirilmesi gerekmektedir (Harvie ve Howell, 2017).

Açlık ve egzersizin adipozit boyutu üzerinde oluşturduğu etkinin incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Bir çalışmada genel enerji kısıtlaması olmamasına rağmen %50 TRF uygulanan farelerde subkutanöz ve visceral yağ boyutlarında bir azalma gözlenmiştir (Varady, Roohk, Loe, McEvoy-Hein, ve Hellerstein, 2007). Ancak yapılan bir çalışmada ise ad libitum beslenen hayvanlara göre aralıklı açlığın; enerji alımını ve vücut ağırlığını azalttığı ancak visceral yağ ve yağ hücresi büyüklüğünü arttırdığı belirlenmiştir (Dorighello ve diğerleri, 2014). Açlık ve egzersizin birlikte incelendiği bir çalışmada tek başına açlık uygulanan veya açlıkla birlikte egzersiz uygulanan ratlarda her iki uygulamada da 50 μ m'den küçük adipozitlerin boyut dağılımının değişmediği gözlenmiştir. Bununla birlikte, 50 μ m'den büyük adipozitler için, her iki uygulamanın da adipozitlerin boyut dağılımında önemli bir değişikliğe neden olduğu bulunmuştur. Herhangi bir uygulama yapılmayan kontrol grubundaki ratlarda adipozitlerin ortalama çapı, diğer gruplarda gözlenenden daha büyüktür. Açlık adipozitlerin ortalama çapını düşürürken, 1 veya 2 günlük yeniden beslenme adipozit boyutunda tekrar yükselmeye neden olmuştur. Dikkate değer bir şekilde yeniden beslemeden önce veya sonra yapılan egzersiz, adipozit büyüklüğünün yeniden beslemeyle uyarılmasını önlemiştir. Açlık uygulandıktan sonra gözlenene benzer bir hücre boyutunun korunmasını sağlamıştır (Sakurai ve diğerleri, 2007). Yapılan başka bir çalışmada da açlık sonrası yeniden beslenmeden önce ve sonra uygulanacak bir egzersizin, açlıktan sonra hücre boyutunda yeniden beslenmeye bağlı gelişen artışları önleyebileceği gösterilmiştir (Griffiths ve diğerleri, 1995).

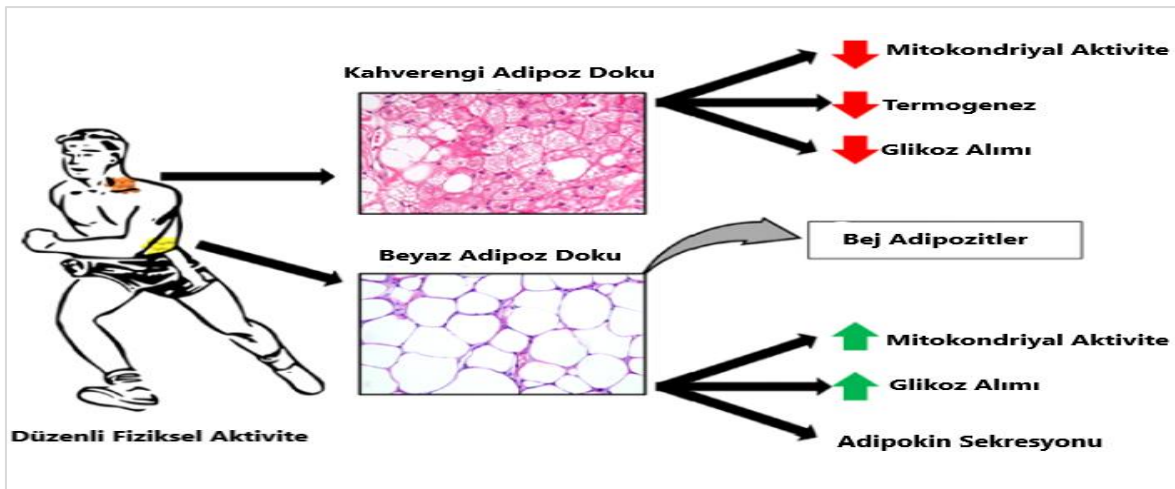
2.6.8. Adipozit türünde değişim

Metabolik olarak aktif kahverengi adipoz doku (BAT); adaptif termogenez yoluyla enerji homeostazisinin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Kahverengi adipoz dokunun diyetle oluşan obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabetin önlenmesinde de görevleri bulunmaktadır. İnsanlarda aktif BAT varlığı gösterilmiştir. Farelerde BAT'ın genetik olarak yok edilmesiyle ortaya çıkan duruma obezite eşlik ederken, BAT sayısının arttırılması insülin direncinin ve obezitenin azalmasını sağlamıştır (Nedergaard ve Cannon, 2010).

Yağ dokusundaki kahverengi fenotipin gelişimi ve sürdürülmesinde sempatik sinir sistemindeki noradrenerjik post-ganglionik nöronlar görevlidir. Ancak noradrenerjik lifler beyaz adipoz doku (WAT) ile ilişkili değildir (De Matteis, Ricquier, ve Cinti, 1998) Egzersiz süresi boyunca büyük bir sempatik sinir sistemi aktivitesi gözlenir. Ağırlık kaybında da sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış gözlenmektedir (Christensen ve Galbo, 1983).

Aralıklı açlık, BAT'ın oluşturduğu termojenezi aktive etmektedir. Ayrıca WAT'ın esmerleşmesini sağlayarak enerji harcamasını artırmakta ve vücut ağırlığını azaltmaktadır (Moraes ve diğerleri, 2017).

Benzer mekanizma egzersizin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Yakın zamanda bej adipozitler olarak tanımlanmış yağ dokusu türü belirlenmiştir. Bu tanımlama; enerji depolayan beyaz adipozit fenotipinden termojenik yağ asidi oksitleyici bej adipozitlere geçişi ifade eder. Bu süreç egzersiz sırasında salınan miyokinler tarafından düzenlenir (Mika, Macaluso, Barone, Di Felice, ve Sledzinski, 2019). Bu mekanizma şu şekilde açıklanmaktadır. Adipozit termojenik aktivasyonunun etkinliği, dokudaki termogenin miktarı ile ilgilidir. Bu protein ATP üretimini artırmakta ve termojenezi teşvik etmektedir. Ayrıca, PPAR γ deasetilasyonunun WAT'ın esmerleşmesini destekleyebileceği, BAT hipertrofisini artırabileceği ve bu dokulardaki termojenezi düzenleyebileceği gösterilmiştir (Qiang ve diğerleri, 2012).



Şekil 2.6. Beyaz adipoz doku (WAT), kahverengi adipoz doku (BAT) ve bej adipozitlerde egzersize bağlı adaptasyonlar. (Mika ve ark. 2019'dan adapte edilmiştir.)

2.6.9. Oksidatif stres

Fizyolojik koşullarda, reaktif oksijen türleri ile antioksidanlar arasında bir denge bulunmaktadır. Bu dengenin reaktif oksijen türleri lehine bozulması oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır (Sies ve Cadenas, 1985). Oksidatif stres durumunun göstergesi olan çeşitli biyobelirteçler bulunmaktadır. Bunlardan bazıları total antioksidan seviyesi (TAS), total oksidan seviyesi (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI)'dir.

Antioksidanlar hücre plazmasında karşılıklı etkileşim içindedirler. Birbirleri ile sinerjist etki göstermektedirler. Bu etkiden dolayı bir antioksidan türündeki azalma diğer antioksidanların artırılması ile giderilebilmektedir. Bu nedenle dokularda antioksidan durum belirlenirken antioksidanların teker teker ölçülmesi yerine TAS daha fazla önem kazanmaktadır (Erel, 2004). Benzer şekilde reaktif oksijen türleri de teker teker ölçülebilmektedir. Ancak bu ölçümler uzun zaman almakta ve yüksek maliyet gerektirmektedir. Toplam oksidanların durumu, TOS ölçülerek belirlenebilmektedir (Erel, 2005). Oksidatif stres indeksi (OSI) ise TOS'un TAS'a bölünmesi ile saptanır (Kosecik, Erel, Sevinc, ve Selek, 2005).

Bazı proteinler de oksidatif stres durumunun göstergesi olabilmektedir. Bu proteinler içerisinde yüksek yoğunluklu lipoproteinle ilişkili paraoksonaz 1 (PON1) ve arilesteraz (ARES) da bulunmaktadır. Paraoksonaz 1, endotelyumu oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein pro-oksidan aktivitesinden korumaktadır. Bu nedenle, PON1, organizmaların kendilerini oksidatif stresin potansiyel hasarından korumak zorunda oldukları antioksidan savunma sistemlerinden biri olarak kabul edilebilmektedir (Thomàs-Moyà ve diğerleri, 2007). Paraoksonaz 1'in LDL-K kolesterolün oksidasyonunu geciktirdiği ve lipid peroksitlerin oluşumunu engellediği bilinmektedir (Kahveci ve diğerleri, 2015). Paraoksonaz 1, diyetle ilişkin etmenlere duyarlıdır. Örneğin; antioksidan takviyesi serum PON1 aktivitesini artırırken, aterojenik bir diyet tüketimi PON1 aktivitesini azaltmaktadır. Enerji kısıtlaması serum PON1 aktivitelerinde bir azalmaya neden olmaktadır (Thomàs-Moyà ve diğerleri, 2007).

Paraoksonaz 1 ve ARES, esteraz grubundaki 2 enzimdir. Aktif merkezleri benzer olup aynı gen tarafından kodlanmaktadır. Paraoksonaz 1 polimorfik değişim göstermektedir. Ancak ARES enziminin böyle bir özelliği bulunmamaktadır. Arilesteraz; PON1'deki

değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (Türkoğlu, Bulmuş, Parmaksız, Özkan ve Gürsu, 2008). Arilesteraz enzimi de PON1'e benzer şekilde HDL-K'yi oksidasyondan koruma yeteneğine sahiptir. Ayrıca antiaterojenik, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri de bulunmaktadır (Acay ve diğerleri, 2013). Artmış oksidatif stres altındaki hastalarda serum PON1 ve ARES aktiviteleri azalmaktadır (Kahveci ve diğerleri, 2015).

Açlık veya enerji kısıtlamasının bireylerin oksidatif stres durumuna yönelik etkileri incelendiğinde her iki uygulamanın da biyoenerjetik ve redoks üzerinde olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir. Yaşlanmayla birlikte sıklıkla artmış oksidatif doku hasarı ve mitokondriyal aktivite kaybı gözlenmektedir. Hem açlık hem de enerji kısıtlaması oksidatif hasarı azaltarak daha sağlıklı beyin yaşlanması ile ilişkilendirilmiştir (Fontana ve Klein, 2007). Alternatif gün açlık diyeti uygulayan astım hastalarında serum oksidatif hasar ve inflamasyon belirteçleri ile klinik semptomlar 2-4 haftalık bir sürede azalmıştır (Johnson ve diğerleri, 2007). Yaşlı hayvanlarda aralıklı açlık, bazı antioksidan enzimlerin kaybını kısmen düzeltmekte ve zamanla biriken 8-hidroksideoksiguanozin DNA eklentilerini azaltmaktadır (Chausse ve diğerleri, 2015). Ancak yapılan bir çalışmada enerji kısıtlaması redoks durumunu iyileştirirken, aralıklı açlığın bu yönde bir etki göstermediği hatta uzun dönem aralıklı açlıkta oksidanların büyük oranda artmış doku salımı ile sonuçlandığı belirtilmiştir. Dolayısıyla enerji kısıtlanan durumların redoks durumu üzerindeki etkilerinde uzun vadede önemli ölçüde fark olduğu gözlenmiştir (Cerqueira ve diğerleri, 2011).

Egzersiz ve oksidatif stres ilişkisi incelendiğinde ise uzun süreli dayanıklılık egzersizinin veya kısa süreli, yüksek yoğunluklu egzersizin, insanlarda ve hayvanlarda hem kanda hem de iskelet kasında oksidatif stres biyobelirteçlerini artırdığı bilinmektedir (Powers, Radak, ve Ji, 2016). Serbest radikal üretimi, dokularda kan akımı veya oksijen kullanımının bir sonucu olarak meydana gelmektedir. Birey egzersiz yaptığında dokularda oksijen kullanımı da artmaktadır. Süperoksit radikalının oluşumu mitokondriyal solunum zincirinde gerçekleşir. Bu oluşum esnasında ubikinon-sitokrom b basamağı ve NADH dehidrogenaz görev almaktadır. Egzersiz; mitokondri elektron transport zincirinde ubikinonların oksidasyonunu artırarak daha fazla süperoksit radikalının üretimine neden olmaktadır. Egzersiz sonrasında kas dokusunda malondialdehit düzeylerinde görülen artış

da oksidatif strese yol açan lipid peroksidasyonunun arttığının göstergesidir (Gönenç, 1997).

Sonuç olarak; egzersizin oksidatif stresi artırdığı düşünülmektedir. Aralıklı açlık ve oksidatif stres ilişkisine yönelik çalışmaların sonuçlarının farklılık göstermesi kesin bir yargıya varmayı zorlaştırmaktadır.

2.6.10. Nöronlardaki adaptif stres yanıtları

Açlık durumu ve egzersiz sırasında, beyindeki birçok nöronal devre, tokluk ve dinlenme durumunda olduğundan daha fazla elektriksel ve sinaptik aktivite gösterir. Hem açlık durumunda hem de egzersiz esnasında beyindeki nöron ağlarının, özellikle temporal ve frontal loblardaki nöronların kuvvetli aktivasyonu gözlenirken, aynı nöronal devrelerin hareketsiz ve aşırı beslenen bireylerde nispeten devre dışı bırakıldığı görülmektedir (Voss ve diğerleri, 2010).

Egzersiz sırasında aktif nöronlar; kas hücrelerinde olduğu gibi, Na^+ ve Ca^{+2} akışının ve ATP'nin transmembran iyon gradyanlarını düzeltmesi için artan talebin bir sonucu olarak önemli miktarda enerjetik ve oksidatif stres yaşamaktadırlar. Kalsiyum (Ca^{+2}), mitokondriyal süperoksit üretimini artırarak ve nitrik oksit üretmek için nitrik oksit sentazını aktive ederek oksidatif stresi artırmaktadır. Bununla birlikte, Ca^{+2} ; spesifik bağlayıcı proteinlerle etkileşime girmektedir. Sonrasında ise sinapsların güçlendirilmesi için hücresel stres direncinde görevli bazı kinazları aktive etmektedir. Bu transkripsiyon faktörlerinden bir veya daha fazlasının gen hedefleri arasında BDNF ve fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF2) bulunur (Stranahan ve Mattson, 2012). Üç ay boyunca dayanıklılık antrenmanı uygulayan bireyleri sedanter kontrol bireylerle karşılaştıran bir çalışmada, hem arteriyel beslenmeden hem de venöz dönüşten alınan beyin kan örneklerinde BDNF seviyeleri ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar, dayanıklılık antrenmanı uygulayan insan beyninden BDNF salınımını arttırdığını göstermiştir (Seifert ve diğerleri, 2009).

Aralıklı açlık da egzersize benzer şekilde hipokampus, serebral korteks ve striatumda BDNF ve FGF2 üretimini uyarır (Stranahan ve Mattson, 2012). Egzersiz ve aralıklı açlık; BDNF üretimini artırarak beyni istenmeyen strese karşı tamponlayabilmektedir (Seifert ve diğerleri, 2009).

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada 30 adet yetişkin (70-90 günlük) erkek Sprague Dawley rat kullanılmıştır. Çalışma, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından **19.07.2018** tarihinde **376** kayıt numaralı araştırma projesi olarak onaylanmıştır (EK 1). Çalışmanın tüm aşamalarında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu esaslarına uygun çalışılmıştır. Araştırmanın bütçesi Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi'nden karşılanmıştır (Proje Kod No: 47/2019-06).

3.1. Araştırma Planı, Yeri ve Süresi

Araştırma 2 aşamalı olarak planlanmış ve uygulanmıştır. Birinci aşama hazırlık aşaması olup bu aşamada 1 grup hariç diğer tüm gruplardaki ratlarda 8 hafta süresince obezite oluşturulmuştur. İkinci aşama ise müdahale aşamasıdır. Dokuzuncu haftadan itibaren 8 hafta boyunca deney gruplarına aralıklı açlık ve/veya yüzme egzersizi uygulanmıştır. Adaptasyon süreleri (3 gün ve 4 gün süren 2 ayrı adaptasyon süresi) de dahil edildiğinde çalışma toplam 17 hafta sürmüştür. Araştırmaya dahil edilen ratların bakımları, diyet ve yüzme egzersizi müdahaleleri ile anestezi ve ötenazi altında kan ve doku örnekleri alma işlemleri Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Merkezinde yürütülmüştür. Elde edilen kan örneklerinin saklanması ve alınan yağ dokusunun tespit ile takip işlemleri Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araç ve Gereçler

Çalışmada Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Merkezi ile Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarları'nda bulunan Gazi Üniversitesi BAP biriminden sağlanan destekle alınan cihazların ve laboratuvar malzemelerinin listesine EK 2'de yer verilmiştir.

3.3. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden sağlanan 30 adet yetişkin (70-90 günlük) erkek Sprague Dawley rat araştırmacı tarafından teslim alındıktan sonra 0.1 grama duyarlı hassas terazi ile vücut ağırlıkları ve ince esnemeyen mezür ile boy uzunlukları ölçülerek kafeslerine yerleştirilmiştir. Çalışma süresince Her grup aynı kafes içinde tutulmak üzere kafesler 6 adet rattan oluşacak şekilde Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesindeki prosedür odalarında $24\pm1^{\circ}\text{C}$ ortam sıcaklığında, %50-55 nem ortamında ve 12 saat karanlık 12 saat aydınlık olan bir sirkadiyen ritimde tutulmuşlardır. On yedi haftalık çalışma süresince ratların bakımları, diyet ve yüzme egzersizi müdahaleleri araştırmacı tarafından yürütülmüştür. Ratların ilk ölçümü alındıktan sonra başlangıçtaki 3 gün yüksek yağlı yeme adaptasyonun sağlanması amacıyla ilk gün dörtte biri yüksek yağlı yem ile standart pelet belli oranlarda karıştırılarak ve karışımdaki yüksek yağlı yem oranı zamanla artırılarak verilmiştir. Bu dönemde ilk gün %25 yüksek yağlı yem, %75 standart pelet, 2. gün %50 yüksek yağlı yem, %50 standart pelet, 3. gün ise %75 yüksek yağlı yem, %25 standart pelet verilmiştir. Tamamen yüksek yağlı yemle beslenmeye başlayınca obezite oluşturma sürecine geçilmiştir. Ratlarda obezite oluşturulduktan sonra 4 gün standart pelete uyum sağlamak amacıyla standart pelet ile yüksek yağlı yem belli oranlarda karıştırılarak verilmiş ve karışımdaki standart pelet oranı zamanla artırılarak adaptasyon dönemi uygulanmıştır. Bu dönemde ise ilk gün %20 yüksek yağlı yem, %80 standart pelet, 2. gün %40 yüksek yağlı yem, %60 standart pelet, 3. gün ise %60 yüksek yağlı yem, %40 standart pelet, 4. gün %80 yüksek yağlı yem, %20 standart pelet verilmiştir. Yüzme egzersizi ve/veya aralıklı açlığın uygulandığı dönemde ise ratlar tamamen standart peletle beslenmiştir.

3.3.1. Deney hayvanlarının yem bileşimleri

Deney süresince ratlar için kullanılan Amerikan Beslenme Enstitüsü'nün Kemirgen Diyetleri Standardı kapsamında AIN-93M formülasyonlu standart pelet yem içeriği EK 3'de verilmiştir. Deney protokolünde obezite oluşturmak için kullanılan enerjinin %45'i yağlardan sağlanan yemin bileşenleri EK 4'de verilmiştir (Resim 3.1).



Standart pelet yem



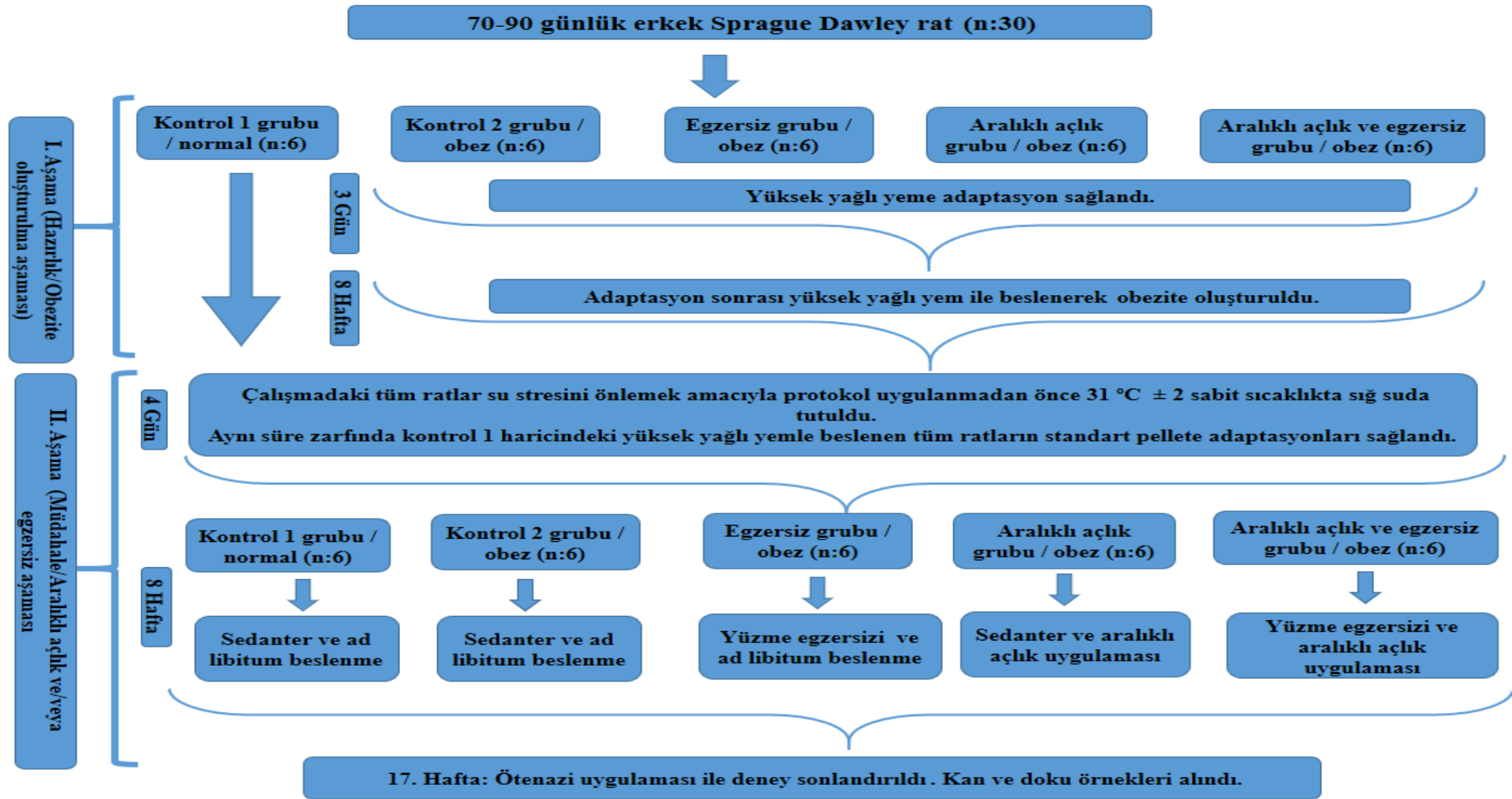
%45 yağlı yem

Resim 3.1. Ratlar için kullanılan standart pelet yem ve obezite oluşturmak için kullanılan %45 yağlı yem

3.3.2. Deney hayvanlarının gruplandırılması ve deney protokolü

Ratlar, rastgele seçilerek 6'şar hayvandan oluşan 5 ayrı grup oluşturulmuştur. Çalışma süresince izlenen yol Şekil 3.1'de gösterilmiştir.

1. Kontrol 1 grubu (K1) (n=6): Sedanter ve ad libitum beslenen normal vücut ağırlığındaki ratlardan oluşan grup.
2. Kontrol 2 grubu (K2) (n=6): Sedanter ve ad libitum beslenen obez ratlardan oluşan grup.
3. Egzersiz grubu (E) (n=6): Yüzme egzersizi yapan ve ad libitum beslenen obez ratlardan oluşan grup.
4. Aralıklı açlık grubu (AA) (n=6): Sedanter ve aralıklı açlık uygulanan obez ratlardan oluşan grup.
5. Aralıklı açlık + egzersiz grubu (AAE) (n=6): Yüzme egzersizi yapan ve aralıklı açlık uygulanan obez ratlardan oluşan grup.



Şekil 3.1. Çalışma süreçleri

3.3.3. Ratlarda diyetle indüklenen obezite oluşturulması

Yüksek yağlı beslemeye geçilmeden önce 3 günlük bir adaptasyon süreci uygulanmıştır. İçeriği EK 3’de verilen standart rat pelet yem ile beslenen K1 grubu hariç, diğer gruplar da 8 hafta boyunca yem içeriği EK 4’de verilen yüksek yağlı diyet ile beslenerek diyetle indüklenen obezite oluşturulmuştur. Yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda obezite oluşturulduktan sonra egzersiz aşamasına geçmeden önce 4 gün boyunca standart pelete adaptasyon sağlanmıştır.

Obezite oluşumu Lee indeksi (Bernardis ve Patterson, 1968) ve beden kütle indeksi (BKİ) değerleri (Novelli ve diğerleri, 2007) hesaplanarak tespit edilmiştir.

3.3.4. Aralıklı açlık protokolü

Aralıklı açlık protokolü 8 hafta boyunca 12 saat aydınlık ve 6 saat karanlık evre içinde toplamda 18 saat süre ile uygulanmıştır. Ad libitum dönem ise egzersizden hemen sonra karanlık evrede aydınlık evre başlayana kadar 6 saat süre ile uygulanmıştır (Moraes ve diğerleri, 2017). (Resim 3.2). Ratlar nokturnal (gece aktif) canlılar oldukları için ad libitum beslenme dönemi karanlık evre içerisinde olacak şekilde planlanmıştır.



Resim 3.2. Ratlara aralıklı açlık protokolünün uygulanması

3.3.5. Günlük yem/su tüketimlerinin hesaplanması

Ratlarda 8 haftalık diyetle indüklenen obezite oluşturulması aşamasında karanlık evre boyunca tüketilen yem miktarları her gün aydınlık evrenin başladığı zaman diliminde tespit edilmiştir.

Obezite oluşturulduktan sonra 8 haftalık müdahale aşamasında ise her gün yem kısıtlamasının başladığı ve aydınlık evrenin başladığı zaman diliminde grupların tükettikleri yem ve su miktarları belirlenmiştir.

3.3.6. Yüzme egzersizi protokolü

Protokol uygulanmadan önce 4 gün boyunca tüm ratlar, egzersiz yapacaklar için adaptasyon alıştırmaları yapılması, egzersiz yapmayacaklar için egzersiz yapanlarda oluşacak su stresinden kaynaklanan olumsuzlukları standardize etmek amacıyla $31\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$ sabit sıcaklıkta sığ suda tutulmuştur. Yüzme egzersizi 8 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere 60 cm derinliğinde $31\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$ sabit sıcaklıkta karanlık evrede saat 12-14 arası 40 dakika boyunca uygulanmıştır (Moraes ve diğerleri, 2017) (Resim 3.3). Uygulanan egzersiz; aerobik, orta şiddetli bir dayanıklılık egzersizidir. Açlık durumunda yapılan egzersiz esnasında enerji ihtiyacını karşılamada depo yağlar daha fazla kullanıldığı için yüzme egzersizi açlık döneminde uygulanmıştır. Açlığın ve egzersizin hayvanlar üzerindeki zorlayıcı etkisini azaltmak için egzersizin bitiminde de ad libitum beslenme dönemine geçilmiştir. Aralıklı açlığın ve hemen devamında yüzme egzersizinin ratların aktif dönemi olan karanlık evrede uygulanabilmesi için ratların aydınlık ve karanlık evreleri yer değiştirmiştir. Ratların bakımının yapıldığı odanın ışıkları gündüz 06:00'da otomatik olarak kapatılarak karanlık evre başlatılmış, akşam 18.00'da otomatik olarak açılarak aydınlık evrenin başlaması sağlanmıştır (Moraes ve diğerleri, 2017).

Yüzme egzersizi sırasında ratların birbiri üzerine çıkmaları araştırmacı tarafından metal bir çubuk yardımıyla önlenmiş ve yüzmeye devam etmeleri sağlanmıştır. Araştırmacı hipotermiye girilmesini önlemek için hayvanları yüzme egzersizi bittikten sonra bir havlu ile kurulamış, ardından saç kurutma makinesi ile tüylerini kuruttuktan sonra kafeslerine yerleştirmiştir.



Resim 3.3. Ratlara yüzme egzersizi protokolünün uygulanması

3.3.7. Antropometrik ölçümler

Vücut ağırlıkları ve boy uzunluklarının ölçümü

Antropometrik ölçümler, diyetle indüklenen obezite oluşturulması süresince ve obezite oluşuktan sonra her hafta aynı günün aydınlık evresinin başlangıcında gerçekleştirilmiştir. Hayvanların vücut ağırlıkları hassas terazi ile tartılmıştır. Burun-anüs arasındaki mesafe boy uzunluğu olarak ince esnemeyen mezür ile ölçülmüş ve kaydedilmiştir (Novelli ve diğerleri, 2007).

Obezitenin belirlenmesinde kullanılan BKİ değeri hesaplanırken aşağıda yer alan formülden yararlanılmıştır.

$$BKİ = \text{vücut ağırlığı (g)} / \text{boy uzunluğu}^2 (\text{cm}^2)$$

BKİ = 0.45-0.68 g/cm² normal aralık olarak belirlenmiş, BKİ > 0.68 g/cm² obez olarak değerlendirilmiştir (Novelli ve diğerleri, 2007).

Obezitenin belirlenmesinde kullanılan bir diğer parametre olan Lee indeksi ise aşağıda yer alan formül ile hesaplanmıştır.

$$\text{Lee indeksi} = [(\text{vücut ağırlığı}^{1/3} (\text{g}) / \text{burun-anüs uzunluğu (cm)})] \times 10$$

Lee indeksi 0,3 g/cm'den büyük olanların obez olduğu belirlenmiştir (Bernardis ve Patterson, 1968).

3.3.8. Deneyin sonlandırılması, doku ve kan örneklerinin alınması

Deney süresi sonunda ratların antropometrik ölçümleri tekrar alınmıştır. Ratlar ötenaziden önce gece boyunca aç bırakılmıştır. İntraperitoneal olarak pentobarbital sodyum (50 mg/kg) enjeksiyonu ile anestezi edilen ratların kalplerinden tüplere kan alınmıştır. Kan alındıktan sonra servikal dislokasyon ile ötenazi uygulanmıştır (Resim 3.4). Ötenazi sonrası açılan hayvanların epididimal ve retroperitoneal bölgelerinden yağ dokuları alınmış ve rutin doku tespiti ile takip işlemleri uygulanmıştır. Alınan kanlar ise 3000 rpm’de 10 dk santrifüj edilerek serumlar elde edilmiş ve analiz aşamasına kadar -20 °C’de saklanmıştır.



Resim 3.4. Ratlardan kan ve doku örneklerinin alınması

3.4. Biyokimyasal Yöntemler

3.4.1. Açlık kan şekerinin ölçülmesi

İkinci aşamanın sonunda; gece boyunca aç bırakılan ratların kuyruğundan anestezi öncesi alınan kan örneklerinde açlık kan glukoz değerleri glikometre (ACCU-CHEK, Roche) ile mg/dL cinsinden ölçülmüştür (Real-Hohn ve diğerleri, 2018) (Resim 3.5).



Resim 3.5. Ratların açlık kan şekerinin ölçülmesi

3.4.2. Biyokimyasal parametrelerin analiz edilmesi

Total antioksidan durumu (TAS) analizi

Total antioksidan durumu analizi deney süreci sonunda alınan kanlarda Beckman Coulter AU680 otoanalizöründe, Erel tarafından geliştirilen ticari kitler (Relassay, Turkey) kullanılarak yapılmıştır. Bu yöntemde; Fe^{+2} -o-dianisidin kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini meydana getirmektedir. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidin molekülüyle reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidil radikallerini oluşturmaktadır. Dianisidil radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadır. Kalibratör olarak bir E vitamini analogu olan trolox kullanılmıştır. Otoanalizörde spektrofotometrik olarak ölçümü yapılarak sonuç elde edilmiştir. Total antioksidan durumu seviyeleri $\mu\text{mol trolox eşdeğeri/L}$ olarak ifade edilmiştir (Erel, 2004).

Total oksidan durumu (TOS) analizi

Deney süreci sonunda alınan kanlarda TOS analizi Beckman Coulter AU680 otoanalizöründe, Erel tarafından geliştirilen ticari kitler (Rel Assay Diagnostic, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak yapılmıştır. Bu yöntemde örnekte bulunan oksidanlar, ferröz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyonla oksitlemekte ve ortamında bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir kompleks oluşturmaktadır. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin

şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Çalışma hidrojen peroksit (H_2O_2) ile kalibre edilip sonuçlar $\mu\text{mol } H_2O_2$ eşdeğeri/L olarak ifade edilmiştir (Erel, 2005).

Oksidatif stres indeksi (OSI) hesaplanması

Oksidatif stresin belirteci olarak kabul edilen oksidatif stres indeksi TOS'un TAS'a oranlanması ile hesaplanmaktadır. Oksidatif stres indeksi hesaplanırken TAS mmol Trolox Eq./L değeri $\mu\text{mol Trolox Eq./L}$ değerine dönüştürülür. Daha sonra aşağıdaki formül ile hesaplanır (Yumru ve diğerleri, 2009).

$$\text{OSI (arbitrary unit)} = \text{TOS } (\mu\text{mol } H_2O_2 \text{ equivalent/L}) / \text{TAS } (\mu\text{mol Trolox equivalent/L}).$$

Oksidatif stres indeksi, oksidatif stres ve antioksidan değerlerindeki farklılıkları vurgulamak için kullanılmaktadır. Özellikle oksidatif stresin artmasına ve antioksidanların azalmasına neden olduğu bilinen patolojiler için, OSI değeri daha fazla yükselmektedir (Buico, Cassino, Ravera, Betta ve diğerleri, 2009).

Paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin analizi

Paraoksonaz (PON1) ve arilesteraz (ARES) aktiviteleri Beckman Coulter AU680 otoanalizöründe, Erel tarafından geliştirilen ticari kitler (Rel Assay Diagnostic, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak yapılmıştır. Bu metotta, paraokson hidroliz (diethylp-nitrofenilfosfat) oranı, 37 °C'de 412 nm dalga boyunda absorpsiyon artışı izlenerek ölçülmektedir. Üretilen p-nitrofenol miktarı, pH 8.5'da $18290 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ olan molar absorpsiyon katsayısı ile hesaplanmıştır.

Arilesteraz aktivitesini ölçmek için bir substrat olarak fenil asetat kullanılmıştır. Reaksiyon sonucu oluşan fenol, $1310 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ mol molar soğurma katsayısından yararlanılarak hesaplanmıştır. Bir ünite arilesteraz aktivitesi, 1 μmol üretilen fenol/dakika denklemi ile yukarıdaki şartlar altında hesaplanmıştır. Serum PON1 ve arilesteraz düzeyleri U/L ve kU/L olarak ifade edilmiştir (Suchocka, Swatowska, Pachecka ve Suchocka, 2006).

Trigliserit, toplam kolesterol, HDL-K ve LDL-K kolesterol analizleri

Deney sonunda alınan serum örneklerinde trigliserit, toplam kolesterol, HDL-K ve LDL-K analizleri enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak Beckman Coulter AU680 otoanalizöründe gerçekleştirilmiştir (Sakamoto, Tabata, Shirasaki, Inagaki ve diğerleri, 1987).

İnsülin analizi

Örneklerdeki insülin analizi sandviç-ELISA kiti kullanılarak yapılmıştır. Bu kit içinde sağlanan mikro ELISA plakası, Rat Insulin'e özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Standartlar ve örnekler mikro ELISA plaka kuyucuklarına ilave edilmiş ve spesifik antikor ile birleştirilmiştir. Daha sonra Sıçan İnsülini ve Avidin Horseradish Peroksidaz (HRP) konjüгатına özgü biyotinlenmiş tespit antikor, kuyucuklara art arda ilave edilmiş ve inkübe edilmiştir. Serbest bileşenlerin uzaklaşması için yıkama işlemi yapılmıştır. Sonrasında substrat çözeltisi her bir kuyucuğa ilave edilmiştir. Yalnızca sıçan insülini içeren kuyucuklarda mavi renk gözlenmiştir. Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma çözeltisi ilave edilerek sonlandırılmış ve renk sararmıştır. Optik yoğunluk (OD) 450 nm $\pm$ 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Numunelerin OD'sini standart eğri ile karşılaştırarak numunelerdeki Sıçan insülin konsantrasyonu hesaplanmıştır (Kekow, Ulrichs, Müller-Ruchholtz ve Gross, 1988).

3.5. Histometrik Yöntem

3.5.1. Yağ dokusu örneklerinin histometrik incelenmesi

Her hayvandan alınan yağ dokuları %10 Nötral Buffer Tampon solüsyonunda 24 saat tespit edilmiş ve normal doku takip işlemi sonrasında praplasta gömülmüştür. Elde edilen doku bloklarından 5 μ m aralıklarla seri kesitler alınmıştır. Elde edilen slaytlar hematoksilin-eozin boyası ile boyanmıştır (Bae ve diğerleri, 2017). Gruplar arasında adipozit hücre boyutunu karşılaştırmak için, kesitler araştırma mikroskobu (BX51 / Olympus) 20X büyütmede incelenmiş ve kamera (DP74 / Olympus) ile görüntülenmiştir. Elde edilen kesit görüntülerinde adipozit çapını belirleme ve belirlenen alanda adipozit hücre sayılarını sayma işlemi standart görüntü analiz programı (CellSens / Olympus) kullanılarak yapılmıştır (Takanabe ve diğerleri, 2008).

3.5.2. Kesitsel adipozit boyutu ve adipozit sayısının belirlenmesi

Parafine gömülmüş retroperitoneal yağ dokusu bloklarından mikrotom yardımıyla 5 µm kalınlıkta kesitler alınmıştır. Deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemleri sonrasında kesitler hematoxilen-eozin ile boyanmıştır. Hayvan başına 25 farklı hücre araştırma mikroskobu (BX51 / Olympus) kullanılarak x20 büyütmede analiz yapılmıştır. Hayvan başına 25 farklı hücre olmak üzere toplamda her grup için 150 hücrede adipozit kesit alanı, görüntüleme sistemi (DP74 / Olympus) ve standart görüntü analiz programı (CellSens / Olympus) kullanılarak manuel olarak ölçülmüştür. Adipozit hücre sayıları ise, 5000 µm² cinsinden elde edilen alanda sayılmıştır. Tüm histolojik ölçümler, doku kaynağını bilmeyen, çalışmaya kör olan deneyimli tek bir gözlemci tarafından değerlendirilmiştir (Ibáñez ve diğerleri, 2018).

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 24) paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında “Tekrarlı Ölçümler ANOVA” test (F-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Üç veya daha fazla grup için önemli fark çıkan değişkenlerin ikili karşılaştırmaları için varyansların homojenliği dikkate alınarak Tukey testi uygulanmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Üç veya daha fazla grup için önemli fark çıkan değişkenlerin ikili karşılaştırmaları için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

Normal dağılıma sahip olan iki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson” korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan iki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır. İstatistiksel önemlilik düzeyi p değeri $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

3.7. Çalışmada Karşılaşılan Zorluklar

Bu çalışma sürecinde aralıklı açlık ve/veya egzersizin uygulandığı dönemin 3. haftasında tek başına yüzme egzersizinin uygulandığı grupta (E grubu) bir adet rat sebebi bilinmeyen bir nedenle hayatını kaybetmiştir. Dolayısıyla çalışmanın başlangıcında 5 grubun hepsinde 6'sar rat bulunmakta iken çalışmanın başladığı tarihten itibaren 12. haftanın bitiminde yani müdahale aşamasının 3. haftasından sonra E grubunda 5 adet rat kalmıştır.

Çalışmanın müdahale aşamasının başlangıcında hayvan kaybı riski nedeniyle serum değerleri incelenemediği için grup içi değişimler değerlendirilememiştir.

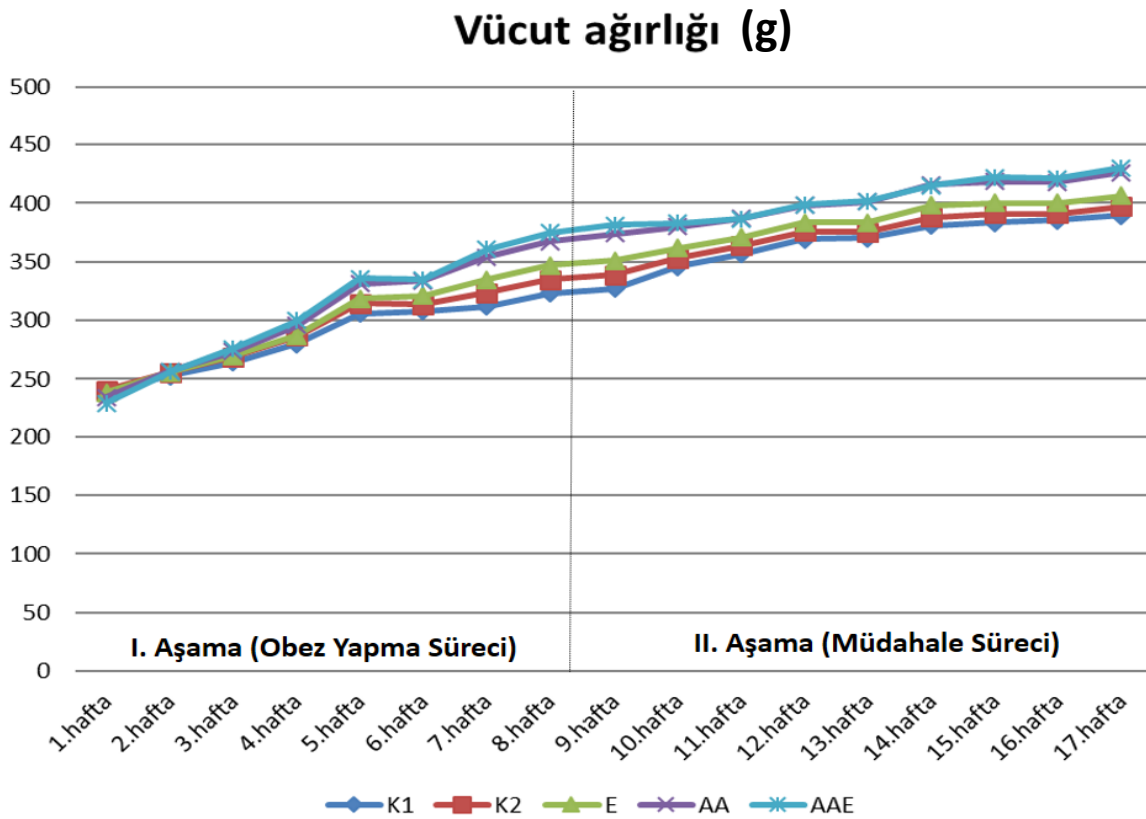
4. BULGULAR

4.1. Ratlarda I. Aşama Boyunca Gözlenen Vücut Ağırlığı Değişimine Ait Bulgular

Grupların çalışma süresince ortalama vücut ağırlığı değişimleri Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

Şekil 4.1. incelendiğinde çalışmanın 6. haftasında tüm gruplarda nedeni bilinmeyen bir düşüş yaşansa da genel olarak çalışma süresi boyunca yükselen bir grafik gözlenmiştir. Aralıklı açlık ve/veya egzersiz uygulaması yapılan 9. haftadan itibaren incelendiğinde ise tüm gruplarda 13. ve 16. haftalarda vücut ağırlığında keskin bir düşüş gözlenmiştir. Bununla birlikte beklendiği üzere K1 grubu en düşük düzeyde ağırlık kazanımı sağlamış, K2 grubu ise en yüksek düzeyde ağırlık kazanmıştır.

Dokuzuncu haftadan itibaren kontrol gruplarındaki ratlarda ağırlık kazanımı devam etmiştir.



Şekil 4.1. Grupların çalışma süresince ortalama vücut ağırlığı (g) değişimleri

Çalışmanın başlangıcında ve obezite oluşturulan 8 haftanın sonunda ratların vücut ağırlıklarının karşılaştırılması Çizelge 4.1’de gösterilmiştir.

Başlangıçtaki ortalama vücut ağırlığı değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık yoktur ($p>0,05$). Obezite oluşturulan dönemin sonunda ise gruplar arasında ortalama vücut ağırlığı değerleri açısından istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir ($F=4,640$; $p<0,01$). Bu dönemin sonunda K1 grubundakilerin vücut ağırlığı değerleri, AAE ve K2 grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşüktür ($p<0,05$).

Çizelge 4.1. Başlangıçta ve obezite oluşumu sonrasında vücut ağırlığı (g) değerlerinin karşılaştırılması

Grup	Ölçüm değeri		İstatistiksel analiz
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan [Alt-Üst]	
Başlangıç ağırlığı (g)			
K1 (normal sedanter)	240,00±28,99	232,5 [206,0-290,0]	F=0,337 p=0,850
K2 (obez sedanter)	252,50±45,23	247,0 [201,0-330,0]	
E (obez)	252,75±39,38	243,5 [208,0-309,0]	
AA (obez)	263,83±34,70	258,5 [220,0-319,0]	
AAE (obez)	252,50±26,23	252,0 [224,0-298,0]	
Obezite oluşumu sonrası ağırlık (g) (8. hafta)			
K1 (normal sedanter)	327,00±38,49 ^a	328,0 [280,0-386,0]	F=4,640 p=0,006*
K2 (obez sedanter)	437,58±49,17 ^b	424,5 [394,5-530,0]	
E (obez)	410,50±68,05 ^{ab}	429,5 [313,0-473,5]	
AA (obez)	393,75±58,36 ^{ab}	405,5 [301,5-451,0]	
AAE (obez)	430,25±26,09 ^b	439,8 [385,0-453,0]	

* $p<0,05$, ANOVA test, Gruplar arası fark Tukey-HSD Testi ile değerlendirilmiştir. ^{a,b,c} Farklı harflere ait gruplar için $p<0,05$, aynı harflere ait gruplar için $p>0,05$. K1: Kontrol 1, K2: Kontrol 2, E: Egzersiz, AA: Aralıklı açlık, AAE: Aralıklı açlık + Egzersiz

Ratların başlangıçta ve 8. haftanın sonunda vücut ağırlığı, BKİ ve Lee indeksi değerlendirmeleri Çizelge 4.2’de gösterilmiştir.

Sekiz hafta sonundaki vücut ağırlıklarına ilişkin veriler incelendiğinde E, AA, AAE ve K2 grubundaki tüm ratların BKİ veya Lee indeksine göre obez olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.2. Başlangıçta ve obezite oluşturulan dönem sonunda vücut ağırlığı (g), BKİ (g/cm²) ve Lee indeksi (g/cm) değerlendirmeleri

Grup	Rat no	Ağırlık (g)		Boy Uzunluğu (cm)		Ağırlık kazanımı (g)	Ağırlık kazanımı (%)	BKİ değeri (g/cm ²)	Lee indeksi (g/cm)
		İlk ölçüm	8. hafta	İlk ölçüm	8. hafta				
K1 (normal sedanter)	1	230,00	323,00	19,00	23,00	93,00	40,43	0,61	0,30
	2	235,00	333,00	17,50	22,50	98,00	41,70	0,66	0,31
	3	225,00	280,00	19,50	22,00	55,00	24,44	0,58	0,30
	4	290,00	386,00	18,00	24,00	96,00	33,10	0,67	0,30
	5	206,00	292,00	17,50	22,00	86,00	41,75	0,60	0,30
	6	254,00	348,00	17,50	24,00	94,00	37,01	0,60	0,29
$\bar{X} \pm SS$		240,00	327,00	18,17	22,92	87,00	36,41	0,62	0,30
		$\pm 28,99$	$\pm 38,49$	$\pm 0,88$	$\pm 0,92$	$\pm 16,20$	$\pm 6,74$	$\pm 0,04$	$\pm 0,01$
K2 (obez sedanter)	1	234,00	394,50	19,00	24,00	160,50	68,59	0,68	0,31
	2	222,00	404,00	17,50	23,50	182,00	81,98	0,73	0,31
	3	201,00	417,00	19,00	23,50	216,00	107,46	0,76	0,32
	4	260,00	432,00	20,00	25,00	172,00	66,15	0,69	0,30
	5	330,00	530,00	18,50	25,00	200,00	60,61	0,85	0,32
	6	268,00	448,00	17,50	24,00	180,00	67,16	0,78	0,32
$\bar{X} \pm SS$		252,50	437,58	18,60	24,17	185,08	75,33	0,75	0,31
		$\pm 45,23$	$\pm 49,17$	$\pm 0,97$	$\pm 0,68$	$\pm 19,95$	$\pm 17,26$	$\pm 0,06$	$\pm 0,01$
E (obez)	1	309,00	467,50	21,00	24,00	158,50	51,29	0,81	0,32
	2	288,50	473,50	21,50	24,00	185,00	64,12	0,82	0,32
	3	208,00	350,00	18,00	22,50	142,00	68,27	0,69	0,31
	4	231,00	397,50	18,50	23,50	166,50	72,08	0,72	0,31
	5	224,00	461,50	18,00	23,00	237,50	106,03	0,87	0,34
	6	256,00	313,00	21,00	21,00	57,00	22,27	0,71	0,32
$\bar{X} \pm SS$		252,75	410,50	19,67	23,00	157,75	64,01	0,77	0,32
		$\pm 39,38$	$\pm 68,05$	$\pm 1,66$	$\pm 1,14$	$\pm 59,29$	$\pm 27,40$	$\pm 0,07$	$\pm 0,01$
AA (obez)	1	220,00	350,00	18,00	22,50	130,00	59,09	0,69	0,31
	2	246,00	301,50	20,00	21,00	55,50	22,56	0,68	0,32
	3	271,00	406,00	21,00	24,00	135,00	49,82	0,70	0,31
	4	319,00	451,00	19,00	24,00	132,00	41,38	0,78	0,32
	5	245,00	449,00	18,00	24,00	204,00	83,27	0,78	0,32
	6	282,00	405,00	18,00	24,00	123,00	43,62	0,70	0,31
$\bar{X} \pm SS$		263,83	393,75	19,00	23,25	129,92	49,96	0,72	0,32
		$\pm 34,70$	$\pm 58,36$	$\pm 1,26$	$\pm 1,25$	$\pm 47,13$	$\pm 20,29$	$\pm 0,05$	$\pm 0,01$
AAE (obez)	1	230,00	385,00	20,00	23,50	155,00	67,39	0,70	0,31
	2	298,00	453,00	21,00	25,00	155,00	52,01	0,72	0,31
	3	250,00	438,50	18,00	24,00	188,50	75,40	0,76	0,32
	4	254,00	450,00	18,00	24,00	196,00	77,17	0,78	0,32
	5	224,00	414,00	18,00	23,00	190,00	84,82	0,78	0,32
	6	259,00	441,00	18,50	24,00	182,00	70,27	0,77	0,32
$\bar{X} \pm SS$		252,50	430,25	18,92	23,92	177,75	71,18	0,75	0,32
		$\pm 26,23$	$\pm 26,09$	$\pm 1,28$	$\pm 0,66$	$\pm 18,18$	$\pm 11,16$	$\pm 0,03$	$\pm 0,01$

K1: Kontrol 1, K2: Kontrol 2, E: Egzersiz, AA: Aralıklı açlık, AAE: Aralıklı açlık + Egzersiz

4.2. Ratlarda II. Aşama Boyunca Gözlenen Vücut Ağırlığı Değişimine Ait Bulgular

On yedinci haftanın sonunda ratların vücut ağırlığı değerlerinin karşılaştırılması Çizelge 4.3'te gösterilmiştir.

Gruplar arasında müdahale aşaması sonrası vücut ağırlığı değerleri açısından istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir ($F=2,950$; $p<0,05$). Kontrol 1 grubundakilerin müdahale aşaması sonrası vücut ağırlığı değerleri, K2 grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşüktür ($p<0,05$). Deney grupları arasında (E, AA ve AAE) önemli farklılık tespit edilmemiştir.

Çizelge 4.3. Müdahale aşaması sonrası vücut ağırlığı (g) değerlerinin karşılaştırılması

Ölçüm değeri			İstatistiksel analiz
Grup	$\bar{X} \pm SS$	Medyan [Alt-Üst]	
Müdahale aşaması sonrası ağırlık (g) (17. hafta)			
K1 (normal sedanter)	389,50±44,05 ^a	397,5 [324,5-454,0]	F=2,950 p=0,040*
K2 (obez sedanter)	475,92±44,54 ^b	465,8 [440,0-561,0]	
E (obez)	436,58±41,85 ^{ab}	446,3 [373,5-487,5]	
AA (obez)	431,25±55,76 ^{ab}	449,0 [340,5-494,5]	
AAE (obez)	452,08±38,30 ^{ab}	447,5 [402,5-503,0]	

* $p<0,05$, ANOVA test, Gruplar arası fark Tukey-HSD Testi ile değerlendirilmiştir. ^{a,b,c} Farklı harflere ait gruplar için $p<0,05$, aynı harflere ait gruplar için $p>0,05$. K1: Kontrol 1, K2: Kontrol 2, E: Egzersiz, AA: Aralıklı açlık, AAE: Aralıklı açlık + Egzersiz

Ratlarda 9. haftada ve 17. haftanın sonunda vücut ağırlığı, BKİ ve Lee indeksi değişimlerinin değerlendirilmesi Çizelge 4.4'te gösterilmiştir.

On yedinci haftanın sonunda K1 ve K2 grubunda vücut ağırlıklarında artış gözlenirken E, AA ve AAE gruplarında bazı ratların vücut ağırlıklarında artma bazı ratlarda ise azalma olduğu gözlenmiştir.

Çizelge 4.4. Müdahale aşaması sonunda vücut ağırlığı (g), BKİ (g/cm²) ve Lee indeksi (g/cm) değişimlerinin değerlendirilmesi

Grup	Rat no	Ağırlık (g)		Boy uzunluğu (cm)		Ağırlık kazanımı (g)	Ağırlık kazanımı (%)	BKİ değeri (g/cm ²)	Lee indeksi (g/cm)
		9. hafta	17. hafta	9. hafta	17. hafta				
K1 (normal sedanter)	1	323,00	393,50	23,00	23,00	70,50	21,83	0,74	0,32
	2	333,00	404,50	22,50	23,00	71,50	21,47	0,76	0,32
	3	280,00	324,50	22,00	22,00	44,50	15,89	0,67	0,31
	4	386,00	454,00	24,00	24,50	68,00	17,62	0,76	0,31
	5	292,00	359,00	22,00	23,00	67,00	22,95	0,68	0,31
	6	348,00	401,50	24,00	24,00	53,50	15,37	0,70	0,31
$\bar{X} \pm SS$		327,00 ±38,49	389,50 ±44,05	22,92 ±0,92	23,25 ±0,88	62,50 ±10,96	19,19 ±3,29	0,72 ±0,04	0,31 ±0,01
K2 (obez sedanter)	1	394,50	440,00	24,00	24,00	45,50	11,53	0,76	0,32
	2	404,00	457,00	23,50	24,00	53,00	13,12	0,79	0,32
	3	417,00	444,00	23,50	25,00	27,00	6,47	0,71	0,31
	4	432,00	479,00	25,00	25,00	47,00	10,88	0,77	0,31
	5	530,00	561,00	25,00	25,50	31,00	5,85	0,86	0,32
	6	448,00	474,50	24,00	24,00	26,50	5,92	0,82	0,32
$\bar{X} \pm SS$		437,58 ±49,17	475,92 ±44,54	24,17 ±0,68	24,58 ±0,66	38,33 ±11,52	8,96 ±3,25	0,79 ±0,05	0,32 ±0,01
E (obez)	1	467,50	487,50	24,00	24,00	20,00	4,28	0,85	0,33
	2	473,50	462,50	24,00	24,00	-11,00	-2,32	0,80	0,32
	3	350,00	373,50	22,50	23,50	23,50	6,71	0,68	0,31
	4	397,50	403,50	23,50	24,00	6,00	1,51	0,70	0,31
	5	461,50	457,00	23,00	25,00	-4,50	-0,98	0,73	0,31
$\bar{X} \pm SS$		430,00 ±54,19	436,80 ±46,78	23,40 ±0,65	24,10 ±0,55	6,80 ±14,99	1,84 ±3,71	0,75 ±0,07	0,32 ±0,01
AA (obez)	1	350,00	392,00	22,50	24,00	42,00	12,00	0,68	0,30
	2	301,50	340,50	21,00	23,00	39,00	12,94	0,64	0,30
	3	406,00	458,00	24,00	25,00	52,00	12,81	0,73	0,31
	4	451,00	462,50	24,00	25,00	11,50	2,55	0,74	0,31
	5	449,00	494,50	24,00	25,00	45,50	10,13	0,79	0,32
	6	405,00	440,00	24,00	25,00	35,00	8,64	0,70	0,30
$\bar{X} \pm SS$		393,75 ±58,36	431,25 ±55,76	23,25 ±1,25	24,50 ±0,84	37,50 ±13,99	9,85 ±3,94	0,71 ±0,05	0,31 ±0,01
AAE (obez)	1	385,00	402,50	23,50	24,00	17,50	4,55	0,70	0,31
	2	453,00	503,00	25,00	25,00	50,00	11,04	0,80	0,32
	3	438,50	489,00	24,00	24,00	50,50	11,52	0,85	0,33
	4	450,00	443,50	24,00	24,00	-6,50	-1,44	0,77	0,32
	5	414,00	423,00	23,00	24,00	9,00	2,17	0,73	0,31
	6	441,00	451,50	24,00	24,00	10,50	2,38	0,78	0,32
$\bar{X} \pm SS$		430,25 ±26,09	453,58 ±38,30	23,92 ±0,66	24,17 ±0,41	21,83 ±23,37	5,04 ±5,21	0,77 ±0,05	0,32 ±0,01

K1: Kontrol 1, K2: Kontrol 2, E: Egzersiz, AA: Aralıklı açlık, AAE: Aralıklı açlık + Egzersiz

Vücut ağırlığına yönelik bazı parametreler hesaplanmıştır. Ağırlık kazanımı, BKİ değerleri ve Lee indeksi değerleri değişimi için; 17. haftanın sonundaki değerler ile 8. haftanın sonundaki değerler arasındaki fark hesaplanmıştır.

On yedinci haftadan sonra ratlarda gözlemlenen vücut ağırlığına yönelik değişimler için yapılan gruplar arası karşılaştırmalar Çizelge 4.5'te gösterilmiştir.

Gruplar arasında vücut ağırlığı değişimi açısından istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir ($F=9,855$; $p<0,001$). Kontrol 1 grubundakilerin ortalama ağırlık değişimi, AAE ve E grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$).

Gruplar arasında BKİ değişimi açısından istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir ($F=6,972$; $p<0,01$). Kontrol 1 grubunun BKİ değişimi, AA ve E gruplarına göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$).

Gruplar arasında Lee indeksi değişimi açısından istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir ($F=6,288$; $p<0,01$). Kontrol 1 grubunun Lee indeksi değişimi AA ve E gruplarına göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$).

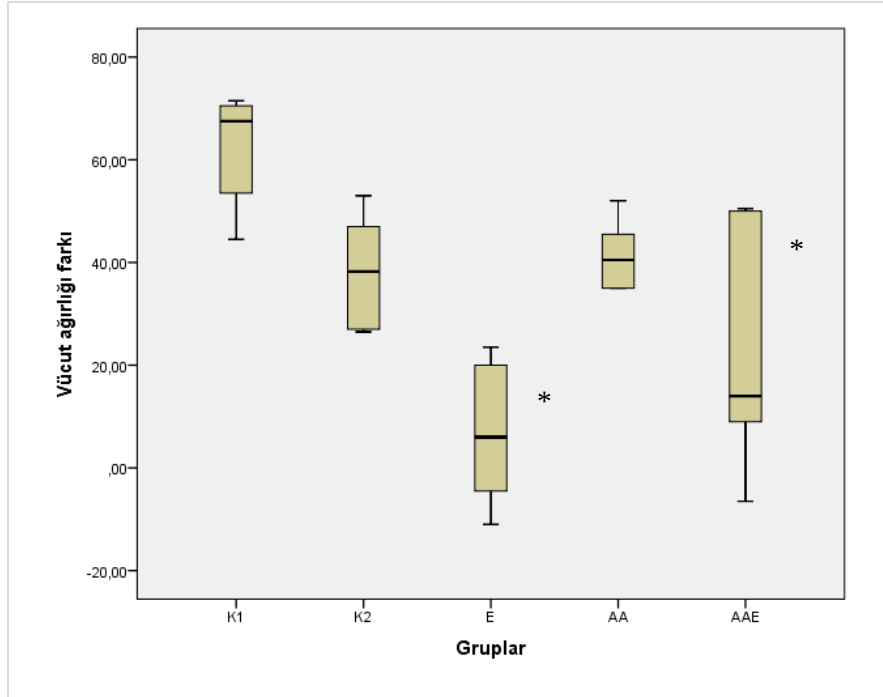
Çizelge 4.5. Müdahale döneminde gruplar arasında vücut ağırlığına yönelik değişimlerin karşılaştırılması

Grup	Ölçüm değeri		İstatistiksel analiz Olasılık
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan [Alt-Üst]	
Vücut ağırlığı değişimi (g)			
K1 (normal sedanter)	62,50±10,96 ^a	67,5 [44,5-71,5]	F=9,855 p=0,000*
K2 (obez sedanter)	38,33±11,52 ^{ab}	38,3 [26,5-53,0]	
E (obez)	6,80±14,99 ^b	6,0 [(-11,0)-23,5]	
AA (obez)	37,50±13,99 ^{ab}	40,5 [11,5-52,0]	
AAE (obez)	21,83±23,37 ^b	14,0 [(-6,5)-50,5]	
BKİ değerleri değişimi (g/cm ²)			
K1 (normal sedanter)	0,10±0,02 ^a	0,10 [0,08-0,13]	F=6,972 p=0,001*
K2 (obez sedanter)	0,04±0,05 ^{ab}	0,05 [(-0,04)-0,08]	
E (obez)	-0,03±0,07 ^b	-0,02 [(-0,14)-0,03]	
AA (obez)	-0,01±0,03 ^b	-0,01 [(-0,04)-0,03]	
AAE (obez)	0,02±0,05 ^{ab}	0,01 [(-0,05)-0,09]	
Lee İndeksi değerleri değişimi (g/cm)			
K1 (normal sedanter)	0,014±0,004 ^a	0,014 [0,007-0,020]	F=6,288 p=0,001*
K2 (obez sedanter)	0,004±0,009 ^{ab}	0,006 [(-0,013)-0,011]	
E (obez)	-0,008±0,012 ^b	-0,005 [(-0,028)-0,005]	
AA (obez)	-0,007±0,006 ^b	-0,006 [(-0,016)-0,000]	
AAE (obez)	0,002±0,009 ^{ab}	0,001 [(-0,011)-0,012]	

* p<0,05, ANOVA test, Gruplar arası fark Tukey-HSD Testi ile değerlendirilmiştir. ^{a,b,c} Farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05. K1: Kontrol 1, K2: Kontrol 2, E: Egzersiz, AA: Aralıklı açlık, AAE: Aralıklı açlık + Egzersiz

Ratlarda 17. haftanın sonunda ulaşılan vücut ağırlıklarındaki ortalama değişim Şekil 4.2’te gösterilmiştir.

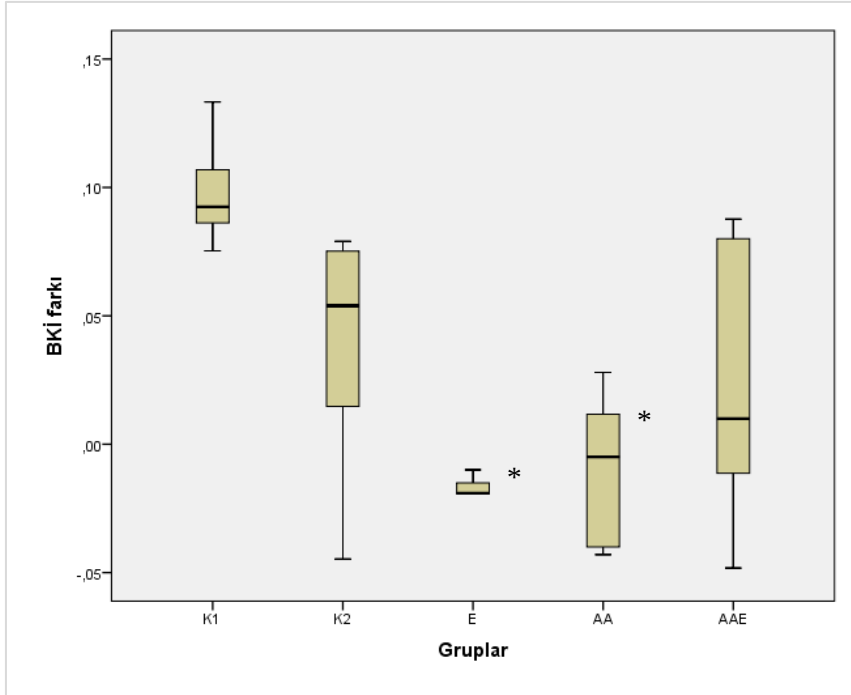
En düşük ağırlık kazanımı E grubunda gözlenirken deney grupları içerisinde en yüksek ağırlık kazanımı ise AA grubundadır. Dokuzuncu haftadan itibaren kazanılan vücut ağırlığının K2 grubu ile AA grubunda benzer olduğu görülmektedir. Bu süreçte en yüksek ağırlık kazanımı K1 grubunda gözlenmiştir.



Şekil 4.2. Müdahale aşamasında ortalama vücut ağırlığı (g) değişimleri (* $p < 0,05$)

On yedinci haftanın sonunda BKİ'deki değişim Şekil 4.3'te gösterilmiştir.

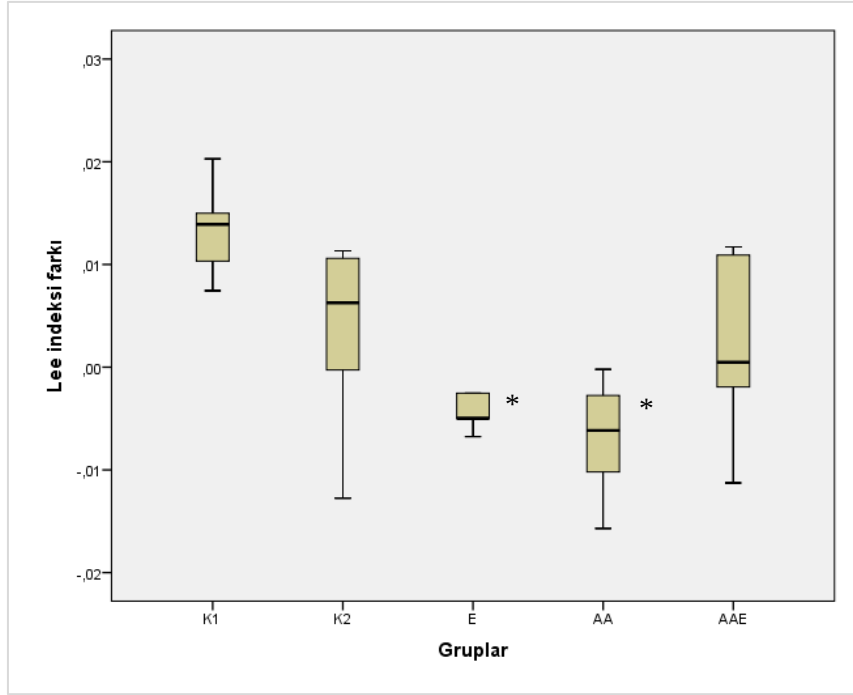
Şekil 4.3. incelendiğinde deney grupları arasında BKİ değerlerinde artış en az E grubunda, en fazla ise AAE grubunda gözlenmiştir. Kontrol gruplarında deney gruplarına kıyasla BKİ farkının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Egzersiz ve AA grupları ise ilk aşamada (obezite oluşturulan dönem) ulaşılan BKİ değerlerinin altına düşmüş ve BKİ azalmıştır.



Şekil 4.3. Müdahale aşamasında ortalama BKİ (g/cm^2) değişimi (* $p < 0,05$)

On yedinci haftanın sonunda Lee indeksi değişimi Şekil 4.4'te gösterilmiştir.

Şekil 4.4. incelendiğinde deney grupları içerisinde Lee indeksinde en düşük artış E grubunda, en yüksek artış ise AAE grubundadır. Tüm gruplar arasında en yüksek Lee indeksi artışı beklenildiği üzere kontrol gruplarında gözlenmiştir. Egzersiz ve AA grupları obez oldukları Lee indeksi değerlerinin altına düşmüş ve BKİ azalmıştır.



Şekil 4.4. Müdahale aşamasında Lee indeksi (g/cm) değişimi (* p<0,05)

4.3. Ratların Müdahale Aşamasında Yem ve Su Tüketimlerinin Değerlendirilmesi

Gruplar arasında su ve yem tüketim miktarlarının karşılaştırılması Çizelge 4.6’da gösterilmiştir.

Müdahale aşamasında gruplar arasında su tüketim miktarı açısından istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=157,550$; $p<0,001$). Su tüketim miktarları, K1 grubundakilerin AAE, E ve AA grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek; K2 grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşüktür ($p<0,05$). Aynı şekilde, AA grubundakiler ile AAE ve E grubu arasında istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir. Su tüketim miktarları, AA grubundakilerin AAE ve E gruplarına göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$). Bunlara ek olarak, K2 grubundakiler ile AAE, E ve AA grubu arasında istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir. Su tüketim miktarları K2 grubunda, AAE, E ve AA grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$).

Müdahale aşamasında gruplar arasında yem tüketim miktarı açısından istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=90,245$; $p<0,001$). Kontrol 1 grubundakilerin yem tüketim miktarı, E ve AA gruplarına göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek;

K2 grubuna göre daha düşüktür ($p<0,05$). Aynı şekilde, AAE grubundakiler ile E, AA ve K2 grubu arasında istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir. Aralıklı açlık + egzersiz grubundakilerin yem tüketim miktarı, E ve AA gruplarına göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir; K2 grubuna göre daha düşüktür ($p<0,05$). Bunlara ek olarak, K2 grubundakiler ile E ve AA grubu arasında istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir. Kontrol 2 grubundakilerin yem tüketim miktarı, E ve AA gruplarına göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$).

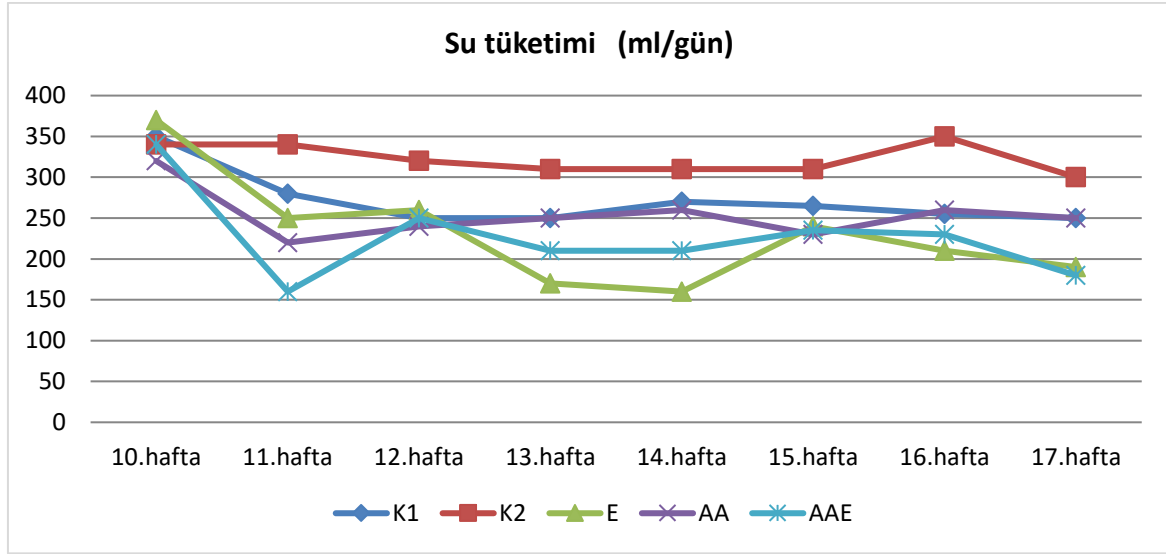
Çizelge 4.6. Müdahale aşamasında gruplar arasında su (ml/gün) ve yem (g/gün) tüketim miktarlarının karşılaştırılması

Grup	Ölçüm değeri		İstatistiksel analiz Olasılık
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan [Alt-Üst]	
Su miktarı (ml/gün)			
K1 (normal sedanter)	268,09±24,24	265,0 ^a [220,0-350,0]	$\chi^2=157,550$ p=0,000*
K2 (obez sedanter)	324,19±33,12	315,0 ^b [240,0-450,0]	
E (obez)	219,64±42,50	220,0 ^c [160,0-370,0]	
AA (obez)	251,00±30,56	250,0 ^d [180,0-350,0]	
AAE (obez)	225,18±35,29	220,0 ^c [160,0-340,0]	
Yem miktarı (g/gün)			
K1 (normal sedanter)	163,78±17,08	160,5 ^a [139,0-259,0]	$\chi^2=90,245$ p=0,000*
K2 (obez sedanter)	186,76±27,14	191,3 ^b [113,0-230,0]	
E (obez)	145,85±21,85	148,3 ^c [96,0-176,5]	
AA (obez)	145,95±24,48	152,8 ^c [70,0-178,0]	
AAE (obez)	157,94±27,21	166,0 ^{ad} [92,5-192,0]	

* $p<0,05$, Kruskal-Wallis Test, Gruplar arası fark Bonferroni Testi ile değerlendirilmiştir. ^{a,b,c} Farklı harflere ait gruplar için $p<0,05$, aynı harflere ait gruplar için $p>0,05$. K1: Kontrol 1, K2: Kontrol 2, E: Egzersiz, AA: Aralıklı açlık, AAE: Aralıklı açlık + Egzersiz

Ratlarda müdahale aşamasında ortalama su tüketim miktarlarının değişimi Şekil 4.5’de gösterilmiştir.

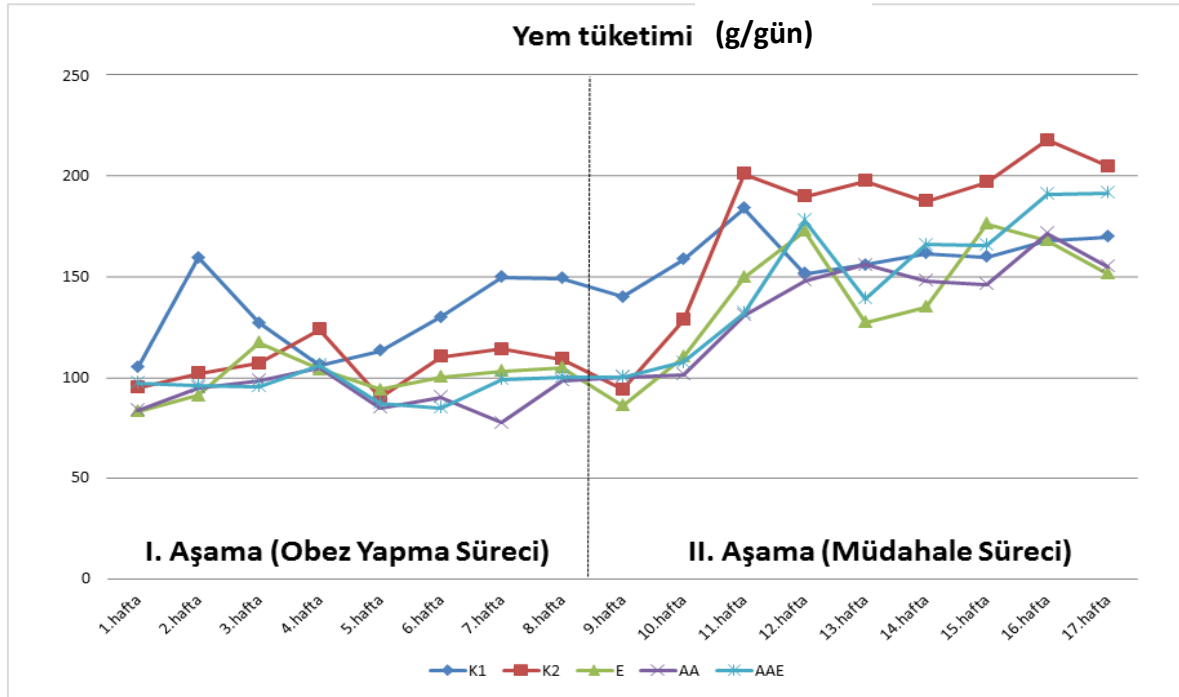
Gruplar arasında en yüksek su tüketimi K2 grubunda en düşük su tüketimi ise E ve AAE gruplarında gözlenmiştir.



Şekil 4.5. Müdahale aşamasında ratlarda ortalama su tüketim miktarlarının değişimi

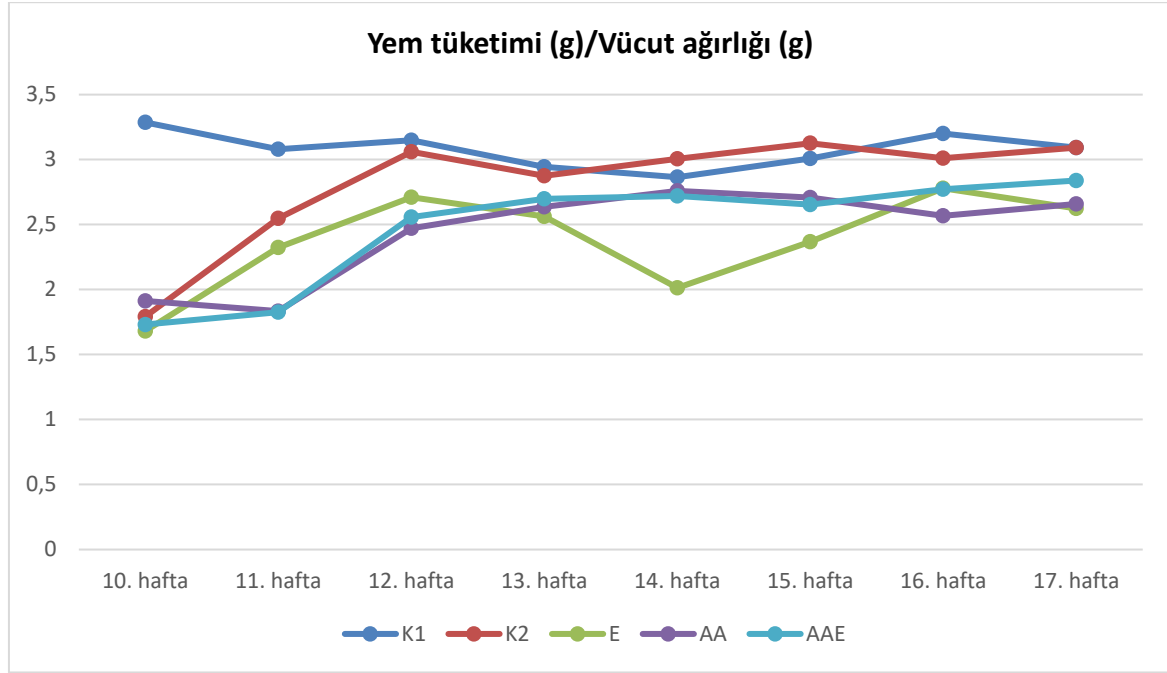
Ratlarda çalışma süresince yem tüketim miktarlarının dağılımı Şekil 4.6’de gösterilmiştir.

Çalışma süresi boyunca herhangi bir dönemde sürekli olarak yem tüketiminde bir artış veya azalma gözlenmemiştir. İnişli çıkışlı bir grafik gözlenmiştir. Dokuzuncu haftadan itibaren ise tüm gruplarda 11. ve 12. haftalara kadar süren keskin bir artış gözlenmiştir.



Şekil 4.6. Çalışma süresince ratlarda ortalama yem tüketim (g/gün) miktarlarının değişimi

Müdahale aşaması boyunca ratların grup ortalaması olarak haftalık yem tüketimlerine oranla vücut ağırlıkları Şekil 4.7’de gösterilmiştir. Aralıklı açlık ve AAE gruplarında grafiğin benzer eğilim, E grubunda ise 14. haftada bir azalma göstermiştir. Kontrol 1 grubu belirgin bir artış göstermezken 10-12. haftalar arasında K2 ve deney grupları (E, AA ve AAE) artış göstermiştir.



Şekil 4.7. Müdahale aşamasında ratların grup ortalaması olarak haftalık yem tüketimleri (g) ve vücut ağırlıkları (g) oranı

4.4. Ratlarda Müdahale Aşaması Boyunca Vücut Ağırlığı ile Yem Tüketimleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Ratların vücut ağırlığı kazanımı 1-8. haftalar arasındaki döneme kıyasla 9-17. haftalar arasındaki dönemde deney gruplarında azalma göstermiştir. Bununla beraber K2 grubunda K1 grubuna göre ağırlık kazanımında azalma gözlenmiştir. Bu durumun yem tüketimi ile ilişkisi incelenmiştir.

Müdahale aşaması boyunca gruplar arasında yem tüketim miktarıyla vücut ağırlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi Çizelge 4.7’de gösterilmiştir.

Gruplar arasında ayrı ayrı incelendiğinde vücut ağırlığı ile yem tüketim miktarı arasında istatistiksel olarak önemli ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.7. Müdahale aşaması boyunca gruplar arasında yem tüketimiyle (g/gün) vücut ağırlığı (g) arasındaki ilişkinin incelenmesi

Korelasyon*		Ölçüm değeri
Ortalama vücut ağırlığı (g)		Yem tüketim miktarı (g/gün)
K1 (normal sedanter)	r	-0,019
	p	0,971
K2 (obez sedanter)	r	-0,323
	p	0,533
E (obez)	r	0,533
	p	0,355
AA (obez)	r	-0,576
	p	0,231
AAE (obez)	r	-0,083
	p	0,875

*p<0,05; Gruplar arası ilişki Pearson Momentler Çarpımı Korelasyon Katsayısı (r). K1: Kontrol 1, K2: Kontrol 2, E: Egzersiz, AA: Aralıklı açlık, AAE: Aralıklı açlık + Egzersiz

4.5. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması Çizelge 4.8’de gösterilmiştir.

Çalışmanın sonunda biyokimyasal analizler yapılmıştır. Gruplar arasında açlık kan şekeri açısından istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=19,149$; $p<0,01$). Kontrol 1 grubunun açlık kan şekeri; AAE ve AA grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşüktür ($p<0,05$). Kontrol 2 grubu ise AAE grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşüktür ($p<0,05$). HDL-K değerleri açısından istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=11,309$; $p<0,05$). Egzersiz grubundakilerin HDL-K değerleri, K1 ve AAE grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$). Triglicerit değerleri açısından istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=10,846$; $p<0,05$). Aralıklı açlık grubundakilerin triglicerit değerleri, K1 grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$). Toplam kolesterol değerleri açısından istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=15,253$; $p<0,005$). Egzersiz grubundakilerin toplam kolesterol değerleri, K1 grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$). Aralıklı açlık + egzersiz grubundakilerin toplam kolesterol değerleri, E, AA ve K2 grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşüktür ($p<0,05$). Oksidatif stres indeksi değerleri açısından istatistiksel olarak önemli

farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=13,632$; $p<0,005$). Kontrol 2 grubundakilerin OSI değerleri, K1, AAE ve AA grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$).

Plazma insülin değerleri, LDL-K değerleri, TAS ve TOS değerleri açısından istatistiksel olarak önemli farklılık yoktur ($p>0,05$).

Çizelge 4.8. Gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Biyokimyasal parametreler	Gruplar										İstatistiksel analizler
	K1 (normal sedanter)		K2 (obez sedanter)		E (obez)		AA (obez)		AAE (obez)		
	$\bar{x} \pm SS$	Medyan [Alt-Üst]	$\bar{x} \pm SS$	Medyan [Alt-Üst]	$\bar{x} \pm SS$	Medyan [Alt-Üst]	$\bar{x} \pm SS$	Medyan [Alt-Üst]	$\bar{x} \pm SS$	Medyan [Alt-Üst]	
Açlık kan şekeri (mg/dL)	69,50±11,10	69,0 ^a [55,0-84,0]	78,67±8,57	77,5 ^{ab} [67,0-92,0]	84,20±12,70	83,0 ^{abc} [73,0-105,0]	97,00±8,10	94,5 ^{bc} [90,0-110,0]	114,00±23,51	105,5 ^c [97,0-159,0]	$\chi^2=19,149$ p=0,001
Plazma İnsülin (mg/dL)	0,22±0,03	0,2 [0,2-0,3]	0,21±0,02	0,2 [0,2-0,3]	0,20±0,01	0,2 [0,2-0,2]	0,22±0,03	0,2 [0,2-0,3]	0,20±0,01	0,2 [0,2-0,2]	$\chi^2=4,198$ p=0,380
HDL-K (mg/dL)	34,50±8,94	35,0 ^a [24,0-45,0]	55,67±16,02	50,0 ^{ab} [38,0-75,0]	56,60±17,17	53,0 ^b [42,0-86,0]	44,17±9,99	41,5 ^{ab} [35,0-63,0]	36,83±8,99	38,0 ^a [26,0-49,0]	$\chi^2=11,309$ p=0,023
LDL-K (mg/dL)	7,83±2,14	8,0 [5,0-11,0]	10,17±3,13	9,0 [8,0-16,0]	10,00±0,71	10,0 [9,0-11,0]	11,17±4,5 8	9,5 [8,0-20,0]	7,67±2,07	8,0 [4,0-10,0]	$\chi^2=7,312$ p=0,120
Trigliserit (mg/dL)	23,17±3,25	23,0 ^a [18,0-27,0]	29,17±5,34	28,5 ^{ab} [24,0-39,0]	24,40±3,13	25,0 ^{ab} [21,0-29,0]	31,67±5,43	32,5 ^b [25,0-39,0]	30,50±7,18	32,0 ^{ab} [17,0-37,0]	$\chi^2=10,846$ p=0,028
Toplam kolesterol (mg/dL)	26,50±6,28	26,0 ^{ac} [20,0-37,0]	35,00±6,10	33,0 ^a [30,0-47,0]	36,60±2,41	38,0 ^b [34,0-39,0]	39,33±14,56	34,0 ^a [27,0-68,0]	25,50±5,09	24,0 ^c [18,0-32,0]	$\chi^2=15,253$ p=0,004
TAS (mmol/L)	1,16±0,21	1,1 [0,9-1,5]	1,05±0,13	1,0 [0,9-1,2]	1,05±0,07	1,0 [1,0-1,2]	1,56±0,95	1,1 [1,0-3,5]	1,27±0,18	1,3 [1,1-1,5]	$\chi^2=8,590$ p=0,072
TOS (μmol/L)	4,10±1,21	3,8 [3,1-6,4]	5,33±0,47	5,5 [4,5-5,7]	4,34±0,75	4,2 [3,5-5,3]	3,82±0,69	3,8 [3,0-4,7]	4,15±1,10	3,8 [3,0-6,1]	$\chi^2=8,383$ p=0,078
OSI	0,35±0,06	0,3 ^a [0,3-0,4]	0,52±0,09	0,5 ^b [0,4-0,6]	0,41±0,05	0,4 ^{ab} [0,4-0,5]	0,30±0,12	0,3 ^a [0,1-0,4]	0,33±0,09	0,3 ^a [0,3-0,5]	$\chi^2=13,632$ p=0,009

*p<0,05, Kruskal-Wallis Test, Gruplar arası fark Bonferroni Testi ile değerlendirilmiştir. ^{a,b,c} Farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05. HDL-K: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, TAS: Total Antioksidan Durumu, TOS: Total Oksidan Durumu, OSI: Oksidatif Stres İndeksi, K1: Kontrol 1, K2: Kontrol 2, E: Egzersiz, AA: Aralıklı açlık, AAE: Aralıklı açlık + Egzersiz

Bazı biyokimyasal parametrelerin kontrol gruplarına kıyasla değişim oranları Çizelge 4.9'da gösterilmiştir.

Kontrol 1 grubuna kıyasla açlık kan şekeri %52,90 oranı ile en fazla AAE grubunda, HDL-K %51,43 oranı ile en fazla E grubunda, trigliserit en fazla %41,30 oranı ile AA grubunda, toplam kolesterol %46,15 oranı ile en fazla E grubunda, OSI %66,67 oranı ile en fazla K2 grubunda artış göstermiştir.

Çizelge 4.9. Bazı biyokimyasal parametrelerin kontrol gruplarına kıyasla değişim oranları

Grup	Değişim yüzdesi (%)	
	K1'e kıyasla oranı	K2'ye kıyasla oranı
Açlık kan şekeri (mg/dL)		
K1 (normal sedanter)	-	-10,97
K2 (obez sedanter)	12,32	-
E (obez)	20,29	7,10
AA (obez)	36,96	21,94
AAE (obez)	52,90	36,13
HDL-K (mg/dL)		
K1 (normal sedanter)	-	-30,00
K2 (obez sedanter)	42,86	-
E (obez)	51,43	6,00
AA (obez)	18,57	-17,00
AAE (obez)	8,57	-24,00
Trigliserit (mg/dL)		
K1 (normal sedanter)	-	-19,30
K2 (obez sedanter)	23,91	-
E (obez)	8,70	-12,28
AA (obez)	41,30	14,04
AAE (obez)	39,13	12,28
Toplam kolesterol (mg/dL)		
K1 (normal sedanter)	-	-21,21
K2 (obez sedanter)	26,92	-
E (obez)	46,15	15,15
AA (obez)	30,77	3,03
AAE (obez)	-7,69	-27,27
OSI		
K1 (normal sedanter)	-	-40,00
K2 (obez sedanter)	66,67	-
E (obez)	33,33	-20,00
AA (obez)	-	-40,00
AAE (obez)	-	-40,00

K1: Kontrol 1, K2: Kontrol 2, E: Egzersiz, AA: Aralıklı açlık, AAE: Aralıklı açlık + Egzersiz

4.6. Yağ Dokusu Örneklerinin Histometrik İncelenmesine Yönelik Bulgular

Çalışmanın bitiminde ratlara ötenazi uygulandıktan sonra elde edilen retroperitoneal bölgelerden alınan yağ dokuları histometrik açıdan incelenmiştir. Elde edilen yağ dokularında hücre çapı boyutu ölçülmüş ve hücre sayısı tespit edilmiştir.

Gruplar arasında yağ hücre çapı ve yağ hücre sayısının karşılaştırılması Çizelge 4.10'da gösterilmiştir.

Gruplar arasında yağ hücre çapı açısından istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=10,627$; $p<0,01$). Kontrol 1 grubundakilerin yağ hücre çapları, AAE grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir; E, AA ve K2 grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşüktür ($p<0,05$). Benzer şekilde AAE grubundakilerin yağ hücre çapları, E, AA ve K2 grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşüktür ($p<0,05$). Bunlara ek olarak, K2 grubundakilerin yağ hücre çapları, E ve AA grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$). Gruplar arasında en yüksek yağ hücresi çapı boyutu K2 grubunda, en düşük yağ hücresi çapı boyutu ise AAE grubunda görülmüştür. Aralıklı açlık + egzersiz grubunda K1 grubuna kıyasla daha düşük yağ hücresi çapı boyutu ölçülmüştür. Aralıklı açlık grubu ve E grubunun yağ hücresi çap boyutları benzerlik göstermiştir.

Yağ hücre sayılarına dair veriler elde edilirken doku örneklerindeki sınırları belirli bir alanda bulunan yağ hücreleri sayıldığı için bu belirli alanda yağ hücresi sayısının yüksek olması yağ hücresi boyutunun küçüldüğü anlamına gelmektedir. Boyutu büyük yağ hücreleri bu belirli alanda daha fazla yer kapladığı için sayıca az olmaktadır. Bu bilgiler ışığında veriler incelendiğinde gruplar arasında yağ hücre sayıları açısından istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir ($F=6,196$; $p<0,01$). Aralıklı açlık + egzersiz grubu ve AA grubundakilerin yağ hücre sayıları, K2 grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$). En düşük yağ hücresi sayısı K2 grubunda, en yüksek yağ hücresi sayısı ise AA grubunda gözlenmiştir. Kontrol 1 ve E grubunda yağ hücre sayısının ise benzer olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.10. Gruplar arasında yağ hücre çapı (µm) ve yağ hücre sayısının karşılaştırılması

Grup	Ölçüm değeri		İstatistiksel analiz Olasılık
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan [Alt-Üst]	
Yağ hücre çapı (µm)			$\chi^2=10,627$ p=0,001*
K1 (normal sedanter)	52,37±12,67	51,2 ^a [29,2-98,4]	
K2 (obez sedanter)	71,74±10,56	71,4 ^b [43,8-110,0]	
E (obez)	58,63±14,09	56,0 ^c [28,7-97,4]	
AA (obez)	57,30±12,31	58,0 ^c [30,7-87,5]	
AAE (obez)	47,47±11,87	46,5 ^d [26,2-84,2]	
Yağ hücre sayısı			F=6,196 p=0,001**
K1 (normal sedanter)	24,83±4,26 ^{ab}	24,5 [20,0-31,0]	
K2 (obez sedanter)	17,50±1,64 ^a	17,0 [16,0-20,0]	
E (obez)	24,67±3,93 ^{ab}	24,0 [20,0-31,0]	
AA (obez)	32,80±9,26 ^b	34,0 [22,0-44,0]	
AAE (obez)	30,83±7,39 ^b	33,5 [20,0-40,0]	

*p<0,05, Kruskal-Wallis Test, Gruplar arası fark Bonferroni Testi ile değerlendirilmiştir. **p<0,05, ANOVA test, Gruplar arası fark Tukey-HSD Testi ile değerlendirilmiştir. ^{a,b,c} Farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05. K1: Kontrol 1, K2: Kontrol 2, E: Egzersiz, AA: Aralıklı açlık, AAE: Aralıklı açlık + Egzersiz

Yağ hücre çaplarının kontrol gruplarına kıyasla değişim oranları Çizelge 4.11’de gösterilmiştir.

Kontrol 1 grubu ile kıyaslandığında AAE grubu yağ hücresi çapında %9.36 küçülme göstermiştir. Kontrol 2 grubu yağ hücresi çapında K1 grubuna kıyasla %36.99 büyüme göstermiştir. Kontrol 2 ile kıyaslandığında AAE grubu %33.83 oranında küçülme belirlenmiştir.

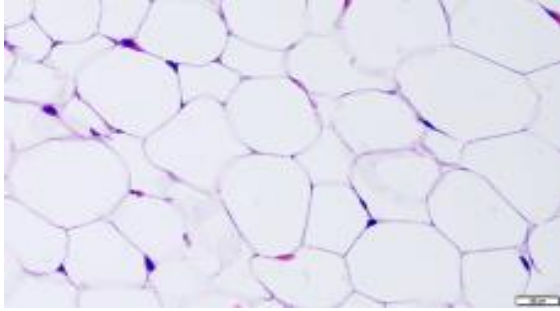
Çizelge 4.11. Yağ hücre çaplarının (µm) kontrol gruplarına kıyasla değişim oranları

Grup	Değişim yüzdesi (%)	
	K1’e kıyasla oranı	K2’ye kıyasla oranı
Yağ hücre çapı (µm)		
K1 (normal sedanter)	-	27,00
K2 (obez sedanter)	36,99	-
E (obez)	11,95	18,27
AA (obez)	9,41	20,13
AAE (obez)	-9,36	33,83

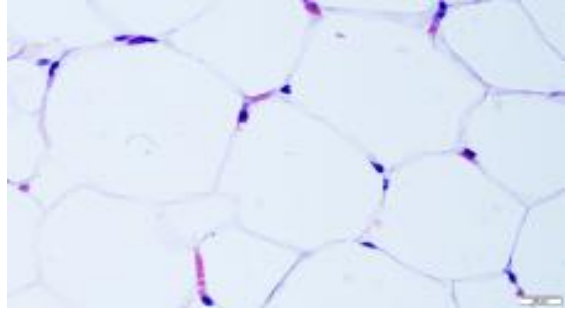
K1: Kontrol 1, K2: Kontrol 2, E: Egzersiz, AA: Aralıklı açlık, AAE: Aralıklı açlık + Egzersiz

Gruplar arasında yağ hücre çapı ve yağ hücre sayısı karşılaştırılması için örnek resimler Resim 4.1’de gösterilmiştir.

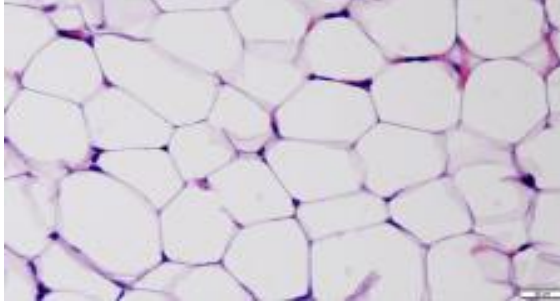
Dokuların mikroskopik görüntüleri incelendiğinde K2 grubunda yağ hücrelerindeki çap artışı bariz bir şekilde görülebilmektedir. Kontrol 1 grubundaki hücreler K2 grubuna kıyasla ölçüm yapılan alanda çok daha fazla sayıda ve sıkışık bir görünüm arz etmektedir. Yağ hücrelerinin en küçüldüğü ve sıkışık görüntü verdiği grup AAE grubu olmuştur.



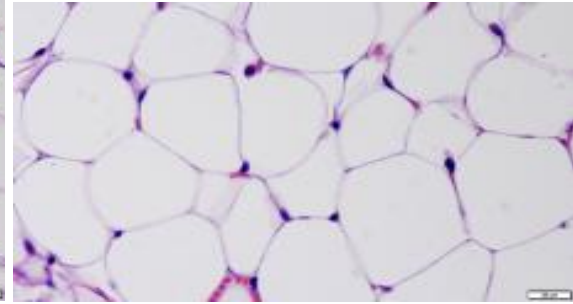
K1 (normal sedanter)



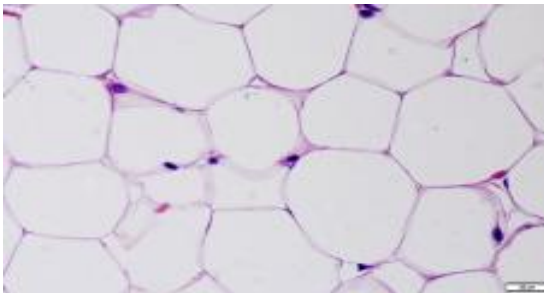
K2 (obez sedanter)



AAE (obez)



E (obez)



AA (obez)

Resim 4.1. Grupların yağ hücre çapı ve yağ hücre sayısını gösteren örnek resimler

4.7. Paraoksonaz ve Arilesteraz Enzimleri ile Diğer Bazı Parametrelerin İlişkisinin Değerlendirilmesine Yönelik Bulgular

Gruplar arasında PON1 ve ARES değerlerin karşılaştırılması Çizelge 4.12’de gösterilmiştir.

Gruplar arasında PON1 değerleri açısından istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmiştir ($F=4,201$; $p<0,05$). Egzersiz grubundakilerin PON1 değerleri, K1 ve AAE grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$). Serum düzeyleri incelendiğinde en yüksek düzeyin E grubunda olduğu, AAE grubunun ise K1 grubuyla benzer düzeyde ve gruplar arasında en düşük seviyede olduğu gözlenmektedir. Kontrol 1 ile K2 grupları kıyaslandığında ise K2 grubunda gözlenen seviyelerin K1 grubuna kıyasla istatistiksel olarak önemli olmasa da daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p>0,05$).

Gruplar arasında ARES değerleri açısından istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.12. Gruplar arasında PON1 (U/L) ve ARES (kU/L) değerlerinin karşılaştırılması

Grup	Ölçüm değeri		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan [Alt-Üst]	
PON1 (U/L)			
K1 (normal sedanter)	532,33±117,37 ^a	505,0 [422,0-742,0]	F=4,201 p=0,010*
K2 (obez sedanter)	676,50±125,51 ^{ab}	631,5 [545,0-847,0]	
E (obez)	816,80±160,18 ^b	807,0 [608,0-987,0]	
AA (obez)	658,33±165,76 ^{ab}	638,0 [470,0-887,0]	
AAE (obez)	520,50±118,70 ^a	501,0 [375,0-707,0]	
ARES (kU/L)			
K1 (normal sedanter)	406,50±61,13	410,5 [327,0-476,0]	F=0,585 p=0,676
K2 (obez sedanter)	379,00±73,86	362,0 [299,0-506,0]	
E (obez)	418,40±75,66	406,0 [305,0-491,0]	
AA (obez)	371,50±86,95	351,5 [279,0-537,0]	
AAE (obez)	361,50±71,90	349,0 [274,0-484,0]	

* $p<0,05$, ANOVA test, Gruplar arası fark Tukey-HSD Testi ile değerlendirilmiştir. ^{a,b,c} Farklı harflere ait gruplar için $p<0,05$, aynı harflere ait gruplar için $p>0,05$. K1: Kontrol 1, K2: Kontrol 2, E: Egzersiz, AA: Aralıklı açlık, AAE: Aralıklı açlık + Egzersiz

Paraoksonaz 1 düzeylerinin kontrol gruplarına kıyasla değişim oranları Çizelge 4.13'te gösterilmiştir.

Kontrol 1 grubuna kıyasla PON1 aktivitesi AAE grubunda %2,22 oranında azalma gösterirken E grubunda %53,44, AA grubunda ise 23,67 oranında artış göstermiştir. Kontrol 2 grubuyla kıyaslandığında ise AAE grubunda %23,06, AA grubunda %2,69 oranında azalma, E grubunda ise %20,74 oranında artış göstermiştir.

Çizelge 4.13. PON1 (U/L) değerlerinin kontrol gruplarına kıyasla değişim oranları

Grup	Değişim yüzdesi (%)	
	K1'e kıyasla oranı	K2'ye kıyasla oranı
PON1 (U/L)		
K1 (normal sedanter)	-	-21,31
K2 (obez sedanter)	27,08	-
E (obez)	53,44	20,74
AA (obez)	23,67	-2,69
AAE (obez)	-2,22	-23,06

K1: Kontrol 1, K2: Kontrol 2, E: Egzersiz, AA: Aralıklı açlık, AAE: Aralıklı açlık + Egzersiz

Gruplar arasında PON1 değeriyle bazı parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi Çizelge 4.14'te gösterilmiştir.

Ayrı ayrı incelendiğinde gruplar arasında PON1 değeri ile vücut ağırlığı, yem tüketimi, BKİ, Lee indeksi, ARES, TAS değerleri arasında istatistiksel olarak önemli ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

BKİ ve Lee indeksi değerleri hesaplanırken ratların ötenazi uygulanmadan önce son kez alınan vücut ağırlığı ve boy uzunluğu değerleri kullanılmıştır.

Aralıklı açlık grubunda PON1 değeri ile TOS değeri arasında negatif yönde, çok yüksek derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,943$; $p<0,01$). Aralıklı açlık grubundakilerin TOS değeri arttıkça, PON1 değeri azalmaktadır. Aynı şekilde, TOS değeri azaldıkça, PON1 değeri artmaktadır.

Aralıklı açlık grubunda PON1 değeri ile OSI değeri arasında negatif yönde, çok yüksek derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,943$; $p<0,01$). Aralıklı

açlık grubundakilerin OSI değeri arttıkça, PON1 değeri azalmaktadır. Aynı şekilde, OSI değeri azaldıkça, PON1 değeri artmaktadır.

Kontrol 2 grubunda PON1 değeri ile yağ hücre sayısı arasında pozitif yönde, çok yüksek derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,858$; $p<0,05$). Kontrol 2 grubundakilerin hücre sayısı arttıkça, PON1 değeri artmaktadır. Aynı şekilde, hücre sayısı azaldıkça, PON1 değeri azalmaktadır.

Çizelge 4.14. Gruplar arasında PON1 (U/L) değeriyle bazı parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

PON1 (U/L)	Gruplar									
	K1 (normal sedanter)		K2 (obez sedanter)		E (obez)		AA (obez)		AAE (obez)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Vücut ağırlığı (g)	-0,362	0,481	-0,215	0,682	-0,067	0,915	-0,334	0,517	0,038	0,942
Yem tüketimi (g/gün)	0,498	0,315	-0,270	0,605	-0,129	0,837	0,373	0,466	-0,394	0,440
BKİ (g/cm ²)	-0,036	0,946	-0,075	0,888	0,177	0,776	-0,271	0,604	0,197	0,709
Lee indeksi (g/cm)	0,165	0,754	-0,371	0,469	0,129	0,837	0,028	0,957	0,307	0,554
ARES (kU/L)	0,707	0,116	0,797	0,057	0,258	0,675	0,257	0,623	-0,486	0,329
TAS (mmol/L)	0,787	0,063	-0,013	0,980	-0,539	0,348	-0,257	0,623	0,396	0,437
TOS (μmol/L)	0,257	0,623	0,375	0,464	-0,650	0,235	-0,943*	0,005*	-0,186	0,725
OSI	0,203	0,700	0,166	0,753	-0,634	0,251	-0,943*	0,005*	-0,307	0,553
Yağ hücre sayısı	0,004	0,994	0,858*	0,029*	0,644	0,241	0,317	0,541	0,125	0,814

*p<0,05; Gruplar arası ilişki Pearson Momentler Çarpımı Korelasyon Katsayısı veya Spearman Sıra Farkları Korelasyon Katsayısı (r). BKİ: Beden Kütle İndeksi, ARES: Arilesteraz, TAS: Total Antioksidan Durumu, TOS: Total Oksidan Durumu, OSI: Oksidatif Stres İndeksi, K1: Kontrol 1, K2: Kontrol 2, E: Egzersiz, AA: Aralıklı açlık, AAE: Aralıklı açlık + Egzersiz

5. TARTIŞMA

Sağlığın geliştirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması için obezite ile mücadele önem arz etmektedir. Obezite ile mücadele kapsamında vücut ağırlığı kaybını gerçekleştirebilmek için enerji alımının kısıtlanması veya fiziksel aktivitenin artırılması önerilmektedir. Vücut kompozisyonunu ve diğer sağlık belirteçlerini iyileştirmenin bir yolu olarak sürekli enerji kısıtlanması içeren geleneksel diyetlere alternatif ve eşdeğer bir seçenek olan aralıklı açlık sunulmaktadır (Seimon ve diğerleri, 2015). Çeşitli zaman aralıkları boyunca uygulanan aralıklı açlığın insülin/açlık glukoz düzeylerini, vücut ağırlığını ve yağ kütlesini azaltabildiği belirtilmekte, insülin duyarlılığını ve lipit profillerini iyileştirebileceği düşünülmektedir (Castello ve diğerleri, 2010; Hammouda ve diğerleri, 2013; Harvie ve diğerleri, 2013).

Obeziteyle mücadele kapsamında fiziksel aktiviteyi artırmanın yolu egzersiz yapmaktır. Egzersiz yapmak; vasküler ve inflamatuvar hastalıkları önlemekte ve azaltmakta, sağlığın gelişimini teşvik etmekte ve ağırlık yönetiminde yardımcı olmaktadır (Cherif, Roelands, Meeusen, ve Chamari, 2016).

Enerji dengesinin egzersiz ve diyet yoluyla değişikliğe uğraması, vücut kompozisyonunu iyileştirmek ve yaşam tarzı ile ilgili metabolik hastalıkları yönetmek için etkili bir stratejidir. Bununla birlikte, aralıklı açlık ve yüksek yoğunluklu egzersiz gibi yüksek enerji harcaması içeren uygulamalar, enerji dengesindeki değişikliklerden bağımsız olarak daha büyük fizyolojik etkilere neden olabilmekte ve metabolizmanın mevcut duruma adaptasyonunu olumlu yönde artırabilmektedir (Wilson ve diğerleri, 2018). Egzersiz ve aralıklı açlıkla kombine müdahalelerin, yağ kütlesi depolanarak kazanılan vücut ağırlığını daha fazla önlediği düşünülmektedir. Ayrıca açlık kan şekeri seviyelerinde, insülin duyarlılığı ve glukoz toleransı belirteçlerinde azalmaya sebebiyet verdiği ve lipit profilinde tek başına aralıklı açlık ve tek başına egzersiz müdahalesine kıyasla daha fazla iyileşme sağladığı varsayılmaktadır (Wilson ve diğerleri, 2018).

Bu çalışmada; normal vücut ağırlığına sahip olan (K1) ve Lee indeksine göre obez kabul edilen ratlardan oluşan (K2) iki ayrı kontrol grubu bulunmaktadır. Ayrıca tek başına aralıklı açlık uygulanan, tek başına yüzme egzersizi uygulanan ve aralıklı açlık ve yüzme egzersizinin birlikte uygulandığı 3 farklı deney grubu (E, AA ve AAE) bulunmaktadır.

Deney gruplarının hepsi Lee indeksine göre obez kabul edilen ratlardan oluşmaktadır. Bu çalışmada aralıklı açlığın veya egzersizin tek başına uygulanmasının etkileri veya birlikte uygulandığı takdirde sinerjist etki oluşturup oluşturmayacağı değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada; aralıklı açlık uygulanmasının, yüzme egzersizi uygulanmasının veya aralıklı açlık ve yüzme egzersizi kombinasyonunun; vücut ağırlığı kaybı, kan lipid parametreleri, glikoregülatör faktörler, oksidan/antioksidan durum ve yağ dokusu üzerine etkileri bir araya getirilmiş ve obezlerde incelenmiştir. Bu çalışma ile ilk defa aralıklı açlık uygulaması ile egzersiz ve aralıklı açlık kombinasyonunun paraksonaz-1 ve arilesteraz enzimleri aracılığıyla oluşturduğu etki de incelenmiştir.

5.1. Birinci Aşamada Gözlenen Vücut Ağırlığına Yönelik Parametrelerdeki Değişiminin Değerlendirilmesi

Çalışmanın başlangıcında gruplar arasında ratların vücut ağırlığı benzerken yüksek yağlı yem tüketimi ile birlikte haftalar içerisinde K1 ile diğer gruplar arasında fark artmış ve K1 haricindeki diğer gruplarda 8 haftanın sonunda Lee indeksi ve BKİ değerlerine göre obezite gözlemlenmiştir (Çizelge 4.2). Bu dönem aralıklı açlık ve/veya egzersiz müdahalesine hazırlık aşamasıdır. Yüksek yağlı yemle beslenme; hayvan modellerinde diyetle indüklenen obezite oluşturmak için kullanılan bir yöntemdir. Yüksek yağlı yem ile beslenme insanlarda olduğu gibi hayvanlarda da obezite oluşturmaktadır (Speakman ve diğerleri, 2008). Yapılan bir çalışmada bu çalışmaya benzer bir şekilde Sprague dawley ırkına ait ratlar 8 hafta boyunca yüksek yağlı yem tüketerek Lee indeksine göre obez sınıfına girmişlerdir (Lim ve diğerleri, 2016). Temin edilen hayvanların ırkına bağlı olarak değişen sürelerde %45 - %60 aralığında yağ içeren diyetlerle beslenerek obezite gelişimi sağlanmaktadır (Nilsson ve diğerleri, 2012). Bu çalışmada da Altromin (%45 yağlı) yem kullanılarak 8 hafta sonunda obez ratlar elde edilmiştir (Ek 4).

5.2. İkinci Aşamada Vücut Ağırlığı, BKİ, Lee İndeks Değerlerinin Değişiminin Değerlendirilmesi

Yapılan bir çalışmada aralıklı açlık uygulayan sıçanlarda vücut ağırlığında genel bir azalma eğilimi gözlenirken, aralıklı açlık ve egzersizi birlikte uygulayan sıçanlarının üçüncü ve altıncı haftalarda kontrol ve egzersiz gruplarına kıyasla önemli ölçüde vücut ağırlığında azalma gözlenmiştir (Moraes ve diğerleri, 2017). Yapılan bir diğer çalışmada

ise aralıklı açlık ve egzersiz uygulamasından on hafta sonra, erkek fareler, kontrol ve egzersiz gruplarına kıyasla tek başına aralıklı açlık uygulayan ve aralıklı açlık ve egzersiz birlikte uygulayan gruplarda vücut ağırlığı ve yağ kütlesinde önemli ölçüde azalma göstermiştir. Dişilerde ise 10. haftanın sonunda aralıklı açlık ve egzersiz birlikte uygulayan grupta, tek başına aralıklı açlık uygulayan grupta ve tek başına egzersiz uygulayan grupta kontrol gruplarına kıyasla vücut ağırlığı ve vücut yağ kütlesinde önemli ölçüde azalma görülmüştür (Wilson ve diğerleri, 2018). Bizim çalışmamızda ise müdahale aşamasının sonunda gruplar arasında kıyaslandığında deney gruplarının hiç birinde (AA, E, AAE) kontrol gruplarına kıyasla vücut ağırlıkları açısından istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmemiştir. İlk 8 hafta boyunca K2 grubuna benzer şekilde ağırlık kazanan deney grubu ratlar (AA, E, AAE) aralıklı açlık ve/veya egzersiz sonucu K2 grubuna kıyasla daha az ağırlık kazanmış ancak K1 grubu seviyesinde bir vücut ağırlığına ulaşamamıştır (Çizelge 4.3). Çalışma süresince genel olarak ratlar vücut ağırlığı kazanmaya devam ettiği için bu dönemde vücut ağırlığı kaybından ziyade daha az vücut ağırlığı kazanımı önem kazanmıştır. Bununla birlikte ratların vücut ağırlığı grup ortalaması olarak değil tek tek incelendiğinde ağırlık kaybeden ratlar da bulunmaktadır (Çizelge 4.4). İkinci aşamadan sonraki dönem incelendiğinde 13. ve 16. haftalardan sonra vücut ağırlığında keskin bir düşüşün olduğu gözlenmiştir. Bu düşüşün ardından grafikte bir yükselme eğilimi gözlenmiş ve grafik yaklaşık eski eğilimine kavuşmuştur (Şekil 4.1). Yapılan çalışmalarda vücut ağırlığı kayıplarında önemli düşüşlerin farklı haftalarda görülmesinin ratların beslendiği yemin bileşimine ve uyguladığı egzersizin süresi ve şiddetine bağlı olarak değişebileceği düşünülmektedir.

Ratlarda vücut ağırlığı değişimi incelenirken Lee indeksinde gözlenen değişimlerden yararlanılan çeşitli çalışmalar mevcuttur (Kumar ve Bhandari, 2016; Wang ve diğerleri, 2017). Ancak bu araştırma aralıklı açlık uygulanması durumunda Lee indeksi değişimini inceleyen ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızda hayvanların vücut ağırlığındaki değişim incelendiğinde E ve AAE gruplarında istatistiksel olarak önemli bir azalma meydana gelirken, hayvanların boy uzunluğunun da hesaba katıldığı BKİ ve Lee indeksi değişimlerinde AA ve E gruplarında önemli bir azalma olduğu gözlenmiştir (Çizelge 4.5). Bu sonuçlar hayvanlarda ağırlık yönetimine yönelik yapılan çalışmalarda tek başına kaybedilen ağırlığın incelenmesinden ziyade hayvanların cüssesinin de hesaba katılarak yapılacak ölçümler sayesinde daha hassas veriler elde edilebileceğini düşündürmektedir.

Aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulandığı insan çalışmalarında birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada egzersizle birlikte aralıklı açlık uygulayan ve egzersizle birlikte herhangi bir diyet uygulamayan 2 grup oluşturulmuştur. Uygulama yapılan 8 haftanın sonunda vücut ağırlığı değişiminde gruplar arasında önemli bir fark görülmemiştir (Tinsley ve diğerleri, 2017). Aralıklı açlık ve/veya egzersizin uygulandığı obez bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada ise vücut ağırlığında en fazla düşüş aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonu grubunda, daha sonra aralıklı açlık grubunda, en az düşüş ise egzersiz grubunda gözlenmiştir ($p<0.05$) (Bhutani ve diğerleri, 2013).

Bu çalışmada ise BKİ ve Lee indeksi değerlerinin değişimi incelendiğinde AA grubu ve E grubunun değerlerindeki artışın K1 grubuna kıyasla daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). AAE grubunun ise K1 grubuna kıyasla önemli bir farklılık göstermediği belirlenmiştir (Çizelge 4.5). Bu bulguyu destekler nitelikte yem tüketimi incelendiğinde de AA uygulayan ve E uygulayan gruplar AAE uygulayan gruba kıyasla daha az yem, AAE grubu daha yüksek oranda yem tüketmiştir (Çizelge 4.6). Bu durumda tek başına aralıklı açlığın yem tüketimini düşürmesi veya tek başına egzersiz uygulamasının enerji harcamasını artırması BKİ'nin artışını azaltsa da; aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulanmasının hem enerji harcamasını hem de yem tüketimini artırdığı gözlenmiştir. Dolayısıyla bu durumda BKİ'nin değişiminde aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulanmasının (AAE), aralıklı açlık (AA) veya egzersizin tek başına uygulanması (E) kadar olumlu etki oluşturamadığı sonucuna ulaşılabilmektedir. Bu çalışmada aralıklı açlık türlerinden zaman kısıtlı aralıklı açlık uygulanmıştır. Zaman kısıtlı aralıklı açlık ad libitum beslenen döneme müdahale etmemektedir. Aralıklı açlık türlerinden düzenlenmiş aralıklı açlık ise ad libitum beslenen dönemde de çeşitli sınırlamalar getirebilmektedir. Dolayısıyla egzersiz ile birlikte düzenlenmiş aralıklı açlık uygulanması ile ad libitum beslenen dönemde yem tüketimi artışının önüne geçilerek BKİ değişiminde daha olumlu sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

Çalışma süresince K1 grubu ratlarda ve müdahale aşamasında K2 grubu ratlarda herhangi bir müdahale uygulanmamasına rağmen BKİ ve Lee indekslerinde artış gözlenmiştir. Bu durumun deney süresinin ilerlemesinin doğal bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

5.3. Ratlarda Yem ve Su Tüketimlerindeki Değişimin Değerlendirilmesi

Ratların tükettikleri yem miktarı çalışmanın başlangıcından sonuna kadar günlük olarak kayıt altına alınmıştır. Ratların su tüketimleri ise müdahale aşamasından itibaren günlük olarak kaydedilmiştir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda aralıklı açlığın besin tüketimini azalttığına yönelik sonuçlar mevcuttur (Harvie ve diğerleri, 2013; Harvie ve diğerleri, 2011; Klempel ve diğerleri, 2010). Aralıklı açlık ile egzersizin birlikte uygulandığı bir çalışmada genç erkeklerde günde 4 saatlik ad libitum beslenen bir aralıklı açlık modeli ile birlikte dayanıklılık antrenmanı uygulanmıştır. Toplam enerji tüketiminde 650 kkal azalma olduğu gözlenmiştir (Tinsley ve diğerleri, 2017).

Su tüketimi ile yem tüketimi birlikte incelendiğinde yem tüketiminde artma veya azalma su tüketimini etkileyebilmektedir. İnsanlarda sıvı gereksinimi; tüketilmesi gereken enerji ile bağlantılı olarak 1ml/kkal formülüyle belirlenmektedir. Buna uyumlu bir şekilde bu çalışmada K1 grubuna kıyasla AA grubunda yem tüketiminin azalmasıyla su tüketimi de azalmış, E grubuna kıyasla AAE grubunda yem tüketiminin artmasıyla su tüketimi de artmıştır. En yüksek yem tüketen K2 grubunun su tüketimi en yüksektir. (Çizelge 4.6).

En yüksek su tüketim düzeyi K2 grubunda en düşük su tüketim düzeyi ise E grubundadır (Çizelge 4.6). Su tüketiminin en düşük E grubunda olmasına ratların uyguladığı yüzme egzersizi neden olmuş olabilir. Ratlar yüzme esnasında vücudun su ihtiyacını sınırlı da olsa deriden geçiş yoluyla karşıladığı için daha az su tüketmiş olabilir. Vücutta terlemeye yol açan bir türde egzersiz uygulandığında daha farklı sonuçların elde edilebileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla su tüketimi için yapılan egzersizin türü önem kazanmaktadır. En yüksek su tüketimi ise obez ratlardan oluşan K2 grubunda gözlenmiştir (Çizelge 4.6). Aralıklı açlık grubu egzersiz yapan gruplara kıyasla (E ve AAE) daha yüksek, her 2 kontrol grubuna kıyasla ise daha düşük su tüketmiştir. Bu açıdan aralıklı açlık uygulamasının su tüketiminin az olmasına neden olabileceği söylenebilir.

Bu çalışmada ratlarda obezite oluşturulan dönemde hayvanlar yüksek yağlı yem ile beslenmiştir. Aralıklı açlık ve/veya egzersizin uygulandığı dönemde ise ratları beslemek için standart pelet yemi kullanılmıştır. Yüksek yağlı yemler bileşiminde bulunan yüksek oranda yağdan dolayı hızlı bir şekilde doyumluk sağlayıp standart pelete kıyasla daha az miktarda yem tüketimine sebep olmaktadır. Ancak tüketilen yem miktarı düşük olsa da

vücuda alınan enerji yüksek olduğu için ratlarda obezite oluşumuna sebep olmaktadır. Standart pelet yem ile kıyaslandığında yüksek yağlı yemin daha düşük düzeyde tüketildiği diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (Cho ve diğerleri, 2010; Panchal ve diğerleri, 2011). Benzer şekilde bu çalışmada da ratlar tarafından yüksek yağlı yem tüketiminin daha düşük, standart pelet tüketiminin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.6).

Dokuzuncu haftadan itibaren standart peletle beslenmeye başlandıktan sonra obez ratlardan oluşan K2 grubu normal ağırlıklı K1 grubuna göre daha yüksek düzeyde yem tüketmiştir (Şekil 4.6). Obez ratlar daha fazla yem tüketmelerine rağmen vücut ağırlığı kazanımları daha düşük olmuştur. Obezlerde bazal metabolizma hızının yüksek olduğu bilinmektedir (Prentice ve diğerleri, 1986). Dolayısıyla K2 grubunda görülen yem tüketimindeki artışın vücut ağırlığı arttıkça bazal metabolizma hızının artması nedeniyle gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu nedenle müdahale aşaması boyunca tüketilen yem miktarı ile ratların ağırlıkları arasındaki ilişki incelenmiştir. Ancak vücut ağırlığı ile yem tüketim miktarı arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.7).

5.4. Biyokimyasal Parametrelerdeki Değişimin Değerlendirilmesi

Alınan kan örneklerinden analiz edilen açlık kan şekeri incelendiğinde aralıklı açlık uygulayan gruplarda (AA ve AAE) açlık kan şekerinin normal kontrollere kıyasla önemli düzeyde yükseldiği görülmüştür. Tek başına egzersiz uygulaması açlık kan şekeri üzerinde önemli bir değişiklik oluşturmazken aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonu aralıklı açlığın olumsuz etkisini artırarak açlık kan şekeri düzeyini normal vücut ağırlığına sahip kontrollerin yanı sıra obez kontrollere kıyasla da yükseltmiştir ($p<0,05$). Plazma insülin değerleri incelendiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.8). Bir çalışmada açlık kan şekeri düzeyleri; obez ratlarda 10 haftalık aralıklı açlık ve/veya egzersiz uygulaması sonrasında aralıklı açlık grubunda diğer üç gruba kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu çalışma; tek başına aralıklı açlık uygulanan grubun açlık kan şekerinin aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonu grubuna kıyasla daha yüksek bir düzey göstermesi yönüyle bizim çalışmamızdan ayrılmaktadır. Ayrıca bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde plazma insülin değerlerinde gruplar arasında önemli bir fark gözlenmemiştir (Wilson ve diğerleri, 2018). Bununla birlikte 8 hafta boyunca haftanın birbirini takip etmeyen 3 gününde alternatif gün aralıklı açlık uygulayan obez ratlarda bizim sonuçlarımızın aksine

açlık kan şekerinin azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada insülin değerlerinin azaldığı da belirtilmiştir (Liu ve diğerleri, 2018). Yapılan başka bir çalışmada ise 8 hafta boyunca yüzme egzersizi ile birlikte haftada 2 gün açlığın olduğu alternatif gün aralıklı açlık uygulayan ratlarda tüm gruplarda açlık kan şekeri benzer düzeylerdeydi. Ayrıca aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulandığı grupta; kontrol ve tek başına egzersiz uygulayan gruplara kıyasla plazma insülin seviyelerinde düşüş gözlenmiştir (Real-Hohn ve diğerleri, 2018). Yapılan çalışmalarda açlık kan şekeri ve insülin açısından birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Elde edilen farklı sonuçlarda uygulanan farklı aralıklı açlık türlerinin rol oynadığı düşünülebilir. Dolayısıyla aralıklı açlık diyeti uygulanması düşünülen bireylerde glukoregülatör faktörler açısından önem arz eden bir durum söz konusu ise aralıklı açlığın uygulanıp uygulanmayacağı veya hangi aralıklı açlık türünün uygulanacağı önem arz etmektedir. Bireylerde gözlenen değişimler sıkı bir şekilde kontrol edilmelidir.

Bu çalışmada kan lipitleri incelendiğinde en yüksek HDL-K düzeyi beklenildiği üzere egzersiz grubunda gözlenmiştir. Ancak aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonu olumsuz etki göstererek HDL-K düzeylerinde önemli bir düşüşe neden olmuştur ($p<0,05$). İlginç bir şekilde egzersiz grubundan sonra en yüksek HDL-K düzeyi obez kontrollerde gözlenmiştir. Gruplar arasında LDL-K değerleri incelendiğinde ise istatistiksel olarak önemli bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Aralıklı açlığın trigliserit düzeylerini önemli düzeyde yükselttiği gözlenmiştir ($p<0,05$). Aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonu (AAE) toplam kolesterol düzeyini düşürürken, egzersiz uygulamasının (E) artırdığı gözlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.8). Yapılan çalışmalarda kan lipitlerine yönelik sonuçlar çeşitli ve birbiriyle çelişkilidir. Yapılan bir çalışmada, farelere 4 saatlik bir ad libitum beslenme, diğer zamanlar aç bırakılma şeklinde zaman kısıtlı aralıklı açlık uygulanmış ve yüksek yağlı (%60) veya düşük yağlı (%10) yem verilmiştir. Kontrol grupları ise düşük veya yüksek yağlı yemlerle ad libitum beslenmiştir. On sekiz haftalık uygulamadan sonra HDL-K kolesterol konsantrasyonları her iki deney grubunda kontrollere kıyasla yaklaşık %30 azalmıştır. Düşük yağlı diyetle beslenip aralıklı açlık uygulayan grupta kontrollere kıyasla trigliserit düzeyleri %20 azalmıştır. Toplam kolesterol konsantrasyonları ise her iki deney grubunda kontrollere göre yaklaşık %20 daha düşük bulunmuştur (Sherman ve diğerleri, 2012). Bir ay boyunca 12 saat açlık ve 12 saat ad libitum beslenen aralıklı açlık modeli uygulanan bir çalışmada bireylerin HDL-K düzeylerinde önemli bir artış gözlenirken, LDL-K, toplam kolesterol ve trigliserit düzeylerinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

(Akaberi ve diğ erleri, 2014). Obez kadınlarda yapılan bir çalışmada 2 ay boyunca yüksek yağı bir diyet t kettirilip aynı zamanda alternatif gün aralıklı açlık uygulanmıştır. Kan lipitleri incelendiğinde HDL-K ve LDL-K düzeylerinde önemli bir değışiklik gözlenmezken, toplam kolesterol ve trigliserit düzeylerinde sırasıyla %13 ve %15 düzeyinde düşüş gözlenmiştir (Klempel ve diğ erleri, 2013). Başka bir çalışmada obezlerde 6 ay boyunca alternatif gün aralıklı açlık uygulanmasıyla HDL-K düzeyinde %11 oranında arış görülmüş ancak LDL-K, toplam kolesterol ve trigliserit düzeylerinde önemli bir değışiklik olmamıştır (Trepanowski ve diğ erleri, 2017). Aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonunun incelendiğı bir çalışmada ise gruplar dişi ve erkek olarak ayrılmış ve 12 hafta boyunca aralıklı açlık ve/veya egzersiz uygulanmıştır. Erkek farelerde HDL-K'nin hem plazma seviyesinde hem de gruplar arasında önemli bir fark gözlenmemiştir. Dişi farelerde ise aralıklı açlık ve egzersiz gruplarında HDL-K'nin plazma seviyesinde istatistiksel olarak önemli bir artış gözlenmiştir. Ancak gruplar arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Dişi farelerde, plazma LDL-K düzeyleri tüm gruplarda müdahale süresi boyunca önemli ölçüde azalmıştır. Ancak gruplar arasında önemli bir fark gözlenmemiştir. Erkek farelerde ise aralıklı açlık ve aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonu gruplarında kontrol ve egzersiz gruplarına kıyasla önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Aralıklı açlık ve/veya egzersiz uygulanan erkek farelerde trigliserit düzeylerinde önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Dişi farelerde ise trigliserit düzeyleri aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonu grubunda egzersiz grubuna göre önemli olarak düşük bulunmuştur (Wilson ve diğ erleri, 2018).

Yapılan çalışmalarda kan lipit parametrelerine yönelik sonuçların oldukça çeşitli ve birbiriyle uyumsuz olması kesin bir yargıya varmayı engellemektedir. Özellikle insan çalışmalarında bireylerin t kettiğı diyetin bileşiminin ayrıntılı bir şekilde incelenmemesi, uygulanan aralıklı açlık türleri ve müdahale sürelerinin farklı olması sonuçların çeşitli olmasına yol açmaktadır. Bunlarla birlikte cinsiyet, fiziksel aktivite durumu ve ağırlık kaybı da lipit parametrelerini etkilemektedir. Ağırlık kaybının insanlarda ve hayvanlarda LDL-K ve trigliserit konsantrasyonlarını azalttığı (Dattilo ve Kris-Etherton, 1992), egzersiz uygulamasının ise HDL-K konsantrasyonlarını artırdığı gösterilmiştir (Ruiz-Ramie, Barber, ve Sarzynski, 2019). Bunlar gibi kan lipit parametrelerini etkileyen faktörler elimine edilerek yapılacak ileri çalışmalar ile aralıklı açlığın kan lipitleri üzerindeki etkisine yönelik daha tutarlı sonuçlar elde edilebilecektir.

Bu çalışmada oksidatif stres durumunun göstergeleri olarak total oksidan durum (TOS), total antioksidan durum (TAS) ve bu iki parametreden hesaplanan oksidatif durum indeksi (OSI) incelenmiştir. Gruplar arasında TAS ve TOS değerleri açısından istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Obezitenin OSI değerini artırdığı, aralıklı açlık uygulayan (AAE ve AA) gruplarda OSI değerinin önemli düzeyde düştüğü gözlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.8). Literatür taramasında aralıklı açlığın uygulandığı sadece 1 çalışmada ramazan orucuna yönelik TAS, TOS ve OSI incelenmesine rastlanılmıştır. Çalışmada oruç tutanların TAS değerleri oruç tutmayanlara kıyasla önemli düzeyde yüksek, TOS ve OSI değerleri ise önemli düzeyde düşük bulunmuştur (Karsen ve diğerleri, 2019). Aralıklı açlık ile farklı oksidatif stres parametrelerini analiz eden çalışmalar mevcuttur. On altı hafta boyunca yapılan bir çalışmada, 3 saat ad libitum beslenme içeren aralıklı açlık uygulamasında farelerde dolaşımdaki IL-6, TNF- α ve CRP düzeyleri kontrol grubuna kıyasla azalmıştır (Sherman ve diğerleri, 2011). Başka bir çalışmada, yüksek yağlı diyet veya az yağlı diyetle 4 saatlik ad libitum beslenen aralıklı açlık uygulanmıştır. 18 hafta sonra IL-6 düzeyi değişmeden kalmış, ancak TNF- α düzeyi her iki grupta da kontrollere kıyasla azalmıştır (Sherman ve diğerleri, 2012). Yapılan başka bir çalışmada yüksek yağlı veya standart peletle 8 saatlik ad libitum beslenen aralıklı açlık uygulamasında benzer şekilde IL-6 ve TNF- α plazma seviyeleri her iki aralıklı açlık grubunda kontrol gruplarına göre azalmıştır (Hatori ve diğerleri, 2012). Aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulandığı çalışmalarda TAS, TOS ve OSI analizine rastlanmamıştır. Ancak farklı oksidatif stres parametrelerini analiz eden çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonu grubunda malondialdehit düzeylerinde güçlü bir azalma gözlemlenmiştir. Yapılan istatistiksel analizler aralıklı açlığın küçük bir ilave etkisi ile egzersizin güçlü bir etkisini göstermektedir (Real-Hohn ve diğerleri, 2018). Bu bulguların aksine yapılan bir çalışmada 6 haftalık aralıklı açlık ve/veya egzersiz uygulamasından sonra lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) ve karbonilatlanmış proteinlerin karaciğerdeki konsantrasyonları aralıklı açlık uygulanan hayvanlarda daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonu grubunda tek başına aralıklı açlık uygulayanlarla karşılaştırıldığında TBARS ve karbonil düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tek başına egzersiz ve aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonu gruplarının karaciğer dokusundaki karbonil içeriği, kontrol grubuna kıyasla daha düşük seviyeler göstermiştir. Kas dokusundaki TBARS, karbonil ve glutatyon düzeyi

incelendiğinde karaciğer dokusundakine benzer sonuçlar elde edilmiştir (Moraes ve diğerleri, 2017).

Bir çalışma haricinde genel anlamda aralıklı açlığın oksidatif strese ilişkin parametreleri olumlu yönde etkileyebileceği öngörülmektedir. Aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonunun incelendiği iki çalışmada bu kombinasyonun tek başına aralıklı açlık uygulamasına kıyasla daha olumlu etki gösterdiği belirtilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda istatistiksel olarak önemli olmasa da tek başına aralıklı açlık uygulamasının daha etkili olduğu bulunmuştur. Bu konuda çalışma sayısı sınırlı olup daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.5. Yağ Dokusu Örneklerinin Histometrik İncelenmesinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulanması yağ hücre çapında en küçük boyutlara ulaşılmasını sağlamıştır. Başlangıçta obez olan AAE grubunun yağ hücre çapında; K1 grubunun yağ hücre çapının bile gerisine düşecek oranda bir küçülme sağlanmıştır. Tek başına aralıklı açlık veya tek başına egzersiz uygulaması ise yağ hücresi boyutunda küçülme sağlasa da normal ağırlıktaki hayvanların yağ hücresi boyutuna ulaşamamıştır ($p<0,05$). Kontrol 2 grubunun yağ hücre çapında artışla birlikte kesit alana düşen yağ hücre sayısı beklenildiği üzere azalmış ve AAE ve AA gruplarına kıyasla istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.10).

Yağ hücre boyutunun incelendiği bir çalışmada farelere 4 hafta boyunca düzenlenmiş aralıklı açlık uygulanmıştır. Oluşturulan 4 gruptan kontrol grubu ad libitum beslenmiştir. Diğer 3 grup ise açlık uygulanan günde enerji ihtiyacının %25 oranında, %50 oranında azaltılmış ve gün boyu aç bırakılmış olmak üzere 3 farklı düzenlenmiş aralıklı açlık türü uygulanmıştır. Dört haftalık müdahalenin sonunda inguinal yağ hücre boyutları kontrol grubuna göre %50 azaltılmış grupta %47 daha küçük ve gün boyu aç bırakılan grupta %56 daha küçük olarak bulunmuştur. Epididimal yağ hücresi boyutu da kontrollerden %50 azaltılmış grupta %34 daha küçük ve gün boyu aç bırakılan grupta ise %36 daha küçük olarak tespit edilmiştir. Enerji ihtiyacı %25 azaltılan grupta bir değişiklik gözlenmemiştir. (Varady ve diğerleri, 2007). Bizim çalışmamızda ise retroperitoneal yağ hücresi boyutunda en büyük oranda küçülme AAE grubunda yaklaşık %34 oranında görülmüştür. Aralıklı açlık grubu ise yaklaşık %20 oranında bir küçülme göstermiştir (Çizelge 4.11). Bununla

birlikte yapılan bir çalışmada ise 3 ay boyunca hiperkolesterolemik farelerde aralıklı açlık uygulanması sonucu epididimal yağ doku, karkas yağ dokusu ve subkutan yağ doku boyutu sırasıyla %15, %72 ve %68 oranında artış göstermiştir (Dorighello ve diğerleri, 2014). Yapılan başka bir çalışmada ise batı tarzı diyetle birlikte 4 hafta boyunca TRF uygulanan farelerde batı tarzı ve ad libitum beslenen kontrol grubuna kıyasla inguinal ve epididimal adipozit boyutlarında artış gözlenmiştir. Ancak epididimal ve retroperitoneal yağ dokusu kütlesi veya adipozit boyutu dağılımına bu fark yansımamıştır (Woodie ve diğerleri, 2018). Bu sonuçlar incelendiğinde aralıklı açlığın normal yağlı bir diyetle birlikte uygulanmasının adipozit boyutunda küçülmelere; yüksek yağlı/batı tarzı bir diyetle uygulanmasının ise adipozit boyutunda büyümeye sebebiyet verebileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda deney gruplarının (E, AA ve AAE) tümündeki ratlarda müdahale aşamasının sonunda yağ hücre boyutu önemli düzeyde küçülmüştür. Bunun nedeninin standart pelet tüketilerek uygulanan aralıklı açlık ve egzersiz uygulaması olduğu düşünülmüştür. Ratların obezite oluşumu sırasında tükettiği yüksek yağlı yemin müdahale aşamasında da tüketilmesi durumunda aralıklı açlık uygulanan gruplarda yağ hücre boyutlarının nasıl etkileneceği bundan sonraki araştırmalarda değerlendirilebilir. Ayrıca uygulanan diyetin bileşimi, aralıklı açlığın türü, müdahale süresi, hayvanların sağlık durumu ve egzersiz uygulamasının varlığı gibi birçok faktörün yağ boyutunda değişikliğe sebebiyet verebileceği görülmektedir.

Enerji kısıtlaması uygulanan çeşitli çalışmalarda da adipozit morfolojisi incelenmiştir. Enerji kısıtlaması uygulanan 3 hayvan çalışmasında, her çalışmada 1 ve 1.5 haftalık müdahaleden sonra bir etki gözlenmezken 2 haftalık müdahaleden sonra boyutta küçülmeler kaydedilmiştir. Bu nedenle yağ hücresi morfolojisinde değişimler gözlenebilmesi için minimum müdahale süresi 2 hafta olarak düşünülmektedir. Adipozit boyutunda daha fazla küçülmeler görülen çalışmalarda vücut ağırlığı kayıpları da daha yüksek görülmüştür. Bununla birlikte yağ hücre boyutundaki azalma ile yağ hücre sayısındaki değişimler genel olarak uyum göstermemiştir (Tzur ve diğerleri, 1988; Yang ve diğerleri, 1990; Cha ve diğerleri, 2001). Ayrıca yapılan bir çalışmada yağ hücresi boyutunda enerji kısıtlaması ile oluşan değişikliklerin cinsiyete özgü olabileceği düşünülmektedir. 24 hafta boyunca %20'lik kalori kısıtlamasından sonra dişi Wistar ratlarda yağ hücresi boyutunda bir değişiklik olmamış, erkek ratlarda, adipozit boyutunda bir azalma gözlenmiştir (Porter ve diğerleri, 2004).

Geniş ve lipit yüklü adipozitler, tip 2 diyabet, insülin direnci, metabolik sendrom ve kanser gibi birçok hastalık ile ilişkilidir. Yağ hücre boyutuyla metabolik sendrom ilişkisinin açıklandığı mekanizmada; boyutu çok genişleyen hücrelerin fazla yağı depolayamaması nedeniyle ektopik yağlanmanın arttığı belirtilmektedir. Böylece ortaya çıkan trigliseritlerin karaciğer, iskelet kası ve pankreasta birikmesi, insülin direnci ve diyabet gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Heilbronn ve diğerleri, 2004). Ayrıca genişlemiş yağ hücreleri kronik inflamasyon durumunu uyararak artan DNA hasarı ile birlikte karsinogenez artırabilmektedir (Suganami ve diğerleri, 2005). Dolayısıyla aralıklı açlık ve/veya egzersiz uygulaması ile sağlanan adipozit boyutlarındaki küçülmeler bu hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde önem arz edebilmektedir.

Bu çalışmada AAE grubunda yağ hücrelerinin istatistiksel olarak önemli bir şekilde hem sayıca daha fazla olup hem de çap olarak daha küçülmesi bu grupta diğer gruplara kıyasla daha fazla yağ kaybı olduğunun göstergesidir. Ancak bu durum vücut ağırlığı kaybı değerlerine yansımamaktadır. Beden kütle indeksi ve Lee indeksi değişim durumuna göre bu grupta önemli bir fark bulunamamıştır. Yağ hücrelerinde gözlemlenen kaybın yağsız vücut kütlelerinde meydana gelen artışla dengelendiği düşünülmektedir.

5.6. Paraoksonaz Enzimi ve Diğer Bazı Parametrelerin İncelenmesinin Değerlendirilmesi

Paraoksonaz 1 ve ARES enzimi beslenme ile yakından ilişkilidir. Paraoksonaz 1'in düzenlenmesinde tüketilen diyetin bileşimi rol oynamaktadır (De Keyzer ve diğerleri, 2009). Diyet lipitlerinin artışı; reaktif oksijen türleri, lipit hidroperoksitler ve TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretiminin artmasına neden olur. Bu faktörler hepatik PON1 sekresyonunda azalmaya neden olur (Ferretti ve Bacchetti, 2012). Yüksek şekerli diyetler hipertrigliseridemiye bağlı olarak dolaşımdaki VLDL-K'nin artmasına neden olur. Karaciğer tarafından antioksidan enzimlerin salgılanmasını VLDL-K'nin teşvik edebileceği öne sürülmüştür. İki hafta boyunca yüksek şekerli bir diyetin uygulanmasıyla hem hiperlipidemisinin hem de oksidatif stresin indüklendiği ve bunun PON1 aktivitesini kendiliğinden azalttığı gösterilmiştir (Diniz ve diğerleri, 2006). Bununla birlikte, 3 ila 5 haftalık yüksek şekerli beslenmeden sonra sıçanlarda PON1 aktivitesini değerlendiren bir çalışma önemli bir artış gözlemlemiştir (Macan, Vrkic, Vrdoljak, Radić, ve Bradamante, 2010). Akdeniz diyetinden sonra postprandiyal PON1 aktivitesinin arttığı gösterilmiştir

(Blum, Aviram, Ben-Amotz, ve Levy, 2006). Enerji kısıtlamasının PON1 seviyesini düşürdüğü (Moradi ve diğerleri, 2018), kısa süreli açlığın ise PON1 seviyesini artırdığı bulunmuştur (Thomàs-Moyà ve diğerleri, 2007). Ancak belirli bir süre boyunca uygulanan aralıklı açlığın ve aralıklı açlık ile egzersiz kombinasyonunun serum PON1 seviyesi üzerine etkisine yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamız bu konuda ilktir.

Bu çalışmada obez ratlara uygulanan aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonunun (AAE) PON1 aktivitesini K1 (normal vücut ağırlığına sahip ve sedanter) grubunun bile gerisine düşürdüğü saptanmıştır. Egzersiz uygulaması (E) ise PON1 seviyelerinde önemli düzeyde artış sağlamıştır (Çizelge 4.12). Kontrol 1 grubuna kıyasla PON1 değerlerinde AAE grubunda %2,22 oranında düşüş, E grubunda ise %53,44 oranında artış gözlenmiştir. Kontrol 2 grubuyla kıyaslandığında ise E grubunda %20,74 oranında artış gözlenirken AA grubunda %2,69 oranında, AAE grubunda ise %23,06 oranında düşüş gözlenmiştir (Çizelge 4.13). Dolayısıyla bu çalışmanın sonuçlarına göre egzersiz PON1 değerinde artış sağlarken; aralıklı açlık PON1 değerinde düşüşe yol açmaktadır. Aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonu (AAE) ise tek başına egzersizin (E) oluşturduğu olumlu etkiye rağmen tek başına aralıklı açlığa (AA) kıyasla daha yüksek oranda PON1 değerinde düşüşe neden olmuştur.

Yapılan çalışmalarda egzersizin PON1 seviyeleri üzerinde olumlu veya olumsuz çeşitli etkilerinin olduğu görülmektedir. Yapılan bir çalışmada obez kadınlar üzerinde 12 hafta boyunca egzersiz uygulanmış ve PON1 aktivitesinin düştüğü gözlenmiştir (Woudberg, Mendham, Katz, Goedecke, ve Lecour, 2018). Ancak yapılan başka çalışmalarla düzenli yapılan düşük/orta yoğunluklu aerobik egzersizin oksidatif strese karşı koyabileceği gösterilmiş, ağır egzersizin hem fiziksel olarak aktif hem de sedanter insanlarda PON1'i arttırırken, sağlığı zorlamayacak düzeyde yapılan egzersizin sadece fiziksel olarak aktif kişilerde PON1'i artırdığı gösterilmiştir (Koncsos ve diğerleri, 2011; Otocka-Kmiecik, Bortnik, Szkudlarek, Nowak, ve Orłowska-Majdak, 2013; Otocka-Kmiecik, Lewandowski, Szkudlarek, Nowak, ve Orłowska-Majdak, 2014). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç bu çalışmalar ile benzer bir şekilde PON1'in arttığını göstermiştir. Egzersiz öncesi, esnası ve sonrasında PON1 düzeylerinin incelendiği bir çalışmada egzersiz öncesi normal seviyede olan PON1'in egzersiz esnasında arttığı, egzersiz sonrasında ise yaklaşık olarak egzersiz öncesi seviyesine döndüğü gözlemlenmiştir (Otocka-Kmiecik ve diğerleri, 2010). Düzenli

egzersiz sonucu PON1'in artışından sorumlu mekanizmanın; düzenli egzersiz ile sahip olunan egzersiz esnasında PON1 artışına sağlanan adaptasyon olduğu düşünülmektedir.

ARES değerleri incelendiğinde istatistiksel açıdan önemli farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 4.12). Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuca uyumlu bir şekilde 2 hafta boyunca çeşitli egzersizlerin ve enerji kısıtlanan bir diyetin uygulandığı bir kampa katılan obez çocuklarda yapılan bir çalışmada ARES değerlerinde önemli bir fark gözlenmemiştir (Koncsos ve diğerleri, 2011).

Bu çalışmada K2 grubuna kıyasla AA grubunda istatistiksel olarak önemli olmasa da PON1 aktivitesinin daha düşük olduğu gözlenmektedir. Bu durumun nedeni olarak aralıklı açlık sonucu ortaya çıkan vücut ağırlığı kaybı gösterilebilir. Vücut ağırlığı kaybının PON1 seviyesini düşürdüğü bilinmektedir (Moradi ve diğerleri, 2018). Bununla birlikte AA grubunda PON1 aktivitesinin K1 grubuna kıyasla istatistiksel olarak önemli olmasa da artış gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sonuç iki grup arasındaki vücut ağırlığı farkından dolayı kaynaklanmış olabilir. Obezlerden oluşan K2 grubunun PON1 aktivite düzeyinin normal vücut ağırlığına sahip K1 grubuna kıyasla daha yüksek olması bu sonucu desteklemektedir (Çizelge 4.12). Obezlerde PON1 aktivitesinin arttığını (Uliano ve diğerleri, 2016), düştüğünü (Kota ve diğerleri, 2013) veya değişiklik göstermediğini (Karakaya ve diğerleri, 2018) belirten çalışmalar mevcuttur.

Aralıklı açlığın PON1 aktivitesini artırabileceğine yönelik bir görüş mevcuttur ve altta yatan mekanizma şu şekilde açıklanabilmektedir. Aç bırakılan ratlarda açlığın ilk saatlerinde beslenememeye bağlı enerji yoksunluğu serum PON1 aktivitesinin artmasına yol açar ve en yüksek seviyesi 12. saatte gerçekleşir. Yirmi dört saat sonra, PON1 aktivitesi önemli ölçüde düşerek, aç bırakılmayan ratların seviyelerine ulaşır ve 24 saatten sonra sabitlenir (Thomàs-Moyà ve diğerleri, 2007). Dolayısıyla altta yatan mekanizmanın; düzenli egzersizde görülen adaptasyona benzer şekilde aralıklı açlıkta uygulanan kısa dönem açlıkların düzenli olarak gerçekleştirilmesi sonucu oluşan PON1 artışına adaptasyon olduğu düşünülebilmektedir. Ancak bu mekanizmada belirtilen durumun aksine bizim çalışmamızda obez kontrollere kıyasla aralıklı açlık uygulayan obezlerde vücut ağırlığı kaybı nedeniyle PON1 aktivitesinin istatistiksel olarak önemli olmasa da düştüğü görülmüştür (Çizelge 4.13). Vücut ağırlığı kaybı gözlenmeyen çalışmalarda veya

normal vücut ağırlığına sahip bireylerde aralıklı açlık uygulaması sonucu bu mekanizma devreye giriyor olabilir. Bu durumun açıklanabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda egzersiz uygulamasının PON1 düzeyini artırdığı tespit edilmiş iken aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonunun beklenenin aksine PON1 seviyesini normal vücut ağırlığına sahip kontrol grubunun da gerisine düşürdüğü görülmüştür. Yapılan bir çalışmada hafif şişman ve obezlerden oluşan bir grup 4-7 ay boyunca enerji kısıtlanan bir diyet ve egzersiz yapmışlardır. Çalışmanın sonunda bizim çalışmamıza benzer bir şekilde PON1 seviyelerinde önemli bir azalma gözlenmiştir (Rector ve diğerleri, 2007). Bununla birlikte 2 hafta boyunca çeşitli egzersizlerin ve enerji kısıtlanan bir diyetin uygulandığı obez çocuklarda yapılan bir çalışmada PON1 aktivitesinde artış gözlenmiştir (Koncsos ve diğerleri, 2011). Yine obez çocuklarda 6 ay boyunca diyet ve egzersiz uygulamasının yapıldığı bir çalışmada PON1 aktivitesinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (Çayır ve diğerleri, 2015). Yapılan çalışmalarda müdahale sürelerinin, uygulanan diyet ve egzersizlerin farklı oluşu, PON1 aktivite düzeyinde farklı sonuçlar elde edilmesine yol açmış olabilir.

Aralıklı açlık ve/veya egzersiz uygulaması sonrası ratlarda gruplar arasında PON1 değerleri ile vücut ağırlığı, yem tüketimi, BKİ ve Lee indeksi değerleri, ARES ve TAS değerleri arasında ilişki olup olmadığı incelenmiş ancak bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.14).

Aralıklı açlık grubunda PON1 aktivitesi ile TOS ve OSI arasında çok yüksek derecede ilişki tespit edilmiştir (Çizelge 4.14). Serum PON1 ekspresyonu oksidatif stres ile downregülasyona uğrar. Bu nedenle oksidatif koşullar altında PON1 aktivitesi azalma gösterir. Düşük PON1 aktivitesinin ateroskleroz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bireylerde lipit peroksidasyonuna artan duyarlılık yoluyla ateroskleroz gelişimine eğilim artar. Arteriyel duvarlarda LDL-K oksidasyonunun ateroskleroza önemli rol oynaması nedeniyle, LDL-K'nin oksidasyonunu önleyen mekanizmalardan biri olan PON1 aktivitesinin düşmesi bu eğilimi artırmaktadır. Diabetes mellitus, hiperkolesterolemi ve kronik böbrek yetmezliği gibi ateroskleroz gelişimine eğilimli kişilerde PON1 aktivitesinin azaldığı görülmüştür (Selek ve diğerleri, 2008). Dolayısıyla bu sonuçlar incelendiğinde obez bireylerde aralıklı açlık uygulamasıyla birlikte PON1 aktivitesinde düşüş yaşandığı takdirde ateroskleroz gelişimine daha duyarlı hale gelinebileceği düşünülebilmektedir.

Ayrıca bu grupta normal vücut ağırlığına sahip ve obez kontrol gruplara kıyasla trigliserit ve toplam kolesterol düzeylerinde de artış gözlenmesi bu düşüncüyü desteklemektedir (Çizelge 4.9).

Bu çalışmada oksidatif strese ilişkin tüm parametreler değerlendirildiğinde ilk olarak AA grubunda OSI ve PON1 arasında negatif ilişki bulunduğu görülmektedir. Ayrıca PON1 değeri için AA grubunda istatistiksel olarak önemli olmayan, AAE grubunda ise istatistiksel olarak önemli düzeyde bir düşüş gözlenmiştir (Çizelge 4.13). Bu durumda aralarındaki negatif ilişkiden dolayı OSI değerinin yükselmesi beklenmektedir. Ancak ilginç bir şekilde aralıklı açlık uygulayan gruplarda (AA ve AAE) OSI değerinin düştüğü gözlenmiştir (Çizelge 4.14). Bu durum oksidatif stresi azaltan başka bir etkenin varlığını düşündürmektedir. Kontrol 2, E, AA, ve AAE grupları 1-8. haftalar arasında yüksek yağlı yemle beslenirken 9-17. haftalar arasında standart peletle beslenmiştir. Kontrol 1 grubundakiler ise tüm çalışma süresi boyunca standart peletle beslenmişlerdir. Oksidatif stresi azaltan bu olumlu etkinin yüksek yağlı yem ile beslenmeden yağı daha düşük olan standart peletle beslenmeye geçişten dolayı kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Bu durumun açıklanabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Obez kontrol grubunda yağ hücresi sayısı ile PON1 aktivitesi arasında çok yüksek derecede ilişki çıkmıştır (Çizelge 4.14). Bu sonuç; yağ hücre sayısının azalmasıyla yağ boyutunda büyüme görüleceği için yağ boyutu büyüdükçe PON1 aktivitesinin azalacağını göstermektedir. Yağ hücresinin boyutunun büyümesi TNF- α ve IL-6 gibi bazı proinflamatuvar peptitlerin salınmasını uyaran artmış serbest yağ asidi salımına neden olarak oksidatif stresi artırmaktadır (Varady ve Hellerstein, 2008). Bu mekanizma PON1 aktivitesinde düşüşe sebebiyet verebilmektedir. Paraoksonaz 1 aktivitesinde düşüş birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir (Selek ve diğerleri, 2008).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada aralıklı açlık ve egzersiz uygulamasıyla veya bu iki uygulamanın birlikte gerçekleştirilmesiyle ortaya çıkabilecek vücut ağırlığı, kan lipid parametreleri, glukoregülatör faktörler, oksidan/antioksidan durum ve yağ dokusu gibi çeşitli parametreler üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Ratların deneyin başlangıcındaki vücut ağırlığı ortalamaları arasında önemli bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).
- Ratlarda obezite oluşturulduktan sonra vücut ağırlığı ortalamaları arasında K1 grubunda K2 ve AAE grubuna kıyasla önemli düzeyde artmıştır ($p<0,05$).
- Müdahale aşaması sonunda vücut ağırlığındaki değişim ortalamaları K1, AAE, E, AA ve K2 gruplarında sırasıyla $62,50\pm10,96$ g, $21,83\pm23,37$ g, $6,80\pm14,99$ g, $37,50\pm13,99$ g, $38,33\pm11,52$ g olarak belirlenmiştir. Egzersiz ve AAE grubundakilerin vücut ağırlığı değişimi önemli düzeyde düşüktür ($p<0,05$).
- Beden kütle indeksi değerlerinde görülen değişim ortalamaları ise K1, AAE, E, AA ve K2 gruplarında sırasıyla $0,10\pm0,02$, $0,02\pm0,05$, $-0,03\pm0,07$, $-0,01\pm0,03$, $0,04\pm0,05$ olarak belirlenmiştir. Egzersiz ve AA gruplarında BKİ değişimi önemli düzeyde düşüktür ($p<0,05$).
- Lee indeksi değerlerinde görülen değişim ortalamaları K1, AAE, E, AA ve K2 gruplarında sırasıyla $0,014\pm0,004$, $0,002\pm0,009$, $-0,008\pm0,012$, $-0,007\pm0,006$, $0,004\pm0,009$ olarak belirlenmiştir. Egzersiz ve AA gruplarında Lee indeksi değişimi önemli düzeyde düşüktür ($p<0,05$).
- Müdahale aşamasında yem tüketim ortalamaları; K1, AAE, E, AA ve K2 gruplarında sırasıyla $163,78\pm17,08$ g, $157,94\pm27,21$ g, $145,85\pm21,85$ g, $145,95\pm24,48$ g, $186,76\pm27,14$ g olarak tespit edilmiştir. Yem tüketimi kontrol gruplarına kıyasla E ve AA gruplarında azalmış, AAE grubunda E ve AA gruplarına kıyasla artmıştır ($p<0,05$).
- Açlık kan şekeri ortalamaları K1 grubuna kıyasla AAE ve AA grubunda istatistiksel olarak önemli düzeyde artış göstermiştir. Aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonu grubunun açlık kan şekeri düzeyi K2 grubuna kıyasla da daha yüksektir ($p<0,05$).

- Egzersiz grubunun HDL-K ortalamaları; K1 ve AAE grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$).
- Trigliserit ortalamaları açısından AA grubu; K1 grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$).
- Toplam kolesterol ortalamaları; E grubunda istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek, AAE grubunda ise önemli düzeyde düşüktür ($p<0,05$).
- Aralıklı açlık ve AAE grubunda OSI değerleri istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşüktür ($p<0,05$).
- Yağ hücre çapları açısından AAE grubu diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak önemli düzeyde daha küçüktür ve en fazla küçülme gösteren gruptur. Egzersiz ve AA grupları ise K2 grubuna kıyasla istatistiksel olarak önemli düzeyde daha küçüktür ($p<0,05$).
- Yağ hücre sayıları açısından AAE ve AA grubu; K2 grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir.
- Egzersiz grubundakilerin PON1 değerleri önemli düzeyde artmış; AAE grubununki ise istatistiksel olarak önemli düzeyde azalmıştır ($p<0,05$).
- ARES değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli farklılık gözlenmemiştir ($p<0,05$).
- Aralıklı açlık grubunda PON1 değeri ile TOS ve OSI değerleri arasında negatif yönde, çok yüksek derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (sırasıyla $r=-0,943$, $p<0,01$; $r=-0,943$, $p<0,01$).
- Kontrol 2 grubunda PON1 değeri ile hücre sayısı arasında pozitif yönde, çok yüksek derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,858$; $p<0,05$).

Obezite gittikçe artan bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Obezitenin önüne geçilebilmesi için alternatif yöntemler denenmektedir. Bu yöntemlerden biri de özellikle son dönemlerde popülerlik kazanmış olan aralıklı açlık yöntemidir. Diğer bir yöntem ise egzersizdir.

Aralıklı açlığın, egzersizin ve aralıklı açlık ile egzersiz kombinasyonunun BKİ ve Lee indeksi üzerine etkileri incelendiğinde aralıklı açlık ile egzersiz uygulamasının tek başına aralıklı açlık veya tek başına egzersiz kadar etkili olmadığı görülmüştür. Çünkü bu grupta yem tüketiminde artış gözlenmiştir. Ad libitum beslenen sürede de çeşitli kısıtlamaları gerektiren düzenlenmiş aralıklı açlık yöntemini uygulamak bu soruna yönelik

getirilebilecek bir çözüm olabilir. Diğer bir çözüm yolu ise egzersizle birlikte aralıklı açlık yerine enerji kısıtlaması uygulamak olabilir.

Tek başına aralıklı açlık uygulayanların veya aralıklı açlık ile egzersizi birlikte uygulayanların açlık kan şekeri değerleri yükselmiştir. Bu nedenle bu çalışmanın sonuçlarına göre diyabetli hastalarda veya bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerde uygulanması tavsiye edilmemelidir. Ancak glukoz toleransında iyileşmelerin gösterildiği çalışmaların bulunması nedeniyle daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Aralıklı açlığın kan lipidleri üzerindeki etkisi oldukça karmaşıktır ve kesin bir yargıya varmak güçtür. Bu nedenle kardiyovasküler hastalığa sahip olan bireylerde önerilmeden önce bu durum göz önüne alınmalıdır.

Tek başına aralıklı açlığın antioksidan savunma sistemlerinden biri olarak kabul edilen PON1 değerinde düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonu; tek başına egzersiz ile PON1 değerinde görülen artışa rağmen tek başına aralıklı açlık ile görülen düşüşten daha yüksek oranda bir düşüşe yol açmaktadır. Aralıklı açlık ve egzersizin PON1 değerleri üzerinde oluşturduğu bu antagonist etkinin nedenlerini araştırmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aralıklı açlık ile egzersiz kombinasyonu grubunda; tek başına aralıklı açlık veya tek başına egzersiz grubuna kıyasla yağ hücreleri sayısında artış ve boyutunda azalma saptanmıştır. Ancak vücut ağırlık kaybına yönelik parametrelerde azalma önemli düzeyde bulunamamıştır. Bunun nedeninin yağsız vücut kütleindeki artış olabileceği düşünülmektedir. Bu veriler ışığında obez bireylerde aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonu uygulanması vücut ağırlığında kayıp sağlayıp, yağ hücresi boyutunu küçültüp, oksidatif stresi azaltsa da; açlık kan şekerini yükseltmekte, kan lipidleri üzerinde karışık etkiler göstermekte ve PON1 aktivitesini düşürmektedir. Aralıklı açlığın olumlu ve olumsuz yönleri dikkate alınarak uygulanması ve sıkı takip altında kontrollü sürdürülmesi önerilebilir.

KAYNAKLAR

- Acay, A., Erdenen, F., Altunoglu, E., Erman, H., Muderrisoglu, C., Korkmaz, G. and Uzun, H. (2013). Evaluation of serum paraoxonase and arylesterase activities in subjects with asthma and chronic obstructive lung disease. *Clinical Laboratory*, 59(11-12), 1331-1337.
- Aird, T. P., Davies, R. W. and Carson, B. P. (2018). Effects of fasted vs fed-state exercise on performance and post-exercise metabolism: A systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine and Science In Sports*, 28(5), 1476-1493.
- Aksoy, M. (2008). *Beslenme Biyokimyası* (Beşinci Baskı). Türkiye: Hatiboğlu Yayınları.
- Alberici, J. C., Farrell, P. A., Kris-Etherton, P. M., and Shively, C. A. (1993). Effects of preexercise candy bar ingestion on glycemic response, substrate utilization, and performance. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 3(3), 323-333.
- Alexander, R. W. (2010). President's address: Common mechanisms of multiple diseases: why vegetables and exercise are good for you. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 121, 1.
- Altın, Z. (2017) Açlığın fizyolojisi. *İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*, 27(3), 179-185.
- Anastasiou, C. A., Karfopoulou, E. and Yannakoulia, M. (2015). Weight regaining: from statistics and behaviors to physiology and metabolism. *Metabolism*, 64(11), 1395-1407.
- Anderson, J. W. and Herman, R. H. (1972). Effect of fasting, caloric restriction, and refeeding on glucose tolerance of normal men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 25(1), 41-52.
- Anson, R. M., Guo, Z., de Cabo, R., Iyun, T., Rios, M., Hagepanos, A. and Mattson, M. P. (2003). Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(10), 6216-6220.
- Antoni, R., Johnston, K. L., Collins, A. L. and Robertson, M. D. (2016). Investigation into the acute effects of total and partial energy restriction on postprandial metabolism among overweight/obese participants. *British Journal of Nutrition*, 115(6), 951-959.
- Antoni, R., Johnston, K. L., Collins, A. L. and Robertson, M. D. (2017). Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(3), 361-368.
- Arum, O., Bonkowski, M. S., Rocha, J. S. and Bartke, A. (2009). The growth hormone receptor gene-disrupted mouse fails to respond to an intermittent fasting diet. *Aging Cell*, 8(6), 756-760.

- Ash, S., Reeves, M. M., Yeo, S., Morrison, G., Carey, D. and Capra, S. (2003). Effect of intensive dietetic interventions on weight and glycaemic control in overweight men with Type II diabetes: a randomised trial. *International Journal of Obesity*, 27(7), 797-802.
- Bae, J. Y., Woo, J., Roh, H. T., Lee, Y. H., Ko, K., Kang, S. and Shin, K. O. (2017). The effects of detraining and training on adipose tissue lipid droplet in obese mice after chronic high-fat diet. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), 13.
- Bassuk, S. S. and Manson, J. E. (2005). Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Journal of Applied Physiology*, 99(3), 1193-1204.
- Battaglia, G. M., Zheng, D., Hickner, R. C. and Houmard, J. A. (2012). Effect of exercise training on metabolic flexibility in response to a high-fat diet in obese individuals. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 303(12), E1440–E1445.
- Bernardis, L. and Patterson, B. (1968). Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *Journal of Endocrinology*, 40(4), 527-528.
- Berrigan, D., Perkins, S. N., Haines, D. C. and Hursting, S. D. (2002). Adult-onset calorie restriction and fasting delay spontaneous tumorigenesis in p53-deficient mice. *Carcinogenesis*, 23(5), 817-822.
- Bertile, F., Criscuolo, F., Oudart, H., Le Maho, Y. and Raclot, T. (2003). Differences in the expression of lipolytic-related genes in rat white adipose tissues. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 307(3), 540-546.
- Bhutani, S., Klempel, M. C., Kroeger, C. M., Trepanowski, J. F. and Varady, K. A. (2013). Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity*, 21(7), 1370-1379.
- Birkenhäger, J., Haak, A. and Ackers, J. (1968). Changes in body composition during treatment of obesity by intermittent starvation. *Metabolism*, 17(5), 391-399.
- Bishop, N. A., Lu, T. and Yankner, B. A. (2010). Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*, 464(7288), 529-535.
- Blum, S., Aviram, M., Ben-Amotz, A. and Levy, Y. (2006). Effect of a Mediterranean meal on postprandial carotenoids, paraoxonase activity and C-reactive protein levels. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 50(1), 20-24.
- Browning, J. D., Baxter, J., Satapati, S. and Burgess, S. C. (2012). The effect of short-term fasting on liver and skeletal muscle lipid, glucose, and energy metabolism in healthy women and men. *Journal of Lipid Research*, 53(3), 577-586.
- Buico, A., Cassino, C., Ravera, M., Betta, P. G. and Osella, D. (2009). Oxidative stress and total antioxidant capacity in human plasma. *Redox Report : Communications In Free Radical Research*, 14(3), 125–131.

- Burton, F. L., Malkova, D., Caslake, M. J. and Gill, J. M. (2010). Substrate metabolism, appetite and feeding behaviour under low and high energy turnover conditions in overweight women. *British Journal of Nutrition*, 104(8), 1249-1259.
- Buono, R. and Longo, V. D. (2018). Starvation, Stress Resistance, and Cancer. *Trends In Endocrinology and Metabolism: TEM*, 29(4), 271–280.
- Buschemeyer III, W. C., Klink, J. C., Mavropoulos, J. C., Poulton, S. H., Demark-Wahnefried, W., Hursting, S. D. and Freedland, S. J. (2010). Effect of intermittent fasting with or without caloric restriction on prostate cancer growth and survival in SCID mice. *The Prostate*, 70(10), 1037-1043.
- Cahill Jr, G. F. (2006). Fuel metabolism in starvation. *Annual Review Nutrition*, 26, 1-22.
- Cai, H., Qin, Y. L., Shi, Z. Y., Chen, J. H., Zeng, M. J., Zhou, W., Chen, R. Q. and Chen, Z. Y. (2019). Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. *British Medical Journal Gastroenterology*, 19(1), 219.
- Camera, D. M., Smiles, W. J. and Hawley, J. A. (2016). Exercise-induced skeletal muscle signaling pathways and human athletic performance. *Free Radical Biology and Medicine*, 98, 131-143.
- Carter, S., Clifton, P. and Keogh, J. (2016). The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 122, 106-112.
- Castello, L., Froio, T., Maina, M., Cavallini, G., Biasi, F., Leonarduzzi, G. and Chiarpotto, E. (2010). Alternate-day fasting protects the rat heart against age-induced inflammation and fibrosis by inhibiting oxidative damage and NF-kB activation. *Free Radical Biology and Medicine*, 48(1), 47-54.
- Catenacci, V. A., Pan, Z., Ostendorf, D., Brannon, S., Gozansky, W. S., Mattson, M. P. and Troy Donahoo, W. (2016). A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 24(9), 1874-1883.
- Catterson, J. H., Khericha, M., Dyson, M. C., Vincent, A. J., Callard, R., Haveron, S. M. and Partridge, L. (2018). Short-term, intermittent fasting induces long-lasting gut health and TOR-independent lifespan extension. *Current Biology*, 28(11), 1714-1724. e1714.
- Çayır, A., Turan, M. I., Gurbuz, F., Kurt, N. and Yildirim, A. (2015). The effect of lifestyle change and metformin therapy on serum arylesterase and paraoxonase activity in obese children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 28(5-6), 551-556.
- Cerqueira, F. M., da Cunha, F. M., da Silva, C. C. C., Chausse, B., Romano, R. L., Garcia, C. C. and Kowaltowski, A. J. (2011). Long-term intermittent feeding, but not caloric restriction, leads to redox imbalance, insulin receptor nitration, and glucose intolerance. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(7), 1454-1460.

- Cha, M. C., Johnson, J. A., Hsu, C. Y. and Boozer, C. N. (2001). High-fat hypocaloric diet modifies carbohydrate utilization of obese rats during weight loss. *American journal of physiology. Endocrinology and Metabolism*, 280(5), E797–E803.
- Challet, E. (2013). Circadian clocks, food intake, and metabolism. In *Progress In Molecular Biology and Translational Science*, Elsevier, 119, 105-135.
- Chan, J. M., Stampfer, M. J., Giovannucci, E., Ma, J. and Pollak, M. (2000). Insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-3 and prostate cancer risk: epidemiological studies. *Growth hormone ve IGF research: official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 10, S32-33.
- Chausse, B., Vieira-Lara, M. A., Sanchez, A. B., Medeiros, M. H. and Kowaltowski, A. J. (2015). Intermittent fasting results in tissue-specific changes in bioenergetics and redox state. *PLoS One*, 10(3), e0120413.
- Chen, Y.-C., Travers, R. L., Walhin, J.-P., Gonzalez, J. T., Koumanov, F., Betts, J. A. and Thompson, D. (2017). Feeding influences adipose tissue responses to exercise in overweight men. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 313(1), E84-E93.
- Cherif, A., Roelands, B., Meeusen, R. and Chamari, K. (2016). Effects of intermittent fasting, caloric restriction, and Ramadan intermittent fasting on cognitive performance at rest and during exercise in adults. *Sports Medicine*, 46(1), 35-47.
- Cho, A.-S., Jeon, S.-M., Kim, M.-J., Yeo, J., Seo, K.-I., Choi, M.-S. and Lee, M.-K. (2010). Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice. *Food and Chemical Toxicology*, 48(3), 937-943.
- Christensen, N. J. and Galbo, H. (1983). Sympathetic nervous activity during exercise. *Annual Review of Physiology*, 45(1), 139-153.
- Chryssanthopoulos, C., Hennessy, L. and Williams, C. (1994). The influence of pre-exercise glucose ingestion on endurance running capacity. *British Journal of Sports Medicine*, 28(2), 105-109.
- Cignarella, F., Cantoni, C., Ghezzi, L., Salter, A., Dorsett, Y., Chen, L. and Cross, A. H. (2018). Intermittent fasting confers protection in CNS autoimmunity by altering the gut microbiota. *Cell Metabolism*, 27(6), 1222-1235. e1226.
- Civitarese, A. E., Hesselink, M. K., Russell, A. P., Ravussin, E. and Schrauwen, P. (2005). Glucose ingestion during exercise blunts exercise-induced gene expression of skeletal muscle fat oxidative genes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 289(6), E1023-E1029.
- Cluberton, L. J., McGee, S. L., Murphy, R. M. and Hargreaves, M. (2005). Effect of carbohydrate ingestion on exercise-induced alterations in metabolic gene expression. *Journal of Applied Physiology*, 99(4), 1359-1363.

- Coyle, E. F., Jeukendrup, A. E., Wagenmakers, A. and Saris, W. (1997). Fatty acid oxidation is directly regulated by carbohydrate metabolism during exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 273(2), E268-E275.
- Dattilo, A. M. and Kris-Etherton, P. M. (1992). Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 56(2), 320-328.
- De Azevedo, F. R., Ikeoka, D. and Caramelli, B. (2013). Effects of intermittent fasting on metabolism in men. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*, 59(2), 167-173.
- De Bock, K., Richter, E. A., Russell, A., Eijnde, B. O., Derave, W., Ramaekers, M. and Hespel, P. (2005). Exercise in the fasted state facilitates fibre type-specific intramyocellular lipid breakdown and stimulates glycogen resynthesis in humans. *The Journal of Physiology*, 564(2), 649-660.
- De Keyser, D., Karabina, S.-A., Wei, W., Geeraert, B., Stengel, D., Marsillach, J. and Ninio, E. (2009). Increased PAFAH and oxidized lipids are associated with inflammation and atherosclerosis in hypercholesterolemic pigs. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(12), 2041-2046.
- De Matteis, R., Lucertini, F., Guescini, M., Polidori, E., Zeppa, S., Stocchi, V. and Cuppini, R. (2013). Exercise as a new physiological stimulus for brown adipose tissue activity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(6), 582-590.
- De Matteis, R., Ricquier, D. and Cinti, S. (1998). TH-, NPY-, SP-, and CGRP-immunoreactive nerves in interscapular brown adipose tissue of adult rats acclimated at different temperatures: an immunohistochemical study. *Journal of Neurocytology*, 27(12), 877-886.
- Descamps, O., Riondel, J., Ducros, V. and Roussel, A.-M. (2005). Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: effect of alternate-day fasting. *Mechanisms of Ageing and Development*, 126(11), 1185-1191.
- Diniz, Y. S., Rocha, K. K., Souza, G. A., Galhardi, C. M., Ebaid, G. M., Rodrigues, H. G. and Novelli, E. L. (2006). Effects of N-acetylcysteine on sucrose-rich diet-induced hyperglycaemia, dyslipidemia and oxidative stress in rats. *European Journal of Pharmacology*, 543(1-3), 151-157.
- Donnelly, J. E., Blair, S. N., Jakicic, J. M., Manore, M. M., Rankin, J. W. and Smith, B. K. (2009). Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Medicine ve Science in Sports and Exercise*, 41(2), 459-471.
- Dorighello, G. G., Rovani, J. C., Luhman, C. J., Paim, B. A., Raposo, H. F., Vercesi, A. E. and Oliveira, H. C. (2014). Food restriction by intermittent fasting induces diabetes and obesity and aggravates spontaneous atherosclerosis development in hypercholesterolaemic mice. *British Journal of Nutrition*, 111(6), 979-986.

- Ebenbichler, C., Laimer, M., Kaser, S., Ritsch, A., Sandhofer, A., Weiss, H. and Patsch, J. (2002). Relationship between cholesteryl ester transfer protein and atherogenic lipoprotein profile in morbidly obese women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 22(9), 1465-1469.
- Eckel-Mahan, K. L., Patel, V. R., De Mateo, S., Orozco-Solis, R., Ceglia, N. J., Sahar, S. and Sassone-Corsi, P. (2013). Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge. *Cell*, 155(7), 1464-1478.
- Egan, B. and Zierath, J. R. (2013). Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metabolism*, 17(2), 162-184.
- Eichhorn, G., Groscolas, R., Le Glaunec, G., Parisel, C., Arnold, L., Medina, P. and Handrich, Y. (2011). Heterothermy in growing king penguins. *Nature Communications*, 2(1), 1-7.
- 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(1), 14-25.
- Erdmann, J., Tholl, S. and Schusdziarra, V. (2010). Effect of carbohydrate-and protein-rich meals on exercise-induced activation of lipolysis in obese subjects. *Hormone and Metabolic Research*, 42(04), 290-294.
- Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277-285.
- Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103-1111.
- Faris, M. e. A.-I. E., Hussein, R. N., Al-Kurd, R. A. A., Al-Fararjeh, M. A., Bustanji, Y. K. and Mohammad, M. K. (2012). Impact of Ramadan intermittent fasting on oxidative stress measured by urinary 15--isoprostane. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2012.
- Ferretti, G. and Bacchetti, T. (2012). Effect of dietary lipids on paraoxonase-1 activity and gene expression. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 22(2), 88-94.
- Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H. and Graubard, B. I. (2013). Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association*, 309(1), 71-82.
- Fontana, L., Partridge, L. and Longo, V. D. (2010). Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science*, 328(5976), 321-326.
- Fontana, L. and Klein, S. (2007). Aging, adiposity, and calorie restriction. *The Journal of the American Medical Association*, 297(9), 986-994.

- Fontana, L., Weiss, E. P., Villareal, D. T., Klein, S. and Holloszy, J. O. (2008). Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell*, 7(5), 681-687.
- Froy, O. and Miskin, R. (2010). Effect of feeding regimens on circadian rhythms: implications for aging and longevity. *Aging (Albany NY)*, 2(1), 7.
- Galloway, S. D., Lott, M. J. and Toulouse, L. C. (2014). Preexercise carbohydrate feeding and high-intensity exercise capacity: Effects of timing of intake and carbohydrate concentration. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 24(3), 258-266.
- Gillen, J. B., Percival, M. E., Ludzki, A., Tarnopolsky, M. A. and Gibala, M. J. (2013). Interval training in the fed or fasted state improves body composition and muscle oxidative capacity in overweight women. *Obesity*, 21(11), 2249-2255.
- Giudicelli, Y., Lacasa, D. and Agli, B. (1982). Alterations Induced by a Prolonged Fasting: Opposite Effects on the β -Adrenergic Receptor-Coupled Adenylate-Cyclase System and on Lipolysis in Fat Cells from Rat. *European Journal of Biochemistry*, 121(2), 301-308.
- Goldstein, I. and Hager, G. L. (2015). Transcriptional and chromatin regulation during fasting—the genomic era. *Trends in Endocrinology ve Metabolism*, 26(12), 699-710.
- Gönenç, S. (1997). Egzersiz ve Oksidan Stres. *CBÜ Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 2(1), 26-38.
- Gonidakis, S., Finkel, S. E. and Longo, V. D. (2010). Genome-wide screen identifies Escherichia coli TCA-cycle-related mutants with extended chronological lifespan dependent on acetate metabolism and the hypoxia-inducible transcription factor ArcA. *Aging Cell*, 9(5), 868-881.
- Goodpaster, B. H. and Sparks, L. M. (2017). Metabolic flexibility in health and disease. *Cell Metabolism*, 25(5), 1027-1036.
- Goodrick, C., Ingram, D., Reynolds, M., Freeman, J. and Cider, N. (1990). Effects of intermittent feeding upon body weight and lifespan in inbred mice: interaction of genotype and age. *Mechanisms of Ageing and Development*, 55(1), 69-87.
- Goossens, G. H. (2008). The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiology ve Behavior*, 94(2), 206-218.
- Griffiths, M., Baker, D., Yu, X.-X., Novakofski, J., Oscai, L. and Ji, L. L. (1995). Effects of acute exercise on hepatic lipogenic enzymes in fasted and refed rats. *Journal of Applied Physiology*, 79(3), 879-885.
- Grundy, A., Richardson, H., Burstyn, I., Lohrisch, C., SenGupta, S. K., Lai, A. S. and Aronson, K. J. (2013). Increased risk of breast cancer associated with long-term shift work in Canada. *Occupational and Environmental Medicine*, 70(12), 831-838.

- Guevara-Aguirre, J., Balasubramanian, P., Guevara-Aguirre, M., Wei, M., Madia, F., Cheng, C.-W. and Ingles, S. (2011). Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Science Translational Medicine*, 3(70), 70ra13-70ra13.
- Haas, J. T. and Staels, B. (2015). Cholesteryl-ester transfer protein (CETP): A Kupffer cell marker linking hepatic inflammation with atherogenic dyslipidemia? *Hepatology*, 62(6), 1659-1661.
- Haas, J. T. and Staels, B. (2017). Fasting the Microbiota to Improve Metabolism? *Cell Metabolism*, 26(4), 584-585.
- Halberg, N., Henriksen, M., Soderhamn, N., Stallknecht, B., Ploug, T., Schjerling, P. and Dela, F. (2005). Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *Journal of Applied Physiology*, 99(6), 2128-2136.
- Hammouda, O., Chtourou, H., Aloui, A., Chahed, H., Kallel, C., Miled, A. and Souissi, N. (2013). Concomitant effects of Ramadan fasting and time-of-day on apolipoprotein AI, B, Lp-a and homocysteine responses during aerobic exercise in Tunisian soccer players. *PLoS One*, 8(11).
- Harris, L., Hamilton, S., Azevedo, L. B., Olajide, J., De Brún, C., Waller, G. and Hankey, C. (2018). Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *Joanna Briggs Institute Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*, 16(2), 507-547.
- Hartman, A. L., Rubenstein, J. E. and Kossoff, E. H. (2013). Intermittent fasting: a "new" historical strategy for controlling seizures? *Epilepsy Research*, 104(3), 275-279.
- Harvie, M. N., Pegington, M., Mattson, M. P., Frystyk, J., Dillon, B., Evans, G. and Cutler, R. G. (2011). The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *International Journal of Obesity*, 35(5), 714-727.
- Harvie, M. and Howell, A. (2017). Potential benefits and harms of intermittent energy restriction and intermittent fasting amongst obese, overweight and normal weight subjects—a narrative review of human and animal evidence. *Behavioral Sciences*, 7(1), 4.
- Harvie, M., Wright, C., Pegington, M., McMullan, D., Mitchell, E., Martin, B. and Maudsley, S. (2013). The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *British Journal of Nutrition*, 110(8), 1534-1547.
- Hatori, M., Vollmers, C., Zarrinpar, A., DiTacchio, L., Bushong, E. A., Gill, S. and Fitzpatrick, J. A. (2012). Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metabolism*, 15(6), 848-860.
- Heilbronn, L. K., Civitarese, A. E., Bogacka, I., Smith, S. R., Hulver, M. and Ravussin, E. (2005). Glucose tolerance and skeletal muscle gene expression in response to alternate day fasting. *Obesity Research*, 13(3), 574-581.

- Heilbronn, L. K., Smith, S. R., Martin, C. K., Anton, S. D. and Ravussin, E. (2005). Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 69-73.
- Heilbronn, L., Smith, S. R. and Ravussin, E. (2004). Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *International journal of obesity and related metabolic disorders : Journal of the International Association For The Study of Obesity*, 28 Suppl 4, S12–S21.
- Henry, R., Scheaffer, L. and Olefsky, J. (1985). Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 61(5), 917-925.
- Hetlelid, K. J., Plews, D. J., Herold, E., Laursen, P. B. and Seiler, S. (2015). Rethinking the role of fat oxidation: substrate utilisation during high-intensity interval training in well-trained and recreationally trained runners. *British Medical Journal Open Sport and Exercise Medicine*, 1(1).
- Hoddy, K. K., Kroeger, C. M., Trepanowski, J. F., Barnosky, A., Bhutani, S. and Varady, K. A. (2014). Meal timing during alternate day fasting: Impact on body weight and cardiovascular disease risk in obese adults. *Obesity*, 22(12), 2524-2531.
- Hong, S.-H., Ahmadian, M., Ruth, T. Y., Atkins, A. R., Downes, M. and Evans, R. M. (2014). Nuclear receptors and metabolism: from feast to famine. *Diabetologia*, 57(5), 860-867.
- Horowitz, J. F., Mora-Rodriguez, R., Byerley, L. O. and Coyle, E. F. (1997). Lipolytic suppression following carbohydrate ingestion limits fat oxidation during exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 273(4), E768-E775.
- Ibáñez, C. A., Vázquez-Martínez, M., León-Contreras, J. C., Reyes-Castro, L. A., Rodríguez-González, G. L., Bautista, C. J. and Zambrano, E. (2018). Different statistical approaches to characterization of adipocyte size in offspring of obese rats: effects of maternal or offspring exercise intervention. *Frontiers in Physiology*, 9, 1571.
- İnternet: Dünya Sağlık Örgütü. (2016). Web: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> 2016 adresinden 3 Nisan 2020'de alınmıştır.
- İnternet: Dünya Sağlık Örgütü. (2018). Web: <https://www.who.int/topics/obesity/en/2018> adresinden 3 Nisan 2020'de alınmıştır.
- İnternet: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. (2014). Web: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/turkiyede-obezitenin-gorulme-sikligi.html> adresinden 3 Nisan 2020 tarihinde alınmıştır.
- Isacco, L., Thivel, D., Pelle, A. M., Zouhal, H., Duclos, M., Duche, P. and Boisseau, N. (2012). Oral contraception and energy intake in women: impact on substrate

- oxidation during exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 37(4), 646-656.
- Iwayama, K., Kawabuchi, R., Park, I., Kurihara, R., Kobayashi, M., Hibi, M. and Nabekura, Y. (2014). Transient energy deficit induced by exercise increases 24-h fat oxidation in young trained men. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*.
- Iwayama, K., Kurihara, R., Nabekura, Y., Kawabuchi, R., Park, I., Kobayashi, M. and Tokuyama, K. (2015). Exercise increases 24-h fat oxidation only when it is performed before breakfast. *EBio Medicine*, 2(12), 2003-2009.
- Jentjens, R., Cale, C., Gutch, C. and Jeukendrup, A. (2003). Effects of pre-exercise ingestion of differing amounts of carbohydrate on subsequent metabolism and cycling performance. *European Journal of Applied Physiology*, 88(4-5), 444-452.
- Jeukendrup, A. E. (2003). Modulation of carbohydrate and fat utilization by diet, exercise and environment. *Biochemical Society Transactions*, 31(Pt 6), 1270-1273.
- Johnson, J. B., Summer, W., Cutler, R. G., Martin, B., Hyun, D.-H., Dixit, V. D. and Maudsley, S. (2007). Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radical Biology and Medicine*, 42(5), 665-674.
- Kaczmarek, J. L., Musaad, S. M. and Holscher, H. D. (2017). Time of day and eating behaviors are associated with the composition and function of the human gastrointestinal microbiota. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(5), 1220-1231.
- Kahveci, H., Laloglu, F., Kilic, O., Ciftel, M., Yildirim, A., Orbak, Z. and Laloglu, E. (2015). Serum paraoxonase and arylesterase values as antioxidants in healthy premature infants at fasting and postprandial times. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19(10), 1761-1765.
- Karakaya, P., Ozdemir, B., Mert, M. and Okuturlar, Y. (2018). Relation of Paraonase 1 Activity with Biochemical Variables, Brachial Artery Intima-Media Thickness in Patients with Diabetes with or without Obesity. *Obesity Facts*, 11(1), 56-66.
- Karbowska, J. and Kochan, Z. (2012). Intermittent fasting up-regulates Fsp27/Cidec gene expression in white adipose tissue. *Nutrition*, 28(3), 294-299.
- Karsen, H., Güler, E. A., Binici, İ., Taşkıran, H., Yıldırım, S. and Koyuncu, İ. (2019). Oxidant and antioxidant parameters in people who fast during Ramadan, and those who do not. *African Health Sciences*, 19(3), 2713-2717.
- Keaver, L., Webber, L., Dee, A., Shiely, F., Marsh, T., Balanda, K. and Perry, I. J. (2013). Application of the UK foresight obesity model in Ireland: the health and economic consequences of projected obesity trends in Ireland. *PLoS One*, 8(11), e79827.
- Kekow, J., Ulrichs, K., Müller-Ruchholtz, W. and Gross, W. L. (1988). Measurement of rat insulin: enzyme-linked immunosorbent assay with increased sensitivity, high

- accuracy, and greater practicability than established radioimmunoassay. *Diabetes*, 37(3), 321-326.
- Kim, J. B., Sarraf, P., Wright, M., Yao, K. M., Mueller, E., Solanes, G. and Spiegelman, B. M. (1998). Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1/SREBP1. *The Journal of Clinical Investigation*, 101(1), 1-9.
- Kim, J., Park, J. and Lim, K. (2016). Nutrition supplements to stimulate lipolysis: A review in relation to endurance exercise capacity. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 62(3), 141-161.
- Kirk, E., Reeds, D. N., Finck, B. N., Mayurranjan, M. S., Patterson, B. W. and Klein, S. (2009). Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology*, 136(5), 1552-1560.
- Kirwan, J. P., Cyr-Campbell, D., Campbell, W. W., Scheiber, J. and Evans, W. J. (2001). Effects of moderate and high glycemic index meals on metabolism and exercise performance. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 50(7), 849-855.
- Kirwan, J. P., O’Gorman, D. and Evans, W. J. (1998). A moderate glycemic meal before endurance exercise can enhance performance. *Journal of Applied Physiology*, 84(1), 53-59.
- Klempel, M. C., Bhutani, S., Fitzgibbon, M., Freels, S. and Varady, K. A. (2010). Dietary and physical activity adaptations to alternate day modified fasting: implications for optimal weight loss. *Nutrition Journal*, 9(1), 35.
- Klempel, M. C., Kroeger, C. M. and Varady, K. A. (2013). Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet. *Metabolism*, 62(1), 137-143.
- Kliwer, K. L., Ke, J.-Y., Lee, H.-Y., Stout, M. B., Cole, R. M., Samuel, V. T. and Belury, M. A. (2015). Short-term food restriction followed by controlled refeeding promotes gorging behavior, enhances fat deposition, and diminishes insulin sensitivity in mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(7), 721-728.
- Klop, B., Elte, J. W. F. and Cabezas, M. C. (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 5(4), 1218-1240.
- Koncsos, P., Seres, I., Harangi, M., Páll, D., Józsa, L., Bajnok, L. and Paragh, G. (2011). Favorable effect of short-term lifestyle intervention on human paraoxonase-1 activity and adipokine levels in childhood obesity. *Journal of the American College of Nutrition*, 30(5), 333-339.
- Kosecik, M., Erel, O., Sevinc, E. and Selek, S. (2005). Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *International Journal of Cardiology*, 100(1), 61-64.
- Kota, S. K., Meher, L. K., Kota, S. K., Jammula, S., Krishna, S. V. and Modi, K. D. (2013). Implications of serum paraoxonase activity in obesity, diabetes mellitus,

- and dyslipidemia. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(3), 402–412.
- Krauss, R. M. (2005). Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(11), 2265-2272.
- Kristan, D. M. (2008). Calorie restriction and susceptibility to intact pathogens. *Age*, 30(2-3), 147.
- Kumar, P. and Bhandari, U. (2016). Fenugreek Seed Extract Prevents Fat Deposition in Monosodium Glutamate (MSG)-Obese Rats. *Drug Research (Stuttg)*, 66(4), 174-180.
- Lee, C., Raffaghello, L., Brandhorst, S., Safdie, F. M., Bianchi, G., Martin-Montalvo, A. and Merlino, A. (2012). Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Science Translational Medicine*, 4(124), 124ra127-124ra127.
- Lee, J., Seroogy, K. B. and Mattson, M. P. (2002). Dietary restriction enhances neurotrophin expression and neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *Journal of Neurochemistry*, 80(3), 539-547.
- Lim, E. L., Hollingsworth, K., Aribisala, B. S., Chen, M., Mathers, J. and Taylor, R. (2011). Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*, 54(10), 2506-2514.
- Lim, S. M., Goh, Y. M., Mohtarrudin, N. and Loh, S. P. (2016). Germinated brown rice ameliorates obesity in high-fat diet induced obese rats. *British Medical Journal Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 140.
- Little, J. P., Chilibeck, P. D., Ciona, D., Forbes, S., Rees, H., Vandenberg, A. and Zello, G. A. (2010). Effect of low-and high-glycemic-index meals on metabolism and performance during high-intensity, intermittent exercise. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 20(6), 447-456.
- Liu, B., Page, A. J., Hatzinikolas, G., Chen, M., Wittert, G. A. and Heilbronn, L. K. (2018). Intermittent Fasting Improves Glucose Tolerance and Promotes Adipose Tissue Remodeling in Male Mice Fed a High-Fat Diet. *Endocrinology*, 160(1), 169-180.
- Longo, V. D., Shadel, G. S., Kaeberlein, M. and Kennedy, B. (2012). Replicative and chronological aging in *Saccharomyces cerevisiae*. *Cell Metabolism*, 16(1), 18-31.
- Longo, V. D. and Mattson, M. P. (2014). Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metabolism*, 19(2), 181-192.
- Longo, V. D. and Panda, S. (2016). Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell Metabolism*, 23(6), 1048-1059.

- Lu, J., E. L., Wang, W., Frontera, J., Zhu, H., Wang, W. T. and Burns, J. M. (2011). Alternate day fasting impacts the brain insulin-signaling pathway of young adult male C57BL/6 mice. *Journal of Neurochemistry*, 117(1), 154-163.
- Lu, Y., Li, H., Shen, S.-W., Shen, Z.-H., Xu, M., Yang, C.-J. and Wang, L. (2016). Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in high-fat-diet fed Wistar rats. *Lipids In Health and Disease*, 15(1), 93.
- Ma, C., Avenell, A., Bolland, M., Hudson, J., Stewart, F., Robertson, C. and MacLennan, G. (2017). Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 359, j4849.
- Macan, M., Vrkić, N., Vrdoljak, A. L., Radić, B. and Bradamante, V. (2010). Effects of high sucrose diet, gemfibrozil, and their combination on plasma paraoxonase 1 activity and lipid levels in rats. *Acta Biochimica Polonica*, 57(3).
- Mager, D. E., Wan, R., Brown, M., Cheng, A., Wareski, P., Abernethy, D. R. and Mattson, M. P. (2006). Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 20(6), 631-637.
- Malin, S. K., Haus, J. M., Solomon, T. P., Blaszczyk, A., Kashyap, S. R. and Kirwan, J. P. (2013). Insulin sensitivity and metabolic flexibility following exercise training among different obese insulin-resistant phenotypes. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 305(10), E1292–E1298.
- Mattson, M. P. and Longo, V. D. and Harvie, M. (2017). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Research Reviews*, 39, 46-58.
- Mattson, M. P., ve Wan, R. (2005). Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 16(3), 129-137.
- Maughan, R., Fallah, J. and Coyle, E. F. (2010). The effects of fasting on metabolism and performance. *British Journal of Sports Medicine*, 44(7), 490-494.
- Mika, A., Macaluso, F., Barone, R., Di Felice, V. and Sledzinski, T. (2019). Effect of exercise on fatty acid metabolism and adipokine secretion in adipose tissue. *Frontiers in Physiology*, 10.
- Milanski, M., Arruda, A. P., Coope, A., Ignacio-Souza, L. M., Nunez, C. E., Roman, E. A. and Torsoni, M. A. (2012). Inhibition of hypothalamic inflammation reverses diet-induced insulin resistance in the liver. *Diabetes*, 61(6), 1455-1462.
- 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.
- Moller, L., Stodkilde-Jorgensen, H., Jensen, F. T. and Jorgensen, J. O. (2008). Fasting in healthy subjects is associated with intrahepatic accumulation of lipids as assessed by 1H-magnetic resonance spectroscopy. *Clinical Science*, 114(8), 547-552.

- Moradi, M., Mahmoudi, M., Saedisomeolia, A., Mansournia, M. A., Zahirhashemi, R. and Koohdani, F. (2018). Study of the relationship between APOA-II- 265T> C polymorphism and HDL-K function in response to weight loss in overweight and obese type 2 diabetic patients. *Clinical Nutrition*, 37(3), 965-969.
- Moraes, R. C. M. D., Portari, G. V., Ferraz, A. S. M., da Silva, T. E. O. and Marocolo, M. (2017). Effects of intermittent fasting and chronic swimming exercise on body composition and lipid metabolism. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 42(12), 1341-1346.
- Müller, H., de Toledo, F. W. and Resch, K. L. (2001). Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 30(1), 1-10.
- Muoio, D. M. (2014). Metabolic inflexibility: when mitochondrial indecision leads to metabolic gridlock. *Cell*, 159(6), 1253-1262.
- Nakamura, Y., Walker, B. R. and Ikuta, T. (2016). Systematic review and meta-analysis reveals acutely elevated plasma cortisol following fasting but not less severe calorie restriction. *Stress*, 19(2), 151-157.
- Nedergaard, J. and Cannon, B. (2010). The changed metabolic world with human brown adipose tissue: therapeutic visions. *Cell Metabolism*, 11(4), 268-272.
- Nieman, D. C., Gillitt, N. D., Meaney, M. P. and Dew, D. A. (2015). No positive influence of ingesting chia seed oil on human running performance. *Nutrients*, 7(5), 3666-3676.
- Nilsson, C., Raun, K., Yan, F. F., Larsen, M. O. and Tang-Christensen, M. (2012). Laboratory animals as surrogate models of human obesity. *Acta Pharmacologica Sinica*, 33(2), 173-181.
- Novelli, E., Diniz, Y., Galhardi, C., Ebaid, G., Rodrigues, H., Mani, F. and Novelli Filho, J. (2007). Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory Animals*, 41(1), 111-119.
- Otocka-Kmiecik, A., Bortnik, K., Szkudlarek, U., Nowak, D. and Orłowska-Majdak, M. (2013). Effect of exercise on plasma paraoxonase1 activity in rugby players: dependance on training experience. *Redox Report*, 18(3), 113-119.
- Otocka-Kmiecik, A., Lewandowski, M., Stolarek, R., Szkudlarek, U., Nowak, D. and Orłowska-Majdak, M. (2010). Effect of single bout of maximal exercise on plasma antioxidant status and paraoxonase activity in young sportsmen. *Redox Report*, 15(6), 275-281.
- Otocka-Kmiecik, A., Lewandowski, M., Szkudlarek, U., Nowak, D. and Orłowska-Majdak, M. (2014). Aerobic training modulates the effects of exercise-induced oxidative stress on PON1 activity: a preliminary study. *The Scientific World Journal*, 2014.
- Özkul, C., Yalınay, M. and Karakan, T. (2019). Islamic fasting leads to an increased abundance of Akkermansia muciniphila and Bacteroides fragilis group: A

- preliminary study on intermittent fasting. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(12), 1030.
- Panchal, S. K., Poudyal, H., Iyer, A., Nazer, R., Alam, A., Diwan, V. and Ward, L. (2011). High-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 57(5), 611-624.
- Panda, S., Hogenesch, J. B. and Kay, S. A. (2002). Circadian rhythms from flies to human. *Nature*, 417(6886), 329-335.
- Park, S., Yoo, K. M., Hyun, J. S. and Kang, S. (2017). Intermittent fasting reduces body fat but exacerbates hepatic insulin resistance in young rats regardless of high protein and fat diets. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 40, 14-22.
- Patterson, R. E. and Sears, D. D. (2017). Metabolic effects of intermittent fasting. *Annual Review of Nutrition*, 37.
- Paul, G. L., Rokusek, J. T., Dykstra, G. L., Boileau, R. A. and Layman, D. K. (1996). Preexercise meal composition alters plasma large neutral amino acid responses during exercise and recovery. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 64(5), 778-786.
- Persynaki, A., Karras, S. and Pichard, C. (2017). Unraveling the metabolic health benefits of fasting related to religious beliefs: a narrative review. *Nutrition*, 35, 14-20.
- Porter, M. H., Fine, J. B., Cutchins, A. G., Bai, Y. and DiGirolamo, M. (2004). Sexual dimorphism in the response of adipose mass and cellularity to graded caloric restriction. *Obesity Research*, 12(1), 131-140.
- Powers, S. K., Radak, Z. and Ji, L. L. (2016). Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. *The Journal of Physiology*, 594(18), 5081-5092.
- Prentice, A. M., Black, A., Coward, W., Davies, H., Goldberg, G., Murgatroyd, P. and Whitehead, R. (1986). High levels of energy expenditure in obese women. *British Medical Journal (Clinical Research Ed)*, 292(6526), 983-987.
- Pritchett, K., Bishop, P., Pritchett, R., Kovacs, M., Davis, J., Casaru, C. and Green, M. (2008). Effects of timing of pre-exercise nutrient intake on glucose responses and intermittent cycling performance. *South African Journal of Sports Medicine*, 20(3), 86-90.
- Qiang, L., Wang, L., Kon, N., Zhao, W., Lee, S., Zhang, Y. and Farmer, S. R. (2012). Brown remodeling of white adipose tissue by SirT1-dependent deacetylation of Ppar γ . *Cell*, 150(3), 620-632.
- Real-Hohn, A., Navegantes, C., Ramos, K., Ramos-Filho, D., Cahuê, F., Galina, A. and Salerno, V. P. (2018). The synergism of high-intensity intermittent exercise and every-other-day intermittent fasting regimen on energy metabolism adaptations includes hexokinase activity and mitochondrial efficiency. *PLoS One*, 13(12).
- Rector, R. S., Warner, S. O., Liu, Y., Hinton, P. S., Sun, G. Y., Cox, R. H. and Thomas, T. R. (2007). Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative

- stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 293(2), E500-E506.
- Remely, M., Hippe, B., Geretschlaeger, I., Stegmayer, S., Hoefinger, I. and Haslberger, A. (2015). Increased gut microbiota diversity and abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia* after fasting: A pilot study. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 127(9-10), 394-398.
- Richter, E. A. and Hargreaves, M. (2013). Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiological Reviews*, 93(3), 993-1017.
- Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Cheng, J., Duncan, A. E., Kau, A. L. and Bain, J. R. (2013). Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice. *Science (New York, NY)*, 341(6150).
- Robinson, S. L., Hattersley, J., Frost, G. S., Chambers, E. S. and Wallis, G. A. (2015). Maximal fat oxidation during exercise is positively associated with 24-hour fat oxidation and insulin sensitivity in young, healthy men. *Journal of Applied Physiology*, 118(11), 1415-1422.
- Rosenkilde, M., Nordby, P., Nielsen, L., Stallknecht, B. and Helge, J. (2010). Fat oxidation at rest predicts peak fat oxidation during exercise and metabolic phenotype in overweight men. *International Journal of Obesity*, 34(5), 871-877.
- Rothman, S. M., Griffioen, K. J., Wan, R. and Mattson, M. P. (2012). Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1264(1), 49.
- Ruiz-Ramie, J. J., Barber, J. L. and Sarzynski, M. A. (2019). Effects of exercise on HDL-K functionality. *Current Opinion in Lipidology*, 30(1), 16-23.
- Rusli, F., Lute, C., Boekschoten, M. V., van Dijk, M., van Norren, K., Menke, A. L. and Steegenga, W. T. (2017). Intermittent calorie restriction largely counteracts the adverse health effects of a moderate-fat diet in aging C57BL/6J mice. *Molecular Nutrition ve Food Research*, 61(5), 1600677.
- Rynders, C. A., Blanc, S., DeJong, N., Bessesen, D. H. and Bergouignan, A. (2018). Sedentary behaviour is a key determinant of metabolic inflexibility. *The Journal of Physiology*, 596(8), 1319-1330.
- Sadeghirad, B., Motaghipisheh, S., Kolaheidoz, F., Zahedi, M. J. and Haghdoost, A. A. (2014). Islamic fasting and weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutrition*, 17(2), 396-406.
- Safdie, F. M., Dorff, T., Quinn, D., Fontana, L., Wei, M., Lee, C. and Longo, V. D. (2009). Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging (Albany NY)*, 1(12), 988.
- Sakamoto, K., Tabata, T., Shirasaki, K., Inagaki, T. and Nakayama, S. (1987). Effects of γ -oryzanol and cycloartenol ferulic acid ester on cholesterol diet induced hyperlipidemia in rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 45(4), 559-565.

- Sakurai, T., Takei, M., Ogasawara, J., Ueda, H., Kizaki, T., Ohno, H. and Izawa, T. (2007). Exercise before or after refeeding prevents refeeding-induced recovery of cell size after fasting with a different pattern of metabolic gene expressions in rat epididymal adipocytes. *Metabolism*, 56(9), 1270-1278.
- Sanders, S. and Moore, J. (1992). Gastrointestinal chronopharmacology: physiology, pharmacology and therapeutic implications. *Pharmacology and Therapeutics*, 54(1), 1-15.
- Santos, H. O. and Macedo, R. C. (2018). Impact of intermittent fasting on the lipid profile: assessment associated with diet and weight loss. *Clinical Nutrition ESPEN*, 24, 14-21.
- Savvidis, C. and Koutsilieris, M. (2012). Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Molecular Medicine*, 18(9), 1249-1260.
- Schabort, E. J., Bosch, A. N., Weltan, S. M. and Noakes, T. D. (1999). The effect of a preexercise meal on time to fatigue during prolonged cycling exercise. *Medicine and Science in Sports ve Exercise*, 31(3), 464-471.
- Schafer, M. J., Mazula, D. L., Brown, A. K., White, T. A., Atkinson, E., Pearsall, V. M., Aversa, Z., Verzosa, G. C., Smith, L. A., Matveyenko, A., Miller, J. D. and LeBrasseur, N. K. (2019). Late-life time-restricted feeding and exercise differentially alter healthspan in obesity. *Aging Cell*, 18(4), e12966.
- Scheer, F. A., Hilton, M. F., Mantzoros, C. S. and Shea, S. A. (2009). Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(11), 4453-4458.
- Scott, J. P., Sale, C., Greeves, J. P., Casey, A., Dutton, J. and Fraser, W. D. (2012). Effect of fasting versus feeding on the bone metabolic response to running. *Bone*, 51(6), 990-999.
- Seifert, T., Brassard, P., Wissenberg, M., Rasmussen, P., Nordby, P., Stallknecht, B. and Nielsen, H. B. (2009). Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*.
- Seimon, R. V., Roekenes, J. A., Zibellini, J., Zhu, B., Gibson, A. A., Hills, A. P. and Sainsbury, A. (2015). Do intermittent diets provide physiological benefits over continuous diets for weight loss? A systematic review of clinical trials. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 418, 153-172.
- Selek, S., Cosar, N., Kocyigit, A., Erel, O., Aksoy, N., Gencer, M., Gunak, F. and Aslan, M. (2008). PON1 activity and total oxidant status in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clinical Biochemistry*, 41(3), 140-144.
- Sengupta, S., Peterson, T. R., Laplante, M., Oh, S. and Sabatini, D. M. (2010). mTORC1 controls fasting-induced ketogenesis and its modulation by ageing. *Nature*, 468(7327), 1100-1104.

- Sensi, S., Pace, V. P. and Guagnano, M. T. (1993). Chronobiology in endocrinology. *Annali dell'Istituto Superiore Di Sanita*, 29(4), 613-631.
- Shen, J., Obin, M. S. and Zhao, L. (2013). The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(1), 39-58.
- Sherman, H., Frumin, I., Gutman, R., Chapnik, N., Lorentz, A., Meylan, J. and Froy, O. (2011). Long-term restricted feeding alters circadian expression and reduces the level of inflammatory and disease markers. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 15(12), 2745-2759.
- Sherman, H., Genzer, Y., Cohen, R., Chapnik, N., Madar, Z. and Froy, O. (2012). Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 26(8), 3493-3502.
- Sherman, W. M., Brodowicz, G., Wright, D. A., Allen, W. K., Simonsen, J. and Dernbach, A. (1989). Effects of 4 h preexercise carbohydrate feedings on cycling performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 21(5), 598-604.
- Sherman, W. M., Peden, M. C. and Wright, D. A. (1991). Carbohydrate feedings 1 h before exercise improves cycling performance. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 54(5), 866-870.
- Shi, Y., Felley-Bosco, E., Marti, T. M., Orlowski, K., Pruschy, M. and Stahel, R. A. (2012). Starvation-induced activation of ATM/Chk2/p53 signaling sensitizes cancer cells to cisplatin. *British Medical Journal Cancer*, 12(1), 571.
- Shimada, K., Yamamoto, Y., Iwayama, K., Nakamura, K., Yamaguchi, S., Hibi, M. and Tokuyama, K. (2013). Effects of post-absorptive and postprandial exercise on 24 h fat oxidation. *Metabolism*, 62(6), 793-800.
- Sies, H. and Cadenas, E. (1985). Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Biological Sciences*, 311(1152), 617-631.
- Singh, R., Kaushik, S., Wang, Y., Xiang, Y., Novak, I., Komatsu, M. and Czaja, M. J. (2009). Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature*, 458(7242), 1131-1135.
- Slentz, C. A., Duscha, B. D., Johnson, J. L., Ketchum, K., Aiken, L. B., Samsa, G. P. and Kraus, W. E. (2004). Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE—a randomized controlled study. *Archives of Internal Medicine*, 164(1), 31-39.
- Smith N. J., Caldwell J. L. and van der Merwe M. (2019) A Comparison of Dietary and Caloric Restriction Models on Body Composition, Physical Performance, and Metabolic Health in Young Mice. *Nutrients*, 11(2), 350.
- Soeters, M. R., Sauerwein, H. P., Groener, J. E., Aerts, J. M., Ackermans, M. T., Glatz, J. F. and Serlie, M. J. (2007). Gender-related differences in the metabolic response to fasting. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(9), 3646-3652.

- Speakman, J., Hambly, C., Mitchell, S. and Król, E. (2008). The contribution of animal models to the study of obesity. *Laboratory Animals*, 42(4), 413-432.
- Spriet, L. L. (2014). New insights into the interaction of carbohydrate and fat metabolism during exercise. *Sports Medicine*, 44(1), 87-96.
- Stevens, R. G., Blask, D. E., Brainard, G. C., Hansen, J., Lockley, S. W., Provencio, I. and Reinlib, L. (2007). Meeting report: the role of environmental lighting and circadian disruption in cancer and other diseases. *Environmental Health Perspectives*, 115(9), 1357-1362.
- Stevens, R. G. and Rea, M. S. (2001). Light in the built environment: potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer. *Cancer Causes and Control*, 12(3), 279-287.
- Straif, K., Baan, R., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Altieri, A., Benbrahim-Tallaa, L., Coglian, V., and WHO International Agency For Research on Cancer Monograph Working Group (2007). Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *The Lancet. Oncology*, 8(12), 1065–1066.
- Stranahan, A. M. and Mattson, M. P. (2012). Recruiting adaptive cellular stress responses for successful brain ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(3), 209-216.
- Suchocka, Z., Swatowska, J., Pachecka, J. and Suchocki, P. (2006). RP-HPLC determination of paraoxonase 3 activity in human blood serum. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 42(1), 113-119.
- Suganami, T., Nishida, J. and Ogawa, Y. (2005). A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor α . *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(10), 2062-2068.
- Szkudelski, T., Lisiecka, M., Nowicka, E., Kowalewska, A., Nogowski, L. and Szkudelska, K. (2004). Short-term fasting and lipolytic activity in rat adipocytes. *Hormone and Metabolic Research*, 36(10), 667-673.
- Takanabe, R., Ono, K., Abe, Y., Takaya, T., Horie, T., Wada, H. and Hasegawa, K. (2008). Up-regulated expression of microRNA-143 in association with obesity in adipose tissue of mice fed high-fat diet. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 376(4), 728-732.
- Tapia, P. C. (2006). Sublethal mitochondrial stress with an attendant stoichiometric augmentation of reactive oxygen species may precipitate many of the beneficial alterations in cellular physiology produced by caloric restriction, intermittent fasting, exercise and dietary phytonutrients: "Mitohormesis" for health and vitality. *Medical Hypotheses*, 66(4), 832-843.
- Taylor, R. (2013). Banting Memorial Lecture 2012 Reversing the twin cycles of Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 30(3), 267-275.

- Tessitore, L., Tomasi, C., Greco, M., Sesca, E., Laconi, E., Maccioni, O. and Pani, P. (1996). A subnecrogenic dose of diethylnitrosamine is able to initiate hepatocarcinogenesis in the rat when coupled with fasting/refeeding. *Carcinogenesis*, 17(2), 289-292.
- Thaiss, C. A., Zeevi, D., Levy, M., Zilberman-Schapira, G., Suez, J., Tengeler, A. C. and Zmora, N. (2014). Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*, 159(3), 514-529.
- Thissen, J.-P., Ketelslegers, J.-M. and Underwood, L. E. (1994). Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocrine Reviews*, 15(1), 80-101.
- Thissen, J.-P., Pucilowska, J. B. and Underwood, L. E. (1994). Differential regulation of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein-1 messenger ribonucleic acids by amino acid availability and growth hormone in rat hepatocyte primary culture. *Endocrinology*, 134(3), 1570-1576.
- Thomàs-Moyà, E., Nadal-Casellas, A., Gianotti, M., Lladó, I. and Proenza, A. M. (2007). Time-dependent modulation of rat serum paraoxonase 1 activity by fasting. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 453(6), 831-837.
- Thompson, D., Karpe, F., Lafontan, M. and Frayn, K. (2012). Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. *Physiological Reviews*, 92(1), 157-191.
- Tilg, H. and Kaser, A. (2011). Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(6), 2126-2132.
- Tinsley, G. M., Forsse, J. S., Butler, N. K., Paoli, A., Bane, A. A., La Bounty, P. M., Morgan, G. B. and Grandjean, P. W. (2017). Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial. *European Journal of Sport Science*, 17(2), 200–207.
- Tinsley, G. M., and La Bounty, P. M. (2015). Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutrition Reviews*, 73(10), 661–674.
- Trefts, E., Williams, A. S. and Wasserman, D. H. (2015). Exercise and the regulation of hepatic metabolism. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Elsevier, 135, 203-225.
- Tremaroli, V. and Bäckhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489(7415), 242-249.
- Tremmel, M., Gerdtham, U.-G., Nilsson, P. M. and Saha, S. (2017). Economic burden of obesity: a systematic literature review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(4), 435.
- Trepanowski, J. F., Kroeger, C. M., Barnosky, A., Klempel, M. C., Bhutani, S., Hoddy, K. K. 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. *The Journal of the American Medical Association Intern Med*, 177(7), 930-938.
- Türkoğlu, S., Bulmuş, F. G., Parmaksız, A., Özkan, Y. ve Gürsu, F. (2008). Metabolik sendromlu hastalarda paraoksonaz 1 ve arilesteraz aktivite düzeyleri. *Fırat Tıp Dergisi*, 13(2), 110-115.
- 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(7122), 1027.
- Tzur, R., Rose-Kahn, G., Adler, J. H. and Bar-Tana, J. (1988). Hypolipidemic, antiobesity, and hypoglycemic-hypoinsulinemic effects of beta,beta'-methyl-substituted hexadecanedioic acid in sand rats. *Diabetes*, 37(12), 1618–1624.
- Uliano, G., Muniz, L. C., Barros, C. C., Schneider, A. and Valle, S. C. (2016). Association between paraoxonase 1 (PON1) enzyme activity, PON1 C (– 107) T polymorphism, nutritional status, and lipid profile in children. *Nutrire*, 41(1), 20.
- Van Proeyen, K., Szlufcik, K., Nielens, H., Ramaekers, M. and Hespel, P. (2011). Beneficial metabolic adaptations due to endurance exercise training in the fasted state. *Journal of Applied Physiology*, 110(1), 236-245.
- Varady, K. A., Allister, C. A., Roohk, D. J. and Hellerstein, M. K. (2010). Improvements in body fat distribution and circulating adiponectin by alternate-day fasting versus calorie restriction. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 21(3), 188-195.
- Varady, K. A. and Hellerstein, M. K. (2008). Do calorie restriction or alternate-day fasting regimens modulate adipose tissue physiology in a way that reduces chronic disease risk?. *Nutrition Reviews*, 66(6), 333–342.
- Varady, K. A., Roohk, D., McEvoy-Hein, B., Gaylinn, B., Thorner, M. and Hellerstein, M. (2008). Modified alternate-day fasting regimens reduce cell proliferation rates to a similar extent as daily calorie restriction in mice. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 22(6), 2090-2096.
- Varady, K., Roohk, D., Loe, Y., McEvoy-Hein, B. and Hellerstein, M. (2007). Effects of modified alternate-day fasting regimens on adipocyte size, triglyceride metabolism, and plasma adiponectin levels in mice. *Journal of Lipid Research*, 48(10), 2212-2219.
- Venables, M. C. and Jeukendrup, A. E. (2008). Endurance training and obesity: effect on substrate metabolism and insulin sensitivity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 40(3), 495-502.
- Vieira, A. F., Costa, R. R., Macedo, R. C. O., Coconcelli, L. and Kruel, L. F. M. (2016). Effects of aerobic exercise performed in fasted v. fed state on fat and carbohydrate metabolism in adults: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, 116(7), 1153-1164.

- Voss, M. W., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Basak, C., Chaddock, L., Kim, J. S. and White, S. M. (2010). Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2, 32.
- Wan, R., Ahmet, I., Brown, M., Cheng, A., Kamimura, N., Talan, M. and Mattson, M. P. (2010). Cardioprotective effect of intermittent fasting is associated with an elevation of adiponectin levels in rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 21(5), 413-417.
- Wan, R., Camandola, S. and Mattson, M. P. (2003). Intermittent fasting and dietary supplementation with 2-deoxy-D-glucose improve functional and metabolic cardiovascular risk factors in rats. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 17(9), 1133-1134.
- Wang, X. X., Ye, T., Li, M., Li, X., Qiang, O., Tang, C. W. and Liu, R. (2017). Effects of octreotide on hepatic glycogenesis in rats with high fat diet-induced obesity. *Molecular Medicine Reports*, 16(1), 109-118.
- Wang, Y. X. (2010). PPARs: diverse regulators in energy metabolism and metabolic diseases. *Cell Research*, 20(2), 124-137.
- Wegman, M. P., Guo, M. H., Bennion, D. M., Shankar, M. N., Chrzanowski, S. M., Goldberg, L. A. and Hsu, S. I. (2015). Practicality of intermittent fasting in humans and its effect on oxidative stress and genes related to aging and metabolism. *Rejuvenation Research*, 18(2), 162-172.
- Wei, S., Han, R., Zhao, J., Wang, S., Huang, M., Wang, Y. and Chen, Y. (2018). Intermittent administration of a fasting-mimicking diet intervenes in diabetes progression, restores β cells and reconstructs gut microbiota in mice. *Nutrition and Metabolism*, 15(1), 80.
- Wing, R. R., Blair, E. H., Bononi, P., Marcus, M. D., Watanabe, R. and Bergman, R. N. (1994). Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care*, 17(1), 30-36.
- Wing, R. R. and Phelan, S. (2005). Long-term weight loss maintenance-. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82(1), 222S-225S.
- Woodie, L. N., Luo, Y., Wayne, M. J., Graff, E. C., Ahmed, B., O'Neill, A. M. and Greene, M. W. (2018). Restricted feeding for 9h in the active period partially abrogates the detrimental metabolic effects of a Western diet with liquid sugar consumption in mice. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 82, 1-13.
- Woudberg, N. J., Mendham, A. E., Katz, A. A., Goedecke, J. H. and Lecour, S. (2018). Exercise intervention alters HDL-K subclass distribution and function in obese women. *Lipids in Health and Disease*, 17(1), 232.
- Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K. and Tsuboyama-Kasaoka, N. (2001). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature Medicine*, 7(8), 941-946.

- Yang, M. U., Presta, E. and Björntorp, P. (1990). Refeeding after fasting in rats: effects of duration of starvation and refeeding on food efficiency in diet-induced obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 51(6), 970-978.
- Yumru, M., Savas, H. A., Kalenderoglu, A., Bulut, M., Celik, H. and Erel, O. (2009). Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(6), 1070-1074.
- 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.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onay Belgesi



BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

SAYI : 93773921-
KONU: Etik Kurul Kararı

19/07/2018

Doç. Dr. Nilüfer ACAR TEK
(Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü)

“Obez Ratlarda Aralıklı Açlık ve Egzersizle Vücut Bileşimi, Antioksidan Kapasite ve Kan Parametreleri Üzerine Etkisi” konulu projeniz Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 19.07.2018 tarih ve 376 sayılı karar ile uygun bulunmuştur. Kararın bir örneği ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Özlem ÖZMEN
MAKÜ-HADYЕК Başkanı

EK-1. (devam) Etik Kurul Onay Belgesi

BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı

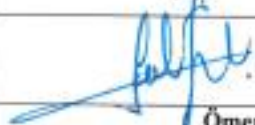
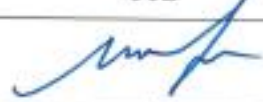
TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI
19.07.2018	53	376

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 19 TEMMUZ 2018 tarihinde Saat 14.00'de toplanarak aşağıdaki kararları almıştır:

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Nilüfer ACAR TEK'in yürütlücü ve Doktora Öğrencisi Tuğba TATAR'ın yardımcı araştırmacı olarak görev aldığı "Obez Ratlarda Aralık Açlık ve Egzersizin Vücut Bileşimi, Antioksidan Kapasite ve Kan Parametreleri Üzerine Etkisi" başlıklı çalışma,

Deney Hayvanının	Türü	Cinsiyeti	Sayısı	Yaşı
	Rat (Wistar Albino)	D	30	70-90 günlük 180-200 gr

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından oy birliği ile UYGUN görülmüştür.

Prof. Dr. Özlem ÖZMEN BAŞKAN	Prof. Dr. Tülay BÜYÜKOĞLU BAŞKAN VEKİLİ	Prof. Dr. Asım KART ÜYE
		İZİNLİ
Doç. Dr. Dilek ÖZTÜRK ÜYE	Doç. Dr. Deniz İNNAL ÜYE	Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Sinan ŞİRİN ÜYE
		
Dr. Öğr. Üyesi Savaş Volkan GENÇ ÜYE	Dr. Öğr. Üyesi Mümin POLAT ÜYE	Dr. Süleyman FAKİ ÜYE
		
Ömer ONGUN ÜYE	Vet. Hek. Önder AKKAŞ ÜYE	
		

EK-2. Çalışma Sırasında Kullanılan Malzemelerin Listesi

Cerrahi set 7'li

Cerrahi eldiven

Ependorf tüpü (1,5 ml ve 2,0 ml)

Enjektör (1,0 ve 5,0 ml)

Vakumlu jelli tüp (8,5ml)

Değişik hacimlerde otomatik pipet

Hayvan ve yem Tartım Terazisi (Precisa)

Glikometre (Accu Chek Active)

Santrifüj cihazı (Selecta-Centronic-BL)

Rat toplam antioksidan kapasite (TAS) ELISA kiti (Rel Assay)

Rat toplam oksidan kapasite (TOS) ELISA kiti (Rel Assay)

Rat insulin ELISA kiti (Rel Assay)

Rat paraoksonaz 1 (PON1) ELISA kiti (Rel Assay)

Rat arilesteraz (ARES) ELISA kiti (Rel Assay)

Rat HDL-K ELISA kiti (Rel Assay)

Rat LDL-K ELISA kiti (Rel Assay)

Rat toplam kolesterol ELISA kiti (Rel Assay)

Rat trigliserit ELISA kiti (Rel Assay)

EK-3. Standart Pelet Rat Yem İeriği

İindekiler (%)	
Enerji (kkal)	270 kkal/100 g
Ham protein (%)	24,00
Ham yağ (%)	3,21
Ham selloz (%)	6,15
Ham kl (%)	6,48
Kalsiyum (%)	1,20
Metionin (%)	0,44
Sodyum (%)	0,05
Fosfor (%)	0,98

EK-4. Yüksek Yağlı Yemin Bileşimi

altromin**C 1090 - 45 - product data sheet****C 1090 - 45****obesity-inducing diet with w/45% energy from fat (free of animal origin)****Metabolized energy**

Content		Value	unit
Fat	2,026	(45%)	kcal/kg
Protein	833	(19%)	kcal/kg
Carbohydrates	1,638	(36%)	kcal/kg

crude nutrients and moisture

Content		Value	unit
Moisture	38,547	(3.9%)	mg/kg
Crude Ash	51,890	(5.2%)	mg/kg
Crude Fibre	44,354	(4.4%)	mg/kg
Crude Fat	225,074	(22.5%)	mg/kg
Crude Protein	208,150	(20.8%)	mg/kg
Nitrogenfree extractives	431,985	(43.2%)	mg/kg

Carbohydrates

Content		Value	unit
Monosaccharides	101,578		mg/kg
Disaccharides	52,045		mg/kg
Polysaccharides	238,887		mg/kg

Minerals

Content		Value	unit
Calcium	6,512		mg/kg
Potassium	4,855		mg/kg
Magnesium	551		mg/kg
Sodium	3,914		mg/kg
Phosphorus	5,508		mg/kg

Altromin Spezialfutter GmbH & Co. KG
 Im Seelenkamp 20, 32791 Lage, Germany
 info@altromin.de - www.altromin.com



EK-5. Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu Katılım Sertifikası



EK-5. (devam) Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu Katılım Sertifikası

KATILIMCININ KİMLİK BİLGİLERİ (ID INFORMATION OF THE PARTICIPANT)	
ADI VE SOYADI Name of surname	Tuğba GENÇ
DOĞUM YERİ VE YILI Birthplace/date of birth	SIĞIR / 09.04.1989
T.C. KİMLİK NO T.C. identity number	63445066284
BABA ADI Name of Father	Durmuş
ANNE ADI Name of mother	Semahat
DÜZENLEME TARİHİ Coordination of date	01.08.2014

PROGRAM İÇERİĞİ	CENTENTS OF THE PROGRAM
• Laboratuvar hayvanlarının anatomi, histoloji, fizyoloji ve biyokimyasal özellikleri • Hayvan refahi ve davranış özellikleri • Tutuş teknikleri • Laboratuvar hayvanlarının infeksiyöz hastalıkları • Laboratuvar hayvanlarının beslenmesi ve tüp besleme teknikleri • İlaç verme ve enjeksiyon teknikleri • Biyolojik örnek alma teknikleri • Cerrahi yöntemler • Analjezi, anestezi ve ötenazi teknikleri • Alternatif yöntemler • İş sağlığı ve güvenliği • Temel laboratuvar güvenliği ve temizliği (çevre, ekipman ve kafesler) • Hayvan deneyleri etiği • Mevzuat	• Anatomy, histology, physiology and biochemistry of laboratory animals • Animal welfare and behaviour • Handling and techniques • Infectious diseases of laboratory animals • Nutrition and tube feeding methods • Breeding of laboratory animals • Drug administration and injection techniques • Biological sample taking methods • Surgical methods • Analgesia, anesthesia and humane killing • Alternatives to animal experiments • Work health and safety • Basic laboratory safety and hygiene (setting, equipment and cages) • Ethics in animal research • Laws and regulations

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : TATAR, Tuğba
 Uyruk : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : Suşehri / 09.04.1989
 Medeni hali : Evli
 E-mail : tugbatatar@mehmetakif.edu.tr

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik A.B.D.	Devam Ediyor
Yüksek lisans	Erciyes Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik A.B.D.	2013-2015
Lisans	Hacettepe Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2008-2012
Lise	Kazım Ayan Anadolu Lisesi	2003-2007

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2017-devam ediyor	Burdur/MAKÜ Cevat Sayılı Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	Öğretim Gör.
2015-2017	Gazi Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı	Araştırma Gör.
2015-2015	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik	Araştırma Gör.
2013-2015	Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	Araştırma Gör.

Yabancı Dil

İngilizce

Akademik Yayınlar

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. Tatar T ve Akdevelioglu Y. Effect of Pollen, Pit Powder, and Gemmule Extract of Date Palm on Male Infertility: A Systematic Review. Journal of the American College of Nutrition, 1-7. (2017) Doi: 10.1080/07315724.2017.1364183
2. Sanlier N, Navruz Varlı S, Macit MS, Mortas H, Tatar T. Evaluation of disordered eating tendencies in young adults. Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity, 22(4), 623-631.(2017) Doi: 10.1007/s40519-017-0430-9
3. Navruz Varlı S, Köse S, Tatar T, Arslan S, Köksal E. Assessment of dietary calcium intake of university students: a pilot study in Turkey. Archives of osteoporosis, 13(1), 36. (2018) doi: 10.1007/s11657-018-0447-3.
4. Sanlier N, Baser F, Mortas H, Navruz Varlı S, Macit MS, Tatar T. Structural Modeling the Relationship of Food Addiction and Eating Attitudes of Young Adults with Emotional Appetite and Self-Esteem. Ecology of Food and Nutrition, 56(6), 514-529., (2017) Doi: 10.1080/03670244.2017.1388232
5. Tek N, Mortaş H, Arslan S, Tatar T, Köse S. The Physical Activity Level is Low in Young Adults: A Pilot Study from Turkey. American Journal of Public Health Research, 8(1), 7-13. (2020). DOI:10.12691/ajphr-8-1-2

Diğer indeksler ve ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. Tatar T, Tek N. Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromunda (AIDS/HIV) Güncel Nutrisyonel Yaklaşım. Türkiye Klinikleri J MedSci (2017) DOI: 10.5336/medsci.2017-57079
2. Tatar M, Tatar T. Endoplazmik Retikulum Stresi ve İlişkili Hastalıklar, Osmangazi Journal of Medicine, 41(3), 294-303.

Kitap ve kitap bölümü:

1. Tatar T, Çekici H, Akbulut G, Tıbbi Beslenme Tedavisinde Güncel Uygulamalar-IX. Onkolojik Hastalıklarda Tıbbi Beslenme Tedavisi, Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, Editör: Doç. Dr. Gamze AKBULUT, Issue:1, Turkish (Scientific Book) ISBN: 9786059215237
2. Tatar T, Macit MS. Beslenme Eğitimi, Hedef Yayıncılık, Ankara, Editör: Nevin Şanlier, Turkish (Scientific Book) ISBN: 978-605-9877-98-5

Bilimsel Toplantı Ve Kongrelerde Yayımlanan Bildiriler

1. Tatar T, Tek N, Akbulut G, Ertas Öztürk Y. Effect Of Grape Seed On Cancer Treatment,. 1st International Congress on Medicinal and Aromatic Plants Konya/Turkey (Abstract/Oral Presentation) 2017

2. Macit MS, Tatar T, Mortas H, Navruz Varlı S. Evaluation of The Relationship Between Eating Disorder Tendencies and BMI in Young Female Adults. 24 th European Congress on Obesity, Porto, Portugal (Abstract/Poster Presentation) 2017
3. Köksal E, Navruz Varlı S, Köse S, Tatar T, Arslan S. Üniversite öğrencilerinin diyetel kalsiyum alımlarının değerlendirilmesi: Türkiye’den bir pilot çalışma. Uluslararası Sağlıklı Beslenme Kongresi Gastrointestinal Hastalıklar Kongresi İzmir/Turkey (Abstract/Oral Presentation)
4. Tatar T, Tek N, Akbulut G, Pehlivan M. Nutritional Composition and Health Benefits Of Edible Mushrooms. 1st International Congress on Medicinal and Aromatic Plants Konya/Turkey (Abstract/Poster Presentation) 2017
5. Tatar M, Tatar T. Effects Of Phoenix Dactylifera On Male Infertility. 1st International Congress on Medicinal and Aromatic Plants, Konya/Turkey (Abstract/Poster Presentation) 2017
6. Yurtdas G, Tek N, Akbulut G, Tatar T. Effect of Nigella Sativa on Dyslipidaemia,. 1st International Congress on Medicinal and Aromatic Plants Konya/Turkey (Abstract/Poster Presentation) 2017
7. Tatar M, Tatar T. Effects Of Green Tea In The Testicular Tissue. 1st International Congress on Medicinal and Aromatic Plants, Konya/Turkey (Abstract/Poster Presentation) 2017
8. Tatar M, Tatar T. Antioxidant effects of coenzyme q10 on male infertility. 1st International health science and life congress (IHSLC 2018) Burdur/Turkey (Abstract/Oral Presentation)
9. Tatar M, Tatar T. Quercetin and male infertility. 1st International health science and life congress (IHSLC 2018) Burdur/Turkey (Abstract/Poster Presentation)
10. Genç T, Arslan M, Çiçek B, Şahin H. Determination of Erciyes University Students’ Status of Knowledge About Obesity, IX th International Nutrition & Dietetics Congress, Ankara/Turkey (Abstract/Poster Presentation) 2014
11. Tatar T, Tek N. Benefits of olive leaves on health. 1st International health science and life congress (IHSLC 2018) Burdur/Turkey (Abstract/Poster Presentation)
12. Tatar T, Tek N. Maternal western diet and its effects on fetus. 1st International health science and life congress (IHSLC 2018) Burdur/Turkey (Abstract/Poster Presentation)
13. Tatar T, Tek N. Infertility and Nutrition, 2nd International Health Sciences and Life Congress Burdur/TURKEY (Full Text/Oral Presentation) 2019
14. Tatar T, Tek N. İntermittent fasting and metabolic effects, 2nd International Health Sciences and Life Congress Burdur/TURKEY (Abstract /Oral Presentation) 2019
15. Tek N, Mortas H, Arslan S, Tatar T, Köse S. Genç yetişkinlerde fiziksel aktivite düzeyinin farklı yöntemlerle değerlendirilmesi,. 7. Ulusal Obezite Kongresi İstanbul/Turkey (Abstract/Poster Presentation)

Burslar ve Ödüller

Sözlü Sunum Birincilik Ödülü, Uluslararası Sağlıklı Beslenme Kongresi Gastrointestinal Hastalıklar Kongresi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Ege Üniversitesi, Türkiye Diyetisyenler Derneği



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..