

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YL-2025-0062

RATLARDA ARALIKLI AÇLIK VE EGZERSİZ
UYGULAMASININ SERUM İRİSİN VE IGF-1 DÜZEYLERİ
ÜZERİNE ETKİSİ

MİRAY ACAR
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Serap ÜNÜBOL AYPAK

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
VTF-24020 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2025

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Miray ACAR tarafından hazırlanan “Ratlarda Aralıklı Açlık ve Egzersiz Uygulamasının Serum İrisin ve IGF-1 Düzeyleri Üzerine Etkisi” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05.08.2025

Üye (T.D.)	: Prof. Dr. Serap ÜNÜBOL AYPAK	Aydın Adnan Menderes
		Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Ayşegül BİLDİK	Aydın Adnan Menderes
		Üniversitesi
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Hakan TEKELİ	Burdur Mehmet Akif
		Ersoy üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve tez çalışmam süresince, başta ilgi, alaka ve hoşgörüsünü eksik etmeyen, akademik rehberliği, değerli öğütleri ve sabrı ile bana yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Serap ÜNÜBOL AYPAK' a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bana her koşulda yardım ve desteklerini esirgemeyen Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı'nın kıymetli öğretim üyeleri Prof. Dr. Ayşegül BİLDİK, Prof. Dr. Funda KIRAL, Prof. Dr. Pınar ALKIM ULUTAŞ, Dr. Öğr. Üyesi Gamze Sevri EKREN AŞIÇI' ya, bilgi ve deneyimleriyle sağladıkları katkılardan ötürü teşekkür ederim. Sizlerin rehberliği ve ilham veren tutumunuz, bu çalışmanın şekillenmesinde önemli bir rol oynamıştır. Çalışmalarım süresince gösterdiğiniz anlayış ve destek için minnettarım.

Tez sürecinde desteklerini esirgemeyen ve verdikleri katkılarla yanımda olan Uzm. Vet. Hek. Çiğdem Melek AKÇAY ve Uzm. Vet. Hek. Naide ÇOŞKUN' a çok teşekkür ederim. Ayrıca, Deney Hayvanları Birimi sorumlusu Dr. Öğr. Üyesi Asude Gülçe ORYAŞIN' a ve Dr. Öğr. Üyesi Hakan TEKELİ' ye katkılarından dolayı şükranlarımı sunarım. Çalışmam sürecinde destek veren yüksek lisans öğrencisi Kübra SARICAN' a iş birliği ve emeklerinden ötürü teşekkür ederim.

İstatistiksel analizlerin hazırlanmasında değerli desteğini esirgemeyen Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootečni ve Hayvan Besleme Bölümü, Zootečni Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Evrim DERELİ FİDAN hocama teşekkür ederim.

Son olarak, bu süreçte maddi ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili aileme; babam Mutlu ACAR' a, annem Mucize ACAR' a ve ablam Uzm. Dyt. Fadime ACAR' a sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Aralıklı Açlık	3
2.1.1. Aralık Açlık Modelleri.....	4
2.1.2. Aralıklı Açlığın Moleküler Mekanizması ve Otofaji.....	5
2.1.3. Aralıklı Açlığı Etkileyen Faktörler	10
2.1.3.1. Sirkadiyen Ritim.....	10
2.1.3.2. Bağırsak Mikrobiyotası	12
2.1.3.3. Dehidratasyon.....	14
2.1.4. Birlikte Uygulanan Aralıklı Açlık ve Egzersizin Etki Mekanizması.....	15
2.1.4.1. Metabolik Geçiş ve Enerji Kaynaklarının Değişimi	15
2.1.4.2. Kas, Karaciğer ve Yağ Dokusundaki Adaptasyonlar.....	16
2.1.4.3. Hücresel ve Moleküler Yanıtlar	16
2.1.4.4. Kas Kütlesi Korunumu ve Proteoliz Dengesi.....	17
2.1.4.5. Kardiyometabolik Adaptasyonlar	17

2.1.4.6. Sinir Sistemi ve Bilişsel Adaptasyonlar	18
2.1.5. Aralıklı Açlık ve Egzersiz Kombinasyonunun Etkileri	18
2.2. İrisin Hormonu	20
2.2.1. İrisin Hormonunun Kimyasal Özellikleri, Etki Mekanizması ve Metabolik Etkileri.....	21
2.2.2. İnsanlarda ve Hayvanlarda İrisin Hormonu	23
2.2.3. FNDC5 Proteininin Yapısı ve İrisin Hormonunun Oluşumu.....	24
2.2.4. Beyaz Yağ Dokusunun Kahverengi Yağ Dokusuna Dönüşümünde İrisinin Rolü	25
2.2.5. İrisin ve Egzersiz Arasındaki İlişki.....	28
2.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1).....	30
2.3.1. IGF-1' in Sinyal Yolu.....	31
2.3.2. IGF-1' in Biyolojik Etkileri	33
2.3.3. Egzersiz Uygulamalarının IGF-1 Düzeyine Etkileri	36
2.3.4. Aralıklı Açlık Uygulamalarının IGF-1 Üzerine Etkileri.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Gereç.....	41
3.1.1. Kullanılan Cihazlar	41
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	41
3.1.3. Deney Hayvanı Materyali.....	41
3.1.4. Egzersiz Protokolü.....	43
3.2. Yöntem.....	45
3.2.1. Canlı Ağırlık Ölçümleri	45
3.2.2. Boy Uzunluğu ve Karın Çevresi.....	46
3.2.3. Rutin Biyokimyasal Analizler	46
3.2.4. İrisin ve IGF-1' in ELISA Yöntemi ile Analizi	46
3.2.4.1. ELISA Yöntemi	46
3.2.4.2. ELISA Yöntemi ile İrisin ve IGF-1 Analizi Prosedürü	48
3.2.4.3. ELISA Testi Prosedürünün Uygulanış Basamakları.....	49

3.2.5. İstatistiksel Analizler	50
4. BULGULAR.....	51
4.1. Canlı Ağırlık Değişimleri	51
4.2. Boy Uzunluğu ve Karın Çevresi.....	51
4.3. Biyokimyasal Parametreler.....	53
4.4. Serum İrisin ve IGF-1 Düzeyleri	55
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
KAYNAKLAR.....	70
EKLER.....	92
Ek 1 (ADÜ-HADYЕК)	92
BİLİMSEL ETİK BEYANI	93
ÖZ GEÇMİŞ.....	94

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACC	: Asetil-CoA Karboksilaz
ADF	: Alternatif Gün Açlığı
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMP	: 5'-Adenozin Monofosfat
AMPK	: AMP ile Aktive Edilmiş Protein Kinaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BDNF	: Beyin Türevi Nörotrofik Faktör
BYD	: Beyaz Yağ Dokusu
CMIT	: Orta Yoğunluklu Sürekli Egzersiz
CREB	: cAMP Yanıt Elemanı Bağlayıcı Protein
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ELISA	: Enzime Bağlı İmmunosorbent Analizi
ERK	: Hücre Dışı Sinyal Düzenleyici Kinazlar
FGF-21	: Fibroblast Büyüme Faktörü-21
FNDC5	: Fibronektin Tip III Domain 5
GH	: Büyüme Hormonu
GHSR	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptörü
GLUT-4	: Glikoz Taşıyıcısı-4
HDAC	: Histon Deasetilaz
HDL-C	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HIIT	: Yüksek Yoğunluklu İnterval Antrenman
HMB	: β -Hidroksi β -Metil Bütirat

IF	: Aralıklı Açlık
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGF-1R	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Reseptörü
IGFBP	: IGF Bağlayıcı Proteinler
IRS-1	: İnsülin Reseptör Substratı-1
IP	: İntraperitoneal
JAK/STAT	: Janus Kinaz/Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü
KYD	: Kahverengi Yağ Dokusu
LDL-C	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
MAPK	: Mitojen-Aktive Protein Kinaz
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
mTOR	: Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi
NK	: Doğal Öldürücü
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PGC-1α	: Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama Koaktivatörü-1 Alfa
PI3K	: Fosfatidilinositol 3-Kinaz
PKA	: Protein Kinaz A
Ras-Raf-MAPK	: Mitojen-Aktive Protein Kinaz
RAST	: Koşu Tabanlı Anaerobik Sprint Testi
SCN	: Suprakiazmatik Çekirdek
TRE	: Zaman Kısıtlı Beslenme
UCP1	: Ayırıcı Protein 1
VLDL-C	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Otofajinin moleküler mekanizması	7
Şekil 2. Açlıkla uyarılan otofaji döngüsü.	8
Şekil 3. Aralıklı açlığın bağırsak mikrobiyotası ve sirkadiyen ritimle ilişkisi	13
Şekil 4. Aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulanmasının etki mekanizması.	15
Şekil 5. Egzersiz ve enerji üretilmesi ile FNDC5/irisin yolu arasındaki ilişki	22
Şekil 6. İrisin hormonunun N terminal ve C terminal yapıları ve irisin dimeri	24
Şekil 7. İrisin molekülünün aminoasit sekansı	25
Şekil 8. İrisinin BYD' nin KYD' ye dönüştürmesinde egzersizin etkisi	27
Şekil 9. İrisinin reseptörüne bağlandıktan sonraki etki mekanizması	28
Şekil 10. IGF-1' in primer ve tersiyer yapısı.....	31
Şekil 11. IGF-1' in otofajinin uyarılmasındaki ve baskılanmasındaki rolü.....	32
Şekil 12. IGF-1/IGF-1R sinyal kaskadı.....	33
Şekil 13. IGF-1' in biyolojik fonksiyonları	34
Şekil 14. IGF-1' in yaşam parametreleriyle ilişkisi.....	36
Şekil 15. IGF-1' in egzersiz ve yaşlanma arasındaki ilişki	38
Şekil 16. ELISA yönteminde antijen/antikor reaksiyonu.....	47
Şekil 17. Çalışılan irisin kitinin R^2 grafiği (R^2 : 0,992).	48
Şekil 18. Çalışılan IGF-1 kitinin R^2 grafiği (R^2 : 0,997).....	48

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Beyaz ve kahverengi yağ dokusunun histolojik preparattaki görünümü	26
Resim 2. Ratların gruplara göre beslenme şekilleri.	43
Resim 3. Yüzme egzersizi yapan ratlar.	45
Resim 4. Çalışılan irisin elisa kiti ve elisa plate.	49
Resim 5. Çalışılan IGF-1 elisa kiti ve elisa plate.	50

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Metabolik geçiş süreci	6
Tablo 2. Açlık durumunda aktive olan moleküler yollar ve otofajiye etkileri.	9
Tablo 3. Deney gruplarının beslenme ve egzersiz programları.	42
Tablo 4. Yüzme egzersizi uygulanan gruplardaki egzersiz süreleri.	44
Tablo 5. İrisin için standartların hazırlanması.	48
Tablo 6. IGF-1 için standartların hazırlanması.	48
Tablo 7. Gruplar arası canlı ağırlık değışimleri.	51
Tablo 8. Gruplar arası boy uzunluğu değışimleri.	52
Tablo 9. Gruplar arası karın çevresi değışimleri.	53
Tablo 10. Aralıklı açlık ve egzersiz uygulamalarının bazı biyokimyasal parametrelere etkisi...54	
Tablo 11. Aralıklı açlık ve egzersiz uygulamalarının serum irisin ve IGF-1 düzeylerine etkisi.55	

ÖZET

RATLARDA ARALIKLI AÇLIK VE EGZERSİZ UYGULAMASININ SERUM İRİSİN VE IGF-1 DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Acar M. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Biyokimyası Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2025.

Amaç: Bu çalışma, aralıklı açlık ve egzersizin serum iris in ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyine etkisini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, 48 erkek Sprague Dawley rat kullanılmıştır. Gruplar, G1 (Kontrol 1); *ad libitum* yem ve su erişimi olan grup, G2 (Kontrol 2); *ad libitum* yem ve su erişimi olan ve egzersiz yapan grup, G3; 09:00–17:00 saatleri arasında sınırlı yem ve su erişimi olan grup, G4; 09:00–17:00 saatleri arasında sınırlı yem erişimi, suya *ad libitum* erişimi olan grup, G5; 09:00–17:00 saatleri arasında sınırlı yem ve su erişimi olan ve egzersiz yapan grup, G6; 09:00–17:00 saatleri arasında sınırlı yem erişimi, suya *ad libitum* erişimi olan ve egzersiz yapan grup, şeklinde oluşturulmuştur. Aralıklı açlık modeli olarak 16:8 zaman kısıtlı beslenme düzeni ve yüzme egzersizi protokolü uygulanmıştır. Dört haftalık denemenin sonunda serum örneklerinde iris in, IGF-1, glukoz, üre azotu, kreatinin, ürik asit, AST, ALT, total kolesterol, trigliserit, HDL-C, LDL-C düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Çalışmada, iris in düzeylerinin özellikle G6 grubunda anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. G3, G4 ve G5 gruplarında da kontrol gruplarına göre belirgin artışlar görülmüştür ($P<0,001$). IGF-1 düzeyleri açısından en yüksek ortalama değer G5 grubunda gözlemlenmiş olmakla birlikte gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($P>0,05$). Biyokimyasal parametrelerden glukoz, üre azotu, kreatinin, AST, trigliserit ve HDL düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($P<0,05$).

Sonuç: Aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonunun, metabolik iyileşmeyi destekleyen güvenli ve etkili bir yöntem olduğu görülmüştür. Bazı parametrelerde gözlemlenen anlamlı olmayan değişikliklerin, uygulama süresi uzunluğu, bireysel ve biyolojik farklılıklar nedeniyle meydana gelmiş olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Aralıklı açlık, Egzersiz, İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), İris in

ABSTRACT

THE EFFECT OF INTERMITTENT FASTING AND EXERCISE APPLICATION ON SERUM IRISIN AND IGF-1 LEVELS IN RATS

Acar M. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute, Veterinary Biochemistry Program, Master Thesis, Aydın, 2025.

Objective: This study was designed to evaluate the effects of intermittent fasting and exercise on serum levels of irisin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1).

Materials and Methods: A total of 48 male Sprague Dawley rats were used in the study. The animals were divided into six groups as follows: G1 (Control 1); *ad libitum* access to food and water, G2 (Control 2); *ad libitum* access to food and water, G3; restricted access to food and water between 09:00 and 17:00, G4; restricted access to food between 09:00 and 17:00 with *ad libitum* access to water, G5; restricted access to food and water between 09:00 and 17:00 with exercise, G6; restricted access to food between 09:00 and 17:00 with *ad libitum* access to water and exercise. A 16:8 time-restricted feeding model was used to implement intermittent fasting and a swimming exercise protocol was applied. At the end of the four-week trial, serum levels of irisin, IGF-1, glucose, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, uric acid, AST, ALT, total cholesterol, triglycerides, HDL-C, and LDL-C were measured.

Results: The study demonstrated that irisin levels significantly increased, particularly in the G6 group. Marked increases were also observed in groups G3, G4, and G5 compared to the control groups ($P<0.001$). Although the highest mean IGF-1 level was observed in the G5 group, the differences between the groups were not statistically significant ($P>0.05$). Among the biochemical parameters, statistically significant differences were found in glucose, blood urea nitrogen, creatinine, AST, triglyceride, and HDL levels ($P<0.05$).

Conclusion: The combination of intermittent fasting and exercise appears to be a safe and effective approach in supporting metabolic improvements. The non-significant changes observed in some parameters may be attributed to the duration of the intervention as well as individual and biological variations.

Keywords: Exercise, Insulin-like growth factor I (IGF-1), Intermittent fasting, Irisin

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO, 2025) göre fazla kiloluluk ve obezite, vücutta sağlığı tehdit edecek düzeyde anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (Dünya Sağlık Örgütü, 2025). Obezite, günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde hızla artan ve ciddi sağlık sorunlarına yol açan evrensel bir halk sağlığı sorunudur (Özer Altundağ, 2023). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 yılı verileri 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin %43'ünün fazla kilolu, %16'sının obez olduğunu göstermektedir. Türkiye' de ise "Türkiye Sağlık Araştırması 2022" verilerine göre, 15 yaş ve üzeri bireylerin %20,2' si obez kategorisinde yer almaktadır. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde, kadınların %23,6'sı obez ve %30,9'u fazla kilolu iken, erkeklerde bu oranlar sırasıyla %16 ve %40,4 olarak raporlanmıştır (TÜİK, 2022). Bu veriler, obezitenin yaygınlığını ve bu sorunun bireysel değil toplumsal düzeyde ele alınması gereken bir sağlık krizi olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Obezite, yalnızca fiziksel görünümle sınırlı bir sorun olmayıp; tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve bazı kanser türleri gibi kronik hastalıkların gelişme riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Bu nedenle, obezitenin önlenmesi ve yönetiminde yaşam tarzı değişiklikleri büyük önem taşımakta olup enerji alımını kısıtlayan beslenme yaklaşımları ile düzenli fiziksel aktivite temel müdahale yöntemleri olarak öne çıkmaktadır (Özer Altundağ, 2023).

Son yıllarda, geleneksel kalori kısıtlaması modellerine alternatif olarak aralıklı açlık (intermittent fasting, IF) modelleri popüler hale gelmiştir. Aralıklı açlık, enerji alımının belirli zaman dilimleriyle sınırlandırıldığı, geri kalan zamanlarda ise serbest beslenmenin sürdürüldüğü döngüsel bir beslenme biçimidir (Bekar ve Gerboğa, 2023; Patterson ve Sears, 2017). Bu beslenme modelinin temel hedefi, sürekli kalori kısıtlamasına gerek kalmadan metabolik esnekliği artırmak, insülin duyarlılığını iyileştirmek ve kilo kontrolünü desteklemektir (Longo ve Panda, 2017; de Cabo ve Mattson, 2019). Aralıklı açlık, sadece kilo kaybı için değil; aynı zamanda hücrel metabolizmayı uyarmaya, otofajiyi desteklemeye, inflamasyonu önlemeye ve yaşlanma süreçlerini yavaşlatmaya olan olumlu etkileriyle de dikkat çekmektedir. Açlık süresinin uzamasıyla birlikte glikoz yerine keton cisimleri enerji kaynağı olarak kullanılmaya başlar. 5'-adenozin monofosfat (AMP) ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) aktivasyonu ve Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi (mTOR) baskılanması gibi moleküler mekanizmaların devreye girmesiyle hücrel temizlik süreçleri

yani otofaji uyarılır (İnal ve Kabak, 2023; de Cabo ve Mattson, 2019). Otofaji aynı zamanda, sinir sistemi ve bağışıklık sistemi üzerindeki olumlu etkileriyle metabolik sağlığın korunmasına önemli katkılar sağlamaktadır (Erlangga ve diğerleri, 2023).

Egzersiz, kilo yönetimi ve metabolik sağlığın korunmasında önemli rol oynayan bir diğer unsurdur. Egzersiz sırasında kaslardan salgılanan irisin adlı miyokin, beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesini teşvik etmektedir. Bu dönüşüm enerji tüketimini ve termogenezi artırarak metabolizmanın hızlanmasını sağlamaktadır (Boström ve diğerleri, 2012; Sarıoğlu, 2021). Aynı zamanda egzersiz, büyüme hormonunun (GH) etkisiyle, kas hipertrofisi, rejenerasyon ve metabolik homeostazın sağlanmasında kritik rol oynayan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) salınımını arttırmaktadır (Longo ve Mattson, 2014). Aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonu ile yağ dokusu kaybı, insülin duyarlılığında artış ve otofaji aktivasyonunda belirgin iyileşmeler gözlenmiştir (Anton ve diğerleri, 2018; de Cabo ve Mattson, 2019). Bununla birlikte, bu kombine uygulamaların irisin ve IGF-1 gibi hormon düzeyleri üzerindeki etkilerinin henüz yeterince araştırılmadığı görülmektedir.

Bu çalışmada, ratlara aralıklı açlık ve egzersizin birlikte ve ayrı ayrı uygulamanın serum irisin ve IGF-1 düzeyleri ile bazı biyokimyasal parametreler (glukoz, üre azotu, kreatinin, ürik asit, AST, ALT, total kolesterol, trigliserit, HDL-C, LDL-C) üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmada, enerji alımında herhangi bir kısıtlama yapılmaksızın yalnızca beslenme zamanlamasının değiştirildiği aralıklı açlık modelinin metabolik parametreler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi; ayrıca su kısıtlaması bulunan ve bulunmayan modellerin karşılaştırılması yoluyla dehidratasyonun bu etkiler üzerindeki rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aralıklı Açlık

Obezite, günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde hızla artan ve ciddi sağlık sorunlarına yol açan evrensel bir halk sağlığı problemidir (Tatar ve Acar Tek, 2020). Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2025), obeziteyi sağlığı bozacak şekilde vücutta aşırı yağ birikimi olarak tanımlamaktadır. Giderek artan obezite sıklığı, bireylerde metabolik sendrom, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı kanser türleri gibi hastalıkların görülme riskini artırmaktadır (Özer Altundağ, 2023). Obezitenin kontrolü amacıyla fiziksel aktivitenin artırılması ve beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi, hastalıkların önlenmesinde önemlidir (WHO, 2025). Bu bağlamda, kalori kısıtlaması temelli beslenme yöntemlerinin yanı sıra, "aralıklı açlık" olarak bilinen beslenme modeli son yıllarda dikkat çekici bir alternatif olarak öne çıkmıştır (Özer Altundağ, 2023).

Aralıklı açlık, yeme ve içmenin belirli zaman dilimleriyle sınırlandırıldığı, diğer zamanlarda ise normal beslenmeye izin verilen döngüsel bir beslenme düzenidir (Bekar ve Gerboğa, 2023; Patterson ve Sears, 2017). Bu model, antik çağlardan beri hem dini hem de kültürel pratiklerde önemli yer bulmuştur. Aralıklı açlık günümüzde sağlık alanında da uygulanabilirliği araştırılan bir yöntemdir (Bekar ve Gerboğa, 2023). Aralıklı açlığın temel amacı, vücutta metabolik esnekliği artırmak, insülin duyarlılığını iyileştirmek ve kilo kontrolünü desteklemektir (Patterson ve Sears, 2017). Obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve yaşlanmaya bağlı metabolik bozukluklarla mücadelede aralıklı açlığın olumlu etkileri birçok çalışma ile araştırılmıştır (de Cabo ve Mattson, 2019; Longo ve Panda, 2017; Varady ve diğerleri, 2021). Aralıklı açlık uygulamalarında bireyler, sürekli enerji kısıtlamasına gerek kalmadan metabolik fayda sağlamayı hedeflemektedir (de Cabo ve Mattson, 2019). Aralıklı açlık modellerinde, 12 ila 48 saat arasında değişen açlık süreleri boyunca ya hiç kalori alımı olmaz ya da oldukça sınırlı bir kalori alımı vardır (Bekar ve Gerboğa, 2023; Freire, 2020; Gudden ve diğerleri, 2021). Sürdürülebilirliği ve esnekliği sayesinde bu yöntem, geleneksel kalori kısıtlaması diyetlerine kıyasla daha uygulanabilir olarak değerlendirilmektedir (de Cabo ve Mattson, 2019; Ma ve diğerleri, 2023; Tatar ve Acar Tek, 2020).

2.1.1. Aralık Açlık Modelleri

Aralıklı açlığın ard arda gelen yeme ve açlık döngülerinden oluşan birçok farklı çeşidi vardır. En yaygın olarak uygulanan aralıklı açlık modelleri arasında alternatif gün açlığı (ADF), zaman kısıtlı beslenme (TRE), 5:2 diyeti ve dini oruçlar yer almaktadır (Arzık, 2022; Bekar ve Gerboğa, 2023; Şeref ve Akbulut, 2023).

TRE modelinde; bireyler gün içinde belirli saatler arasında (örneğin 8 saat) beslenir ve kalan saatlerde (örneğin 16 saat) hiçbir enerji alımı gerçekleştirmez (Chaix ve diğerleri, 2015). Bu beslenme modeli genellikle 16:8, 18:6 ve 20:4 olmak üzere üç farklı şekilde uygulanmaktadır. En yaygın uygulanan 16:8 modeli, 16 saatlik açlık periyodunu takip eden 8 saatlik bir yeme döneminden oluşur (Bekar ve Gerboğa, 2023; Mishra ve diğerleri, 2024). Bu yöntemde yemek alımı genellikle öğle ile akşam saatleri arasındadır. Beslenme zamanının günün aktif saatlerine denk getirilmesi, bireylerin sirkadiyen ritmine uygunluğu açısından önemlidir (Arzık, 2022; Chaix ve diğerleri, 2015). Besin alımını bireylerin gün içerisinde en aktif oldukları zaman dilimlerine denk getirilmesi, obezite, insülin direnci ve diğer kardiyometabolik risk faktörlerinin azaltılmasına katkı sağlayabilmektedir (Arzık, 2022; Jakubowicz ve diğerleri, 2013; Sutton ve diğerleri, 2019). Bireylerin diyetle uyum sağlaması ve bu diyeti sürdürebilmesi, diyetin etkinliğini artıran önemli bir faktördür. Beslenme zamanlamasının bireylerin kronotip özelliklerine göre planlanması, metabolik ve davranışsal faydaları arttırabilmektedir (Bekar ve Gerboğa, 2023).

ADF modelinde; bireylerin açlık günlerinde enerji gereksiniminin %25'i (500-800 kcal) veya daha azını almalarına izin verilir. Diğer günlerde ise kısıtlama olmaksızın besin tüketimine izin verilir (Arzık, 2022; Ma ve diğerleri, 2023; Mishra ve diğerleri, 2024; Varady ve diğerleri, 2021). Enerji alımının kısıtlandığı bu model, vücudun metabolik adaptasyonunu destekleyerek vücut ağırlığı ve insülin seviyelerinde önemli azalmalar sağlamaktadır (Varady ve diğerleri, 2021).

5:2 diyet modelinde (modifiye açlık), haftanın iki günü günlük enerji ihtiyacının %20-25'ine karşılık gelen (kadınlar için ~500, erkekler için ~600) kcal alımı ile sınırlandırılırken; diğer beş gün normal ve dengeli beslenme uygulanmaktadır. (Bekar ve Gerboğa, 2023; Şeref ve Akbulut, 2023).

Dini inançlara dayalı oruçlar da aralıklı açlık modelleri arasında yer alır. Ramazan orucu, Müslüman bireylerin şafaktan gün batımına kadar herhangi bir besin ve sıvı tüketmediği özel

bir uygulamadır. Bu oruç türünde açlık süresi 11–22 saat arasında değişmekte, gün boyu su ve enerji içermeyen maddeler dahil hiçbir besin alınmamaktadır (Mishra ve diğerleri, 2024). Ramazan orucu süresince vücut ağırlığında ve metabolik belirteçlerde olumlu değişiklikler meydana gelmektedir (Bekar ve Gerboğa, 2023).

Bu farklı yaklaşımlar arasında bireyin yaşam tarzına ve metabolik ihtiyaçlarına uygun olan modelin seçilmesi, sürdürülebilirlik açısından oldukça önemlidir. Ayrıca her modelin uzun vadeli etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için araştırmalar devam etmektedir.

2.1.2. Aralıklı Açlığın Moleküler Mekanizması ve Otofaji

Aralıklı açlık, enerji alımını belli zaman aralıklarında sınırlandıran bir beslenme modelidir. Yapılan çalışmalarla, aralıklı açlığın yalnızca kilo kaybını teşvik etmeyip hücresel düzeyde metabolik, nörolojik ve epigenetik pek çok mekanizmayı etkilediği gösterilmiştir (de Cabo ve Mattson, 2019; Longo ve Panda, 2017). Bu mekanizmalar arasında otofaji aktivasyonu, oksidatif stresin azaltılması, nöroprotektif mekanizmaların devreye girmesi ve inflamatuvar yanıtların modülasyonu yer almaktadır (de Cabo ve Mattson, 2019).

Açlık süresinin uzamasıyla birlikte glikojen depolarının tükenmesi sonucu vücut, enerji üretimini glikozdan keton cisimlerine kaydırır. Bu metabolik geçiş, özellikle karaciğerde yağ asitlerinin β -oksidasyonu ile keton cisimlerinin (β -hidroksibütirik asit, asetoasetik asit ve aseton) sentezlenmesiyle gerçekleşir. Bu süreç, hücre içinde enerji üretiminin yeniden düzenlenmesini sağlar. AMPK yolu aktivasyonu ve mTOR yolunun baskılanması bu metabolik geçişin temel düzenleyicilerindendir. AMPK yolu, enerji dengesizliği durumlarında aktifleşerek hücreyi anabolik süreçlerden uzaklaştırır ve katabolik süreçleri uyarır. Buna karşın mTOR yolu, besin varlığına duyarlı olarak hücresel büyüme ve protein sentezini kontrol ederken aralıklı açlık mTOR yolunun baskılanmasıyla birlikte büyüme sinyallerini sınırlandırır (İnal ve Kabak, 2023). Bu metabolik geçiş süreci Tablo 1’de özetlenmektedir.

Tablo 1. Metabolik geçiş süreci (de Cabo ve Mattson, 2019).

Zaman (Saat)	Enerji Kaynağı	Metabolik Özellik
0–12 saat	Glikoz	Glikojenoliz ve glikoz oksidasyonu
12–24 saat	Serbest yağ asitleri	Lipoliz, AMPK yolu aktivasyonu
>24 saat	Keton cisimleri	Ketogenez, mTOR yolu inhibisyonu

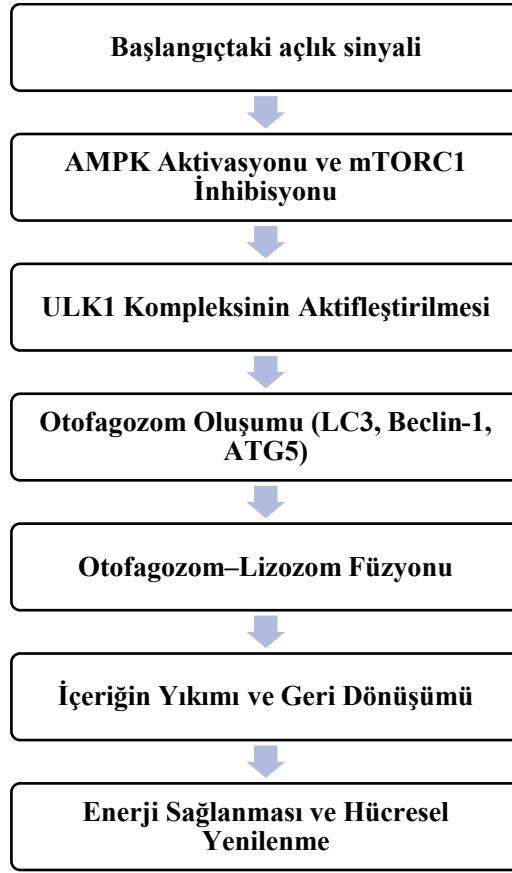
Açlık sırasında organizma, enerji dengesini korumak ve hayatta kalmak için çok sayıda moleküler ve hücresele adaptasyon geliştirir. Bu süreçte hipotalamustaki nöral devreler önemli rol oynar. Arkuat çekirdekteki oreksijenik NPY/AgRP (nöropeptid Y/agouti ile ilişkili protein) nöronları açlık sinyallerine yanıt verirken, anoreksijenik POMC/CART (Proopiomelanokortin / kokain ve amfetaminle düzenlenen transkript) nöronları tokluk sinyalleriyle aktive olur. Bu nöronlar enerji alımını melanokortin sistemi aracılığıyla düzenler (Martínez de Morentin ve diğeri, 2016).

Açlıkla birlikte mide tarafından salgılanan ghrelin hormonu, hipotalamustaki GHSR (Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptörü) reseptörlerine bağlanarak oreksijenik etki oluşturur. Ghrelin, AMPK yolunu aktive eder ve AMPK aracılığıyla asetil-CoA karboksilazı (ACC) inhibe ederken yağ asidi oksidasyonunu artırır. Aynı zamanda bu mekanizma, NPY ve AgRP ekspresyonunu arttırarak besin alımını uyarır. Öte yandan, yağ dokusundan salgılanan leptin hormonu, hipotalamusa enerji depoları ile ilgili sinyal gönderir. Leptin hormonunun eksikliği hiperfaji ve obeziteye neden olur (Morton ve diğeri, 2014).

Açlık, otofajiyi aktive ederek hücrenin enerji dengesini korumasına yardımcı olur. Evrimsel olarak korunan otofaji, hücre içi bileşenlerin lizozomal yolla yıkılarak geri dönüştürülmesini sağlar (Çelik Sezer, 2016). Bu mekanizma, özellikle enerji yetersizliği koşullarında devreye girerek, hücrenin hem enerji ihtiyacını karşılar hem de hücre içi homeostazını sağlar (İnal ve Kabak, 2023; Kartlaşmış ve diğeri, 2018). Açlık sırasında Adenozin Trifosfat (ATP) azalması sonucunda enerji sensörü olan AMPK yolu aktive olur. AMPK aktivasyonu, mTORC1 yolunu baskılayarak otofaji sürecini başlatır (Alers ve diğeri, 2012). Normal şartlarda mTORC1 yolu, hücre büyümesini ve protein sentezini teşvik ederken, otofajiyi baskılamaktadır. Açlık gibi stres durumlarında ise mTORC1 yolu baskılanarak otofaji aktive olur (İnal ve Kabak, 2023). Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) düzeylerindeki artışa bağlı olarak aktive olan Sirtuin 1 (SIRT1) enzimi de otofaji sürecinde kritik rol oynar.

SIRT1; Atg5, Atg7 ve LC3 gibi otofajiyle ilişkili proteinleri deasetile ederek otofajiyi teşvik ederken, FOXO ve p53 gibi transkripsiyon faktörleri aracılığıyla hücrel stres yanıtlarını da düzenler (Madeo ve diğerleri, 2015; Yamaza ve diğerleri, 2010). Otofaji; otofagozom oluşumu, otofagozom-lizozom birleşimi ve içeriklerin lizozomal yıkımı olmak üzere üç temel aşamada gerçekleşir (Yoshii ve diğerleri, 2023; İnal ve Kabak, 2023). Açlıkla birlikte otofaji döngüsü hızlanmakta ve hücrelerdeki hasarlı organeller, protein agregatları ve toksik maddeler elimine edilmektedir. Bu süreç, Beclin1, ULK1, Atg5 ve LC3 gibi birçok otofaji proteinini içeren moleküler bir mekanizma ile yürütülmektedir. Beclin1, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) kompleksiyle birlikte otofagozom membranının oluşumunu başlatırken, LC3-II otofagozom zarının olgunlaşmasında görev alır (İnal ve Kabak, 2023; İzmirli ve diğerleri, 2014). Bu moleküler mekanizma Şekil 1’de özetlenmektedir. Şekil 2’de açlıkla uyarılan otofaji döngüsü gösterilmektedir.

Şekil 1. Otofajinin moleküler mekanizması (İnal ve Kabak, 2023).



Şekil 2. Açlıkla uyarılan otofaji döngüsü.

Aralıklı açlık uygulamaları, otofajik süreci düzenli olarak aktive ederek mitokondri kalitesinin korunmasına, insülin duyarlılığının artmasına ve yaşlanma sürecinin yavaşlamasına katkıda bulunur (Arzık, 2022; de Cabo ve Mattson, 2019; Mizushima ve Komatsu, 2011). Nitekim aralıklı açlığın, otofajiyle ilişkili gen ekspresyonunu artırdığı klinik ve deneysel çalışmalarla da gösterilmiştir (Bou Malhab ve diğerleri, 2025; Dastghaib ve diğerleri, 2025; Erlangga ve diğerleri, 2023). Örneğin, Yoshii ve diğerleri (2023) zaman kısıtlı beslenme uygulamasıyla kas dokusunda otofaji aktivitesinin arttığı ve bu sayede kas kaybının önlendiğini bildirmişlerdir. Erlangga ve diğerleri (2023) genç erkek bireylerde gerçekleştirdiği klinik çalışmada, 17–19 saatlik açlık periyotlarının otofajiyle (ATG5, ULK1), inflamasyonla (NLRP3, IL-1 β) ve yaşlanmayla (p16, p21, p53) ilgili gen ekspresyonlarında anlamlı değişikliklere neden olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulgular, aralıklı açlığın enerji metabolizması, bağışıklık ve yaşlanma süreçlerinde düzenleyici etkilere sahip olduğunu göstermektedir (Erlangga ve diğerleri, 2023).

Otofaji, sürecinde görevli mekanizmanın evrimsel olarak köklü bir geçmişe sahip olduğu görülmektedir. Mayalarda Atg genleriyle yürütülen otofaji süreci, memelilerde ULK1-Atg13-FIP200 PROTEİN kompleksinin oluşumuyla başlamakta ve PI3K-Bec1 protein sinyaliyle devam etmektedir (Antunes ve diğerleri, 2018; İnal ve Kabak, 2023). Hücre stres altındayken bu proteinlerin koordineli çalışmasıyla otofagozom yapıları oluşur. LC3-II proteini, Otofagozom zarında lokalize olur ve bu yapılar, lizozomlarla birleşerek otolizozomları oluşturur. Bu süreçte oluşan hücre içi içerikler lizozomal hidrolaz enzimleri aracılığıyla degradasyona uğratılır (İnal ve Kabak, 2023). Açlık durumunda aktive olan moleküler yollar ve otofajiye etkileri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Sonuç olarak, açlık durumunda artan otofaji aktivitesi, yalnızca hücrenin kısa vadeli enerji ihtiyacını karşılamakla kalmaz; uzun vadede hücresel temizlik, organ sağlığı, inflamasyonun baskılanması ve yaşlanmanın geciktirilmesi gibi pek çok faydayı da beraberinde getirir (Arzık, 2022; Kim ve diğerleri, 2023).

Tablo 2. Açlık durumunda aktive olan moleküler yollar ve otofajiye etkileri.

Moleküler Yol	Etki Mekanizması	Açlık Durumunda Rolü
AMPK	Düşük enerjiye yanıt verir, mTOR’u baskılar	Otofajiye uyarır, hücresel enerji korunumunu sağlar
mTORC1	Hücre büyümesini teşvik eder	Açlıkta baskılanır, otofajiye inhibe edemez hâle gelir
SIRT1	NAD ⁺ bağımlı deasetilaz	FOXO3 ve PGC-1 α ile otofaji genlerinin transkripsiyonunu artırır
FOXO3	Transkripsiyon faktörü	LC3, BNIP3 ve ATG genlerini uyararak otofajiye destekler
ULK1	Otofaji başlangıcında görev alır	AMPK tarafından aktive edilir, mTORC1 tarafından baskılanır

Aralıklı açlıkla birlikte artan keton cisimleri hücresel sinyal iletimi ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde de etkili biyoaktif moleküller olarak görev alırlar. Özellikle β -hidroksibütirat, HDAC (histon deasetilaz) enzimlerini inhibe ederek gen ekspresyonunun epigenetik düzeyde düzenlenmesine katkı sağlar. Bu epigenetik modülasyonlar, SIRT1 gibi NAD⁺-bağımlı deasetilazların aktivasyonunu uyararak hücresel stres yanıtlarını ve DNA hasarı onarım mekanizmalarını düzenler (Manoogian ve Panda, 2018).

Aralıklı açlık, beyin sağlığını destekleyen çeşitli mekanizmaların etkinleşmesinde rol oynamaktadır. Ketojenik metabolizma, beyinde BDNF (beyin türevi nörotrofik faktör) düzeylerini arttırmaktır. Bu durum, sinaptik plastisiteyi güçlendirerek öğrenme ve bellek fonksiyonlarını desteklemektedir. Aynı zamanda, açlık sırasında aktive olan CREB (cAMP Yanıt Elemanı Bağlayıcı Protein) ve FOXO gibi transkripsiyon faktörleri, nöroprotektif genlerin ekspresyonunu arttırmaktadır (Mattson ve diğerleri, 2018).

Aralıklı açlık bağışıklık sistemiyle ilişkili mekanizmalar üzerinde de etkilidir. Açlık sürecinde, proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin IL-6, TNF- α) üretimi azalırken, anti-inflamatuar sitokinlerin üretimi artmaktadır. Böylece obeziteye bağlı kronik inflamasyon baskılanarak metabolik denge korunmuş olur. Bağışıklık hücrelerinde enerji üretiminin glikolize dayalı metabolizmadan oksidatif fosforilasyona yönelmesi, proinflamatuvar yanıtların baskılanmasına ve immün toleransının desteklenmesine katkı sağlamaktadır (Rangan ve diğerleri, 2019). Sonuç olarak, aralıklı açlık yalnızca kalori kısıtlamasından ibaret bir uygulama olmayıp; enerji metabolizmasından gen ekspresyonuna, hücresel bileşenlerin yıkımından, inflamatuvar yanıtların düzenlenmesine kadar çok boyutlu bir biyolojik süreç üzerinde etkilidir.

2.1.3. Aralıklı Açlığı Etkileyen Faktörler

2.1.3.1. Sirkadiyen Ritim

Sirkadiyen ritim, organizmaların yaklaşık 24 saatlik döngüde gerçekleştirdiği biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal olayları ifade eder. Sirkadiyen ritim, ışık-karanlık döngüsüne bağlı olarak hipotalamusta yer alan suprakiazmatik çekirdek (SCN) tarafından merkezi ve periferel saat genleriyle düzenlenmektedir (Arzık, 2022; Delikanlı Akbay, 2020; Kocar ve Elçioğlu, 2022; Tatar ve Acar Tek, 2020). Bu sistem, metabolizma, enerji homeostazı, hormon salınımı, uyku ve sindirim gibi temel fizyolojik işlevlerin düzenlenmesinde kritik rol oynar (Arzık, 2022; Challet, 2013; Öney ve Balcı, 2021; Patterson ve Sears, 2017).

Sirkadiyen ritimle senkronize edilen aralıklı açlık uygulamalarının, glukoz toleransını ve insülin duyarlılığını arttırdığı, lipid metabolizmasını düzenleyerek genel metabolik sağlığı desteklediği gösterilmiştir (Bekar ve Gerboğa, 2023; Patterson ve diğerleri, 2016; Tinsley ve La Bounty, 2015). TRE gibi aralıklı açlık protokolleri, besin alımını gün içinde belirli saatler

arasında sınırlayarak biyolojik saatin daha etkin çalışmasını sağlamaktadır. Özellikle 16:8 modeli, gün ışığına paralel bir beslenme ritmi oluşturmaktadır. Bu durum, sirkadiyen saat gen ekspresyonlarını olumlu yönde etkileyerek enerji metabolizmasını düzenlemektedir (Bekar ve Gerboğa, 2023; Hatori ve diğerleri, 2013; Özder ve diğerleri, 2023).

Sirkadiyen zamanlama ile günlük beslenme düzeni arasındaki uyumsuzluk, glukoz intoleransı, artmış oksidatif stres ve insülin direnci gibi durumlara yol açabilmektedir (Vasim ve diğerleri, 2022). Hatori ve diğerleri (2013) tarafından yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenen farelere 8 saatlik TRE modeli uygulanırken besin alımı kısıtlanmamıştır. Buna rağmen obezite, hiperinsülinemi ve hepatik steatoz gibi metabolik bozuklukların önlendiği gözlemlenmiştir. Bu gibi çalışmalar, sirkadiyen ritimle uyumlu beslenmenin metabolik bozuklukları önleyici etkisini ortaya koymaktadır (Chaix ve diğerleri, 2015; Hatori ve diğerleri, 2013). Aynı şekilde, TRE uygulamalarının sirkadiyen genlerin ekspresyonunu yeniden düzenlediği ve bu sayede vücut ağırlığı regülasyonunu kolaylaştırdığı bildirilmiştir (Chaix ve diğerleri, 2015; Özder ve diğerleri, 2023).

Enerji alımının zamanlaması, gün boyunca meydana gelen hormonal yanıtları da doğrudan etkilemektedir. Örneğin, sabah saatlerinde postprandiyal glukoz ve insülin tepkileri daha dengeliyken, gece geç saatlerde alınan besinler bu yanıtları olumsuz etkileyerek HbA1c düzeylerinde artışa neden olabilmektedir (Bekar ve Gerboğa, 2023; Gül ve Yılmaz Akyüz, 2022). Bu yüzden, aralıklı açlık uygulamalarında yemek zamanlarının gün ışığıyla uyumlu hale getirilmesi, hormonal denge açısından önemlidir (Pak, 2016; Patterson ve Sears, 2017).

Aralıklı açlık uygulamalarında açlık süresince keton cisimciklerinin üretimi, lipolizi arttırarak insülin duyarlılığına ve yağ oksidasyonunun artmasına neden olur. Bu süreçte adiponektin salınımının artması vücutta meydana gelen inflamasyonu azaltarak metabolik sağlığın iyileşmesini desteklemektedir (Çelik ve Köksal, 2020). Yapılan birçok çalışmada, beyin enerji metabolizmasındaki iyileşmenin yanı sıra, parasempatik aktivasyona bağlı olarak kalp hızı ve kan basıncında azalma görülürken gastrointestinal motilitede artış olduğu bildirilmiştir (Patterson ve diğerleri, 2016; Tatar ve Acar Tek, 2020; Vasim ve diğerleri, 2022).

Sirkadiyen ritim, hormonal salgı sisteminde de belirleyici rol oynamaktadır. Kortizol, adiponektin, glukagon, insülini, melatonin, leptin ve ghrelin gibi hormonların salınımı sirkadiyen ritim ile düzenlenmektedir. Sirkadiyen ritim, bu hormonların zamana bağlı salınımını düzenleyerek enerji alımı (iştah), enerji harcaması ve metabolik denge üzerinde etki göstermektedir (Arzık, 2022; Gül ve Yılmaz Akyüz, 2022; Öney ve Balci, 2021). Aralıklı açlık uygulamalarının, leptin duyarlılığını artırarak iştah düzenlemesinde olumlu etkiler sağladığı;

ghrelin düzeylerini baskılayarak açlık hissini azalttığı ve insülin düzeylerini düşürerek metabolik parametrelerde iyileşmeler oluşturduğu bildirilmektedir (Almeneessier ve Bahammam, 2018; Taheri ve diğerleri, 2004).

Aralıklı açlıkta beslenme zamanlamasının bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi oldukça önemlidir. Yapılan bir çalışmada ramazan orucundan sonra *Akkermansia muciniphila* ve *Bacteroides fragilis* gibi faydalı mikroorganizmaların sayısında artış görülmüştür (Özkul ve diğerleri, 2019; Tatar, 2020). Bu durum, inflamasyonun azalmasına ve metabolik iyilik halinin desteklenmesine katkı sağlamaktadır (Patterson ve Sears, 2017).

2.1.3.2. Bağırsak Mikrobiyotası

Gastrointestinal sistem, sirkadiyen ritimle senkronize çalışmaktadır. Mide boşalması, kan akışı, enzim ve hormon salgılanması gibi olaylar günün saatine göre değişiklik göstermektedir. Bu fizyolojik dalgalanmalar, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu ve işlevi üzerinde belirleyici olabilmektedir (Tatar, 2020). Aralıklı açlık uygulamaları, besin alım zamanını düzenleyerek gastrointestinal mikrobiyota içeriğinde olumlu etkiler yapmaktadır (Kaczmarek ve diğerleri, 2017; Tatar ve Acar Tek, 2020).

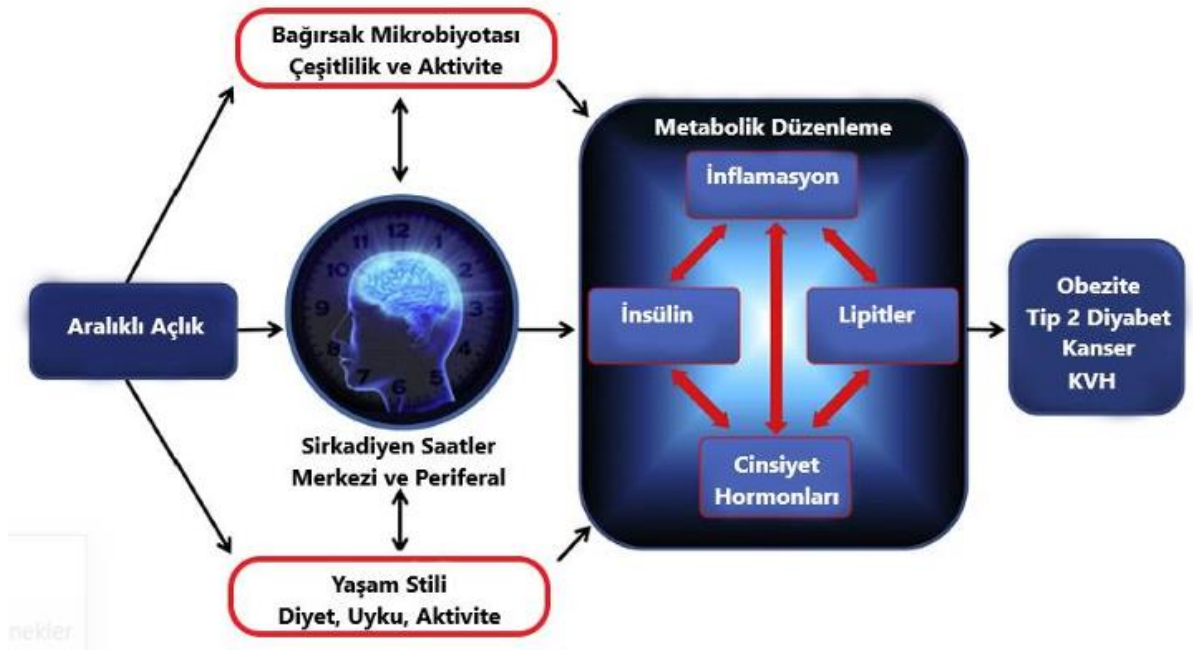
Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, aralıklı açlığın mikrobiyal çeşitliliği arttırdığı ve mikrobiyom kompozisyonunu iyileştirdiği görülmüştür. Aralıklı açlık uygulamaları ile *Firmicutes/Bacteroidetes* oranındaki artış, bej yağ dokusu gelişimi, glukoz toleransında iyileşme ve inflamasyon biyobelirteçlerinde azalma gibi olumlu sonuçlar rapor edilmiştir (Beli ve diğerleri, 2018; Li ve diğerleri, 2018; Wei ve diğerleri, 2018). Ayrıca, *Akkermansia muciniphila* ve *Bacteroides fragilis* gibi sağlıklı mikrobiyotanın temel üyelerinin sayısında artış olduğu da gözlemlenmiştir (Özkul ve diğerleri, 2019).

Mikrobiyotadaki değişikliklerin yalnızca beslenme zamanlamasına bağlı olmadığı, beslenmenin vücudun sirkadiyen ritmiyle olan uyumuna da bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Düzensiz uyku saatleri, jetlag gibi sirkadiyen ritmi bozan etkenlerin bağırsakta disbiyozise neden olduğu ve durumun glukoz intoleransı ve obezite gibi metabolik bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir (Patterson ve diğerleri, 2016; Thaiss ve diğerleri, 2014). Benzer şekilde, ramazan orucundaki gibi zaman kısıtlı açlık dönemlerinin ardından yapılan çalışmalarda, sağlıklı mikrobiyom üyelerinin oranında artış gözlemlenmiştir ancak bu olumlu gelişmelerin uzun vadede etkili olup olmadığı netlik kazanmamıştır (Özkul ve diğerleri, 2019; Sadeghirad ve

diğerleri, 2014). İnsanlarda yapılan çalışmalar sınırlı olup elde edilen bulgular çelişkilidir. Bazı çalışmalar mikrobiyotada anlamlı değişiklikler rapor ederken, bazıları belirgin bir fark olmadığını bildirmiştir (Gabel ve diğerleri, 2020). Ayrıca, mikrobiyotadaki değişimlerin, tüketilen besin türleriyle, posa, karbonhidrat, yağ ve protein içerikleriyle de ilişkili olduğu bilinmektedir. (Tatar, 2020).

Olumsuz mikrobiyal değişikliklerin bağırsak geçirgenliği ve sistemik inflamasyon gibi fizyolojik sonuçlara yol açtığı bilinmektedir. Bağırsak geçirgenliğindeki artış ve bakteriyel translokasyonla bağlantılı olan disbiyozunun, inflamatuvar süreçleri tetikleyerek metabolik hastalıklara zemin hazırladığı düşünülmektedir (Ridaura ve diğerleri, 2014; Shen ve diğerleri, 2013).

Aralıklı açlığın bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri umut verici olsa da bu ilişkinin mekanizmasını ve uzun vadeli sonuçlarını daha iyi anlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Mevcut veriler, aralıklı açlık modellerinin, bağırsak sağlığını ve dolaylı olarak genel metabolik sağlığı desteklediğine işaret etmektedir (Mishra ve diğerleri, 2024; Patterson ve Sears, 2017). Şekil 3’ de aralıklı açlığın sirkadiyen ritim ve bağırsak mikrobiyotasıyla olan ilişkisi özetlenmektedir.



Şekil 3. Aralıklı açlığın bağırsak mikrobiyotası ve sirkadiyen ritimle ilişkisi (Tatar, 2020).

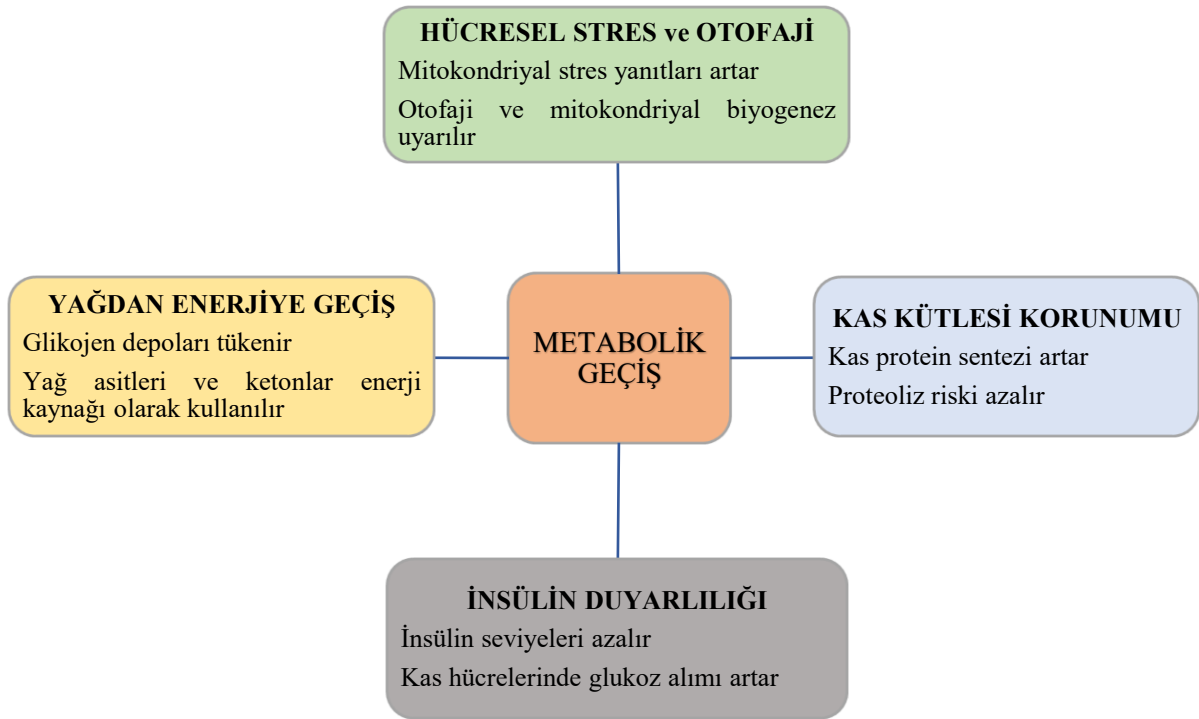
2.1.3.3. Dehidratasyon

Sıvı alımının sınırlandırıldığı aralıklı açlık uygulamalarında dehidratasyon gibi fizyolojik dengesizlikler meydana gelebilmektedir (Mishra ve diğerleri, 2024). Dehidratasyon (hipohidratasyon), vücuttaki sıvı düzeyinin homeostatik dengeyi bozacak kadar azalması olarak tanımlanmaktadır (Şişman, 2015). Vücut, çeşitli mekanizmalarla su dengesini korumaya çalışsa da açlık sürecinde idrarla tuz ve su kaybının artması, doğal diürez ve oruç natriürezi gibi fizyolojik tepkilerle birlikte hiponatremi gibi elektrolit dengesizliklerine neden olabilmektedir (Mishra ve diğerleri, 2024; Finnell ve diğerleri, 2018). Sıvı kaybı zamanında telafi edilmezse hipotansiyon, hipovolemik şok, böbrek fonksiyon bozuklukları, termoregülasyon bozuklukları, konfüzyon gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (Kellum ve diğerleri, 2021; Taylor ve diğerleri, 2025). Bu bağlamda, aralıklı açlık uygulamalarında sıvı tüketimi ihmal edilmemeli ve özellikle yaşlı ya da kronik hastalığı olan bireylerde dikkatli planlama yapılmalıdır (Mishra ve diğerleri, 2024).

Ramazan orucu gibi dini temelli aralıklı açlık uygulamalarında susuz kalmanın fizyolojik etkileri farklı şekilde yorumlanmaktadır. Ramazan orucundaki susuzluk durumunun, sanıldığı gibi aksine, vücut sıvılarının daha dengeli hale gelmesine yardımcı olduğu bildirilmiştir. Vücudun su tutma kapasitesinin devreye girdiği bu dönemde, oluşan hafif dehidratasyonun homeostatik dengeleri bozmadığı ileri sürülmüştür (Çelik, 2015). Tarabeih ve diğerleri (2023) tarafından gerçekleştirilen randomize kontrollü bir çalışmada, Ramazan ayında oruç tutan bireylerde, iftar ve sahur arasında yeterli miktarda sıvı alımının gündüz saatlerinde oluşabilecek hafif dehidratasyonu dengelediğini ve böbrek fonksiyonlarını koruyabildiğini göstermiştir. Hosseini ve diğerleri (2013) tarafından yürütülen bir diğer çalışmada, Ramazan orucu tutan kadınlarda düzenli fiziksel aktivitenin susuzluk kaynaklı klinik bir dehidratasyon gelişmemiştir. Ayrıca, böbrek fonksiyonlarını gösteren parametrelerde (özellikle üre düzeylerinde) düşüş gözlenmesi, vücudun sıvı dengesini korumaya yönelik adaptif mekanizmalarının devreye girdiğini düşündürmektedir. Açlık uygulamalarında dehidratasyon riski, uygulamanın türüne, süresine ve bireyin fizyolojik durumuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Özellikle sadece suyla yapılan uzun süreli oruçlar, hiponatremi ve sistemik dehidratasyon gibi komplikasyon risklerini artırabilmektedir. Açlık uygulaması dikkatli planlandığında ve yeterli sıvı alımı sağlandığında bu riskler minimize edilebilmektedir. Bu nedenle, aralıklı açlık planlamalarında sıvı dengesi gözetilmeli ve bireysel fizyolojik gereksinimler göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.4. Birlikte Uygulanan Aralıklı Açlık ve Egzersizin Etki Mekanizması

Aralıklı açlık ve egzersiz ayrı ayrı uygulandıklarında metabolik sağlık üzerinde çeşitli olumlu etkiler sağlarken, birlikte uygulandıklarında bu etkiler sinerjik şekilde artabilmektedir. Kombinasyonun etki mekanizması, enerji metabolizmasında dönüşüm, hücresel stres yanıtı, kas kütlesi korunumu ve kardiyometabolik denge gibi çoklu biyolojik süreçleri kapsamaktadır (Anton ve diğerler, 2018; Correia ve diğerleri, 2020). Şekil 4’ de aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulanmasının etki mekanizması kısaca anlatılmıştır.



Şekil 4. Aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulanmasının etki mekanizması.

2.1.4.1. Metabolik Geçiş ve Enerji Kaynaklarının Değişimi

Aralıklı açlık, enerji alımının kısıtlanmasıyla glukozun primer enerji kaynağı olmaktan çıkıp yerini serbest yağ asitlerine ve keton cisimciklerine bırakmasıyla karakterize edilen bir metabolik geçiş başlatmaktadır (Anton ve diğerleri, 2018; Patterson ve diğerleri, 2016). Metabolik geçiş, genellikle 12 saatlik açlık sonrası başlamakta, glikojen depolarının

tükenmesiyle birlikte karaciğerde trigliseritlerin serbest yağ asitlerine dönüştürülmesi ve bu yağ asitlerinden keton cisimciklerinin üretilmesiyle devam etmektedir (de Cabo ve Mattson, 2019). Bu süreç, egzersizle birlikte uygulandığında hız kazanmaktadır. Egzersiz de glikojen depolarının kullanımını artırarak, serbest yağ asitlerinin enerji kaynağı olarak kullanımını teşvik etmektedir (Anton ve diğerleri, 2018; Yücesoy, 2021).

2.1.4.2. Kas, Karaciğer ve Yağ Dokusundaki Adaptasyonlar

Egzersizle birlikte uygulanan aralıklı açlık protokolleri, kas ve karaciğer hücrelerinde insülin duyarlılığını artırarak metabolik esnekliği arttırmaktadır. Bu kombinasyon, enerji eksikliği durumlarında IGF-1 düzeylerini baskımlarken, glikoz taşıyıcısı-4 (GLUT-4) ekspresyonunu artırarak glukozun kas hücreleri tarafından daha etkin şekilde alınmasını sağlar (Anton ve diğerleri, 2018; Marosi ve Mattson, 2014; Tinsley ve La Bounty, 2015). Açlık sürecinde leptin seviyeleri azalırken, keton cisimcikleri artar ve oksidatif stres belirteçlerinde azalma gözlemlenir (Longo ve Mattson, 2014). Bu biyokimyasal değişiklikler, egzersizle birlikte lipolizi hızlandırır, yağ dokusu kaybını artırır ve enerji mobilizasyonunu güçlendirir. Aynı zamanda bu kombinasyon, kas dokusunda mitokondriyal kapasiteyi artırarak performansı olumlu etkiler, kas hipertrofisi üzerinde de destekleyici rol oynar (Anton ve diğerleri, 2018; Correia ve diğerleri, 2020). Bununla birlikte, açlık ve egzersizin birlikte uygulanması kalp hızı değişkenliğinde (HRV) artış, bradikardi eğilimi ve oksidatif strese karşı direnç gelişimi gibi kardiyovasküler adaptasyonlara yol açar (Longo ve Mattson, 2014).

2.1.4.3. Hücresel ve Moleküler Yanıtlar

Aralıklı açlık ve egzersiz birlikte uygulandığında, hücrelerin enerji stresine karşı verdiği yanıtlar değişmektedir. Bu koşullarda mitokondriyal stres yanıtı artarken, hücresel yenilenme süreçleri aktifleşip homeostatik denge sağlanmaktadır. Egzersizle ortaya çıkan oksidatif stres ve kas dokusunda meydana gelen mikro hasar, açlık sürecindeki metabolik sinyallerle birleşerek otofajiyi ve mitokondriyal biyogenezi tetikler (de Cabo ve Mattson, 2019). Özellikle açlık durumunda mTOR yolunun baskılanması ve AMPK aktivitesinin artması, protein sentezinin geçici olarak yavaşlatılmasına ve hücrenin kendi iç temizlik sistemlerini devreye

sokmasına olanak tanımaktadır (de Cabo ve Mattson, 2019; Longo ve Mattson, 2014). Bu süreçte hasarlı organeller ortadan kaldırılır, yeni mitokondriler üretilir ve mitokondri dinamikleri sayesinde hücrelerin enerji üretim kapasitesi yeniden düzenlenir. Böylece hücre içi protein kalitesi korunurken, yaşlanmaya bağlı ortaya çıkan dejeneratif süreçlerin de yavaşlatılması mümkün hale gelmiş olur (de Cabo ve Mattson, 2019; Longo ve Mattson, 2014).

2.1.4.4. Kas Kütlesi Korunumu ve Proteoliz Dengesi

Aralıklı açlık sırasında oluşabilecek kas kütlesi kaybı riski, direnç antrenmanları ile önemli ölçüde azaltılabilmektedir. Egzersiz, özellikle direnç tipi uygulamalar, kas protein sentezini artırarak açlık dönemlerinde görülebilecek proteolizi baskılar (Keenan ve diğerleri, 2020; Yücesoy, 2021). Bu koruyucu etki, yeterli protein alımıyla (genellikle ≥ 1.2 – 1.9 g/kg/gün) daha da güçlendirilir. Ayrıca, lösin açısından zengin peynir altı suyu proteini (whey proteini) takviyeleri ya da HMB (β -hidroksi β -metil bütirat) desteği, kas protein dengesinin korunmasına yardımcı olarak anabolizmayı destekler ve açlık koşullarının katabolik etkilerini hafifletir (Rittig ve diğerleri, 2017).

2.1.4.5. Kardiyometabolik Adaptasyonlar

Aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulanması, metabolik sağlık parametreleri üzerinde daha belirgin ve olumlu etkiler yaratabilmektedir. Gabel ve diğerleri (2025) tarafından yapılan kapsamlı bir derlemede, aralıklı açlıkla kombine edilen egzersiz programlarının vücut kompozisyonu ve kardiyometabolik risk faktörleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bu derlemede incelenen 23 klinik çalışmanın sonuçlarına göre, aralıklı açlık ile egzersiz kombinasyonu özellikle trigliserit düzeylerinde azalma, insülin duyarlılığında artış ve kan basıncında iyileşmeler göstermiştir. Ayrıca, yağ kütlesinde kayıp gözlenmiş olup, bu durum kardiyometabolik sağlık açısından önemli bir kazanım olarak değerlendirilmiştir. Bu metabolik faydalar, açlık sürecinde meydana gelen fizyolojik adaptasyonlarla da desteklenmektedir. Örneğin, açlık durumunda karaciğerde keton üretiminin artması, lipid birikiminin azalması, pro-inflamatuar sitokinlerin baskılanması ve iskelet kası hücrelerinde insülin duyarlılığının artması gibi metabolik süreçler gerçekleşir (Anton ve diğerleri, 2018). Ayrıca, düzenli kalp ritmi

ve kardiyovasküler strese karşı direnç eğiliminde artış gibi olumlu kardiyovasküler adaptasyonlar da raporlanmıştır (Longo ve Mattson, 2014). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda HDL kolesterol düzeylerinde artış ve sistolik/diastolik kan basıncında azalma gibi faydalı sonuçlar gözlenmiş olsa da lipid profili üzerindeki etkiler çalışmadan çalışmaya farklılık gösterebilmekte ve bireyler arasında yanıt çeşitliliği bulunabilmektedir (Cooke ve diğerleri, 2022; Moro ve diğerleri, 2016; Richardson ve diğerleri, 2023; Waldman ve diğerleri, 2023). Bu bulgular, aralıklı açlıkla birlikte yapılan egzersiz uygulamalarının, tek başına açlık veya egzersize kıyasla daha etkili sonuçlar doğurduğunu ortaya koymaktadır.

2.1.4.6. Sinir Sistemi ve Bilişsel Adaptasyonlar

Aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulanması, sinir sistemi üzerinde önemli nörofizyolojik adaptasyonlara yol açar. Bu kombinasyon, özellikle BDNF salınımını artırarak sinaptik plastisiteyi, öğrenmeyi, hafızayı ve duygu durumunu desteklemektedir (Anton ve diğerleri, 2018; Longo ve Mattson, 2014). Aralıklı açlık ve egzersizin, hipokampus, striatum, hipotalamus ve beyin sapı gibi beyin bölgelerinde sinaps oluşumunu arttırdığı, enerji metabolizmasını düzenlediği ve motor koordinasyonu iyileştirdiği bildirilmektedir (Anton ve diğerleri, 2018; Longo ve Mattson, 2014). Bu nöroplastik etkiler aynı zamanda nöroinflamasyonu azaltarak, alzheimer, parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların ilerleme hızını yavaşlatabilmektedir. Buna ek olarak, aralıklı açlık ve egzersiz, otonom sinir sistemiyle parasempatik aktiviteyi arttırarak kalp hızının dengelenmesi, kan basıncının düşmesi ve gastrointestinal motilitenin arttırılması gibi fizyolojik adaptasyonlara katkıda bulunur (Longo ve Mattson, 2014).

2.1.5. Aralıklı Açlık ve Egzersiz Kombinasyonunun Etkileri

Aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonları, vücut kompozisyonu ve kardiyometabolik sağlık parametrelerine olumlu etkiler yapmaktadır. Kang ve diğerlerinin (2022) yürüttüğü randomize kontrollü çalışmada, 5:2 diyetini uygulayan grupları, kalori kısıtlaması uygulayan grupla karşılaştırdığında yaklaşık %9 oranında daha fazla kilo kaybettikleri görülmüştür. Keenan ve diğerleri (2022a), 5:2 aralıklı açlık modeli ve 12 haftalık direnç egzersizi

kombinasyonunun, iskelet kas kütlesini koruduğunu ve yağsız vücut kütlesinde azalmayı engellediğini rapor etmişlerdir. Bu tür uygulamaların vücut kompozisyonunu iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda insülin duyarlılığı, lipid profili ve diğer kardiyometabolik belirteçlerde de olumlu etkiler yarattığı bildirilmiştir (Cooke ve diğerleri, 2022; Headland ve diğerleri, 2019).

ADF ile egzersizin birlikte uygulanması, özellikle vücut yağ oranı ve bazı kardiyometabolik parametrelerde dikkat çekici faydalar sağlar. ADF ve egzersiz kombinasyonunun, vücut ağırlığında %4 ila %7 arasında bir azalma sağlarken yağ kütlesinde de anlamlı azalmalara yol açtığı bildirilmiştir (Gabel ve diğerleri, 2025). Bununla birlikte, ADF ve egzersiz kombinasyonunun, kas kütlesine etkisi konusunda literatürde net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda direnç egzersiziyle desteklenen ADF modelinde, kas kütlesinde kayıplar gözlenirken, yağsız vücut kütlesinin daha iyi korunduğu gösterilmiştir (Gabel ve diğerleri, 2025). Ayrıca, ADF ve egzersizin birlikte uygulanması; trigliserit ve insülin düzeylerinde azalma, insülin duyarlılığında artış sağladığı görülmüştür (Cho ve diğerleri, 2019).

TRE ile egzersizin birlikte uygulanması, fazla kilolu bireylerde vücut ağırlığında ve yağ kütlesinde azalmalar sağlar. Yapılan çalışmalar, bu kombinasyonun vücut ağırlığında %2–4 oranında azalttığı, yağ kütlesinde ise belirgin azalmalara neden olduğunu göstermektedir (Haganes ve diğerleri, 2022; Kotarsky ve diğerleri, 2021). TRE ve egzersizin, yağsız vücut kütlesi üzerindeki etkileri, bireyler arası farklılıklara ve uygulanan egzersiz türüne bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Moro ve diğerleri, 2016; Tinsley ve diğerleri, 2017). TRE protokollerinin, kısa vadede glukoz ve lipid metabolizması üzerinde etki yaratmayabileceği uzun vadede insülin duyarlılığı, lipid profili gibi metabolik göstergelerde iyileşmeler sağlayabileceği bildirilmiştir (Moro ve diğerleri, 2016; Tinsley ve diğerleri, 2019). Aralıklı açlık dönemlerindeki kas kütlesi kaybını önlemede direnç egzersizleri etkili olmaktadır (Yücesoy, 2021). Yapılan bazı çalışmalarda, 8 haftalık TRE protokolüyle birlikte uygulanan direnç antrenmanlarında yağsız kütlenin korunduğu ve kas gücünde artış sağlandığı bildirilmiştir (Moro ve diğerleri, 2016; Tinsley ve diğerleri, 2017).

Gün boyu besin ve sıvı alımının kısıtlandığı ramazan orucunda, uyku-uyanıklık döngüsündeki değişiklikler, sirkadiyen ritmin bozulması gibi faktörler özgün fizyolojik adaptasyonlara neden olur (Correia ve diğerleri, 2020). Bu durum, özellikle atletik performans üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir. Graja ve diğerlerinin (2021) sporcularda yaptığı çalışmada, ramazan ayının son haftasında bireylerde yorgunluk artışı, kas hasarı ve koşu tabanlı anaerobik sprint testlerinde (RAST) performans düşüşleri gözlemlenmiştir. Bu sonuç, Ramazan orucunun

enerji dengesi, sıvı-elektrolit durumu ve uyku düzeni üzerinden performans kapasitesini sınırlayabildiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonu, vücut kompozisyonu, metabolik parametreler ve fiziksel performans üzerinde olumlu etkiler yapmaktadır. Bununla birlikte bu etkilerin, uygulanan aralıklı açlık modeli, egzersiz süresi ve uygulama biçimi ile bireysel farklılıklara bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

2.2. İrisin Hormonu

Organizmadaki en büyük enerji kaynağı olarak görev yapan yağ dokusu, çeşitli adipokinler, sitokinler ve hormonlar salgılayarak endokrin bir organ gibi işlev görmekte ve metabolik homeostazın düzenlenmesinde aktif rol oynamaktadır. Yağ dokusu, organizmada fiziksel koruma sağlama, enerji dengesi ve enerji depolama işlevlerinin yanı sıra, yağda çözünen vitaminlerin depolanması ve termogenez (ısı üretimi) gibi temel fizyolojik fonksiyonları da yerine getirmektedir. Adipositlerden salınan ve adipokin olarak adlandırılan proteinlerin otokrin, parakrin ve endokrin yollarla etki gösterirler. Ayrıca, yağ dokusunun immün yanıtın düzenlenmesi, kan dolaşımı, steroid hormon metabolizması ve sistemik homeostazın sürdürülmesinde önemli roller üstlendiği bilinmektedir. Yağ hücreleri, beyaz ve kahverengi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Kızıllı, 2023). Beyaz yağ dokusunun (BYD), fonksiyonel kapasitesi daha geniş ve kapsamlıdır (Küçükkaraca ve Ünlü Söğüt, 2017). BYD, en büyük enerji deposudur ve enerji dengesinin sağlanmasında rol oynar (Kızıllı, 2023). İnsanlardaki en büyük endokrin dokusunu temsil eden BYD, yağ depolamanın yanı sıra irisin, ghrelin, adiponektin, glikokortikoidler, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1), TNF- α , IL-6, anjiyotensin, visfatin, resistin gibi birçok molekülü sentezleyip salgılamaktadır (Kızıllı, 2023; Küçükkaraca ve Ünlü Söğüt, 2017). Kahverengi yağ dokusu (KYD), çok sayıda mitokondri içermesi nedeniyle yüksek oksidatif kapasiteye ve yüksek metabolik aktiviteye sahip, yoğun damarlı bir yapıdadır (Kızıllı, 2023). Termogenez için özelleşmiş KYD, neonatal dönemde sınırlı miktarda bulunur ve yeni doğan bireylerde vücut ısısının korunmasında kritik rol oynar. Ancak, yetişkin dönemde KYD miktarı belirgin şekilde azalmakta, hatta bazı bireylerde yok denecek kadar azalmaktadır (Kızıllı, 2023; Küçükkaraca ve Ünlü Söğüt, 2017).

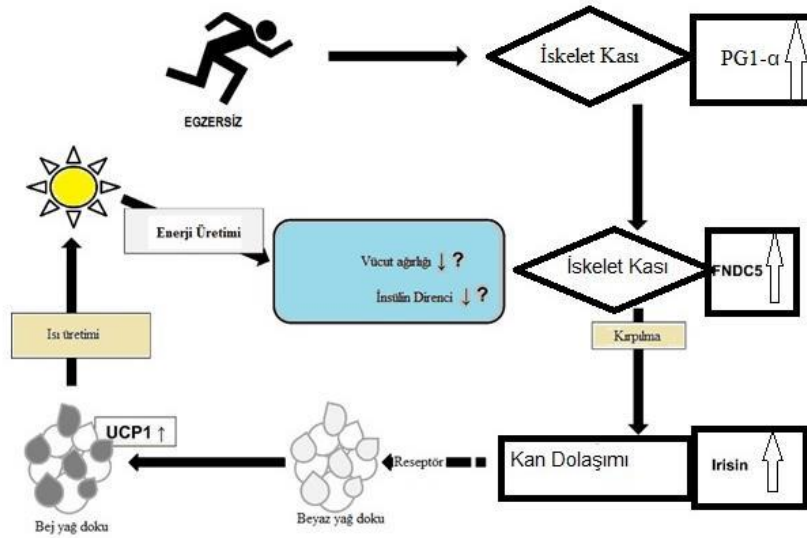
2.2.1. İrisin Hormonunun Kimyasal Özellikleri, Etki Mekanizması ve Metabolik Etkileri

İrisin, 2012 yılında Boström ve diğerleri tarafından, farelerde ve insanlarda egzersiz ve kahverengi yağ dokusu gelişimi ile ilişkilendirilen yeni bir protein olarak keşfedilmiştir. İrisin, kas ve diğer dokular arasında bir sinyal proteini olarak görev aldığı için Yunan mesaj tanrıçası İris’ den esinlenerek adlandırılmıştır (Boström ve diğerleri, 2012; Lai ve Unniappan, 2023; Sánchez ve diğerleri, 2023).

İrisin, fibronektin tip III ailesine homoloji göstermektedir. İrisin, yaklaşık olarak 12 kDA molekül ağırlığında olup bir sinyal peptidi, iki fibronektin alanı ve bir hidrofobik bölge olmak üzere toplam 112 amino asitten oluşan, polipeptit bir hormondur (Sánchez ve diğerleri, 2023; Zhu ve diğerleri, 2023). İrisin kaslardaki membran proteini olarak görev yapan fibronektin tip III domain 5 (FNDC5)’in proteolitik ürünü olan bir miyokindir. Farelerde yapılan çalışmalarda FNDC5 proteininin; 94 amino asitlik bir zincir, 29 amino asitlik bir sinyal peptid ve bir C terminal bölgeden oluştuğu bildirilmiştir. Transmembran FNDC5, hücre içi FNDC5 formuna göre daha büyük bir yapıya sahiptir. Bu nedenle, irisin hormonunun salınabilmesi için FNDC5’ in C-terminal bölgesinden proteolitik olarak ayrıldığı ve ayrılma sonrası irisinin dolaşıma salındığı düşünülmektedir (Sarioğlu, 2021). Kas dokusundaki birçok hücrede bulunan peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama koaktivatörü-1 alfa (PGC-1 α), oksidatif metabolizmanın, mitokondriyal biyogenezin ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde temel bir rol oynamaktadır (Sarioğlu, 2021). PGC1- α , iskelet kaslarında FNDC5 geninin ekspresyonunu uyaran bir transkripsiyonel koaktivatör olarak işlev görmektedir. FNDC5, kas hücrelerinde hücre membranına bağlı bir proteindir. (Saleem ve Ghafoor, 2023). Egzersiz, PGC-1 α ekspresyonunu artırarak FNDC5 geninin de ekspresyonunu artırır ve bu durum enerji kullanımında artışa neden olur (Sarioğlu, 2021).

İrisin, çoğunlukla mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) sinyal yolları aracılığıyla nöral diferansiyasyonun desteklenmesi, beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünün indüklenmesi ve osteoblast proliferasyonunun artırılması gibi çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynar. Ayrıca irisin, iskelet kaslarında miyojenik diferansiyasyonu teşvik etmekte, mitokondriyal fonksiyonları desteklemekte ve metabolik homeostazın sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır (Leustean ve diğerleri, 2021; Alizadeh Pahlavani, 2022). İrisin’ in esas fizyolojik rolü, beyaz yağ hücrelerini kahverengi yağ hücrelerine dönüştürmek, enerji kullanımını ve yağ yakımını teşvik etmektir. İrisin, beyaz yağ dokusundaki PGC-1 α , “Ayrıcı Protein 1 (UCP1)” ve diğer kahverengi yağ dokusu ile ilgili genlerin salınımını uyarır (Kızıl,

2023; Alizadeh Pahlavani, 2022). Kahverengi yağ dokusunda ATP sentezi değil, ısı oluşumu meydana gelmektedir. ATP sentezini içermeyen bu biyokimyasal mekanizma, kahverengi yağ dokudaki UCP1 miktarlarının artışından kaynaklanmaktadır. Oluşan bu ısı, bebeklerde ve yetişkinlerde de vücut ısını düzenlemeye yardım eder. UCP1'in doğal reaktifi olan integral membran proteini, kahverengi yağ doku hücrelerinde, mitokondri iç zarında bulunmaktadır. İrisin UCP1'i yaklaşık olarak 25 kat arttırır. UCP1 mitokondri iç zarında yer alır ve protonların ATP-sentaz kompleksinden geçmeden zarlar arası boşluktan mitokondri matriksine geri dönmesini sağlayan bir kanal görevi görür. Bu nedenle, proton gradyanından elde edilen serbest enerji ATP üretiminde kullanılamaz. Çünkü UCP1, protonların ATP-sentaz yoluyla geri akışını engelleyerek oksidatif fosforilasyonu, yani ATP üretimini ayırır. Bu durum mitokondriyal solunumun hızlanmasına neden olur. Sistem, kaybolan proton gradyanını telafi etmek için daha fazla substrat (yakıt) oksitleyerek daha fazla proton pompalamak zorunda kalır. Bu süreçte artan oksijen tüketimiyle birlikte ortaya çıkan serbest enerji ATP üretimi yerine ısıya dönüşür. Sonuç olarak, vücut ısı yükselir ve enerji ısı formunda harcanarak kilo kaybına yol açar. Bu fizyolojik mekanizma, sıcakkanlı hayvanlarda vücut ısının korunmasına katkıda bulunur. İrisin, özellikle beyaz yağ dokusunda UCP1 ekspresyonunu artırarak termogenezi indükler. Böylece enerji tüketimini artırır ve vücut ağırlığında azalmaya neden olur (Kızıllı, 2023). Şekil 5' de egzersiz ve enerji üretilmesi ile FNDC5/irisin yolu arasındaki ilişki özetlenmektedir.



Şekil 5. Egzersiz ve enerji üretilmesi ile FNDC5/irisin yolu arasındaki ilişki (İnci, 2020).

2.2.2. İnsanlarda ve Hayvanlarda İrisin Hormonu

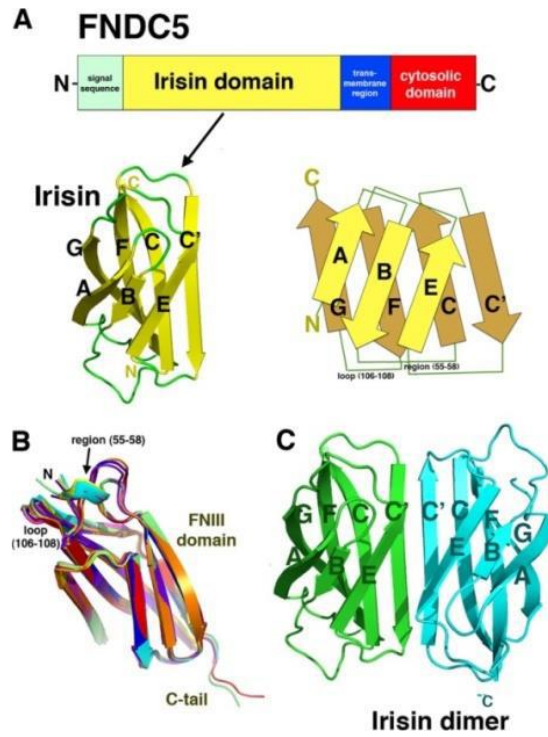
İrisin hormonunun, insanlar, fareler ve ratlarda yapılan sekans analizleri; türler arasında farklılık göstermediği, %100 benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (Boström ve diğerleri, 2012). Zebra balığı (*Danio rerio*) için benzerlik oranı %97'nin üzerinde, Bankiva tavuğu (*Gallus gallus*) için ise %80'in üzerinde olduğu rapor edilmiştir (Boström ve diğerleri, 2012). FNDC5'in ve irisin hormonunun doku dağılımı, farklı türler arasında değişiklik gösterebilmektedir. FNDC5 ve irisinin biyolojik fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması için çeşitli çalışmalar yürütülmektedir. Yapılan araştırmalar, irisinin yalnızca iskelet kası tarafından değil, farklı dokularda da sentezlenip salgılandığını göstermektedir (Sarioğlu, 2021).

İrisinin %72'si iskelet kası ve yağ dokusunda bulunup geri kalanı kalp dokusu, intrakraniyel arterler, böbrek, karaciğer, akciğer, miyelin kılıf, nöral hücreler, optik sinir, ovaryumlar, purkinje hücreleri, rektum, tükürük bezleri, ter bezleri, mide, testisler ve dil dokularında bulunmaktadır (Kızıl, 2023; Lai ve Unniappan, 2023; Leustean ve diğerleri, 2021; Sarioğlu, 2021). İrisinin birçok dokuda bulunması fizyolojik etkilerinin daha geniş kapsamlı olduğunu gösterir (Lai ve Unniappan, 2023).

FNDC5 ve irisin ekspresyonu, farklı hayvan türlerinde incelenmiştir. Farelerde FNDC5 mRNA'sının beyin, iskelet kası, kalp kası, kahverengi yağ dokusu, hipofiz, plasenta, testis ve over gibi dokularda yüksek düzeyde bulunduğu bildirilmiştir. FNDC5 geninin mRNA'sı, beyaz yağ dokusunda orta düzeyde ekspresyon gösterirken; akciğer, böbrek, karaciğer ve mide gibi organlarda anlamlı bir ekspresyona rastlanmadığı tespit edilmiştir (Varela-Rodríguez ve diğerleri, 2016). Benzer şekilde, altın balıklarında FNDC5'in beyin, bağırsak, dalak, solungaç, kalp ve kaslarda ifade edildiği ancak karaciğerde tespit edilmediği belirlenmiştir (Butt ve diğerleri, 2017). Atlarda FNDC5'in iskelet kasındaki ifadesinin uzun süreli antrenman sonrasında arttığı gösterilmiştir (McGivney ve diğerleri, 2014). FNDC5 proteininin sığırlarda başlıca iskelet kasında ve daha düşük seviyelerde yağ dokusunda ve karaciğerde ifade edildiği bildirilmiştir (Boström ve diğerleri, 2012; Komolka ve diğerleri, 2014). Ancak, FNDC5'in dolaşıma katılmasına dair kesin bir mekanizma henüz açıklanamamıştır (Lai ve Unniappan, 2023). Raschke ve diğerleri (2013), insan FNDC5 geninin başlangıç kodonundaki bir mutasyon nedeniyle diğer türlerden farklı olduğunu belirtmişlerdir. Çoğu türde translasyona başlama kodonu ATG iken, insan FNDC5 geninde bu kodonun yerine translasyon verimliliği düşük olan ATA kodonunun bulunduğu tespit edilmiştir (Kozak, 1989).

2.2.3. FNDC5 Proteininin Yapısı ve İrisin Hormonunun Oluşumu

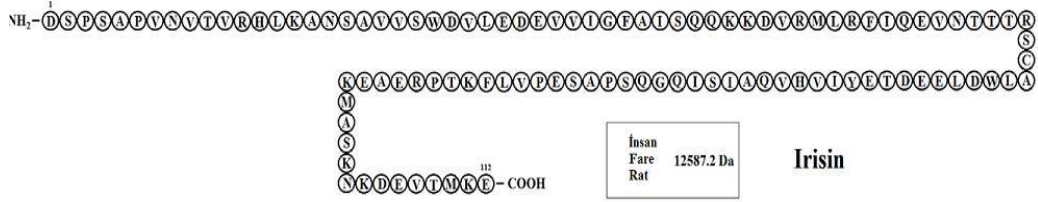
İrisin, insan ve farelerde FNDC5 molekülünün proteolitik bir ürünü olarak tanımlanmaktadır (Aslan ve Yardımcı, 2017). FNDC5, iki farklı araştırma grubu tarafından ilk kez 2002 yılında keşfedilmiş ve tanımlanmış olup FRCP2 ve PeP olarak adlandırılmıştır (Ferrer-Martinez ve diğerleri, 2002; Teufel ve diğerleri, 2002). Farelerde irisin; 29 aminoasitlik bir sinyal peptidi, 94 aminoasit içeren tekli FNIII fibronektin zinciri ve bir C-terminal bölgesi içermektedir (Erickson, 2013). İrisin hormonunun N terminal ve C terminal yapıları ve irisin dimeri Şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 6. İrisin hormonunun N terminal ve C terminal yapıları ve irisin dimeri (İnci, 2020).

Transmembran FNDC5’in moleküler ağırlığı yaklaşık 32 kDa olup, hücre içi FNDC5 formuna göre daha büyük bir yapıya sahiptir. Bu fark, FNDC5’ in salgılanmadan önce C-terminal bölgesinden proteolitik olarak ayrıldığı hipotezini desteklemektedir (Aslan ve Yardımcı, 2017). Sentezlenen FNDC5 proteininin post-translasyonel modifikasyonu sonucunda, 112 amino asitten oluşan irisin hormonu üretilir (Boström ve diğerleri, 2012). İrisin molekülünün amino asit dizilimi Şekil 7’de gösterilmiştir. FNDC5 geninin proteolize

uğramasıyla ortaya çıkan irisin, evrimsel süreç boyunca memelilerde yüksek oranda korunmuştur (Erickson, 2013)

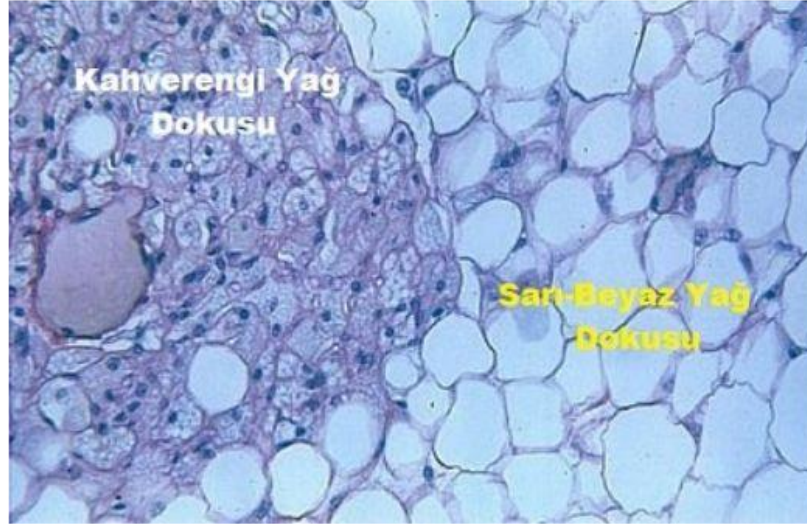


Şekil 7. İrisin molekülünün aminoasit sekansı (Aydın, 2014).

2.2.4. Beyaz Yağ Dokusunun Kahverengi Yağ Dokusuna Dönüşümünde İrisinin Rolü

Vücutta bulunan yağ dokularından BYD, enerji depolama, hormon salgılama ve metabolik dengeyi sağlama gibi temel işlevlere sahipken, KYD enerji tüketimini artırarak termogeneze önemli bir rol oynamaktadır (Arhire ve diğerleri, 2019; Küçükkaraca ve Ünlü Söğüt, 2017). BYD' nin vücuttaki en büyük endokrin organ olduğu düşünülmektedir. BYD, başta adipositler olmak üzere çeşitli hücre tiplerinden oluşmakta olup temel görevi lipid depolamaktır. Bununla birlikte, çok sayıda hormon, büyüme faktörü, kompleman bileşeni ve bunlara bağlanabilen reseptörleri sentezleyerek endokrin işlevler de yürütmektedir (Arhire ve diğerleri, 2019; İnci, 2020). BYD, tek bir büyük (uniloküler) lipid damlacığı içeren adipositlerden oluşur. Adipositler, artan enerji ihtiyacına karşılık trigliseritleri lipoliz yoluyla serbest yağ asitlerine parçalar. Ayrıca BYD; leptin, adiponektin, resistin ve visfatin gibi çeşitli adipokinleri salgılayarak metabolik süreçlerin düzenlenmesinde ve bağışıklık yanıtlarının modülasyonunda önemli rol oynamaktadır (Arhire ve diğerleri, 2019; Ouchi ve diğerleri, 2011). KYD ise enerji harcaması üzerine özelleşmiştir ve enerji kullanımını arttırarak vücut sıcaklığını düzenlemekle görevlidir (Arhire ve diğerleri, 2019; Küçükkaraca ve Ünlü Söğüt, 2017). KYD, çok sayıda mitokondri içeren hücrelerden oluşur. KYD' deki mitokondriler, bol miktarda demir ile birlikte çok sayıda küçük (multiloküler) lipid damlacığı barındırır (Arhire ve diğerleri, 2019; İnci, 2020). KYD mitokondrilerinde bulunan UCP1, iç mitokondriyal zar boyunca proton sızıntısına neden olarak oksidatif fosforilasyonu engeller ve ATP üretimini sınırlar. Bu süreçte serbest kalan enerji, ATP sentezi yerine ısı üretimi amacıyla kullanılır (Ali ve diğerleri, 2024; Arhire ve diğerleri, 2019; İnci, 2020; Küçükkaraca ve Ünlü Söğüt, 2017). Termogeneze sorumlu olan KYD, yenidoğanlarda vücut ısısının korunmasında aktif rol oynarken; erişkin

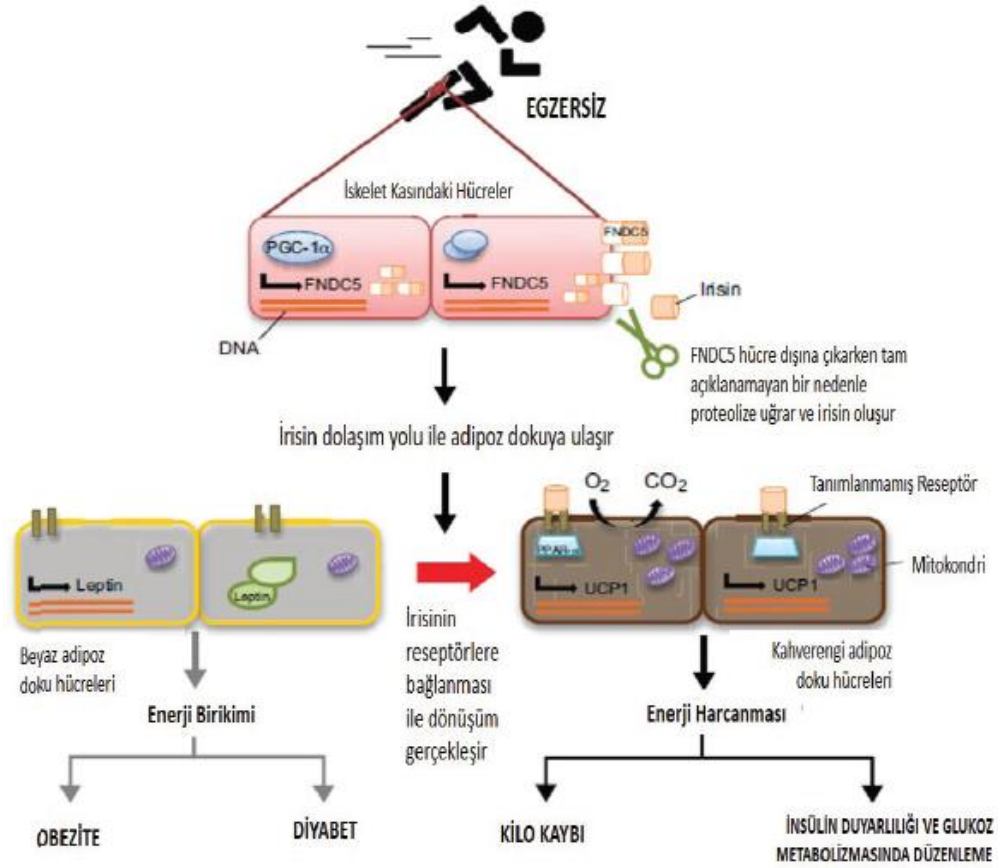
bireylerde supraklaviküler ve boyun bölgesinde sınırlı miktarda kalıntı doku olarak bulunmaktadır (Nedergaard ve diğerleri, 2007; van Marken Lichtenbelt ve diğerleri, 2009). Beyaz ve kahverengi yağ dokusunun histolojik preparattaki görünümü Resim 1’ de gösterilmiştir. KYD metabolik olaylar üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Toplam enerji kullanımını artırarak vücut kütlelerinin azalmasına yardımcı olur. Ayrıca KYD, fibroblast büyüme faktörü-21 (FGF-21) gibi spesifik endokrin faktörler üretir ve sistemik etki yapan sinyaller üretir. KYD, glikoz ve lipidleri hücre içerisine alıp enerji üretiminde kullanarak kan glikozu ve plazma lipid düzeylerini düşürmektedir. Bu durumda KYD, glikoz ve yağ metabolizmalarını düzenleyerek kilo kaybından bağımsız olarak metabolik sağlığın iyileştirilmesine katkı sağlamaktadır (Arhire ve diğerleri, 2019; İnci, 2020).



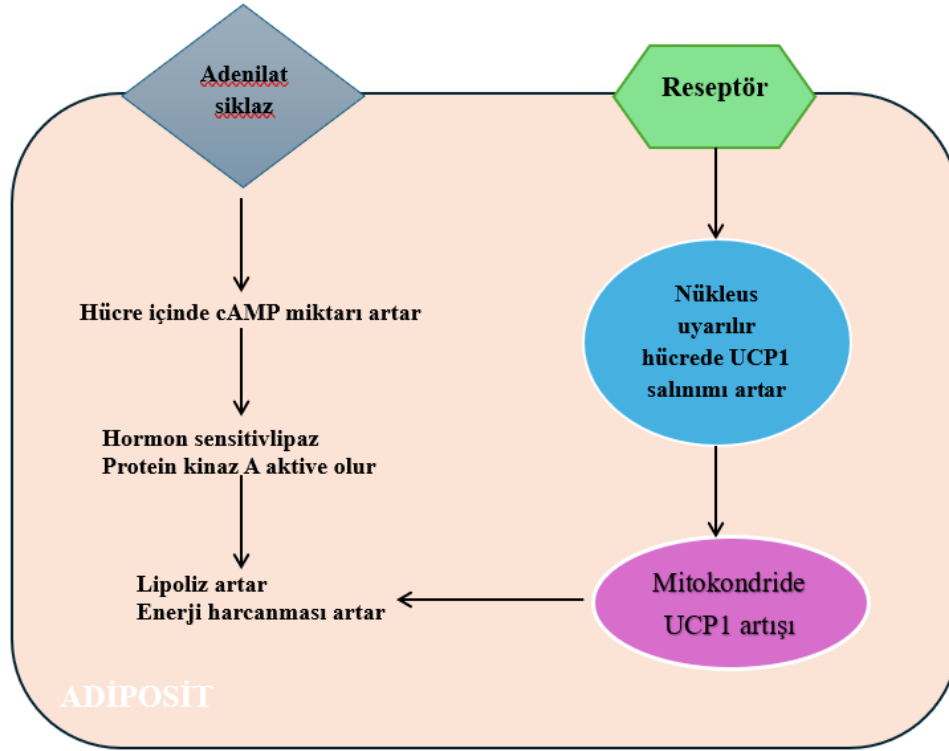
Resim 1. Beyaz ve kahverengi yağ dokusunun histolojik preparattaki görünümü (İnci, 2020).

Yapılan çalışmalar, BYD' nin belirli koşullarda KYD' ye benzer özellikler kazanarak "bej yağ" dokusuna dönüşebildiğini göstermektedir (Arhire ve diğerleri, 2019; Küçükkaraca ve Ünlü Söğüt, 2017). Bu dönüşüm süreci, başlıca PGC-1 α , UCP1 ve FGF-21 gibi proteinler aracılığıyla düzenlenmektedir (Arhire ve diğerleri, 2019; Bordicchia ve diğerleri, 2012; Kleiner ve diğerleri, 2012; Hondares ve diğerleri, 2010). Soğuk maruziyeti, egzersiz ve β -adrenerjik stimülasyon, BYD' nin kahverengileşmesini indükleyen başlıca faktörler arasındadır (Arhire ve diğerleri, 2019; Küçükkaraca ve Ünlü Söğüt, 2017). İrisinin egzersizin etkisiyle BYD' nin KYD' ye dönüştürmesi Şekil 8’de gösterilmiştir.

İrisin, hücre içi cAMP seviyelerini artırarak protein kinaz A (PKA) aktivasyonunu indükler. PKA aktivasyonu ile hormon-duyarlı lipazın (HSL) fosforilasyonu uyarılarak lipoliz sürecini hızlandırır (Arhire ve diğerleri, 2019; İnci ve Aypak, 2016). İrisin adipositteki reseptörüne bağlandıktan sonraki etki mekanizması Şekil 9’da gösterilmiştir. Boström ve diğerlerinin (2012) farelerde rekombinant irisin kullanarak yürüttüğü çalışmada PGC-1 α ve UCP1 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Zhang ve diğerleri (2014) ise bu etkinin p38 MAPK ve ERK (Hücre Dışı Sinyal Düzenleyici Kinazlar) sinyal yollarıyla da düzenlendiğini ortaya koymuştur. FNDC5 gen ekspresyonu, PPAR γ ve PGC-1 α aracılığıyla artmış olup, mitokondriyal biyogenez sürecini uyararak enerji metabolizmasının düzenlenmesine katkı sağlamaktadır (Boström ve diğerleri, 2012).



Şekil 8. İrisinin BYD’ nin KYD’ ye dönüştürmesinde egzersizin etkisi (Sarıoğlu, 2021).



Şekil 9. İrisinin reseptörüne bağlandıktan sonraki etki mekanizması (İnci, 2020).

2.2.5. İrisin ve Egzersiz Arasındaki İlişki

Yapılan çalışmalar, fiziksel aktivitenin FNDC5 ve irisin düzeylerini etkilediğini ortaya koymuştur. Egzersiz sonrasında hem farelerin hem de insanların iskelet kasında FNDC5 geninin mRNA ekspresyon düzeylerinde artış rapor edilmiştir (Boström ve diğerleri, 2012; Timmons ve diğerleri, 2012; Wrann ve diğerleri, 2013). Egzersizin yağ ve kalori yakımını arttırdığı uzun süredir bilinmekle birlikte bu sürecin altında yatan moleküler mekanizma irisin keşfedilene kadar tam olarak açıklanamamıştır (Aydın, 2014; Küçükkaraca ve Ünlü Söğüt, 2017). Boström ve diğerlerinin (2012) gerçekleştirdiği çalışmada, fiziksel aktivitenin, PGC-1 α ekspresyonunu arttırdığı ve bu artışın, nükleer transkripsiyon faktörü PPAR- α aracılığıyla FNDC5 geninin transkripsiyonunu uyarak irisin düzeylerini yükselttiği ortaya konmuştur. Deney hayvanlarında yapılan diğer çalışmalarda irisinin kas dokusunda ve serumda egzersizden bağımsız olarak bulunduğu ancak akut egzersiz uygulamalarının ardından irisin seviyelerinde belirgin artış olduğu tespit edilmiştir (Arhire ve diğerleri, 2019; Brenmoehl ve diğerleri, 2014; Küçükkaraca ve Ünlü Söğüt, 2017). Ayrıca, egzersiz sonrası serum irisin seviyelerinin genç ratlarda yaşlı ratlara göre daha fazla arttığı belirtilmiştir (Aydın, 2014). İnsanlarda yapılan

çalışmalarda da egzersiz ve irisin arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Örneğin, sedanter bireylerde dolaşımdaki irisin seviyeleri ortalama 3.6 ng/ml iken, aerobik egzersiz sonrası irisin seviyesinin 4.3 ng/ml' ye yükseldiği bildirilmiştir (Jedrychowski ve diğerleri, 2015). Düzenli egzersiz yapan bireylerde daha yüksek irisin seviyeleri gözlemlenmiş ve bu bireylerin daha düşük kardiyovasküler risk taşıdığı grlmştr (Zhu ve diğerleri, 2023). Egzersizin tipi, şiddeti, süresi, bireylerin fizyolojik özellikleri ve beslenme alışkanlıkları, irisin seviyelerindeki değişimleri etkileyen başlıca faktörler arasında yer almaktadır (Arhire ve diğerleri, 2019; Sarıoğlu, 2021).

İrisinin biyolojik fonksiyonları incelendiğinde, beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesinde rol oynadığı görülmektedir. FNDC5'in proteolitik olarak irisine dönüşmesi, beyaz adipositlerde mitokondriyal protein UCP1'in artışına sebep olmakta ve BYD'nin KYD' ye dönüşümünü teşvik etmektedir. Bu süreç, vücutta total enerji tüketimini artırarak metabolizmayı olumlu yönde etkilemektedir (Arhire ve diğerleri, 2019; Arıkan ve Akın, 2019). Egzersizle birlikte artan irisin seviyelerinin, kardiyovasküler fonksiyonları destekleyerek kalp sağlığını koruyucu etkiler oluşturduğu bildirilmektedir. Özellikle ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma ve inme hacmi gibi kardiyak fonksiyon parametreleriyle irisin düzeylerindeki artışın bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir (Zhu ve diğerleri, 2023). Ayrıca, FNDC5 geninin karaciğerde aşırı ekspresyonunun diyetle tetiklenen kilo alımını önlediği ve oksijen tüketimini artırdığı gösterilmiştir (Arhire ve diğerleri, 2019). Yapılan bir araştırmada, irisinin etkilerini iskelet kasında reseptöre bağlanarak gösterdiği ne sürülmüş ve bu reseptörün hücre adezyon moleküllerinden olan integrinlerle ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Özellikle $\alpha\beta5$ ve $\alpha5\beta1$ integrinlerinin, irisin aracılı sinyal iletiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca, irisinin adipoz dokuda termogenezi arttırıcı etkisinin, fibronektin-benzeri Arjinin-Glisin-Aspartik asit (RGD) motifleri ile inhibe edilebildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, irisinin bağlandığı integrinlerin yanı sıra, henüz tam olarak tanımlanmamış başka reseptörlerin de bulunduğu ne sürülmektedir (Kim ve diğerleri, 2018).

Sonuç olarak, egzersiz, iskelet kasında PGC-1 α ekspresyonunu artırarak FNDC5 sentezini uyarmaktadır. FNDC5'in proteolitik olarak parçalanması sonucu irisin dolaşıma salınmaktadır. Enerji metabolizmasını, yağ dokusu dönüşümünü ve kardiyovasküler fonksiyonları düzenleyen önemli bir miyokin olarak değerlendirilen irisin seviyelerindeki değişimlerin mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olup, gelecekte yapılacak çalışmalar bu biyobelirtecini insan sağlığı üzerindeki rollerini daha ayrıntılı şekilde ortaya koyacaktır.

2.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1)

IGF-1, GH tarafından uyarılan ve büyüme, gelişme, hücre yenilenmesi gibi birçok biyolojik sürecin düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir polipeptid hormondur (Duan ve diğerleri, 2010; Emir, 2024; Okutucu ve Erim, 2022; Todorović ve diğerleri, 2008; Yücel, 2023). İlk olarak 1957 yılında Salmon ve Daughaday tarafından “sülfatasyon faktörü” olarak tanımlanan IGF-1, daha sonraki araştırmalarda yapısal ve fonksiyonel olarak insüline benzediği tespit edildiği için “IGF-1” adını almıştır (Aslam ve Ghafoor, 2022; Çakmak, 2023; Salmon ve Daughaday, 1957). IGF-1, yaklaşık 7.6 kDa moleküler ağırlığa sahip, 70 amino asitten oluşan tek zincirli bir polipeptiddir. Yapısal olarak korunmuş olan bu molekül, insan da dahil olmak üzere birçok memeli türünde benzerlik göstermektedir (Aslam ve Ghafoor, 2022; Bailes ve Soloviev, 2021; El ve Karakaya, 2022; Okutucu ve Erim, 2022; Werner, 2023). IGF-1’in primer ve tersiyer yapısı Şekil 10’da gösterilmektedir.

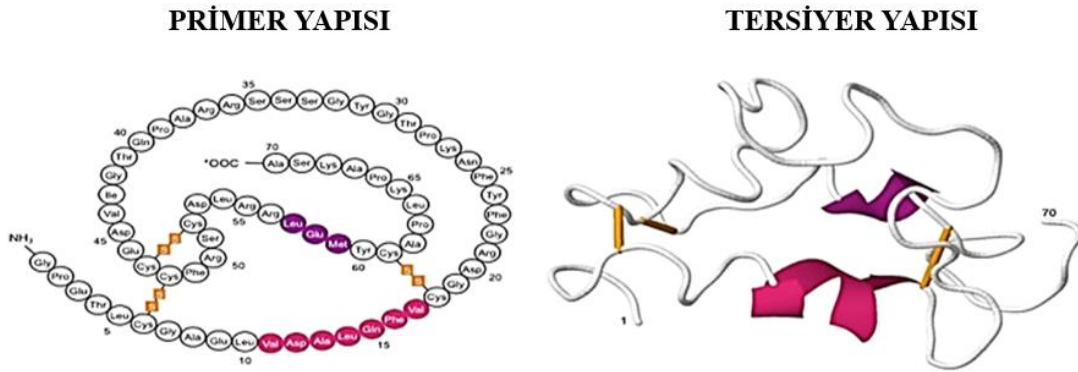
IGF-1, esas olarak karaciğer tarafından sentezlenerek dolaşıma salınır. Bunun yanı sıra kas, yağ dokusu ve merkezi sinir sistemi gibi çeşitli dokularda da lokal olarak üretilir ve parakrin, endokrin ile otokrin yollarla etkilerini gösterir (Aslam ve Ghafoor, 2022; Bailes ve Soloviev, 2021; El ve Karakaya, 2022; Harbili, 2008; Werner, 2023). IGF-1’in biyolojik aktivitesi, IGF-1 reseptörüne (IGF-1R) bağlanmasıyla başlar. Bu bağlanma, tirozin kinaz aktivitesini uyararak otofosforilasyon yoluyla hücre büyümesi, farklılaşması, metabolik düzenleme ve antiapoptotik gibi süreçleri başlatır (Bach, 2018; Bergman ve diğerleri, 2013; Fernandez ve TorresAlemán, 2012).

IGF-1, büyüme ve gelişim süreçlerinde kritik bir rol oynamaktadır (Rahbar ve diğerleri, 2019). Kemik, kas ve diğer dokuların büyümesini teşvik eden IGF-1, nörolojik fonksiyonlar, kardiyovasküler sağlık ve bağışıklık sistemi üzerinde de etkilidir (El ve Karakaya, 2022; Tunç, 2024; Yücel, 2023). IGF-1 eksen, büyüme hormonu ile doğrudan ilişkilidir. GH seviyelerinin artışı IGF-1 sentezini uyarırken, beslenme durumu ve enerji dengesizliği IGF-1 seviyelerini etkileyen önemli faktörler arasındadır. Örneğin, açlık ve besin eksikliği durumlarında IGF-1 seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (Rahbar ve diğerleri, 2019).

IGF-1’in hücresel seviyedeki etkileri geniş kapsamlıdır. Hücre proliferasyonu, farklılaşması ve metabolizmayı düzenlemesinin yanı sıra antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir (Yücel, 2023). IGF-1 sinyalizasyonunun bozulması veya aşırı aktivasyonu,

diyabetik retinopati, yaşa bağlı maküler dejenerasyon, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi çeşitli patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir (Rahbar ve diğerleri, 2019).

Genel olarak, IGF-1 hem embriyonik hem de yetişkin dönemde büyüme ve metabolik süreçlerin düzenlenmesinde kilit rol oynayan çok yönlü bir büyüme faktörüdür (Aslam ve Ghafoor, 2022). IGF-1'in biyolojik etkileri, metabolik yollarla etkileşimi ve hastalıklarla olan ilişkisi, onu tıbbi araştırmaların önemli bir odak noktası haline getirmektedir.

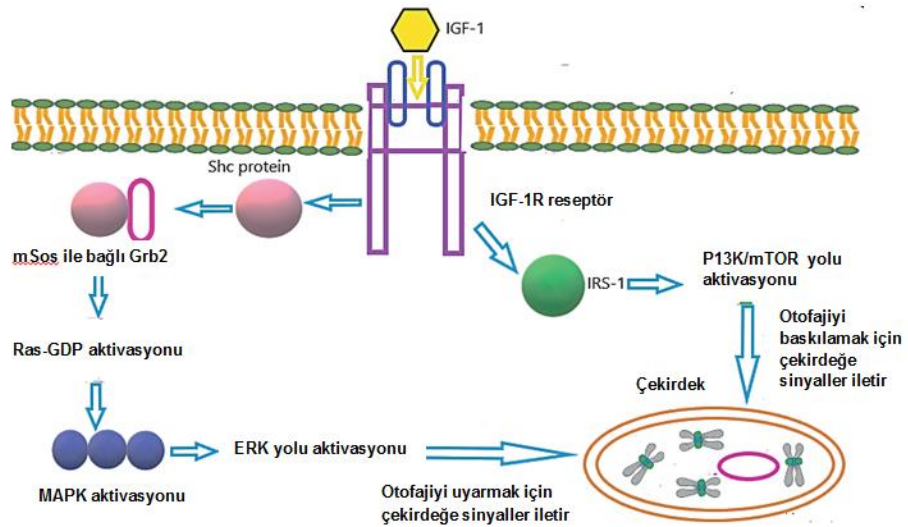


Şekil 10. IGF-1'in primer ve tersiyer yapısı (Yücel, 2023).

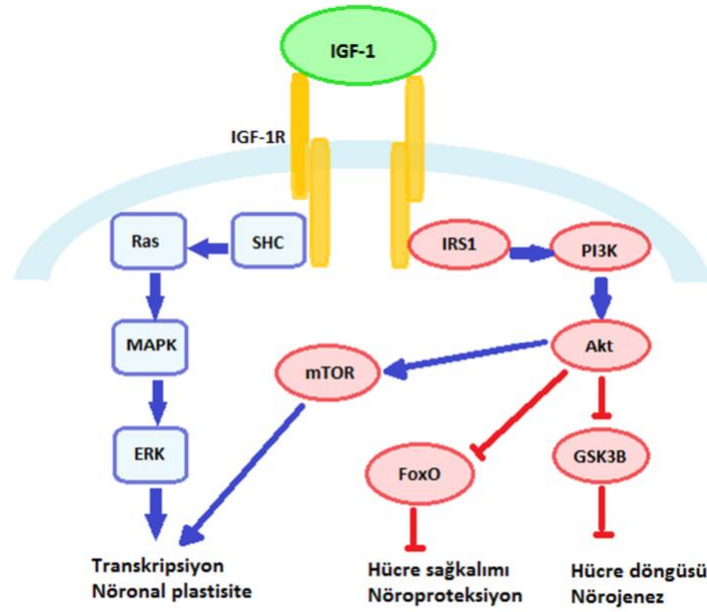
2.3.1. IGF-1' in Sinyal Yolu

IGF-1, biyolojik etkilerini hücre zarında bulunan spesifik transmembran reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirmektedir. (Watling ve diğerleri, 2021). IGF sisteminde, IGF-1'in biyoyararlanımını ve biyolojik aktivitesini düzenleyen 6 farklı IGF bağlayıcı protein (IGFBP-1 ile IGFBP-6) bulunur (Bach, 2018; Bergman ve diğerleri, 2013; Forbes ve diğerleri, 2020). IGF bağlayıcı proteinler aracılığıyla düzenlenen IGF-1 sinyal yolu, protein sentezini teşvik ederek hücrelerin büyüme, farklılaşma ve hayatta kalma süreçlerinde rol oynar (El ve Karakaya, 2022; Vizzari ve diğerleri, 2021; Werner, 2023). IGF-1, hücre yüzeyindeki IGF-1R' e bağlanarak PI3K/Akt ve MAPK gibi çeşitli hücre içi sinyal yollarını aktive eder (Bailes ve Soloviev, 2021; Çakmak, 2023; Forbes ve diğerleri, 2020; Rahbar ve diğerleri, 2019). IGF-1' in IGF-1R' ye bağlanması, reseptörün dimerleşmesine ve tirozin kalıntıları üzerinde otofosforilasyonuna neden olur. Bu fosforilasyon, hücre içindeki çeşitli adaptör proteinlerinin, özellikle insülin reseptör substratlarının (IRS-1) aktivasyonunu sağlar. Fosforile edilen IRS-1,

PI3K ve Akt (Protein Kinaz B) sinyal yollarını aktive ederek hücresel büyüme, metabolizma ve hayatta kalma süreçlerini düzenler. PI3K/Akt sinyal yolu, aynı zamanda mTOR yolunu da aktive etmektedir. mTOR yolu, protein sentezini artırarak hücresel büyümeyi destekler ve anabolik süreçlerin düzenlenmesine katkıda bulunur. Akt ise, apoptozun baskılanmasını sağlayarak hücrelerin hayatta kalma süreçlerini aktive eder (Aslam ve Ghafoor, 2022; Bailes ve Soloviev, 2021; Emir, 2024; Kasprzak, 2021; Yoshida ve Delafontaine, 2020). IGF-1, aynı zamanda ERK sinyal yolunu da aktive eder. IGF-1R'in tirozin kalıntılarının fosforilasyonu ile Shc (Src homology-2 domain-containing) adaptör proteini etkinleşir. Shc proteini, Grb2 (growth factor receptor-bound protein 2) ile kompleks oluşturarak Ras-Raf-MAPK sinyal yolunu başlatır. Bu yolakta yer alan ERK1/2 ve p38 MAPK kinazlarının fosforilasyonu, çeşitli transkripsiyon faktörlerini aktive ederek hücre çekirdeğinde gen ekspresyonunu düzenler. Bu düzenleme sayesinde hücre proliferasyonu, farklılaşması ve yaşamsal fonksiyonların devamlılığı sağlanır (Aslam ve Ghafoor, 2022; Çakmak, 2023; Forbes ve diğerleri, 2020; Kasprzak, 2021; Werner, 2023). Bu iki sinyal yolu, otofajide önemli bir rol üstlenmektedir. ERK yolu otofajiyi uyarırken, PI3K/mTOR yolunun uyarılması otofajiyi baskılamaktadır. Şekil 11' de IGF-1' in otofajinin uyarılmasında ve baskılanmasındaki rolü gösterilmektedir (Aslam ve Ghafoor, 2022). Bir diğer önemli sinyal yolağı ise JAK/STAT (Janus Kinaz/Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü) yoludur. IGF-1R'in aktivasyonu, JAK kinazlarını etkinleştirir ve bu kinazlar STAT proteinlerinin fosforilasyonuna yol açmaktadır (Werner, 2023). Şekil 12'de IGF-1 / IGF-1R sinyal kaskadı gösterilmektedir.



Şekil 11. IGF-1' in otofajinin uyarılmasındaki ve baskılanmasındaki rolü (Aslam ve Ghafoor, 2022).

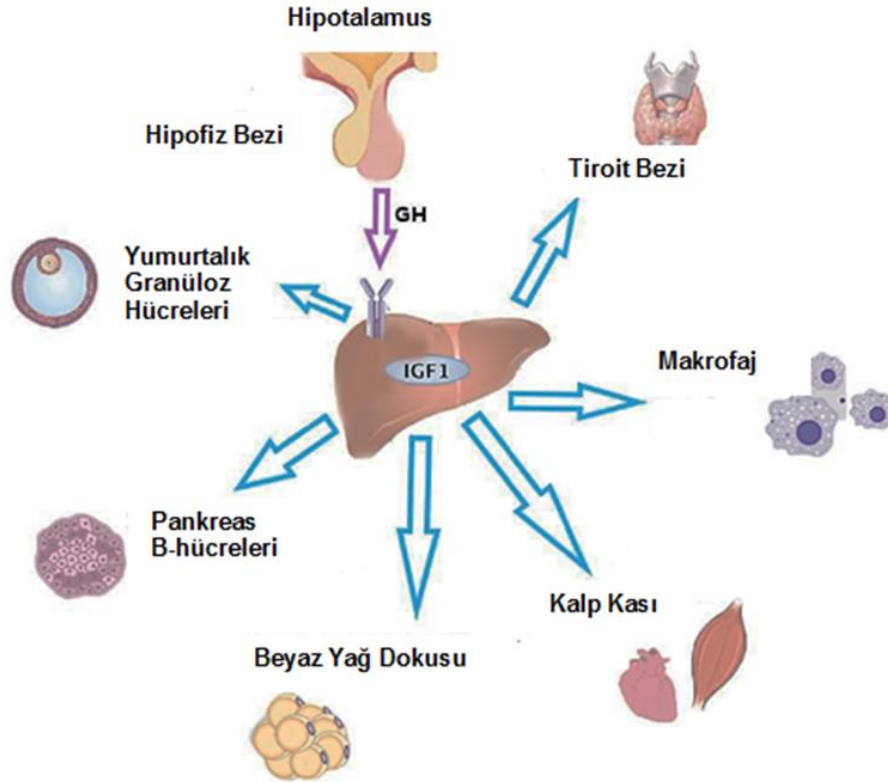


Şekil 12. IGF-1/IGF-1R sinyal kaskadı (Çakmak, 2023).

IGF-1'in sinyal yolları, hücresel büyüme, hayatta kalma, metabolizma, otofaji, apoptoz ve farklılaşma üzerinde kritik bir etkiye sahiptir. Bu yolların düzgün çalışması, sağlıklı doku homeostazının korunmasında ve organizmanın genel sağlığında önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, IGF-1'in aşırı aktivasyonu, kanser gibi patolojik durumların gelişimine yol açabilir, bu nedenle IGF-1 sinyal yollarının regülasyonu önem arz etmektedir (Aslam ve Ghafoor, 2022; Bailes ve Soloviev, 2021; El ve Karakaya, 2022).

2.3.2. IGF-1' in Biyolojik Etkileri

IGF-1, önemli bir anabolik hormon olarak büyüme ve gelişme için gen sinyalizasyon sisteminin başlıca düzenleyicisidir. Hücre metabolizmasının düzenlenmesi, hücre çoğalması, büyüme ve programlı hücre ölümü (apoptosis) gibi temel biyolojik fonksiyonları yerine getirmektedir. Şekil 13' te IGF-1' in biyolojik fonksiyonları gösterilmektedir. Yenidoğanda ve çocuklarda büyüme ve gelişmeyi sağlarken yetişkinlerde anabolik özellikler göstermektedir. IGF-1 fonksiyonlarındaki bozukluklar sağlık üzerine olumsuz etkilere neden olabilmektedir (Bailes ve Soloviev, 2021; Emir, 2024; Kirovski ve diğerleri, 2021; Tunç, 2024; Vizzari ve diğerleri, 2021; Yücel, 2023).



Şekil 13. IGF-1' in biyolojik fonksiyonları (Aslam ve Ghafoor, 2022).

Postnatal dönemde, GH'ya yanıt olarak IGF-1'in ana kaynağı hepatositlerdir. Karaciğerde sentezlenen IGF-1' in endokrin etkileri bulunurken, diğer organların hücreleri tarafından sentezlenen IGF-1' in parakrin ve/veya otokrin etkiler göstermektedir. Böbrekler, akciğerler, kalp, gonadlar, beyin, tiroid, kalın bağırsak gibi organlar ile lenfatik sistemin hücreleri (örneğin monositler/makrofajlar, doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri), T ve B lenfositleri), hem IGF-1 mRNA'sı hem de IGF-1 proteini üretebilmekte olup, IGF-1R reseptörünü de taşımaktadırlar (Kasprzak, 2021; Werner, 2023).

IGF-1'in sağlığa olan etkileri hem olumlu hem de olumsuz yönde olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Serum IGF-1 düzeylerindeki azalma; kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, sarkopeni, sinir sistemi hastalıkları ve tip 2 diyabet gibi birçok sağlık sorunuyla ilişkilendirilirken bazı çalışmalarda serum azalmış IGF-1 seviyelerinin, alzheimer, demans ve parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu etkiler gösterdiği de bildirilmiştir (Givens, 2020; Guijarro ve diğerleri, 2021; Kirovski ve diğerleri, 2021; Lewitt ve Boyd, 2019; Panuganti ve diğerleri, 2021). Öte yandan, artmış IGF-1 düzeyleri, hücresel proliferasyonu ve anti-apoptotik mekanizmaları desteklemesi nedeniyle; akromegali, prostat kanseri,

premenopozal meme kanseri ve kolorektal kanser gibi hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (Clatici ve diğerleri, 2018; Guijarro ve diğerleri, 2021; Guo ve diğerleri, 2021; Sutariya ve diğerleri, 2018). IGF-1'in biyolojik etkileri oldukça geniştir ve farklı hücre tiplerinde farklı etkiler göstermektedir. Kemik, kas ve yağ dokusunun artması, IGF-1'in uyarıcı etkileriyle sağlanmaktadır. Ayrıca, IGF-1 bağışıklık hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını teşvik etmekte, hücrel homeostazı düzenlemektedir. Bununla birlikte, kanser gibi hastalıklarla IGF-1'in aşırı aktivasyonu ilişkilendirilmekte çünkü IGF-1, kanser hücrelerinin hücrel dayanıklılığını ve proliferasyonunu arttırmaktadır (Bailes ve Soloviev, 2021; Kasprzak, 2021). IGF-1'in etkileri, IGFBP' ler aracılığıyla modüle edilmektedir. IGFBP' ler, IGF-1' in hedef hücrelere bağlanmasını düzenler ve biyolojik etkisinin şiddetini belirler. IGF-1'in bağlanma kapasitesi ve biyolojik yararlanımı, IGFBP düzeyleri ve işlevi ile dikkatli bir şekilde kontrol edilir (Bach, 2018; Bergman ve diğerleri, 2013; Fernandez ve TorresAlemán, 2012).

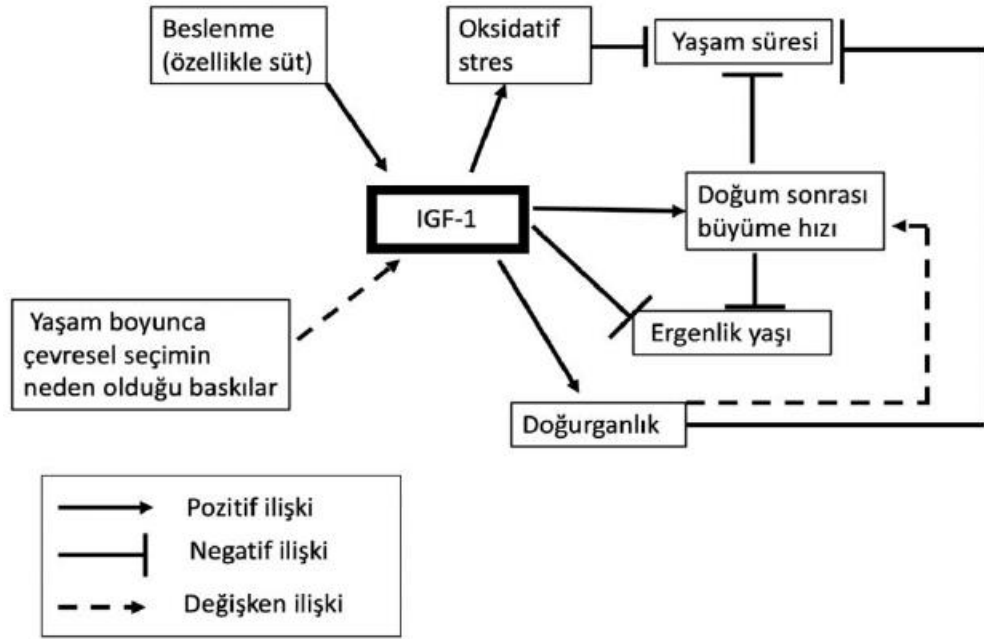
IGF-1, iskelet kasları başta olmak üzere birçok dokuda insülin duyarlılığını artırarak, kas büyümesi ve glukoz homeostazına etki eder (Kasprzak, 2021). IGF-1 seviyeleri, ergenlik döneminden sonra yaşa bağlı olarak giderek azalır. 'Somatopause' olarak adlandırılan bu durum, yaşlılarda anabolik hormon yetersizliğine yol açarak vücut kompozisyonunda ve metabolizmada değişikliklere neden olmaktadır (Sukan, 2020). Çalışmalar, IGF-1 seviyelerinin korunmasının kas hipertrofisi ve metabolik homeostazın sağlanmasında kritik önem taşıdığını göstermektedir. IGF-1, kaslara IGF-1R reseptörleri veya hibrid IGF-1R/INSR reseptörleri aracılığıyla glukoz taşınmasını uyarır. Ayrıca, IGF-1' in kemik gelişimi ve kemik kütlesinin korunmasındaki rolü de hayati önem taşımaktadır (Kasprzak, 2021). Örneğin, IGF-1 kas ve kemik dokusunda miyojenik ve anabolik etki gösterirken, kıkırdak dokusunda osteosit aktivasyonunu, yağ dokusunda ise glikoz oksidasyonunu arttırmaktadır (Yücel, 2023).

Beslenme, IGF-1 seviyeleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Yüksek protein ve yağ içeren diyetler, IGF-1 seviyelerini artırırken, karbonhidrat açısından zengin diyetler IGF-1 seviyelerini azaltmaktadır. Yetersiz beslenme, karaciğerde IGF-1 üretiminin azalmasına neden olarak serum IGF-1 seviyelerinin düşmesine yol açmaktadır. Bu durum, GH' da artışa neden olan feedback döngüsünü tetikler (El ve Karakaya, 2022; Kasprzak, 2021).

IGF-1'in hücrel etkileri de oldukça fazladır. Hücre büyümesi, hücre farklılaşması, hücrel metabolizma ve yaşlanma gibi süreçlerde rol oynamaktadır. IGF-1R, hücre proliferasyonu, kromatinlerin aktivasyonu ve DNA tamiri gibi süreçlerde etkilidir (Poreba ve Durzynska, 2020). Ayrıca IGF-1, makrofajik fonksiyonları düzenler, proinflamatuvar sitokin

ekspresyonunu inhibe eder ve inflamatuvar hücrelerin dokulara sızmasını engellemektedir (Hijikawa ve diğerleri, 2008; Sukhanov ve diğerleri, 2007). IGF-1 ayrıca PI3K-Akt sinyal yolları aracılığıyla protein sentezi, glikoz metabolizması ve apoptotik hücre ölümünü etkilemektedir. Anti-apoptotik etkiler göstererek hücrelerin hayatta kalmasını desteklemektedir (Liao ve diğerleri, 2019; O'Connor ve diğerleri, 2008).

Genel olarak, IGF-1, büyüme, metabolizma, hücre homeostazı ve çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynayan bir hormondur. Ancak, IGF-1'in seviyelerindeki dengesizlikler, sağlık üzerinde hem olumlu hem de olumsuz etkilere yol açabilmektedir. IGF-1'in biyolojik etkileri, çevresel koşullara ve yaşam tarzı değişikliklerinden etkilenebilmektedir. IGF-1' in yaşam parametreleriyle ilişkisi Şekil 14' te gösterilmiştir.



Şekil 14. IGF-1' in yaşam parametreleriyle ilişkisi (El ve Karakaya, 2022).

2.3.3. Egzersiz Uygulamalarının IGF-1 Düzeyine Etkileri

Egzersiz, kas gelişimi ve onarımını destekleyen biyolojik süreçleri başlatan güçlü bir uyarandır. Egzersizler arasında, özellikle direnç egzersizleri ve aerobik egzersizler, kas hipertrofisi ve kas fonksiyonunu artırmaya yönelik mekanizmaları uyarmaktadır (Li ve diğerleri, 2022). IGF-1, bu süreçlerin temel düzenleyicilerinden biridir. IGF-1, kas gelişimi ve

protein sentezi üzerinde önemli bir rol oynar (Feng ve diğerleri, 2022; Nicholls ve Holt, 2016; Yoshida ve Delafontaine, 2020). IGF-1'in dolaşımdaki seviyeleri, egzersizin türüne ve şiddetine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. IGF-1 seviyesindeki değişiklikler, kas iyileşmesi ve adaptasyonu üzerinde belirgin etkiler yaratmaktadır (Harbili, 2008). Egzersizin GH salınımını arttırdığı bilinmektedir. Ancak egzersiz sonrası GH' deki bu artışın IGF-1 düzeylerine yansıyor yansımadığı konusunda farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, egzersiz sonrası GH düzeylerindeki artışın kas onarımı ve protein sentezini destekleyerek egzersiz sonrası toparlanma sürecine yardımcı olurken; IGF-1 düzeylerinde ise her zaman artış saptanmadığını göstermektedir (Nicholls ve Holt, 2016).

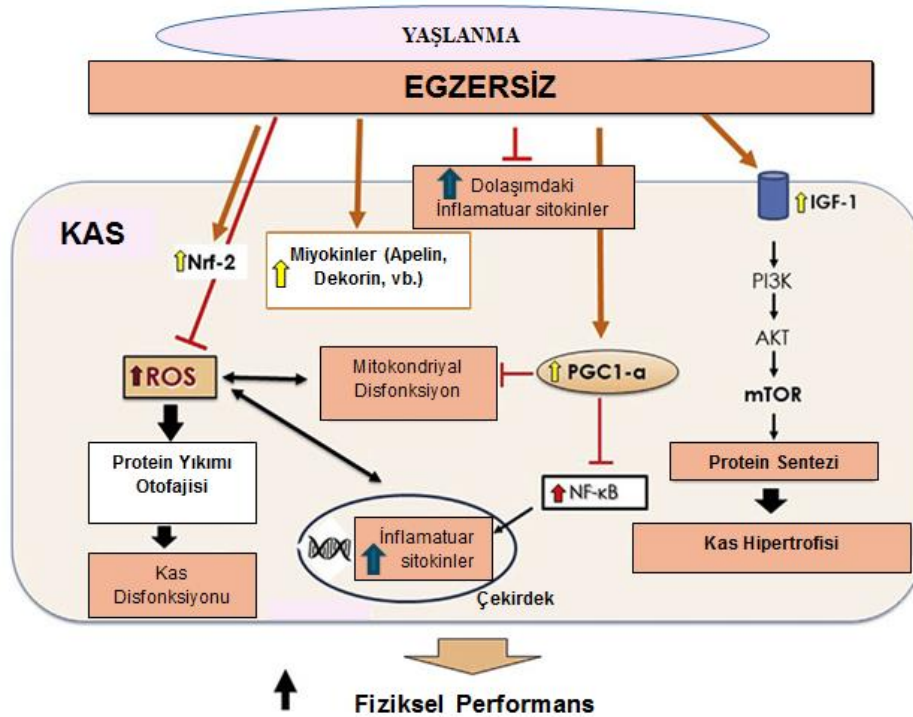
Direnç egzersizleri, kas hasarını neden olarak büyüme faktörlerinin salınımının uyarılmasını sağlar. Egzersize bağlı oluşan kas hasarı, kas liflerinde, sarkolemmada, basal lamina ve bağ dokusunda mikroskopik yırtıklara yol açarak IGF-1'in serbestleşmesini uyarmaktadır. Özellikle eksantrik kasılmalar, kas travmalarını daha fazla artırarak IGF-1 seviyelerinin yükselmesine neden olur. IGF-1'in hücrese düzeydeki etkileri, kas hipertrofisi ve protein sentezi yollarıyla sıkı bir şekilde bağlantılıdır (Harbili, 2008). Bu süreçte PI3K, AKT ve mTOR gibi hücre içi sinyal yolları, IGF-1'in etkilerini aracılık ederek kas protein sentezini arttırmaktadır (Angulo ve diğerleri, 2020). Bununla birlikte, IGF-1'in egzersiz sonrası kas hipertrofisi üzerindeki doğrudan etkisi tam olarak açıklanamamaktadır çünkü bu etki, çeşitli faktörlere (yaş, cinsiyet, egzersiz türü vb.) bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir (Kraemer ve diğerleri, 2017).

Aerobik egzersizlerin IGF-1 seviyesine etkisi direnç egzersizlerine göre daha azdır (He ve diğerleri, 2023). Yapılan çalışmalarda, aerobik egzersizin IGF-1 seviyelerini arttırmıştır, ancak IGF-1' deki artışın kas hipertrofisi ve güç kazanımı ile doğrudan ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Kraemer ve diğerleri, 2017). Özellikle cinsiyet farklılıklarına bağlı olarak gelişen biyolojik sistemler, IGF-1' in egzersiz sonrası salınımı ve etkileri üzerinde rol oynamaktadır. Örneğin, erkeklerde IGF-1 seviyelerinde önemli artışlar gözlemlenirken, kadınlarda bu değişikliklerin daha az belirgin olduğu bulunmuştur (Seo ve diğerleri, 2010). Bu cinsiyet farklılıkları, östrojen ve testosteron gibi cinsiyet hormonlarının etkisiyle ilişkilendirilebilmektedir (Kraemer ve diğerleri, 2017).

Direnç egzersizlerinin etkileri, kas kütesinin artmasını ve kasılabilir doku hacminin büyümesini sağlamaktadır. Aerobik egzersizler ise mitokondriyal biyogenezi artırır ve enerji metabolizmasını destekler (Egan ve Zierath, 2013). Bu etki mekanizmaları farklı olsa da her iki egzersiz türü de kas fonksiyonunu iyileştirmektedir (Li ve diğerleri, 2022).

Egzersizin IGF-1 üzerindeki etkilerinde yaş faktörü de önemli bir rol oynamaktadır. Yaşlı bireylerde gözlemlenen IGF-1 seviyelerindeki artış miktarı, genç bireylerde gözlemlenen artış miktarından daha azdır. Bunun nedeni, yaşla birlikte IGF-1 üretiminin azalması ve mTORC1 sinyal yolunun bozulmasıdır. Ancak, yaşlı bireylerin düzenli egzersiz yapması, IGF-1 seviyelerini arttırabilir ve kas kütlesini geliştirebilir. Aerobik ve direnç egzersizlerinin, yaşlı bireylerde, kas hipertrofisi ve enerji metabolizmasını iyileştirme konusunda önemli faydalar sağladığı bildirilmiştir. (Angulo ve diğerleri, 2020). Şekil 15’ te IGF-1 in egzersiz ve yaşlanma arasındaki ilişki gösterilmektedir.

Sonuç olarak, egzersiz, IGF-1 seviyelerini artırarak kas gelişimini ve onarımını desteklemektedir. Direnç egzersizleri, mekanik yük aracılığıyla IGF-1’in serbestleşmesini teşvik ederken, aerobik egzersizler de farklı biyolojik etkilerle IGF-1 seviyelerini arttırabilmektedir. Ancak, IGF-1’in egzersiz sonrası etkileri, yaş, cinsiyet ve egzersizin türü gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle, IGF-1’in egzersizle ilişkisi daha fazla araştırılmalı ve egzersizin bireysel özelliklere göre optimize edilmesi gerektiği vurgulanmalıdır.



Şekil 15. IGF-1’in egzersiz ve yaşlanma arasındaki ilişki (Angulo ve diğerleri, 2020).

2.3.4. Aralıklı Açlık Uygulamalarının IGF-1 Üzerine Etkileri

Enerji metabolizması, IGF-1 ve onun sinyal yollarıyla da düzenlenmektedir. Açlık ve enerji kısıtlaması, IGF-1 seviyelerini azaltarak metabolik adaptasyon mekanizmalarını harekete geçirir (Sarıdağ Devran ve Saka, 2023). Besin eksikliği durumunda vücut, hayatta kalma stratejilerini benimseyerek IGF-1 sentezini baskılamaktadır. Enerji harcamasını büyüme ve gelişme yerine temel fonksiyonlara yönlendirmektedir (Rahbar ve diğerleri, 2019; Sukan, 2020).

Beş günlük açlık, IGF-1 seviyelerinde %60' tan fazla azalmaya neden olurken, IGF-1'in biyoyararlanımını azaltan IGFBP-1 seviyelerini 5 kat veya daha fazla artırır (Tiwari ve diğerleri, 2022). IGFBP-1, IGF-1' in dolaşımdaki biyolojik aktivitesini sınırlandırarak IGF-1/mTOR sinyal yolunu modüle eder. Bu mekanizma hem metabolik adaptasyonu sağlamaya hem de oksidatif stres ve inflamasyonu baskılayarak kanser gibi hastalıklara karşı koruma sağlar (Sukan, 2020; Tiwari ve diğerleri, 2022).

Açlık süresi arttıkça IGF-1 seviyelerindeki azalma daha belirgin hale gelir. Obez bireylerde ise bu azalma normal kilolu bireylere kıyasla daha az belirgindir. Bu durum, obez bireylerin enerji kısıtlaması sürecinde yağ depolarının enerji kaynağı olarak kullanılmalarıyla ilişkilidir ve yağ depoları, protein sentezinin korunmasını sağlamaktadır (Ergün ve Aksoy, 2009). Açlık durumunda nitrojen dengesi de düşmektedir. IGF-1 seviyelerindeki azalmanın nitrojen atılımı ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (Yılmaz, 2009).

Besin kısıtlamasının IGF-1 seviyeleri üzerindeki etkisi GH direnci ile de ilişkilendirilmektedir. Uzun süreli açlık, GH sekresyonunda artışa neden olmasına rağmen IGF-1 seviyelerinin düşük kalmasına yol açmaktadır. Bu durum, karaciğerde GH reseptör ekspresyonunun azalması ve FGF-21 gibi moleküllerin STAT5 sinyal yolunu inhibe etmesi ile açıklanmaktadır (Caputo ve diğerleri, 2021). Kısa süreli (<3 gün) açlık durumlarında ise GH sekresyonu belirgin bir artış gösterse de IGF-1 seviyeleri anlamlı derecede etkilenmemektedir (Fanti ve Longo, 2025).

Periyodik açlık modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, IGF-1 seviyelerinin düşmesini sağlayarak yaşlanmaya ve kanser gibi hastalıklara karşı koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Fanti ve Longo, 2025; Sukan, 2020). Örneğin, 5 günlük oruç sürecinde IGF-1 seviyeleri %65'e kadar azalabilmektedir ve IGFBP-1 seviyeleri 5 kat artabilmektedir (Longo ve Mattson, 2014). Benzer şekilde, fare modellerinde 24-72 saatlik açlık IGF-1 seviyelerinde %70

azalma ve IGFBP-1 seviyelerinde 11 kat artış ile ilişkilendirilmiştir (Lee ve diğerleri, 2010). Bu bulgular, IGF-1 seviyelerinin azalması ile oksidatif stresin ve DNA hasarının azaltılabildiğini ve prekanseröz hücrelerin apoptoz yoluyla eliminasyonunun desteklenebildiğini göstermektedir (Tatar, 2020).

Genel olarak, açlık ve egzersiz IGF-1 sinyal yolunu düzenleyerek metabolik adaptasyonu sağlamakta, enerji harcamasını optimize etmekte ve büyüme faktörüne bağlı hastalıkların riskini azaltabilen potansiyel mekanizmalar sunmaktadır. Bu etkiler, besin alımına duyarlı GH/IGF-1 eksenini aracılığıyla gerçekleşmekte ve bu mekanizmanın detaylı olarak açıklanması, beslenme ve hastalık etiyojisi arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Gereç

3.1.1. Kullanılan Cihazlar

Bu çalışmada ELISA okuyucu (Chromate 4300, USA), santrifüj (Nüve NF800R, Türkiye), otoanalizör (Roche Cobas Integra 400 Plus) hassas terazi (Sartorius, Almanya) ve otomatik pipetler (2-20 µl, 20-200 µl, 5-50 µl, 100-1000 µl) kullanılmıştır.

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada ratların serum örneklerinden glukoz, üre azotu, ürik asit, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), HDL-C, LDL-C düzeyleri ölçümleri için ticari test kitleri (Roche, Türkiye) kullanılmıştır. İrisin ve IGF-1 serum düzeylerinin ölçümü için rat spesifik ticari ELISA test kiti (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China) kullanılmıştır.

3.1.3. Deney Hayvanı Materyali

Çalışmaya başlamadan önce Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 64583101/2023/127 numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Bu çalışmada, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden 10 haftalık ve yaklaşık 250-300 g ağırlığında 48 adet erkek Sprague Dawley rat temin edilmiştir. Hayvanlar çalışma boyunca şeffaf ve polikarbon malzemeden yapılmış standart rat kafeslerinde $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ ' de ve %55–60 nem ve doğal aydınlık-karanlık döngüsünde barındırılmıştır. Yeme ulaşım kontrol gruplarında *ad libitum*, deney gruplarında ise günün farklı saatlerinde ve kısıtlı bir zaman aralığında yapılmıştır. Ratlar her grupta 8 hayvan olacak şekilde 6 gruba ayrılmıştır. Deney

grupları, grupların beslenme, suya erişim ve egzersiz planları Tablo 3’ de gösterilmiştir. Ratların gruplara göre beslenme şekilleri Resim 2’ de verilmiştir.

Tablo 3. Deney gruplarının beslenme ve egzersiz programları.

Grup	Grup Kodu	Yem Erişimi	Su Erişimi	Erişim Süresi	Egzersiz
Kontrol 1	G-1	<i>Ad libitum</i>	<i>Ad libitum</i>	24 saat (serbest)	Yok
Kontrol 2	G-2	<i>Ad libitum</i>	<i>Ad libitum</i>	24 saat (serbest)	Var
Grup 3	G-3	Kısıtlı (09:00–17:00)	Kısıtlı (09:00–17:00)	Gündüz saatleri (8 saat)	Yok
Grup 4	G-4	Kısıtlı (09:00–17:00)	<i>Ad libitum</i>	Yem: 8 saat / Su:24 saat	Yok
Grup 5	G-5	Kısıtlı (09:00–17:00)	Kısıtlı (09:00–17:00)	Gündüz saatleri (8 saat)	Var
Grup 6	G-6	Kısıtlı (09:00–17:00)	<i>Ad libitum</i>	Yem: 8 saat / Su: 24 saat	Var

Grup 1 – Kontrol 1 (G-1): Standart yem ile *ad libitum* (serbest erişimli) beslenen ve egzersiz uygulaması yapılmayan kontrol grubu. Hayvanlar 24 saat boyunca yem ve suya serbest erişime sahiptir.

Grup 2 – Kontrol 2 (G-2): Standart yem ile *ad libitum* beslenen ve egzersiz uygulaması yapılan egzersiz kontrol grubu. Hayvanlar 24 saat boyunca yem ve suya serbest erişime sahiptir.

Grup 3 (G-3): 09:00–17:00 saatleri arasında standart yeme ve suya erişimi olan; bu saatler dışında 16 saat aç ve susuz bırakılan deneme grubu. Bu gruba egzersiz uygulanmamıştır.

Grup 4 (G-4): 09:00–17:00 saatleri arasında standart yeme erişimi olan; bu saatler dışında 16 saat aç bırakılan ancak suya gün boyu serbest erişimi bulunan deneme grubu. Bu gruba egzersiz uygulanmamıştır.

Grup 5 (G-5): 09:00–17:00 saatleri arasında standart yeme ve suya erişimi olan; bu saatler dışında 16 saat aç, susuz bırakılan ve egzersiz uygulanan deneme grubu.

Grup 6 (G-6): 09:00–17:00 saatleri arasında standart yeme erişimi olan; bu saatler dışında 16 saat aç bırakılan ancak suya gün boyu serbest erişimi bulunan ve egzersiz uygulanan deneme grubu.



Resim 2. Ratların gruplara göre beslenme şekilleri.

(a) G1 ve G2, (b) G3 ve G5, (c) G4 ve G6.

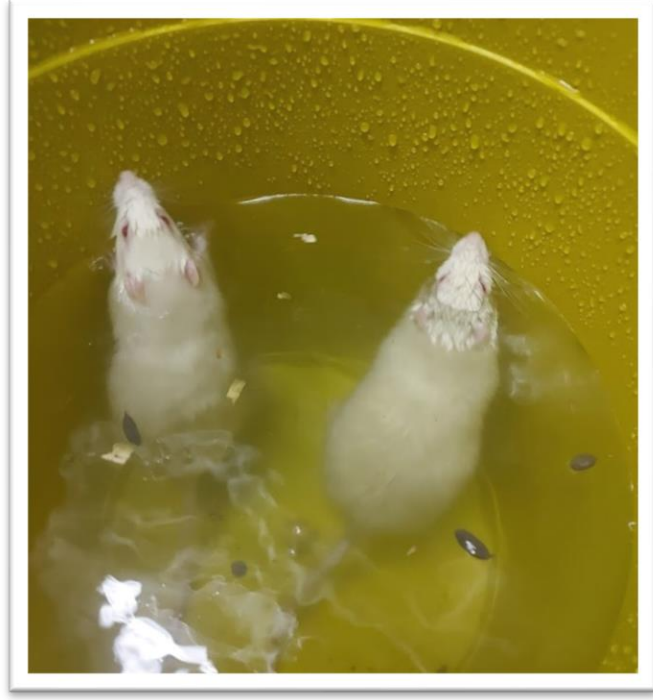
3.1.4. Egzersiz Protokolü

Egzersiz protokolü, Grup 2 (G-2), Grup 5 (G-5) ve Grup 6 (G-6)' ya uygulanmıştır. Hayvanlar çalışmadan önce, bir haftalık adaptasyona tabi tutulmuştur. Adaptasyona 10 dk ile başlanmış olup yüzme süresi her gün kademeli olarak artırılmıştır. Adaptasyon uygulamasından sonra ratlara dört hafta boyunca haftada 3 gün ve günde 60 dakika olacak şekilde yüzme egzersizi yaptırılmıştır. Egzersiz protokolü, 27 cm çapında ve 45 cm yüksekliğinde plastik kaplarda gerçekleştirilmiştir. Su sıcaklığı, egzersiz için optimal olan 32 ± 1 °C'de sabit

tutulmuştur (Santos ve diğerleri, 2007; Lima ve diğerleri, 2013). Egzersizin ardından hayvanlar, öncelikle havluyla kurulanmış ve vücut sıcaklıklarının düzenlenmesi amacıyla sıcak bir odada tamamen kuruyana kadar bekletildikten sonra kendi özel kafeslerine yerleştirilmiştir. Yüzme egzersiz programı Tablo 4’ de gösterilmiştir. Yüzme egzersizi yapan ratların görüntüsü Resim 3’ de verilmiştir.

Tablo 4. Yüzme egzersizi uygulanan gruptaki egzersiz süreleri.

Yüzme Egzersiz Programı		
Haftalar	Günler	Süre (dk)
0.Hafta (Adaptasyon)	1. Gün	10 dk
	2. Gün	20 dk
	3. Gün	30 dk
	4. Gün	40 dk
	5. Gün	50 dk
1. Hafta	1. Gün	
	3. Gün	60 dk/gün
	5. Gün	
2. Hafta	1. Gün	
	3. Gün	60 dk/gün
	5. Gün	
3. Hafta	1. Gün	
	3. Gün	60 dk/gün
	5. Gün	
4. Hafta	1. Gün	
	3. Gün	60 dk/gün
	5. Gün	



Resim 3. Yüzme egzersizi yapan ratlar.

Çalışmada kullanılan ratların ağırlığı, boy uzunluğu ve karın çevresi deney öncesi ve sonrası olacak şekilde iki defa ölçülmüştür.

30 günlük deneme periyodu sonunda tüm hayvanlar, 5 mg/kg ksilazin ve 45 mg/kg ketamin uygulaması (IP) ile anesteziye alındıktan sonra kalplerinden 5 ml kan alınarak ötenazi uygulanmıştır. Ötenazi sonrasında servikal dislokasyon yapılmıştır. Elde edilen serum örneklerinde glukoz, üre azotu, ürik asit, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, ALT, AST, HDL-C, LDL-C düzeyleri spektrofotometrik olarak, irisin ve IGF-1 düzeyleri ise ELISA yöntemi ile ticari kit kullanılarak ölçülmüştür.

3.2.Yöntem

3.2.1. Canlı Ağırlık Ölçümleri

Ratların canlı ağırlık ölçümleri hassas terazi kullanılarak yapılmıştır. Çalışmanın başında ve sonunda yapılan ölçümler kaydedilmiştir.

3.2.2. Boy Uzunluğu ve Karın evresi

Ratların boy uzunluğu ve karın çevresi bütün gruplarda eę zamanlı olacak şekilde belirlenmiştir. Çalışmanın başında ve sonunda yapılan ölçümlerin sonucunda tüm gruplardaki ratların boy uzunluğu ve karın çevresi kayıt altına alınmıştır.

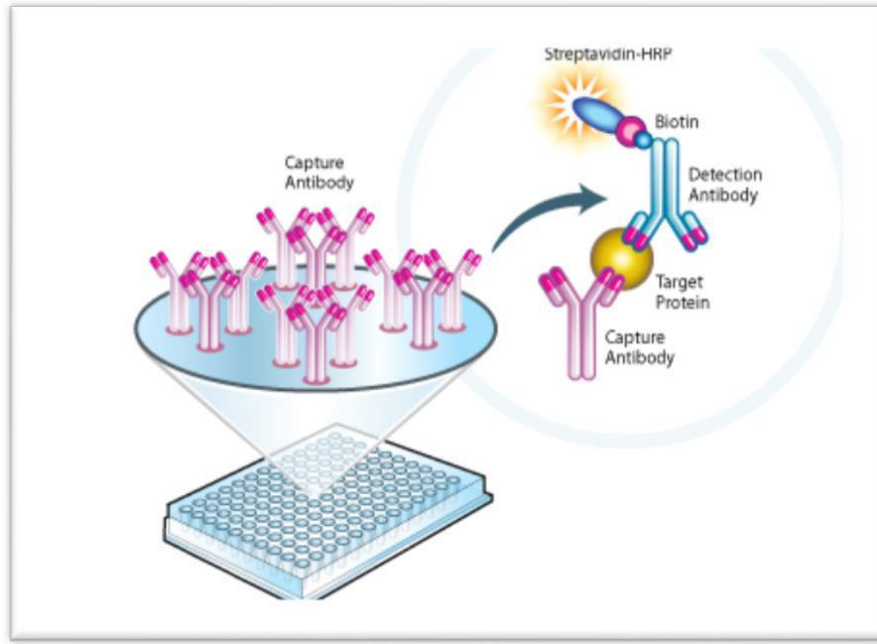
3.2.3. Rutin Biyokimyasal Analizler

Rutin biyokimyasal analizler Roche Cobas Integra 400 Plus Tam otomatik oto-analizörde ROCHE marka kitler ile yapılmıştır.

3.2.4. İrisin ve IGF-1' in ELISA Yöntemi ile Analizi

3.2.4.1. ELISA Yöntemi

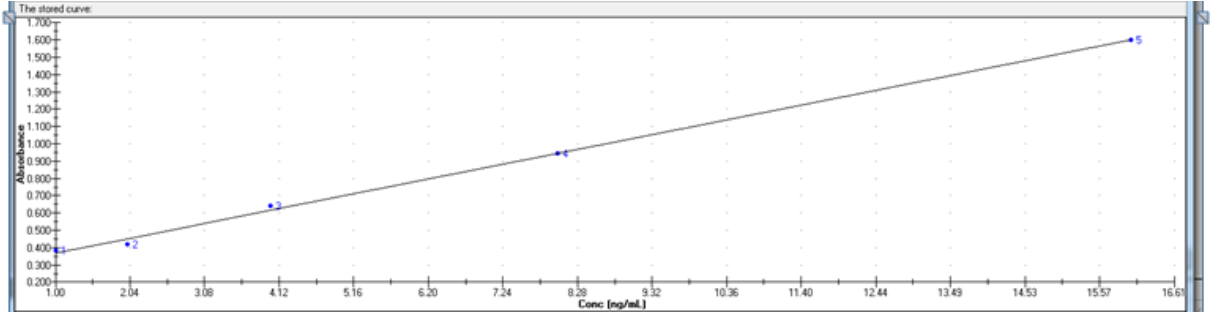
Biyolojik örneklerdeki hedef antijenin miktarının tayininde, özgün antikorlar kullanılabilir. Bu immünolojik yöntemlerden en çok kullanılanı ELISA' dır. ELISA yöntemi, nanogram düzeyinde protein varlığını ve miktarını hızlı bir şekilde tayin edebilmektedir. ELISA'da özgün antikorlar, pleyt olarak adlandırılan ve üzerinde kuyucuklar bulunan plastik bir taşıyıcı zemine bağlanır. Serum, plazma, hücre kültürü ya da doku homojenatı gibi analiz için hazırlanan örnekler kuyucuklara ilave edilir, eğer antijen varsa antikor tarafından tanınır ve antijen antikor kompleksi oluşur. Ardından kuyucuklar yıkanır ve bağlanmamış proteinler uzaklaştırılır. İkincil antikor, ortama eklenerek birinci antikordan farklı bir epitopa bağlanması sağlanır. İkincil antikora, bir enzim bağlanarak renksiz ya da floresan olmayan substrat, renkli ya da floresan hale dönüştürülür. Ortamdaki rengin ya da floresan maddenin yoğunluğu ölçülerek her örnekteki antijen miktarı saptanır. ELISA sonrasında pleyt okutulup, her kuyucuktaki bağlı antijen miktarı hesaplanır (Hames ve Hooper, 2005). Kuyucuklardaki antikora hedef proteinlerin bağlanması şekil 16' da gösterilmiştir.



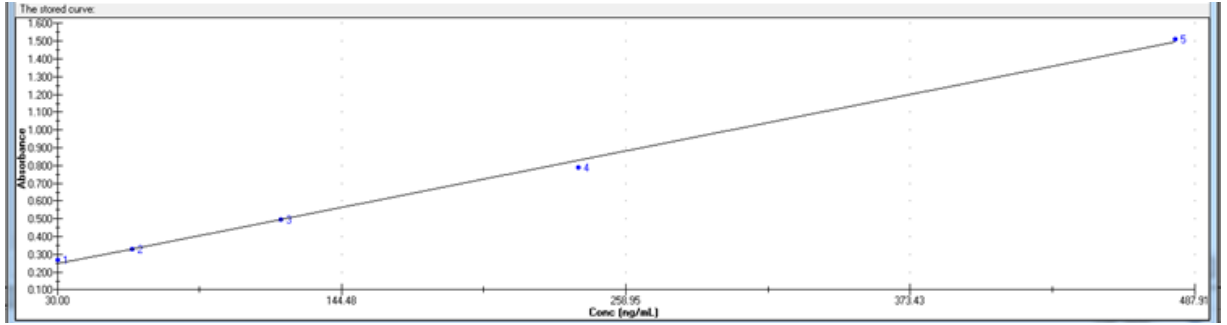
Şekil 16. ELISA yönteminde antijen/antikor reaksiyonu (İnci, 2020).

Serum örneklerinden irisin ölçümü Bioassay Technology Laboratory marka Rat Irisin ELISA ölçüm kiti ile yapılmıştır (Cat No: E6281Ra, Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China). Absorbans okuması Chromate 4300 marka elisa okuyucu cihazında yapılmıştır (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Örnekler 450 nm’ de ölçülmüştür. Sonuçlar ng/mL olarak verilmiştir. Veriler Lineer Regresyon kullanılarak hesaplanmıştır. İrisin kitinin R^2 grafiği Şekil 17’ de verilmiştir.

Serum örneklerinden IGF-1 ölçümü Bioassay Technology Laboratory marka Rat IGF-1 ELISA ölçüm kiti ile yapılmıştır (Cat No: E0709Ra, Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China). Absorbans okuması Chromate 4300 marka elisa okuyucu cihazında yapılmıştır (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Örnekler 450 nm’ de ölçülmüştür. Sonuçlar ng/mL olarak verilmiştir. Veriler Lineer Regresyon kullanılarak hesaplanmıştır. IGF-1 kitinin R^2 grafiği Şekil 18’ de verilmiştir.



Şekil 17. Çalışılan irisın kitinin R^2 grafiği (R^2 : 0,992).



Şekil 18. Çalışılan IGF-1 kitinin R^2 grafiği (R^2 : 0,997).

3.2.4.2. ELISA Yöntemi ile İrisin ve IGF-1 Analizi Prosedürü

Standart çözeltilerin hazırlanması Tablo 5 ve Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5. İrisin için standartların hazırlanması.

16 ng/ml	Standart 5	120 µl Orijinal standart + 120 µl Standart dilüent
8 ng/ml	Standart 4	120 µl Standart 5 + 120 µl Standart dilüent
4 ng/ml	Standart 3	120 µl Standart 4 + 120 µl Standart dilüent
2 ng/ml	Standart 2	120 µl Standart 3 + 120 µl Standart dilüent
1 ng/ml	Standart 1	120 µl Standart 2 + 120 µl Standart dilüent

Tablo 6. IGF-1 için standartların hazırlanması.

480 ng/ml	Standart 5	120 µl Orijinal standart + 120 µl Standart dilüent
240 ng/ml	Standart 4	120 µl Standart 5 + 120 µl Standart dilüent
120 ng/ml	Standart 3	120 µl Standart 4 + 120 µl Standart dilüent
60 ng/ml	Standart 2	120 µl Standart 3 + 120 µl Standart dilüent
30 ng/ml	Standart 1	120 µl Standart 2 + 120 µl Standart dilüent

3.2.4.3. ELISA Testi Prosedürünün Uygulanış Basamakları

1. Kör kuyucuğuna; 50 µl Substrat Çözeltisi A ve 50 µl Substrat Çözeltisi B koyuldu.
2. Standart kuyucuklarına; 50 µl standart ve 50 µl streptovidin- HRP pipetlendi.
3. Test kuyucuklarına; 40 µl örnek, 10 µl irisin antikoru/10 µl IGF-1 antikoru, 50 µl streptovidin- HRP ilave edildi.
4. Pipetleme işlemi sonrasında kuyucukların üstü membranla örtülüp, hafif çalkalamalı olacak şekilde 60 dakika 37°C’de inkübe edildi.
5. Bir saatin sonunda kuyucuklardaki sıvı dikkatli bir şekilde döküldü. 25 kez sulandırılmış yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkama yapıldı.
6. Yıkamayı takiben tüm kuyucuklara sırasıyla 50 µl Substrat Çözeltisi A ve 50 µl Substrat Çözeltisi B ilave edildi.
7. Işıktan koruyarak, hafif çalkalamalı olacak şekilde 10 dakika 37°C’de inkübe edildi.
8. İnkübasyonu takiben tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklendi. Mavi olan renk hızla sarıya döndü. 10 dakika içinde 450 nm’de okuma yapıldı.

İrisin analizine ait kit ve plate fotoğrafı Resim 4’ de; IGF-1 analizine ait kit ve plate fotoğrafı Resim 5’ de gösterilmiştir.



Resim 4. Çalışılan irisin elisa kiti ve elisa plate.



Resim 5. Çalışılan IGF-1 elisa kiti ve elisa plate.

3.2.5. İstatistiksel Analizler

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences 25.0) programı ile yapılmıştır. Gruplar arasındaki fark, tek yönlü varyans analizi olan One-Way ANOVA testi ile belirlenmiştir. P değerleri anlamlı olduğunda Duncan's Multiple Range Testi yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede $P \leq 0.05$ düzeyi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edilmiştir. Veriler ortalama değerler ve standart hata ($\bar{X} \pm S_x$) olarak verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Canlı Ağırlık Değişimleri

Gruplara ait ortalama canlı ağırlık değişimleri Tablo 7’ de verilmiştir. 4 haftalık çalışma sonucunda ortalama canlı ağırlıklarının tüm gruplarda arttığı gözlemlenmiş, gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplar arası canlı ağırlık değişimleri.

Gruplar	Canlı Ağırlık (g)			P Değeri
	ÇÖ ($\bar{X} \pm S_x$)	ÇS ($\bar{X} \pm S_x$)	Artış Miktarı	
G1	289,00±9,97	338,38±10,88	49,38	***
G2	314,25±10,68	346,25±11,70	32	***
G3	301,00±15,34	327,50±15,56	26,5	***
G4	295,00±8,72	322,63±9,44	27,63	***
G5	315,13±8,03	334,00±9,54	18,87	***
G6	316,25±9,13	332,50±10,45	16,25	***
P Değeri	-	-		

G1 (Kontrol 1): 24 saat boyunca yem ve suya *ad libitum* erişimi olan, egzersiz uygulanmayan kontrol grubu. **G2 (Kontrol 2):** 24 saat boyunca yem ve suya *ad libitum* erişimi olan, egzersiz uygulanan kontrol grubu. **G3:** 09:00–17:00 saatleri arasında yem ve suya erişimi olan, egzersiz uygulanmayan deney grubu (açlık ve susuzluk). **G4:** 09:00–17:00 saatleri arasında yem erişimi olan, suya gün boyu erişimi bulunan, egzersiz uygulanmayan deney grubu (açlık). **G5:** 09:00–17:00 arasında yem ve suya erişimi olan, egzersiz uygulanan deney grubu (açlık, susuzluk ve egzersiz). **G6:** 09:00–17:00 arasında yem erişimi olan, suya gün boyu erişimi bulunan, egzersiz uygulanan deney grubu (açlık ve egzersiz) **ÇÖ:** Çalışma Öncesi, **ÇS:** Çalışma Sonrası, -: Önemli Değil, ***: <0,001.

4.2. Boy Uzunluğu ve Karın Çevresi

Ratların boy uzunluğu ve karın çevresi bütün gruplarda eş zamanlı olacak şekilde ölçülmüştür. Tüm grupların boy uzunluğu, karın çevresi değişimleri Tablo 8, Tablo 9’ da verilmiştir.

Deney sonunda tüm grupların boy uzunluğunda anlamlı bir artış gözlemlenmiştir (p<0,05). Çalışma öncesi ve sonrası farkın da istatistiksel olarak önemli olduğu görülmüştür

($p<0,001$). Boy uzunluğu açısından en yüksek ortalama değeri çalışma sonrası G3 grubunda, en düşük ortalama değeri G4 grubunda görölmüştür.

Tablo 8. Gruplar arası boy uzunluğu değışimleri.

Gruplar	Boy Uzunluk (cm)		Artış Miktarı	P Değeri
	ÇÖ ($\bar{X} \pm S_x$)	ÇS ($\bar{X} \pm S_x$)		
G1	20,31 $\pm$ 0,37	23,75 $\pm$ 0,45 ^{a,b}	3,44	***
G2	19,88 $\pm$ 0,47	23,00 $\pm$ 0,27 ^{a,b,c}	3,12	***
G3	19,81 $\pm$ 0,48	24,00 $\pm$ 0,66 ^a	4,19	***
G4	19,94 $\pm$ 0,43	22,38 $\pm$ 0,18 ^c	2,44	***
G5	20,13 $\pm$ 0,26	22,63 $\pm$ 0,38 ^{b,c}	2,5	***
G6	20,13 $\pm$ 0,30	23,38 $\pm$ 0,18 ^{a,b,c}	3,25	***
P Değeri	-	*		

G1 (Kontrol 1): 24 saat boyunca yem ve suya *ad libitum* erişimi olan, egzersiz uygulanmayan kontrol grubu. **G2 (Kontrol 2):** 24 saat boyunca yem ve suya *ad libitum* erişimi olan, egzersiz uygulanan kontrol grubu. **G3:** 09:00–17:00 saatleri arasında yem ve suya erişimi olan, egzersiz uygulanmayan deney grubu (açlık ve susuzluk). **G4:** 09:00–17:00 saatleri arasında yem erişimi olan, suya gün boyu erişimi bulunan, egzersiz uygulanmayan deney grubu (açlık). **G5:** 09:00–17:00 arasında yem ve suya erişimi olan, egzersiz uygulanan deney grubu (açlık, susuzluk ve egzersiz). **G6:** 09:00–17:00 arasında yem erişimi olan, suya gün boyu erişimi bulunan, egzersiz uygulanan deney grubu (açlık ve egzersiz). ^{a, b, c:} Aynı sütun farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklar önemlidir ($P<0,05$). **ÇÖ:** Çalışma Öncesi, **ÇS:** Çalışma Sonrası, -: Önemli Değil, *: $P<0,05$, ***: $P<0,001$.

Tüm gruplardaki karın çevresi değışimlerinin, istatistiksel olarak anlamlı olduğu görölmüştür ($p<0,05$). G1, G2, G3 ve G4 gruplarındaki kendi arasında çalışma öncesi ve çalışma sonrası gözlemlenen farkın istatistiksel olarak önemli olduğu ($p<0,001$), G5 ve G6 gruplarında önemli olmadığı ($p>0,05$) görölmüştür. G6 grubunda karın çevresinde azalma gözlemlenirken G5 grubunda ölçümler arasında bir farklılık tespit edilmemiştir.

Tablo 9. Gruplar arası karın çevresi değişimleri.

Gruplar	Karın çevresi (cm)		Değişim Miktarı	P Değeri
	ÇÖ ($\bar{X} \pm S_x$)	ÇS ($\bar{X} \pm S_x$)		
G1	14,56±0,37 ^b	17,00±0,46 ^a	+2,44	***
G2	14,50±0,43 ^b	16,13±0,35 ^{a,b}	+1,63	***
G3	14,87±0,35 ^b	16,88±0,55 ^a	+2,01	***
G4	14,38±0,28 ^b	15,75±0,31 ^{a,b}	+1,37	***
G5	15,13±0,35 ^{a,b}	15,13±0,35 ^b	0	-
G6	16,00±0,34 ^a	15,25±0,37 ^b	-0,75	-
P Değeri	*	**		

G1 (Kontrol 1): 24 saat boyunca yem ve suya *ad libitum* erişimi olan, egzersiz uygulanmayan kontrol grubu. **G2 (Kontrol 2):** 24 saat boyunca yem ve suya *ad libitum* erişimi olan, egzersiz uygulanan kontrol grubu. **G3:** 09:00–17:00 saatleri arasında yem ve suya erişimi olan, egzersiz uygulanmayan deney grubu (açlık ve susuzluk). **G4:** 09:00–17:00 saatleri arasında yem erişimi olan, suya gün boyu erişimi bulunan, egzersiz uygulanmayan deney grubu (açlık). **G5:** 09:00–17:00 arasında yem ve suya erişimi olan, egzersiz uygulanan deney grubu (açlık, susuzluk ve egzersiz). **G6:** 09:00–17:00 arasında yem erişimi olan, suya gün boyu erişimi bulunan, egzersiz uygulanan deney grubu (açlık ve egzersiz). ^{a,b}: Aynı sütun farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklar önemlidir (P<0,05). **ÇÖ:** Çalışma Öncesi, **ÇS:** Çalışma Sonrası, -: Önemli Değil, *: P<0,05, **: P<0,01, ***: P<0,001.

4.3.Biyokimyasal Parametreler

Aralıklı açlık ve egzersiz uygulamalarının çeşitli biyokimyasal parametreler üzerindeki etkileri istatistiksel analizlerle değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 10’ da sunulmuştur. Glukoz düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür (p<0,05). En düşük glukoz düzeyi G2 grubunda, en yüksek glukoz düzeyi G6 grubunda gözlemlenmiştir. Üre azotu düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır (p<0,001). En düşük üre azotu değeri G5 grubunda, en yüksek üre azotu değeri G1 grubunda görülmüştür. Kreatinin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür (p<0,05). En düşük kreatinin düzeyi G6 grubunda, en yüksek kreatinin düzeyi G2 grubunda gözlemlenmiştir. AST düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır (p<0,05). En düşük AST düzeyi G6 grubunda, en yüksek AST düzeyi G3 grubunda görülmüştür. Gruplar arasında trigliserit düzeyleri bakımından anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). En düşük trigliserit düzeyi G6 grubunda, en yüksek trigliserit düzeyi G1 grubunda gözlemlenmiştir. HDL-C düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir (p<0,001). En yüksek HDL-C değeri G6 grubunda, en düşük HDL-C değeri G1 grubunda görülmüştür. Ürik asit, ALT, Total Kolesterol ve LDL düzeylerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 10. Aralıklı açlık ve egzersiz uygulamalarının bazı biyokimyasal parametrelere etkisi.

Parametreler ($\bar{X} \pm S_x$)	G1	G2	G3	G4	G5	G6	P Değeri
Glukoz (mg/dL)	170,50±15,99 ^a	123,00±4,35 ^b	142,50±7,18 ^{a,b}	167,87±9,08 ^a	170,63±15,07 ^a	174,13±12,21 ^a	*
Üre Azotu (mg/dL)	16,13±0,67 ^a	15,38±0,53 ^{a,b}	14,75±0,59 ^{a,b}	13,38±0,73 ^b	11,00±0,66 ^c	15,50±0,80 ^a	***
Kreatinin (mg/dL)	0,53±0,01 ^{a,b}	0,54±0,01 ^a	0,52±0,01 ^{a,b,c}	0,51±0,01 ^{a,b,c}	0,50±0,11 ^{b,c}	0,49±0,01 ^c	*
Ürik Asit (mg/dL)	2,44±0,57	2,74±0,13	2,73±0,16	2,55±0,16	2,66±0,13	2,61±0,15	-
AST (IU/L)	122,38±7,21 ^a	122,50±8,47 ^a	123,25±6,80 ^a	102,00±9,22 ^{a,b}	110,88±10,36 ^a	85,50±7,45 ^b	*
ALT (IU/L)	33,13±2,50	31,38±1,73	37,38±2,96	31,63±2,33	37,75±2,08	30,63±2,42	-
Total Kolesterol (mg/dL)	54,88±2,07	46,88±2,18	56,25±7,19	44,13±2,92	51,50±3,05	48,00±3,33	-
Trigliserit (mg/dL)	63,13±6,37 ^a	59,75±3,30 ^{a,b}	46,88±4,69 ^{b,c,d}	52,88±7,22 ^{a,b,c}	37,50±4,24 ^{c,d}	35,63±3,99 ^d	***
HDL-C (mg/dL)	33,13±1,68 ^d	35,25±1,28 ^{c,d}	37,75±1,57 ^{b,c,d}	41,38±2,01 ^{a,b,c}	43,13±2,87 ^{a,b}	45,25±2,86 ^a	***
LDL-C (mg/dL)	11,88±0,77	9,00±0,73	10,63±0,91	7,88±0,79	11,38±1,35	10,38±1,36	-

G1 (Kontrol 1): 24 saat boyunca yem ve suya *ad libitum* erişimi olan, egzersiz uygulanmayan kontrol grubu. **G2 (Kontrol 2):** 24 saat boyunca yem ve suya *ad libitum* erişimi olan, egzersiz uygulanan kontrol grubu. **G3:** 09:00–17:00 saatleri arasında yem ve suya erişimi olan, egzersiz uygulanmayan deney grubu (açlık ve susuzluk). **G4:** 09:00–17:00 saatleri arasında yem erişimi olan, suya gün boyu erişimi bulunan, egzersiz uygulanmayan deney grubu (açlık). **G5:** 09:00–17:00 arasında yem ve suya erişimi olan, egzersiz uygulanan deney grubu (açlık, susuzluk ve egzersiz). **G6:** 09:00–17:00 arasında yem erişimi olan, suya gün boyu erişimi bulunan, egzersiz uygulanan deney grubu (açlık ve egzersiz). ^{a, b, c, d}: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklar önemlidir (P<0,05). -: Önemli Değil, *: P<0,05, ***: P<0,001.

4.4. Serum İrisin ve IGF-1 Düzeyleri

Aralıklı açlık ve egzersiz uygulamalarının serum irisin ve IGF-1 düzeylerine etkisi Tablo 11’ de verilmiştir. Gruplar arası irisin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanırken ($P<0,001$). IGF-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($P>0,05$). Serum irisin düzeyleri incelendiğinde, en düşük ortalama değer G1 grubunda, en yüksek ortalama değer ise G6 grubunda olduğu görülmüştür.

Tablo 11. Aralıklı açlık ve egzersiz uygulamalarının serum irisin ve IGF-1 düzeylerine etkisi.

Gruplar	İrisin (ng/mL) ($\bar{X} \pm S_x$)	IGF-1 (ng/mL) ($\bar{X} \pm S_x$)
G1	22,25 $\pm$ 2,76 ^c	86,90 $\pm$ 24,55
G2	24,98 $\pm$ 2,85 ^{b,c}	154,68 $\pm$ 97,46
G3	38,89 $\pm$ 5,11 ^b	156,78 $\pm$ 117,03
G4	31,89 $\pm$ 3,97 ^{b,c}	69,88 $\pm$ 16,94
G5	39,66 $\pm$ 3,32 ^b	192,86 $\pm$ 140,34
G6	57,01 $\pm$ 8,77 ^a	80,25 $\pm$ 16,42
P Değeri	***	-

G1 (Kontrol 1): 24 saat boyunca yem ve suya *ad libitum* erişimi olan, egzersiz uygulanmayan kontrol grubu. **G2 (Kontrol 2):** 24 saat boyunca yem ve suya *ad libitum* erişimi olan, egzersiz uygulanan kontrol grubu. **G3:** 09:00–17:00 saatleri arasında yem ve suya erişimi olan, egzersiz uygulanmayan deney grubu (açlık ve susuzluk). **G4:** 09:00–17:00 saatleri arasında yem erişimi olan, suya gün boyu erişimi bulunan, egzersiz uygulanmayan deney grubu (açlık). **G5:** 09:00–17:00 arasında yem ve suya erişimi olan, egzersiz uygulanan deney grubu (açlık, susuzluk ve egzersiz). **G6:** 09:00–17:00 arasında yem erişimi olan, suya gün boyu erişimi bulunan, egzersiz uygulanan deney grubu (açlık ve egzersiz). ^{a, b, c}: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklar önemlidir ($P<0,05$). -: Önemli Değil, ***: $P<0,001$.

5. TARTIŞMA

Aralıklı açlık, insanlık tarihi boyunca çevresel koşullara bağlı olarak gelişmiş bir beslenme davranışdır. Avcı-toplayıcı toplumlarda insanlar gıdaya olan erişim zorluğundan dolayı yaşamlarını dönemsel açlık ve beslenme döngüleriyle sürdürmüşlerdir. Bu durum metabolizmanın kıtlık dönemlerine uyum sağlayacak şekilde evrimleşmesine yol açmıştır. Modern çağa gelindiğinde gıdaya erişimin kolaylaşması sedanter yaşam tarzının benimsenmesine neden olmuştur (Mattson ve diğerleri, 2018). Yirmibirinci yüzyılda bu yaşam tarzının, enerji dengesizliklerine ve obezite, tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklara yol açması nedeniyle aralıklı açlık kavramı bilim insanlarının ilgisini çekmeye başlamıştır. Aralıklı açlıkla ilgili hayvan modelleri ile yapılan ve insan temelli araştırmalar hız kazanmıştır. Bu çalışmalarla aralıklı açlığın metabolik sağlığı destekleyici, yaşlanma sürecini yavaşlatıcı ve çeşitli hastalık risklerini azaltıcı etkileri ortaya konmaya başlamıştır (Anton ve diğerleri, 2018; de Cabo ve Mattson, 2019). Bu etkilerin mekanizmaları ve uzun vadeli sonuçları halen araştırılmaktadır.

Aralıklı açlık, beslenmenin belirli zaman dilimleriyle sınırlandırıldığı ve enerji alımının periyodik olarak kısıtlandığı bir beslenme stratejisidir. Aralıklı açlık, kalori kısıtlaması olmaksızın, günün belirli saatlerinde veya haftanın belirli günlerinde açlık periyotları uygulanarak gerçekleştirilir (de Cabo ve Mattson, 2019). Egzersiz kas temelli fizyolojik bir stres faktörü olup, enerji kullanımını artırarak hücrel adaptasyonu tetikler. Aralıklı açlık ve egzersiz uygulamaları benzer hücrel yolları aktive ederek enerji metabolizmasını ve hormon salınımını düzenleyen ortak biyokimyasal yollar üzerinden etki gösterir (Anton ve diğerleri, 2018; de Cabo ve Mattson, 2019; Longo ve Mattson, 2014).

Yapılan çalışmalar, aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulanmasının daha belirgin fizyolojik ve biyokimyasal yanıtlar oluşturduğunu göstermektedir (Anton ve diğerleri, 2018; Lin ve diğerleri, 2024). Aralıklı açlık, metabolik stres toleransını artırarak mitokondriyal biyogenez, otofaji, insülin hassasiyeti ve antiinflamatuvar yanıtlar gibi süreçleri tetiklerken; egzersiz de özellikle iskelet kası aracılığıyla benzer yolları aktive eder (Anton ve diğerleri, 2018). Bu sinerjistik etkinin oluşmasını sağlayan bileşenlerden biri, iskelet kası kökenli bir miyokin olan irisin hormonudur (Kartınah ve diğerleri, 2018).

Bu çalışmada, aralıklı açlık, susuzluk ve egzersizin bazı antropometrik ölçümler, serum irisin ve IGF-1 düzeyleri, bazı biyokimyasal parametreler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

İrisin, egzersizle indüklenen PGC1- α aktivasyonu ile FNDC5 proteininin parçalanması sonucu dolaşıma salınmaktadır. Bu durum, beyaz yağ dokusunda termojenik gen ekspresyonlarını uyararak beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü (browning) tetiklemektedir (Boström ve diğerleri, 2012). Bu dönüşüm, enerji harcamasını artırarak obezite ve insülin direnci gibi metabolik bozuklukların önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Huh ve diğerleri, 2015). Egzersiz irisin düzeylerini artırırken, aralıklı açlık da bu etkiyi güçlendirerek mitokondriyal işlevleri desteklemektedir (Lin ve diğerleri, 2024). Çalışmamızda irisin düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0,001$). Bulgularımız hem aralıklı açlığın hem de egzersizin irisin düzeylerini artırdığını göstermiştir. En yüksek düzey bu iki uygulamanın birlikte gerçekleştirildiği G6 grubunda, en düşük düzey kontrol grubu olan G1 grubunda gözlenmiştir. İrisin düzeyi, yalnızca egzersiz uygulanan G2 kontrol grubunda G1'e göre bir miktar yüksek bulunmuştur. G3, G4 ve G5 gruplarında ise hem G1'e hem de G2'ye kıyasla artış görülmüştür. Serum irisin düzeyinin hem aralıklı açlık hem de egzersizle uyarılabildiği, en yüksek irisin düzeyinin bu iki uygulamanın sinerjisiyle elde edildiği görülmüştür. Yapılan birçok araştırmada da aralıklı açlık ve egzersiz uygulamalarının irisin düzeyini artırdığı rapor edilmiştir (Günbatır ve Bulduk, 2023; Huh ve diğerleri, 2013; Kartınah ve diğerleri, 2018; Timmons ve diğerleri, 2012). Günbatır ve Bulduk (2023), yüksek yağlı diyetle beslenen ratlara aralıklı açlık uygulamasının irisin düzeyini artırdığını rapor etmişlerdir (Günbatır ve Bulduk, 2023). Benzer şekilde, Lin ve diğerleri (2024) diyabetik ratlarda egzersizin, irisin düzeylerini artırırken iskelet kasındaki mitokondriyal stresi ve inflamasyonu azalttığını göstermişler. İrisin düzeyi artışının ve AMPK aktivasyonunun glukoz ve lipid metabolizması üzerine olumlu katkı sağladığını bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda egzersizin türü ve şiddetinin de irisin düzeyini etkilediğinden bahsedilmiştir. Kartınah ve diğerleri (2018), obez rat modeliyle yaptıkları çalışmada yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin (HIIT), orta yoğunluklu sürekli egzersize (CMIT) kıyasla yağ dokusunda daha fazla irisin artışı sağladığını bildirmişlerdir. Ancak aynı çalışmada, iskelet kası ve serum irisin düzeylerinde egzersiz türüne bağlı bir fark oluşmadığı görülmüştür. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar da benzer eğilimler ortaya koymuştur. Huh ve diğerleri (2015) hem sağlıklı bireylerde hem de metabolik sendromlu kişilerde HIIT, CMIT ve direnç egzersizi uygulamaları sonrasında irisin düzeylerinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Tang ve diğerleri (2019) Çin

popölasyonunda yaptıkları kesitsel çalışmada, serum irisin dölzeyinin, bel çevresi, insölün direnci (HOMA-IR), kreatinin ve açlık insölüni gibi parametrelerle zıt, HDL ve insölün duyarlılığı gibi metabolik gölstergelerle ise paralel ilişki gölsterdiğini, bu dedenle irisinin metabolik sağlığın dölzenlenmesinde rol oynayan önemi bir biyobelirteç olduğunu ifade etmişlerdir. alışmalarında elde ettikleri veriler ışığında dölşük irisin dölzeylerinin obezite ile ilişkili metabolik hastalıklarla bağlantılı olabileceğini vurgulamışlardır (Tang ve diğerleri, 2019). Literatölürde egzersizin irisin dölzeyleri üzerindeki etkisi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. İrisin dölzeylerinin, kısa süreli egzersiz sonrası geçici olarak artığını, uzun süreli egzersiz sonrası ise azaldığını bildiren çok sayıda çalışma bulunmamaktadır (Arıkan ve diğerleri, 2018; Benedini ve diğerleri, 2017; Ellefsen ve diğerleri, 2014; Hecksteden ve diğerleri, 2013; Kurdiova ve diğerleri, 2014). Bazı çalışmalarda ise uzun süreli egzersizin irisin dölzeylerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir (Hecksteden ve diğerleri, 2013; Kurdiova ve diğerleri, 2014). Jozkow ve diğerleri (2019), maraton koşusu gibi uzun süreli dayanıklılık sporları yapan bireylerde irisin dölzeylerinin azaldığını raporlamışlardır. Bu çelişkili sonuçların, egzersizin tipi, süresi, şiddeti, uygulandığı bireylerin metabolik durumu ve ölçüm yöntemlerinin farklılıkları nedeniyle ortaya çıktığı dölşünölmektedir. Tüm bu bulgular, özellikle aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulanmasıyla gözlemlenen irisin artışının literatölürle desteklenen bir sonuç olduğunu ortaya koymaktadır. Gözlemlenen bu irisin artışı; inflamasyonun baskılanması, mitokondriyal fonksiyonun desteklenmesi ve insölün hassasiyetinin artırılması gibi faydalı metabolik adaptasyonlara katkı sağlamaktadır (Lin ve diğerleri, 2024; Tang ve diğerleri, 2019).

IGF-1, büyüme hormonu etkisiyle kas protein sentezi, kas hipertrofisi ve rejenerasyonunu destekleyerek metabolik dengeyi sağlayan bir hormondur. Kas dokusunda IGF-1 üretimini egzersizle uyarılır. Aralıklı açlığın IGF-1 üzerine etkisi baskılayıcı, uyarıcı ya da nötr olabilir. Bu etki; uygulama süresine ve besin alımı zamanlamasına bağlı olarak değişebilir. Yapılan çalışmalarda aralıklı açlık ve egzersiz birlikte uygulandığında, dokuya özđü farklı yanıtlar oluştuğu görölmüştür (Li ve diğerleri, 2022; Longo ve Mattson, 2014; Rahbar ve diğerleri, 2019). Çalışmamızda, aralıklı açlık, egzersiz ve susuzluk uygulamalarının farklı kombine formlarının serum IGF-1 dölzeyleri üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görölmüştür. Bununla birlikte, IGF-1 dölzeyinin en yüksek olduğu grubun G5 grubu, en dölşük olduğu grubun G4 grubu olduğu görölmüştür. Bu veri, istatistiksel anlamlılık dölzeyine ulaşmasa da fizyolojik bir eğilimi yansıtması açısından önemlidir. Kısa süreli açlığın IGF-1 ekseninde her zaman belirgin değişim yaratmasa da egzersizle birleştirildiğinde görölen IGF-1' in değişimi,

GH salınımı ve kas dokusu adaptasyonlarıyla açıklanabilir (Li ve diğerleri, 2022). Aralıklı açlık uygulamasının IGF-1 üzerinde belirgin bir değişiklik oluşturmaması literatürdeki bazı çalışmalarla uyumludur (Gulick ve diğerleri, 2021; Hollstein ve diğerleri, 2022). Örneğin, Hollstein ve diğerleri (2022), insanlarda 24 saatlik açlık uygulamasının ardından yeniden beslenme süreci içeren bir çalışma yürütmüşlerdir. Açlık süresince GH düzeyleri artarken IGF-1 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgu, IGF-1'in GH'ye göre daha yavaş yanıt verdiğini ve homeostatik mekanizmalarla daha iyi bir şekilde regüle edildiğini göstermektedir (Hollstein ve diğerleri, 2022). Diğer yandan, Ramazan orucu gibi hem besin hem de sıvı alımının kısıtlandığı uygulamalarda IGF-1 düzeylerinde anlamlı azalma rapor edilmiştir (Rahbar ve diğerleri, 2019). Çalışmamızda, egzersiz yapan gruplar da dahil olmak üzere anlamlı farklılık izlenmemesi, uygulama süresinin veya vücuttaki homeostatik uyum mekanizmalarının bu etkiyi değiştirebileceğini düşündürmektedir. Egzersizin IGF-1 üzerindeki etkisi egzersizin tipi, süresi ve yoğunluğuna bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Özellikle direnç egzersizleri uygulanan çalışmalarda IGF-1 sinyalizasyonunda artış olduğu bildirilmiştir (Gulick ve diğerleri, 2021; Li ve diğerleri, 2022). Çalışmamızda yararlandığımız egzersiz protokolü ve uygulama süresinin, bu tür bir hormonal yanıtın ortaya çıkmasında yetersiz kalmış olabileceği düşünülmektedir. Bu veriler, IGF-1'in kısa süreli müdahalelerden etkilenmeyen, metabolik yanıtı dirençli bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir.

Deneyisel hayvan çalışmalarıyla aralıklı açlık ve egzersiz uygulamalarının karın çevresinde azalma, canlı ağırlık artışında sınırlama ve boy uzunluğunda dengeleyici bir etki gösterdiği görülmüştür (Goodrick ve diğerleri, 1990; da Costa Oliveira ve diğerleri, 2023). Bu sonuçlar, aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulanmasının sağlıklı beden kompozisyonunu desteklediğini göstermektedir. Çalışmamızda, aralıklı açlık ve egzersizin rat modellerinde ayrı ayrı ve birlikte uygulanmasının etkileri, canlı ağırlık değişimleri, karın çevresi ve boy uzunluğu gibi fiziksel parametreler açısından değerlendirilmiştir. Tüm gruplarda anlamlı canlı ağırlık artışı gözlenmiştir ($p < 0.001$). Gruplar arası kıyaslamalarda, aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulandığı G5 ve G6 grubunda bu artışın en düşük düzeyde gerçekleştiği belirlenmiştir. En yüksek ağırlık artışı G1 (kontrol) grubunda görülmüştür. *Ad libitum* beslenen ve egzersiz uygulanmayan hayvanlarda kilo artışının daha belirgin olduğu görülmüştür. Bu durum, aralıklı açlık ve egzersiz birlikte uygulanmasının kilo kazanımını baskılayabileceğini göstermektedir. Elde ettiğimiz veriler, literatürde yer alan aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonunun sinerjik etkiler oluşturduğunu gösteren çalışmalarla (Goodrick ve diğerleri, 1990; Günbatar ve Bulduk, 2023; da Costa Oliveira ve diğerleri, 2023) uyumludur. da Costa Oliveira ve diğerleri (2023),

yüksek yağlı diyetle beslenen farelere uygulanan aralıklı açlık ve egzersizin hipotalamik inflamasyonu ve canlı vücut ağırlığı artış hızını azalttığını bildirmişlerdir. Goodrick ve diğerleri (1990), gün aşırı açlık uygulamasının C57BL/6J farelerinde vücut ağırlığını azaltırken yaşam süresini uzattığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Kotarsky ve diğerleri (2021), fazla kilolu bireylerle gerçekleştirdikleri çalışmada zaman kısıtlı beslenme modeli/egzersiz kombinasyonunun yağ kütlesini azalttığını, yağsız vücut kütlesini koruduğunu ve toplam vücut ağırlığını azalttığını göstermişlerdir. Keenan ve diğerleri (2022a) tarafından yapılan başka bir araştırmada ise 5:2 diyet modeliyle birlikte uygulanan direnç egzersizlerinin canlı ağırlığı azalttığını ve kas performansını iyileştirdiğini raporlamışlardır. Çalışmamızda sadece aralıklı açlık uygulanan gruplarda (G3 ve G4) bile canlı ağırlıkta anlamlı bir artış varken bu artışın G1 ve G2 kontrol gruplarına kıyasla daha sınırlı olduğu görülmüştür. Bu durum, aralıklı açlığın tek başına kilo kontrolünde etkili olabileceğini göstermektedir (Lopez-Bueno ve diğerleri, 2015; Nachvak ve diğerleri, 2019). Kul ve diğerlerinin (2014) gerçekleştirdiği, ramazan orucu gibi dini temelli aralıklı açlık uygulamalarını inceleyen meta-analizde, aralıklı açlık yapan erkeklerde vücut ağırlığında anlamlı bir azalma gözlemlendiği, kadınlarda ise bu etkinin daha sınırlı olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar, canlı ağırlıktaki değişimlerin cinsiyet ve hormonal durumlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, çalışmamızda yalnızca erkek rat kullanılmış olması, cinsiyete bağlı etkilerin incelenmesini kısıtlamıştır.

Çalışmamızda boy uzunluğu açısından tüm gruplarda anlamlı artışlar kaydedilmiştir ($p<0,001$). En fazla boy uzunluğu artışı, açlık ve susuzluğun birlikte uygulandığı G3 grubunda görülürken en az boy uzunluğu artışı yalnızca açlık uygulanan G4 grubunda görülmüştür. Bu durum, kısa süreli müdahalelerin büyüme üzerindeki etkilerinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Sakamoto ve Grunewald (1987), ratlarda egzersiz ve aralıklı açlığı tek başına ya da kombine şekilde uygulayarak, büyüme parametrelerine etkilerini araştırmışlardır. 8 hafta süren çalışmada, aralıklı açlık uygulanan grupta büyüme hızı belirgin şekilde azalırken egzersiz ve aralıklı açlığın birlikte uygulandığı grupta büyüme hızında artış görülmüştür. Bu çalışmada egzersizin aralıklı açlıkla kombine edilmesinin büyüme hızı açısından faydalı olduğu görülmüştür. Bouhrel ve diğerleri (2008), erkek bireylerde Ramazan orucuyla birlikte yapılan submaksimal egzersizin vücut kompozisyonuna etkisini incelemişler, düzenli fiziksel aktivitenin açlığa rağmen büyümeyi desteklediğini belirtmişlerdir.

Karın çevresi, metabolik sendrom, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık riskinin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Headland ve diğerleri, 2019). Çalışmamızda, karın çevresi ölçümlerinde anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0.05$). Başlangıçta karın

çevresi, açlık ve egzersizin birlikte uygulandığı G6 grubunda en fazla, deney sonunda bu değerde belirgin bir azalma gözlenmiştir. G5 grubunda da benzer bir eğilim vardır. Bu bulgu, özellikle egzersiz ile desteklenen aralıklı açlık uygulamalarının abdominal yağlanmayı azaltma potansiyeline sahip olduğunu gösteren çalışmalarla (Kotarsky ve diğerleri, 2021; da Costa Oliveira ve diğerleri, 2023) uyumludur. da Costa Oliveira ve diğerlerinin (2023) yaptığı çalışmada, aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulanmasının yağ dokusu artışını engellediği bildirilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalar da bu sonuçları destekler niteliktedir. Kotarsky ve diğerleri (2021) zaman kısıtlamalı beslenme ve egzersiz kombinasyonunun vücut yağ kütlesinde, boyun ve bel çevresinde azalma olduğunu raporlamışlardır.

Aralıklı açlık ve egzersiz uygulamalarının, kan glukozu, lipid profili ve karaciğer enzimleri gibi biyokimyasal parametreler üzerinde de düzenleyici rol oynadığı bilinmektedir. Egzersiz, glukoz taşıyıcılarının (GLUT4) transportunu uyararak kas hücrelerine glukoz girişini kolaylaştırırken aralıklı açlık, karaciğerdeki glikojen depoları tükendikten sonra glukoneogenezi uyararak kan glukoz düzeylerinin korunmasını sağlar (Anson ve diğerleri, 2003; Anton ve diğerleri, 2018; Longo ve Mattson, 2014). Yapılan çalışmalar, bu iki müdahalenin insülin duyarlılığını artırarak hiperglisemiye baskılayabildiğini göstermektedir (Golbidi ve diğerleri, 2017; Longo ve Mattson, 2014). Bu tez çalışmasında, aralıklı açlık, egzersiz ve su kısıtlamasının serum biyokimyasal parametreler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bulgularımız, glukoz ve lipid metabolizmasındaki olumlu değişikliklere işaret etsede bu etkilerin bazı çalışmalarda gözlenmediği ya da sınırlı kaldığı görülmüştür (Ezpeleta ve diğerleri, 2023; Headland ve diğerleri, 2019; Kul ve diğerleri, 2014). Glukoz düzeyleri açısından gruplar arası anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0,05$). En düşük serum glukoz düzeyinin egzersiz kontrol grubunda (G2) olduğu görülmüştür. Bu durum, egzersizin tek başına insülin duyarlılığını artırarak glukoz homeostazı üzerindeki olumlu etki yaptığını göstermektedir. G4, G5, G6 deney gruplarında glukoz düzeylerinin benzer olduğu görülmüştür. Bu sonuçların, literatürdeki bazı bulgularla kısmen örtüştüğü bazılarıyla ise çeliştiği fark edilmiştir. Anson ve diğerleri (2003) C57BL6 farelerinde, aralıklı açlık uygulamasının glukoz ve insülin düzeylerini düşürdüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise benzer bir etkinin yalnızca egzersizle sağlandığı, aralıklı açlık uygulanan gruplarda glukoz düzeylerinde anlamlı azalma olmadığı görülmüştür. Lin ve diğerleri (2024), diyabetik ratlarda düzenli egzersizin irisin/AMPK yolunu aktive ederek insülin direncini azalttığını ve glukoz düzeylerini iyileştirdiğini göstermişlerdir. Headland ve diğerleri (2019), 12 ay süren 5:2 ve haftalık dönüşümlü aralıklı enerji kısıtlaması uyguladıkları protokolde, açlık glukozunda anlamlı bir

değişiklik gözlemediklerini rapor etmişlerdir. Aynı şekilde, Keenan ve diğerleri (2022a) aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonunun değerlendirildiği çalışmalarında, glukoz metabolizmasıyla ilgili belirteçlerde anlamlı bir iyileşme olmadığını görmüşlerdir. Bulgularımız, aralıklı açlığın tek başına uygulandığında glukoz regülasyonunda etkili olmayabileceğini, buna karşılık egzersizin glukoz düzeyleri üzerinde anlamlı ve tutarlı bir iyileştirici etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum, aralıklı açlık protokollerinin glukoz metabolizmasını etkileme potansiyelinin uygulama şekli, süresi ve bireysel metabolik yanıtlarla yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Üre azotu, protein metabolizmasının bir son ürünü olup karaciğerde üretilerek böbrekler aracılığıyla atılır. Bu nedenle, üre azotu düzeyleri hem protein yıkımını hem de renal fonksiyonları değerlendirmede önemli bir biyokimyasal belirteçtir (Lin, 2023; Yano ve diğerleri, 2022). Bu çalışmada, üre azotu düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,001$). En düşük üre azotu değeri, açlık, egzersiz ve susuzluğun birlikte uygulandığı G5 grubunda saptanmıştır. Bu durum, protein katabolizmasının azaldığını, protein metabolizmasının daha verimli çalıştığını ve renal fonksiyonun korunduğunu düşündürmektedir. Benzer şekilde, İbrahim ve arkadaşları (2009), insanlarda Ramazan orucunun serum üre azotu düzeylerini düşürdüğünü bildirmişlerdir. Bununla birlikte ratlara farklı aralıklı açlık modellerinin uygulandığı bir çalışmada kan üre azotunun anlamlı bir değişikliğe uğramadığı bildirilmiştir (Arzık, 2022).

Serum kreatinin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir ($p<0,05$). En düşük kreatinin düzeyi, suya gün boyu erişimi olan, açlık ve egzersiz uygulanan G6 grubunda görülmüştür. En yüksek kreatinin düzeyi ise G2 grubunda ölçülmüştür. Bu durum, aralıklı açlık ve egzersizin serum kreatinin düzeylerini sınırlı ölçüde azaltabileceğini ayrıca serum kreatinin düzeyindeki değişimin su alım durumuna bağlı olarak farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. Özellikle Ramazan orucu gibi doğal aralıklı açlık modellerinde, susuzluk süresinin uzamasının böbrek fonksiyonlarını etkileyebileceği bildirilmiştir. Çelik (2015) tarafından yapılan çalışmada, Ramazan ayında uygulanan açlık ve susuzluk modelinde genel sıvı dengesinin korunabildiği ancak uzamış susuzluk süresiyle birlikte kreatinin düzeylerinde hafif artışlar görüldüğünü belirtilmiştir. Söz konusu çalışmada, susuzluk süresi boyunca fiziksel aktivite yapılması halinde, renal yükün artabileceği ve bu durumun kreatinin gibi metabolik atık ürünlerin kanda birikmesine yol açabileceği ifade edilmiştir. Çalışmamızda, özellikle G5 grubunda (aralıklı açlık + susuzluk + egzersiz) serum kreatinin düzeylerinin G6 grubuna göre daha yüksek G1 ve G2 kontrol gruplarına göre daha

düşük seyretmesi dikkat çekmektedir. Bununla birlikte, G2 grubunda egzersize rağmen kreatinin düzeylerinin daha yüksek olması, bu grupta hidrasyonun sağlandığını ve enerji alımının yüksekliği nedeniyle metabolik yükün daha fazla olabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan G5 grubunda uygulanan aralıklı açlığın, kas yıkımını sınırlandırarak veya metabolik yükü azaltarak kreatinin düzeyinin G2' ye göre daha düşük kalmasına katkı sağlamış olabileceği düşünülmektedir. Buna karşın, G6 grubunda suya tam erişim sağlanmasıyla birlikte hem egzersiz hem de aralıklı açlık uygulanmasına rağmen kreatinin düzeylerinin daha düşük olması, hidrasyonun kreatinin metabolizması üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, özellikle egzersiz gibi kas aktivitesinin yoğun olduğu durumlarda hidrasyonun böbrek fonksiyonlarını desteklediğini ve serum kreatinin düzeyini dengeleyebildiğini belirten literatürle uyumludur (Chapman ve diğerleri, 2024; Juett ve diğerleri, 2021). Kreatinin düzeylerinin yalnızca açlık ya da egzersizle değil, bu müdahalelerin sıvı alımıyla birlikte düzenlenmesi halinde daha sağlıklı aralıklarda tutulabildiğini ortaya koymaktadır. Aralıklı açlık protokollerinde su alımının kısıtlandığı modellerin dikkatli şekilde uygulanması, uzun süreli uygulamalarda önem arz etmektedir.

Serum ürik asit düzeyleri, genellikle pürin metabolizması sonucu oluşan ve açlık, dehidratasyon, fiziksel stres veya kas yıkımı gibi durumlarda yükselme eğilimi gösteren bir biyokimyasal parametredir. Bu çalışmada, ürik asit düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ortalama serum ürik asit düzeyleri tüm gruplarda benzer olup referans aralıklar içerisinde kaldığı görülmüştür. En düşük düzey G1 grubunda, en yüksek düzey ise G2 grubunda gözlenmiştir. Bu çalışmada uygulanan açlık ve egzersiz protokollerinin, ürik asit metabolizmasında anlamlı bir bozulmaya yol açmadığı görülmüştür. Bu durum, uygulamaların organizma tarafından fizyolojik olarak tolere edilebilir düzeyde olduğunu göstermektedir. Mevcut literatürde, ürik asit düzeylerine ilişkin veriler genellikle dolaylı biçimde değerlendirilmiştir. Özellikle Ramazan orucu çalışmalarında, açlık ve susuzluk kombinasyonunun ürik asit metabolizması üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çelik (2015), Ramazan ayında uygulanan aralıklı açlığın süresine ve sıvı alımına bağlı olarak ürik asit düzeylerinde geçici artışlar olduğunu ancak bu değişimlerin çoğunlukla klinik anlam taşımadığını belirtmiştir. Çalışmada, dehidratasyonun şiddeti arttıkça ürik asit atılımının azaldığı ve bu nedenle kandaki düzeylerin yükseldiğini ifade edilmiştir. Çalışmamızda ise susuzluk uygulanan gruplarda (G3 ve G5) bile ürik asit düzeylerinin belirgin şekilde artmamış olması, açlık ve egzersiz süresinin vücut homeostazını bozmayacak biçimde planlandığını göstermektedir. Bu yaşam tarzı müdahalelerinin renal pürin atılımı üzerinde olumsuz bir etki

oluşturmadığını ve uygulamaların güvenli fizyolojik sınırlar içinde kaldığını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, daha uzun süreli ve farklı şiddetlerde egzersiz içeren protokollerde ürik asit düzeylerinin yakından izlenmesi önerilmektedir.

AST ve ALT parametreleri karaciğer fonksiyonunun temel göstergelerinden olup, özellikle hepatosit hasarını ve hepatik stres yanıtını yansıtmaktadır. Serum AST ve ALT düzeylerine ilişkin bulgularımız incelendiğinde, gruplar arasında AST düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanırken ($p<0,05$), ALT düzeyleri açısından fark görülmemiştir ($p>0,05$). En düşük AST değeri, aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulandığı G6 grubunda görülmüş olup, bu düzeyin G1 ve G2 kontrol gruplarından anlamlı şekilde farklı olduğu anlaşılmıştır. AST düzeylerindeki düşüş, aralıklı açlık ve egzersiz protokolünün hepatik enzim aktivitesi üzerinde koruyucu veya düzenleyici bir etki oluşturduğunu göstermektedir. Ezpeleta ve diğerlerinin (2023) çalışmasında NAFLD hastası bireylerde, ADF ve egzersizin birlikte uygulanmasının, ALT düzeylerinde anlamlı bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Bu durum aralıklı açlık ile egzersizin birlikte uygulanmasının karaciğer fonksiyonları üzerinde olumlu ve sinerjik bir etki yaptığını göstermiştir. Çalışmamızda ise ALT düzeylerinde anlamlı farklılıklar görülmemekle birlikte G6 grubunda görülen düşük ortalama değer, benzer bir sonucu destekler niteliktedir. Bununla birlikte, Ezpeleta ve diğerlerinin (2023) çalışmasında ise AST düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışmamız, egzersizin ve aralıklı açlığın karaciğer mitokondriyal fonksiyonlarını desteklemiş olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında Rahbar ve diğerleri (2019) sağlıklı erkek bireylerle yaptığı çalışmada, Ramazan orucu sonrasında ALT ve AST düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, total kolesterol düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken ($p>0,05$). Trigliserit düzeyleri açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,001$). En düşük trigliserit düzeyleri, aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulandığı G5 grubunda ve G6 grubunda görülürken, en yüksek trigliserit düzeyi G1 kontrol grubunda görülmüştür. Elde ettiğimiz bu veriler, Bhutani ve diğerlerinin (2013) yaptığı çalışmayla büyük ölçüde örtüşmektedir. Söz konusu çalışmada, obez bireylerde 12 hafta boyunca uygulanan ADF ve dayanıklılık egzersizi kombinasyonunun trigliserit düzeylerini düşürdüğü, bunun yanında yalnızca ADF ya da egzersiz uygulanan gruplarda belirgin bir azalma gözlenmediği bildirilmiştir. Benzer şekilde, Headland ve diğerlerinin (2019) yaptığı uzun dönemli çalışmada 5:2 aralıklı enerji kısıtlaması ve sürekli enerji kısıtlaması (CER) protokolleri arasında karşılaştırma yapılmış ve 12 ay sonunda trigliserit düzeylerinde %13'lük bir azalma saptanırken total kolesterol düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bildirilmemiştir. Bu

sonuç çalışmamızın total kolesterol ve trigliserit düzeyleri açısından da literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir. Ayrıca, Keenan ve diğerleri (2022b), hem CER hem de aralıklı açlık ve direnç egzersizi protokolleriyle trigliserit düzeylerinde düşüş eğilimi, total kolesterolde ise yaklaşık %7,8'lik bir azalma gözlemişlerdir. Kul ve diğerleri (2014) tarafından yapılan meta-analizde, Ramazan orucu sonrasında erkeklerde trigliserit düzeylerinde hafif bir azalma gözlenirken total kolesterol düzeylerinde anlamlı bir değişiklik rapor edilmemiştir. Kadınlarda ise trigliserit ve total kolesterol düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yine trigliserit düzeylerinin ise kısa süreli yaşam tarzı değişikliklerine daha hızlı yanıt verebildiği bildirilmiştir (Khan ve diğerleri, 2021; Pancholia ve diğerleri, 2024). Çalışmamızda, LDL-C düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamışken ($p>0,05$), HDL-C düzeylerinde anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). En yüksek HDL-C düzeyi, aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulandığı G6 grubunda; en düşük düzey ise G1 kontrol grubunda saptanmıştır. Bu bulgu, özellikle egzersiz ile desteklenen aralıklı açlık protokollerinin HDL-C üzerinde olumlu etkiler oluşturduğunu göstermektedir. HDL-C, kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etkiler gösteren, antiaterojenik ve antiinflamatuvar özelliklere sahip bir lipoproteindir. HDL partikülleri, periferik dokulardan kolesterolü taşıyarak karaciğere geri dönüşünü sağlayan taşıma mekanizmasında temel rol oynamaktadır. Bu işleviyle HDL, aterosklerotik plak oluşumunu engelleyerek damar sağlığının korunmasına katkıda bulunur (Barter ve diğerleri, 2004). Bunun yanı sıra, HDL-C düzeyleri bireyin yaşam tarzı değişikliklerinden önemli ölçüde etkilenmektedir. Özellikle düzenli fiziksel aktivite ve enerji kısıtlamasına dayalı beslenme modelleri, HDL-C seviyelerini yükseltebilmekte ve dolayısıyla kardiyometabolik risklerin azaltılmasına yardımcı olmaktadır (Kraus ve diğerleri, 2002; Rosenson ve diğerleri, 2013). Bu nedenle HDL-C hem metabolik sağlık hem de kardiyovasküler hastalıklardan korunma açısından önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. Bhutani ve diğerlerinin (2013) obez bireylerde ADF ve egzersiz kombinasyonu uyguladığı çalışmada, HDL-C düzeylerinin %18 oranında arttığı ve yalnızca ADF veya yalnızca egzersiz uygulanan gruplarda bu etkinin daha sınırlı kaldığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde, en yüksek HDL düzeyleri açlık ve egzersizin birlikte uygulandığı G6 ve G5 gruplarında gözlenmiştir; bu da aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulanmasının HDL-C üzerinde sinerjik bir etki yarattığını desteklemektedir. Buna karşılık, Keenan ve diğerlerinin (2022b) yürüttüğü 12 haftalık çalışmada hem sürekli enerji kısıtlaması hem de 5:2 aralıklı açlık ile direnç egzersizi kombinasyonu uygulanan gruplarda HDL-C düzeylerinde hafif ancak istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (%2,6) bildirilmiştir. Araştırmacılar bu bulguyu, kısa süreli müdahale süresi ve lipid yanıtlarındaki bireysel

değişkenliklere bağlamışlardır. Bu durum, aralıklı açlık uygulamalarının her bireyde benzer etkiler yaratmayabileceğini, uygulama süresinin ve yönteminin sonuçlar üzerinde belirleyici olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda LDL-C düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmemekle birlikte, en düşük değer G4 grubunda, en yüksek değer ise G1 kontrol grubunda saptanmıştır. Bu veriler, aralıklı açlığın LDL-C üzerinde olumlu etkisi olabileceğine işaret eden literatürle örtüşmektedir (Bhutani ve diğerleri, 2013; Keenan ve diğerleri, 2022b; Kul ve diğerleri, 2014; Rahbar ve diğerleri, 2019). Çalışmamızda farkın anlamlı olmaması, örneklem sayısı, uygulama süresi ve deney grupları arasındaki varyasyon gibi faktörlerle açıklanabilmektedir. Örneğin, Headland ve diğerlerinin (2019) çalışmasında, LDL-C düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma eğilimi olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu durum LDL üzerindeki etkinin uzun sürede ortaya çıktığını düşündürmektedir. Kul ve diğerlerinin (2014) yaptığı çalışmada, Ramazan orucu sonrası erkek bireylerde LDL düzeylerinde düşüş ve HDL düzeylerinde artış saptanmıştır. Kadınlarda ise HDL’ de artış olmasına rağmen LDL düzeylerinde bir değişiklik görülmemiştir. Bu durum lipid profili yanıtlarının cinsiyet gibi faktörlerden etkilendiğini ortaya koymaktadır. Tez çalışmamızda HDL-C düzeylerindeki anlamlı artış ve LDL-C düzeylerindeki düşüş eğilimi, aralıklı açlık ve egzersiz protokollerinin lipid metabolizması üzerinde olumlu etkiler oluşturduğunu göstermektedir. Mevcut literatürle karşılaştırıldığında, bu bulgular aralıklı açlığın ve egzersizin özellikle HDL-C düzeylerinde kısa sürede pozitif değişim yarattığını, LDL-C üzerindeki etkinin ise daha uzun süreli ve bireye özgü değişkenlik gösterebildiğini ortaya koymaktadır.

Bu tez çalışması, aralıklı açlık, egzersiz ve susuzluk uygulamalarının tek başına ve birlikte uygulanmasının metabolik sağlık üzerindeki etkilerini biyokimyasal, hormonal ve antropometrik düzeylerde kapsamlı biçimde ortaya koymaktadır. Özellikle aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulanmasının; glukoz metabolizmasında iyileşme, lipid profilinde dengelenme, hepatik enzimlerin düzenlenmesi ve kas hormonlarında (irisin) artış gibi çok yönlü faydalar sağladığı görülmektedir. Su kısıtlaması, dikkatli uygulandığında parametreleri etkilemese de renal fonksiyonlar açısından ayrı bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu sonuçlar, günümüzde sık karşılaşılan metabolik hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde yaşam biçimi odaklı müdahalelerin önemine işaret etmektedir. Özellikle aralıklı açlık ve egzersiz kombinasyonunun fizyolojik adaptasyonu destekleyen, güvenli ve etkili bir yaklaşım olabileceğini gösterilmiştir. Bununla birlikte, beslenme düzeni, egzersiz şiddeti ve bireysel biyolojik farklılıklar gibi etmenlerin sonuçlar üzerinde belirleyici olabileceği düşünülmektedir.

Bu nedenle, daha uzun süreli, yaş ve cinsiyet farklılıklarını da kapsayan ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Aralıklı açlık, egzersiz ve sıvı kısıtlaması gibi yaşam tarzı müdahaleleri, son yıllarda artan bir ilgiyle araştırılmaktadır. Bu müdahalelerin, metabolik parametreler üzerindeki etkileri; enerji dengesinin sağlanması, insülin duyarlılığının artırılması, hücresel temizlik mekanizmalarının aktive edilmesi ve hormon düzeylerinin düzenlenmesi gibi pek çok fizyolojik süreçle ilişkilidir. Egzersiz sırasında kaslardan salınan ve termogenezi artırıcı etkileriyle bilinen irisin hormonu, bu bağlamda önemli bir biyomolekül olarak öne çıkmaktadır. Benzer şekilde, hücre büyümesi ve metabolik denge üzerinde etkili olan IGF-1 hormonu düzeyleri, beslenme, egzersiz ve açlık koşullarından etkilenebilmektedir. Bu tez çalışmasında, yaşam tarzı müdahalelerinin, serum irisin ve IGF-1 düzeylerine etkisi, bazı biyokimyasal parametreler ve antropometrik ölçümler ile birlikte değerlendirilmiştir. Tek başına uygulanan aralıklı açlık ve egzersizin olumlu metabolik etkileri görülse de aralıklı açlık ve egzersizin birlikte uygulandığı grupta metabolik iyileşmelerin daha belirgin olduğu görülmüştür.

Çalışma sonunda, ileride yapılacak araştırmalara ışık tutabilecek bazı öneriler geliştirilmiştir. Kombine uygulamaların metabolik parametreler üzerindeki olumlu etkileri dikkate alındığında, bu modelin insan çalışmalarıyla desteklenmesi önem arz etmektedir. Özellikle obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde, aralıklı açlık ve egzersiz temelli yaşam tarzı değişikliklerinin etkinliği detaylı şekilde değerlendirilmelidir. Serum IGF-1 düzeylerinde anlamlı bir değişim saptanmamış olması, bu hormonun beklenen metabolik etkileri daha uzun sürede gösterebileceği veya hormon düzeylerinin farklı koşullardan etkilenebileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan benzer çalışmalarda kullanılan rat modellerinde antropometrik ölçümlerin daha yaygın şekilde kullanılabilmesi için metodolojik standartların geliştirilmesi ve bu ölçümlerin insanlarla kıyaslanabilir hale getirilmesi gereklidir. Ayrıca, su kısıtlamasının biyokimyasal ve hormonal denge üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, özellikle sıvı kısıtlamasının uygulandığı protokollerde bireyin yaşına, sağlık durumuna ve çevresel koşullara uygun planlamaların yapılması önem arz etmektedir. Susuzluk gibi ek stres faktörlerinin oluşturabileceği risklerin azaltılması amacıyla kontrollü deneysel koşullar sağlanmalı ve bireysel fizyolojik toleranslar dikkate alınmalıdır. Son olarak, irisin hormonundaki artışın moleküler düzeydeki mekanizmalarının aydınlatılabilmesi için bu hormonun gen ekspresyon düzeyleri, hedef

dokulardaki reseptör aktivitesi ve sinyal yolları üzerinden detaylı analizlerinin yapılması önerilmektedir. Bu tür ileri düzey moleküler biyoloji çalışmaları, irisin hormonunun metabolik sağlık üzerindeki etkilerinin anlaşılmasını kolaylaştıracak ve bu hormonun potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanımını destekleyecektir.

KAYNAKLAR

- Alers, S., Löffler, A. S., Wesselborg, S., Stork, B. (2012). Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: cross talk, shortcuts, and feedbacks. *Molecular and cellular biology*, 32(1), 2-11.
- Ali, N. H., Alhamdan, N. A., Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Elekhawwy, E., Batiha, G. E. S. (2024). Irisin/PGC-1 α /FNDC5 pathway in Parkinson's disease: truth under the throes. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 397(4), 1985-1995.
- Alizadeh Pahlavani, H. (2022). Exercise therapy for people with sarcopenic obesity: myokines and adipokines as effective actors. *Frontiers in endocrinology*, 13, 811751.
- Almeneessier, A., Bahammam, A. (2018). How Does Diurnal Intermittent Fasting Impact Sleep, Daytime Sleepiness, and Markers of The Biological Clock? Current Insights. *Nature and Science of Sleep*, 10, 439-452.
- Angulo, J., El Assar, M., Álvarez-Bustos, A., Rodríguez-Mañas, L. (2020). Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *Redox biology*, 35, 101513.
- Anson, R. M., Guo, Z., de Cabo, R., Iyun, T., Rios, M., Hagepanos, A., ... 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.
- Anton, S. D., Moehl, K., Donahoo, W. T., Marosi, K., Lee, S. A., Mainous III, A. G., ... Mattson, M. P. (2018). Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. *Obesity*, 26(2), 254-268.
- Antunes, F., Erustes, A. G., Costa, A. J., Nascimento, A. C., Bincoletto, C., Ureshino, R. P., Pereira, G. J. S., Smaili, S. S. (2018). Autophagy and Intermittent Fasting: The Connection for Cancer Therapy? *Clinics*, 73(1), e814s.
- Arhire, L. I., Mihalache, L., Covasa, M. (2019). Irisin: a hope in understanding and managing obesity and metabolic syndrome. *Frontiers in endocrinology*, 10, 524.
- Arıkan, Ş. ve Akın, G. (2019). İrisin ve egzersiz. *Türk Spor Bilimleri Dergisi*, 2(2), 106-114.

- Arıkan, Ş., Revan, S., Balcı, Ş. S., Şahin, M., Serpek, B. (2018). Effect of training and gender on plasma irisin, leptin, and insulin levels. *International Journal of Applied Exercise Physiology*, 7(2), 1-8.
- Arzık, S. (2022). *Ratlarda, Aralıklı Açlık Diyet Modellerinin Standart Beslenme Tarzına Göre Vücut Bileşenleri ve Kan Parametreleri Üzerine Etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kırıkkale.
- Aslam, S., Ghafoor, S. (2022). Insulin-like growth factor-I signaling plays a pivotal role in the development of oral premalignant lesions in patients with diabetes mellitus. *BioMedica*, 38(3).
- Aslan, N. N., Yardımcı, H. (2017). Obezite üzerine etkili yeni bir hormon: İrisin. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3), 176-183.
- Aydin, S. (2014). Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*, 56, 94-110.
- Bach, L. A. (2018). 40 years of IGF1: IGF-binding proteins. *Journal of molecular endocrinology*, 61(1), T11-T28.
- Bailes, J., Soloviev, M. (2021). Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and its monitoring in medical diagnostic and in sports. *Biomolecules*, 11(2), 217.
- Barter, P. J., Nicholls, S., Rye, K. A., Anantharamaiah, G. M., Navab, M., Fogelman, A. M. (2004). Antiinflammatory properties of HDL. *Circulation research*, 95(8), 764-772.
- Bekar, C., Gerboğa, R. (2023). Aralıklı açlığın ağırlık kaybı ve kardiyometabolik sağlık üzerine etkileri. *Current Perspectives on Health Sciences*, 4(1), 1-9.
- Beli, E., Yan, Y., Moldovan, L., Vieira, C. P., Gao, R., Duan, Y., ... Grant, M. B. (2018). Restructuring of the gut microbiome by intermittent fasting prevents retinopathy and prolongs survival in db/db mice. *Diabetes*, 67(9), 1867-1879.
- Benedini, S., Dozio, E., Invernizzi, P. L., Vianello, E., Banfi, G., Terruzzi, I., ... Corsi Romanelli, M. M. (2017). Irisin: a potential link between physical exercise and metabolism—an observational study in differently trained subjects, from elite athletes to sedentary people. *Journal of Diabetes Research*, 2017(1), 1039161.
- Bergman, D., Halje, M., Nordin, M., Engström, W. (2013). Insulin-like growth factor 2 in development and disease: a mini-review. *Gerontology*, 59(3), 240-249.

- Bhutani, S., Klempel, M. C., Kroeger, C. M., Trepanowski, J. F., 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.
- Bordicchia, M., Liu, D., Amri, E. Z., Ailhaud, G., Dessì-Fulgheri, P., Zhang, C., ... Collins, S. (2012). Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *The Journal of clinical investigation*, 122(3), 1022-1036.
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463-468.
- Bou Malhab, L. J., Madkour, M. I., Abdelrahim, D. N., Eldohaji, L., Saber-Ayad, M., Eid, N., Abdel-Rahman, W. M., Faris, M. E. (2025). Dawn-to-dusk intermittent fasting is associated with overexpression of autophagy genes: A prospective study on overweight and obese cohort. *Clinical nutrition ESPEN*, 65, 209–217.
- Bouhlef, E., Zaouali, M., Miled, A., Tabka, Z., Bigard, X., Shephard, R. (2008). Ramadan fasting and the GH/IGF-1 axis of trained men during submaximal exercise. *Annals of nutrition and metabolism*, 52(4), 261-266.
- Brenmoehl, J., Albrecht, E., Komolka, K., Schering, L., Langhammer, M., Hoeflich, A., Maak, S. (2014). Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. *International journal of biological sciences*, 10(3), 338.
- Butt, Z. D., Hackett, J. D., Volkoff, H. (2017). Irisin in goldfish (*Carassius auratus*): Effects of irisin injections on feeding behavior and expression of appetite regulators, uncoupling proteins and lipoprotein lipase, and fasting-induced changes in FNDC5 expression. *Peptides*, 90, 27-36.
- Caputo, M., Pigni, S., Agosti, E., Daffara, T., Ferrero, A., Filigheddu, N., Prodam, F. (2021). Regulation of GH and GH Signaling by Nutrients. *Cells*, 10(6), 1376.
- Chaix, A., Zarrinpar, A., Miu, P., Panda, S. (2015). Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell metabolism*, 20(6), 991-1005.
- Challet, E. (2013). Circadian clocks, food intake, and metabolism. *Progress in molecular biology and translational science*, 119, 105-135.

- Chapman, C. L., Holt, S. M., O'Connell, C. T., Brazelton, S. C., Medved, H. N., Howells, W. A., ... Minson, C. T. (2024). Hypohydration attenuates increases in creatinine clearance to oral protein loading and the renal hemodynamic response to exercise pressor reflex. *Journal of Applied Physiology*, 136(3), 492-508.
- Cho, A. R., Moon, J. Y., Kim, S., An, K. Y., Oh, M., Jeon, J. Y., ... Lee, J. W. (2019). Effects of alternate day fasting and exercise on cholesterol metabolism in overweight or obese adults: A pilot randomized controlled trial. *Metabolism*, 93, 52-60.
- Clatici, V. G., Voicu, C., Voaides, C., Roseanu, A., Icriverzi, M., Jurcoane, S. (2018). Diseases of civilization—Cancer, diabetes, obesity and acne—the implication of milk, IGF-1 and mTORC1. *Maedica*, 13(4), 273.
- Cooke, M. B., Deasy, W., Ritenis, E. J., Wilson, R. A., Stathis, C. G. (2022). Effects of intermittent energy restriction alone and in combination with sprint interval training on body composition and cardiometabolic biomarkers in individuals with overweight and obesity. *International journal of environmental research and public health*, 19(13), 7969.
- Correia, J. M., Santos, I., Pezarat-Correia, P., Minderico, C., V. Mendonca, G. (2020). Effects of intermittent fasting on specific exercise performance outcomes: a systematic review including meta-analysis. *Nutrients*, 12(5), 1390.
- Çakmak, E. (2023). *Bipolar Manimodeli Oluşturulmuş Ratlarda Olanzapinin Prefrontal Korteks ve Hipokampusta IGF-1 ve IGF-1R Üzerine Etkisi*. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Samsun.
- Çelik Sezer, İ. (2016). Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü Otofaji Araştırmalarının Pirine: Yoshinori Ohsumi. *TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi*, 588, 54-59.
- Çelik, G. (2015). *Oruç Tutan Sağlıklı Gönüllülerin Trombositlerinde Oksidan ve Antioksidan Düzeyinin Araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa.
- Çelik, Ö. M., Köksal, E. (2020). Aralıklı açlık uygulamalarının vücut bileşimi ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi: Bir literatür derlemesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13(2), 249-271.
- da Costa Oliveira, L., Morais, G. P., de Oliveira, F. P., Mata, M. M., Veras, A. S. C., da Rocha, A. L., ... da Silva, A. S. R. (2023). Intermittent fasting combined with exercise training

reduces body mass and alleviates hypothalamic disorders induced by high-fat diet intake. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 119, 109372.

Dastghaib, S., Siri, M., Rahmani-Kukia, N., Heydari, S. T., Pasalar, M., Zamani, M., Mokaram, P., Bagheri-Lankarani, K. (2025). Effect of 30-day Ramadan fasting on autophagy pathway and metabolic health outcome in healthy individuals. *Molecular biology research communications*, 14(2), 115–127.

de Cabo, R., Mattson, M. P. (2019). Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *New England Journal of Medicine*, 381(26), 2541-2551.

Delikanlı Akbay, G. (2020). Sirkadiyen Ritim ve Obezite. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(2), 83-90.

Devran, B. S., Saka, M. (2023). Aralıklı Açlık. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 8(1), 62-72.

Duan, C., Ren, H., Gao, S. (2010). Insulin-like growth factors (IGFs), IGF receptors, and IGF-binding proteins: roles in skeletal muscle growth and differentiation. *General and comparative endocrinology*, 167(3), 344-351.

Egan, B., Zierath, J. R. (2013). Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell metabolism*, 17(2), 162-184.

El, S. N., Karakaya, S. (2022). Süt, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1) ve Sağlık. *Gıda*, 47(6), 1140-1152.

Ellefsen, S., Vikmoen, O., Slettaløkken, G., Whist, J. E., Nygård, H., Hollan, I., ... Rønnestad, B. R. (2014). Irisin and FNDC5: effects of 12-week strength training, and relations to muscle phenotype and body mass composition in untrained women. *European journal of applied physiology*, 114, 1875-1888.

Emir, A. (2024). *Sıçanlarda Kısa, Orta, Uzun Zincirli Yağ Asitlerinin Büyüme Hormonu, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1, İnsülin ve Hormona Duyarlı Lipaz Düzeylerine Etkilerinin Araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Düzce Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Düzce.

Ergün, C., Aksoy, M. (2009). İnsülin-Benzeri Büyüme Faktörünün Beslenmeyle Düzenlenmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*, 4(2), 53-59.

- Erickson, H. P. (2013). Irisin and FND5 in retrospect: an exercise hormone or a transmembrane receptor? *Adipocyte*, 2(4), 289-293.
- Erlangga, Z., Ghashang, S. K., Hamdan, I., Melk, A., Gutenbrunner, C., Nugraha, B. (2023). The effect of prolonged intermittent fasting on autophagy, inflammasome and senescence genes expressions: An exploratory study in healthy young males. *Human Nutrition & Metabolism*, 32, 200189.
- Ezpeleta, M., Gabel, K., Cienfuegos, S., Kalam, F., Lin, S., Pavlou, V., ... Varady, K. A. (2023). Effect of alternate day fasting combined with aerobic exercise on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Cell metabolism*, 35(1), 56-70.
- Fanti, M., Longo, V. D. (2025). Nutrition, GH/IGF-1 signaling, and cancer. *Endocrine-related cancer*, 31(11).
- Feng, L., Li, B., Xi, Y., Cai, M., Tian, Z. (2022). Aerobic exercise and resistance exercise alleviate skeletal muscle atrophy through IGF-1/IGF-1R-PI3K/Akt pathway in mice with myocardial infarction. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 322(2), C164-C176.
- Fernandez, A. M., Torres-Alemán, I. (2012). The many faces of insulin-like peptide signalling in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(4), 225-239.
- Ferrer-Martínez, A., Ruiz-Lozano, P., Chien, K. R. (2002). Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*, 224(2), 154-167.
- Finnell, J. S., Saul, B. C., Goldhamer, A. C., Myers, T. R. (2018). Is fasting safe? A chart review of adverse events during medically supervised, water-only fasting. *BMC complementary and alternative medicine*, 18, 1-9.
- Forbes, B. E., Blyth, A. J., Wit, J. M. (2020). Disorders of IGFs and IGF-1R signaling pathways. *Molecular and cellular endocrinology*, 518, 111035.
- Freire, R. (2020). Scientific evidence of diets for weight loss: Different macronutrient composition, intermittent fasting, and popular diets. *Nutrition*, 69, 110549.
- Gabel, K., Hamm, A., Czyzewski, O., Perez, J. S., Fought-Boudaia, A., Motl, R. W., Hibbing, P. R. (2025). A narrative review of intermittent fasting with exercise. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*.

- Gabel, K., Marcell, J., Cares, K., Kalam, F., Cienfuegos, S., Ezpeleta, M., Varady, K. A. (2020). Effect of time restricted feeding on the gut microbiome in adults with obesity: a pilot study. *Nutrition and health*, 26(2), 79-85.
- Givens, D. I. (2020). Milk Symposium review: The importance of milk and dairy foods in the diets of infants, adolescents, pregnant women, adults, and the elderly. *Journal of dairy science*, 103(11), 9681-9699.
- Golbidi, S., Daiber, A., Korac, B., Li, H., Essop, M. F., Laher, I. (2017). Health benefits of fasting and caloric restriction. *Current diabetes reports*, 17, 1-11.
- Goodrick, C. L., Ingram, D. K., Reynolds, M. A., Freeman, J. R., 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.
- Graja, A., Ghattassi, K., Boudhina, N., Bouzid, M. A., Chahed, H., Ferchichi, S., ... Hammouda, O. (2021). Effect of Ramadan intermittent fasting on cognitive, physical and biochemical responses to strenuous short-term exercises in elite young female handball players. *Physiology & behavior*, 229, 113241.
- Gudden, J., Arias Vasquez, A., Bloemendaal, M. (2021). The effects of intermittent fasting on brain and cognitive function. *Nutrients*, 13(9), 3166.
- Guijarro, L. G., Cano-Martínez, D., Toledo-Lobo, M. V., Salinas, P. S., Chaparro, M., Gómez-Lahoz, A. M., ... Hernández-Breijo, B. (2021). Relationship between IGF-1 and body weight in inflammatory bowel diseases: Cellular and molecular mechanisms involved. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 144, 112239.
- Gulick, C. N., Peddie, M. C., Jowett, T., Hackney, A. C., Rehrer, N. J. (2021). Exercise, dietary protein, and combined effect on IGF-1. *International journal of science and research methodology*, 16(3), 61.
- Guo, Y., Phillips, B. E., Atherton, P. J., Piasecki, M. (2021). Molecular and neural adaptations to neuromuscular electrical stimulation; Implications for ageing muscle. *Mechanisms of ageing and development*, 193, 111402.
- Gül, A., Akyüz, E. Y. (2022). Aralıklı Açlık ve Metabolik Etkileri. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 9(1), 99-103.

- Günbatar, N., Bulduk, B. (2023). Examination of The Relationship Between Intermittent Fasting and Irisine Levels In Rats Fed A High-Fat Diet. *Eastern Journal of Medicine*, 28(2), 232-236.
- Haganes, K. L., Silva, C. P., Eyjolfsdottir, S. K., Steen, S., Grindberg, M., Lydersen, S., ... Moholdt, T. (2022). Time-restricted eating and exercise training improve HbA1c and body composition in women with overweight/obesity: A randomized controlled trial. *Cell Metabolism*, 34(10), 1457-1471.
- Harbili, S. (2008). İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF): Egzersiz metabolizması ve kas dokusu üzerine etkileri. *Genel Tıp Dergisi*, 18(4): 177-184.
- Hatori, M., Vollmers, C., Zarrinpar, A., DiTacchio, L., Bushong, E. A., Gill, S., ... Panda, S. (2013). Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell metabolism*, 15(6), 848-860.
- He, Y., Wang, Q., Wu, H., Dong, Y., Peng, Z., Guo, X., Jiang, N. (2023). The role of IGF-1 in exercise to improve obesity-related cognitive dysfunction. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1229165.
- Headland, M. L., Clifton, P. M., Keogh, J. B. (2019). Effect of intermittent compared to continuous energy restriction on weight loss and weight maintenance after 12 months in healthy overweight or obese adults. *International journal of obesity*, 43(10), 2028-2036.
- Hecksteden, A., Wegmann, M., Steffen, A., Kraushaar, J., Morsch, A., Ruppenthal, S., ... Meyer, T. (2013). Irisin and exercise training in humans—results from a randomized controlled training trial. *BMC medicine*, 11, 1-8.
- Hijikawa, T., Kaibori, M., Uchida, Y., Yamada, M., Matsui, K., Ozaki, T., ... Okumura, T. (2008). Insulin-like growth factor 1 prevents liver injury through the inhibition of TNF- α and iNOS induction in d-galactosamine and LPS-treated rats. *Shock*, 29(6), 740-747.
- Hollstein, T., Basolo, A., Unlu, Y., Ando, T., Walter, M., Krakoff, J., Piaggi, P. (2022). Effects of short-term fasting on ghrelin/gh/igf-1 axis in healthy humans: the role of ghrelin in the thrifty phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(9), e3769-e3780.
- Hondares, E., Rosell, M., Gonzalez, F. J., Giralt, M., Iglesias, R., Villarroya, F. (2010). Hepatic FGF21 expression is induced at birth via PPAR α in response to milk intake and

- contributes to thermogenic activation of neonatal brown fat. *Cell metabolism*, 11(3), 206-212.
- Hosseini, S. R. A., Sardar, M. A., Hejazi, K., Farahati, S. (2013). The effect of Ramadan fasting and physical activity on body composition, serum osmolarity levels and some parameters of electrolytes in females. *International journal of endocrinology and metabolism*, 11(2), 88.
- Huh, J. Y., Panagiotou, G., Mougios, V., Brinkoetter, M., Vamvini, M. T., Schneider, B. E., Mantzoros, C. S. (2013). FND5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, 61(12), 1725-1738.
- Huh, J. Y., Siopi, A., Mougios, V., Park, K. H., Mantzoros, C. S. (2015). Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(3), E453-E457.
- Ibrahim, W. H., Habib, H. M., Jarrar, A. H., Al Baz, S. A. (2009). Effect of Ramadan fasting on markers of oxidative stress and serum biochemical markers of cellular damage in healthy subjects. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 53(3-4), 175-181.
- İzmirli, M., Ecevit, H., Göğebakan, B. (2014). Yaşamak için Otofaji. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 23(3), 411-419.
- İnal, S., Kabak, Y.B. (2023). Otofaji ve Hayvan Hastalıklarında Rolü. *Anadolu Çev. ve Hay. Dergisi*, 8(1), 28-36.
- İnci, A. (2020). *Fruktozla Beslenen Ratlarda Stevia Rebaudiana'nın Serum İrisin ve Glukagon Benzeri Peptid 1 (GLP1) Düzeyleri Üzerine Etkileri*. Doktora Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- İnci, A., Aypak, S. Ü. (2016). İrisin ve metabolik etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*, 11(1), 15-21.
- Jakubowicz, D., Barnea, M., Wainstein, J., Froy, O. (2013). High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity*, 21(12), 2504-2512.
- Jedrychowski, M. P., Wrann, C. D., Paulo, J. A., Gerber, K. K., Szpyt, J., Robinson, M. M., ... Spiegelman, B. M. (2015). Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell metabolism*, 22(4), 734-740.

- Józków, P., Koźlenia, D., Zawadzka, K., Konefał, M., Chmura, P., Młynarska, K., ... Daroszewski, J. (2019). Effects of running a marathon on irisin concentration in men aged over 50. *The journal of physiological sciences*, 69(1), 79-84.
- Juett, L. A., James, L. J., Mears, S. A. (2021). Effects of exercise on acute kidney injury biomarkers and the potential influence of fluid intake. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 76(Suppl. 1), 53-59.
- Kaczmarek, J. L., Musaad, S. M., 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.
- Kang, J., Shi, X., Fu, J., Li, H., Ma, E., Chen, W. (2022). Effects of an intermittent fasting 5: 2 plus program on body weight in Chinese adults with overweight or obesity: a pilot study. *Nutrients*, 14(22), 4734.
- Kartinah, N. T., Rosalyn Sianipar, I., Rabia. (2018). The effects of exercise regimens on irisin levels in obese rats model: comparing high-intensity intermittent with continuous moderate-intensity training. *BioMed research international*, 2018(1), 4708287.
- Kartlaşmış, K., Kökbaş, U., Kayrın, L. (2018). Kanser Metabolizması ve Otofaji. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 27(4), 388-396. doi:10.17827/aktd.383576
- Kasprzak, A. (2021). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) signaling in glucose metabolism in colorectal cancer. *International journal of molecular sciences*, 22(12), 6434.
- Keenan, S. J., Cooke, M. B., Hassan, E. B., Chen, W. S., Sullivan, J., Wu, S. X., ... Belski, R. (2022a). Intermittent fasting and continuous energy restriction result in similar changes in body composition and muscle strength when combined with a 12 week resistance training program. *European journal of nutrition*, 61(4), 2183-2199.
- Keenan, S., Cooke, M. B., Belski, R. (2020). The effects of intermittent fasting combined with resistance training on lean body mass: a systematic review of human studies. *Nutrients*, 12(8), 2349.
- Keenan, S., Cooke, M. B., Chen, W. S., Wu, S., Belski, R. (2022b). The Effects of Intermittent Fasting and Continuous Energy Restriction with Exercise on Cardiometabolic Biomarkers, Dietary Compliance, and Perceived Hunger and Mood: Secondary Outcomes of a Randomised, Controlled Trial. *Nutrients*, 14(15), 3071.

- Kellum, J. A., Romagnani, P., Ashuntantang, G., Ronco, C., Zarbock, A., Anders, H. J. (2021). Acute kidney injury. *Nature reviews Disease primers*, 7(1), 52.
- Khan, T. Z., Schatz, U., Bornstein, S. R., Barbir, M. (2021). Hypertriglyceridaemia: contemporary management of a neglected cardiovascular risk factor. *Global Cardiology Science & Practice*, 2021(3), e202119.
- Kızıll, M. (2023). İrisin ve Fizyolojik Fonksiyonları. *Firat Universitesi Saglik Bilimleri Veteriner Dergisi*, 37(1).
- Kim, H., Wrann, C. D., Jedrychowski, M., Vidoni, S., Kitase, Y., Nagano, K., ... Spiegelman, B. M. (2018). Irisin mediates effects on bone and fat via αV integrin receptors. *Cell*, 175(7), 1756-1768.
- Kim, K. E., Shin, H. J., Ju, Y., Jung, Y., An, H. S., Lee, S. J., ... Roh, G. S. (2023). Intermittent Fasting Attenuates Metabolic-Dysfunction-Associated Steatohepatitis by Enhancing the Hepatic Autophagy–Lysosome Pathway. *Nutrients*, 15(21), 4574.
- Kirovski, D., Knežević, D., Golić, B., Kasagić, D., Jovanović, L., Bošnjaković, D., ... Sladojević, Ž. (2021). Cow milk insulin like growth factor-1: risk or benefit for human health? Proceedings of the XII International Scientific Agricultural Symposium “Agrosym 2021” (pp. 1196-1203).
- Kleiner, S., Douris, N., Fox, E. C., Mepani, R. J., Verdeguer, F., Wu, J., ... Spiegelman, B. M. (2012). FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes & development*, 26(3), 271-281.
- Kocar, F., Elçioğlu, K. H. (2022). Sirkadiyen Ritim ve Sirkadiyen Ritmi Etkileyen Faktörler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 15(2), 29-44.
- Komolka, K., Albrecht, E., Schering, L., Brenmoehl, J., Hoeflich, A., Maak, S. (2014). Locus characterization and gene expression of bovine FNDC5: is the myokine irisin relevant in cattle? *PloS one*, 9(1), e88060.
- Kotarsky, C. J., Johnson, N. R., Mahoney, S. J., Mitchell, S. L., Schimek, R. L., Stastny, S. N., Hackney, K. J. (2021). Time-restricted eating and concurrent exercise training reduces fat mass and increases lean mass in overweight and obese adults. *Physiological reports*, 9(10), e14868.
- Kozak, M. (1989). Context effects and inefficient initiation at non-AUG codons in eucaryotic cell-free translation systems. *Molecular and cellular biology*, 9(11), 5073-5080.

- Kraemer, W. J., Ratamess, N. A., Nindl, B. C. (2017). Recovery responses of testosterone, growth hormone, and IGF-1 after resistance exercise. *Journal of Applied Physiology*.
- Kraus, W. E., Houmard, J. A., Duscha, B. D., Knetzger, K. J., Wharton, M. B., McCartney, J. S., ... Slentz, C. A. (2002). Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *New England Journal of Medicine*, 347(19), 1483-1492.
- Kul, S., Savaş, E., Öztürk, Z. A., Karadağ, G. (2014). Does Ramadan fasting alter body weight and blood lipids and fasting blood glucose in a healthy population? A meta-analysis. *Journal of religion and health*, 53, 929-942.
- Kurdiova, T., Balaz, M., Vician, M., Maderova, D., Vlcek, M., Valkovic, L., ... Ukropcova, B. (2014). Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *The Journal of physiology*, 592(5), 1091-1107.
- Küçükkaraca, H., Ünlü Söğüt, M. (2017). İrisin Hormonuna Kapsamlı Bir Yaklaşım. *International Peer-Reviewed Journal of Nutrition Research*, (11).
- Lai, E., Unniappan, S. (2023). Irisin in domestic animals. *Domestic Animal Endocrinology*, 83, 106787.
- Lee, C., Safdie, F. M., Raffaghello, L., Wei, M., Madia, F., Parrella, E., ... Longo, V. D. (2010). Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index. *Cancer research*, 70(4), 1564-1572.
- Leustean, L., Preda, C., Teodoriu, L., Mihalache, L., Arhire, L., Ungureanu, M. C. (2021). Role of irisin in endocrine and metabolic disorders—possible new therapeutic agent?. *Applied Sciences*, 11(12), 5579.
- Lewitt, M. S., Boyd, G. W. (2019). The role of insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins in the nervous system. *Biochemistry insights*, 12, 1178626419842176.
- Li, B., Feng, L., Wu, X., Cai, M., Yu, J. J., Tian, Z. (2022). Effects of different modes of exercise on skeletal muscle mass and function and IGF-1 signaling during early aging in mice. *Journal of Experimental Biology*, 225(21), jeb244650.

- Li, G., Xie, C., Lu, S., Nichols, R. G., Tian, Y., Li, L., ... Gonzalez, F. J. (2018). Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota. *Cell metabolism*, 26(4), 672-685.
- Li, X., Fang, W., Hu, Y., Wang, Y., Li, J. (2015). Characterization of fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5) gene in chickens: Cloning, tissue expression, and regulation of its expression in the muscle by fasting and cold exposure. *Gene*, 570(2), 221-229.
- Liao, Y., Li, H., Pi, Y., Li, Z., Jin, S. (2019). Cardioprotective effect of IGF-1 against myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of PI3K/Akt pathway in rats in vivo. *Journal of International Medical Research*, 47(8), 3886-3897.
- Lima, F. D., Stamm, D. N., Della-Pace, I. D., Dobrachinski, F., de Carvalho, N. R., Royes, L. F. F., ... Bresciani, G. (2013). Swimming training induces liver mitochondrial adaptations to oxidative stress in rats submitted to repeated exhaustive swimming bouts. *PloS one*, 8(2), e55668.
- Lin, J., Zhang, X., Sun, Y., Xu, H., Li, N., Wang, Y., ... Zhao, R. (2024). Exercise ameliorates muscular excessive mitochondrial fission, insulin resistance and inflammation in diabetic rats via irisin/AMPK activation. *Scientific Reports*, 14(1), 10658.
- Lin, W. (2023). Clinical significance of serum creatinine, urea Nitrogen and uric acid levels in patients with chronic renal failure. *International Journal of Biology and Life Sciences*, 3(3), 19-26.
- Longo, V. D., Panda, S. (2017). Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell metabolism*, 23(6), 1048-1059.
- Longo, V. D., Mattson, M. P. (2014). Fasting: molecular mechanisms and Clinical applications. *Cell metabolism*, 19(2), 181-192.
- López-Bueno, M., González-Jiménez, E., Navarro-Prado, S., Montero-Alonso, M. A., Schmidt-RioValle, J. (2015). Influence of Age and Religious Fasting on the Body Composition of Muslim Women Living in A Westernized Context. *Nutricion hospitalaria*, 31(3), 1067-1073.
- Ma, Y. N., Jiang, X., Tang, W., Song, P. (2023). Influence of intermittent fasting on autophagy in the liver. *BioScience Trends*, 17(5), 335-355.

- Madeo, F., Zimmermann, A., Maiuri, M. C., Kroemer, G. (2015). Essential role for autophagy in life span extension. *The Journal of clinical investigation*, 125(1), 85-93.
- Manoogian, E. N., Panda, S. (2018). Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging. *Ageing research reviews*, 39, 59-67.
- Marosi, K., Mattson, M. P. (2014). BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25(2), 89-98.
- Martínez de Morentin, P. B., Urisarri, A., Couce, M. L., López, M. (2016). Molecular mechanisms of appetite and obesity: a role for brain AMPK. *Clinical Science*, 130(19), 1697-1709.
- Mattson, M. P., Moehl, K., Ghena, N., Schmaedick, M., Cheng, A. (2018). Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(2), 81-94.
- McGivney, B., Herdan, C., Gough, K., Katz, L., Hill, E. (2014). Effect of Training on PPARGC1A and FNDC5 Gene Expression in Thoroughbred Horses. *Equine Veterinary Journal*, 46, 35-35.
- Mishra, A., Sobha, D., Patel, D., Suresh, P. S. (2024). Intermittent fasting in health and disease. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 130(6), 755-767.
- Mizushima, N., Komatsu, M. (2011). Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*, 147(4), 728-741.
- Moro, T., Tinsley, G., Bianco, A., Marcolin, G., Pacelli, Q. F., Battaglia, G., ... Paoli, A. (2016). Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *Journal of translational medicine*, 14, 1-10.
- Morton, G. J., Meek, T. H., Schwartz, M. W. (2014). Neurobiology of food intake in health and disease. *Nature reviews neuroscience*, 15(6), 367-378.
- Nachvak, S. M., Pasdar, Y., Pirsaeheb, S., Darbandi, M., Niazi, P., Mostafai, R., Speakman, J. R. (2019). Effects of Ramadan on Food Intake, Glucose Homeostasis, Lipid Profiles and Body Composition. *European journal of clinical nutrition*, 73(4), 594-600.

- Nedergaard, J., Bengtsson, T., Cannon, B. (2007). Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.
- Nicholls, A. R., Holt, R. I. (2016). Growth hormone and insulin-like growth factor-1. *Front Horm Res*, 47, 101-14.
- O'Connor, J. C., McCusker, R. H., Strle, K., Johnson, R. W., Dantzer, R., Kelley, K. W. (2008). Regulation of IGF-I function by proinflammatory cytokines: at the interface of immunology and endocrinology. *Cellular immunology*, 252(1-2), 91-110.
- Okutucu, B., Erim, Z. (2022). Diyabette Yeni Terapotik Hedef Biyobelirteç: İnsülin Benzeri Bağlayıcı Proteinler. *Aydın Sağlık Dergisi*, 8(3), 169-187.
- Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews immunology*, 11(2), 85-97.
- Öney, B., Balcı, Ç. (2021). Sirkadiyen Ritmin Sağlıktaki Rolü. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 4(2), 64-75.
- Özder, M., Erçetin, Y., Akbaba, H. (2023). Aralıklı Oruç Kavramının Moleküler ve Hücresel Temelleri: Geleneksel Derleme. *Journal Of Literature Pharmacy Sciences*, 12(2).
- Özer Altundağ, Ö. (2023). Aralıklı Açlık (Aralıklı Oruç) ve Sağlık. A. Çevirme, G. Demir, Ü. Sevil, A. S. Yücel, S. Özpınar, A. Gürkan (Ed.) *Tıp ve Sağlık Bilimlerine Genel Bakış* içinde (ss 375-398). İstanbul: Güven Plus Grup Danışmanlık A.Ş. Yayınları.
- Özkul, C., Yalınay, M., Karakan, T. (2019). Islamic fasting leads to an increased abundance of Akkermansia muciniphila and Bacteroides fragilis group: A preliminary study on intermittent fasting. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(12), 1030.
- Pak, M. (2016). *Ramazan Ayında Oruç Tutan Bireylerde Beslenme Durumunun Kan Bulguları, Vücut Ağırlığı ve Bileşeni Üzerine Etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Pancholia, A. K., Kabra, N. K., Gupta, R. (2024). Laboratory evaluation of lipid parameters in clinical practice. *Indian Heart Journal*, 76, S29-S32.
- Panuganti, P. L., Bazzano, L. A., Ley, S. H. (2021). Hormones in human milk: a summary of the quantity, determinants, and health outcomes of milk hormones. In *Human Milk* (pp. 235-274). Academic Press.

- Patterson, R. E., Laughlin, G. A., Sears, D. D., LaCroix, A. Z., Marinac, C., Gallo, L. C., ... Villaseñor, A. (2016). Intermittent fasting and human metabolic health. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(8), 1203.
- Patterson, R. E., Sears, D. D. (2017). Metabolic effects of intermittent fasting. *Annual review of nutrition*, 37(1), 371-393.
- Poreba, E., Durzynska, J. (2020). Nuclear localization and actions of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) system components: Transcriptional regulation and DNA damage response. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 784, 108307.
- Rahbar, A. R., Safavi, E., Rooholamini, M., Jaafari, F., Darvishi, S., Rahbar, A. (2019). Effects of intermittent fasting during Ramadan on insulin-like growth factor-1, interleukin 2, and lipid profile in healthy Muslims. *International journal of preventive medicine*, 10(1), 7.
- Rangan, P., Choi, I., Wei, M., Navarrete, G., Guen, E., Brandhorst, S., ... Longo, V. D. (2019). Fasting-mimicking diet modulates microbiota and promotes intestinal regeneration to reduce inflammatory bowel disease pathology. *Cell reports*, 26(10), 2704-2719.
- Raschke, S., Elsen, M., Gassenhuber, H., Sommerfeld, M., Schwahn, U., Brockmann, B., ... Eckel, J. (2013). Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PloS one*, 8(9), e73680.
- Richardson, C. E., Tovar, A. P., Davis, B. A., Van Loan, M. D., Keim, N. L., Casazza, G. A. (2023). An intervention of four weeks of time-restricted eating (16/8) in male long-distance runners does not affect cardiometabolic risk factors. *Nutrients*, 15(4), 985.
- Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Cheng, J., Duncan, A. E., Kau, A. L., ... Gordon, J. I. (2014). Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, 341(6150), 1241214.
- Rittig, N., Bach, E., Thomsen, H. H., Møller, A. B., Hansen, J., Johannsen, M., ... Møller, N. (2017). Anabolic effects of leucine-rich whey protein, carbohydrate, and soy protein with and without β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) during fasting-induced catabolism: A human randomized crossover trial. *Clinical Nutrition*, 36(3), 697-705.
- Rosenson, R. S., Brewer Jr, H. B., Ansell, B., Barter, P., Chapman, M. J., Heinecke, J. W., ... Webb, N. R. (2013). Translation of high-density lipoprotein function into clinical practice: current prospects and future challenges. *Circulation*, 128(11), 1256-1267.

- Sadeghirad, B., Motaghipisheh, S., Kolahdooz, F., Zahedi, M. J., Haghdoost, A. A. (2014). Islamic fasting and weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Public health nutrition*, 17(2), 396-406.
- Sakamoto, K., Grunewald, K. K. (1987). Beneficial effects of exercise on growth of rats during intermittent fasting. *The Journal of nutrition*, 117(2), 390-395.
- Saleem, A., Ghafoor, S. (2023). Irisin: A Myokine With Therapeutic And Diagnostic Potential In Clinical Dentistry. *JPM. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 73(11), 2214-2218.
- Salmon, W. D., Daughaday W. H. (1957). A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 49, 825-836
- Sánchez, B., Muñoz-Pinto, M. F., Cano, M. (2023). Irisin enhances longevity by boosting SIRT1, AMPK, autophagy and telomerase. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 25, e4.
- Santos, R. V. T., Caperuto, É. C., Rosa, L. F. B. P. C. (2007). Effects of acute exhaustive physical exercise upon glutamine metabolism of lymphocytes from trained rats. *Life sciences*, 80(6), 573-578.
- Sarıoğlu, B. (2021). İrisin Hormonu. *Sağlık ve Toplum*, 31(3), 59-66.
- Selen H., Seylam Küşümler, A. (2023). Aralıklı orucun bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi. *Food and Health*, 9(1), 87-97.
- Seo, D. I., Jun, T. W., Park, K. S., Chang, H., So, W. Y., Song, W. (2010). 12 weeks of combined exercise is better than aerobic exercise for increasing growth hormone in middle-aged women. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 20(1), 21-26.
- Shen, J., Obin, M. S., Zhao, L. (2013). The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Molecular aspects of medicine*, 34(1), 39-58.
- Sukan, B. (2020). *Aralıklı Açlık Uygulamasının Serum Arjinaz-2 ve IGF-1 Seviyeleri Üzerine Etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

- Sukhanov, S., Higashi, Y., Shai, S. Y., Vaughn, C., Mohler, J., Li, Y., ... Delafontaine, P. (2007). IGF-1 reduces inflammatory responses, suppresses oxidative stress, and decreases atherosclerosis progression in ApoE-deficient mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 27(12), 2684-2690.
- Sutariya, S., Sunkesula, V., Kumar, R., Shah, K. (2018). Review: Milk and milk products, insulin-like growth factor-1 and cancer. *EC Nutrition*, 13, 696-705.
- Sutton, E. F., Beyl, R., Early, K. S., Cefalu, W. T., Ravussin, E., Peterson, C. M. (2019). Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell metabolism*, 27(6), 1212–1221.e3.
- Sülü, B., Öztürk, B., Güven, A., Kılıç, K. (2010). The Effect of Long-Term Controlled Fasting (The Ramadan Model) on Body Mass Index, Blood Biochemistry and Oxidative Stress Factors. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, 30(3), 855-63.
- Şeref, B., Akbulut, G. (2023). Kanserin Önlenmesi ve Tedavisinde Aralıklı Açlığın Etkisi. *Journal of Adnan Menderes University Health Sciences Faculty*, 7(1), 248-255.
- Şişman, G. (2015). *Oruç Tutan Sağlıklı Gönüllülerin Plazma Örneklerinde Oksidan ve Antioksidan Seviyelerinin Araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa.
- Taheri, S., Lin, L., Austin, D., Young, T., Mignot, E. (2004). Short Sleep Duration is Associated With Reduced Leptin, Elevated Ghrelin, and Increased Body Mass Index. *Plos Medicine*, 1, 210-217.
- Tang, L., Tong, Y., Zhang, F., Chen, G., Zhang, Y. C., Jobin, J., Tong, N. (2019). The association of circulating irisin with metabolic risk factors in Chinese adults: a cross-sectional community-based study. *BMC endocrine disorders*, 19, 1-6.
- Tarabeih, M., Qaddumi, J., Hamdan, Z., Hassan, M., Jebrin, K., Khazneh, E., ... Sawalmeh, O. (2023). Increasing overnight fluid intake and kidney function during ramadan fasting: a randomized controlled trial. In *Transplantation Proceedings* Vol. 55, No. 1, pp. 80-86. Elsevier.
- Tatar, T. (2020). *Obez Ratlarda Aralıklı Açlık ve Egzersizin Vücut Bileşimi, Antioksidan Kapasite ve Kan Parametreleri Üzerine Etkisi*. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

- Tatar, T., Acar Tek, N. (2020). Aralıklı Açlık ve İlişkili Bazı Etmenler. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(2), 91-100.
- Taylor, K., Tripathi, A. K., Jones, E. B. (2025). Adult dehydration. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Teufel, A., Malik, N., Mukhopadhyay, M., Westphal, H. (2002). Frcp1 and Frcp2, two novel fibronectin type III repeat containing genes. *Gene*, 297(1-2), 79-83.
- Thaiss, C. A., Zeevi, D., Levy, M., Zilberman-Schapira, G., Suez, J., Tengeler, A. C., ... Elinav, E. (2014). Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*, 159(3), 514-529.
- Timmons, J. A., Baar, K., Davidsen, P. K., Atherton, P. J. (2012). Is irisin a human exercise gene? *Nature*, 488(7413), E9-E10.
- Tinsley, G. M., Forsse, J. S., Butler, N. K., Paoli, A., Bane, A. A., La Bounty, P. M., ... 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., La Bounty, P. M. (2015). Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutrition reviews*, 73(10), 661-674.
- Tinsley, G. M., Moore, M. L., Graybeal, A. J., Paoli, A., Kim, Y., Gonzales, J. U., ... Cruz, M. R. (2019). Time-restricted feeding plus resistance training in active females: a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*, 110(3), 628-640.
- Tiwari, S., Sapkota, N., Han, Z. (2022). Effect of fasting on cancer: A narrative review of scientific evidence. *Cancer Science*, 113(10), 3291-3302.
- Todorović, V., Peško, P., Micev, M., Bjelović, M., Budeč, M., Mičić, M., ... Ilić-Stojanović, O. (2008). Insulin-like growth factor-I in wound healing of rat skin. *Regulatory peptides*, 150(1-3), 7-13.
- Tosheska-Trajkovska, K., Emin, M., Kostovska, I., Hristina, ... Topuzovska, S. (2021). Effects of Ramadan Fasting on some Biochemical Parameters. *Academic Medical Journal*, 1(2), 35-45.

- Tunç, Y. (2024). *Ağır Egzersiz Sonrası Sauna ve Soğuk Uygulamaların IGF-1 ve Ertelenmiş Kas Ağrısı Düzeylerine Etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). (2022). *Türkiye Sağlık Araştırması 2022*. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2022-49747> adresinden erişilmiştir.
- Urooj, A., Kotebagilu, N. P., Shivanna, L. M., Anandan, S., Thantry, A. N., Siraj, S. F. (2020). Effect of Ramadan Fasting on Body Composition, Biochemical Profile, and Antioxidant Status in A Sample of Healthy Individuals. *International journal of endocrinology and metabolism*, 18(4), e107641.
- van Marken Lichtenbelt, W. D., Vanhommerig, J. W., Smulders, N. M., Drossaerts, J. M., Kemerink, G. J., Bouvy, N. D., ... Teule, G. J. (2009). Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *New England Journal of Medicine*, 360(15), 1500-1508.
- Varady, K. A., Cienfuegos, S., Ezpeleta, M., Gabel, K. (2021). Annual Review of Nutrition Cardiometabolic Benefits of Intermittent Fasting. *Annual Review of Nutrition*, 41, 333–361.
- Varela-Rodríguez, B. M., Pena-Bello, L., Juiz-Valiña, P., Vidal-Bretal, B., Cordido, F., Sangiao-Alvarellos, S. (2016). FNDC5 expression and circulating irisin levels are modified by diet and hormonal conditions in hypothalamus, adipose tissue and muscle. *Scientific reports*, 6(1), 29898.
- Vasim, I., Majeed, C. N., DeBoer, M. D. (2022). Intermittent fasting and metabolic health. *Nutrients*, 14(3), 631.
- Vizzari, G., Morniroli, D., Ceroni, F., Verduci, E., Consales, A., Colombo, L., ... Gianni, M. L. (2021). Human milk, more than simple nourishment. *Children*, 8(10), 863.
- Waldman, H. S., Witt, C. R., Grozier, C. D., McAllister, M. J. (2023). A self-selected 16:8 time-restricted eating quasi-experimental intervention improves various markers of cardiovascular health in middle-age male cyclists. *Nutrition*, 113, 112086.
- Wei, S., Han, R., Zhao, J., Wang, S., Huang, M., Wang, Y., Chen, Y. (2018). Intermittent administration of a fasting-mimicking diet intervenes in diabetes progression, restores β cells and reconstructs gut microbiota in mice. *Nutrition & metabolism*, 15, 1-12.

- Werner, H. (2023). The IGF1 signaling pathway: From basic concepts to therapeutic opportunities. *International journal of molecular sciences*, 24(19), 14882.
- World Health Organization (WHO). (2025). *Obesity and overweight*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> adresinden erişilmiştir.
- Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., ... Spiegelman, B. M. (2013). Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell metabolism*, 18(5), 649-659.
- Xiong, X. Q., Chen, D., Sun, H. J., Ding, L., Wang, J. J., Chen, Q., ... Zhu, G. Q. (2015). FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-molecular basis of disease*, 1852(9), 1867-1875.
- Yamaza, H., Komatsu, T., Wakita, S., Kijogi, C., Park, S., Hayashi, H., ... Shimokawa, I. (2010). FoxO1 is involved in the antineoplastic effect of calorie restriction. *Aging cell*, 9(3), 372-382.
- Yano, M., Nishino, M., Ukita, K., Kawamura, A., Nakamura, H., Matsuhira, Y., ... (2022). Clinical impact of blood urea nitrogen, regardless of renal function, in heart failure with preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology*, 363, 94-101.
- Yılmaz, E. (2009). *Obez ve Obez Olmayan Kadınlarda Kardiyovasküler Risk Faktörleri ile İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 3 (IGFBP3) Arasındaki İlişki*. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Yoshida, T., Delafontaine, P. (2020). Mechanisms of IGF-1-mediated regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Cells*, 9(9), 1970.
- Yoshii, R., Higashida, K., Nakai, N. (2023). Intermittent fasting reduces mouse body fat while maintaining muscle mass by regulating protein synthesis and autophagy. *Nutrition*, 115, 112130.
- Yücel, E. (2023). *Sıçan Miyokardit Modelinde İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1)'in Kardiyoprotektif Etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Denizli.

- Yücesoy, B. (2021). Aralıklı Açlık ve Atletik Performans. *Fenerbahçe Üniversitesi Spor Bilimleri Dergisi*, 1(1), 53-65.
- Zhang, Y., Li, R., Meng, Y., Li, S., Donelan, W., Zhao, Y., ... Tang, D. (2014). Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*, 63(2), 514-525.
- Zhu, B., Wang, B., Zhao, C., Wang, Y., Zhou, Y., Lin, J., Zhao, R. (2023). Irisin regulates cardiac responses to exercise in health and diseases: A narrative review. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 16(2), 430-442.

EKLER

Ek 1 (ADÜ-HADYEK)



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK)



Aydın 24/08/2023

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2023 Yılı VIII. Oturum
Sayı : 64583101/2023/127
Proje Başlığı : Ratlarda Aralıklı Açlık ve Egzersiz Uygulamasının Serum İrisin ve IGF-1 Düzeyleri Üzerine Etkisi
Proje : Serap ÜNÜBOL AYPAK
Yürütücüsü :
Proje Ekibi : Miray ACAR

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde
İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması
Hayvan Çalışması : İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. Murat SARIERLER
Başkan

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Tughan DOST
Üye

Prof. Dr. Şil SÖNMEZ
Üye

Prof. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

(Yıllık İzinli)
Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder ÜSTÜNDAĞ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ GÜL TEKİN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Asude Gülce ORYAŞIN
Sor. Vet. Hek.
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Feriye YAMAN
Serbest Vet. Hek. Üye

Öğr. Gör. Dr. Feriye YAMAN AYDIN
Sor. Vet. Hek. Üye

Şenay TEKİNBAŞ
HAYTAP Üye.

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Ratlarda Aralıklı Açlık ve Egzersiz Uygulamasının Serum İrisin ve IGF-1 Düzeyleri Üzerine Etkisi” başlıklı Yüksek Lisans tezimdeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Miray ACAR
Öğrencinin Adı ve Soyadı
07 / 08 / 2025

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : ACAR, Miray
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Yenipazar / 21.07.2000
Telefon : 05412652492
E-posta : mirayacar.ma@gmail.com
Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Y. Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	Devam ediyor
Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	27.06.2022

AKADEMİK YAYINLAR

1. BİLDİRİLER

A) Uluslararası Kongrelerde Sunulan Bildiriler

1. Ünübol Aypak S., Acar M. “Ramadan Fasting and Metabolic Effects” 2nd International Conference On Contemporary Academic Research ICCAR 2023, Sözlü Bildiri, 4-5 Kasım 2023 Konya, Türkiye.