

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YL-2025-0083

DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA
ARALIKLI ORUCUN BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ

HÜSEYİN ÇALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-23036 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2025

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü VeterinerlikBiyokimyasıAnabilim DalıYüksek Lisans Programı çerçevesinde Hüseyin ÇALI tarafından hazırlanan “Deneyssel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Aralıklı Orucun Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri ” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05/08/2025

Üye	: Prof. Dr. Pınar Alkim ULUTAŞ	Aydın Adnan
(T.D.)		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 eğitimim ve tez çalışma sürecimin her alanında akademik rehberliği,emeği bulunan, ilgisi ve hoşgörüsünü esirgemeyen her konuda yardımda desteği bulunan, bana karşı anlayışlı yaklaşımı ve özverili tutumundan dolayı değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Pınar Alkım ULUTAŞ’a en içten teşekkürlerimi sunarım. Kendisinin bilgisi, vizyonu ve sabrı; bu süreci hem bilimsel hem de insani açıdan daha anlamlı ve değerli kılmıştır.

Ayrıca bana her konuda yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ayşegül BİLDİK, Prof.Dr. Funda KIRAL, Prof. Dr. Serap ÜNÜBOL AYPAK ve Dr. Öğr. Üyesi Gamze Servi EKREN AŞÇI’ya teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İstatistiksel analizlerimin değerlendirilmelerinde yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Hüsnü Erbay BARDAKÇIOĞLU ve deney hayvanlarıyla ilgili süreçteki yardımları için Dr. Öğr. Üyesi Asude Gülçe ORYAŞIN’a teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince gösterdiği sabır, özveri ve destekleri için başta canım annem ve aileme ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Diyabetes Mellitus	2
2.2. Diyabetes Mellitus'un Tarihsel Süreci	2
2.3. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi	4
2.3.1. Dünyada Diyabetes Mellitus	4
2.3.2. Türkiyede Diyabetes Mellitus	6
2.4.Diyabetes Mellitus'un Teşhisi	6
2.5. Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması.....	8
2.5.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	9
2.5.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	9
2.5.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	10
2.5.4. Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabet	11
2.6.Diyabetin Patogenezi.....	11

2.7. Diyabetes Mellitusa Bağlı Oluşan Komplikasyonlar	12
2.7.1. Akut Komplikasyonlar	13
2.7.1.1. Hipoglisemi	13
2.7.1.2. Diyabetik Ketoasidoz	13
2.7.1.3. Laktik Asidoz Koması	14
2.7.1.4. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum	14
2.7.2. Kronik Komplikasyonlar	15
2.7.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar	15
2.7.2.1.1. Diyabetik Nefropati	15
2.7.2.1.2. Retinopati	16
2.7.2.2. Nöropati	16
2.7.2.3. Diyabetik Ayak	17
2.7.3. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları	17
2.7.3.1. Kardiyovasküler Hastalıklar	17
2.7.3.2. Periferik Arter Hastalıkları	18
2.7.3.3. Serebrovasküler Hastalıklar	19
2.8. Diyabetes Mellitus Tedavi Yöntemleri	20
2.8.1. İlaç Tedavisi	20
2.8.2. Beslenme Tedavisi	20
2.8.2.1. Diyabette Beslenme Tedavisi ve Programı	21
2.8.2.2. Karbonhidrat Sayımı ve Diyet Programı	22
2.8.3. Beslenme Planında Dikkat Edilmesi Gerekenler	22
2.8.4. Alternatif Tedavi ve Geleneksel Tedaviler	23
2.9. Aralıklı Oruç	23
2.9.1. Aralıklı Oruç Çeşitleri	24
2.9.2. Zaman Kısıtlı Beslenme	24

2.9.3. Alternatif Gün Açlıkları	25
2.9.4. 5:2 Diyeti	25
2.9.5. Dini Oruç	26
2.10.Sirkadiyen Ritim.....	26
2.11. Aralıklı Oruç ve Metabolizma.....	27
2.12. Aralıklı Oruç Metabolizması	30
2.13. Aralıklı Orucun Bazı Organlar Üzerine Etkisi	31
2.14. Aralıklı Açlığın Bazı Hastalıklarla İlişkisi	32
2.14.1. Obezite.....	32
2.14.2.Diyabetes Mellitus.....	33
2.15.Kardiyovasküler Hastalıklar	34
2.16. Nörolojik Hastalıklar	35
2.17. Otofaji-Kanser	35
2.18. Yaşlanma	36
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Deney Hayvanı Materyali.....	38
3.2. Yöntem	38
3.2.1. Deneme Grupları ve Diabetes Mellitus Oluşturulması.....	38
3.2.2. Aralıklı Oruç Uygulanması	39
3.2.3. Serum Örneklerinin hazırlanması.....	39
3.2.4. Biyokimyasal Analizler	39
3.2.4.1. Hemoglobın A1c Analizi.....	40
3.2.4.2.TNF- α (Tümör Nekroz Faktörü Alfa) Analizi.....	41
3.2.4.3.CRP Analizi.....	42
3.2.4.4. IL-6 Analizi	44
3.2.4.5. İnterlökin1 β (IL-1 β) Analizi.....	45

3.3. İstatistiksel Analiz	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA.....	51
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR.....	55
EKLER.....	68
Ek 1 (ADÜ-HADYEK).....	68
BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	69
ÖZ GEÇMİŞ.....	70

KISALTMALAR DİZİNİ

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

APG: Açlık Plazma Glukoz

DCTT: Diabetes Control and Complications Trial

dl: desilitre

DM: Diyabetes Mellitus

DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ELISA: Enzim bağlantılı immünosorbent testi

GI: Glisemik indeks

GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1

HbA1c: Hemoglobin A1c testi

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HOMA-IR: Homeostatic Model Assesment of İnsulin Resistance

HRP: Horseradish peroksidaz

IDF: Uluslar arası Diyabet Federasyonu

IL-1: İnterlökin-1

IL-10: İnterlökin-10

IL-1β: İnterlökin- 1 beta

IL-6: İnterlökin-6

KAH: Koroner arter hastalığı

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

M.Ö.: Millattan önce

M: Molar

mg: miligram

mmol:milimol

NCD:NoncommunicableDiseases Risk Factors (Bulaşıcı olmayan hastalık)

NGSP:NationalGlycohemoglobinStandardization Program

nm:Nanometre

OD: Optik yoğunluk

OGTT: Oral Glukoz Tolerans testi

ÖD:Önemlideğil

PAH:Periferik Arter Hastalıkları

PG: Plazma Glukoz

pg:Pikogram

SGLT2: Sodyum-glukoz kotransportez-2

SPSS:StatisticalPackage Fort he SOcialSciences

TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TIA:Transientİskemik Ataklar

TMB:Tetramethylbenzidine

TNF- α : Tümör nekroz alfa

TURDEP-2: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

TÜRKDİAB: Türkiye Diyabet Vakfı

Yy:Yüzyıl

β : Beta

μ L:Mikrolitre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Aralıklı açlık modelinin bazı metabolik olaylara etkileri	29
Şekil 2. Aralıklı açlığın bazı organ sistemleri üzerine etkileri	30
Şekil 3. Aralıklı açlığın bazı organlara olan etkileri	32

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Gruplara göre serum ortalama CRP konsantrasyonları.....	48
Resim 2. Gruplara göre serum ortalama IL-1 konsantrasyonları	48
Resim 3. Gruplara göre serum ortalama IL-6 konsantrasyonları	48
Resim 4. Gruplara göre serum ortalama TNF- α konsantrasyonları.....	49
Resim 5. Gruplara göre serum ortalama Glukoz konsantrasyonları.....	49
Resim 6. Gruplara göre serum ortalama Hb A1c konsantrasyonları.....	50

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diyabet tanı kriterleri	8
Tablo 2. Deneme gruplarına ait ortalama serum CRP, TNF, IL-1, IL-6, Hb A1c, Glukoz değerleri (Ortalama±Standart Hata)	47

ÖZET

DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA ARALIKLI ORUCUN BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ

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

Amaç: Bu çalışmada deneysel olarak Diabetes Mellitus oluşturulan ratlarda aralıklı oruç uygulanmasının bazı biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla çalışmada 28 adet erişkin Sparque Dawley rat kullanıldı. Gruplar; 1- Sağlıklı Kontrol Grubu (n=7), 2-Diyabetik Grup (n=7), 3- Sağlıklı-Aralıklı Oruç Grubu ve 4-Diyabetli-Aralıklı Oruç Grubu (n=7) olarak belirlendi. Grup 2 ve 4 de bulunan ratlara diyabet oluşturmak için 0,01 M sodyum sitrat tamponu (pH 4.5) içinde streptozosin 50mg/kg intraperitoneal olarak uygulandı. Kontrol grubu hayvanlara 0.01 M sodyum sitrat verildi. Enjeksiyonu takiben 7 gün sonra hayvanlar 12 saat süre ile aç bırakılarak glukoz düzeyleri ölçüldü. Diyabet doğrulandıktan sonra 3 ve 4. gruptaki hayvanlara 6 hafta aralıklı oruç (16:8) uygulandı. Uygulamaları takiben anestezi altında kan örnekleri alınan ratlardan elde edilen serum ve plazmalardan glukoz, Hb A1c analizleri spektrofotometrik olarak; IL-1, IL-6, TNF- α ve CRP analizleri rat spesifik ELISA kitleri ile ölçüldü.

Bulgular: Ortalama CRP, TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeyleri arasında istatistik önemde bir fark belirlenemedi. Serum ortalama TNF- α düzeyleri deneysel diyabet oluşturarak normal beslenen grupta diğer tüm deneme gruplarından yüksek olarak saptandı. Diyabetli normal beslenen grubun ortalama serum glukoz (P=0.000) ve HbA1c (P=0.014) konsantrasyonları diğer tüm gruplardan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Hem diyabet hemde sağlıklı gruplarda aralıklı oruç beslenmesinin serum glukoz konsantrasyonlarında anlamlı değişikliğe neden olmadığı belirlendi.

Sonuç: Tüm bu veriler, aralıklı oruç modelinin diyabetin inflamatuvar ve metabolik komplikasyonları üzerinde düzenleyici bir etki oluşturabileceğine işaret etmektedir. Ancak, bazı parametrelerde istatistiksel anlamlılık elde edilememesi, bu etkinin sınırlı veya dolaylı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Aralıklı oruç, diyabet, inflamatuvar belirteç

ABSTRACT

EFFECTS OF INTERMITTENT FASTING ON SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS IN RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES

Çali H. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute, Veterinerlik Biyokimyası Program, Master Thesis, Aydın, 2025.

Objective: This study aimed to investigate the effects of intermittent fasting on some biochemical parameters in rats with experimentally induced diabetes mellitus.

Materials and Methods: 28 adult Sprague Dawley rats were used in the study. Rats were grouped into the following categories: 1. Healthy Control Group (n = 7), 2. Diabetic Group (n = 7), 3. Healthy-Intermittent Fasting Group, and 4. Diabetic-Intermittent Fasting Group (n = 7). To induce diabetes in rats in Groups 2 and 4, streptozocin (50 mg/kg) in 0.01 M sodium citrate buffer (pH 4.5) was administered intraperitoneally. Control group animals were administered 0.01 M sodium citrate. Following the injection, the animals were fasted for 12 hours, and their glucose levels were measured 7 days later. After diabetes was confirmed, animals in groups 3 and 4 were subjected to 6 weeks of intermittent fasting (16:8). Following the application, serum and plasma samples from rats were taken under anaesthesia, and glucose and haemoglobin A1c analyses were measured spectrophotometrically. IL-1, IL-6, TNF- α , and CRP analyses were measured using rat-specific ELISA kits.

Results: No statistically significant difference was found between the mean CRP, TNF α , IL-1 and IL-6 levels. Serum mean TNF- α levels were found to be higher in the experimental diabetes-induced normal-fed group than in all other experimental groups. The mean serum glucose (P = 0.000) and HbA1c (p = 0.014) concentrations of the diabetic normal-fed group were found to be significantly higher than those in all other groups. It was determined that intermittent fasting did not cause a significant change in serum glucose concentrations in both diabetic and healthy groups.

Conclusion: All these data indicate that the intermittent fasting model may have a regulatory effect on the inflammatory and metabolic complications of diabetes. However, the lack of statistical significance in some parameters suggests that this effect may be limited or indirect.

Keywords: Intermittent fasting, diabetes, inflammatory marker

1. GİRİŞ

Günümüz yüzyılında gittikçe sıklığı artan diyabet kronik hastalıklar içinde ön plana çıkmaktadır. Bulaşıcı bir hastalık olmamasına rağmen ülkemizde ve dünya genelinde sıklığı gittikçe artış göstermektedir. Diyabet sadece yetişkin bireylerde görülmemekte aynı zamanda çocuklarda da sıklığı giderek artış göstermektedir (Lindström ve diğerleri, 2006; Knowler ve diğerleri, 2009). Diyabetin görülme sıklığı ise toplumsal farklılıklar gösterebilmektedir (IDF,2019). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin yapmış olduğu çalışma sonuçlarına göre 1985 yılında 30 milyon diyabetli birey mevcut iken yıllar içinde bu sayı giderek artmış ve 2000 yılına gelindiğinde 151 milyona ulaşmış, 2006 yılında ise 246 milyon, 2011 yılında ise 366 milyon, 2014 yılında ise 387 milyon bireyde diyabet görüldüğü tespit edilmiştir (ADA, 2015). 2035 yılında ise artışın yaklaşık %55 artış göstermesi beklenip toplam diyabetli birey sayısının 592 milyon olması beklenmektedir. 2045 yılında ise bu sayının yaklaşık 700 milyon bireye ulaşılacağı öngörülmektedir (IDF, 2019).

Aralıklı oruç (açlık), kilo vermede ve metabolizmanın korunarak geliştirilmesinde, bireye özgü günlük enerji kısıtlamasını içeren bir beslenme programıdır. Uygulanan haftalarda 12-24 saatlik açlık günleri veya gün içinde çeşitli sürelerde açlık şeklinde uygulanan popüler bir beslenme yaklaşımıdır. Obez bireylerde fazla kiloların azaltılması için uygulansa da sağlık üzerine bazı olumlu etkileri nedeniyle, kronik hastalığı olan bireyler ile sağlıklı normal bireylerde de kullanılmaktadır (Tinsley ve Bounty, 2015; Horne ve diğerleri, 2015).

Bu çalışmanın amacı deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda aralıklı orucun kan şekeri ve HbA1c düzeyleri ile diyabetle uyarılan inflamasyonun belirteci olan proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-1, IL-6 ve akut faz proteinlerinden CRP düzeylerini araştırmaktır. Böylelikle aralıklı orucun diyabetin bazı metabolik parametreler ve diyabete bağlı ortaya çıkan inflamasyonun göstergesi olan belirteçler üzerindeki etkinliğini ortaya koymak planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Diyabetes Mellitus, pankreasın beta (β) hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun salınımındaki yetersizliğe veya insülin hormonunun etki mekanizmasındaki bozukluklar sebebiyle vücudun karbonhidrat, protein ve yağlardan yeterli oranda faydalanamadığı, süregelen bir hastalık olup uzun süreli tıbbi bakım gerektiren bir metabolik hastalıktır (TEMD, 2017; TEMD, 2020).

Diyabetli bireylerde en sık görülen klinik belirtilerin; polifaji, poliüri, polidipsi, halsizlik, iştah kaybı, ağızda kuruma hissi, nedeni açıklanamayan kilo kayıpları, bulanık görme durumu, cilt ve üriner sistem enfeksiyonları, ayaklarda yanma, uyuşukluk ve iğneleme hissi, deride kuruluk ve kaşınma hissi olduğu görülmüştür (TEMD, 2017).

2.2. Diyabetes Mellitus'un Tarihsel Süreci

Diyabetin tarihsel süreci araştırıldığında kaynağının çok eski zamanlara kadar ulaştığı görülmüştür. Mısır'ın Ebers Papiruslarında Millattan Önce (M.Ö.) 1500'lü zaman diliminde idrar yollarıyla şeker kaybının gözlemlendiği ve böylelikle buna dayandırılarak diyabetin sık idrar yapılan bir hastalık olduğunu tariflenmiştir (Laios ve diğerleri, 2012). 17. Yüzyıl (yy)'da ise diyabetin, "diabetes mellitus" olarak tanımlanması Thomas Willis tarafından yapılmış olup, diyabet hastası olan bireylerin idrarlarının tatlı olduğu söylemi gündeme gelmiştir. İdrarda şekerin olduğunu kanıtlayan kişi ise 18. yy'da İngiliz bilim adamı Mattheew Dubson olmuştur. İdrarda ki bu tatlılığı ise glukoz ile ilişkilendirmiştir. 18yy'da Fehling idrardaki şekerin ölçümünü kantitatif yöntemle dayandırarak ölçüm yöntemini keşfetmiştir.

18. yy'da Minkowski ve Mering yaptıkları bir deneysel çalışmada, çalışmaya konu olan köpeğin pankreasını çıkarıp köpekte ne gibi değişimler olacağını gözlemlemişlerdir. Gözlem sonucunda ise köpekte hipergliseminin oluştuğunu, su içme isteğinde aşırı artışın gözlemlendiği, sık idrara çıkma ve zayıflık bulgularının oluştuğunu gözlemlemişlerdir. Bu gözlem sonucunda ise

pankreasın yaşamsal olaylarda önemli olduğuna yönelik ilk izlenimler elde edilmiştir (Jörgens, 2006). Elde edilen bu bilgiler sonrasında pankreas üzerinde birçok farklı deneysel çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Paul tarafından 1800’lü yıllarda yapılan bir çalışmada Langerhans tarafından pankreastan alınan bir kesitte hücre kümeciklerinin görüldüğü gözlemlenmiştir. Bu hücre kümeciklerinin görüntüleri şekil itibariyle sinir sisteminin bir parçası olarak değerlendirilmiştir (Jolles, 2002). Yapılan bir başka çalışmada ise Eduard Laguesse pankreasta bulunan bu hücre kümeciklerinin endokrin sistem hücrelerini barındırdığını ve dolayısıyla diyabet ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (Fossati, 2004).

Frederic Banting ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 1800’lü yılların bitimine doğru ilk kez insülin hormonunu tanımlamışlardır (Simoni ve diğerleri, 2002). İnsülinin keşfi diyabetin tarihsel süreci açısından çok önemli bir yere sahiptir. Toronto Üniversitesinde 1921-1922 yıllarında yapılan bir çalışmayı sürdüren Frederick Banting J. B. Collip, John Macload ile Charles Best tarafından insülin bulunmuştur. 1923 yılında Bantingbu ve Macload’ın çalışmasıyla Nobel Tıp Ödülüne layık görülmüşlerdir (Quianzon ve diğerleri, 2012). 11 Ocak 1922 tarihinde Kanada’nın Toronto şehrinde 14 yaşındaki Leonard Thompson adındaki hastaya köpeğin pankreasından oluşturulan ekstratla yapılan insülin ilk kez enjekte edildi. Bu hastaya yapılan işlemde operasyonun steril bir şekilde yapılmaması ve enjekte edilen insülinin saf bir şekilde verilmemesinden kaynaklı olarak hastada apse oluşumu meydana gelmiştir. Aps oluşumundan sonra hastada sepsis gelişmiş ve sepsise bağlı olarak hastanın ölümüne sebebiyete kadar durumu kötüleşmiş ancak kan şekeri düşeyinde 420 birimden 330 birime düşüş gözlemlendiği için insülin saflaştırılıp enjekte edilmeye devam edilmiştir. Daha sonra hasta taburcu edildikten sonra ve edinilen bilgiye göre hasta 27 yaşında geçirmiş olduğu pnömoni komplikasyonlarına bağlı olarak hayatını kaybetmiştir. Diyabetik ketoasidoz hastası olan Elsie Needham 1922 yılının Ekim ayında yapılan insülin tedavisi ile hastalıktan kurtulan ilk kişi olarak tarihe geçmiştir. Zamanın kısıtlı imkanlarına rağmen, Eliot Joslin gibi hekimler, diyabet ve buna bağlı oluşan akut komplikasyonların etkin şekilde tedavilerini yapabilmek için insülini başarılı bir şekilde kullanmışlardır. Yapılan bu tedavi ile diyabete bağlı oluşan ölüm oranlarında azalış görülmüş ve etkin şekilde diyabet ile mücadele edebilmek için yaşam tarzında değişikliklere gidilmesinin gerekliliğini vurgulamıştır. 1945 tarihinde ise diyabetli bireylerin yaşam sürelerinin ortalama 45 yıl uzadığı, bu bireylerde ölüm nedenleri arasında ilk sırayı uzun süreli açlık ve diyabetik ketoasidoz oluşturmaktadır. Bunlara bağlı olarak aynı zamanda bu tür bireylerde kronik mikro ve makrovasküler komplikasyonlarda görülmeye başlanmıştır (Unger ve diğerleri, 2015).

2.3. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi

2.3.1. Dünyada Diyabetes Mellitus

Küresel anlamda diyabetli birey sayısının artmasında; giderek yaygınlaşan kentsel yaşamaya bağlı olarak beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler ve buna bağlı olarak obezitenin yaygınlaşması etkili olmuştur. Aynı zamanda bireylerin çalışma koşullarından dolayı fiziksel aktiviteye de yeterince zaman ayırmaması da obezite ve buna bağlı diyabeti tetikleyici faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (Hu, 2011). 1980-2014 yılları arasında yapılan araştırmalarda küresel anlamda diyabetli birey sayısında artış olduğu gözlemlenmiştir. Diyabetli birey sayısı 1980'lerde 108 milyon iken 2014 yılına gelindiğinde yaklaşık 4 kat artış göstermiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün yapmış olduğu bir araştırmaya göre 2014 yılı içerisinde tüm dünya genelinde 18 yaş üstündeki bireylerin yaklaşık 422 milyonunun diyabet hastası olduğu belirtilmiştir (World Health Organization (WHO), 2016). 20-79 yaş aralığındaki bireylere yönelik 2013 yılında IDF tarafından yapılan çalışma sonuçlarına göre; 40-59 yaş aralığının çoğunlukta olduğu yaklaşık 382 milyon bireyin diyabet hastalığı olduğu tespit edilmiştir. 2035 yılında ise bu verinin yaklaşık 592 milyona yükseleceği ön görülmektedir. Bölgesel bazda bakılacak olursa, Kuzey Pasifikte yaklaşık 138 milyon, Güney Doğu Asya bölgesinde 72 milyon, Amerika'da 61 milyon ve Avrupa'da 56 milyon diyabetli birey bulunmaktadır. Diyabetli bireylerin görülme sıklığının en fazla olduğu ülkeler gelişmekte olan ülkeler olmaktadır. %80'lik dilimi oluşturan ilk 3 ülke; 98 milyon ile Çin, 65 milyon ile Hindistan ve 24 milyon Diyabetli bireyin yer aldığı Amerika Birleşik Devletleri oluşturmaktadır. Diyabetes Mellitus'un sıklığı ülkeler bazında sıralanacak olursa; 220 ülke arasında 1. sırada Takaleu yer almakta ve %37,49'lık bir dilim içerisinde bulunurken, %23,87'lik dilim içerisinde yer alan Suudi Arabistan ise 7. sırada bulunmaktadır. Kuveyt 9. Sırada ve %23,09'luk dilimde yer alırken, Türkiye %14,85'lik oranla 23.sırada, Malezya %10,85'lik dilimle 53. sırada, Makedonya ise %9,98'lik oranla 59. sırada , Amerika Birleşik Devletleri %9,21'lik oranla 74. sırada, Çin Halk Cumhuriyeti %9,02'lik oranla 80. sırada, Fransa ise %5,42'lik oranla 164. sırada ve Azerbaycan ise %2,45'lik oranla 231. sırada yer almaktadır (IDF, 2013).

Diyabetes Mellitus'un dünya genelinde görülme oranındaki artıştan ziyade diyabet hastalığına bağlı ölümlerde artış gözlemlenmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre 2013 yılında

toplam 5 saniyede bir ölüm diyabete bağlı gerçekleşmiştir. Diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonlarda her 6 saniyede bir ölüm olayı görülmektedir (IDF, 2013). WHO'ya göre de, dünya genelinde diyabete bağlı ölümlerin oranı %6'yı oluşturmaktadır. Aynı zamanda iskemik kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin %22'si ve inmelere bağlı ölümlerinde %16'sı diyabetle ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir. 2030 yılı içerisinde meydana gelebilecek ölümlerde diyabete bağlı meydana gelecek ölümlerin toplam ölümler içerisindeki sıralaması ise 7. sırada olabileceği ön görülmektedir (WHO, 2016).

Ekonomik durum göz önüne alındığında, diyabet için ayrılan bütçenin dünya genelindeki sağlık harcaması 2010 yılı içerisinde 376 milyar dolar olduğu ve 2030 yılında bu miktarın artarak yaklaşık olarak 490 milyar dolar olacağı tahmin edilmektedir. 2010 yılı dünya geneli sağlık harcamaları içerisinde diyabet için yapılan sağlık harcamalarının toplam oranı %12'dir. Amerika'da bu miktar 198 milyar dolar, Almanya'da 28 milyar dolar ve Japonya'da ise 22 milyar dolarla diyabetin tedavisi için en çok kaynak ayıran ilk 3 ülke olarak ön planda yer almıştır (Zhang ve diğerleri, 2010).

Dünyada diyabet hastalığının oranının gittikçe artması ve buna bağlı ölümlerin artması ve sağlık harcamalarındaki artışların meydana gelmesi dolayısıyla, DSÖ ve IDF bu durumların önüne geçmek adına özellikle düşük ve orta düzeyde gelişmiş ülkelerde diyabeti azaltma ve tedavisinin sağlanmasına yönelik çalışmalar yapmaktadır (IDF, 2013).

2016 yılında DSÖ'nün yayınlamış olduğu "Küresel Diyabet Raporu" sonucuna göre 1980 yılında öngörülen 108 milyon olan 18 yaş ve üzeri diyabetli bireylerin, 2014 yılı tahminlerine göre artış göstererek 422 milyona ulaştığı tespit edilmiştir. Bu değerlendirme Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İş Birliği (Noncommunicable Diseases Risk Factors Collaboration-NCD-RisC) Grubu tarafından hazırlanmıştır. 2021 yılında IDF tarafından hazırlanan "10. Diyabet Atlası"nda, dünya genelinde 537 milyon diyabetli bireyin hayatını sürdürürken, 2030 yılında 643 milyon birey ve 2045 yılında ise 783 milyon bireyin diyabetli bir şekilde hayatını sürdüreceği öngörülmektedir. IDF bölgelerine göre, 2045 yılına kadar %46 oranında diyabetli bireylerde artış olması beklenmektedir. Avrupa'da bu artışın %13 ile en az, Afrika'da ise %133 ile en fazla olması beklenmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2023).

2.3.2. Türkiye'de Diyabetes Mellitus

Türkiye’de diyabet, yetişkin nüfusun önemli bir kısmını etkileyen kronik bir hastalık olarak öne çıkmaktadır. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (T.C.S.B) verilerine göre, 20 yaş üzeri erişkinlerde diyabet prevalansı yaklaşık %13,7 olarak bildirilmiştir. Bu oran, toplam yetişkin nüfusun yaklaşık üçte birinin ya diyabetli ya da diyabet riski altında olduğunu göstermektedir. Bu durum, ülkemizde obezite ve prediyabet gibi geçiş evresindeki birey sayısının da oldukça yüksek olduğunu işaret etmektedir.

TURDEP–II verileri, bundan birkaç yıl önce yapılan TÜİK raporları ile karşılaştırıldığında bu oranların ciddi bir yükseliş gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, diyabetli bireylerin yaklaşık yarısının hastalığının farkında olmadığı tahmin edilmektedir ki bu durum erken tanı çabalarının halen yetersiz olduğunun göstergesidir. Coğrafi dağılım açısından Doğu Anadolu Bölgesi, %18,2 ile en yüksek diyabet prevalansına sahip bölge olarak saptanmıştır; buna karşılık Karadeniz Bölgesi’nde bu oran %14,5 civarındadır. Bu çeşitlilik, sosyo-ekonomik ve yaşam tarzı faktörlerinin bölgesel etkilerine işaret etmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2023).

2.4. Diyabetes Mellitus’un Teşhisi

Hasta bireylerde diyabet tanısı koymak için öncelikle kandaki glukoz düzeylerine bakılır. Kan glukoz düzeyleri, mg/dl cinsinden ölçüm yapıp, ölçümü yapılan bireyin açlık durumunda kan glukoz düzeyi 100 mg/dl’nin altında çıkması durumunda birey normal kabul edilmektedir. Kan glukoz seviyesi 100-125 mg/dl düzeylerinde çıkması halinde prediyabet olarak kabul edilmektedir. Şayet kan glukoz seviyesi 125 mg/dl seviyesinin üstünde çıkması halinde ise birey diyabetli kabul edilir. Bireyin diyabetli olduğunun kesin şekilde anlaşılması için farklı zamanlarda glukoz testleri yapılır (Peters ve diğerleri, 1996).

Diyabetin teşhis edilmesinde Dünya Sağlık Örgütü, Uluslararası Diyabet Federasyonu ve Amerikan Diyabet Derneği’nin belirtmiş olduğu kriterler kullanılmaktadır. 1999 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu ve Dünya Sağlık Örgütü’nün yenilediği parametreler halen geçerliliğini sürdürmektedir. Diyabetin teşhis edilmesinde 4 farklı yöntem kullanılmaktadır (IDF, 2013).

1.Açlık plazma glukoz (APG) seviyesinin ölçülmesi: Değerlendirilmeye alınan bireyin gece boyu en az 8 saatlik açlık süresini içeren ve bu açlık sonrasında plazma kan glukoz düzeyinin değerlendirildiği ölçüm metodudur. Değerlendirilme sonucu APG seviyesi 126 mg/dl veya üzerinde bir sonucun çıkması durumunda bireye diyabet tanısı konulur.

2. Rastgele kan glukoz ölçümü: Değerlendirilmeye alınan bireyde polidipsi, poliüri, polifaji vb. gibi diyabet semptomlarının görülmesi halinde herhangi bir zaman aralığında ölçüm sonucunda plazma glukoz (PG) seviyesinin 200 mg/dl veya üzerinde olması durumunda diyabet tanısı konulur.

3.Oral glukoz tolerans testi (OGTT): Bu test diyabet açısından yüksek riskli grupta olan bireylere OGTT yapılması uygundur. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından belirtilmiş olan 75 gramlık glukozlu sıvı alındıktan 2 saat sonra kan glukoz testi sonucunun 200 mg/dl veya üzerinde bulunması tanının konulmasını sağlar.

4. Kandaki HbA1C düzeyinin %6.5 veya üzerinde olması halinde diyabet tanısı konulur.

Yukarıda belirtilen dört farklı yöntemden biriyle diyabet tanısı konulabilir. Ancak ilk etapta iki ayrı test yapılabilir. Yapılan testin sonuçlarında uyumsuzluk söz konusu olursa yapılan testlerden eşik değerin üst sınırını aşan testler yinelenmelidir. Yapılan tekrar sonucunda sonuç yüksek olursa bireye diyabet tanısı konulur.

2011 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan bir raporda HbA1C'nin güvenilir bir yöntem olarak kullanılabilmesi için, uluslararası standart bir referans değerlerinin olması koşuluyla bunun kabul edileceğini bildirmiştir. HbA1C'nin ölçüm yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklı HbA1C ile PG sonuçları arasında farklılıklar ortaya çıkabilir. Diyabet tanısı koyabilmek için bu gibi durumlarda interferans yapmayan HbA1C ölçüm metodu tercih edilmeli veya tanıda APG kriterleri göz önünde bulundurulmalıdır (Sezer ve diğerleri, 2021). ADA'nın diyabet tanı kriterleri ise Tablo.1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Diyabet tanı kriterleri (ADA, 2014).

HbA1c $\geq$ 6.5%. Bu test bir laboratuvar ortamında Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP) sertifikalı ve Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışmasına (Diabetes Control and Complications Trial, DCTT) göre standardize edilmiş bir metod kullanılarak yapılmalıdır.
VEYA
APG $\geq$ 126 mg/dl (7.0 mmol/l). En az 8 saat hiçbir kalori alımı yapılmamalıdır.
VEYA
2- saat plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) OGTT sırasında olmalı. Bu test DSÖ'nün belirlediği şekilde, su içinde çözülmüş 75 g toz glukoz sıvısının hastaya yüklenmesi şeklinde uygulanmalıdır.
VEYA
Hiperglisemi veya hiperglisemik krizin klasik semptomları olan bir hastada, rastgele plazma glukozu $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/L)
Hipergliseminin kesin yokluğunda, tekrar testleri ile sonuç doğrulanmalıdır.

2.5. Diyabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

Diyabetin hastalık etiyolojisi de dikkate alınarak son güncellemelere göre diyabet 4 sınıfa ayrılmaktadır (TEMD, 2017).

1. Tip 1 diyabet (insüline bağımlı diyabet)
2. Tip 2 diyabet (insüline bağımlı olmayan)
3. Gestasyonel diyabetes mellitus (gebelik esnasında oluşan ve doğumla birlikte düzelen diyabet tipidir.)
4. Spesifik nedenlere bağlı oluşan diyabet tipleri

2.5.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Pankreasın β hücrelerindeki T hücre aracılı olan otoimmün sistemin yıkımına bağlı meydana gelen insülin yetersizliğinin esas olduğu diyabet tipidir. Genellikle genç bireylerde görülme durumu daha yaygındır. Bu nedenle juvenil diyabette denilmektedir. Aynı zamanda insüline bağımlı diyabet olarak da adlandırılmaktadır. Tip 1 diyabette hiperglisemi ve ketoasidoz komplikasyonları görülebilen bir heterojen hastalıktır. Tip 1 diyabette genetik hassasiyeti olan bireylerde bazı çevresel faktörlerin etkisiyle otoimmün yıkım süreci meydana gelmektedir (Devendra ve diğerleri, 2004; ADA, 2013). Tüm diyabetliler arasında tip 1 diyabetlilerin oranı yaklaşık %5-10 arasındadır. Tip 1 diyabette semptom olarak en sık; polidipsi, kusma, poliüri görülmekle beraber susama hissi, ağızda kuruluk, yorgunluk, kilo verme, polifaji gibi belirtilerde görülebilmektedir. Bu semptomlara dikkat edilmediği takdirde birey çok hızlı bir şekilde diyabetik ketoasidoz komasına girerek hastanede tedaviyi gerektirecek süreç başlanabilir (Paschou ve diğerleri, 2018). Bağışıklık sistemi hastalıklarından olan Addison hastalığı, vitiligo, otoimmün hepatit ve Hashimoto tiroiditi gibi hastalıklarına tip 1 diyabetli bireylerin yatkınlığı mevcuttur (ADA, 2011).

Tip 1 diyabette tedavinin amacı bireyin fizyolojik ihtiyaçlarını yerine getirecek insülin miktarını yerine koyarak bireyin diyabet semptomlarının önlenmesini sağlayıp, komplikasyon oluşum risklerini önleyerek bireyin daha kaliteli bir hayat sürdürmesini sağlamak ve yaşam süresini arttırmak olmalıdır.

2.5.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Diyabetli bireyde insülin hormonunun yada insülin aktivitesinin bozulmasına bağlı olarak oluşan kandaki glukoz seviyesinin artışıyla karakterize olan metabolizmada meydana gelen bozukluktur. Bu bireylerde insülin direnci ve β hücre fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak hiperglisemi görülür. Hipergliseminin kronikleşmesiyle birlikte özellikle sinir sistemi, göz, böbrekler, kalp ve kan damarları üzerinde ilerleyen süreçte bozukluklarla birlikte fonksiyon kayıplarına sebebiyet verebilir. Tip 2 diyabet insüline bağlı olmayan diyabet tipidir. Bu diyabet tipinde vücutta pankreasta insülin salınımı yapılmaktadır, ancak vücut buna karşı direnç gösterdiğinden dolayı yeterli düzeyde kullanım olmamaktadır (ADA, 2013). Tip 2 diyabette β

hücre fonksiyonunda bozulma meydana gelmediği için tip 2 diyabet olan bireylerin insülin kullanımına gereksinim ihtiyacı bulunmamaktadır. Dünya genelinde diyabet olan bireylerin yaklaşık %90-95'i tip 2 diyabettir. Tip 2 diyabet 30 yaş üzerinde görülmekle birlikte obez ve sedanter yaşam süren bireyler ve yaşlı hastalarda da görülebilmektedir. Obezitenin artışına paralel olarak son 10-15 yıllık süreç içerisinde çocukluk ve adolesan çağındaki bireylerde de görülmeye başlanmıştır. Tip 2 diyabetin patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte çevresel faktörlerin bu tipte etkili olmadığı, genetik yatkınlığı olan bireylerin diyabete elverişli olduğu poligenik bir hastalıktır. Diyabet tipi içerisinde belirtilerin daha az ancak komplikasyonların daha fazla görüldüğü türdür (ADA, 2011). Tip 2 diyabetli bireylerde poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı sıklıkla görülmekle birlikte bulanık görme, periferik nöropati, ürtiker, ağızda kuruma hissi, yorgunluk, halsizlik ve sık tekrarlayan idrar yolları enfeksiyonları semptomlar arasındadır. Tip 2 diyabette amaç; plazma kan glukoz düzeyinin normal değerler aralığında tutulması ve böylelikle komplikasyonların önlenmesi olmalıdır. Bunun yanında bireyin diyabet konusunda eğitilmesi, kilo kontrolü, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliği konusunda eğitim verilmesi gerekir (Olokoba ve diğerleri, 2012; Williams ve Zimmet, 2002).

2.5.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Hamilelik süreciyle başlayan ve gebelik esnasında ortaya çıkan kan glukoz tolerasyonundaki bozukluk olup, doğumun gerçekleşmesiyle belirtilerin ortadan kalmasıyla kaybolan diyabet tipidir (Karakurt ve diğerleri, 2009). Gebelik dönemindeki kadınlarda diyabet görülme oranı yaklaşık %7'dir (ADA, 2011). Diyabet tanısı alan kadınlar özellikle gebeliğin 26-28 haftalarında belirgin şekilde ortaya çıkmakta ve bunda da genetik faktörler etkili olmaktadır. Diyabet tanısı alan gebelerin yaşam tarzlarında ve kaliteli yaşam sürmemeleri halinde gelecek 25 yıl içerisinde Tip 2 diyabete yakalanma riski yüksektir (Harris ve diğerleri, 2012). Gestasyonel diyabet; yaş, sosyoekonomik durum, ırk, beden kütle indeksi, ailede diyabet varlığı, sağlıklı beslenememe vb. gibi birçok faktör diyabet oluşumunu etkilemektedir (Crusell ve diğerleri, 2018). Gestasyonel diyabetin etyolojisi Tip 1 diyabet ve Tip 2 diyabetin mekanizmasına benzemektedir. Gebelikte diyabetin oluşmasına bağlı metabolizmal bozukluk görülür. Gestasyonel diyabette tanı ve kontrol gebelik açısından önem arz etmektedir. 1970'li yıllarda belirlenen tanı kriterleri bazı uyarlamalarla günümüzde halen kullanılmaktadır. Gebelik sürecinde diyabeti bulunan annenin aşırı kilo alması halinde preeklamsi olma durumunu

arttırmakla birlikte normal doğumu zorlaştıracığından sezeryanla doğuma yol açmaktadır. Gestasyonlu diyabetli bireyin doğumundan sonra etkilenen bebeklerde, polisitemi, hipokalsemi, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, soluk alışverişinde zorlanma gibi semptomların görülme ihtimali yüksektir (Metzger ve diğerleri, 2007; Perkins ve diğerleri, 2007).

2.5.4. Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabet

Diyabet tipleri arasında çok nadir görülen bu diyabet türü, kistik fibrozis, ilaç ve kimyasal madde alımı, pankreatit, pankreas hastalıkları, endokrin hastalıklar, enfeksiyöz ve genetik hastalıklara bağlı olarak pankreasın β hücrelerinde bozukluklar sonucunda meydana gelebilmektedir (ADA,2013).

2.6. Diyabetin Patogenezi

Tip 1 diyabet tanısı alan bireylerde her zaman insülin yetersizliği görülmektedir. Tip 1 diyabete genetik yatkınlığı bulunan bireylerde virüsler, toksinler, stres vb. gibi çevresel faktörlerin etkisiyle otoimmünitenin etkilenmesiyle birlikte β hücre hasarı meydana gelir. β hücre kaynağının yaklaşık %80-90 oranında azalmasına bağlı olarak diyabetin klinik bulguları ortaya çıkar. Açlık hissi, ağızda kuruma, poliüri, polidipsi, halsizlik, yorgunluk, ani kilo kaybı gibi hiperglisemi ile bağlantılı semptomlar hızlı bir şekilde bireyde gözlemlenir (IDF, 2013).

Tip 2 diyabette ise, β hücrelerinin fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak insülin salgısı ve insülin direnciyle birlikte insülin aktivitesinin bozukluğu gerçekleşir. Bu bozulmayla birlikte kandaki glukoz yoğunluğu olması gerekenden yüksek düzeylere ulaşarak denge mekanizmasının bozulmasına neden olur (Ozougwu ve diğerleri, 2013).

İnsülin vücutta hedef doku olarak karaciğeri, yağ dokusunu ve kas dokusunu kullanmaktadır. Karaciğer dokusunda insülin hormonu, glikoneogenezi ve glikojenolizi engelleyerek, hepatik glukoz üretiminin baskılanmasını sağlar. İnsülin hormonu glukozun kas dokusuna ve yağ dokusuna alımını da artırarak aynı zamanda enerji kaynağı olarak faaliyet gösterme işlevine de yarar. Bireyde insülin direnci oluştuğunda kas dokusu, yağ dokusu ve karaciğerde ki faaliyetlerini yerine getiremez ve buna bağlı olarak hepatik glukoz yapımı ve glukozun karaciğerden çıkışında artış gözlemlenir. Aynı zamanda yağ dokusu ve kas

dokusundan içeriye geçemeyen glukoz kanda artışa sebep olarak hiperglisemi'nin oluşmasına neden olur. Hipergliseminin giderilebilmesi için pankreasın β hücrelerinden yeterli miktarda insülin salgılanması gerekir. Ancak β hücrelerindeki fonksiyon bozukluğu sonucu insülin yeterli düzeyde salgılanamaz ve diyabet oluşumu gözlemlenir. Klinik belirti olarak insülin direnci ile kendini gösterir. Daha sonra glukoz tolerasyonunun bozulması ve buna bağlı olarak insülin salgısının azalmasıyla diyabet oluşur (Ozougwu ve diğerleri, 2013).

Genetik yatkınlığı olan bireyler de diyabet oluşumu daha kolay olmaktadır. Tip 2 diyabetin genetik yatkınlığı Tip 1 diyabete göre daha fazladır. Tip 2 diyabette genetik faktör esas etkili olmakla birlikte yaşam tarzı da hastalık oluşumuna etki etmektedir. Bunun yanı sıra, sigara- alkol tüketimi, yaşlılık, yeterli besin ögesi alınmaması ve buna bağlı enerji yetersizliği gibi durumlarda hastalık oluşum süresini etkilemektedir (Ozougwu ve diğerleri, 2013; Satman, 2009).

2.7. Diabetes Mellitusa Bağlı Oluşan Komplikasyonlar

Metabolizma hastalıkları içerisinde yer alan diyabet kendi içerisinde komplikasyonları akut ve kronik olarak 2 başlık içinde ele almaktadır. Diyabette komplikasyonlar morbidite ve mortaliteyi etkilediğinden önem arz etmektedir. Diyabette glisemik durum kontrol altına alınmadığında, vücudumuzda birçok yeri etkileyeceğinden hastaneye yatışı gerektirecek durumlar görülebilir. Bu durumun ciddi olması halinde komplikasyonlara bağlı ölümler gerçekleşebilir. Hipoglisemi, hiperosmolar hiperglisemik koma ve diyabetik ketoasidoz akut komplikasyonlar içinde yer alır. Kronik komplikasyonlar ise kendi içinde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar diye 2 alt başlıkta incelenmektedir (Deshpande ve diğerleri, 2008).

Diyabetin makrovasküler komplikasyonlar içinde yer alan; serebrovasküler hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalıklar olup bu hastalıklar ateroskleroza bağlı oluşmaktadır (ADA 2017; Barnett ve diğerleri, 2008). Diyabetli bireylerde ateroskleroz erken yaşlarda ve yaygın tutulum göstermektedir. Diyabetli bireylerde en sık görülen mortalite ve morbidite sebebi kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Tip 2 Diabetes Mellitus'lu bireylerde koroner arter hastalık riski diyabet olmayan bireylere oranla 2-4 kat oranda daha fazla görülmektedir (TEMD, 2017; ADA, 2017). Yapılan bir çalışmada serum HbA1c seviyelerinde artışın hem diyabetli bireylerde hem de sağlıklı bireylerde inme,

kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, ateroskleroz ve felç gibi hastalıklarla ilişkisinin olduğu tespit edilmiştir (Muntner ve diğerleri, 2005; Selvin ve diğerleri, 2010).

2.7.1. Akut Komplikasyonlar

2.7.1.1. Hipoglisemi

Kandaki glukoz seviyesinin normal seviyenin altında olması hipoglisemiye düşündürür. Hipoglisemi tanısı tek bir plazma glukoz seviyesine bakılarak tespit edilmediği için Whipple Triadı ile tanısı konulmaktadır. Yapılan triadda klinik belirtilerin sonucu, glukoz yoğunluğunun düşük seviyede seyretmesi ve plazmadaki glukoz yoğunluğunun yükselmesi ile belirtilerin düzelmesi bulunmaktadır. Hipoglisemi en çok tip 1 diyabetli bireylerde daha sonra tip 2 diyabetli bireylerde en son olarak sülfonilürelerle tedavisi süren tip 2 diyabetli bireylerde sıklıkla görülmektedir. Diyabetli bireylerde hipogliseminin sınırını, Amerikan Diyabet Derneği ve Amerikan Endokrin Cemiyeti gibi kuruluşlar kan glukoz düzeyinin 70 mg/dl'nin altında olması olarak kabul etmişlerdir. Diyabetik bireylerde kan plazma glukoz seviyesi 70 mg/dl'nin altına düşünce; baş dönmesi, titreme, terleme, açlık durumu, çarpıntı, konsantrasyon bozukluğu, bilinçte bulanıklık, konfüzyon, baş ağrısı, anksiyete, uyku hali, konuşma bozukluğu ve davranışsal bozukluklar semptom olarak görülür (TEMD, 2017; Bray, 2004).

2.7.1.2. Diyabetik Ketoasidoz

Vücudumuza besinlerle yeterince karbonhidrat alınmaması durumunda, enerji kaynağı olarak vücudumuz karbonhidratlar yerine yağlardan enerji sağlarlar. İnsülin yetersizliği durumunda da gerekli karbonhidratların kullanılamaması söz konusu olmaktadır. Enerjinin yağlardan karşılanması halinde vücutta keton cisimciği üretilir. Karaciğerde glukoz üretimi ve keton artışı dolayısıyla ketoasidoz meydana gelecektir. Diyabetli bireylerde ketoasidoz ölüm riski oluşturabilecek ciddi bir durumdur. Genellikle tip 1 diyabetli bireylerde görülmekle birlikte tip 2 diyabetli bireylerde de ketoasidoz durumu görülebilmektedir. Mutlak insülin eksikliği ve hiperglisemi nedeniyle diyabetik ketoasidoz meydana gelmektedir. İnsülin yetersizliğine bağlı hücre içerisine yeterince glukoz alımı olmayınca vücut enerji ihtiyacını

sağlamak için yağlardan enerji sağlamak için lipoliz oluşturur. Ketonemi, asidoz ve ketonüri gelişerek bilinçte bulanıklık ve ilerleyen aşamada komaya kadar sebebiyet veren klinik tablo oluşabilir. Diyabetik ketoasidozun belirti ve bulguları şunlardır: İştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik, yorgunluk, polidipsi, poliüri, kas krampları, dehidratasyon, taşikardi, hipotansiyon, hiperventilasyon, hipotermi, nefeste aseton kokusu, ketonemi, düşük ph, lökositoz, düşük arteriyel PCO₂, düşük plazma sodyum, bilinç bulanıklığı ve koma halidir. Ketoasidozun tedavisinden öncelikle hidrasyon sağlandıktan hemen sonra ardından intravenöz insülin tedavisinin yapılması hayati önem arz etmektedir (Loewen ve Haas, 1991; TEMD, 2020).

2.7.1.3. Laktik Asidoz Koması

Yüksek anyon açıklıklı metabolikasidozun serum laktat yoğunluğunun 5.0 mmol/l'nin üzerinden olduğu durumdur. Serum laktat ve hidrojen iyonlarındaki anormal yükselme, laktatın aşırı üretimine yada klirensin gecikmesinden kaynaklanabilir. Metformin, biguanidler ve fenformin tip 2 diyabette kullanılan ancak laktik asidoza neden olabilecek ilaçlardır. Laktik asidozun klinik bulgularında, bulantı, kusma, ishal, hiperpne, karın ağrısı, bilinç bulanıklığı ve susuzluk nonspesifik bulgulardır. Laktik asidoz komasına giren bireyler yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmelidir. Tedavi süresince kontrol altında olan bireye bikarbonat tedavisi ve hemodiyaliz uygulamaları gibi yöntemler ile tedavi aktif şekilde devam ettirilir. Tedavide en önemli süreç laktik asidoza neden olan ilaç veya ilaçların tespit edilip alınmasını önleyerek tedavi sürecini daha başarılı kılar. Tedavi sürecinde ilk 48 saatlik zaman sürecinde laktat seviyesini 3 mmol/l' nin aşağısına indirilmelidir (English, 2004).

2.7.1.4. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

Oluşum mekanizması diyabetik ketoasidoz ile aynı olup; diyabetik ketoasidozda insülin yetersizliğine bağlı lipoliz baskılanmazken, hiperosmolar hiperglisemik durumda eser miktarda da olsa baskılanma olayı mevcut olup ancak keton cisimcikleri oluşmamaktadır. Hiperosmolar durum daha az görülmesine rağmen mortalite riski vardır. Hiperosmolar durumda %10-20 oranlarında mortalite görülür. Hiperosmolar hiperglisemik nonketotik koma olarak bilinen bu

durumda, koma görülme oranı %20 olduğundan dolayı, hiperosmolar hiperglisemik durum olarak güncellenmiştir.

Hiperglisemi, dehidratasyon, hiperosmolarite gibi nedenlerle nörolojik hasar, bilinç bulanıklığı gibi klinik bulgularla kendini gösterir. Keton cisimciğinin görülmemesi, osmolaritenin ve hipergliseminin aşırı yüksek olması spesifik özelliklerindendir (Loewen ve Haas, 1991; English, 2004).

2.7.2. Kronik Komplikasyonlar

2.7.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.7.2.1.1. Diyabetik Nefropati

Diyabetli bir bireyde herhangi bir böbrek hastalığı olmadan idrarda albümin görülmesi olayıdır. Tip 1 ve tip 2 diyabetli bireylerde sıkça görülen bir komplikasyon olup bu durum kronik böbrek yetmezliğine yol açabilir. Diyabetli bireylerde kandaki glukoz yoğunluğu fazlalığı dolayısıyla kılcal damarlarda harabiyet meydana gelir. Bu durum da glomerüllerin yapısında bozulma görülür. Bozulan glomerüler yapı kandaki albümini filtre edemez duruma gelince ilk etapta mikroalbuminemi oluşur. Daha sonra kanda üre miktarının artışı gözlenir. Bu adımları takiben bireyde hipertansiyon gözlemlenir ve ayaklarda şişlik meydana gelir. En son olarak idrar miktarında azalma gözlemlenir (Uludağ, 2010).

Diyabetik nefropatili bireylerde mikroalbumin (30-299 mg/gün) gözlemlendiğinde hemen tedavi edilmez ve bu miktar 500 mg/günden fazla olmaya başlarsa proteinüri görülebilir. Tip 2 diyabetli bireylerde tanı sırasında mikroalbumin görülme oranı %7 olarak tespit edilmiştir. İştahsızlık, bulantı, bacaklarda ödem, pollaküri ve nokturi gibi belirtiler tip 2 diyabetik nefropatili bireylerde görülebilir. Erken yaşlarda sigaraya başlanması, tip 1 diyabet öyküsü, kontrolsüz hiperglisemi, kontrolsüz hipertansiyon ve aile öyküsü diyabetik risk faktörlerindendir. Erişkin bireylerde diyabetik nefropati, albümin/kreatinin ölçümü, glomerüler filtrasyon hızı, düzenli glisemik kontroller ve düzenli tansiyon takibi ile önlenabilir (Lim, 2014).

2.7.2.1.2. Retinopati

Yetişkin diyabetik bireylerde en önemli görme kaybı (körlük) nedenlerinden biridir. Bunun iki önemli nedeni bulunmaktadır. İlki uzun süreli glukoz düzeyi diğeri ise kontrol altına alınamayan kan basıncı düzeyidir (Cebeci ve Akarçay, 2012; ADA, 2025).

Retinopati tip 2 diyabet tanısından öncede görülebilmektedir. Bu nedenle diyabetik bireylerin görme bozukluğu yaşamaması adına yılda bir kez retinopati ve göz kontrolü yaptırması önerilmektedir (Sivrikaya, 2006; Fadiloğlu, 2002). Görme fonksiyonunun ve retinopati oluşumunu etkileyen bazı faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler; diyabetin tipi, hipertansiyon varlığı, obezite, tanı yaşı, hipergliseminin şiddeti ve süresi retinopatiyi etkileyen önemli faktörler arasındadır. Bu hastalara düzenli şekilde hipertansiyon, hiperglisemi, hiperlipidemi ve göz kontrollerinin yapılması konusunda önerilerde bulunulmalıdır (TEMD, 2017; Fowler, 2008).

2.7.2.2. Nöropati

Diyabetik nöropati, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden periferik sinir sisteminin disfonksiyonu sonucu farklı sinir liflerinin farklı derecelerde etkilenmesiyle görülen diyabetin komplikasyonlarından biridir (Erbaş ve Dağdelen, 2009).

Diyabetik nöropatili bireylerin klinik bulgularında ayaklarda yanma hissi, karıncalanma, uyuşma, elektrik çarpma tarzında ağrı hissi ile kendini belli ettirir (Fowler, 2008; Feldman ve diğerleri, 2019).

Diyabetik nöropatinin klinik tedavisinde birçok medikal ilaç denenmiş olmasına rağmen pregabalin ve duloksetin etkin sonuç vermiştir. Tedavi sürecince glisemik kontrolün etkin şekilde yapılması tedaviyi olumlu yönde etkiler (Fowler, 2008).

2.7.2.3. Diyabetik Ayak

Diyabetik ayak, nöropati sonucu gelişen bireyin hayat kalitesini son derece olumsuz etkileyen organ ve doku kayıplarına neden olabilen, hastanede yatış ve buna bağlı mali yükü gerektiren aynı zamanda mortalite ve morbidite oranı yüksek bir komplikasyondur (Sivrikaya, 2006; Yüksel, 2002).

2.7.3. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

Diyabet, uzun süreli kontrolsüz kan şekeri seviyeleri nedeniyle, vücutta çeşitli ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır. Bunların başında makrovasküler komplikasyonlar gelir. Bu komplikasyonlar, büyük damarları etkileyerek kardiyovasküler sistem, beyin damarları ve bacak damarlarını olumsuz şekilde etkiler. Diyabetin etkileri, genellikle arterlerdeki damar yapısını bozar ve zamanla ateroskleroz gibi hastalıkların gelişimine yol açar (Kaya, 2020).

Makrovasküler hastalıklar, diyabetin en çok gözlemlenen ve çoğu zaman ölümcül sonuçlar doğuran komplikasyonlarındanıdır. Diyabetli bireylerde kardiyovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar gibi hastalıkların görülme oranı oldukça yüksektir (Öztürk ve diğerleri, 2023). Bu hastalıklar, kan damarlarının daralmasına, kan akışının bozulmasına ve çeşitli organlara oksijen taşıyan damarların tıkanmasına yol açar.

2.7.3.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Diyabetin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi büyük olup, koroner arter hastalığı (KAH) ve kalp yetmezliği gibi rahatsızlıkların oluşumunu hızlandırır. Diyabet, damarların iç yüzeyinde plak birikimine neden olarak damarları daraltır ve bu da kalp kasına giden oksijenin azalmasına yol açar. Zamanla bu daralma, kalp krizine veya kalp yetmezliğine sebep olabilir (Şahin ve diğerleri, 2023).

Diyabetin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkisi, yalnızca damar yapısındaki değişikliklerle sınırlı değildir. Yüksek insülin seviyeleri, damarların iç yüzeyine zarar vererek kan pıhtılaşma riskini artırır. Bu durum, kalp krizleri ve kalp yetmezliği gibi yaşamı tehdit eden

komplasyonları doğurabilir (Şahin ve diğerleri, 2023). Kardiyovasküler hastalıklar, diyabetli hastaların yaşam sürelerini kısaltan, önemli bir ölüm nedenidir.

2.7.3.2. Periferik Arter Hastalıkları

Diyabetli bireylerde hipertansiyon, obezite ve lipid bozuklukları gibi faktörler de periferik arter hastalıkları (PAH) riskini artırır. PAH, tedavi edilmediğinde, dokularda oksijen eksikliği ve yara iyileşmesinde zorluklar yaşanabilir. İleri evrelerde, gangren gibi ciddi komplasyonlar gelişebilir ve bu durum, cerrahi müdahale gerektirebilir (Yılmaz ve Aydın, 2021). Diyabetin damar sağlığı üzerindeki olumsuz etkisi, PAH'nın hem hastanın yaşam kalitesini düşürmesine hem de tedavi sürecinin zorlaşmasına neden olabilir.

Periferik arter hastalıkları, diyabetin damarlar üzerindeki etkilerinin bir diğer önemli sonucudur. PAH, bacaklara kan taşıyan damarların daralması ve tıkanmasıyla karakterizedir. Diyabetli bireylerde, yüksek kan şekeri seviyeleri ve damar hasarı nedeniyle, bacak damarlarında yağ ve kolesterol birikintileri artar. Bu durum, bacaklara kan akışının azalmasına yol açarak, bacaklarda ağrı, kramp ve halsizlik gibi belirtilere neden olabilir (Kaya, 2020).

Diyabetin etkisiyle kan şekerinin yükselmesi, damarların daha hassas hale gelmesine neden olur. Bunun yanı sıra, yüksek kan şekeri düzeyleri ve insülin direnci, ateroskleroza tetikleyerek kalp krizi riskini artırır. Diyabetin kardiyovasküler hastalıkları tetikleyen bir diğer mekanizması, yüksek kolesterol ve trigliserid seviyeleridir. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerinin yükselmesi, damar tıkanıklıklarını artırır (Yılmaz ve Aydın, 2021).

Çalışmalar, diyabetin kardiyovasküler hastalıklarla bağlantısını doğrulamaktadır. Diyabetin yönetilmesi, bu hastalıkların gelişim riskini azaltmak için büyük önem taşır. Diyabet tedavisi ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisi arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır, çünkü bu iki hastalık birbirini tetikleyen ve kötüleştiren unsurlar barındırır (Güney, 2022).

Periferik arter hastalıkları (PAH), diyabetli bireylerde yaygın görülen bir diğer makrovasküler komplasyondur. PAH, bacaklara kan taşıyan damarların daralması veya tıkanması sonucu meydana gelir. Diyabet, damar duvarlarında plak birikimini artırır ve bu da kan akışını engeller, dolayısıyla bacaklara yeterli oksijen ulaşmaz. PAH, başlangıçta bacaklarda ağrı, kramp ve soğukluk gibi belirtilerle kendini gösterir. Ancak hastalık ilerledikçe, doku kaybı ve gangren gibi durumlar gelişebilir (Kaya, 2020).

PAH'nin gelişiminde diyabetin rolü, özellikle yüksek kan şekeri ve insülin direnci ile ilişkilidir. Ayrıca, diyabetli hastalarda sıklıkla gözlemlenen yüksek kan basıncı ve yüksek kolesterol düzeyleri, PAH gelişimine katkı sağlar (Öztürk ve diğerleri, 2020). PAH'nın tedavisi, genellikle cerrahi müdahale gerektirir ve tedavi süreci hastanın yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir.

2.7.3.3. Serebrovasküler Hastalıklar

Diyabet, serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Serebrovasküler hastalıklar, beyin damarlarında meydana gelen tıkanıklık veya daralmalar sonucu, kan akışının azalmasına yol açar. Bu durum, inme ve transient iskemik ataklar (TIA) gibi olaylara neden olabilir. Diyabet, beyin damarlarında ateroskleroza artırarak inme riskini yükseltir. Ayrıca, diyabetli bireylerde sıklıkla görülen hipertansiyon ve yüksek lipid seviyeleri de serebrovasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırlar (Güney, 2022).

Serebrovasküler hastalıklar da diyabetin yol açtığı ciddi komplikasyonlar arasında yer alır. Bu hastalıklar, beyin damarlarının daralması veya tıkanması sonucu inme (felç) ve transient iskemik ataklar gibi durumları içerir. Diyabetin neden olduğu ateroskleroz, beyin damarlarında tıkanmalara yol açarak serebrovasküler hastalıkların gelişimini hızlandırır. Ayrıca, diyabetli bireylerde sıklıkla görülen yüksek kan basıncı ve kolesterol anormallikleri, bu hastalıkların gelişimine katkıda bulunur (Yılmaz ve Aydın, 2021).

Diyabetli bireylerde serebrovasküler hastalıkların insidansı, normal nüfusa göre çok daha yüksektir. Yüksek kan şekeri, damarların duvarlarında birikimlere neden olur ve bu birikimler, beyin damarlarında daralmaya veya tıkanmaya yol açar. Serebrovasküler hastalıklar, diyabetli bireylerde ölüm oranlarını artıran önemli komplikasyonlardandır (Güney, 2022).

Diyabet, özellikle makrovasküler komplikasyonlarla birlikte ciddi sağlık sorunlarına yol açan bir hastalıktır. Kardiyovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar diyabetin makrovasküler komplikasyonları arasında yer almakta ve bu hastalıklar, diyabetli bireylerin yaşam kalitesini ciddi şekilde tehdit etmektedir. Bu komplikasyonların gelişim riski, kan şekeri seviyelerinin kontrol altında tutulması, uygun tedavi yöntemlerinin uygulanması ve yaşam tarzı değişiklikleri ile azaltılabilir. Diyabet tedavisinin, bu tür komplikasyonların önlenmesi açısından önemli bir rolü vardır.

2.8. Diyabetes Mellitus Tedavi Yöntemleri

Diyabetes mellitus, insülin sekresyonunun yetersizliği veya insülinin etkisizliği nedeniyle glukoz metabolizmasının bozulduğu, kronik bir hastalıktır. Diyabet tedavisinde amaç, kan şekeri düzeylerini normale yakın seviyelere çekmek ve hastalığın komplikasyonlarını engellemektir. Diyabetin tedavisi üç ana başlık altında incelenebilir: İlaç tedavisi, beslenme tedavisi ve alternatif tedavi yöntemleri.

2.8.1. İlaç Tedavisi

İlaç tedavisi, diyabetin yönetiminde önemli bir yer tutar. İnsülin tedavisi ve oral antidiyabetik ilaçlar, kan şekeri kontrolünü sağlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Tip 1 diyabet hastalarına insülin tedavisi verilirken, tip 2 diyabet hastaları genellikle oral antidiyabetik ilaçlarla tedavi edilmektedir (ADA, 2023).

İnsülin tedavisi, vücudun insülin üretimini durdurduğu veya çok az ürettiği tip 1 diyabetliler için zorunludur. İnsülin, kan şekeri seviyelerini düzenler ve hücrelerin glukozu kullanabilmesini sağlar. Tip 2 diyabet tedavisinde ise, hastaların insülin direncini azaltmayı hedefleyen çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar arasında metformin, sülfanilüreler, DPP-4 inhibitörleri ve SGLT2 inhibitörleri yer almaktadır. Metformin, insülin direncini iyileştiren ve karaciğerin glukoz üretimini azaltan bir ilaçtır (Khunti ve diğerleri, 2021).

Ayrıca, GLP-1 reseptör agonistleri ve insülin tedavisi kombinasyonları, kan şekeri kontrolünü optimize etmek için kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemleri, özellikle obezite ve kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeleri olan diyabet hastalarında faydalı olabilir (Wang, 2021).

2.8.2. Beslenme Tedavisi

Diyabetes mellitus tedavisinde beslenme, hastaların kan şekeri kontrolünü sağlamada önemli bir role sahiptir. Diyabetli bireyler, sağlıklı bir diyet uygulayarak, kan şekerini

dengeleyebilir, kilo kaybı sağlanabilir ve kardiyovasküler hastalıklar gibi komplikasyonlar engellenebilir (Evert ve diğerleri, 2020).

Diyabetli hastalar için beslenme tedavisi, genellikle karbonhidrat sayımı, düşük glisemik indeksli gıdaların tercih edilmesi ve düzenli öğünlerin planlanması ile şekillenir. Karbonhidratlar, kan şekerini hızlıca yükselten maddeler oldukları için diyabetlilere uygun bir diyet, karbonhidrat alımını dengeli tutmayı hedefler. Ayrıca, diyabetli bireyler için daha fazla lif, düşük yağ içeriği ve yüksek protein alımını teşvik eden beslenme programları önerilmektedir (ADA, 2022).

2.8.2.1. Diyabette Beslenme Tedavisi ve Programı

Diyabetes mellitus tedavisinde beslenme tedavisi, hastaların kan şekeri seviyelerini düzenlemekte, komplikasyonları önlemede ve genel sağlıklarını iyileştirmekte önemli bir rol oynamaktadır. Beslenme, diyabetin yönetilmesinde ilaç tedavisinin yanı sıra temel bir terapi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Diyabetli bireyler için beslenme tedavisi, kan şekeri denetimini sağlamak ve kilo kontrolünü desteklemek amacıyla özel olarak tasarlanmış diyet planlarını içerir. Bu tedavi yöntemi, bireylerin yaşam tarzı değişikliklerine uyum sağlamalarını ve sürdürülebilir beslenme alışkanlıkları geliştirmelerini hedefler.

Diyabet tedavisinde beslenme tedavisinin temel amacı, kan şekeri seviyelerinin kontrol altında tutulmasıdır. Bu, diyabetli bireylerin yaşam kalitesini artırmak ve hastalığa bağlı komplikasyonları engellemek için gereklidir. Diyabetli bireylerin beslenme tedavisinde izledikleri diyetler, genellikle karbonhidrat alımını kontrol altına almayı, sağlıklı yağlar ve proteinleri dengeli bir şekilde almayı amaçlar (Evert ve diğerleri, 2020).

Diyabetli bireylerin tüketmeleri gereken gıdaların seçiminde, özellikle glisemik indeks (GI) düşük gıdalar önerilmektedir. Glisemik indeks, bir gıdanın kan şekerini yükseltme hızını gösteren bir ölçüttür. Düşük GI'ye sahip gıdalar, kan şekerinin yavaşça yükselmesini sağlayarak diyabetli bireyler için daha uygun bir tercih olabilir (Jiang ve Wu, 2021). Ayrıca, bu bireylerin günlük karbonhidrat alımlarını kontrol etmeleri ve düzenli öğünler tüketmeleri önemlidir (ADA, 2022).

2.8.2.2. Karbonhidrat Sayımı ve Diyet Programı

Diyabet tedavisinde karbonhidrat sayımı, kan şekeri kontrolünü sağlamak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Karbonhidratlar, kan şekerinin en hızlı arttığı besin maddeleridir, bu yüzden diyabetli bireylerin diyetlerinde karbonhidrat alımlarını dengelemeleri gerekir. Karbonhidrat sayımı, bireylerin öğünlerinde tükettikleri karbonhidrat miktarını hesaplamalarına yardımcı olur ve bu sayede kan şekeri düzeyleri daha iyi kontrol edilebilir (Evert ve diğerleri, 2020).

Tip 1 diyabetli bireyler için, insülin tedavisini planlarken karbonhidrat sayımının doğru yapılması çok önemlidir. Tip 2 diyabetlilerde ise, insülin direncini azaltmaya yardımcı olacak düşük karbonhidratlı diyetler önerilmektedir. Karbonhidrat sayımı, bireylerin tükettikleri yemeklerdeki karbonhidrat miktarını öğrenmelerini ve buna göre insülin dozlarını ayarlamalarını sağlar (ADA, 2023).

2.8.3. Beslenme Planında Dikkat Edilmesi Gerekenler

Diyabetli bireylerin beslenme planlarında dikkate alması gereken birkaç temel unsur vardır. Bu unsurlar arasında şunlar yer almaktadır:

1. Düşük Glisemik İndeksli Gıdalar: Glisemik indeksi düşük olan gıdalar, kan şekerinin hızla yükselmesini engeller ve daha dengeli bir glukoz metabolizması sağlar (Cohen ve Ellingsen, 2021). Örneğin, tam tahıllar, baklagiller, sebzeler ve meyveler bu kategoride yer alır.

2. Lifli Gıdalar: Yüksek lifli gıdalar, kan şekerinin daha yavaş yükselmesine yardımcı olur. Diyabetli bireylerin, özellikle çözünür lif açısından zengin olan gıdalara (örneğin, yulaf, nohut, elma) yönelmesi önerilir (McMillan ve Wang, 2020).

3. Sağlıklı Yağlar: Diyabetli bireylerde kalp hastalıkları riski de arttığı için, sağlıklı yağların tüketilmesi önemlidir. Omega-3 yağ asitleri açısından zengin gıdalar (örneğin, balık, zeytinyağı) kardiyovasküler sağlığı destekler (Brammer ve diğerleri, 2019).

4. Yeterli Protein Tüketimi: Diyabetli bireylerde kas kütlesi kaybını engellemek için yeterli miktarda protein almak önemlidir. Protein kaynakları arasında yağsız etler, tavuk, balık, süt ve süt ürünleri ile baklagiller yer alır (Wang ve diğerleri, 2020).

Diyabet tedavisinde kilo kontrolü büyük bir öneme sahiptir. Obezite, özellikle tip 2 diyabetin risk faktörlerinden biridir ve diyabetin kontrolünü zorlaştırabilir. Diyabetli bireylerin ideal kilolarına ulaşmaları için düşük kalorili ve dengeli beslenme programlarına uymaları önerilir. Ayrıca, düzenli fiziksel aktivite ile birlikte kilo kaybı sağlanabilir ve bu da insülin duyarlılığını artırabilir (Xu ve diğerleri, 2021).

Düşük kalorili ve düşük karbonhidratlı diyetler, özellikle insülin direncini azaltmak ve kan şekerini kontrol altında tutmak için etkili olabilir. Bunun yanı sıra, düşük kalorili diyetler, kan basıncını ve kolesterol seviyelerini de iyileştirebilir (Jung ve diğerleri, 2020).

2.8.4. Alternatif Tedavi ve Geleneksel Tedaviler

Diyabet tedavisinde modern tıbbın yanı sıra, bazı bireyler alternatif tedavi yöntemlerine yönelmektedir. Bu tedavi yöntemleri, özellikle geleneksel tıbbın ve bitkisel ilaçların kullanımı ile ilişkilidir. Geleneksel tedavi, diyabetin semptomlarını hafifletmeye yardımcı olabileceği ve kan şekerini dengeleyebileceği iddia edilen çeşitli bitkisel ve doğal ürünleri içerir.

Günümüzde, bazı araştırmalar, belirli bitkisel ürünlerin ve doğal tedavi yöntemlerinin diyabet üzerinde olumlu etkiler yaratabileceğini göstermektedir. Örneğin, tarçın, zerdeçal, zencefil ve aloe vera gibi bitkiler, kan şekerini düşürme potansiyeline sahip olarak bilinmektedir. Tarçın, insülin duyarlılığını artırabilir ve kan şekeri seviyelerini iyileştirebilirken, zerdeçalın içerdiği kurkumin maddesi de antiinflamatuar etkiler göstererek diyabetin seyrini olumlu yönde etkileyebilir (Zhang ve diğerleri, 2013).

2.9. Aralıklı Oruç

Aralıklı oruç (açlık), fazla kilo kaybı, metabolizmanın korunması, bireye özgü enerji kısıtlamasını da içeren diyet modelidir. Aralıklı oruç, uygulanan hafta veya gün içerisinde 12-24 saat aralığında süren açlık ve haftada birkaç gün enerji kısıtlaması veya az kalori içeren besinleri tüketerek yapılan beslenme modeline verilen isimdir (Correia ve diğerleri, 2020; Anton ve diğerleri, 2018). Son zamanlarda günlük enerji kısıtlaması diyetlerine alternatif olarak araştırılmaya ve uygulanmaya başlanılmıştır (Templeman ve Gonzalez, 2019; Tinsley ve Bounty, 2015).

Popüler bir yaklaşım olarak uygulanan aralıklı oruç, obez bireylerde fazla kiloların kaybı için uygulansa da sağlık üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle, kronik hastalığı olan bireyler ile sağlıklı normal bireylerde de denenmiştir (Tinsley ve Bounty 2015; Horne ve diğerleri, 2015). Sağlık üzerindeki pozitif etkileri, vücut kompozisyonunun iyileştirilmesi, yağın sindirilmesi ve sporcu bireylerde performans artışının sağlanması şeklinde gözlenmiştir. Aralıklı orucun etkilerinin ve biyokimyasal mekanizmasının iyi bilinmesi özellikle spor yapan bireylerde önem taşımaktadır (Correia ve diğerleri, 2020; Anton ve diğerleri, 2018).

Aralıklı oruç, açlık ve tokluk süreçlerini kapsar, ancak bireylerin ne zaman besin aldıkları konusu özellikle önemlidir. Aralıklı oruç haftanın belirli günlerinde veya belirli bir zaman içerisinde, ciddi enerji kısıtlaması yaparak gerçekleştirilen bir beslenme modeli olarak karşımıza çıkar ve metabolizmanıninhibisyonunu sağladığı için iştahın azalmasına neden olduğu görülmüştür. Bu etkiler doğrultusunda insülin salınımının azalacağı görüşü ortaya çıkmıştır (Santos ve Macedo, 2018).

2.9.1. Aralıklı Oruç Çeşitleri

Aralıklı oruç yönteminin pratikte farklı uygulama şekilleri mevcuttur.

2.9.2. Zaman Kısıtlı Beslenme

Bu beslenme programında gün içinde beslenme 8 saat veya daha az bir süre olacak şekilde kısıtlanır. Bu programda besin öğelerinin değerine ve miktarına yönelik bir kısıtlama yoktur. Bu beslenme modeli, sirkadiyen süreci etkileyerek metabolizmanın düzenlenmesini sağlar (Longo ve Panda, 2016; Akpınar ve Akbulut, 2019). İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılmış çeşitli çalışmalarda bu beslenme modeli denenmiş, vücut ağırlık kayıpları ve metabolizmanın üzerindeki etkileri incelenmiştir (Rothschild ve diğerleri, 2014; Chowdhury ve diğerleri, 2016). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda; 3-4, 7-8 ve 10-12 saat beslenen bireylerde yapılan bir metaanaliz sonucunda, 10-12 saatlik uygulanan gruplarda, vücut ağırlık kaybının belirgin olduğu görülmüştür. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da vücut ağırlığı, total kolesterol, glukoz, insülin düzeyi, IL-6 ve TNF- α ve insülinin duyarlılıklarındaki değişikliklerde neden olduğu görülmüştür (Rothschild ve diğerleri, 2014).

Gece açlık süresinin 11 saate uzadığı 29 sağlıklı erkek bireyde, zaman kısıtlı beslenme müdahalesi gün içinde rutin alışkanlıkların ve besin alma düzenlerinin devam ettirilmesine rağmen vücut ağırlık değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklara neden olmuştur. Bu çalışmada biyobelirteçler değerlendirilmemiştir (LeCheminant ve diğerleri, 2013). 8 haftalık süreç içerisinde, öğlen öğününden sonra bir öğün beslenme ile ilgili 3 öğün besin tüketen bireylerin kıyaslandığı bir çalışmada, zaman kısıtlı beslenme grubunda, sabah saatlerindeki glukoz seviyelerinin daha yüksek, gecikmiş insülin yanıtına da daha eğilimli olduğu tespit edilmiştir (Carlson ve diğerleri, 2007).

Aralıklı oruç ile ilgili insan ve hayvan üzerinde yapılan çalışmalarda, açlık kan şekeri düzeyi ve insülin seviyeleri, kan plazma lipitleri, insülin duyarlılığı ve bazı inflamatuvar sitokinlerde dahil olmak üzere, birçok metabolik risk faktörleri açısından tutarsız sonuçlar bulunmaktadır. Bu nedenle bu metabolik değişiklikleri belirleyebilmek, randomize kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

2.9.3. Alternatif Gün Açıkları

Bu modelde, bireylerin besin tüketiminin sınırlandırıldığı ve serbest bırakıldığı günler mevcuttur. Bu beslenme programında, 24 saat oruç, 24 saat kısıtlamasız beslenme bulunmaktadır. 24 saatlik açlıkta sıfır kalori alımı vardır ve kalori içermeyen sıvıların alınması ile ilgili herhangi bir kısıtlanma yoktur. Sıfır kaloriye uyum sağlanamazsa öğlen öğününde günlük enerji ihtiyacının maksimum %25'ini kapsayacak tek bir öğünün alınması gerektiği belirtilmiştir (Varady ve diğerleri, 2009).

2.9.4.5:2 Diyeti

Bu beslenme modelinde, bireyler haftanın ardışık olamayan 2 gününü ciddi enerji kısıtlaması yaparak ve diğer günlerde ise kısıtlama olmaksızın beslenirler (Patterson ve diğerleri, 2015).

2.9.5. Dini Oruç

Müslümanların Ramazan ayında bir ay boyunca, imsak (gün doğumu) ve iftar (gün batımı) arasında su ve gıda almadan yaptıkları bir ibadettir. Bu modelde gıda alınmadığı için enerji alımı da kısıtlanmış olur (Persynaki ve diğerleri, 2017). Coğrafi konuma ve mevsime bağlı olarak oruç süresi değişebilmektedir (Frost ve Pirani, 1987, Bahijri ve diğerleri, 2015). Dini oruçta sahur ve iftar olmak üzere iki ana öğün vardır. Sahur ve iftar arasında yaklaşık 11-22 saat olabilmektedir (Patterson ve diğerleri, 2015). Dini oruçta, oruç süresince her türlü yiyecek ve içecek tüketilmesi yasaklanmıştır (Persynaki ve diğerleri, 2017). Bu enerji kısıtlaması da metabolik değişikliklere bağlı olarak ağırlık değişimlerine neden olabilmektedir (Mazidi ve diğerleri, 2015). Dini orucun uzun açlık süreleri ve iki ana öğün olması; iştahı, besinlere karşı hormonal tepkiyi, açlık ve tokluk glukoz metabolizmasını etkiler. Sabah öğünün yapılmaması diyabetik bireylerde besin alımına karşı salgılanan insülin ve glukagon benzeri peptit-1'de düşüşe neden olmaktadır (Finch ve diğerleri, 1998). Dini orucun vücut ağırlığında önemli kayıplara neden olduğu yapılan bir metanaliz çalışmasında rapor edilmiştir (Sadeghirad ve diğerleri, 2014). Dini orucun vücut ağırlığı değişikliklerinin yanında, biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerinin incelendiği bir başka çalışmada LDL kolesterol ve açlık glukoz düzeylerinde azalma, kadınlarda HDL kolesterol düzeyinde artma erkeklerde vücut ağırlığı ve trigliserit düzeyinde azalma ortaya çıktığı gözlenmiştir (Kul ve diğerleri, 2013). Dini orucun IL-6, IL-1 β , TNF- α ve lökosit ve monosit değerleri gibi inflamatuvar faktörlerde düşüşe neden olduğu da gösterilmiştir (Faris ve diğerleri, 2012). Dini oruç modelinde, tiroid hormonları ile nöropeptid Y düzeylerinin azaldığı, leptin ve kortizol düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda dini oruç sürecinin bitmesiyle, bireylerin tekrar eski beslenme alışkanlıklarına geri dönmesinin tekrar kilo alımıyla sonuçlandığı da belirtilmiştir (Hajek ve diğerleri, 2012).

2.10. Sirkadiyen Ritim

Yirmidört saatlik döngünün metabolik süreci etkilemesiyle fizyolojik, davranışsal ve moleküler değişiklikler ortaya çıkması sirkadiyen ritim olarak adlandırılır. Hormonların salgılanması, uyku-uyanıklık süreci, glukoz dengesi, kardiyovasküler sağlık, vücut ısı ve dengesinin ayarlanması gibi biyolojik süreçlerde önemlidir (Patterson ve diğerleri, 2015; Serin

ve Tek, 2019). Besin alımındaki kısıtlamalar sirkadiyen ritmi etkileyebilmektedir. Melatonin, ghrelin, kortizol ve leptin seviyeleri sirkadiyen ritim ile yakından ilişkilidir. Bu hormonlar uykunun karanlık-aydınlık siklusuna göre dalgalanıp, beslenmenin genel davranış örüntüsünden etkilenmektedir (Al-Islam ve diğerleri, 2019). Canlılar yaşamın devamlılığı için biyolojik saatlerini gündüz-gece siklusuna göre ayarlarlar; gündüz saatlerinde besin alımını sınırlayan aralıklı oruç modeli, metabolik faaliyetleri etkiler (Longo ve Panda, 2016).

İnsanlarda yapılan bazı çalışmalarda besin alım zamanlarındaki değişiklikler, sirkadiyen ritmin bozulmasına neden olarak obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser oluşum hızında artışa neden olur (Grundy ve diğerleri, 2013; Savvidis ve Koutsilieris, 2012; Stevens ve Rea, 2001; Stevens ve diğerleri, 2007; Straif ve diğerleri, 2007). Aralıklı oruç modelinde, besin alımının zamanlaması günlük ritim oluşturma açısından önemlidir. Bu süreç, enerji metabolizmasının moleküler mekanizmasını ve vücut ağırlık düzenini yeniden programlayabilir (Hatori ve diğerleri, 2012).

2.11. Aralıklı Oruç ve Metabolizma

Besin alımı sonrasında kan şekeri düzeyinde yükselme olur ve pankreasın β hücrelerinden insülin hormonu salgılanarak karaciğerdeki glukozun fazlası glikojen şeklinde depo edilir. Besin alımından bir süre sonra, kan glukoz düzeyleri düştükçe insülin düşer, glukagon düzeyleri yükselir. Böylelikle depolanmış enerjinin kana karışımı uyarılır. Açlık durumunda ise kan şekeri düzeyinde düşüş görülmektedir. Buna bağlı olarak glukagon salınımı düzeyinde artış olur. 4-6 saat sonra karaciğerde glikoneogenez işlemi başlar ve 8-12 saat ile 24-30 saat içinde karaciğer glikojen depoları boşalır (Anton ve diğerleri 2018; Yıldırımkaaya, 2008). Laktat, gliserol, aminoasitler (alanin) ve propionat glikoneogenezde karbon kaynakları olarak kullanılır. 12 saat açlıktan sonra kana glukoz sağlayan başlıca kaynak aminoasitlerdir. Glukogan düzeyleri artınca, yağ dokusundaki triaçilgliserol depoları yağ asitlerine ve gliserole yıkılarak kana verilir. Karaciğer, gliserolü glukozla çevirir. Yine karaciğerde, yağ asitleri beta oksidasyon işlemi ile asetil-KoA'ya çevrilir. Asetil-KoA, karaciğer tarafından kullanılarak asetoasetat ve β -hidroksibütirat keton cisimciklerine sentezlenir ve karaciğer tarafından okside edilemedikleri için kana salınır. Açlıkta kas proteini yıkılır ve açığa çıkan aminoasitler kısmen kasta metabolize olarak alanin ve glutamin şeklinde kana verilir. Glutamin, bağırsak ve böbrek gibi dokularda metabolize edilerek, alanin ise karaciğerde karbonları glukoz, keton cisimcikleri

ve üreye çevrilerek işlem görür. Yine açlıkta yağ dokusundan serbest kalan yağ asitleri ve karaciğer tarafından üretilen keton cisimcikleri, kas dokusu tarafından okside edilir. Egzersiz yapılması halinde ise kas, kendi glikojen depolarını da kullanabilir (Yıldırımkaya, 2008).

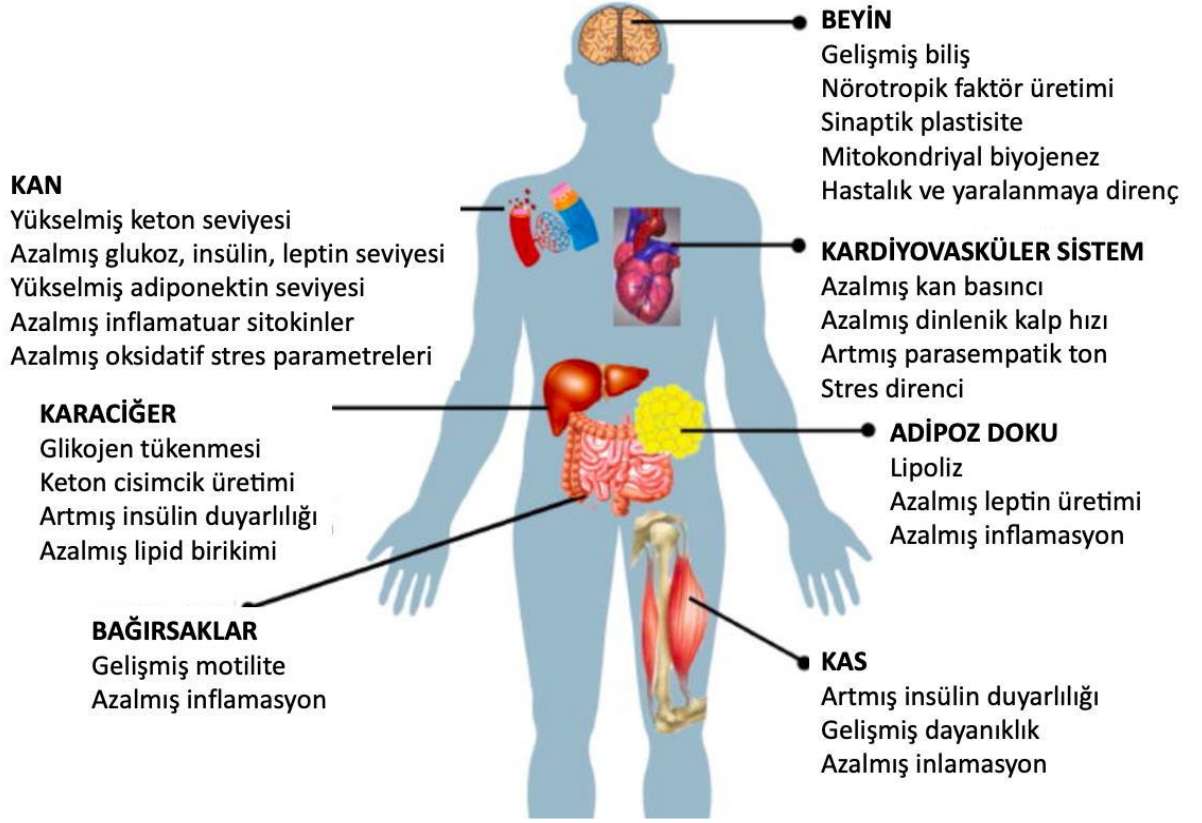
Günlük besin tüketiminde, öğün sıklığı fazla olan bireylerde glikojen depolarında tükenme gözlenmemektedir. Buna bağlı olarak vücudun enerji ihtiyacı olduğunda, yağ depolarını kullanmak yerine, glikojen depolarını kullanırlar (Patterson ve diğerleri, 2015). Ayrıca, aralıklı açlık modelini uygulayan bireylerin vücut kompozisyonunu olumlu yönde değiştirme potansiyeline sahip metabolik kaymalar da görülebilir (Zubrzycki, 2018). Metabolik kayma olayı, besin tüketiminin tamamlanmasından 12 saat sonrasında ve karaciğerdeki glikojen depolarının tamamen tüketilmesiyle meydana gelir (Grajower ve Horne, 2019). Bu olay sonrasında yağ yıkımı olayı hızlanır, yağ asidinin mobilizasyonu, oksidasyonu, plazmadaki serbest yağ asidi cisimcikleri ve keton cisimlerinde artış gözlemlenir (Zubrzycki, 2018; Grajower ve Horne, 2019). Böylece yağlardan enerji sağlanarak, vücut ağırlık kaybı sağlanmış olunur (Patterson ve diğerleri, 2015). Bu metabolik değişiklikler, kas-iskelet sistemini de içine alan büyük organ ve sistemlerde değişimlere neden olmaktadır.

Aralıklı açlık modelindeki bazı metabolik değişiklikler Şekil 1’de gösterilmiştir (Rynders ve diğerleri, 2019).



Şekil 1. Aralıklı açlık modelinin bazı metabolik olaylara etkileri (Rynders ve diğerleri, 2019).

Aralıklı açlığın farklı organ sistemlerinin fonksiyonlarına ilişkin etkileri ve başlıca hücresel ve moleküler yanıtları Şekil 2’ de gösterilmiştir.



Şekil 2. Aralıklı açlığın bazı organ sistemleri üzerine etkileri (Anton ve diğerleri, 2018).

2.12. Aralıklı Oruç Metabolizması

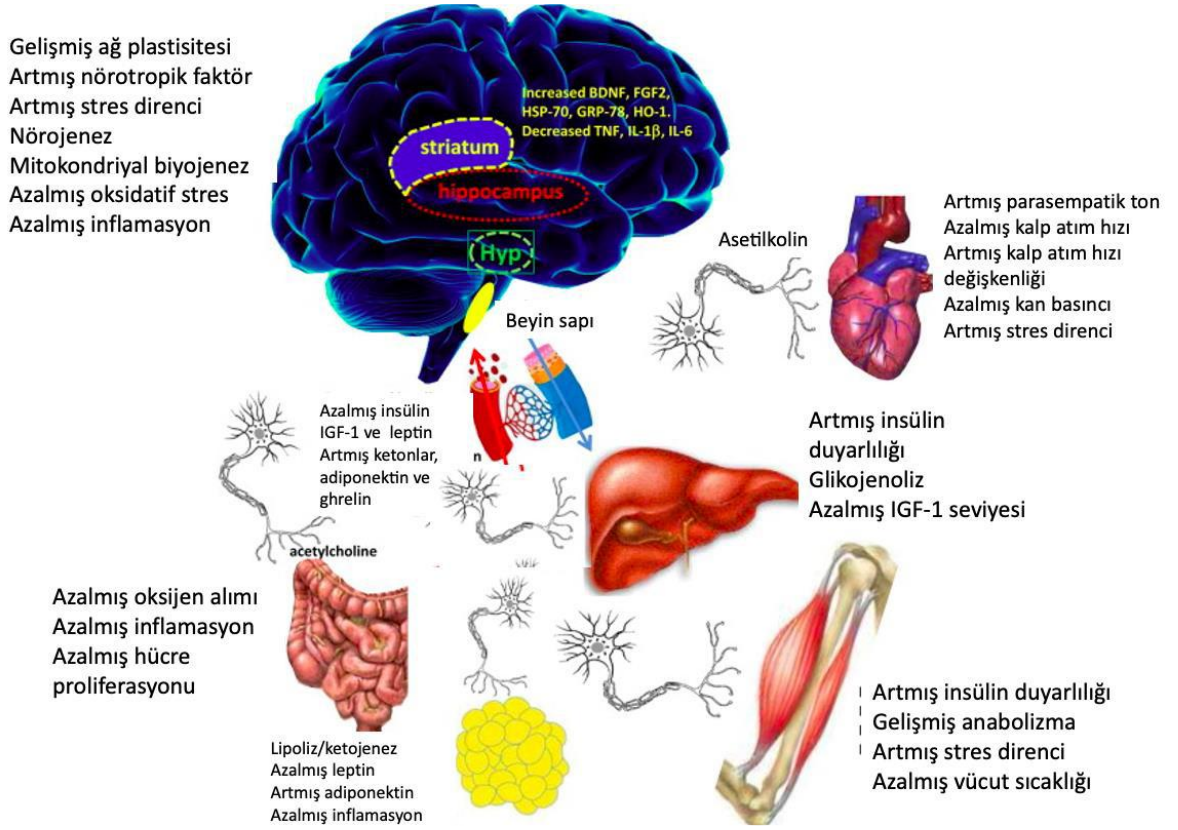
Aralıklı oruç modeli çeşitli olası mekanizmalar ile vücut bileşimi, biyokimyasal değerler ve kan basıncı üzerine etki gösterebilmektedir. Besin alımı kısıtlanarak enerji açığı oluşturup, vücut ağırlığında düşüş sağlanabilir (Gabel ve diğerleri, 2018; Catenacci ve diğerleri, 2016; LeCheminant ve diğerleri, 2013). Bu uygulama vücut ağırlığında düşüş sağlanması ile lipit profilinin geliştirilmesi yönünden önemlidir. Obez bireylerde yağ dokusundan salgılanan pro-inflamatuar sitokinler ile dislipidemi arasında ilişki bulunmaktadır. Vücut ağırlığında düşüşlerin olmasının, inflammatuar süreç üzerine olumlu etkileri yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (Moro ve Tinsley, 2016; Unalacak ve diğerleri, 2011). Aralıklı açlık metabolizması sayesinde diyabet ve metabolik sendrom başta olmak üzere obezite ve ilgili metabolik durumlar için alternatif tedavi yöntemi olabilir (Zubrzycki, 2018).

Aralıklı oruç uygulamasında, nöronal ağ aktivitesi, beyin fonksiyonları ve enerji metabolizmasında değişiklikler olabilmektedir. Aralıklı oruç modelinde, bağırsak, kalp ve arterlerin innervasyonunu sağlayan otonom nöronlarda, parasempatik faaliyeti hızlandırarak

bağırsak hareketliliğinin artmasına, kalp hızı ve kan basıncının düşüşüne sebebiyet verebilir (Longo ve Mattson, 2014).

2.13. Aralıklı Orucun Bazı Organlar Üzerine Etkisi

Aralıklı oruç ile karaciğerde açlığa yanıt olarak keton cisimcikleri oluşur, insülin duyarlılığı artarak lipid birikimi azalır. Bağırsaklarda ve kaslarda inflamasyon göstergeleri azalır, parasempatik aktivitedeki artış bağırsak hareketlerinin artmasına neden olur, adipoz yağ dokuda leptin üretimi ve inflamasyon azalır, lipolizde ise artış görülmektedir. Egzersizle desteklenen açlıkta, kaslarda insülin duyarlılığı, kas büyümesi ve dayanıklılığını da artabilir. Kardiyovasküler sistemde ise kan basıncı ve dinlenme kalp hızında düşme, kardiyovasküler stres adaptasyonunda gelişmeve hasara karşı, kalp kasındaki direnci artırma gibi olumlu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Anton ve diğerleri, 2018; Longo ve Mattson, 2014). Beyinle ilgili olarak aralıklı oruçta, öğrenme ve hafıza gibi bilişsel becerilerde gelişme, nöronlarda strese karşı dirençte artış ve nöro-inflamasyonda azalma olduğu belirlenmiştir. Ayrıca beyin nörokimyasının ve nöronal ağ aktivitesinin, beyin işlevini ve periferik enerji metabolizmasını optimize edecek şekilde değiştiği rapor edilmektedir (Anton ve diğerleri, 2018; Longo ve Mattson, 2014). Aralıklı açlığın bazı organlarla ilgili etkileri Şekil 3’de gösterilmektedir.



Şekil 3. Aralıklı açlığın bazı organlara olan etkileri (Longo ve Mattson, 2018).

2.14. Aralıklı Açlığın Bazı Hastalıklarla İlişkisi

2.14.1. Obezite

Dünya Sağlık Örgütü, obeziteyi erişkinlerde artan beslenme bozukluğundan daha ciddi bir soruna dönüşen, en büyük küresel kronik sağlık sorunu olarak görmektedir. Obezite kronik metabolik bir hastalıktır.

Aralıklı oruç ile vücuttaki yağ depolarında düşüş, yağ mobilizasyonu ve keton cisimciklerinde artış ve buna bağlı olarak vücut ağırlığı kaybı gibi metabolik değişiklikler gözlemlenmektedir (Rynders ve diğerleri, 2019). Aralıklı oruç modelinde uygulanan süreye bağlı olarak, vücut ağırlığında azalma ve buna bağlı olarak vücut bileşimlerinde değişiklikler gözlemlenmektedir. 5:2 aralıklı açlık modelinin uygulayan bireylerde ise vücut ağırlığı ve vücut bileşimlerinde olumlu değişiklikler gözlemlenmiştir. Yapılan bir çalışmada aralıklı açlık modelini uygulayan bireylerde vücut ağırlığında azalma ile birlikte bel çevresinde de incelmeler

görülmüştür (Sundfør ve diğerleri, 2018). Yapılan bir çalışmada zaman kısıtlı beslenme modelinin diğer aralıklı açlık modellerine kıyasla daha fazla vücut ağırlık kaybına neden olduğunu göstermiştir. Zaman kısıtlı aralıklı açlık modelini uygulayan obez bireylerde on iki haftalık süreç içerisinde kontrol grubuna göre %2.6 kilo kaybı tespit edilmiş ancak yağ kütlesi oranında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (Gabel ve diğerleri, 2018). Bir başka çalışmada üç ay süreyle 5:2 aralıklı açlık modeliyle düşük enerjili beslenme modeli arasındaki farklılıklar ele alınmıştır. Yapılan çalışma sonucunda ise vücut ağırlık kaybında benzer düşüşler olmasına rağmen aralıklı açlık uygulanan bireylerde vücut yağ oranında daha fazla düşüş gözlemlenmiştir (Zubrzycki, 2018). Benzer başka bir çalışmada ise aralıklı açlık ve çok düşük enerjili beslenmeleri içeren diyetleri uygulayan bireyler arasındaki karşılaştırmada ise aralıklı açlığın yağ kütlesinde yüksek kayıplara ve yağsız kütlede ise daha az vücut ağırlık kaybı oluşturduğunu göstermiştir (Alhamdan ve diğerleri, 2016). Modifiye edilmiş aralıklı orucun 5:2 modelinde alınan toplam enerjinin, kan basıncı, trigliserit ve HDL kolesterol ve bel çevresi ölçüsü üzerinde pozitif etkilerinin olduğu saptanmıştır (Sundfør ve diğerleri, 2018).

2.14.2. Diyabetes Mellitus

İnsülin kan şekeri düzeyine bağlı olarak değişen miktarlarda ve sıklıkta salgılanmaktadır (Zubrzycki ve diğerleri, 2018). Enerji kısıtlaması ile insülin direncinde iyileşme olduğu bilinmektedir. Açlık sürecinden sonra insülin duyarlılığında artış, insülin seviyelerinde düşüş ve glukoz düzeylerinde iyileşme gözlemlenir (Grajower ve Horne, 2019). Diyabetin ana nedeni insülin duyarlılığının veya sekresyonunun bozulmuş olmasıdır (Petersmann ve diğerleri, 2019). Diyabet ve komplikasyonlarının oluşturduğu risk faktörlerinin, aralıklı oruç uygulamalarıyla azalabileceği görüşü bulunmaktadır (Zubrzycki ve diğerleri, 2018).

Yapılan bir çalışmada, 6 ay boyunca 5:2 aralıklı açlık modelini uygulayan bireylerin kan glukoz seviyelerinde %3.4'lük bir düşüş gözlenirken enerji kısıtlaması yapan bireylerde bu değişiklikler görülmemiştir. Bir başka çalışmada ise aşırı kilolu veya obez olan kadın bireyler üzerinde, 3 ay süresince 5:2 aralıklı açlık ve günlük enerji kısıtlaması uygulaması yapılmış ve aralıklı oruç grubunda, insülin seviyesinde %19.4'lük, insülin direnç testi (HOMA-IR) değerlerinde ise %25 düşme görülmüştür. Bireyin sadece günlük enerji kısıtlamasının, bireyin insülin konsantrasyonu ile HOMA-IR değerini değiştirmediği belirlenmiştir (Harvie ve diğerleri, 2013). Başka bir çalışmada 5 haftalık zaman kısıtlı beslenmenin aşırı kilolu veya obez

ve prediyabet tanısı almış erkeklerde, açlık insülin değerlerini düşürdüğü, kilo kaybı gözlenmeden oral glukoz tolerans testini, β -hücreli yanıt ve insülin direnci indekslerini geliştirdiği görülmüştür (Sutton ve diğerleri, 2018).

Aralıklı orucun diyabetli veya prediyabetli bireylerde, glisemik kontrole yönelik etkileri net olmasada, HbA1c'de düşüş dolayısıyla glukoz seviyeleri üzerine olumlu etki gösterdiği belirlenmiştir. Haftada üç gün 24 saatlik aralıklı açlık uygulanan hastalarda, HbA1c'nin ve vücut ağırlığının düştüğü gözlemlenmiştir (Furmlı ve diğerleri, 2018).

Tip 2 Diyabette haftada 2 gün aralıklı kısıtlı enerji uygulaması (500-600 kkal/gün) (137 yetişkin), HbA1c değerlerinin düşürülmesinde etkili bir yöntem olarak tanımlanmıştır (Carter ve diğerleri, 2018). Ancak, antidiyabetik ilaç kullanan bireylerde aralıklı oruç hipoglisemiye neden olabileceğinden düzenli izlem altında olmaları önerilmektedir (Carter ve diğerleri, 2018; Grajower ve Horne, 2019).

2.15. Kardiyovasküler Hastalıklar

Aralıklı oruç uygulamalarının toplam kolesterol, LDL, HDL ve serum trigliserit seviyelerini etkileyerek plazma lipit profilini iyileştirdiği ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı belirtilmektedir (Zubrzycki ve diğerleri, 2018; Sundfør ve diğerleri, 2018; Varady ve diğerleri, 2013). Kardiyovasküler hastalıklar için diğer bir risk faktörü olan yüksek kan basıncıda, alternatif gün orucu (aşırı kilolu veya şişman bireylerde) ve zaman kısıtlı (prediyabetik erkek bireylerde) beslenme ile sistolik ve diyastolik kan basıncının düşmesinde neden olmuştur (Zubrzycki ve diğerleri, 2018; Sutton ve diğerleri, 2018).

Ramazan orucu (12 saat) uygulayan 24 normal bireyin ele alındığı bir çalışmada, HDL-LDL kolesterol, protrombin zamanı, plazma fibronojeni, D-dimer ve homosistein düzeylerinin kadın ve erkek bireylerde Ramazan ayı öncesiyle karşılaştırıldığında, hem orucun 21. gününde hem de Ramazan ayı sonrasında pozitif değişikliklere neden olduğu belirlenmiştir (Aksungar ve diğerleri, 2005). Yeni tanı almış prehipertansiyon ve hipertansiyonlu, ilaç alımı olmayan ve ortalama beden kitle indeksi (BKİ) değerleri $30,5 \pm 5,87$ olan 60 yetişkin bireyde yapılan bir çalışmada, aralıklı oruç öncesi ve sırasında evde ve iş yerlerinde kan basınçları ölçümü yapıp, 24 saatlik idrar örnekleri toplanmıştır. Aralıklı oruç ile iş yerlerinde ölçülen kan basıncı değerlerinde kayda değer bir düşüş görülürken, ev ortamında yapılan ölçüm sonuçlarında ise

herhangi bir değişiklik görülmemiştir. 24 saatlik idrar takibi sonucu analizlerinde ise sodyum atılımında düşüş görüldüğü belirlenmiştir (Erdem ve diğerleri, 2018).

2.16. Nörolojik Hastalıklar

Bireylerin oruç tutması veya aralıklı açlık modeliyle beslenmesi nöronları etkilenerek birçok metabolik ve transkripsiyonel mekanizmaları değiştirmektedir. Oluşan değişiklikler beynin yapısal ve fizyolojik değişikliklere uğrama yeteneği olan nöroplastisiteyi, stresle başa çıkma yeteneğini ve bilişsel performansların artışını etkileyen bir metabolik durum başlatır. 12-36 saat süren açlık sonrasında ketozis gerçekleşmektedir. Düşük glukoz yoğunluğu, tükenmiş karaciğer glikojen deposunda beynin enerji kaynağı olan ketonların hepatik üretimi belirgindir. Ketogenezin ana yeri karaciğer olmasına rağmen beyin astrositleri de keton cisimciklerini üretebilmektedir. Oruç sürecinde olan bireylerde, enerji gereksiniminin %70'i ketonlardan sağlanır (Trepanowski ve Bloomer, 2010). Demans hastalarında sıkça ortaya çıkan serebrovasküler durum, kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olarak, amiloid  nc  proteini etkilemektedir. Bu durumda, beta sekretaz ve tau protein fosforilasyonunu yükselterek, amiloid plak üretimini uyarır. Bu durum beyindeki nöroinflamasyona ve oksidatif strese neden olarak nöronal hasara yol açar. Aralıklı oruç ve kısıtlı enerji modellerinin uygulanması bu durumların oluşmasını önleyici yönde etkilerinin olduğu belirlenmiştir (Yoon ve Song, 2019).

2.17. Otofaji-Kanser

Otofaji, devamlılığı sağlamak üzere hücrelerin hücre içi endojen ve eksojen bileşenlerinin sindirime uğradığı ve geri dönüştürdüğü lizozomal katabolik bir döngüdür (Galluzzi ve diğerleri, 2017). Otofaji, onkojen aktivasyonu ile birlikte tümör baskılayıcı etki sağlar ancak bu etki tümörün çeşidi, evresi ve genetik yapısı olmak üzere birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Amaravadi ve diğerleri, 2016). Otofaji aynı zamanda tümör oluşumunun engellenmesi, kanserli hücrelerin adapte olması veya metastaz ile bağlantılı olabilmektedir (Sharifi ve diğerleri, 2016). Enerji kısıtlaması ile yapılan beslenme modellerinin, diyabet, kanser, nörodejeneratif hastalıkların oluşmasında, ilerlemesinin önlenmesinde etkili olduğu ve yaşam kalitesini arttırdığı belirlenmiştir (O'Flanagan ve diğerleri, 2017).

Enerji kısıtlamasının insanda hücrel düzeyde değişimler yaptığı belirlenmiştir (Antunes ve diğerleri, 2018). Açlık durumunda, organizmanın strese adapte olmasını sağlayan karaciğer ve kas hücrelerinde otofaji aktivasyonu sağlanır (O’Flanagan ve diğerleri, 2017). Yapılan çalışmalar sonucunda, kısıtlı enerji ile beslenme tümör insidansında düşüşe neden olduğu, farklı tümörlerde radyoterapi ve kemoterapi uygulamalarında tedavi etkinliğini arttırdığı gözlemlenmiştir (O’Flanagan ve diğerleri, 2017; Mattson ve diğerleri, 2017). Fareler üzerinde yapılan aralıklı beslenme çalışmasının, meme kanseri radyosensitivitesini yükselttiği gözlemlenmiştir (Caffa ve diğerleri, 2015). 30 günlük ortalama 14 saatlik açlık süresi içeren Ramazan orucu kapsamında, 14 sağlıklı normal yetişkin bireyde enerji kısıtlaması olmadan yapılan bir beslenme programını içeren bir çalışmada, başlangıçtan 28 gün sonra ve bitişinden ortalama 8,5 gün sonra alınan kan örneklerinde proteomik ve metabolik değerler incelenmiş, kanser, obezite, diyabet, metabolik sendrom ve enfeksiyonlara karşı koruyucu etkisinin olduğu rapor edilmiştir (Mindikoglu ve diğerleri, 2020). 27-70 yaş aralığında bulunan, erken evre meme tanısı konulan 2143 kadın birey üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında, gece açlık süresi 13 saatten az ve 13 saatten daha fazla olacak şekilde gruplandırma yapılmış ve 13 saatten daha fazla gece açlığının meme kanserinin tekrarlanma olasılığını düşürdüğü ancak kansere bağlı mortalite veya tüm mortalite nedenleri arasında ise farklılığa neden olmadığı görülmüştür (Marinac ve diğerleri, 2016).

2.18. Yaşlanma

Enerji tüketimi fazla olan kişilerde yaşlanma süreci hızlı, enerji tüketiminin az olduğu bireylerde daha yavaş seyretmektedir. Yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar ile açlığın, yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı hastalıkları geciktirici etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. (Fontana ve Klein, 2007). Hayvanlarda kemirgenlerde yapılan çalışmalarda aralıklı oruç genç ve orta yaşta kemirgenlerde yaşam süresini % 30 arttırdığı (Arum ve diğerleri, 2009, Goodrick ve diğerleri, 1990), yaşlı hayvanlarda ise ağırlık kaybına neden olarak olumsuz sonuçlara yol açabileceği belirtilmektedir (Longo ve Mattson, 2014). Benzer şekilde aralıklı oruç genç ve orta yaşlı bireylerde, yaşlanmayı geciktirirken yaşlı bireylerde istenmeyen ağırlık kaybına, bağışıklık sisteminin zayıflamasına ve dolayısıyla bazı olumsuz sağlık sonuçlarına neden olabildiği ifade edilmektedir (Kristan, 2008).

Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmada deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda aralıklı orucun kan şekeri ve HbA1c düzeyleri ile diyabetle uyarılan inflamasyonun belirteci olan proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-1, IL-6 ve akut faz proteinlerinden CRP düzeylerini araştırmak amaçlanmıştır. Böylelikle aralıklı orucun diyabetin bazı metabolik parametreler ve diyabet bağlı ortaya çıkan inflamasyonun göstergesi olan belirteçler üzerindeki etkinliğini ortaya koymak planlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanı Materyali

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 19/01/2023 tarih ve 64583101/2023/13 sayılı onay alınarak çalışılmaya başlandı. Bu çalışmada ortalama 250-300 gram ağırlığında 28 adet Spraque Dawley erkek rat kullanıldı. Kullanılan bu hayvanlar Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinden alınarak çalışmaya başlandı. Deney süresince hayvanlar Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesinde kontrollü odalarda optimal ısıda (24°C) ve %40-60 nem oranında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortam olacak şekilde şeffaf polikarbondan yapılmış, su ve yem koyma yerleri olan ve üstleri metal çelikten oluşan kafeslerde tutuldu. Hayvanlara yem ve su ad libitum verildi.

3.2. Yöntem

3.2.1. Deneme Grupları ve Diabetes Mellitus Oluşturulması

Denemeye başlamak amacıyla hayvanlar rastgele olarak dört gruba ayrıldı.

- 1- Sağlıklı Kontrol Grubu (n=7) : Normal bakım ve beslenme koşulları uygulandı. Yem ve su ad libitum verildi.
- 2- Diyabetik Grup (n=7): Deneysel olarak Diyabet oluşturularak normal bakım ve beslenme uygulandı.
- 3- Sağlıklı Aralıklı Oruç Grubu (n=7): Günde 16 saat aç bırakılarak aralıklı oruç uygulandı.
- 4- Diyabetli Aralıklı Oruç Grubu (n=7): Deneysel diyabet oluşturulup aralıklı oruç uygulandı.

Denemeye başlamadan önce hem kontrol hem de deney grubundan bulunan bütün ratların vücut ağırlıkları ve açlık kan glukoz değerleri belirlendi. Grup 2 ve 4’de bulunan ratlara diyabet oluşturmak için 0,01 M sodyum sitrat tamponu (pH 4.5) içinde streptozosin (572201,

Calbiochem S0130) 50 mg/kg intraperitoneal olarak deneme tek doz enjekte edildi (Ghasemi ve diğ erleri, 2023). Kontrol grubu hayvanlara deney grubuna benzer şekilde aynı oranda 0.01 M sodyum sitrat tamponu intraperitoneal olarak uygulandı. Enjeksiyonu takiben 7 gün sonra hayvanlar 12 saat süre ile a  bırakılarak, sonra tekrar serum gluko  düzeyleri ölçüldü. 2 ve 4. gruptaki bütün hayvanların diyabetli olduğu belirlendikten sonra 3 ve 4. gruptaki hayvanlara 6 hafta aralıklı oruç uygulanması ba landı. 1 ve 2. grupta bulunan hayvanlar normal bakım besleme koşullarında barındırıldı.

3.2.2. Aralıklı Oruç Uygulanması

Ratların su ve yem ihtiyaçları ad libitum olarak kar ılındı. Aralıklı oruç uygulaması yapılacak gruplarda yemler günde 16 saat hayvanların  n nden alındı (09:00-17:00). 6 hafta süreyle uygulamalara devam edildi (Munhoz ve diğ erleri, 2020).

3.2.3. Serum  rneklerinin Hazırlanması

Uygulamalar tamamlandığında tüm gruplardan genel anestezi altında kalp içi enjeksiyon ile kan örnekleri alındıktan sonra servikal dislokasyon ile  tenazi uygulandı. Santrifüj edilen serum ve plazma örnekleri porsiyonlara bölünerek analiz yapılınca kadar -20 C' de saklandı.

3.2.4. Biyokimyasal Analizler

Alınan serum ve plazma örneklerinden gluko  analizi ticari test kiti kullanılarak (Elabscience, Amerika) aynı gün spektrofotometrik olarak yapıldı. IL-1 (Shangai COON KoonBiotechCo. Ltd, Çin), IL-6(Shangai COON KoonBiotechCo. Ltd, Çin), TNF-  (ELK Biotechnolog, China) ,CRP(ELK Biotechnolog, China) hemoglobin A1c (ReedBiotech, Çin) analizleri rat spesifik ELISA kitleri ile ELISA okuyucusunda (Optic Ivyman System 2100-C Microplate Reader, İspanya)  alı ıldı.

3.2.4.1. Hemoglobin A1c Analizi

Bu testte Sandwich-ELISA prensibi kullanılır. Bu kitte sağlanan mikro ELISA plakası, insan HbA1c'ye özgü bir antikorla kaplıdır. Numuneler (veya Standartlar) mikro ELISA plakası kuyularına eklenir ve özgül antikorla birleştirilir. Daha sonra, insan HbA1c ve Avidin-Horseradish Peroksidaz konjugatı için özgü bir biyotinlenmiş tespit antikoru her bir mikro plaka kuyusuna sırasıyla eklenir ve inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkanır. Her bir kuyuya substrat çözeltisi eklenir. Sadece HbA1c, biyotinlenmiş tespit antikoru ve Avidin – HRP konjugatı içeren kuyular mavi renkte görünür. Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sonlandırılır ve renk sarıya döner. Optik yoğunluk (OD), 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri, HbA1c konsantrasyonunu, numunelerin OD'sini standart eğri ile karşılaştırarak hesaplanır.

Test Prosedürü

- 1- Seyreltilmiş standart, blank ve numune için kuyular belirlendi. Standart, blank ve numunenin her seyreltiminden 100 µL'si uygun kuyulara eklendi.
- 2- Kitte verilen sızdırmazlık maddesi ile plaka kapatıldı. 37°C'de 90 dakika inkübe edildi. Her kuyuda ki solüsyonu boşaltıldı ve temiz emici kağıda bastırarak kurulandı.
- 3- Her kuyuya 300 µL yıkama tamponu eklendi, boşaltıktan sonra temiz emici kağıda hafifçe vurarak kurulandı. Bu yıkama adımı 3 kez tekrarlandı.
- 4- Her kuyuya 100 µL Biyotinillenmiş Tespit Ab çalışma solüsyonu eklenip kapatıldıktan sonra 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
- 5- 3. Adımda yapılan yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı.
- 6- Her kuyuya 100 µL HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklenip 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
- 7- 3. Adımda yapılan yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı.
- 8- Her kuyuya 100 µL Substrat Reaktif eklendi ve 37°C'de yaklaşık 15 dakika inkübe edildi.
- 9- Her kuyuya 50 µL Durdurma solüsyonu eklendi.
- 10- Optik Yoğunluk 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro plaka okuyucusu ile belirlendi.

Sonuçların Hesaplanması: Her standart için okunan değerler y eksenine, standart konsantrasyonları x eksenine yazılarak hazırlanan standart eğri kullanılarak sonuçlar hesaplandı.

3.2.4.2. TNF- α (Tümör Nekroz Faktörü Alfa) Analizi

Bu testte Sandwich enzim immünoassay prensibi kullanılır. Bu kitte sağlanan mikrotitre plakası, Rat TNF- α 'ya özgü bir antikorla kaplıdır. Standartlar veya numuneler uygun mikrotitre plakası kuyularına eklenir ve ardından Rat TNF- α 'ya özgü bir biyotin- konjuge antikor eklenir. Daha sonra, her bir mikro plaka kuyusuna Horseradish Peroxidase (HRP) ile konjuge Avidin eklenir ve inkübe edilir. TMB substrat çözeltisi eklendikten sonra, yalnızca Rat TNF- α , biyotin-konjuge antikor ve enzim-konjuge Avidin içeren kuyular renk değişikliği gösterecektir. Enzim-substrat reaksiyonu, sülfürik asit çözeltisinin eklenmesiyle sonlandırılır ve renk değişikliği 450 (± 10) nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri, TNF- α konsantrasyonunu, numunelerin OD'sini standart eğri ile karşılaştırarak hesaplanır.

Test Prosedürü

- 1- Seyreltilmiş Standart, Boş ve Numune için kuyular belirlendi. Standart için 7, boş için bir kuyu hazırlandı. Uygun kuyulara her birinden 100 μ L Standart Çalışma Çözeltisi veya 100 μ L numune eklendi. 37°C'de 80 dakika inkübe edildi. Not: Solüsyonlar mikro ELISA plaka kuyusunun dibine eklendi, mümkün olduğunca iç duvara dokunmaktan ve köpürmesinden kaçınıldı.
- 2- Her bir kuyucuğun sıvısı döküldü. Çözelti aspire edilip, her bir kuyucuğa 200 μ L 1X Yıkama Çözeltisi eklendi. Plakayı emici kağıda vurarak kalan sıvı tüm kuyucuklardan tamamen çıkarıldı.
- 3- 3 kez tamamen yıkandı. Son yıkamadan sonra kalan Yıkama Tamponunu aspire ederek veya boşaltarak çıkarıldı. Plaka ters çevrilip, emici kağıda bastırılarak kurutuldu. Yıkama Çözeltisi eklenirken, pipet ucu boşluk kontaminasyonuna yol açacak şekilde kuyuların duvarına temas etmeyecek şekilde uygulama yapıldı. Yıkama sıvısının diğer kuyuları kirletmemesini sağlamak için yıkama sıvısını doğrudan dökmeye dikkat edildi.
- 4- Her bir kuyuya 100 μ L Biyotinillenmiş Antikor Çalışma solüsyonu eklendi. 37°C'de 50 dakika inkübe edildi.

- 5- 2. Adımda yapılan aspirasyon ve yıkama işlemi toplam 3 kez tekrarlandı.
- 6- Her kuyuya 100 µl Streptavidin–HRP çalışma solüsyonu eklendi. 37°C’de 50 dakika inkübe edildi.
- 7- 2. Adımda yapılan aspirasyon ve yıkama işlemi toplam 5 kez tekrarlandı.
- 8- Her kuyuya 90 µL TMB Substrat Solüsyonu eklendi. Karanlıkta 37°C’de 20 dakika inkübe edildi (30 dakikayı aşmadık). Sıvı, TMB Substrat Solüsyonu eklendiğinde mavi renge dönüştü. OD ölçümünden önce Mikro Plaka Okuyucuyu yaklaşık 15 dakika önce ısıtıldı.
- 9- Her bir kuyuya 50 µl Durdurma Reaktifi eklendi. Sıvı, Durdurma Reaktifi eklendiğinde sarı renge dönüştü. Durdurma Reaktifinin ekleme sırası, TMB Substrat Çözeltisiyle aynı şekilde yapıldı.
- 10- Plakanın altındaki su damlası ve parmak izi silinip, sıvının yüzeyinde kabarcık olmadığından emin olunduktan sonra mikro plaka okuyucuyu çalıştırıp, hemen 450 nm’de ölçüm yapıldı.

Sonuçların Hesaplanması: Her standart için okunan değerler y eksenine, standart konsantrasyonları x eksenine yazılarak hazırlanan standart eğri kullanılarak sonuçlar hesaplandı.

3.2.4.3. CRP Analizi

Bu testte Sandwich enzim immünoassay prensibi kullanılır. Bu kitte sağlanan mikrotitre plakası, Rat CRP’ye özgü bir antikorla kaplanmıştır. Standartlar veya örnekler uygun mikrotitre plakası kuyularına eklenir ve ardından Rat CRP’ye özgü bir biyotin–konjuge antikor eklenir. Daha sonra, her bir mikro plaka kuyusuna Horseradish Peroxidase (HRP) ile konjuge Avidin eklenir ve inkübe edilir. TMB substrat çözeltisi eklendikten sonra, yalnızca Rat CRP, biyotin–konjuge antikor ve enzim–konjuge Avidin içeren kuyular renk değişikliği gösterecektir. Enzim–substrat reaksiyonu, sülfürik asit çözeltisinin eklenmesiyle sonlandırılır ve renk değişikliği 450 (±10) nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri, CRP konsantrasyonunu, numunelerin OD’sini standart eğri ile karşılaştırarak hesaplanır.

Test Prosedürü

- 1- Seyreltilmiş Standart, Boş ve Numune için kuyular belirlendi. Standart için 7, boş için bir kuyu hazırlandı. Uygun kuyulara her birinden 100 µl Standart Çalışma Çözeltisi veya 100 µl numune eklendi. 37°C’de 80 dakika inkübe edildi. Not: Solüsyonlar mikro ELISA plaka kuyusunun dibine eklendi, mümkün olduğunca iç duvara dokunmaktan ve köpürmesinden kaçınıldı.
- 2- Her bir kuyucuğun sıvısı döküldü. Çözelti aspire edilip, her bir kuyucuğa 200 µL 1X Yıkama Çözeltisi eklendi. Plakayı emici kağıda vurarak kalan sıvı tüm kuyucuklardan tamamen çıkarıldı. 3 kez tamamen yıkandı. Son yıkamadan sonra kalan Yıkama tamponunu aspire ederek veya boşaltarak çıkarıldı. Plaka ters çevrilip, emici kağıda bastırılarak kurutuldu. Yıkama Çözeltisi eklenirken, pipet ucu boşluk kontaminasyonuna yol açacak şekilde kuyuların duvarına temas etmeyecek şekilde uygulama yapıldı. Yıkama sıvısının diğer kuyuları kirletmemesini sağlamak için yıkama sıvısını doğrudan dökmeye dikkat edildi.
- 3- Her bir kuyuya 100 µl Biotinillenmiş Antikor Çalışma Solüsyonu eklendi. 37°C’de 50 dakika inkübe edildi.
- 4- 2. Adımda yapılan aspirasyon ve yıkama işlemi toplam 3 kez tekrarlandı.
- 5- Her kuyuya 100 µl Streptavidin – HRP Çalışma Solüsyonu eklendi. 37°C’de 50 dakika inkübe edildi.
- 6- 2. Adımda yapılan aspirasyon ve yıkama işlemi toplam 5 kez tekrarlandı.
- 7- Her kuyuya 90 µL TMB Substrat Solüsyonu eklendi. Karanlıkta 37°C’de 20 dakika inkübe edildi (30 dakikayı aşmadık). Sıvı, TMB Substrat Solüsyonu eklendiğinde mavi renge dönüştü. OD ölçümünden önce Mikro Plaka Okuyucuyu yaklaşık 15 dakika önce ısıtıldı.
- 8- Her bir kuyuya 50 µl Durdurma Reaktifi eklendi. Sıvı, Durdurma Reaktifi eklendiğinde sarı renge dönüştü. Durdurma Reaktifinin ekleme sırası, TMB Substrat Çözeltisiyle aynı şekilde yapıldı.
- 9- Plakanın altındaki su damlası ve parmak izi silinip, sıvının yüzeyinde kabarcık olmadığından emin olunduktan sonra mikro plaka okuyucuyu çalıştırıp, hemen 450 nm de ölçüm yapıldı.

Sonuçların Hesaplanması: Her standart için okunan değerler y eksenine, standart konsantrasyonları x eksenine yazılarak hazırlanan standart eğri kullanılarak sonuçlar hesaplandı.

3.2.4.4. IL-6 Analizi

Bu testte Sandwich teknolojisi enzim bağlantılı immunosorbent tahlili (ELISA) prensibine dayalı olarak sıçan interlekin 6 (IL-6) düzeyini test etmek için kullanıldı.

Objektif antikorlar kaplanmış kuyucuklara Standart ve Numune eklenip, ardından HRP-Konjugat reaktifini ekleyerek bir immün kompleks oluşturulur. İnkübasyon, yıkama ve yıkama ile bağlanmamış enzimin uzaklaştırılması ve ardından substrat A ve B'yi eklenir, ardından çözelti maviye dönecek ve en son olarak asit etkisiyle sarı renge dönüşecektir. Renk derinliği veya ışık, interlekin 6 (IL-6) konsantrasyonuyla pozitif kolerasyon gösterdi.

Test prosedürü :

- 1- Test prosedürüne başlamadan önce tüm reaktifleri hazırlandı. Tüm Standartların ve Numunelerin Microelisa Stripplate'e iki kopya halinde eklenmesi sağlandı.
- 2- Standart eklendi. Standart kuyucukları ayarlanıp, örnek kuyucukları test edildi. Standart Kuyucuğa standart 50 µl eklendi.
- 3- Numune Ekleme: Test numunesi kuyucuğuna 10 µl Numuneyi eklendi. Ardından test numunesi kuyucuğuna 40 µl numune seyreltici eklendi. Boş kuyucuğa herhangi bir şey eklenmedi.
- 4- Her bir kuyucuğa (Standart kuyucuklar ve test numunesi kuyucukları) 100 µl HRP-konjugat reaktifi eklendi. Ardından bunu mühürlü plaka membranıyla kapatıp, hafifçe çalkalandı. Ardından 37°C inkübasyonda 60 dakika karıştırma işlemi yapıldı.
- 5- Yıkama solüsyonunun hazırlanması: Yıkama konsantrasyonunu (20X) daha sonra kullanmak üzere damıtılmış veya deiyonize su ile seyreltildi.
- 6- Elle yıkama: Sızdırmazlık filmi dikkatlice çıkartıldı. Sıvı boşaltıp ardından kurutma işlemi yapıldı. Ardından her bir kuyucuk yıkama solüsyonu ile doldurup, İmin için bir dakika boyunca kenara konulup, ardından sıvı boşaltıldı. Bu şekilde işlem 5 kez tekrarlandı. Ardından hafifçe vurulup kurutuldu. (Otomatik yıkama: Her kuyucuğa yıkama solüsyonu 350 µl enjekte edilip, İmin'i ıslatıldı. Ardından yıkama işlemi yapıldı ve bu işlem 5 kez tekrarlandı.

- 7- Renk gelişimi: Öncelikle her kuyucuğa 50 µl kromojen solüsyonu A eklendi. Ardından her kuyucuğa da 50 µl kromojen solüsyonu B eklendi. Karıştırmak için hafifçe sallandı. Renk gelişimi için ışıktan uzakta, 37°C’de 15 dakika inkübe edildi.
- 8- Durdurma işlemi: Reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 50 µl Durdurma Solüsyonu eklendi (o anda mavi renk hemen sarıya dönüştü). Kuyucuklardaki renk yeşil veya renk değişimi tekdüze görünmediğinden iyice karışmasını sağlamak için hafifçe plakaya vuruldu.
- 9- Kör kuyucuğu sıfır olarak alıp, her kuyucuğun absorbansını (OD) 450 nm dalga boyunda tek tek ölçüldü. Bu ölçüm, durdurma solüsyonunun eklenmesinden sonraki 15 dakika içinde gerçekleştirildi.

Sonuçların Hesaplanması: Her standart için okunan değerler y eksenine, standart konsantrasyonları x eksenine yazılarak hazırlanan standart eğri kullanılarak sonuçlar hesaplandı.

3.2.4.5. İnterlökin 1β (IL-1β) Analizi

Bu testte Sandwich teknolojisi enzim bağlantılı immunosorbent tahlili (ELISA) prensibine dayalı olarak sıçan interlökin 1β (IL-1β) düzeyini test etmek için kullanıldı.

Objektif antikorlar kaplanmış kuyucuklara Standart ve Numune eklenip, ardından HRP-Konjugat reaktifini ekleyerek bir immün kompleks oluşturulur. İnkübasyon, inkübasyon ve yıkama ile bağlanmamış enzimin uzaklaştırılması ve ardından substrat A ve B’yi eklenir, ardından çözelti maviye dönecek ve en son olarak asit etkisiyle sarı renge dönüşecektir. Renk derinliği veya ışık, interlökin 1β konsantrasyonuyla pozitif kolerasyon gösterdi.

Test prosedürü :

- 1- Test prosedürüne başlamadan önce tüm reaktifleri hazırlandı. Örnekler ve standartlar hazırlanarak test numunesi kuyucuğuna 10 µl örnek eklendi. Ardından test numunesi kuyucuğuna 40 µl numune seyreltici eklendi. Boş kuyucuğa herhangi bir şey eklenmedi.
- 2- Her bir kuyucuğa (Standart kuyucuklar ve test numunesi kuyucukları) 100 µl HRP-konjugat reaktif eklendi. Ardından bunu mühürlü plaka membranıyla kapatıp, hafifçe çalkalandı. Ardından 37°C inkübasyonda 60 dakika karıştırma işlemi yapıldı.

- 3- Yıkama solüsyonunun hazırlanması: Yıkama konsantrasyonunu (20X) daha sonra kullanmak üzere damıtılmış veya deiyonize su ile seyreltildi.
- 4- Sızdırmazlık filmi dikkatlice çıkartıldı. Sıvı boşaltıp ardından kurutma işlemi yapıldı. Ardından her bir kuyucuk yıkama solüsyonu ile doldurup, İmin için bir dakika boyunca kenara konulup, ardından sıvı boşaltıldı. Bu şekilde 5 kez işlem tekrarlandı. Ardından hafifçe vurulup kurutuldu.
- 5- Renk gelişimi: Öncelikle her kuyucuğa 50 µl kromojen solüsyonu A eklendi. Ardından her kuyucuğa da 50 µl kromojen solüsyonu B eklendi. Karıştırmak için hafifçe sallandı. Renk gelişimi için ışıktan uzakta, 37°C’de 15 dakika inkübe edildi.
- 6- Durdurma işlemi: Reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 50 µl Durdurma Solüsyonu eklendi (o anda mavi renk hemen sarıya dönüştü). Kuyucuklardaki renk yeşil veya renk değişimi tekdüze görünmediğinden iyice karışmasını sağlamak için hafifçe plakaya vuruldu.
- 7- Kör kuyucuğu sıfır olarak alıp, her kuyucuğun absorbansını (OD) 450 nm dalga boyunda tek tek ölçüldü. Bu ölçüm, durdurma solüsyonunun eklenmesinden sonraki 15 dakika içinde gerçekleştirildi.

Sonuçların Hesaplanması: Her Standartların konsantrasyonlarına ve karşılık gelen OD değerlerine göre standart eğrinin doğrusal regresyon denklemi hesaplandı. Daha sonra numunelerin OD değerine göre karşılık gelen numunenin konsantrasyonu hesaplandı. Standart için okunan değerler y eksenine, standart konsantrasyonları x eksenine yazılarak hazırlanan standart eğri kullanılarak sonuçlar hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 26 kullanıldı. Verilerin normal dağılımına uygun olup olmadıkları Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değerlerin analizi one-way ANOVA ile değerlendirildi. Post hocDuncan testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ve skarlama yapılan değerlerin analizi ise Kruskal Wallis ile yapıldı.

4. BULGULAR

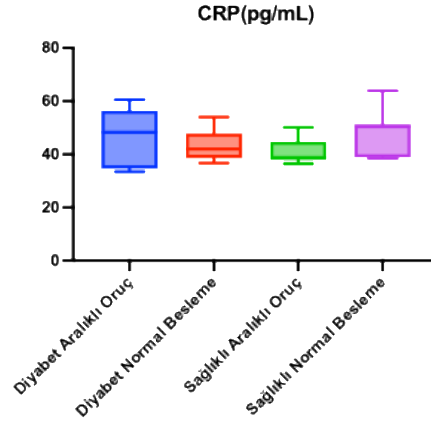
Çalışmada bulunan deneme gruplarından Diyabet Aralıklı Oruç, Diyabet Normal Besleme, Sağlıklı Aralıklı Oruç ve Sağlıklı Normal Besleme gruplarından alınan serum örneklerinden yapılan CRP, TNF- α , IL-1, IL-6, HbA1c ve glukoz analizlerinin ortalama $\pm$ standart hata düzeyleri Tablo 2’ de sunuldu.

Tablo 2. Deneme gruplarına ait ortalama serum CRP, TNF, IL-1, IL-6, HbA1c, Glukoz değerleri (Ortalama $\pm$ Standart Hata).

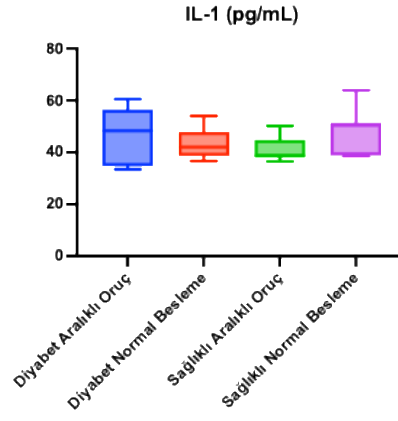
Prametre	Diyabet Aralıklı Oruç	Diyabet Normal besleme	Sağlıklı Aralıklı oruç	Sağlıklı Normal besleme	P
CRP (pg/mL)	51,96 $\pm$ 4,84	53,22 $\pm$ 6,16	56,89 $\pm$ 5,42	58,59 $\pm$ 3,02	ÖD
TNF-α (pg/mL)	90,54 $\pm$ 8,48	124,90 $\pm$ 13,54	105,38 $\pm$ 11,54	118,57 $\pm$ 4,98	ÖD
IL-6 (pg(mL))	156,97 $\pm$ 4,99	157,50 $\pm$ 5,58	156,44 $\pm$ 5,44	155,31 $\pm$ 7,21	ÖD
IL-1 (pg/mL)	46,73 $\pm$ 3,86	43,63 $\pm$ 2,31	40,92 $\pm$ 1,82	49,03 $\pm$ 3,16	ÖD
HbA1c (%)	5,75 $\pm$ 0,65 ^b	9,59 $\pm$ 1,00 ^a	7,27 $\pm$ 1,06 ^{ab}	6,20 $\pm$ 0,39 ^{ab}	0,014
Glukoz (mg/dL)	94,64 $\pm$ 4,93 ^b	265,08 $\pm$ 22,97 ^a	102,37 $\pm$ 7,38 ^b	99,94 $\pm$ 8,0 ^b	0,000

^{ab}: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arası istatistiki fark önemli, ÖD: önemli değil.

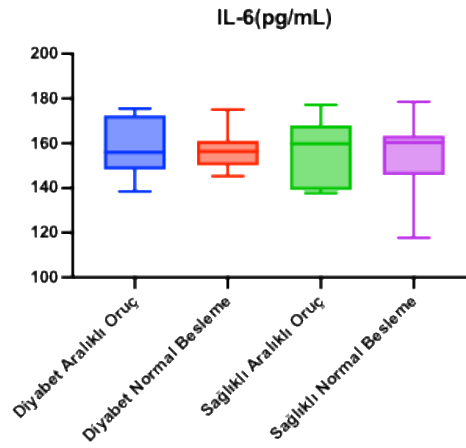
Yapılan istatistiki analizlerde serum ortalama CRP, TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeyleri arasında istatistik önemde bir fark belirlenemedi (Tablo 2, Resim1, 2, 3).



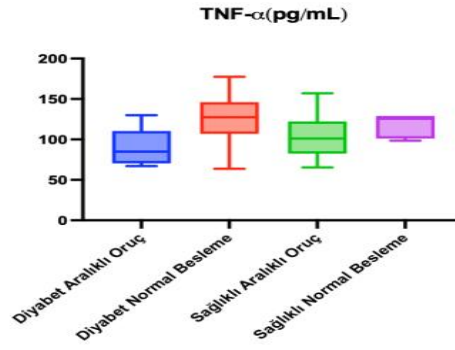
Resim 1. Gruplara göre serum ortalama CRP konsantrasyonları.



Resim 2. Gruplara göre serum ortalama IL-1 konsantrasyonları.

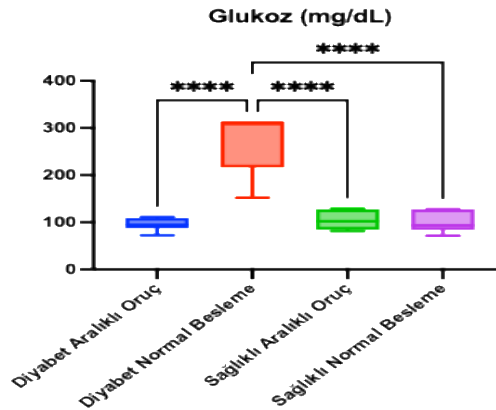


Resim 3. Gruplara göre serum ortalama IL-6 konsantrasyonları.



Resim 4. Gruplara göre serum ortalama TNF- α konsantrasyonları.

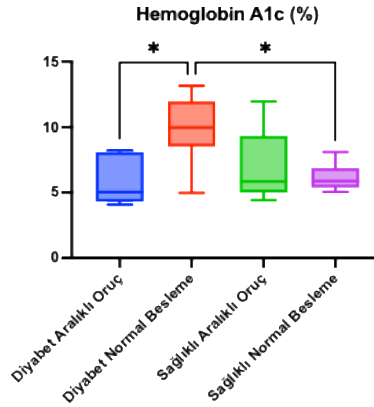
Serum ortalama TNF- α düzeyleri deneysel dişabet oluşturarak normal beslenen grupta diğerk tüm deneme gruplarından yüksek olarak saptandı. Aralıklı oruç uygulanan gruplarda normal beslenen gruplara göre azalma eğilimi saptandı. Bu fark dişabet oluşturulan gruplar arasında daha belirginken sağlıklı grupta daha az olduğı gözlendi ve beslenme farklılıklarının istatistiki önemde anlamlılığa neden olmadığı görüldü (Tablo 2, Resim 2).



Resim 5. Gruplara göre serum ortalama Glukoz konsantrasyonları.

Dişabetli normal beslenen grubun ortalama serum glukoz konsantrasyonları $265,08 \pm 22,97$ g/dL olarak ölçülürken bu değerk diğerk tüm gruplardan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($P=0.000$). Hem dişabet hemde sağlıklı gruplarda aralıklı oruç beslenmesinin serum glukoz konsantrasyonlarında anlamlı değışikliğe neden olmadığı belirlendi. Aralıklı oruç

uygulanan diyabetli hayvanlar ile sağlıklı grupların glukoz değerleri arasında fark belirlenmedi (Tablo 2, Resim 5).



Resim 6. Gruplara göre serum ortalama Hemoglobin A1c konsantrasyonları.

Çalışma gruplarının HbA1c düzeyleri karşılaştırıldığında diyabetli normal beslenen grubun diğer tüm gruplardan yüksek (9.59 ± 1.00) ve diyabet aralıklu oruç grubunun ise en düşük (5.75) düzeye sahip oldukları saptandı. Bu gruplar arasında belirlenen istatistiki fark $p=0.014$ düzeyimde anlamlı bulundu. Sağlıklı gruplarda ise normal beslenme ve aralıklu oruç uygulamalarının serum ortalama HbA1c düzeyinde anlamlı farklılığa neden olmadığı gözlemlendi (Tablo 2, Resim 6).

5. TARTIŞMA

Hiperglisemi ile karakterize kronik ve tüm dünyada yaygın olarak görülen Diyabetes Mellitus insülin yetersizliği veya hücrelerin yüzeyine lokalize insülin reseptörlerin azlığı ya da hiç bulunmaması durumunda ortaya çıkar (Szkudelski, 2001). İnsülin yetersizliği veya yokluğu hücre içi glukoz düzeyinin düşmesine neden olur (Ekmetzoglou ve Zografos, 2006). Hücre içine giremeyen glukoz kanda yükselerek hiperglisemiye neden olur ki bu da hücrelerde çeşitli düzeylerde hasara neden olur (Çalışkan ve diğerleri, 2006). Yavaş gelişen bu hasar oldukça tehlikelidir. Hipergliseminin doku ve organlar üzerindeki olumsuz etkileri birçok hastalığın kısa sürede oluşturduğu yıkıcı etkiden çok daha ileri düzeylerde olabilmektedir. Diyabetin neden olduğu komplikasyonlar damarlarda tahribat, miyokart infarktüsü, görme kaybıyla sonuçlanan katarakt, böbrek yetmezliği, proteinüri, osteoporoz, hiperlipidemi ve hiperkolesteremi olarak sayılabilir. İnsanlarda diyabete bağlı kalp yetmezlikleri sağlıklılardan 5 kat daha fazla olarak rapor edilmiştir (Kenny ve Abel, 2019).

Aralıklı oruç (açlık), bireylerde fazla kiloların kaybının sağlanmasında ve vücudun metabolizmasının korunarak geliştirilmesinde, bireye özgü günlük enerji kısıtlamasını da içeren diyet uygulamalarının sık olarak kullanıldığı metod haline gelmiş bir beslenme programıdır. Aralıklı orucu uygulamak isteyen bireylerin, uygulanan hafta veya gün içerisinde 12-24 saat aralığında süren açlık şeklinde, haftada birkaç gün enerji kısıtlaması yaparak veya az kalori içeren besinleri alarak uyguladıkları beslenme modelidir (Correia ve diğerleri, 2020; Anton ve diğerleri, 2018). Son zamanlarda günlük enerji kısıtlaması diyetlerine alternatif olarak, aralıklı açlık uygulamaları ile enerji kısıtlaması, alternatif bir yöntem olarak araştırılmaya ve uygulanmaya başlanılmıştır (Horne ve diğerleri 2015; Templeman ve Gonzalez, 2019; Tinsley ve Bounty, 2015; Correia ve diğerleri, 2020; Anton ve diğerleri, 2018). Fare ve sıçan gibi laboratuvar hayvanları aralıklı orucun araştırılmasında insan modellemek amaçlı kullanılmaktadır. Deney hayvanlarında aralıklı oruç çalışmalarında alternatif gün açlığı ve zaman kısıtlamalı açlık uygulamaları şeklinde iki yöntem kullanılmaktadır (Mattsoon ve diğerleri 2017; Godrick ve diğerleri 1982, 83; Varady, 2007; Gootthard, 2016; Wan ve diğerleri, 2003). Bu çalışmada zaman kısıtlamalı açlık uygulaması tercih edilmiş ve deneysel diyabet oluşturulan ve sağlıklı kontrol gruplarında bulunan ratlarda 16 saat açlık uygulaması yapılmıştır. Böylelikle diyabet oluşturulmuş ve sağlıklı sıçanlarda uygulanan aralıklı oruç

modelinin inflamatuvar yanıt ve glisemik kontrol üzerindeki etkileri karşılaştırılmak istenmiştir. Elde edilen veriler, aralıklı orucun özellikle diyabetik bireylerde metabolik parametreler üzerinde potansiyel düzeltici etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

TNF- α ve IL-6 mononukleer hücrelerden salınan en önemli proinflamatuvar sitokinlerdir. Yapılan çalışmalarda TNF- α özellikle endotel hücre fonksiyonlarında değişiklik yaparak hem sitokinlerin hem de matriks proteinlerini uyardığı bildirilmiştir. IL-6 her iki tip diyabetin gelişiminde rol oynayan faktörlere aracılık ettiği, özellikle Tip 1 diyabetin patogenezinde rol oynadığı ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarında etkisi olduğu ortaya konmuştur (Kristiansen ve mandrupPaulsen, 2005; Saraheimo ve diğerleri, 2003; King, 2008; Xiao ve diğerleri, 2014). TNF- α , IL-1, IL-6 inflamatuvar yanıtın başlamasında önemli etkileri olan sitokinlerdir, diyabetik komplikasyonların gelişmesinde rol oynarlar (Navarro ve Gonzalez, 2008). Bu çalışmada CRP, IL-1 ve IL-6 düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Ancak Dalla ve diğerleri (2005) diyabetik nefropatili hastalarda IL-6 ve CRP nin yüksek olduğunu rapor etmiştir. Bu çalışmada bu belirteçlerde artış olmaması diyabetin komplikasyonlarının gelişmemesi ile ilişkilendirilebilir. Ancak ortalama değerler açısından, aralıklı oruç uygulanan gruplarda bu parametrelerde düşüş eğilimi mevcuttur. Bu durum, aralıklı orucun inflamatuvar süreçler üzerinde baskılayıcı ancak sınırlı bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle IL-6 düzeylerinin diyabetik ve sağlıklı gruplarda benzer bulunması, kronik inflamasyonun ilerleyen evrelerinde aralıklı orucun etkisinin daha belirgin olabileceği hipotezini desteklemektedir (Parveen ve Alhazmi, 2022).

Deneyssel diyabet oluşturulan bir çalışmada Fidan ve diğerleri (2005) IL-1, IL-6, TL-2, IL-10 ve TNF- α düzeylerinin anlamlı şekilde artmadığını bildirmişlerdir. Aynı şekilde Altınova ve diğerleri (2007) mikrovasküler komplikasyon gelişmeyen diyabet olgularında TNF- α ve IL-6 düzeylerinin fark göstermediğini rapor etmişlerdir. Buna karşın Demir ve diğerleri (2015) diyabetik ratlarda quarsetinin etkilerini araştırdıkları bir çalışmada diyabetli gruplarda TNF- α ve IL-6 düzeylerinin arttığını ortaya koymuşlardır.

Bu çalışmada da serum TNF- α düzeyleri, özellikle diyabetli normal beslenen grupta yüksek gözlemlenmiştir. Bu fark istatistiki açıdan anlamlı bulunamamış olsa dahi TNF- α 'nın diyabet patogenezindeki etkisini göstermektedir. Aralıklı oruç uygulanan diyabet grubunda TNF- α düzeylerinde düşüş eğilimi gözlenmiş olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,109$). Bu bulgu, aralıklı oruç uygulamasının inflamatuvar yanıtı baskılayabileceğine dair ön veriler sunmaktadır. Literatürde de aralıklı oruç uygulamasının

TNF- α başta olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokinleri azalttığı gösterilmiştir (Parveen ve Alhazmi, 2022; Tavakoli ve diğerleri, 2025).

Glisemik kontrol parametreleri olan HbA1c ve serum glukoz düzeylerinde, aralıklı orucun etkisi daha belirgin biçimde görülmüştür. Diyabetli normal beslenen grupta HbA1c ($9,59 \pm 1,00$) ve glukoz düzeyi ($265,08 \pm 22,97$ mg/dL) en yüksek seviyede iken, diyabetli aralıklı oruç grubunda HbA1c ($5,75 \pm 0,65$) anlamlı düzeyde düşmüştür ($p=0,014$). Bu düşüş, aralıklı oruç uygulamasının glisemik kontrol üzerinde düzenleyici etkisi olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, serum glukoz düzeylerinin insanlarda yapılan çalışmalarda aralıklı oruç grubunda sağlıklı gruplarla benzer bulunması, glukoz metabolizması açısından faydalı etkiler yaratabileceğini ortaya koymaktadır (Furmlı ve diğerleri, 2018; Parveen ve Alhazmi, 2022). Furmlı ve diğerleri (2018) tip 2 Diyabetli üç hastada yürüttükleri çalışmalarında haftada üç kez 24 saatlik açlık uyguladıkları alternatif gün açlık modeli çalışmasında 12 ay boyunca hastaların HbA1c düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığını bildirmişlerdir. Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan bir başka çalışmada 5:2 aralıklı orucun da 12 ay içinde HbA1c düzeyini indirdiği belirlenmiştir (Carter ve diğerleri, 2021). Arnason ve diğerleri (2017) tip 2 diyabetli 10 hastalarında 6 hafta boyunca 4-6 saat beslenme ile sınırlandırılan aralıklı oruç modeli uyguladıkları hastalarının kan glukoz düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığını bildirmişlerdir. Ayrıca çok sayıda insan ve hayvan çalışmasında aralıklı orucun insülin duyarlılığını arttırdığı ve glukoz toleransını iyileştirdiği belirtilmiştir (Mattson ve diğerleri, 2018; Gotthard ve diğerleri, 2017).

Bu çalışmada da deneysel diyabet oluşturulan ratlarda kan glukoz seviyesinin 6 haftalık aralıklı oruç uygulamasıyla düşme göstermesi kan şekeri dolayısıyla hipergliseminin neden olabileceği komplikasyonların azalmasında etkili olabileceği sonucunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu çalışmadan çıkarılabilecek önemli bir sonucunda sağlıklı gruplar arasında aralıklı oruç ve normal beslenme protokolleri karşılaştırıldığında hem inflamatuvar hem de glisemik parametrelerde anlamlı fark saptanamamasıdır. Dolayısıyla aralıklı orucun sağlıklı bireylerde homeostatik dengeyi bozmadığını ve kan parametrelerinde değişikliğe neden olmadan güvenli bir şekilde metabolik dengeyi koruduğunu da ortaya koymuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, aralıklı oruç uygulamasının diyabet oluşturulmuş ve sağlıklı rat modellerinde inflamatuvar belirteçler (CRP, TNF- α , IL-1, IL-6), HbA1c ve serum glukoz düzeyleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, aralıklı oruç modelinin özellikle diyabetik bireylerde glisemik kontrolü iyileştirici ve inflamasyon yanıtını sınırlandırıcı potansiyel etkilere sahip olabileceğini göstermektedir.

Deneyssel diyabet oluşturulmuş ratlarda altı hafta aralıklı oruç uygulanmasının HbA1c düzeylerini anlamlı şekilde düşürdüğü bununda uzun dönem glisemik kontrol üzerinde olumlu etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Aynı zamanda, aralıklı oruç uygulaması serum glukoz düzeylerinde de belirgin düşüslere neden olmuş, bu değerler sağlıklı bireylerle benzerlik göstermiştir. Bu durum, aralıklı oruç modelinin insülin hassasiyetini ve glukoz regülasyonunu destekleyebileceğini düşündürmektedir.

İnflamatuvar belirteçlerden TNF- α düzeyi, özellikle diyabetik normal beslenen grupta en yüksek düzeyde saptanırken, aralıklı oruç uygulaması bu artışı baskılamış görünmektedir. CRP, IL-1 ve IL-6 düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olmakla birlikte, aralıklı oruç uygulanan gruplarda bu parametrelerde düşüş eğilimi dikkat çekicidir.

Tüm bu veriler, aralıklı oruç modelinin diyabetin inflamatuvar ve metabolik komplikasyonları üzerinde düzenleyici bir etki oluşturabileceğine işaret etmektedir. Ancak, bazı parametrelerde istatistiksel anlamlılık elde edilememesi, bu etkinin sınırlı veya dolaylı olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, aralıklı oruç uygulamasının etkilerini daha ayrıntılı incelemek amacıyla uzun süreli, daha çok sayıda deney hayvanı ve farklı açlık saatleri yada alternatif gün açlığı gibi farklı uygulama yollarının tercih edildiği yeni araştırmalar yapılarak bu çalışmada elde edilen veriler ışığında faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Akpınar, Ş. and Akbulut, G. (2019). Aralıklı açlık diyetlerinin ağırlık denetimi ve sağlık çıktıları üzerindeki etkisi. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(2), 177–183.
- Aksungar, F. B., Eren, A., Ure, S., Teskin, O. and Ates, G. (2005). Effects of intermittent fasting on serum lipid levels, coagulation status and plasma homocysteine levels. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 49(2), 77–82. <https://doi.org/10.1159/000084633>
- Alhamdan, B. A., Garcia-Alvarez, A., Alzahrnai, A. H., Karanxha, J., Stretchberry, D. R., Contrera, K. J., & Cheskin, L. J. (2016). Alternate-day versus daily energy restriction diets: Which is more effective for weight loss? A systematic review and meta-analysis. *Obesity Science & Practice*, 2(3), 293–302. <https://doi.org/10.1002/osp4.52>
- Al-Islam, M. E., Faris, E., Madkour, M. I., Obaideen, A. K., Dalah, E. Z., Hasan, H. A., & Mohammad, M. G. (2019). Effect of Ramadan diurnal fasting on visceral adiposity and serum adipokines in over weight and obese individuals. *Diabetes research and clinical practice*, 153, 166–175.
- Altinova, A. E., Toruner, F., Bozkurt, N., Bukan, N., Karakoc, A., Yetkin, I., & Arslan, M. (2007). Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor- α in gestational diabetes mellitus. *Gynecologica Endocrinology*, 23(3), 161–165. <https://doi.org/10.1080/09513590701259598>
- Amaravadi, R., Kimmelman, A. C. and White, E. (2016). Recent insights in to the function of autophagy in cancer. *Genes & Development*, 30(17), 1913–1930. <https://doi.org/10.1101/gad.287524.116>
- American Diabetes Association. (2011). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 34(1), 62–69. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>
- American Diabetes Association. (2013). Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care*, 36(1), 11–66. <https://doi.org/10.2337/dc13-S011>
- American Diabetes Association. (2014). Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*, 37(1), 15–60.
- American Diabetes Association. (2015). Standards of medical care in diabetes—2016. In W. T. Cefalu (Ed.), *Diabetes Care*, 39(1), 13–22. <https://doi.org/10.2337/dc16-S001>
- American Diabetes Association. (2017). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 40(Suppl. 1), S11–S24.
- American Diabetes Association. (2022). Standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*, 45(1), S1–S68. <https://doi.org/10.2337/dc22-S001>

- American Diabetes Association. (2023). Position statement: Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes. *Diabetes Care*, 46(2), 455–464. <https://doi.org/10.2337/dci22-0030>
- American Diabetes Association. (2025). Diabetes mellitus. <http://www.diabetes.org> Erişim tarihi: 11.06.2025
- Anton, S. D., Moehl, K., Donahoo, W. T., Marosi, K., Lee, S. A., Mainous III, A. G., & Mattson, M. P. (2018). Flipping the metabolics witch: Understanding and applying the health benefits of fasting. *Obesity*, 26(2), 254–268. <https://doi.org/10.1002/oby.22065>
- Antunes, F., Erustes, A. G., Costa, A. J., Nascimento, A. C., Bincoletto, C., Ureshino, R. P. and Smaili, S. S. (2018). Autophagy and intermittent fasting: The connection for cancer therapy? *Clinics*, 73, e814s. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e814s>
- Arnason, T. G., Bowen, M. D. And Mansell, K. D. (2017). Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. *World Journal of Diabetes*, 8(4), 154–164. <https://doi.org/10.4239/wjd.v8.i4.154>
- Arum, O., Bonkowski, M. S., Rocha, J. S. And Bartke, A. (2009). The growth hormone receptor gene-disrupted Mouse fails to respond to an intermittent fasting diet. *Aging Cell*, 8(6), 756–760. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2009.00529.x>
- Bahijri, S. M., Ajabnoor, G. M., Borai, A., Al-Aama, J. Y. and Chrousos, G. P. (2015). Effect of Ramadan fasting in Saudi Arabia on serum bone profile and immunoglobulins. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 6(5), 223–232. <https://doi.org/10.1177/2042018815592044>
- Barnett, P. S. And Braunstein, G. D. (2008). Diyabetes mellitus. In L. Goldman & A. I. Schafer (Eds.), *Goldman's Cecil Medicine* (7th ed., pp. 676–707). *Nobel Tıp Kitabevleri*.
- Brammer, C., Johnson, E. and Reiser, K. (2019). Dietary fats in the management of type 2 diabetes: A review. *Journal of Clinical Nutrition*, 35(3), 249–263.
- Bray, G. A. (2004). Medical consequences of obesity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2583–2589. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0535>
- Caffa, I., D'Agostino, V., Damonte, P., Soncini, D., Cea, M., Monacelli, F., & Nencioni, A. (2015). Fasting potentiates the anticancer activity of tyrosine kinase inhibitors by strengthening MAPK signaling inhibition. *Oncotarget*, 6(14), 11820–11832. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4177>
- Calışkan, D., Özdemir, O., Ocaktan, E. and İdil, A. (2006). Evaluation of awareness of diabetes mellitus and associated factors in four health center areas. *Patient Education and Counseling*, 62(1), 142–147. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2005.07.003>
- Carlson, O., Martin, B., Stote, S. K., Golden, E., Maudsley, S., Najjar, S. S., & Mattson, M. P. (2007). Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal-weight middle-aged men and women. *Metabolism*, 56(12), 1729–1734. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.07.018>

- Carter, B. L. and Miller, D. (2021). Dietary recommendations and nutritional strategies for managing diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 50(1), 21–34. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.10.005>
- Carter, S., Clifton, P. M. And Keogh, J. B. (2018). Effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized noninferiority trial. *JAMA Network Open*, 1(3), e180756. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0756>
- Catenacci, V. A., Pan, Z., Ostendorf, D., Brannon, S., Gozansky, W. S., Mattson, M. P., & Donahoo, W. T. (2016). A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity*, 24(9), 1874–1883. <https://doi.org/10.1002/oby.21581>
- Cebeci, Z. And Akarçay, K. (2012). Diyabetik retinopati. *Klinik Gelişim*, 25, 16–19.
- Chowdhury, E. A., Richardson, J. D., Tsintzas, K., Thompson, D. And Betts, J. A. (2016). Effect of extended morning fasting up on ad libitum lunch in take and associated metabolic and hormonal responses in obese adults. *International Journal of Obesity*, 40(2), 305–311. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.174>
- Cohen, M. And Ellingsen, A. (2021). Glycemic index, carbohydrate counting, and dietary choices in type 2 diabetes management. *Diabetes Care*, 44(7), 1527–1533. <https://doi.org/10.2337/dc21-0233>
- Correia, J. M., Santos, I., Pezarat-Correia, P., Minderico, C. And Mendonca, G. V. (2020). Effects of intermittent fasting on specific exercise performance outcomes: A systematic review including meta-analysis. *Nutrients*, 12(5), 1390. <https://doi.org/10.3390/nu12051390>
- Crusell, M. K. W., Hansen, T. H., Nielsen, T. (2018). Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome*, 6(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0486-x>
- Dalla Vestra, M., Mussap, M., Gallina, P., Bruseghin, M., Cernigoi, A. M., Saller, A., & Fioretto, P. (2005). Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. *Journal of the American ociety of Nephrology*, 16(3_suppl_1), S78–S82. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004110959>
- Demir, E., Öz, M., Alp, M., & Gergerlioğlu, H. (2015). Diyabetik sıçanlarda IL-6 ve TNF- α seviyeleri: Kuersetinin etkisi. *İbni Sina Tıp Bilimleri Dergisi*, 1(2), 27-31.
- Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M. And Schootman, M. (2008). Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical Therapy*, 88(11), 1254–1264. <https://doi.org/10.2522/ptj.20080020>
- Devendra, D., Liu, E. and Eisenbarth, G. S. (2004). Type 1 diabetes: Recent developments. *BMJ*, 328(7442), 750–754. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7442.750>

- Ekmektzoglou, A. And Zografos, C. G. (2006). A concomitant review of the effects of diabetes mellitus and hypothyroidism in wound healing. *World Journal of Gastroenterology*, 12(17), 2721–2729. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i17.2721>
- English, P. (2004). Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgraduate Medical Journal*, 80(943), 253–261. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2003.012088>
- Erbaş, T. and Dağdelen, S. (2009). Diyabet ve sinir sistemi. In Ş. İmamoğlu (Ed.), *Diabetes Mellitus* (3. baskı, ss. 361–394). Deomed Medikal Yayıncılık.
- Erdem, Y., Özkan, G., Ulusoy, Ş., Arıcı, M., Derici, Ü., Şengül, Ş. (2018). The effect of intermittent fasting on blood pressure variability in patients with newly diagnosed hypertension or prehypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*, 12(1), 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.11.003>
- Evert, A. B., Dennison, M., Gardner, C. D. (2020). Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. *Diabetes Care*, 43(5), 731–754. <https://doi.org/10.2337/dci20-0013>
- Fadıloğlu, Ç. (2002). Diyabetin komplikasyonları ve hemşirelik yaklaşımları. In C. Yılmaz (Ed.), *Diyabet Hemşiresi El Kitabı* (ss. 124–158). Asya Tıp Yayıncılık.
- Faris, M. A., Kacimi, S., Al-Kurd, R. A., Fararjeh, M. A., Bustanji, Y. K., Mohammad, M. K. (2012). Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects. *Nutrition Research*, 32(12), 947–955. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.06.021>
- Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., Bennet, D. L. (2019). Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 42. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>
- Fidan, I., Yüksel, S., Kalkanci, A., Imir, T., & Kustimur, S. (2005). Evaluation of the natural killer cytotoxicity and the levels of cytokines in rats with type I diabetes mellitus. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 100, 883–887.
- Finch, G. M., Day, J. E., Razak, W. A., Welch, D. A. And Rogers, P. J. (1998). Appetite changes under free-living conditions during Ramadan fasting. *Appetite*, 31(2), 159–170. <https://doi.org/10.1006/appe.1998.0164>
- Fontana, L. And Klein, S. (2007). Aging, adiposity, and calorie restriction. *JAMA*, 297(9), 986–994. <https://doi.org/10.1001/jama.297.9.986>
- Fossati, P. (2004). Edouard Laguesse à Lille en 1893 crée le terme “endocrine” et ouvre l’ère de l’endocrinologie. *Histoires des Sciences Médicales*, 28(4), 433–440.
- Fowler, M. J. (2008). Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical Diabetes*, 26(2), 77–82. <https://doi.org/10.2337/diaclin.26.2.77>
- Frost, G. And Pirani, S. (1987). Meal frequency and nutritional intake during Ramadan: A pilot study. *Human Nutrition Applied Nutrition*, 41(1), 47–50.

- Furmlı, S., Elmasry, R., Ramos, M. And Fung, J. (2018). Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ Case Reports*, 2018, bcr-2017. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-225684>
- Gabel, K., Hoddy, K. K., Haggerty, N., Song, J., Kroeger, C. M., Trepanowski, J. F., Panda, S. And Varady, K. A. (2018). Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutrition and Healthy Aging*, 4(4), 345–353. <https://doi.org/10.3233/NHA-170030>
- Galluzzi, L., Baehrecke, E. H., Ballabio, A., Boya, P., Bravo-San Pedro, J. M., Cecconi, F., & Kroemer, G. (2017). Molecular definitions of autophagy and related processes. *The EMBO Journal*, 36(13), 1811–1836. <https://doi.org/10.15252/embj.201796697>
- Ghasemi, A., & Jeddi, S. (2023). Streptozotocin as a tool for induction of rat models of diabetes: A practical guide. *EXCLI Journal*, 22, 274.
- Goodrick, C. L., Ingram, D. K., Reynolds, M. A., Freeman, J. R. And Cider, N. L. (1983). Differential effects of intermittent feeding and voluntary exercise on body weight and lifespan in adult rats. *Journal of Gerontology*, 38, 36–45. <https://doi.org/10.1093/geronj/38.1.36>
- Gotthardt, J. D., Verpeut, J. L., Yeomans, B. L., Yang, J. A., Yasrebi, A., Roepke, T. A. And Bello, N. T. (2016). Intermittent fasting promotes fat loss with lean mass retention, increased hypothalamic norepinephrine content, and increased neuropeptide Y gene expression in diet-induced obese male mice. *Endocrinology*, 157(2), 679–691. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1795>
- Grajower, M. M. And Horne, B. D. (2019). Clinical management of intermittent fasting in patients with diabetes mellitus. *Nutrients*, 11(4), 873. <https://doi.org/10.3390/nu11040873>
- Grundy, A., Richardson, H., Burstyn, I., Lohrisch, C., SenGupta, S. K., Lai, A. S. And Aronson, K. J. (2013). Increased risk of breast cancer associated with long-term shift work in Canada. *Occupational and Environmental Medicine*, 70(12), 831–838. <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101482>
- Güney, N. (2022). Diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar: Güncel tedavi yaklaşımları. *Kardiyovasküler Araştırmalar Dergisi*, 21(5), 150–159.
- Hajek, P., Myers, K., Dhanji, A. R., West, O. And McRobbie, H. (2012). Weight change during and after Ramadan fasting. *Journal of Public Health*, 34(3), 377–381. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdr087>
- Harris, P., Mann, L., Phillips, P. and Webster, C. (2012). Diabetes management in general practice (18th ed., pp. 122–150). Diabetes Australia Limited.
- Harvie, M., Wright, C., Pegington, M., McMullan, D., Mitchell, E., Martin, B., & Howell, A. (2013). The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women.

British Journal of Nutrition, 110(8), 1534–1547.
<https://doi.org/10.1017/S0007114513000792>

- Hatori, M., Vollmers, C., Zarrinpar, A., DiTacchio, L., Bushong, E. A., Gill, S., & Fitzpatrick, J. A. (2012). Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metabolism*, 15(6), 848–860. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.019>
- Horne, B. D., Muhlestein, J. B. And Anderson, J. L. (2015). Health effects of intermittent fasting: Hormesis or harm? A systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition*, 102(2), 464–470. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.109553>
- Hu, F. B. (2011). Globalization of diabetes: The role of diet, life style, and genes. *Diabetes Care*, 34, 1249–1257. <https://doi.org/10.2337/dc11-0442>
- International Diabetes Federation. (2013). Diabetes Atlas (6th ed.). Retrieved from <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/19-atlas-6th-edition.html>
- International Diabetes Federation. (2019). Diabetes Atlas (9th ed.). Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
- Jiang, Y. and Wu, S. (2021). Impact of glycemic index on diet in type 2 diabetes: A systematic review. *Clinical Nutrition*, 40(4), 1051–1061. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.07.008>
- Jolles, S. (2002). Paul Langerhans. *Journal of Clinical Pathology*, 55(4), 243. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.4.243>
- Jørgens, V. (2006). Oskar Minkowski: An out standing master of diabetes research. *Hormones (Athens)*, 5(4), 310.
- Jung, C. H., Lee, W. J. and Kim, K. H. (2020). Dietary interventions for obese type 2 diabetes: Efficacy of low calorie diets. *Obesity Reviews*, 21(4), e12909. <https://doi.org/10.1111/obr.12909>
- Karakurt, F., Çarlıoğlu, A., Kasapoğlu, B. and Gümüş, İ. İ. (2009). Gestasyonel diabetes mellitus tanı ve tedavisi. *Yeni Tıp Dergisi*, 26, 134–138.
- Kaya, N. (2020). Diyabetin kardiyovasküler komplikasyonları. *Endokrinoloji ve Diyabet Dergisi*, 35(4), 198–206.
- Kenny, H. C. And Abel, E. D. (2019). Heart failure in type 2 diabetes mellitus: Impact of glucose-lowering agents, heart failure therapies and novel therapeutic strategies. *Circulation Research*, 124(1), 121–141. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311371>
- Khunti, K., Del Prato, S., Mathieu, C., Kahn, S. E., Gabbay, R. A., & Buse, J. B. (2021). COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes. *Diabetes care*, 44(12), 2645-2655.

- King, G. L. (2008). The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *Journal of periodontology*, 79, 1527-1534.
- Knowler, W. C., Fowler, S. E., Hamman, R. F. (2009). 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet*, 374, 1677–1686. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61457-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61457-4)
- Kristan, D. M. (2008). Calorie restriction and susceptibility to intact pathogens. *Age*, 30(2–3), 147–156. <https://doi.org/10.1007/s11357-008-9063-3>
- Kristiansen, O. P. and Mandrup-Poulsen, T. (2005). Interleukin-6 and diabetes: The good, the bad, or the indifferent? *Diabetes*, 54(Suppl_2), S114–S124. https://doi.org/10.2337/diabetes.54.suppl_2.S114
- Kul, S., Savaş, E., Öztürk, Z. A. and Karadağ, G. (2013). 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(3), 929–942. <https://doi.org/10.1007/s10943-013-9687-0>
- Laios, K., Karamanou, M., Saridaki, Z. And Androutsos, G. (2012). Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. *Hormones (Athens)*, 11(1), 109–113. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1332>
- LeCheminant, J. D., Christenson, E., Bailey, B. W. And Tucker, L. A. (2013). Restricting nighttime eating reduces daily energy intake in healthy young men: A short-term cross-overstudy. *British Journal of Nutrition*, 110(11), 2108–2113. <https://doi.org/10.1017/S0007114513001359>
- Lim, A. K. H. (2014). Diabetic nephropathy – Complications and treatment. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 7, 361–381. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S40172>
- Lindström, J., Ilanne-Parikka, P., Peltonen, M. (2006). Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by life style intervention: Follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *The Lancet*, 368, 1673–1679. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69701-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69701-8)
- Loewen, S. L. And Haas, L. B. (1991). Complications of diabetes: Acute and chronic. *Nurse Practitioner Forum*, 2(3), 181–187.
- Longo, V. D. And Mattson, M. P. (2014). Fasting: Molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metabolism*, 19(2), 181–192. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.12.008>
- Longo, V. D. and Panda, S. (2016). Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy life span. *Cell Metabolism*, 23(6), 1048–1059. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.001>
- Marinac, C. R., Nelson, S. H., Breen, C. I., Hartman, S. J., Natarajan, L., Pierce, J. P. (2016). Prolonged nightly fasting and breast cancer prognosis. *JAMA Oncology*, 2(8), 1049–1055. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0164>

- Mattson, M. P., Longo, V. D. And Harvie, M. (2017). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Research Reviews*, 39, 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>
- Mazidi, M., Rezaie, P., Chaudhri, O., Karimi, E. and Nematy, M. (2015). The effect of Ramadan fasting on cardiometabolic risk factors and anthropometric parameters: A systematic review. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 31(5), 1250–1255. <https://doi.org/10.12669/pjms.315.7649>
- McMillan, D. And Wang, H. (2020). The role of dietary fiber in managing type 2 diabetes: A review of recent literature. *Journal of Nutrition and Diabetes*, 29(2), 123–134.
- Metzger, B. E., Buchanan, T. A. And Coustan, D. R. (2007). Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 30(2), 251–260. <https://doi.org/10.2337/dc07-s225>
- Mindikoglu, A. L., Abdulsada, M. M., Jain, A., Choi, J. M., Jalal, P. K., Devaraj, S. (2020). Intermittent fasting from dawn to sunset for 30 consecutive days is associated with anticancer proteomic signature and upregulates key regulatory proteins of glucose and lipid metabolism, circadian clock, DNA repair, cytoskeleton remodeling, immune system and cognitive function in healthy subjects. *Journal of Proteomics*, 217, 103645. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103645>
- Moro, T. And Tinsley, G. (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), 290. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1044-0>
- Munhoz, A. C., Vilas-Boas, E. A., Panveloski-Costa, A. C., Leite, J. S. M., Lucena, C. F., Riva, P., & Carpinelli, A. R. (2020). Intermittent fasting for twelve weeks leads to increases in fat mass and hyperinsulinemia in young female Wistar rats. *Nutrients*, 12(4), 1029.
- Muntner, P., Wildman, R. P., Reynolds, K., DeSalvo, K. B., Chen, J. and Fonseca, V. (2005). Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care*, 28(8), 1981–1987. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.8.1981>
- Navarro-González, J. F. and Mora-Fernández, C. (2008). The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(3), 433–442. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007091048>
- O’Flanagan, C. H., Smith, L. A., McDonnell, S. B. And Hursting, S. D. (2017). When less may be more: Calorie restriction and response to cancer therapy. *BMC Medicine*, 15(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0850-0>
- Olokoba, A. B., Obateru, O. A. And Olokoba, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: A review of current trends. *Oman Medical Journal*, 27(4), 269–273. <https://doi.org/10.5001/omj.2012.68>

- Ozougwu, J. C., Obimba, K. C., Belonwu, C. D. And Unakalamba, C. B. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*, 4(4), 46–57. <https://doi.org/10.5897/JPAP2013.0001>
- Öztürk, A. (2023). *Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda mikroalbuminüri ile nötrofil/lenfosit oranı arasındaki ilişki* (Doctoral dissertation, Bezmialem Vakıf University (Turkey)).
- Öztürk, F., Göktaş, Z. and Yılmaz, M. (2020). Diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar: Klinik sonuçlar ve yönetim. *Türk Kardiyoloji Dergisi*, 47(1), 75–81.
- Parveen, S. And Alhazmi, Y. A. (2022). Impact of intermittent fasting on metabolic syndrome and periodontal disease—A suggested preventive strategy to reduce the public health burden. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(21), 14536. <https://doi.org/10.3390/ijerph192114536>
- Paschou, S. A., Papadopoulou-Marketou, N., Chrousos, G. P. and Kanaka-Gantenbein, C. (2018). On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine Connections*, 7(1), R38–R46. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0343>
- Patterson, R. E., Laughlin, G. A., LaCroix, A. Z., Hartman, S. J., Natarajan, L., Senger, C. M., & Gallo, L. C. (2015). Intermittent fasting and human metabolic health. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(8), 1203–1212. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.02.018>
- Perkins, J. M., Dunn, J. P. and Jagasia, S. M. (2007). Perspectives in gestational diabetes mellitus: A review of screening, diagnosis, and treatment. *Clinical Diabetes*, 25(2), 57–62. <https://doi.org/10.2337/diaclin.25.2.57>
- Persynaki, A., Karras, S. And Pichard, C. (2017). Unraveling the metabolic health benefits of fasting related to religious beliefs: A narrative review. *Nutrition*, 35, 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.10.002>
- Peters, A. L., Davidson, M. B., Schriger, D. L. And Hasselblad, V. A. (1996). Clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: An analysis using glycosylated hemoglobin levels. *JAMA*, 276(15), 1246–1252. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540150040030>
- Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G. (2019). Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 127(Suppl. 01), S1–S7. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9078>
- Quianzon, C. C. And Cheikh, I. (2012). History of insulin. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 2(2), 18701. <https://doi.org/10.3402/jchimp.v2i2.18701>
- Rothschild, J., Hoddy, K. K., Jambazian, P. and Varady, K. A. (2014). Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: A review of human and animal studies. *Nutrition Reviews*, 72(5), 308–318. <https://doi.org/10.1111/nure.12104>
- Rynders, C. A., Thomas, E. A., Zaman, A., Pan, Z., Catenacci, V. A. And Melanson, E. L. (2019). Effectiveness of intermittent fasting and time-restricted feeding compared to

- continuous energy restriction for weight loss. *Nutrients*, 11(10), 2442. <https://doi.org/10.3390/nu11102442>
- Sadeghirad, B., Motaghipisheh, S., Kolaheidoz, F., Zahedi, M. J. and Haghdoost, A. A. (2014). Islamic fasting and weight loss: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutrition*, 17(2), 396–406. <https://doi.org/10.1017/S1368980012005046>
- Santos, H. O. And Macedo, R. C. (2018). Impact of intermittent fasting on the lipid profile: Assessment associated with diet and weigh tloss. *Clinical Nutrition ESPEN*, 24, 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.01.002>
- Saraheimo, M., Teppo, A. M., Forsblom, C., Fagerudd, J., Groop, P. H. And Finn Diane Study Group. (2003). Diabetic nephropathy is associated with low-grade inflammation in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*, 46(10), 1402–1407. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1212-2>
- Satman, İ. (2009). Diabetes Mellitus 2009: Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem – Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi (3. Baskı). İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık.
- Savvidis, C. And Koutsilieris, M. (2012). Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Molecular Medicine*, 18(9), 1249–1260. <https://doi.org/10.2119/molmed.2012.00077>
- Selvin, E., Steffes, M. W., Zhu, H., Matsushita, K., Wagenknecht, L. And Pankow, J. (2010). Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *The New England Journal of Medicine*, 362(9), 800–811. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908359>
- Serin, Y. and Tek, N. A. (2019). Effect of circadian rhythm on metabolic processes and the regulation of energy balance. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 74(4), 322–330. <https://doi.org/10.1159/000500071>
- Sezer, Ö., Özdoğan Lafçı, N., Korkmaz, S. and Dağdeviren, H. N. (2021). Prediction of a 10-year risk of type 2 diabetes mellitus in the Turkish population. *Medicine*, 100(44), e27721. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027721>
- Sharifi, M. N., Mowers, E. E., Drake, L. E., Collier, C., Chen, H., Zamora, M., & Macleod, K. F. (2016). Autophagy promotes focal adhesion disassembly and cell motility of metastatic tumor cells through the direct interaction of paxillin with LC3. *Cell Reports*, 15(8), 1660–1672. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.04.035>
- Simoni, R. D., Hill, R. L. And Vaughan, M. (2002). The discovery of insulin: The work of Frederick Banting and Charles Best. *Journal of Biological Chemistry*, 277(26), e1–e2. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(20\)68099-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(20)68099-7)
- Sivrikaya, K. S. (2006). *Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarına verilen planlı eğitimin hastaların tutumlarına, iyilik hallerine ve metabolik kontrol değişkenlerine etkisi* [Doktora tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği ABD].
- Stevens, R. G. and Rea, M. S. (2001). Light in the built environment: Potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer. *Cancer Causes & Control*, 12(3), 279–287. <https://doi.org/10.1023/A:1011242126026>

- Stevens, R. G., Blask, D. E., Brainard, G. C., Hansen, J., Lockley, S. W., Provencio, I. And Reinlib, L. (2007). Meeting report: The role of environmental lighting and circadian disruption in cancer and other diseases. *Environmental Health Perspectives*, 115(9), 1357–1362. <https://doi.org/10.1289/ehp.10200>
- Straif, K., Baan, R., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V. and WHO IARC Monograph Working Group. (2007). Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *The Lancet Oncology*, 8(12), 1065–1066. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70373-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70373-X)
- Sundfør, T. M., Svendsen, M. And Tonstad, S. (2018). Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: A randomized 1-year trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 28(7), 698–706. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.03.009>
- Sutton, E. F., Beyl, R., Early, K. S., Cefalu, W. T., Ravussin, E. and Peterson, C. M. (2018). 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. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.010>
- Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, 50, 536–546.
- Şahin, H., Gökçe, M., Gül, K., Oğuz, A., Nacitarhan, V., Şahin, M., & Şentuna, D. (2023). Prediyabet ile periferik nabız dalga değerleri ve karotis intima-media kalınlığı arasındaki ilişki. *Van Tıp Dergisi*, 30(1).
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2023). Türkiye Diyabet Programı 2023–2027 (Yayın No. 1289). Ankara.
- Tavakoli, A., Akhgarjand, C., Ansar, H., Houjaghani, H., Khormani, A., Djafarian, K., Rostamian, A., Ranjbar, M. And Mohammadi Farsani, G. (2025). The effects of intermittent fasting on antioxidant and inflammatory markers and liver enzymes in postmenopausal, overweight and obese women with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Scientific Reports. SciRep.* 18;15(1):2357. doi: 10.1038/s41598-025-86734-0. PMID: 39825120; PMCID: PMC11742681.
- Templeman, I. And Gonzalez, J. T. (2019). The role of intermittent fasting and meal timing in weight management and metabolic health. *Proceedings of the Nutrition Society*, 78(3), 306–315. <https://doi.org/10.1017/S0029665119000676>
- Tinsley, G. M. and La Bounty, P. M. (2015). Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutrition Reviews*, 73(10), 661–674. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv041>
- Trepanowski, J. F. And Bloomer, R. J. (2010). The impact of religious fasting on human health. *Nutrition Journal*, 9(1), 57. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-57>

- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2017). Diyabetli hastalarda glisemik kontrol hedefleri. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu – 2017, 45–47.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2020). TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu – 2020. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20200625154506%2020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf
- Uludağ, M. O. (2010). Diyabete bağlı ikincil hastalıklar (komplikasyonlar). *Diyabet ve Obezite*, 39, 10370–10389.
- Unalacak, M., Kara, I. H., Baltacı, D., Erdem, O. And Bucaktepe, P. G. (2011). Effects of Ramadan fasting on biochemical and hematological parameters and cytokines in healthy and obese individuals. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 9(2), 157–161.
- Unger, J. and White, R. (2015). *Diabetes mellitus*. In R. E. Rakel & D. P. Rakel (Eds.), Textbook of Family Medicine (9th ed.).
- Varady, K. A., Bhutani, S., Church, E. C. And Klempel, M. C. (2009). Short-term modified alternate-day fasting: A novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(5), 1138–1143.
- Varady, K. A., Bhutani, S., Klempel, M. C., Kroeger, C. M., Trepanowski, J. F., Haus, J. M. (2013). Alternate day fasting for weight loss in normal weight and over weight subjects: A randomized controlled trial. *Nutrition Journal*, 12(1), 146.
- Varady, K. A., Roohk, D. J., Loe, Y. C., McEvoy-Hein, B. K. And Hellerstein, M. K. (2007). Effects of modified alternate-day fasting regimens on adipocyte size, triglyceride metabolism, and plasma adiponectin levels in mice. *Journal of Lipid Research*, 48, 2212–2219.
- Wan, R., Camandola, S. And Mattson, M. P. (2003). Intermittent food deprivation improves cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in rats. *Journal of Nutrition*, 133, 1921–1929.
- Wang, X. (2021). Intermittent fasting versus continuous energy restricted diet for patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome for glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 179, 109003.
- Wang, Y., Li, H. And Zhang, X. (2020). Protein intake and diabetic management: Effects of dietary protein on insulin sensitivity and metabolism. *Diabetes and Metabolism*, 46(2), 130–145.
- Williams, R. and Zimmet, P. (2002). *Diabetes mellitus diagnosis and classification*. In P. Zimmet (Ed.), The Epidemiology of Diabetes Mellitus (pp. 11–31).
- World Health Organization (WHO). (2016). *Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva: WHO Press.

- Xiao, J., Li, J., Cai, L., Chakrabarti, S., & Li, X. (2014). Cytokines and diabetes research. *Journal of Diabetes Research*, 2014.
- Xu, J., Zhang, Y. and Li, Z. (2021). Role of physical activity and weight loss in diabetes control. *Journal of Clinical Endocrinology*, 106(3), 1114–1121.
- Yıldırımkaaya, M. (2008). *Açlık* (ss. 17–20). In Biyokimya, Klinisyen Tıp Kitapevi, Kurtiş Matbaacılık, Ankara.
- Yılmaz, S., Aydın, S. (2021). Diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar: Mekanizmalar ve klinik yaklaşımlar. *Türk Kardiyoloji Dergisi*, 39(2), 123–130.
- Yoon, G. And Song, J. (2019). Intermittent fasting: A promising approach for preventing vascular dementia. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*, 8(1), 1–7.
- Yüksel, A. (2002). *Diyabette ayak bakımı*. In S. Erdoğan (Ed.), *Diyabet Hemşireliği: Temel Bilgiler* (ss. 127–140). Yüce Reklam Yayım Dağıtım A.Ş. İstanbul.
- Zhang, D. W., Fu, M., Gao, S. H., & Liu, J. L. (2013). Curcumin and diabetes: A systematic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013(1), 636053.
- Zhang, P., Zhang, X., Brown, J., Vistisen, D., Sicree, R., Shaw, J. and Nichols, G. (2010). Global health care expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87, 293–301.
- Zhang, X., Gregg, E. W., Williamson, D. F., Barker, L. E., Thomas, W., Bullard, K. M., & Albright, A. L. (2010). A1C level and future risk of diabetes: A systematic review. *Diabetes Care*, 33(7), 1665–1673.
- Zubrzycki, A. (2018). The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 69(5), 663–683.

EKLER

Ek 1



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

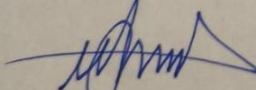
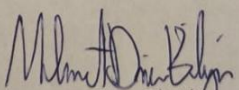
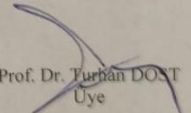
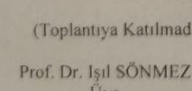
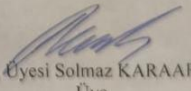
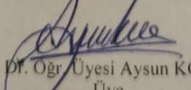
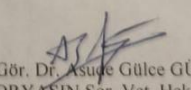
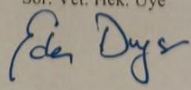


Aydın 19.01.2023

Oturum	: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2023 Yılı I. Oturum
Sayı	: 64583101/2023/13
Proje Başlığı	: Deneysel diabet oluşturulan ratlarda aralıklı orucun bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkileri
Proje	: Pınar Alkım ULUTAŞ
Yürütücüsü	
Proje Ekibi	: Hüseyin ÇALI

	Bu çalışmanın hiçbir bölümünde
	İnsan embriosu ve fötüsü kullanılması
	İnsan embriosu 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 BILGIN Başkan Yardımcısı	 Prof. Dr. Turhan DOST Üye
(Toplantıya Katılmadı)		
 Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ Üye	 Prof. Dr. Serkan BAKIRCI Üye	 Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN Üye
 Dr. Öğr. Üyesi A. Önder ÜSTÜNDAĞ Üye	 Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ Üye	 Öğr. Gör. Dr. Asude Gülce GÜLER ORYAŞIN Sor. Vet. Hek. Üye
Hidayet YAMAN Serbest Vet. Hek. Üye	Arş. Gör. Eda Duygu İPEK 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

“Deneyisel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Aralıklı Orucun Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri” başlıklı Yüksek Lisans tezindeki 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 atf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

HÜSEYİN ÇALI
Öğrencinin Adı ve Soyadı
... / ... / ...

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : ÇALI Hüseyin
Uyruk : T.C.
Doğumyerivetarihi : Diyarbakır / 26.07.1988
Telefon : 0 553 649 13 21
E-posta : huseyincali@hotmail.com
Yabancı dil : -

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
YüksekLisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	2025
Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	2023
Lisans	Pamukkale Üniversitesi	2015

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2012- Devam	Aydın Atatürk Devlet Hastanesi T.C. Sağlık Bakanlığı	Sağlık Teknikeri