FOOD and HEALTH

FOOD and HEALTH
E-ISSN 2602-2834

Food Health 9(1), 87-97 (2023) • https://doi.org/10.3153/FH23008 Review Article

Aralıklı orucun bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi

Halime SELEN[1], **Aylin SEYLAM KÜŞÜMLER**[2]

Cite this article as:
Selen H., Seylam Küşümler, A. (2023). Aralıklı orucun bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi. *Food and Health,* 9(1), 87-97. https://doi.org/10.3153/FH23008

[1] Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ağrı, Türkiye

[2] İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors:
H.S. 0000-0002-3705-0875
A.S.K. 0000-0003-4705-8042

Submitted: 09.03.2022
Revision requested: 15.09.2022
Last revision received: 15.09.2022
Accepted: 16.09.2022
Published online: 28.12.2022

Correspondence: Halime SELEN
E-mail: halimeselen@gmail.com

© 2022 The Author(s)

Available online at
http://jfhs.scientificwebjournals.com

ÖZ

Beslenme alışkanlıklarının bağırsak mikrobiyotasını etkilediği bilinmektedir. Son dönemlerde besin alımının çeşitliliğinden ziyade besin alınan zamanın mikrobiyota üzerine etkisine odaklanılmış ve bunun mikrobiyomu etkilediği görülmüştür. Aralıklı orucun mikrobiyotadaki yararlı mikroorganizmaları arttığı, patojen mikroorganizmaları azalttığı rapor edilmiş olsa da etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bu derlemenin amacı aralıklı oruç ve mikrobiyota ilişkisini inceleyen güncel çalışmaları yorumlamaktır.

Anahtar Kelimeler: Aralıklı oruç, Bağırsak beyin ekseni, Beslenme, Mikrobiyota

ABSTRACT

The effect of intermittent fasting on gut microbiota

Nutritional habits are known to affect the gut microbiota. Recently, it has been focused on the effect of the time taken in food on the microbiota rather than the variety of food intake, and it has been seen that this affects the microbiome. Although it has been reported that intermittent fasting increases beneficial microorganisms in the microbiota and decreases pathogenic microorganisms, its mechanism of action has not been fully explained. The purpose of this review is to interpret current studies examining the relationship between intermittent fasting and microbiota.

Keywords: Intermittent fasting, Gut brain axis, Nutrition, Microbiota

Giriş

Aralıklı Oruç

Beslenmenin insan sağlığını yakından ilgilendirdiği eski çağlardan bilinmektedir. Son zamanlarda küresel hastalık yükünün artması ile bu hastalıkların tedavisinde enerji alımının veya besin alınan zamanın kısıtlanmasına giden bir takım beslenme tedavileri uygulanmaktadır (Di Daniele, 2019). Bu uygulamalardan popülerliğini koruyan aralıklı açlık diyetleri; dönüşümlü açlık, zaman kısıtlı beslenme ve özellikle Müslüman toplumların dini gereği tuttukları İslami oruç olarak sınıflandırılmaktadır (Mirmiran ve ark., 2019).

Aralıklı açlık diyetlerinin çıkış noktası 5:2 oranında beslenmeyi ön gören diyetlerdir. Buna göre bireyler haftanın 5 günü normal beslenirken diğer 2 gününde ise kadınlar 500 kkal/gün; erkekler ise 800 kkal/gün ve altında enerji alırlar (Yumuk ve ark., 2015). Dönüşümlü açlık bireylerin besinleri istedikleri miktar ve zamanda istedikleri gibi tükettikleri beslenme günlerinden sonra dönüşümlü olarak ihtiyaç duyduğu enerjinin sadece %25'ini tükettikleri açlık günlerini içermektedir (St Onge ve ark., 2017). Zaman kısıtlı beslenme genellikle 8 saatlik yeme içmenin serbest olduğu zaman diliminden sonra 16 saatlik süre içinde yeme içmenin tamamen kesildiği, günümüzde de sıklıkla uygulanan beslenme çeşididir (Longo ve Mattson, 2014). İslami oruç ise Müslüman toplumlara göre her yılın farklı dönemlerine denk gelen Ramazan ayında, bir gün içerisindeki imsak vakti ile güneş batımına kadar geçen süreyi Allah'ın emirleri doğrultusunda yemeden, içmeden vb. birtakım hususlardan uzak durarak geçirmektir (Patterson ve Sears, 2017). Ramazan ayında oruç süresi mevsimsel ve coğrafik farklılıklara göre 29-30 gün ve 12-22 saat arasında değişmektedir. Oruç aç kalınan süre ile kıyaslandığında zaman kısıtlı beslenme ile benzerlik göstermektedir.

Bu tarz beslenme programlarında yemek yeme zamanındaki değişiklikler ve beslenme kalitesinin değişmesi ile vücutta birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. Ramazan orucunun lipit parametrelerini olumlu yönde etkileyerek koroner kalp hastalığı riskinin azaltılabileceği rapor edilmiştir (Akanji ve ark., 2000). Buna karşılık Ramazan ayında gerek uzun süreli açlığa karşılık yağ dokusundan serbest yağ asidinin fazla salınması (Aybak ve ark., 1996) gerekse de Ramazan ayında toplam yağ ve karbonhidrat alımında artış olması nedeniyle serum trigliserit düzeylerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (El Ati ve ark., 1995). Benzer olarak aralıklı açlık diyetlerinin kan glikoz seviyelerinin korunması, vücuttaki glikojen depolarının azaltılması, keton oluşumu, leptin seviyelerinin azalması ve adiponektin seviyelerinin yükselmesi gibi metabolik değişiklikleri üzerine çalışmalar da mevcuttur (Harvie ve ark., 2011).

Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir meta analizde Ramazan orucunun erkeklerde kadınlara kıyasla vücut ağırlığı ve bazı biyokimyasal parametrelerde daha yararlı sağlık sonuçları geliştirdiği bildirilmiştir. Buna göre her iki cinsiyette LDL kolesterol ve açlık kan şekeri düzeyleri azalırken; kadınlarda vücut ağırlığı, toplam kolesterol ve trigliserit seviyelerinin arttığı, erkeklerde toplam kolesterol, LDL kolesterol ve vücut ağırlığında önemli bir azalma olurken trigliserit düzeylerinde küçük bir düşüş yaşandığı bildirilmiştir (Kul ve ark., 2014). Mirmiran ve ark. (2019) yaptıkları bir meta analizde Ramazan ayındaki aralıklı orucun lipit ve lipoprotein parametrelerinde iyileşme gösterdiğini rapor etmiştir. Fernando ve ark. (2019) meta analiz çalışmasında Ramazan orucunun hafif şişman ve şişman bireylerde yağ yüzdesi ve vücut ağırlığında önemli bir azalma sağladığını göstermiştir. Bu özelliği ile orucun obezite tedavisi ve oluşumunun önlenmesinde etkili olabileceği düşünülebilir.

Aralıklı oruçta uzun süreli açlık beraberinde otofajiyi doğurur. Otofaji, hücrenin uzun süreli açlıkla karşı karşıya kalması durumunda besin elde etmek için hücre içi yapılarının parçalanması olayıdır. Besin yokluğunda otofajinin gerekli ihtiyaçları karşılayarak hücre iç dengesinin korunmasında önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (Ohsumi, 2001; Shintani ve Klionsky, 2004). Ayrıca otofajinin metabolizmanın düzenlenmesi, hücre farklılaşması, hücre yaşlanması ve ölümü, hücre içi patojenlerin yıkılarak bağışıklık sisteminde önemli bir etkiye sahip olduğu yönünde çalışmalar da mevcuttur (Mizushima ve ark., 2008). Orucun insan sağlığı üzerine etkilerinin popülerliği günden güne artmaktadır. Özellikle Japon bilim adamı Yoshinori Ohsumi'nin uzun yıllar yaptığı çalışmalar sonucu aç kalmanın hücrelerin sindirimden çok, kendini yenilemeye uyum sağlayarak vücut direncini arttırdığını göstermesi (Takeshige ve ark., 1992; Tsukada ve Ohsumi 1993; Mizushima ve ark., 1998; Ichimura ve ark., 2000) ve bu çalışmalar sayesinde 2016 yılında Nobel Ödülü alması konuya ilgiyi arttırmıştır (Anonim, 2016).

Mikrobiyota

Genel anlamıyla mikrobiyota bakteri, mantar, arkealar, virüs ve protozoanlar gibi çeşitli mikroorganizma popülasyonunun belirli bir yeri kolonize etmesi olarak tanımlanmaktadır. Başka bir deyişle vücudumuzun deri, ağız, boşaltım sistemi, akciğer ve gastrointestinal sistemin (GİS) farklı bölgelerinde yaşayan mikroorganizmaların tümüdür ve bu mikroorganizmaların konakçı üzerinde önemli faaliyetleri mevcuttur (Sekirov ve ark., 2010).

İnsan mikrobiyotasının kendi hücre sayısının yaklaşık 10 katı kadar yani 100 trilyondan fazla simbiyotik mikroorganizma tarafından kolonize edildiği düşünülürken (Qin ve ark., 2010) yakın tarihte bu sayının 1,3 katı kadar olduğu tespit edilmiştir (Sender ve ark., 2016). Vücudun her bölgesi farklı sayıda mikroorganizma barındırırken, bu bölgeler arasında en çeşitli bakteri popülasyonu bağırsaklarda bulunmaktadır (Human Microbiome Project 2012; Blum 2017). Yetişkin bir insanın ortalama ince bağırsak yüzölçümü 400 m^2'dir. Yaklaşık olarak 6 metre uzunluğunda olan ince bağırsak ve 1,5 metre uzunluğundaki kolon, bütün mikrobiyotanın %70'ini barındırmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının toplam ağırlığı 1-2 kg kadardır ve bu kütlenin önceleri yaklaşık 500-1000 mikroorganizma türü barındırdığı düşünülürken (Ramakrishna ve Krishnan, 2007) bu sayının 35.000'den fazla olduğu bildirilmiştir (Frank ve ark., 2007). GİS'te toplam 10^{13} - 10^{14} mikroorganizma olduğu düşünülmektedir (Gill ve ark., 2006). Ayrıca, toplam bakteri genleri perspektifinden tanımlanırsa, İnsan Mikrobiyom Projesi ve İnsan Bağırsak Yolunun Metagenomu (MetaHIT) çalışmaları, insan mikrobiyomunda 10 milyondan fazla gen olabileceğini düşündürmektedir (Qin ve ark., 2010).

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

Yetişkin bir bireyin bağırsak mikrobiyota kompozisyonu dört büyük grubu içermektedir. Bunlar *Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria* ve *Proteobacteria* (Tablo 1) olup; intestinal mikrobiyotasının yaklaşık %95'ini *Firmicutes* ve *Bacteroides*'ler oluşturur (Claesson ve ark., 2011; Mariat ve ark., 2009).

Bağırsak mikrobiyotası beslenme, yaşam tarzı, egzersiz, stres, antibiyotik kullanımı gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Modern insanla en az temas etmiş, hiç işlenmiş gıda tüketmeyen, hiç antibiyotik kullanmamış, cep telefonu maruziyeti olmayan en ilkel yaşam biçimine sahip Kızılderililer'den Yanomami Kabilesi'nin mikrobiyotasının incelenmesi sonucu, modern insanların yaklaşık %30'luk bir mikrobiyom kaybı yaşadığı ortaya konmuştur (Clemente ve ark., 2015).

Tablo 1. Yetişkin Bir Bireyin Temel Bağırsak Mikrobiyota Kompozisyonu (Tap ve ark., 2009)

Table 1. Basic Gut Microbiota Composition of an Adult Individual (Tap et al., 2009)

Bakteri Âlemi	Bakteri Cinsi
Firmicutes (çoğunluğu Gram +) %79.4	*Clostridium, Ruminoccoccus, Eubacterium, Roseburia, Ruminococcus, Butyrivibrio, Feacalibacterium, Lactobacillius*
Bacteroidetes (Gram -) %16.9	*Porphyromonas, Prevotella*
Actinobacteria (Gram +) %2.5	*Bifidobacterium*
Proteobacteria (Gram -) %1	*Eschericia coli enetobacteriaceae*

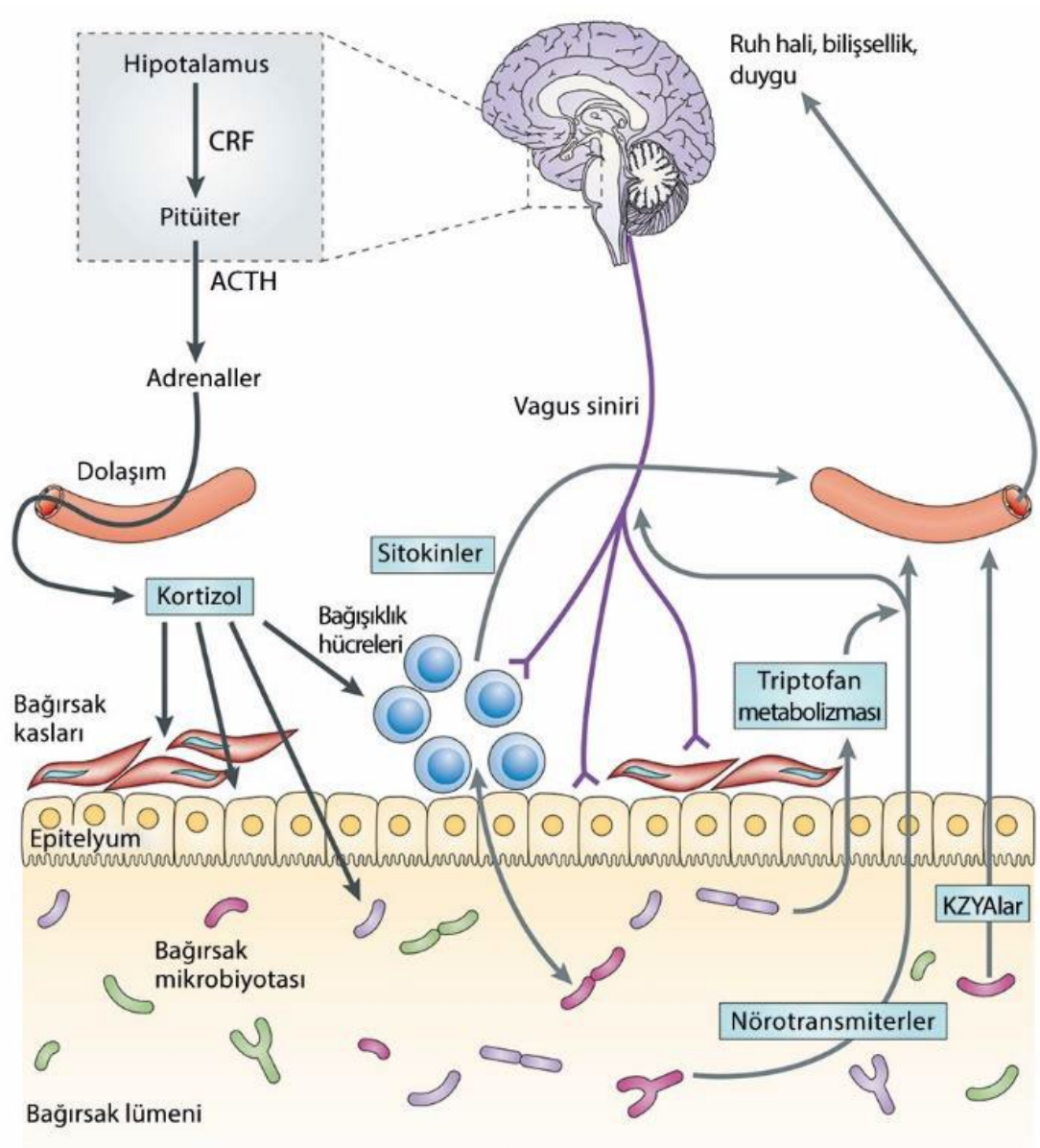
Bağırsak Beyin Ekseni

Bağırsak mikrobiyatası ve beyin birbiriyle çift yönlü iletişimde olan iki sistemdir. Çift yönlü bu iletişim bağırsak mikrobiyatasının beyinden etkilenmesini içerdiği kadar; bağırsak mikrobiyatasının da beyni etkilemesi anlamına gelmektedir. Beyin ve bağırsak etkileşimine dair birçok bilgi GİS'te bulunan bakteriler üzerinden elde edilmektedir (Morais ve ark., 2020).

Vücuda alınan ve sindirilemeyen posa ve prebiyotik besinler bağırsak mikrobiyotasında bulunan mikroorganizmalar tarafından fermente edilerek kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) oluşturulur. Bu KZYA beyni yöneten nörotransmitter salgılanmasında görev alır. Bu önemli nörotransmitterlerin başında dopamin, serotonin, asetilkolin ve gama amino bütirik asit (GABA) gelir. Büyük çoğunluğu bağırsaklarda üretilen bu nörotransmitterler Nervus Vagus siniriyle beyne iletilir. Bu iletiye tam olarak bağırsak beyin ekseni denilmektedir. Bu nörotransmitterler hipotalamus, hipofiz ve böbrek üstü bezlerinin çalışmasında görev almaktadır. Bu bölgelerin doğru çalışmaması vücutta kortizol salınımına neden olarak kronik inflamatuar hastalıkların (diyabet, hipertansiyon, inme, metabolik sendrom vb.) oluşmasına neden olmaktadır (Martin ve ark., 2018).

Vücutta dopamin salınımının azalması Parkinson (Zhang ve ark., 2022); serotonin salımının azalması depresyon, anksiyete, unutkanlık (Huang ve Wu, 2021; Liu ve ark., 2021); asetilkolin salınımının azalması Alzheimer (Doifode ve ark., 2021; Qian ve ark., 2021) ve GABA salınımının azalması fibromiyaljiye (Clos-Garcia ve ark., 2019) neden olmaktadır. Kortizol üretimini azaltan önemli nörotransmitter GABA'dır (McCarroll ve ark., 2019).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından vücutta sağlığı bozacak derecede aşırı yağ birikimi olarak tanımlanan obeziteden dünyada yaklaşık 600 milyon yetişkin ve 100 milyon çocuğun etkilendiği bilinmektedir (GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017). Obezite özellikle Tip2 Diyabetes Mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar ve dislipidemiye neden olarak beraberinde metabolik sendromu getirmektedir (Abdelaal ve ark., 2017; Ajala ve ark, 2017). İnsan GİS'nde bulunan patojen ve yararlı bakteriler arasındaki dengenin bozulmasıyla oluşan disbiyozis tablosunun da metabolik sendroma neden olduğu düşünülmektedir (Festi ve ark., 2014).



Şekil 1. Bağırsak Beyin Ekseni (Aydın ve Tuli, 2021)

Figure 1. Intestinal Brain Axis (Aydin and Tuli, 2021)

Aralıklı Oruç ve Mikrobiyota İlişkisi

Aralıklı oruç genellikle ne yenildiğinden ziyade ne zaman yenildiğine odaklanır. Genel olarak dışlanan bir besin olmamakla birlikte çalışmalar aralıklı oruç diyetlerinde alınan enerjinin normal beslenmeye kıyasla %25-30 oranında azaldığını rapor etmektedir. Bu durum vücut ağırlığı kaybı sağlarken beraberinde bir takım metabolik değişiklikleri de getirmektedir (Most ve ark., 2017). Bunlardan bir tanesi de insanın genel sağlığıyla yakından ilişkili olan mikrobiyotadaki değişimlerdir.

Tablo 2'de bağırsak mikrobiyotası ve aralıklı oruç ile ilgili çalışmalar ve bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar özetlenmiştir. Aralıklı oruç ve mikrobiyota ilişkisini inceleyen ilk çalışmalar 2017 yılında yayımlanmıştır. Buna göre aralıklı oruç beyaz yağ dokusunu azaltırken bej yağ dokusunu arttırmakta; *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Tenericutes* ve *Firmicutes/Bacteroidetes* bolluğunu arttırmaktadır (Li ve ark., 2017). Beli ve ark. (2018) tarafından 7 ay süren bir çalışmada aralıklı orucun *Firmicutes* bakterilerinde artışa neden olmasına karşın diyabetik retinopati belirteçlerinde anlamlı bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Wei ve ark. (2018) 8 haftalık çalışmasında da benzer sonuçlar gösterilmiş olup, DM belirteçlerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada aralıklı oruçla *Akkermansia Muciniphila ve Bacteroides Fragilis* mikroorganizmalarında artış gözlemlenirken açlık glikoz ve total kolesterolde düşüş yaşandığı (Özkul ve ark., 2019), yakın tarihli yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlara ek olarak nörotransmitter salgılanmasında görev alan KZYA salınımında artış olduğu rapor edilmiştir (Guo ve ark., 2021).

Tablo 2. Aralıklı Oruç ve Mikrobiyota İlişkisini İnceleyen Çalışmaların Genel Özeti

Table 2. Summary of Studies Examining the Relationship between Intermittent Fasting and Microbiota

Çalışma Tipi	Kaynak	Yıl	Hedef	Müdahale Süresi	Müdahalenin Etkisi
Hayvan	Li ve ark.	2017	Bağırsak mikrobiyotası	30 gün	↓ Beyaz yağ dokusu ↑ Bej yağ dokusu ↓ Obezite ↑ *Firmicutes* ↑ *Bacteroidetes* ↑ *Actinobacteria* ↑ *Tenericutes* ↑ *Firmicutes/Bacteroidetes*
Hayvan	Beli ve ark.	2018	Bağırsak mikrobiyotası Diyabetik retinopati (DR)	7 ay	↑ *Firmicutes* ↓ *Bacteroidetes* ↓ *Verrucomicrobia* ↓ DR uç noktaları ↓ Lökosit infiltrasyonu ↓ TNF-α mRNA ↓ Bağırsak müsini ↑ Goblet hücre sayısı ↑ Villus uzunluğu ↑ Plazma peptidoglikan
Hayvan	Cignarella	2018	Bağırsak mikrobiyotası	4 hafta	↓ Yağ kütlesi ↓ Yağsız kütle ↑ Bağırsak bakteri zenginliği ↑ *Lactobacillaceae* ↑ *Bacteroidaceae* ↑ *Prevotellaceae* ↑ Antioksidatif mikrobiyal metabolik yollar ↓ IL-17 üreten T hücreleri ↑ Düzenleyici T hücreleri
Hayvan	Wei ve ark.	2018	Bağırsak mikrobiyotası	8 hafta	↓ Kan şekeri

			DM		↑ İnsülin duyarlılığı ↑ β hücre fonksiyonunda iyileşme ↓ *Prevotellaceae* ↓ *Alistipes* ↓ *Ruminococcaceae* ↑ *Parabacteroides* ↑ *Blautia*
Hayvan	Li ve ark.	2019	Bağırsak mikrobiyotası	30 gün	↑ *Bacteroides* ↑ *Akkermansia* ↑ *Erysipelotrichaceae*
Hayvan	Deng ve ark.	2020	Bağırsak mikrobiyotası Lipid profili	30 gün	↓ Vücut ağırlığı ↓ *Firmicutes/Bacteroidetes* ↑ *Allobaculum*
Hayvan	Li ve ark.	2020	Bağırsak mikrobiyotası	1 ay	↑ *Akkermansia* ↓ *Alistipes*
Hayvan	Liu ve ark.	2020	Bağırsak mikrobiyotası DM	28 gün	↓ İnsülin direnci ↓ Bilişsel bozukluk ↓ Beyaz yağ dokusu ↓ Adiposit ↓ Plazma LPS ↑ *Lactobacillus* ↑ *Odoribacter*
Hayvan	Shi ve ark.	2021	Bağırsak mikrobiyotası Kan basıncı	10 hafta	↑ Mikrobiyotada iyileşme ↓ Kan basıncı
İnsan	Özkul ve ark.	2019	Bağırsak mikrobiyotası	29 gün	↑ *Akkermansia muciniphila* ↑ *Bacteroides fragilis* ↓ Açlık glikozu ↓ Total kolesterol
İnsan	Guo ve ark.	2021	Bağırsak mikrobiyotası Kardiyometabolik risk faktörleri	8 hafta	↓ Yağ kütlesi ↓ Oksidatif stres ↓ İnflamatuar sitokinler ↑ Vazodilatör parametreler ↑ KZYA üretimi ↓ Lipopolisakkarit ↑ Mikrobiyotada iyileşme
İnsan	Su ve ark.	2021	Bağırsak mikrobiyotası	30 gün	↓ Vücut ağırlığı ↑ Bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ↑ *Lachnospiraceae* ↑ *Firmicutes* ↑ *Clostridiales* ↓ *Bacteriodes* ↓ *Prevotellaceae* ↑ AST ↓ ALT ↑AST/ALT

Sınırlı sayıdaki çalışma aralıklı orucun bağırsak mikrobiyotası üzerine olan temel mekanizmasını tam olarak açıklayamamaktadır. Bağırsak mikrobiyotamızın önemli bir bileşeni olan *Akkermansia muciniphila*'nın mukoza tabakasına güçlü bir şekilde yapıştığı (Derrien ve ark., 2004), diğer mikroorganizmalara oranla diyet değişiklikleri ve değişen dışkılama alışkanlıklarından daha az etkilendiği; diğer bakteri gruplarının tükenmesine bağlı olarak daha bol hale geldiği şeklinde yorumlanmıştır (Özkul ve ark., 2019). Benzer olarak aralıklı orucun *Lachnospiraceae* türlerinde bolluk sağladığı ve *Lachnospiraceae*'nin *Clostridiales* ile insan bağırsağındaki butirojenezin ana kaynağını oluşturduğu rapor edilmiştir (Su ve ark., 2021) ancak bu bolluğun tam olarak nasıl sağlandığı açıklanamamıştır. Bu gibi sonuçlar mikrobiyotanın bütün bileşenleri için de geçerli değildir. Beslenme periyotları kadar, tüketilen besinlerin içeriğinin; CHO, yağ, protein ve özellikle posanın mikrobiyotayı etkilediği bilindiğinden tek başına aralıklı orucun etkisi açıklanamamaktadır.

Sonuç

Aralıklı oruç diğer diyet türlerinde olduğu gibi belirli bir prosedüre dayanmaktadır. Buna göre aralıklı orucun temeli günün üçte birlik zamanında yeme içmenin serbest olduğu üçte ikilik bölümünde ise sınırlandırıldığı bir protokole dayanır. Bu tarz beslenme programı kişinin fizyolojik durumuna, yaşına, cinsiyetine, günlük beslenme biçimine ve kültürel özelliklere göre uygulanabilir.

Aralıklı orucun bağırsak mikrobiyotasına etkisi yapılan çalışmalara rağmen henüz tam olarak netleştirilememiştir. Aralıklı orucun *Lactobacillus* ve *Akkermansia* gibi ağırlık kazanımının önüne geçen mikroorganizmaların artışını sağlayarak vücut yağını kontrol edip, insülin duyarlılığını iyileştirdiği ve obezite ile ilgili diğer metabolik değişiklikleri düzenlediği rapor edilmiştir.

Genel olarak aralıklı orucun bağırsak mikrobiyotasındaki yararlı mikroorganizmaların sayısını artırıp, patojen mikroorganizmaların sayısını azaltarak modifiye ettiği yönünde çalışmalar olsa da gerek çalışmaların gerekse çalışmalardaki katılımcı sayısının az olması bu konunun daha detaylı olarak büyük örneklem sayısıyla çalışılması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca çalışmalarda mikrobiyota sayı ve çeşitliliğini etkileyen besinlerin (makro ve mikro besin içeriği) kompozisyonu ve biyoyararlanımının net olmaması bu konudaki eksikliklerden sayılmaktadır.

Sonuç olarak aralıklı orucun mikrobiyota üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar oldukça kısıtlı olmakla birlikte aralıklı orucun uzun dönemdeki etkilerini araştıran mevcut bir çalışma da bulunmamaktadır. Daha büyük örnekleme sahip yapılacak ayrıntılı çalışmalar, aralıklı oruç ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

Etik Standartlar ile Uyumluluk

Çıkar çatışması: Yazarlar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Etik izin: Araştırma niteliği bakımından etik izne tabii değildir.

Finansal destek: -

Teşekkür: -

Açıklama: -

Kaynaklar

Abdelaal, M., le Roux, C.W., Docherty, N.G. (2017). Morbidity and mortality associated with obesity. *Annals of Translational Medicine*, 5(7), 161. https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.107

Ajala, O., Mold, F., Boughton, C., Cooke, D., Whyte, M. (2017). Childhood predictors of cardiovascular disease in adulthood. A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 18(9), 1061-1070. https://doi.org/10.1111/obr.12561

Akanji, A.O., Mojiminiyi, O.A., Abdella, N. (2000). Beneficial changes in serum apo A-1 and its ratio to apo Band HDL in stable hyperlipidaemic subjects after Ramadan fasting in Kuwait. *European Journal of Clinical Nutrition,* 54, 508-513. https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601047

Anonim. (2016). The Nobel Prize in Physiology or Medicine. https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2016/summary/ (Erişim Tarihi: 01.03.2022)

Aybak, M., Turkoglu, A., Sermet, A., Denli, O. (1996). Effect of Ramadan fasting on platelet aggregation in healthy male subjects. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology,* 73, 552-556. https://doi.org/10.1007/BF00357678

Aydın, Ü.F., Tuli, A. (2021). Bağırsak-beyin eksenine biyokimyasal bakış. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi,* 30(3), 137-143. https://doi.org/10.17827/aktd.910674

Beli, E., Yan, Y., Moldovan, L., Vieira, C. P., Gao, R., Duan, Y. ve ark. (2018). Restructuring of the gut microbiome by intermittent fasting prevents retinopathy and prolongs survival in db/db mice. *Diabetes*, 67(9), 1867-1879. https://doi.org/10.2337/db18-0158

Blum, H.E. (2017). The human microbiome. *Advances in Medical Sciences,* 62(2), 414-420. https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.04.005

Cignarella, F., Cantoni, C., Ghezzi, L., Salter, A., Dorsett, Y., Chen, L. ve ark. (2018). Intermittent fasting confers protection in CNS autoimmunity by altering the gut microbiota. *Cell Metabolism*, 27(6), 1222-1235. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.006

Claesson, M.J., Cusack, S., O'Sullivan, O., Greene-Diniz, R., de Weerd, H., Flannery, E. ve ark. (2011). Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Supplement 1), 4586-4591. https://doi.org/10.1073/pnas.1000097107

Clemente, J.C., Pehrsson, E.C., Blaser, M.J., Sandhu, K., Gao, Z., Wang, B. ve ark. (2015). The microbiome of uncontacted Amerindians. *Science Advances*, 1(3), e1500183. https://doi.org/10.1126/sciadv.1500183

Clos-Garcia, M., Andrés-Marin, N., Fernández-Eulate, G., Abecia, L., Lavín, J.L., van Liempd, S. ve ark. (2019). Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia. *EBioMedicine*, 46, 499-511. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.031

Deng, Y., Liu, W., Wang, J., Yu, J., Yang, L.Q. (2020). Intermittent fasting improves lipid metabolism through changes in gut microbiota in diet-induced obese mice. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 26, e926789-1. https://dx.doi.org/10.12659%2FMSM.926789

Derrien, M., Vaughan, E. E., Plugge, C. M., & de Vos, W. M. (2004). Akkermansia muciniphila gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 54(5), 1469-1476. https://doi.org/10.1099/ijs.0.02873-0

Di Daniele, N. (2019). The role of preventive nutrition in chronic non-communicable diseases. *Nutrients*, 11(5), 1074. https://doi.org/10.3390/nu11051074

Doifode, T., Giridharan, V.V., Generoso, J.S., Bhatti, G., Collodel, A., Schulz, P.E. ve ark. (2021). The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology. *Pharmacological Research*, 164, 105314. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105314

El Ati, J., Beji, C., Danguir, J. (1995). Increased fat oxidation during Ramadan fasting in healthy women: An adaptative mechanism for body-weight maintenance. *American Journal of Clinical Nutrition,* 62(2), 302-307. https://doi.org/10.1093/ajcn/62.2.302

Fernando, H.A., Zibellini, J., Harris, R.A., Seimon, R.V., Sainsbury, A. (2019). Effect of Ramadan fasting on weight and body composition in healthy non-athlete adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients,* 11(2), 478. https://doi.org/10.3390/nu11020478

Festi, D., Schiumerini, R., Eusebi, L.H., Marasco, G., Taddia, M., Colecchia, A. (2014). Gut microbiota and metabolic syndrome. *World Journal of Gastroenterology,* 20(43), 16079. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16079

Frank, D.N., St Amand, A.L., Feldman, R.A., Boedeker, E.C., Harpaz, N., Pace, N.R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA,* 104, 13780-13785. https://doi.org/10.1073/pnas.0706625104

GBD 2015 Obesity Collaborators. (2017). Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England Journal of Medicine*, 377(1), 13-27. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362

Gill, S.R., Pop, M., DeBoy, R.T., Eckburg, P.B., Turnbaugh, P.J., Samuel, B.S. ve ark. (2006). Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*, 312(5778), 1355-1359. https://doi.org/10.1126/science.1124234

Guo, Y., Luo, S., Ye, Y., Yin, S., Fan, J., Xia, M. (2021). Intermittent fasting improves cardiometabolic risk factors and alters gut microbiota in metabolic syndrome patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(1), 64-79.

https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa644

Harvie, M.N., Pegington, M., Mattson, M.P., Frystyk, J., Dillon, B., Evans, G. ve ark. (2011). The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: A randomized trial in young overweight women. *International Journal of Obesity,* 35(5), 714-727.
https://doi.org/10.1038/ijo.2010.171

Huang, F., Wu, X. (2021). Brain neurotransmitter modulation by gut microbiota in anxiety and depression. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 472.
https://doi.org/10.3389/fcell.2021.649103

Human Microbiome Project Consortium. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature,* 486, 207-214.
https://doi.org/10.1038/nature11234

Ichimura, Y., Kirisako T., Takao, T., Satomi, Y., Shimonishi, Y., Ishihara, N. ve ark. (2000). A ubiquitin-like system mediates protein lipidation. *Nature,* 408, 488-492.
https://doi.org/10.1038/35044114

Kul, S., Savas, E., Ozturk, Z.A., Karadag, G. (2014). Does Ramadan fasting alter body weight and blood lipids and fasting blood glucose in a healthy population? A meta-analysis. *Journal of Religion & Health,* 53(3), 929-942.
https://doi.org/10.1007/s10943-013-9687-0

Li, G., Xie, C., Lu, S., Nichols, R. G., Tian, Y., Li, L. ve ark. (2017). Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota. *Cell Metabolism*, 26(4), 672-685.
https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.019

Li, L., Su, Y., Li, F., Wang, Y., Ma, Z., Li, Z., Su, J. (2020). The effects of daily fasting hours on shaping gut microbiota in mice. *BMC Microbiology*, 20(1), 1-8.
https://doi.org/10.1186/s12866-020-01754-2

Li, T., Qi, M., Gatesoupe, F.J., Tian, D., Jin, W., Li, J. ve ark. (2019). Adaptation to fasting in crucian carp (carassius auratus): Gut microbiota and its correlative relationship with immune function. *Microbial Ecology*, 78(1), 6-19.
https://doi.org/10.1007/s00248-018-1275-0

Liu, Y., Wang, H., Gui, S., Zeng, B., Pu, J., Zheng, P. ve ark. (2021). Proteomics analysis of the gut–brain axis in a gut microbiota-dysbiosis model of depression. *Translational Psychiatry*, 11(1), 1-8.
https://doi.org/10.1038/s41398-021-01689-w

Liu, Z., Dai, X., Zhang, H., Shi, R., Hui, Y., Jin, X. ve ark. (2020). Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment. *Nature Communications*, 11(1), 1-14.
https://doi.org/10.1038/s41467-020-14676-4

Longo, V.D., Mattson, M.P. (2014). Fasting: Molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metabolism,* 19(2), 181-92.
https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.12.008

Mariat, D., Firmesse, O., Levenez, F., Guimarães, V.D., Sokol, H., Doré, J. ve ark. (2009). The *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology,* 9(1), 1-6.
https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123

Martin, C.R., Osadchiy, V., Kalani, A., Mayer, E.A. (2018). The brain-gut-microbiome axis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 6(2), 133-148.
https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003

McCarroll, M.N., Gendelev, L., Kinser, R., Taylor, J., Bruni, G., Myers-Turnbull, D.ve ark. (2019). Zebrafish behavioural profiling identifies GABA and serotonin receptor ligands related to sedation and paradoxical excitation. *Nature Communications*, 10(1), 1-14.
https://doi.org/10.1038/s41467-019-11936-w

Mirmiran, P., Bahadoran, Z., Gaeini, Z., Moslehi, N., Azizi F. (2019). Effects of Ramadan intermittent fasting on lipid and lipoprotein parameters: An updated meta-analysis. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases,* 29(9), 906–915.
https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.05.056

Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, A.M., Klionsky, D.J. (2008). Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature,* 451, 1069-1075.
https://doi.org/10.1038/nature06639

Mizushima, N., Noda, T., Yoshimori, T., Tanaka, Y., Ishii, T., George, M.D. ve ark. (1998). A protein conjugation system essential for autophagy. *Nature,* 395, 395-398.
https://doi.org/10.1038/26506

Morais, L.H., Schreiber, H.L., Mazmanian, S.K. (2021). The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nature Reviews Microbiology*, 19(4), 241-255. https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0

Most, J., Tosti, V., Redman, L.M., Fontana, L. (2017). Calorie restriction in humans: an update. *Ageing Research Reviews*, 39, 36-45. https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.005

Ohsumi, Y. (2001). Molecular dissection of autophagy: Two ubiquitin-like systems. *Nature Reviews Molecular Cell Biology,* 2(3), 211-216. https://doi.org/10.1038/35056522

Özkul, C., Yalınay, M., Karakan, T. (2019). Islamic fasting leads to an increased abundance of *Akkermansia muciniphila* and *Bacteroides fragilis* group: A preliminary study on intermittent fasting. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(12), 1030. https://doi.org/10.5152/tjg.2019.19185

Patterson, R.E., Sears, D.D. (2017). Metabolic effects of intermittent fasting. *Annual Review Of Nutrition*, 37, 371-393. https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064634

Qian, X.H., Song, X.X., Liu, X.L., Tang, H.D. (2021). Inflammatory pathways in Alzheimer's disease mediated by gut microbiota. *Ageing Research Reviews*, 68, 101317. https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101317

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K.S., Manichanh, C. ve ark. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature,* 464, 59-65. https://doi.org/10.1038/nature08821

Ramakrishna, B., Krishnan, S. (2007). The normal bacterial flora of the human intestine and its regulation. *Journal of Clinical Gastroenterology,* 41, 2-6. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31802fba68

Sekirov, I., Russell, S.L., Antunes, L.C., Finlay, B.B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews,* 90, 859-904. https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009

Sender, R., Fuchs, S., Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biology,* 14(8), e1002533. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533

Shi, H., Zhang, B., Abo-Hamzy, T., Nelson, J.W., Ambati, C.S.R., Petrosino, J.F. ve ark. (2021). Restructuring the gut microbiota by intermittent fasting lowers blood pressure. *Circulation Research*, 128(9), 1240-1254. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.318155

Shintani, T., Klionsky, D.J. (2004). Autophagy in health and disease: A double-edged sword. *Science,* 306(5698), 990-995. https://doi.org/10.1126/science.1099993

St Onge, M.P., Ard, J., Baskin, M.L., Chiuve, S.E., Johnson, H.M., Kris-Etherton, P. ve ark. (2017). Meal timing and frequency: Implications for cardiovascular disease prevention: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation,* 135(9), e96-e121. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000476

Su, J., Wang, Y., Zhang, X., Ma, M., Xie, Z., Pan, Q. ve ark. (2021). Remodeling of the gut microbiome during Ramadan-associated intermittent fasting. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 113(5), 1332-1342. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa388

Takeshige, K., Baba, M., Tsuboi, S., Noda, T., Ohsumi, Y. (1992). Autophagy in Yeast Demonstrated with Proteinase-Deficient Mutants and Conditions for Its Induction. *The Journal of Cell Biology,* 119(2), 301-311. https://doi.org/10.1083/jcb.119.2.301

Tap, J., Mondot, S., Levenez, F., Pelletier, E., Caron, C., Furet, J.P. ve ark. (2009). Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environmental Microbiology*, 11(10), 2574-2584. https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01982.x

Tsukada, M., Ohsumi, Y. (1993). Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of Saccharomyces cerevisiae. *FEBS Letters,* 333(1-2), 169-174. https://doi.org/10.1016/0014-5793(93)80398-E

Wei, S., Han, R., Zhao, J., Wang, S., Huang, M., Wang, Y. ve ark. (2018). Intermittent administration of a fasting-mimicking diet intervenes in diabetes progression, restores β cells and reconstructs gut microbiota in mice. *Nutrition & Metabolism*, 15(1), 1-12. https://doi.org/10.1186/s12986-018-0318-3

Yumuk, V., Tsigos, C., Fried, M., Schindler, K., Busetto, L., Micic, D. ve ark. (2015). Obesity management task force of the european association for the study of obesity. European

guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts,* 8(6), 402-424. https://doi.org/10.1159/000442721

Zhang, T., Wang, T., Chen, X., Zhao, Z., Chen, Z. (2022). Gut microbiota relieves inflammation in the substantia nigra of chronic Parkinson's disease by protecting the function of dopamine neurons. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 23(1), 1-10. https://doi.org/10.3892/etm.2021.10974