

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YÜKSEK YAĞLI VE YÜKSEK KARBONHİDRATLI DİYET İLE
BESLENEN RATLARDA ARALIKLI DİYETİN DENEYSEL AKUT
KOLİT MODELİNDE İNFLAMASYON MARKIRLARININ
SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Hüseyin EMLİK
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
DOKTORA TEZİ

1. DANIŞMAN

Prof. Dr. Fahri BAYIROĞLU

2. DANIŞMAN

Yrd. Doç.Dr. Leyla MİS

VAN-2017

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YÜKSEK YAĞLI VE YÜKSEK KARBONHİDRATLI DİYET İLE
BESLENEN RATLARDA ARALIKLI DİYETİN DENEYSEL AKUT
KOLİT MODELİNDE İNFLAMASYON MARKIRLARININ
SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Hüseyin EMLİK
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
DOKTORA TEZİ

1. DANIŞMAN

Prof. Dr. Fahri BAYIROĞLU

2. DANIŞMAN

Yrd. Doç.Dr. Leyla MİS


VAN-2017


T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

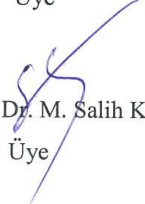
**YÜKSEK YAĞLI VE YÜKSEK KARBONHİDRATLI DİYET İLE BESLENEN
RATLARDA ARALIKLI DİYETİN DENEYSEL AKUT KOLİT MODELİNDE
İNFLAMASYON MARKIRLARININ SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

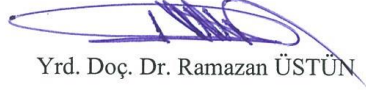
HÜSEYİN EMLİK
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
DOKTORA TEZİ


Prof. Dr. Fahri BAYIROĞLU
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Ethem GELİR
Üye


Doç. Dr. Devrim SARIPINAR AKSU
Üye


Yrd. Doç. Dr. M. Salih KAYA
Üye


Yrd. Doç. Dr. Ramazan ÜSTÜN
Üye

TEZ KABUL TARİHİ

...../...../2017

II

TEŞEKKÜR

Doktora danışmanlığımı üstlenerek tez konusunun belirlenmesinden sonuçlandırılmasına kadar geçen bu uzun soluklu yolda bana daima destek olan, anlayış ve yardımlarını hiç bir zaman esirgemeyen Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakóltesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fahri BAYIROĞLU ve AYBÜ Fizyoloji AD öğretim üyesi Yrd. Doç.Dr. Mehmet Salih KAYA'ya, Y.Y.Ü. Veteriner Fakóltesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Devrim SARIPINAR AKSU'ya Fizyoloji AD öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Leyla MİS'e, Fizyoloji Anabilim Dalındaki diğer öğretim üyeleri ile araştırma görevlilerine teőekkürü bir borç bilirim. Ayrıca tezimin tamamlanmasındaki katkılarından dolayı Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Zabit YENER, Yrd. Doç. Dr. Ahmet UYAR, Arař. Gör. Ömer Faruk KELEŐ'e ve Y.Y.Ü Van Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ahmet Ufuk KÖMÜROĐLU'na teşekkür ederim.

Bu zor ve meőakkatli süreçte benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü zorluğa birlikte katlandığımız sevgili eşim Rukiye Diler EMLİK, çocuklarım Ahmet Selçuk ve Fatihanur ile anne-babama sonsuz sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
Teşekkür	III
İçindekiler	IV
Simgeler ve Kısaltmalar	VII
Şekiller Listesi	X
Tablolar Listesi	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ve Kolit	3
2.1.1. İBH Epidemiyolojisi	4
2.1.2. Etyoloji ve patogenez	5
2.1.3. Genetik faktörler	10
2.1.4. Çevresel faktörler	11
2.1.5. Endoskopik bulgular	12
2.1.6. İBH’da histolojik bulgular	12
2.1.7. Klinik özellikleri	13
2.1.8. Mukozal bariyer ve mukozal immün cevap	13
2.1.9. Kolon kanseri	16
2.2. Beslenme	17
2.2.1. Yüksek glukozlu beslenme	17
2.2.2. Yüksek fruktozlu beslenme	18

2.2.3. Fruktöz ve glukoz metabolizması	22
2.2.4. Sukroz	25
2.2.5. Yüksek yağlı beslenme	25
2.2.6. Beslenme alışkanlığının değişimi	28
2.2.7. Aralıklı beslenme (IF: Intermittent Fasting, aralıklı oruç)	29
2.2.8. Obezite	32
2.3. İnflamasyon ve Kan Parametreleri	34
2.3.1. Sitokinler	34
2.3.2. Leptin	35
2.3.3. Adiponektin	40
2.3.4. C-Reaktif Protein (CRP)	41
2.3.5. IGF-1 ve yaşlanma	43
2.3.6. İnterlökin-6 (IL-6)	45
2.3.7. IL-1 β (Beta)	46
2.3.8. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α)	48
2.3.9. İnflamasyon	49
2.3.10. İnsülin	50
2.3.11. İnsülin direnci	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM	55
3.1. Gereç	55
3.1.1. Deney Hayvanları	55
3.1.2. Kullanılan Malzeme ve Aletler	55
3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler	56

3.1.4. Kullanılan kitler	56
3.2. Yöntem	57
3.2.1. Deney gruplarının oluşturulması ve deneysel süreç	57
3.2.2. Beslenme uygulaması	58
3.2.3. Deneysel kolit oluşturulması	59
3.2.4. Deneyin sonlandırılması	59
3.2.5. İncelemelerde kullanılacak kolon dokusunun ayrılması	60
3.2.6. Histopatolojik değerlendirme	60
3.2.7. Kan örneği alınması ve bazı parametrelerin ölçümü	61
3.2.8. İstatistiksel Analiz	62
4. BULGULAR	63
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	89
ÖZET	109
SUMMARY	110
KAYNAKLAR	111
ÖZGEÇMİŞ	139
EK-1 Etik Kurul Araştırma Başvurusu Onay Formu	
EK-2 Lisansüstü Tez Orjinallik Raporu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

$^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece
α	: Alfa
β	: Beta
AID	: Anti-İnflamatuvar Diyet
ATP	: Adenozin trifosfat
CH	: Crohn hastalığı
CR	: Kalorik kısıtlama
CRP	: C-Reaktif Protein
DC	: Dendritik hücreler
dk	: Dakika
dl	: Desilitre
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DSS	: Dekstran sodyum sülfat
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetikasit
ELISA	: Enzim İlintili İmmün Test
EPIC	: Avrupa Kanser ve Beslenme Araştırması Çalışması
ER	: Endoplazmik retikulum
FODMAP	: Fermente edilebilir Oligo-Di-Monosakkarit ve Poliöl
g	: Gram
GH	: Büyüme Hormonu
GLUT	: Glukoz taşıyıcısı
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoproteinler

HFD	: Yüksek yağlı diyet
HLA	: İnsan lökosit antijeni
IEC	: Bağırsak epitel hücreleri
IF	: Aralıklı açlık (İntermittent fasting)
Ig	: Immünglobulin
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	: İnterlökin
INF- γ	: İnterferon gama
IU	: Uluslararası birim (ünite)
İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
KD	: Karbonhidrat kısıtlaması / ketojenik diyet
kg	: Kilogram
L	: Litre
mg	: Miligram
MHC	: Temel doku uygunluğu bileşeni
ml	: Mililitre
mRNA	: Haberci RNA
NAYKH	: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NEFA	: Esterleşmemiş yağ asitleri
NF- κ B	: Nuclear Factor kappa B
nm	: Nanometre
NOD 2	: Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon 2 geni
p-ANCA	: Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikoru

PUFA	: Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri
SCFA	: Kısa zincirli yağ asitleri
SGLT1	: Sodyuma bağlı glikoz taşıyıcı protein 1
Th	: T helper
TNBS	: 2,4,6 Trinitrobenzen sülfonik asit
TNF- α	: Tümör nekroz faktör- alfa
TNF- β	: Tümör nekroz faktör- beta
TNFR	: Tümör nekroze edici faktör reseptörü
ÜK	: Ülseratif kolit
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi (BMI)
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoproteinler (very low density lipoprotein)
YFMŞ	: Yüksek fruktozlu mısır şurubu
YKD	: Yüksek karbonhidratlı diyet
YYD	: Yüksek yağlı diyet
μ l	: Mikrolitre

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. T hücre diferansiyasyonu ve interlökin yolları	14
Şekil 2. İntestinal epitel bariyeri ve inflamatuvar bağırsak hastalığında bağışıklık sistemi	15
Şekil 3. Glukoz ve fruktozun ince bağırsak hücre zarlarından taşınması	24
Şekil 4. Karaciğer hücrelerinde fruktoz ve glukoz metabolizması	24
Şekil 5. İnsanda sirkadiyen ritim	32
Şekil 6. IL-1 β salınımı	47
Şekil 7. İskelet kasında yağ asidine bağlı insülin direncinin mekanizması	53
Şekil 8. İskelet kasında yağ asidine bağlı insülin direnci alternatif mekanizması	54
Şekil 9. Gruplara ait uygulama öncesi ve uygulama sonrası ortalama ağırlık değişimleri	65
Şekil 10. Tüm gruplarda plazma IL-1 β değerleri (pg/l)	69
Şekil 11. Tüm gruplarda plazma İnsülin değerleri (mIU/L)	70
Şekil 12. Tüm gruplarda plazma CRP değerleri (ng/ml)	71
Şekil 13. Tüm gruplarda plazma Leptin değerleri (ng/ml)	72
Şekil 14. Tüm gruplarda plazma TNF- α değerleri (ng/ml)	73
Şekil 15 Tüm gruplarda plazma IL-6 değerleri (ng/L)	74
Şekil 16. Tüm gruplarda plazma İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) değerleri (ng/ml)	75
Şekil 17. Tüm gruplarda plazma Adiponektin değerleri (mg/L)	76

Şekil 18. Gruplara göre kolon dokusunun makroskopik sınıflandırma kriterlerine göre skor dağılımları	78
Şekil 19. Kolit grubu ratın laparotomi sırasında görünümü	79
Şekil 20. Kontrol grubu ratın kolonunun makroskopik görünümü	79
Şekil 21. Kolit grubu ratın kolonunun makroskopik görünümü	80
Şekil 22. K-YYD grubu ratın kolonunun makroskopik görünümü	80
Şekil 23. K-YYAD grubu ratın kolonunun makroskopik görünümü	81
Şekil 24. K-YKD grubu ratın kolonunun makroskopik görünümü	81
Şekil 25. K-YKAD grubu ratın kolonunun makroskopik görünümü	82
Şekil 26. Grupların mukozal yapı kaybı skor dağılımları	83
Şekil 27. Grupların hücrel infiltrasyon skor dağılımları	84
Şekil 28. Grupların kript apsesi skor dağılımları	84
Şekil 29. Grupların goblet hücre azalması skor dağılımları	85
Şekil 30. Kontrol grubu kolonun normal mikroskopik görünümü	85
Şekil 31. Kolit grubu kolonda oluşan hasarın mikroskopik görünümü	86
Şekil 32. K-YKD grubu kolonda oluşan hasarın mikroskopik görünümü	86
Şekil 33. K-YKAD grubu kolonda oluşan hasarın mikroskopik görünümü	87
Şekil 34. K-YYD grubu kolonda oluşan hasarın mikroskopik görünümü	87
Şekil 35. K-YYAD grubu kolonda oluşan hasarın mikroskopik görünümü	88

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. VKİ (BMI) değerlerine göre fazla kilolu ve obez sınıflandırması	33
Tablo 2. Serum leptin düzeylerine etkileyen çeşitli faktörler	36
Tablo 3. Standart pellet yem besin içeriği	59
Tablo 4. Yüksek yağlı diyet besin içeriği	59
Tablo 5. Kolon dokusu makroskobik sınıflandırma kriterleri	60
Tablo 6. Kolon dokusu mikroskobik değerlendirme kriterleri	61
Tablo 7. Gruplara ait uygulama öncesi ve uygulama sonrası ortalama ağırlık değişimleri ile istatistiksel analizleri	64
Tablo 8. Tüm gruplara ait bazı kan parametrelerinin ortalamaları ve standart hataları	66
Tablo 9. Kan parametrelerinin kontrol grubu ile diğer gruplar arası istatistiksel değerlendirilmesi	67
Tablo 10. Kan parametrelerinin kolit grubu ile diğer gruplar arası istatistiksel değerlendirilmesi	67
Tablo 11. Kan parametrelerinin beslenme grupları arasındaki istatistiksel değerlendirilmesi	68
Tablo 12. Gruplara göre kolon dokusunun makroskobik sınıflandırma kriterlerine göre skor tablosu	77
Tablo 13. Gruplara göre kolon dokusunun mikroskobik sınıflandırma kriterlerine göre skor tablosu	83

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1948'de, sağlığı sadece hastalık ve sakatlığın olmaması değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik olma hali olarak tanımlamasından sonra yaşam kalitesi konusu sağlık araştırmalarında önem kazanmaya başlamıştır. Yaşam kalitesi kavramı 1973 yılından bu güne kadar klinik araştırmalarda büyük bir artışla kullanılmaktadır (Göksoy, 2001).

Yaşam kalitesi, bir kişinin görünürdeki fiziksel ve zihinsel zindelik durumudur. Birçok etmen yaşam kalitesine katkıda bulunabilir. Bunlar arasında yaşamın iyi olması, kişinin mutluluğu ve başkalarına bağımlı olmadan işlerini yaparak yaşamın keyfini çıkarması sayılabilir. Sağlıkla ilişkili olarak yaşam kalitesi, kişinin sağlığı tarafından belirlenen, klinik girişimlerle etkilenebilen genel yaşam kalitesinin bir bileşenidir (Gülseren ve ark., 2001; Özkan, 2006).

Vücudun büyümesi, çalışması ve yenilenmesi, sağlığın korunması, geliştirilmesi, yaşamın sürdürülmesi ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi için insanların yeterli ve dengeli beslenmesi gerekmektedir. Yetersiz, fazla ya da yanlış yapılan beslenme alışkanlıkları şeker hastalığı, obezite, tansiyon yüksekliği, bağırsak hastalıkları, kalp ve damar hastalıkları ve kanser gibi önemli sağlık sorunlarına neden olabilmektedir.

Son 20 yılda ucuz, lezzetli ve yüksek yağ içeren birçok gıda maddesinin ortaya çıkmasıyla diyetlerdeki yağ ve şeker miktarı hızla artmıştır. Yüksek yağlı diyetlerle beslenme enerji alınımını arttırdığından dolayı enerji dengesinin bozulmasına ve yağ doku kitlesinin artışına sebep olurlar. Genel olarak alınan enerji miktarının harcanan enerji miktarından fazla olması depolanan enerji miktarını arttırmaktadır. Bunun da bağırsak hastalıkları, kolon kanseri ve kolit gelişimi için çok belirgin bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir.

Hızla gelişen teknolojiye bağlı olarak özellikle gelişmiş toplumlarda hızlı yaşam tarzının da etkisi ile gittikçe artan obezite oranı insanı olumsuz etkileyerek hiperlipidemi, koroner kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon, safra kesesi fonksiyon bozuklukları gibi birçok hastalığa davetiye çıkarmaktadır. Son dönemlerde beslenme dengesizliklerine

karşı toplumda bilinçli ya da bilinçsiz bir şekilde kalori kısıtlamasına gidilerek obezitenin önlenmesi gayretleri gündeme gelmektedir. Kontrollü ve dengeli yapıldığı takdirde kalori kısıtlamasının birçok hastalığa karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmekte, bunun yanı sıra yaşlanmanın gecikmesi, hayat kalitesinin artmasında ve yaşlanmaya bağlı çeşitli patolojilerin önlenmesi açısından da pozitif etkilerinin olduğu giderek artan çalışmalarda ortaya konmaktadır.

Gastrointestinal kanalın kronik inflamasyonu ile karakterize edilen inflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) bir tanesi ülseratif kolit (ÜK) hastalığıdır. Hem bireyin hem de ailesinin yaşam kalitesini düşüren bu hastalığın dünya genelinde görülme sıklığı artış göstermektedir. Hastalığın ortaya çıkışında genetik yatkınlık ile birlikte çevresel ve diyetle bağlı faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir (Hisamatsu ve ark., 2013). İBH gelişiminde beslenme faktörleri dikkate alındığında İBH hastalarının yaklaşık %70'inde remisyon sırasında eliminasyon diyetleri kullandığı ayrıca İBH'nin sosyal ve aile yaşamını etkilediği bilinmektedir (Zallot ve ark., 2013)

İBH ve ÜK ile ilgili olarak gıda kısıtlaması veya aralıklı diyet uygulamaları ile ilgili bulunabilecek mekanizmaların, insanlığın büyük bir çoğunluğunun problemini azaltıp yaşam kalitesini arttırabilecektir. Bu konuda bazı öneriler sunulmasına karşın, hala etkin bir yol bulunamamış ve kesin mekanizma ortaya çıkarılamamıştır. Bu çalışma, yüksek yağlı diyet ve yüksek karbonhidratlı diyet ile beslenen ratların, haftada sadece 2 gün tamamen gıdadan kısıtlanmasının, deneysel olarak oluşturulan kolitli bireylerde bazı inflamasyon markır seviyeleri üzerine etkilerini gözlemek amacıyla planlanmıştır. Bu çalışmada yüksek yağlı ve yüksek karbonhidratlı beslenen bireylerde, gıda kısıtlamasının kolit önleyici etkisi araştırılıp yorumlanarak ileride aralıklı diyetin kolit ve diğer bağırsak hastalarının oluşumunu önlemede uygulanacak yöntemlerden biri olup olmayacağı belirlenmiş olacaktır. Bu yönüyle de literatüre önemli katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Sunulan bu tez çalışmasıyla, günümüzde dünyada görülme sıklığı artan inflamatuvar bağırsak hastalıklarının bir tanesi olan ülseratif kolit hastalığının, yüksek yağlı ve yüksek karbonhidratlı diyet ile beslenen ratlarda aralıklı diyetin deneysel akut kolit modelinde bazı inflamasyon markırlarının seviyeleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ve Kolit

İBH gastrointestinal kanalın kronik, idyopatik inflamasyonu olarak ifade edilen hastalıklardır. ÜK ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki klinik formdan oluşur. İBH, hastaların %20'sinde çocukluk ve adolesan çağda başlamaktadır. Fakat hastalığın gelişim süreci, ciddiyeti, tedaviye verdiği yanıt ve seyri değişkenlik göstermektedir. Ayrıca tutulum yeri ile inflamasyonun ağırlığı arasında kısmen bir korelasyon gözlenmektedir. ÜK, kolonda rektumdan proksimale doğru sağlam kısım bırakmadan seyreden kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. CH ise ağızdan anüse kadar uzanan sindirim kanalında, arada sağlam bölgeler bırakarak, transmural tutulum özelliği gösteren, remisyon ve eksaserbasyonlarla seyreden kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (Özkan, 2003). Her iki hastalığın ortak özelliği ise sindirim sistemi dışında birçok organ ve organ sistemlerinde de gözlemlenebilmesidir (Griffiths ve Buller, 2000).

Başlıca ÜK ve CH'yi içeren inflamatuvar bağırsak hastalıkları rektal kanama, ciddi diyare ve kilo kaybı ile karakterize, relaps ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar hastalıklardır (Zhu ve Li, 2012). Genetik olarak yatkınlığı bulunan bireylerde normal bağırsak florasına karşı anormal immün cevap oluşması sonucunda ortaya çıktıkları düşünülmektedir. CH çoğunlukla ileumu tutsa da özofagustan anüse kadar gastrointestinal kanalın herhangi bir bölümünü etkileyebilir ve olguların yaklaşık yarısında non-kazeöz granüloamatöz inflamasyon mevcuttur. ÜK ise kolona sınırlı non-granüloamatöz hastalıktır (Kumar ve ark., 2007).

ÜK ve CH tanısında, klinik bulgular, endoskopik görünüm ve histopatolojik inceleme önemlidir (William ve ark., 2009). ÜK kolonun mukoza tabakasıyla sınırlıdır. İnflamasyon tekrarlayıcı bir özellik gösterir. CH'daki inflamasyon ise tipik olarak transmuraldır. Bu durum sıklıkla progresif darlıklar ve fibrozis oluşumundan perforasyonlara kadar gidebilen komplikasyonlara neden olur. ÜK'in aksine CH gastrointestinal kanalın herhangi bir bölümünü etkileyebilir. Tutulum devamlı değildir, arada normal segmentler vardır (Burakoff ve Hande, 2009). Tüm hastaların yaklaşık

yarısında terminal ileum ve çekum hastalığa tutulmuştur. Hastaların %5-15'i her iki hastalığın karakteristik özelliklerine sahiptir ve kesin olarak birbirinden ayırt edilemez (William ve ark., 2009).

Kolit oluşumu kolonun distal kısmı ile sınırlı olmakla birlikte, epitelyal nekroz ve ödemler şeklinde gelişmekte ve bunun yanında lamina propria, submukoza ya da dış kas tabakasına kadar yayılım gösterebilmektedir. İlk başlarda lökosit sızması görülmezken, 12 saatin sonunda epitelyal bariyerin yıkımına bağlı olarak lökosit sızması maksimum düzeyde görülebilmektedir (Kawada ve ark., 2007).

ÜK hastalarda yaşam kalitesini önemli düzeyde etkilemektedir. Otuz yıllık hastalık süresinden sonra %20-30 oranlarında kolektomi gereksinimi ortaya çıkabilmekte, ayrıca kolorektal kanser gelişme riski de %18'lere ulaşabilmektedir. ÜK'te görülen mukozal inflamasyonu baskılamaya yönelik ajanların kullanımının yaygınlaşması sayesinde, hastalığa bağlı ataklar azaldığı gibi, kolektomi gereksinimi ve kolorektal kanser gelişme riski de azalmaktadır (Seidelin ve ark., 2013).

Rektum içine verilen asetik asit (%3-5) distal kolon ile sınırlı olarak akut inflamasyona yol açarak deneysel olarak akut inflamatuvar bağırsak hastalığı oluşturduğu bildirilmiştir (Kawada ve ark., 2007).

2.1.1. İBH Epidemiyolojisi

İBH geçmişte gelişmiş ülkelerde daha yaygın olarak görülse de gelişmekte olan ülkelerdeki prevalansı da giderek artmaktadır (Zhu ve Li, 2012). İBH epidemiyolojisi dünya genelinde bölgeler arası önemli farklılıklar göstermektedir. CH insidansı 100.000'de 0.7-14.6, ÜK insidansı da 100.000'de 1.5-24.5 arasında değişmektedir (Neuman ve Nanau, 2012). Örneğin CH için, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika ortalama insidans ve prevalansları sırasıyla 6/100.000 ve 150/100.000 iken; ÜK için, 20/100.000 ve 200/100.000'dir. Türkiye'de 2001-2003 yılları arasında 12 merkezde, en az üç aydır İBH tanısı ile takip edilmekte olan 877 hastada yapılmış olan çalışma verilerine göre, ülkemizde ÜK yıllık ortalama insidansı 4.4/100.000 iken CH yıllık ortalama insidansı 2.2/100.000'dir (Tozun ve Atug, 2009). ÜK 30-40 yaş arası erkeklerde daha sık görülürken, CH 20-30 yaş kadınlarda daha fazla görülmektedir. Çocukluk çağı İBH, tüm

olguların %7-20'sini oluştururken bunların içinde CH daha önde gözükmektedir. Ayrıca, bir hastanın tanısının ÜK'den CH'a dönüşmesi ya da tam tersi, ÜK'de % 10 iken, CH için % 5'tir (Burri ve Beglinger, 2012).

ÜK insidansı insan yaşamında iki dönemde ani yükselişler yapabilmektedir. Bunlardan birinci ve temel olanı 15-30 yaşları arasında iken, daha küçük ikincisi ise 50-70 yaşlar arasında görülmektedir (Ordás ve ark., 2012). On yaş altındaki çocuklarda ÜK görülme olasılığı daha fazladır. CH'nin kadınlarda görülme oranı daha fazla iken, ÜK için bu fark belirgin değildir (Griffiths ve Buller, 2000). Hastalığın frekansı etnik gruplara göre de farklılık göstermektedir. Coğrafik bölgelerde ırksal farklılıklar da görülmektedir, yahudilerde yahudi olmayanlara göre sıklığı daha fazladır (William ve ark., 2009).

ÜK tekrarlayıcı bir özellik yanında kalın bağırsak mukozası ve ayrıca kolon dışı tutulumlarıyla karakterize olan bir bağırsak hastalığıdır (Su ve ark., 2006). Etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa bile, epidemiyolojik çalışmalar bazı ipuçları sunmaktadır. Genetik, immünolojik, çevresel, coğrafik ve etnik faktörlerin etyolojide etkili olduğu bilinmektedir (Su ve ark., 2006).

Sosyoekonomik düzey ÜK için etkileyici bir faktördür. Özellikle şehirlerde yaşayanlarda daha fazla görülür. Şehir yaşamı hem daha stresli bir hayat sunarken hemde beraberinde enfeksiyon ve diğer zararlı etkenlere maruz kalma olasılığını daha yüksek seviyeye çekmektedir (Vahedi ve ark., 2009; Tezel ve ark., 2003; Wiercinska-Drapalo, 2005). Bununla birlikte kırsal bölgelerde yaşayanların sağlık merkezlerine ulaşmadaki sıkıntıları ve bu bireylerin yeterli kayıt altına alınamaması da bu farka neden olduğu düşünülmektedir. Örneğin kırsal bölgelere en iyi sağlık hizmeti götürülen İsveç'te bu farkın olmaması, bu düşüncüyü destekleyen bir veridir (Friedman ve McQuaid, 2003).

2.1.2. Etyoloji ve patogenezi

Hastalık taşımayan bağırsaklarda immün sistemi aktive eden lüminal mikroorganizmalar, diyetik antijenler ve endojen inflamatuvar gibi uyarıcı faktörlerle, konakta inflamasyonu baskılayan savunma sistemleri arasında düzenli bir denge bulunur ve bu denge bağırsak mukozasının bütünlüğünü sağlar. İBH'nin patogenezi, genetik eğilimler, immün sistemindeki bozukluklar ve mikrobiyal floranın çeşitli etkenlerle tetiklenmesini içermektedir. Hem ÜK hem de CH'de bu dengenin bozulma sebepleri ve

hastalık kaynakları tam olarak açıklanamadığı için ‘İdiyopatik’ İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları olarak da adlandırılmaktadırlar (Kumar ve ark., 2007).

İBH’nin kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte yapılan son çalışmalarda genetik eğilimler, savunma sistemi, enfeksiyöz nedenler, psikososyal nedenler ve çevresel tetikleyicilerin bir araya gelmesi sonucu oluşan çoklu faktör etkileşiminin bir ürünü olduğunu belirtilmiştir. Hastaların özellikle birinci dereceden akrabalarında insidansın yüksek olması, tek yumurta ikizlerinde görülme oranının yüksek olması, ayrıca Yahudilerdeki İBH insidansı artması gibi gözlemlere dayanarak yapılan genetik araştırmalar sonucu 16. ve 12. kromozomlarda hastalık lokusları tanımlanmış olup bir, üç, altı ve yedinci kromozomlarında potansiyel olarak hastalık lokusunu barındırdığı gösterilmiştir. İBH’ de ilişkili olarak tanımlanan lokuslardan biri 16. kromozomun perisentromerik bölgesinde yer alır ve IBD-1 olarak isimlendirilir. Detaylı çalışmalar, nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon bölgesi 2 (NOD 2) geni ve ürettiği proteinin İBH ile olan ilişkisini tanımlamıştır (Hanauer, 2006; İnce ve Elliott, 2007). Dolayısıyla İBH poligenik bir hastalık olup, genel popülasyona göre görülme riskindeki artış tek gen hastalıklarına göre daha düşüktür (Madsen, 2001).

İmmun sistemdeki düzensizlik veya bağırsağın bariyer fonksiyonlarındaki bozukluk gibi sebeplerden dolayı sürekli olarak inflamatuvar bakteri ürünleri ile yüzyüze kalan ve tolerans kaybına uğrayan immün sistemin bunun sonucunda normal baskılamasını yapamayıp, vücudun kendi normal mikrobiyal florasına karşı anormal immün bir cevap geliştirmesi olarak belirtilmektedir. Bunun sonucunda çevresel tetikleyici faktörlerde, bakteri ve virütik organizmalarda ve bu yüzyılda gıda üretimi ve tüketimi alışkanlıklarında meydana gelen büyük değişimler kolon mikroflorasındaki değişikliklere odaklanmakta, hangi bakteri türlerinin gastrointestinal kolonizasyon yapabileceği konusunda genetik faktörler önem kazanmaktadır (Blumberg ve Strober, 2001). İBH hastaları ve hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen sonuçlar, genetik olarak yatkın kişilerde, immunolojik toleransta kusur ve mukozal savunmada uygunsuzluk sebebiyle spesifik non-patojenik bakteri türlerine karşı gelişen anormal hücresel immün cevabın İBH patogenezinde önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir (İnce ve Elliott, 2007).

Bağırsak duvarında oluşan inflamasyonda immün (mukozal B ve T lenfositler, monositler, makrofajlar, nötrofiller, eosinofiller, bazofiller ve mast hücreleri) ve

nonimmün hücreler (epitel hücreleri, mezenkimal hücreler, sinir hücreleri, endotel hücreleri) rol alır. İnflamasyon, bağırsak geçirgenliğindeki artışı nedeniyle lümenen kolay bir şekilde bağırsak duvarına sızan tetikleyici ajanın, buradaki antijen sunan hücreler aracılığıyla hemen altta bulunan lenfoid folliküllerdeki T lenfositlerine sunulması ile başlar. Makrofajlar ve T helper hücrelerinin aktivasyonu birçok sitokin salgınmasına yol açar. IL-1, IL-2, TNF- α , interferon gamma gibi T helper 1 sitokinler özellikle CH'de daha fazla miktarda salgılanarak inflamasyonu şiddetlendirir. IL-4, 5, 6, 10 gibi T helper 2 tipi sitokinler ise ÜK'de daha fazla salgılanır. Ancak ÜK ve CH'de genellikle hem T helper 1 hem de 2 tipi sitokinler değişik oranlarda artmış bulunur. T helper 2 tipi sitokinler B lenfositlerini uyararak aşırı miktarlarda IgG salgınmasına yol açarlar. Normalde intestinal mukozal immün sistemdeki B lenfositleri IgA salgılar. IgA komplemanı uyarmazken IgG komplemanın ve fagositlerin aktivasyonuna yol açarak inflamasyonu daha da alevlendirir. Aktifleşmiş makrofajlardan salınan IL-8 de nötrofilleri aktive eder. Aktifleşen nötrofillerden açığa çıkan reaktif oksijen metabolitleri ile ortamda bulunan inflamatuvar sitokinler bağırsak epitel hücrelerini hasara uğrattır (Hanauer, 2006).

İBH patogeneğinde çevresel faktörlerin etkisini destekleyen en önemli kanıt, hastalık insidansının düşük olduğu yerlerden gelişmiş ülkelere göç eden bireylerde hastalık insidansının artmasıdır. İBH'den özellikle CH sosyoekonomik şartları iyi olan kişilerde görülme oranı daha fazladır. Çevresel faktörlerden biri olan sigaranın İBH'deki yeri incelendiğinde özellikle ÜK'li hastalar arasında sigara kullanma insidansı genel popülasyondan daha az olduğu tespit edilmiştir. Sigara CH hastalarında hastalık seyrini şiddetlendirir, bağırsakta fistül ve darlıklar oluşturur ve cerrahi müdahale riskini artırır (Loftus ve Sandborn, 2002).

İBH'lı kişilerde bağırsak mukozasının bakteri konsantrasyonları normal kişilerdekinden daha yüksektir. Bununla beraber, İBH'ya neden olan spesifik bir mikroorganizma tespit edilmemiştir (Loftus ve Sandborn, 2002). İBH'nin ya intestinal lümeninde bulunan bakterilere veya bu bakterilerin ürünlerine karşı normal immün sistem cevabının bozulması ya da normalde herhangi bir immün cevaba neden olmayan intestinal mikroorganizmalara karşı immün cevabın ortaya çıkması ile oluştuğu düşünülmektedir. Tek katlı epitel, bunu örten mukus ve enterositler arasındaki bulunan sıkı bağlar fiziksel bir bariyer oluşturarak, potansiyel patojen ve lümenal antijenlerin

lamina propriaya ulaşmasına engel olur. Ayrıca lümeden salgılanan IgA bunların epitele yapışmasını engeller. İBH'da sıkı bağların bütünlüğü bozulmuştur. Ayrıca yüzey epitelinin kayıp ve yıkımı sonucunda lümandeki antijenler lamina propriaya geçip inflamatuvar sürecin başlamasına neden olabilir. Transforming growth factor (TGF)- α ve TGF- β , epidermal growth factor (EGF), keratinocyte growth factor (KGF) ve IL-11 epitelyal bariyerin yenilenmesi için lümene salınır (Lim ve Hanauer, 2004). Normal koşullarda intestinal mukoza fizyolojik inflamasyon durumundadır. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 gibi proinflamatuvar sitokinler, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerle denge halindedir. Antijen sunan hücrenin (APC) olayı tetikleyici antijeni sunmasıyla mukozal lenfositler interferon (IFN)- γ ve IL-2'yi sekrete etmek üzere aktive olurlar. IL-2 T hücrelerinin kolonal genişlemesini ve T ile B hücre fonksiyonlarını uyarır. IFN- γ ise APC ve makrofajları IL-12'yi üretmek üzere uyarır. Böylece T helper 1 (Th1) hücre differansiyasyonu ve aktivasyonu gerçekleşir, IFN- γ , IL-2 ve TNF üretilir. IFN- γ ayrıca endotel hücrelerini endotelyal hücre adezyon molekülleri oluşturmak ve makrofajları da proinflamatuvar sitokinleri, reaktif oksijen ve nitrojen metabolitleri üretmek üzere aktive eder. Normal kişilerde bu inflamatuvar yanıt, baskılayıcı sitokinler ile kontrol altında tutulur. Bu mekanizma işlemeyecek olursa şiddetli doku hasarı oluşur (Strober ve ark., 1998).

ÜK'de T helper 2 tipi sitokinlerden olan IL-4, 5, 6, 10, T helper-1 sitokinlerden daha çok üretilir. Bunun sonucunda B lenfositlerinden aşırı miktarda IgG üretilir. IgG komplemanı fagositleri uyararak inflamasyonu artırır. Bu süreçte nötrofillerden reaktif oksijen metabolitleri ortaya çıkar. Ayrıca bunlara proinflamatuvar sitokinler ve nitrik oksit eklenerek doku hasarı oluşur. Doku koruyucu mekanizmaların da engellenmesi ile inflamasyon ve oluşan hasar daha da artar (Plevy, 2002; Itoh ve Strong, 2001). Sonuçta bağırsak hareketlerinde artış, aktif olarak su ve elektrolit salgılanması, mast hücrelerinin aktivasyonu ile diyare ortaya oluşur. Stres ve ruhsal durum değişiklikleri de süreci tetikler (Hyams, 1999).

ÜK'de barsağın mukoza ve submukoza tabakası etkilenir. Mononükleer hücre infiltrasyonuna paralel olarak nötrofil infiltrasyonu meydana gelir ve nötrofiller kript lümenlerini doldurarak kript abseleri oluşturur. Yüzey epitel tabakasının ülserasyonu sonucunda goblet hücre kaybı oluşur. CH'de ise inflamasyon transmuraldir ve histolojik anormallikler lamina propria ve submukozada görülür. Mononükleer hücre miktarı fazla

nötrofil miktarı ise çok az olan iltihaplı bir hücre infiltrasyonu vardır. Kript abse miktarı çok seyrek. Granülomlar ise vakaların %10-50'sinde görülür ve genellikle submukozaldır (Kumar ve ark., 1995).

Kolit oluşumu hastaların %40-50'sinde sadece rektum ve rektosigmoide, %30-40'ında ise sigmoid kolonun proksimaline kadar geçmekte ancak tüm kolonu kaplamamakta; %20'sinde de pankolit mevcuttur. Proksimale yayılım da mukozada tutulmamış alan bırakmadan gerçekleşir. Kolit oluşumu tüm kolona yayıldığında hastaların %10-20'sinde inflamasyon terminal ileumun 2-3 cm içine kadar yayılmaktadır. Buna *Backwash ileitis (Geri kaçma ileiti)* denir (Friedman ve Blumberg, 2012).

ÜK'de inflamatuvar aktivite ve şiddeti arttıkça laboratuvar bulgularındaki değişiklikler de artar. İnflamasyon geniş bir bölgeye yayılırsa ve şiddetli ise o kadar belirgin laboratuvar değişiklikleri saptanır. Aktivite azaldıkça laboratuvar bulguları düzelir ve remisyon döneminde ise bütün belirtiler normalleşir. Hastalığın aktif dönemlerinde C-Reaktif Protein (CRP) en hızlı artan akut faz belirteçidir. CRP, IL-6 etkisiyle karaciğerden sentezlenir ve yarılanma ömrü 19 saat kadardır. Bu nedenle inflamasyondaki değişikliklerin izlenmesine imkan verir (Vermer ve ark., 2004).

Makroskobik bulgular: ÜK'de bağırsak inflamasyonu kolon mukozası ile sınırlıdır. İnflamasyonun derecesiyle bağlantılı olarak mukozadaki belirtilerde ve hastalık seyrinde farklılık görülür. Hafif seyirde normal damarsal görünümün kaybı ve hafif granülarite oluşumu görülebilir. Orta dereceli seyirde küçük ve yüzeye yakın ülserasyonlar, mukozal yüzeydeki kanamalar belirgindir. Üst dereceli seyirlerde ise geniş, derin ülserler oluşur. Sıvısal sızıntılarda artışlar görülür. Mukozada soyulmalar baş gösterir ve psödopolipler oluşur. Kronik dereceli seyirde ise normal mukoza katmanları kaybolarak düzleşir (Markowitz, 1999).

Mikroskobik bulgular: Patolojik bulgular genellikle mukoza tabakasında yoğunlaşırken bazı durumlarda kas tabakasına kadar ilerler. Aktif olan bir ÜK'de mukozada aşırı bir nötrofil infiltrasyonu, goblet hücrelerinin münin kaybı, kript abseleri oluşumu ve lamina propriaya da kronik inflamatuvar hücre (lenfosit) infiltrasyonu görülür. Olgu ağırlaştıkça lamina propriada lenfosit, plazma, mast hücreleri ve eozinofil birikimleri artar. Hafif seyirli ÜK'de sadece mukozal değişiklikler görülürken ağır

infiltrasyonda mikroskopik kesitlerde sayısı azalmış kript değişiklikleri, dallanmış, bozulmuş kriptler ve Paneth hücre metaplazisi görülebilir (Markowitz, 1999).

ÜK'nin altında yatan sebep ne olursa olsun kolonik hasar sonucunda oluşan cevap, çeşitli derecelerde görülen mukozal ülserasyon ve erozyon, kolonik salgı hücrelerinin bozulması, goblet hücrelerinin sayısının azalması, mukoza ve submukozada ödem oluşumu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu olarak belirtilmiştir (Olson ve ark., 1996).

2.1.3. Genetik faktörler

İBH gelişimi ve tespitinde en belirgin risk faktörü belirteci aile öyküsünün bulunmasıdır. Ayrıca birinci derece akrabalarda hastalık insidansı toplumun geneline göre 30-100 kat artmıştır. Hastalıktan etkilenmiş bireylerin birinci derece akrabalarında yaşam boyu İBH gelişme riski %3-9 olarak tahmin edilmektedir (Goldman, 2007).

İBH'nin tesbitinde en önemli belirleyici faktör pozitif aile öyküsüdür (Goldmann ve Ausiello, 2011). Kromozom 1, 3, 5, 6, 12, 14, 16 ve 19 ile İBH arasında bağlantılar saptanmış, bunlar Inflammatory Bowel Disease (IBD) genleri olarak isimlendirilmiştir (Gaya ve ark., 2006). İBH etyopatogenezinde genetik eğilim belirgin bir şekilde etki göstermekle birlikte, hastalığın ortaya çıkışında çok sayıda çevresel faktörün etkili olduğu belirlenmiştir. Genetik faktörlerin neler olduğu, İBH'lı hastaların ailelerinde ve tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Ayrıca aile bireylerindeki yatkınlığın ortak çevre faktörlerinden de kaynaklandığı düşünülmektedir. Hasta kişilerin monozigot ikizlerinin incelenmesi ile aynı ya da farklı çevrenin genetik olarak nasıl etkilediğine dair önemli bilgiler elde edilmiştir. Hastalık riski CH'li olguların 1. derece yakınlarında %5-8, ÜK'li hastaların 1. derece yakınlarında %2-5 olarak belirtilmiştir (Burakoff ve Hande, 2009). Human lökosit antijeninin (HLA), CH ve ÜK'le ilişkili bulunmuştur. DR1/DQw5 ve DRB30301 haplotipleri CH ile ilişkiliyken, HLA-DR2 ülseratif kolitle ilişkilidir. Genetik çalışmalarda İBH ile ilişkili iki şüpheli lokus tanımlanmıştır. Bunlar kromozom 16'da İBH1 ve kromozom 12'de İBH2. İBH1 genel olarak CH ile İBH2 hem ÜK hem de CH ile ilişkilendirilmiştir. Bununla beraber İBH1 ile ilişkili NOD2 geni tanımlanmıştır. NOD2 gen mutasyonları CH'da normal popülasyondan daha fazladır. Dolayısıyla NOD2 mutasyonu olan bireylerde, endojen bağırsak bakterilerine karşı yetersiz bir cevabın oluştuğu ve bunun sonucunda kronik

intestinal inflamasyon geliştiği öne sürölmektedir (Feagan ve Rishmond, 2003; Loftus ve Sandborn, 2002).

2.1.4. Çevresel faktörler

İBH patogeneğinde en az bilinen faktörlerden birisi çevresel faktörlerdir. Bu faktörlerin önemi, geçen yarım asır içinde gelişmemiş ölkelerde ilerleyen endüstrileşme ile hastalığın artışıındaki paralellik ve gelişmiş ölkelerde CH'nin sıklığıındaki dikkati çeken artışııyla desteklenmiştir. Vücudun en çok antijenle karşılaşan bölümlerinden birisi gastrointestinal kanaldır. İnsanda sağlıklı şartlarda bile proksimal ince barsaklardan kolona doğru giderek artan bir şekilde büyük oranda bakteri barındırmaktadır. Antijenli gıdalar, gıdalardaki katkı maddeleri, dışarıdan alınan bakteriler ve flora bakterileri mukozal immün cevabı başlatabilir. İBH'nin patogeneğinde mukozal düzeydeki flora bakterileri ve bunlara yönelik immün cevap arasındaki dengenin önemli bir etken olduğu düşünölmektedir (Xavier ve Podolsky, 2007).

Çevresel faktörler İBH'de genetik olarak yatkın bireylerde hem hastalığın ortaya ıkışıında hemde hastalığın sürecini hızlandıran etkenler olarak değerlendirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarla sosyo-ekonomik düzeyi yüksek bireylerde, endüstrileşmiş ölkelerde, aynı ölkenin büyük şehirlerinde, stres altında bulunan kişilerde görölme oranının arttığı belirtilmiştir (Ulshen, 1996). Asyalı göçmenlerde İBH'nin aynı ortamda yaşayan halkla aynı oranda görölmesi ve batılılaşan Asyalı bölgelerde insidansın artması, çevresel faktörlerin hastalığın seyrindeki durumunun açık belirtileridir (Probert ve ark., 1992).

şimdiye kadar özel olarak diyetik bir toksin veya antijen tespit edilmemiş olmakla birlikte diyetteki rafine şeker, süt, hayvansal protein, Omega 6/Omega 3 oranı artışıının CH ve ÜK riskinin artışı ile ilişkilendirilmiştir. Bunlarla birlikte çocuklarda anne sütü ile beslenmenin CH riskini azaltırken, apendektominin de kişiyi ÜK'den koruyabileceği bildirilmiştir (Griffiths ve Buller, 2000; Krishnan ve Joshua, 2002).

Sigara, margarin, appendektomi, doğum kontrol hapları, rafine şeker bu hastalıkların potogeneğinde temel olan faktörlerdir. Sigara içilmesi olası olarak CH'nin gelişiminde en önemli çevresel risk faktörüdür ve sigara içen kişilerde hastalık daha kötü bir seyir sergilemektedir. Bunların aksine sigara ÜK için koruyucu bir faktör olarak

belirlenmiş olup, sigara içmeyenler veya bırakanlarda görülme olasılığı artmaktadır (Sutherland ve ark., 1990; Krishnan ve Joshua, 2002).

Çeşitli diyetik faktörlerin İBH'nin ortaya çıkışını kolaylaştırıcı etkenler olarak düşünülmekle beraber aradaki pozitif ilişki tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Yağ asidi miktarının yüksek olduğu besinlerin tüketimi ve *fastfood* tipi beslenmenin İBH riskini arttırdığı yönünde bulgular her geçen gün artmaktadır (Ökten, 2001).

Diyet içerisinde bulunan karbonhidrat, nişasta ve rafine sebze kullanımı, aşırı yağ alımı, meyve ve sebze lifli gıda alımı, fast food tipi beslenme, kahve, alkol, tahıl, hububat ve anne sütünün etiyojideki rolüne ait yayınlar çelişkilidir. Ayrıca sosyoekonomik düzeyi yüksek ve hijyen algısı yüksek olan kişilerde ÜK insidansının arttığı görülmüştür. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı, ÜK'yi ağırlaştırmakta ve tekrarlamasına neden olmaktadır. ÜK'nin ilkbahar ve sonbaharda, CH'nin ise kış ve sonbaharda daha çok ortaya çıktığı bilinmektedir. Bunlarla birlikte hastaların psikolojik durumu ve stres, hastalığı alevlendirmektedir (Tezel, 2009).

2.1.5. Endoskopik bulgular

İBH'den ÜK kolonoskopisinde tespit edilen mukozal değişiklikler arasında normal vasküler görünümün kaybı, mukozal granülarite, frajilite, mukus eksüstasyonu ve fokal ülserasyonlar sayılabilir. Hastalık anorektal bölgeden başlayıp, kesintisiz ve simetrik olarak proksimale doğru ilerler. İnflamasyonlu bölge belirgin bir şekilde sonlanarak normal mukozaya geçiş olur. CH'da ise ağızdan anüse kadar herhangi bir bölgede lezyonlar görülebilir. Lezyonlar atlamalı olup arada sağlam bölgeler bırakır. Endoskopik bulgular CH'de heterojen ve asimetriktir. Hastalıkta fistül ağzları ve darlıklar izlenebilir (William ve ark., 2009).

2.1.6. İBH'da histolojik bulgular

Gastrointestinal kanaldan alınan mukozal biyopsiler infeksiyöz ve enfeksiyon dışı olarak gelişen iskemik, ilaca bağlı ve radyasyon koliti gibi kolitlerin ayırımı için faydalıdır. Non-kazeifiye granülomların görülmesi CH'yı olasılığını bildirebilir. Bu durum ÜK'de görülmez, ancak non-kazeifiye granülomlar çok az rastlanır. CH'nin

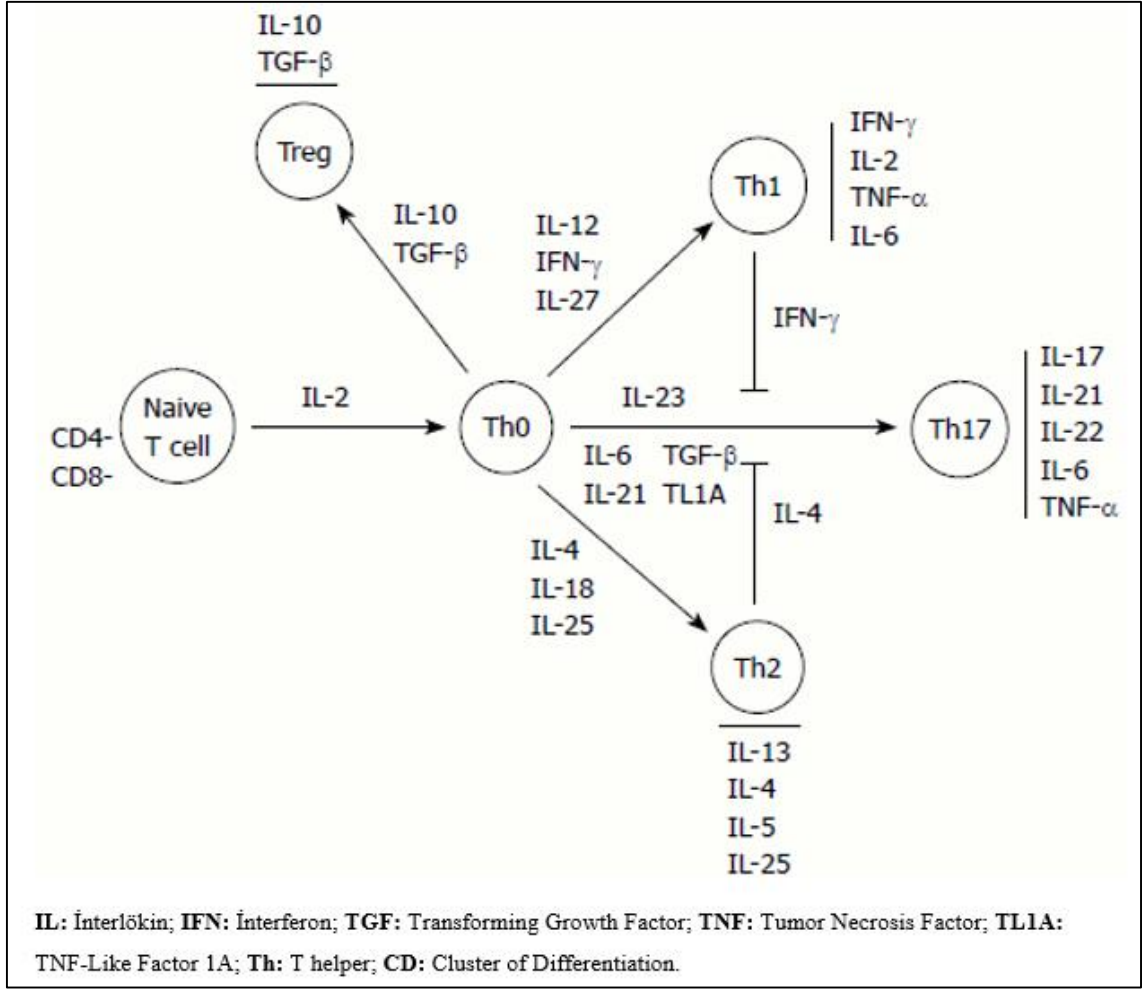
histolojik bulguları genel olarak; aktif kolit, kriptit, lamina propria hafif şiddette nötrofil ve lökosit infiltrasyonu, kriptlerde paralellik, bozulmamış yüzey epiteli olarak belirlenmiştir. ÜK'de ise diffüz aktif kolit, kript absesi, kriptit, lamina propria diffüz mikst tip inflamatuvar hücrelerden nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu, kript distorsiyonu, bazal lenfoplazmositoz, epitelde müsin azalması, psödo villöz yüzey görülebilir (William ve ark., 2009).

2.1.7. Klinik özellikleri

CH'da belirtiler hastalığın tutulduğu yere bağlı olarak ortaya çıkar. İleoçekal hastalıkta karın ağrısı, ishal ve ateş belirgindir. Kolonik tutulumda, kanlı ishal, kilo kaybı ve ateş daha sık ortaya çıkar. ÜK'de hastalığın başlangıcında bağırsak mobilitesinde artış ve kanlı diyare, ani dışkılama isteği, kramp tarzı karın ağrısı ve ateş görülebilir. Süreç değişken olduğu için alevlenme ve remisyonlarla seyredebilir. Rektal kanama görülebilir. Dışkılama sayısı 1-10 arasında değişkenlik gösterir. Orta veya şiddetli belirtileri olan kişilerde gece dışkılaması, kramp şeklinde karın ağrısı, bulantı, kanlı dışkılama görülebilir (William ve ark., 2009).

2.1.8. Mukozal bariyer ve mukozal immün cevap

Bağırsak epitelinin iltihabi olayı başlatmadaki rolü, bir taraftan antijen sunan hücreler olarak majör histokompatibilite kompleksi aracılığıyla T hücrelerine antijeni sunmak, diğer taraftan da antijenler aracılığıyla uyarılan sitokin, kemokin ve diğer proinflamatuvar maddelerin meydana getirdiği inflamasyonu dalga dalga yaymaktır. Müsin yapısındaki değişiklikler de bu olaya katkıda bulunur (Gonzalez, 2004). Her iki hastalıkta da CD4+ T hücreleri mukozada, bunların sekrete ettikleri sitokinler ise hem mukozada hem de periferik kanda artmıştır. CD4+ T hücreleri özgül immün yanıtın kritik yönlerini düzenlerler. CD4+ T hücreleri fonksiyonları ve özgül sitokinleri işleme yeteneklerine göre Th1 veya Th2 olarak sınıflandırılmıştır. Th1 hücreleri hücre aracılı immün cevabı düzenler ve hem IL-2, IL-12, INF- γ salgılar hemde INF- γ ile Th2'nin gelişmesini baskılar. Th2 hücreleri salgısal cevaplara aracılık ederler ve IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 salgırlar. IL-4, IL-10 ve IL-13 ile Th1 cevaplarını inhibe eder (Elson, 2000). T hücre diferansiyasyonu ve interlökin yolları Şekil 1'de gösterilmiştir.

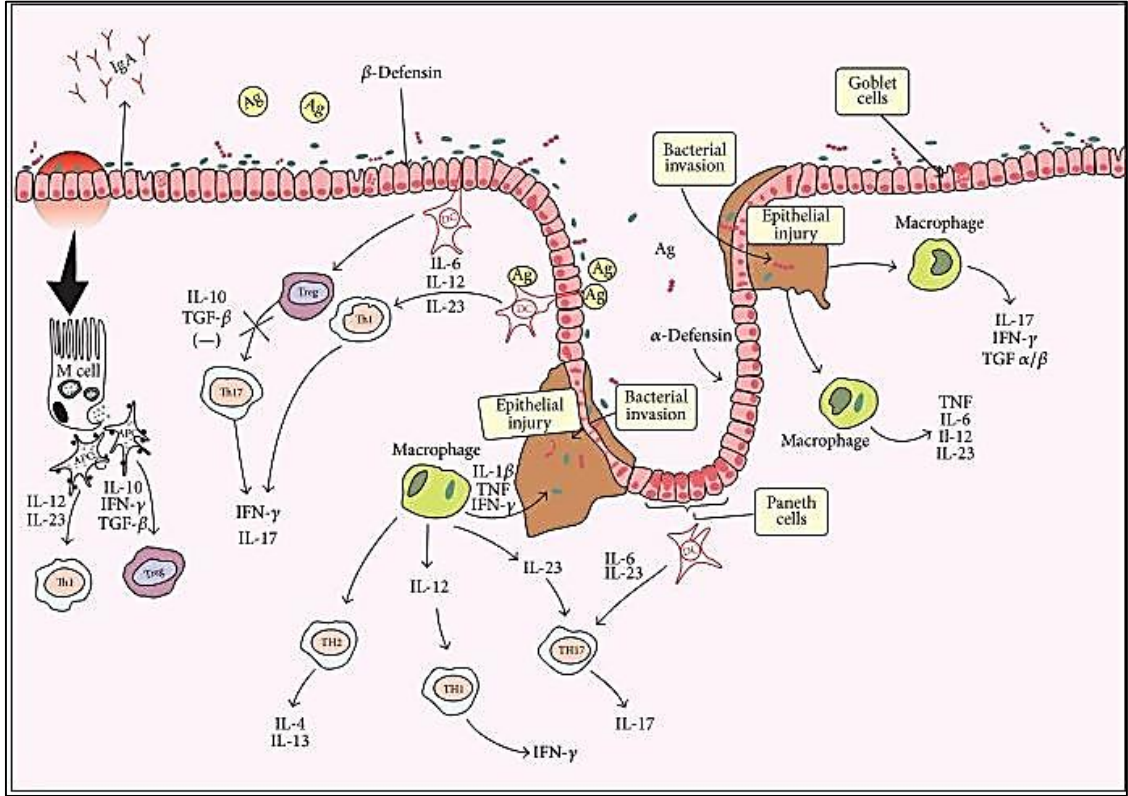


Şekil 1. T hücre diferansiyasyonu ve interlökin yolları (Kahya, 2013)

İBH'ye genetik olarak eğilimi olan hastalar, diyet ve yaşam biçimi gibi mukoza bariyerini bozarak bağışıklık tepkilerini indükleyebilecek çeşitli çevresel faktörlere maruz kalmaktadırlar. Epitel tabakasının bütünlüğü bağırsak lümen bakterilerinin bağışıklık sistemi ile iletişim kurmasını sağlar (Hisamatsu ve ark., 2013). Mukozal yüzeydeki ilk fiziki bariyer mukoza tabakasıdır. Goblet hücreleri tarafından salgılanan jel oluşturucu müsinlerin polimerizasyonu ile üretilen iç ve dış katmanlardan oluşur (Geremia ve ark., 2014). İç tabaka sterildir ve dışta müsin glikanındaki besin maddelerini tüketen kommensal bakteriler bulunur (Geremia ve ark., 2014).

Bağırsak epiteli bir sonraki engeldir ve bakteri istilasına karşı ikinci savunma hattı olarak düşünülür. Enterositler, goblet ve Paneth hücreleri olarak adlandırılan özel epitel hücrelerinden oluşur (Geremia ve ark., 2014). Bağırsak epitel hücreleri (IEC) mukozal bariyerde anahtar rol oynamaktadır, çünkü antijenlerin akışı hem patojenler hem de

kommensal mikroorganizmalar tarafından işgal edilmeleri engellenir (Hisamatsu ve ark., 2013). Beslenme öncesi antijenlere ve kommensal mikrobiyota karşı toleransın sürdürülmesinde önemli rol oynarlar ve hem doğuştan hem de adaptif bağışıklık cevaplarını harekete geçirirler (Rodriguez-Feo JA ve ark., 2015).



Şekil 2. İntestinal epitel bariyeri ve inflamatuvar bağırsak hastalığında bağışıklık sistemi (Silva ve ark., 2016). Ag: antijen; APC: antijen sunan hücreler; IL: interlökin; IFN- γ : interferon gamma; IgA: immüoglobülin A; Mcell: mikrofold cell; TGF- β : dönüştürücü büyüme faktörü beta; TGF- α : transforme edici büyüme faktörü-alfa; Th: T yardımcı hücre; Treg: düzenleyici T hücreler; TNF: tümör nekroz faktörü.

Şekil 2’de gösterildiği gibi mukozal bariyeri korumak için IEC’ler sıkı kavşaklar oluştururlar: müsinler ve defensinler üretirler (α -defensinler, Paneth hücreleri tarafından üretilir ve β -defensinler çoğu IEC’ler tarafından üretilir). IEC’ler ayrıca patojene duyarlı doğuştan bağışıklık reseptörleri olan *Toll-like* reseptörlerini (TLR) ifade eder. IEC’ler daha sonra bağışıklık hücrelerini toplamak için kemokinler ve sitokinler üretir (Hisamatsu ve ark., 2013). Bu nedenle, TLR sinyal yolları, epitel bariyerini bozulmadan tutmaya yardımcı olmanın yanı sıra IEC’ler tarafından interlökin-12 (IL-12) ve IL-6 gibi

proenflamatuar sitokin üretir (Hisamatsu ve ark., 2013; Bamias and Cominelli, 2007). Bozuk bir epitel bariyeri, CH'de ve ÜK'de gözlenen artmış bağırsak geçirgenliğine yol açar (Salim ve Söderholm, 2011).

Doğal bağışıklıkta görevli hücre tiplerinden bir tanesi de antijen üreten dendritik hücrelerdir (DC). Doğrudan yerel immün regülasyon ile ilişkilidirler. Hem CH hem de ÜK'de, DC aktivitesi düşüktür, ancak güçlü mikrobiyal reseptörleri ifade eder. Bu, IL-6 ve IL-12 gibi bazı proinflamatuar sitokinlerin aşırı ekspresyonuna neden olur (Hart ve ark., 2005).

Fibroblast popülasyonunun büyümesi ve artması bağırsak fibrozisinin oluşumundaki ana etkidir (Rieder ve Fiocchi, 2008). İBH'de, izole fibroblastlar, İBH dışı normal mukoza ile karşılaştırıldığında daha hızlı bir çoğalma hızı gösterir (McKaig ve ark., 2002). Bununla birlikte aynı süreçte IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuar sitokinlerin üretimini de uyarırlar (Rieder ve Fiocchi, 2008; Theiss ve ark., 2005).

Sağlıklı mukozada inflamatuvar cevap oluşumunda efektör ve regülatör T hücre alt toplulukları önemli görev üstlenir. Efektör T hücreleri intestinal inflamasyona sebep olma yeteneğine sahiptir ve regülatör T hücreleri inflamasyonu kontrol edebilir veya önleyebilir. Regülatör T hücrelerinin *in vivo* immün baskılayıcı aktivitesi IL-10 ve Tümör Büyüme Faktörü β (TGF- β) üretimini gerektirir ve T hücre aktivasyonunun negatif bir düzenleyicisi olan sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4) aracılığıyla uyarılmaya bağlıdır. Patojenlerle uğraşan aktif T hücrelerindeki apoptozun hızlanması immün cevabın sonlanmasına neden olur (Ardizzone ve Bianchi Porro, 2002).

2.1.9. Kolon kanseri

İBH'li hastalar incelendiğinde ÜK'li bireylerde daha belirgin olmak üzere kolon kanseri görülme riski artmıştır. Bununla birlikte ÜK'nin uzun süre devam etmesi, yaygın tutulumlu pankolit varlığı, birinci derece akrabalarda kolorektal kanserli bireylerin bulunması, primer sklerozan kolanjit varlığı ve hastalığın uzun sürmesi risk artışında önemli etkenler olarak belirtilmektedir. Genel olarak bakıldığında kanser oluşma riski, hastalığın devamlılığı 8-10 yıl olanlarda %2 bulunurken bu oran, 20 yılı geçenlerde dört katlık bir artış gösterirken 30 yılı bulanlarda %18-20 olarak tespit edilmiştir (Majerus ve ark., 2002).

2.2. Beslenme

2.2.1. Yüksek glukozlu beslenme

Şeker toplumsal olarak beslenmede ve dolayısıyla yaşamımızda geniş bir yer tutar. Şekerin kullanımı gelişmiş ülkelerde sanayileşme ve nüfusun artışıyla son 200 yılda giderek artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığının tahminlerine göre şeker ve türevlerinin yıllık tüketimi kişi başına 70 kg olarak bulunmuştur (Healy, 2013).

Vücuda alınan karbonhidratlar genel olarak iki grupta incelenebilir. Birinci grup basit şekerlerdir. Bunlar sakaroz (çay şekeri), fruktoz (meyve şekeri, karamela, lokum) ve laktoz (süt şekeri) olarak vücuda alınır. Vücuda alındıktan 15-20 dk. içerisinde kana karışarak kanın glukoz miktarında belirgin yükselme ve akabinde düşmeye yol açabilir. Ayrıca ikinci grupta incelenen ve kan şekeri üzerine etkisi daha yavaş olan kompleks karbonhidratlar ise vücuda tahıllar, kuru baklagiller veya sebze tüketimi ile alınmaktadır. Her iki gruptaki karbonhidratlar vücuda alındıktan sonra tüm bu besin öğeleri glukozla dönüşerek vücutta kullanılmaktadır. Ancak kompleks karbonhidratlarla beslenme, basit karbonhidratlara göre daha uygun bir enerji kaynağı olduğu belirtilmektedir (Ersoy, 2011).

Yüksek glukoz alımı sonucunda, kronik hiperglisemi, mikrovasküler ve makrovasküler hastalıklar, hücrel immünitede belirgin bozukluklar ve bunun sonucunda koroner arter hastalıkları, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi hastalıklara sebep olduğu belirtilmiştir. Tüm bu bozuklukların nedeni sadece yüksek glukoz alımı veya tek başına plazma glukoz ya da insülin düzeyinin artması olmayıp her ikisine bağlı olarak oluşmaktadır. Bu durumda hem plazma glukoz hemde insülin düzeyinin birlikte dikkate alındığı glisemik indeks seviyesi önem kazanmıştır. Glisemik indeks ise çeşitli besinlerin kanın glukoz düzeylerini artırma oranını ve miktarını gösteren bir değer olarak kabul edilmektedir. Buna göre, karbonhidratlı yiyecekler tüketildikten sonra vücuttaki kan glukoz düzeyi önce yükselmekte daha sonra düşüş göstermektedir. Bu durum ise glisemik cevap olarak adlandırılmaktadır. Özellikle karbonhidrat içeriğine bağlı olarak oluşan glisemik yanıt, diğer standart yiyeceklerin karşılaştırılmasını sağlamaktadır. Buna göre vücudumuza alınan besinler glisemik indeks açısından düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırılmaktadır. Bu indeksin belirlenmesinde glukoz standart alınmaktadır (Ersoy, 2011).

Mlekusch ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, glukoz bakımından zengin bir beslenme, serbest miktarda besin alımı ile karşılaştırılmış ve bunun sonucunda yüksek glukozlu beslenmenin yaşam uzunluğunu %10 oranında azalttığı saptanmıştır (Mlekusch ve ark., 1996).

2.2.2. Yüksek fruktozlu beslenme

Doğada meyve ve sebze gibi gıdalarda doğal olarak bulunan şekerler ayrıca hazır gıdaların lezzetini arttırmak ve tatlandırmak için sukroz ve Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu (YFMS) gibi formlarıyla gıdalara eklenmektedir (Cozma ve Sievenpiper, 2013). Altı karbonlu bir monosakkarit olan fruktoz, renksiz olup, kristal halde katıdır ve suda kolayca çözünür (Nelson ve Cox, 2005). Ayrıca sukroz ve fruktoz doğal halde meyvelerde ve balda da bulunur (Tappy ve Le, 2010).

Fruktoz ve glukoz yapısal olarak aynı kapalı kimyasal formüle sahiptir. Açık yapısı incelendiğinde glukozun birinci karbonunda aldehid grubu yerine ikinci karbonunda keton grubu bulundurur. Sakkaroz veya sükroz bir disakkarit olup, birer monosakkarit olan glukoz ve fruktozun birleşmesi ile oluşan bir karbonhidrattır (Forshee ve ark., 2007).

Fruktoz sadece meyve ve sebzelerden elde edilirken, günümüzde şekerin tarımsal olarak üretilmesi ve ticari olarak kullanılmaya başlanmasıyla fruktozun eldesinde sukroz ve YFMS kullanılmaktadır. Fruktozun günlük tüketiminin 54,7 g ve günlük enerji ihtiyacının %10,2 si olduğu tahmin edilmektedir (Malik ve ark., 2010).

Günümüzde yüksek fruktozlu mısır şurubunun hem üretimi hemde tüketimi artmıştır. Fruktoz özellikle besinlerin lezzetini artırdığı ve aynı zamanda doyma hissini geciktirdiğinden dolayı aşırı gıda tüketimine sebep olmakta ve beraberinde sağlık risklerini de doğurmaktadır (Angelopoulos ve ark., 2009). Özellikle günümüzde tatlandırıcı olarak glukoz yerine fruktoz kullanımı artmıştır (Korkmaz, 2008). Bunun sonucunda yüksek miktarda fruktoz tüketimi karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerine glukozdan farklı etkiler oluşturmaktadır (Panchal ve ark., 2011; Patel ve ark., 2011).

Son yıllardaki bulgulara göre, yüksek miktarda fruktoz içeren besin alımı, kalp ve damar sistemini büyük oranda etkilemektedir (Deng ve ark., 2007).

Karaciğerdeki fruktoz ve glukoz metabolizmasında görülen farklılığın temel sebebi insülinin bunlara olan etkisinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Yani fruktozun aşırı miktarda tüketimi, kanın yağ asiti miktarını yükseltir. Bunun sonucunda insülininden bağımsız olarak yağların depolanmasına ve şişmanlığa yol açabilir. Fruktoz bakımından zengin beslenmenin obezite ve metabolik işlevleri olumsuz yönde etkilemesindeki temel mekanizma bu metabolik süreçleri etkileyerek oluşmaktadır (Havel, 2005).

Bitkilerdeki karbonhidratlar, glukoz, fruktoz, sukroz, nişasta ve selüloz şeklinde bulunur. Günümüzde sukroz ucuz ve kolay bir yöntemle yapı taşlarına ayrılabilir. En fazla kullanılan fruktoz kaynağı yüksek fruktozlu mısır şurubudur ve bu hazır gıda üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle başta asitli içecekler olmak üzere, tüm tatlandırılmış içecekler, çikolata ve çikolatalı ürünler, kek, şekerleme ve marmelatlarda kullanılmaktadır. Ayrıca fruktoz bal ve meyve sularında glukoz ve sakarozla beraber bulunmaktadır (Le ve Tappy, 2006). Mısırdan elde edilen fruktozun maliyetinin düşük olması, pek çok ürünle kolayca karışabilmesi, güçlü bir tatlandırıcı olması ve doyma hissini geciktirmesi gibi nedenlerle gıda sektöründe kullanımı ve tercihi artmıştır (Deng ve ark., 2007).

Yapılan çalışmalarda, beslenme tarzlarının değişmesiyle obezitenin de arttığı gözlemlenmiştir. Son birkaç yılda, toplam enerji alınımındaki artış ile birlikte, Amerikan tarzı beslenmede kullanılan besinlerde tatlandırıcı oranının artmasına doğru bir yönelim meydana gelmiştir. Aynı zamanda günlük öğünlerde kullanılan bazı besinlerde yüksek mısır şurubu ile tatlandırılmıştır. Sonuçta fruktoz oranı yüksek gıda maddelerinin artışıyla birlikte fruktoz tüketimi de artmıştır (Putnam ve Allshouse, 1999).

Yüksek fruktoz diyetinin (%28 in üzerinde) kilo alımı üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada on haftalık fruktoz alımının ardından enerji alınımı, vücut ağırlığı, yağ kütlesi ve kan basıncında artışlara sebep olduğu gösterilmiştir (Astrup ve ark., 2002). Fruktoz, glukozdan farklı olarak, pankreasın β hücrelerinden insülin salınımını uyarmaz. Bunun nedeni pankreas hücrelerinden insülin salgılanması glukozla uyarılırken fruktozla uyarılamamasıdır. Çünkü glukozla uyarılma için pankreasın β hücrelerinde insülin salgılanmasında gerekli olan GLUT-2 taşıyıcı proteinler bulunurken fruktozun hücre içine alınmasını sağlayan GLUT-5 proteinler bulunmamaktadır. Bu durumda besinlerle

vücuda alınan fruktozun insülin salgısını uyarıcı bir etkisi bulunmamaktadır (Sato ve ark., 1996).

Karaciğer hücrelerine yüksek miktarda fruktoz gelmesiyle gliserol, triasilgliserol üretimi ve depolanması yanında enerji metabolizmasının bozulduğu bildirilmiştir (Dekker ve ark., 2010). Glukozdan kaynaklı trigliserid sentezlenmesinin düzenlenmesi enzimatik olarak sıkı bir şekilde kontrol edilirken fruktoz için böyle bir mekanizma yoktur. Bu nedenle alınan fruktoz miktarı arttıkça üretilen asetil Co-A miktarı da kontrolsüz olarak artmaktadır. Sonuçta sitrat ve trigliserit miktarı da kontrolsüz artmaktadır. Böylece insülin tarafından düzenlenen glikojen ve trigliserid sentezi, yüksek fruktoz sebebiyle bozulmaktadır (Faeh ve ark., 2005).

Yüksek fruktoz alımının plazma yağ asiti miktarında arttırıcı bir etki yapabileceği belirtilmektedir (Stanhope ve Havel, 2008). Bunun sonucunda trigliserid moleküllerinin karaciğerde birikerek basit karaciğer yağlanması (Ackerman ve ark., 2005) yanında ayrıca fruktoz, karaciğerde çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) üretimini arttırarak beraberinde kan trigliserid düzeyini yükselterek insülin direnci oluşturabilmektedir (Cordain ve ark., 2003). İnsülin direnci sonucunda karaciğerde glukoz üretimi baskılanamaz. Bunun sonucunda insülin duyarlılığında azalma olduğu ve plazma glukoz düzeylerinin yükseldiği de bildirilmiştir (Balakumar ve ark., 2016).

Son birkaç yüzyılda basit karbonhidratların tüketimi artmıştır ve metabolik rahatsızlıklarda fruktoz ve sükrozun rolünün büyük olduğu gösterilmiştir. Endüstriyel ülkelerde fruktoz tüketimi ile obezite, diyabet ve NAYKH (Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı) oranları benzer şekilde artmıştır. Hatta bazı çalışmalarda aralarında direkt bir ilişki olduğunu savunmuştur. Meşrubatlardaki yüksek fruktozlu mısır şurubunun özellikle metabolik sendrom komplikasyonları ve artmış karaciğer enzimleriyle bağlantılı olduğu belirtilmiştir. Glukozdan farklı olarak fruktoz, yağ asidi sentezini direkt olarak uyarmakta ve ağırlık artışına katkıda bulunmaktadır. Aynı şekilde fruktoz, insülin veya leptin salgısını uyarmayarak gıda alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesi için gerekli olan tokluk sinyallerini atlar (McCarthy ve Rinella, 2012).

Son veriler Amerika'daki çocukların günlük olarak 172 Kkal, yetişkinlerin ise 175 Kkal'lik tatlandırılmış içecek tükettiğini göstermektedir. Bu içeceklerin tüketimi ile yüksek miktarda hızlı bir şekilde alınan şeker ve beraberinde yüksek enerji alımı

sonucunda obezite, diyabet, metabolik sendrom, yağlı karaciğer ve kalp hastalıklarına yakalanma riskini artmıştır (Zelber-Sagi ve ark., 2011).

Fruktoz miktarı yüksek olan şeker ve şekerli gıdaların tüketimi, beslenme faktörü ile uyarılan sağlık problemleri ile doğrudan ilişkilidir (Kolderup ve Svihus, 2015). Vos ve ark. (Vos ve ark., 2008) Fruktoz tüketiminin son yıllarda arttığını ve tüketimin en fazla 12-18 yaş arası bireylerde olduğunu bildirmiştir. Yüksek fruktoz içeren diyetle beslenmenin, glukoz intoleransı ve insülin direnci, tip 2 diyabet, obezite, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklara yol açtığı gösterilmiştir (Ross ve ark., 2009).

Nişasta bazlı şekerler, sukroz ve sıvı bir tatlandırıcı olan mısır şurubu hazır gıdaların lezzetini arttırmak için kullanılmaktadır (Cozma ve Sievenpiper, 2013). Sukroz ilk defa 1960'ın sonlarında gıda endüstrisine girmiştir (Parker ve ark., 2010). Özellikle endüstriyel gelişimle birlikte son 30 yılda kullanımını giderek artmıştır (İşgüzar ve Akbulut, 2016).

En tatlı şeker olan fruktozun güçlü tatlandırıcı etkisine rağmen hem doyma, tokluk ve besin alımını sonlandırma isteği uyandıran insülin hormonunun salınımını aynı oranda etkilemez hemde açlık hormonu olan gherlini baskılamaz. Dolayısıyla doyum hissini meydana gelmesi gecikir. Sonuçta daha fazla besin alımına neden olabilir (Woods, 2008; Stanhope, 2009; Dekker, 2010). Ayrıca fruktoz, sukroza göre daha fazla bağımlılık yaratmaktadır. Glukoz ve sukroz doğrudan vücutta metabolize olabilirken fazla miktarlarda alınan fruktoz karaciğerde trigliseritlere ve yağ asitlerine dönüştürülerek kaslarda ve karaciğerde depo edilmekte ve kanda ürik asit artışına sebep olmaktadır (Stanhope ve ark., 2009).

Yapılan bazı hayvan çalışmalarında, yüksek fruktozlu diyetin toplam enerji alımında artışa, insülin direnci, kilo artışı ve dislipidemiye neden olduğu bulunmuştur (Elliott ve ark., 2002). İnsan çalışmalarının sonucunda fruktozun, toplam enerji alımı ve kiloda artış, iç organlarda yağlanma, dislipidemi, insülin direnci, hipertansiyon gibi rahatsızlıklarla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Stanhope ve ark., 2009). Aşırı fruktoz tüketiminin bazı bireylerde karın ağrısı, şişkinlik ve ishal gibi durumlara neden olabileceği belirtilmiştir (Beyer ve ark., 2005). Ayrıca yüksek fruktoz alımının bazı kanser türlerinin ortaya çıkmasına sebep olduğu bildirilmiştir (İşgüzar ve Akbulut, 2016). Yapılan bir çalışmada şekerli içeceklerin haftalık olarak ikiden fazla ve günlük hayatta

düzenli olarak tüketimi, tüketmeyenlere göre pankreas kanseri ihtimalini arttırmıştır (İşgüzar ve Akbulut, 2016). Diyetteki fruktozun farelerde agresif pankreatik kanser gelişimini teşvik ettiği bulunmuştur (Hsieh ve ark., 2017).

Dünya genelinde obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom hastalıklarının görülme sıklığındaki artış endişe vericidir. Sağlık sorunlarındaki dikkat çeken bu artış, şekerli ve kalorisi yüksek yiyecek ve içeceklerin tüketiminin artmasıyla ilişkilendirilmektedir. Özellikle içeceklerde kullanılan yüksek fruktoz bu artışın temel sebebi olabileceği düşünülmektedir (Figlewicz ve ark., 2009). Yüksek miktarlarda fruktoz tüketiminin metabolizmada olumsuz etkilerinin yanında obezite ve şeker hastalığı ve bunlarla ilişkili insülin direnci, karaciğer yağlanması, hipertrigliseridemi, hiperürisemi gibi sağlık sorunlarına yanında kalp ve damar sistemini büyük oranda etkilediği bildirilmiştir (Gaby, 2005; Deng ve ark., 2007).

Fruktoz her ne kadar doğada sebze ve meyvelerde bulunsa da çağımızda beslenmedeki fruktozun büyük bölümü sukroz ve YFMS'de bulunan fruktozdan alınmaktadır. Özellikle batı toplumlarında fruktoz tüketiminde görülen artışın sebebi olarak, YFMS'nin kullanımının artması gösterilmektedir (Le ve ark., 2012).

Aşırı şeker tüketiminin başta kilo artışı ve buna bağlı olarak gelişen sağlık sorunlarına yol açtığı için azaltılması gerektiği konusunda birçok araştırmacı fikir birliği içindedir. Fakat halen şekerin hangi formunun daha tehlikeli olduğu ve tüketimine sınır konulması gerekliliği tartışma konusudur. Fruktoz oranı sukroza göre %5 fazla olan YFMS'nin sukroza daha zararlı olduğunu öne süren görüşler daha fazladır (Light ve ark., 2009). Buna karşılık adı geçen karbonhidratların metabolik farklılıklarının ve sağlığa etkisinin benzer olduğunu ve sağlık problemlerindeki artışın tek sorumlusunun YFMS olarak gösterilmesinin doğru olmadığını savunan görüşler de mevcuttur (Monsivais ve ark., 2007).

2.2.3. Fruktoz ve glukoz metabolizması

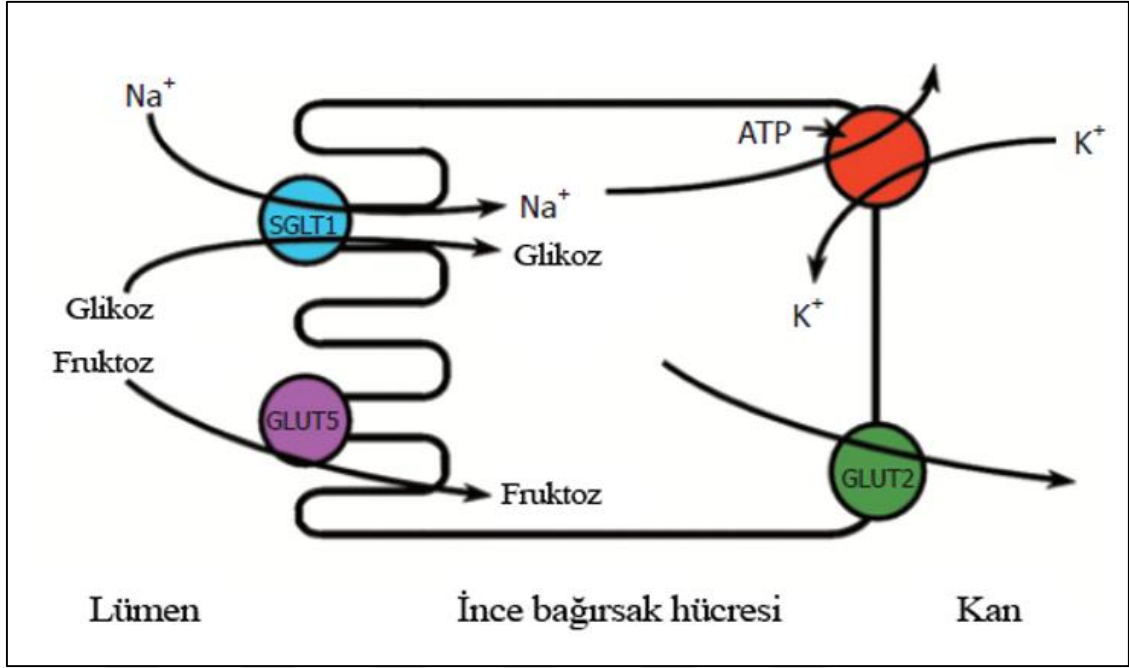
Monosakkaritler yapılarının küçük olması sebebiyle ince bağırsağın hücre zarlarından kolayca emilirken (Southgate, 1995), yapıları büyük olan disakkaritler ise emilmeden önce monosakkaritlere parçalanır. Bağırsak epitelinin fırçamsı kenarındaki enzimler bu olayı gerçekleştirir. Örneğin sukroz incebağırsakta bulunan sukraz enzimiyle

parçalanarak yapısal olarak daha küçük olan fruktoz ve glukozla dönüştürülür. Böylece bunlar kolay bir şekilde incebağırsaktan emilebilir hale gelirler (White, 2004).

İnce bağırsak hücre zarından glukoz aktif taşıma fruktoz ise kolaylaştırılmış difüzyonla geçer. Glukoz, SGLT1 olarak ifade edilen özel bir taşıma sistemiyle (sodium glucose cotransporter1) emilir (Semenza ve ark., 1984). Şekil 3’de gösterildiği gibi SGLT1, glukozun membrandan geçmesi için ATP gerektiren aktif bir taşıma sistemidir. Buna ek olarak SGLT1, sodyum bağımlıdır ve ortamda sodyum olmadığında taşıyıcıya bağlanamaz (Groff ve Gropper, 1998).

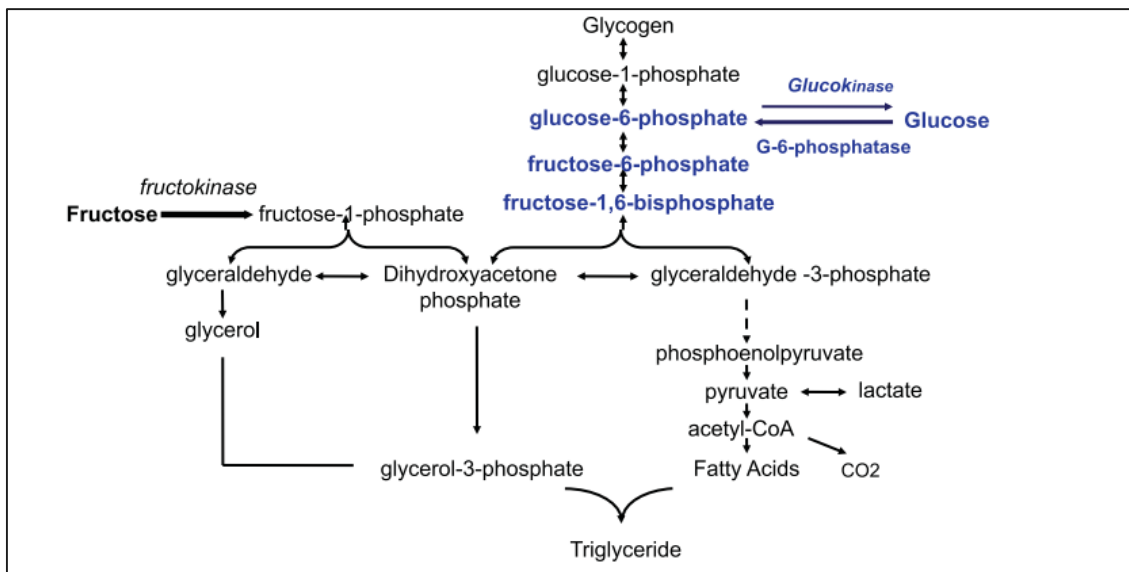
Fruktoz ve glukozun taşıma sistemleri birbirinden bağımsızdır. Ancak fruktoz taşınımının tek başına olduğu duruma göre glukozla beraber bulunduğu bir karışımda daha verimli bir oranda emildiği gösterilmiştir (Riby ve Fujisawa, 1993). Inukai ve ark. 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada, fruktozun GLUT5 taşıma sistemiyle taşındığını belirtmişlerdir (Inukai ve ark., 1995). GLUT5 (glukoz transporter) ince bağırsak epitel hücrelerinin apikal kısmında bulunur. Glukoz taşınımından farklı olarak bu taşıma sistemi enerji gerektirmez ve sodyum bağımlı değildir.

Bağırsak hücrelerinin içine girdikten sonra hem glukoz hemde fruktoz, bazolateral kısımda bulunan GLUT2 taşıma sistemiyle kan damarlarının içine difüze olmak için bağ dokuya geçer (Tappy ve Le, 2010). Kan damarı lümeninde fruktozun bir kısmı laktata çevrilerek portal dolaşıma salınır, bir kısmı da triozfosfatlar ile glukozla dönüştürülür. Kana geçen fruktoz, portal ven aracılığıyla hızla karaciğere ulaşır (Mayes, 1993).



Şekil 3. Glukoz ve fruktozun ince bağırsak hücre zarlarından taşınması (Turasan, 2014).

Fruktozun sindirilmesi, emilimi ve metabolizması glukozdan farklıdır. Fruktoz, GLUT5 ile bağırsaklardan emilmekte ve ardından GLUT2 ile kan damarlarına difüzyon ile geçmektedir. Glukozdan farklı olarak bağırsaklardaki fruktozun emilimi ATP harcanmasına gerek duymaz ve sodyum absorpsiyonuna bağlı olmaksızın gerçekleşir. Bu durum karaciğerin aşırı fruktoz alımı ile sonuçlanmaktadır (Rizkalla, 2010).



Şekil 4. Karaciğer hücrelerinde fruktoz ve glukoz metabolizması (Rizkalla, 2010).

Şekil 4’de görüldüğü gibi birkaç aşamadan sonra glukozdan, fruktoz 1,6-bi-fosfat sentelenir. Meydana gelen olaylar ATP ve sitrat ile inhibe edilen hız sınırlayıcı enzim olan fosfofruktokinaz tarafından düzenlenen bir reaksiyondur. Tamamen glukozun piruvata dönüşümü insülin tarafından düzenlenir. Öte yandan, fruktoz, kitlesel olarak karaciğer tarafından alınır ve insülin kontrolünden bağımsız olarak ve ATP veya sitrat ile geribildirim olmaksızın hızla trioz-fosfata dönüştürülür. Fruktozun büyük bir kısmı glukoz veya glikojene dönüştürülerek depolanır. Bir kısmı da laktata dönüştürülür. Küçük bir kısmı ise yağ asitlerine dönüştürülürki bu da hipertrigliseridemi ve yağlı karaciğer gelişiminde önemli bir rol oynayabilir (Rizkalla, 2010).

2.2.4. Sukroz

Sukroz veya sakkaroz sofrta şekerı veya çay şekerı olarak bilinen doğal bir disakkarittir. $C_{12}H_{22}O_{11}$ moleküler formülüyle gösterilen ve eşit oranda fruktoz ve glukozun birleşmesinden oluşur. Renksiz ve kokusuz olup kristal ve toz halinde elde edilir (Huberlant, 2003). Bileşenleri olan iki monosakkaritteki anomerik karbonlar glukozidik bağ oluşturur. Bu nedenle sukroz indirgeyici bir şeker değildir (Nelson ve Cox, 2005).

2.2.5. Yüksek yağlı beslenme

Plazma lipid metabolizması genellikle lipoprotein kavramı üzerine kurulmaktadır. Lipoproteinler lipidlerin plazmada taşınmasına aracılık eden yapılardır. Plazma lipidlerinin dört ana formu trigliserid, kolesterol, kolesterol ester ve fosfolipidlerdir. Bu lipid kompleksleri plazma proteinlerine bağlı olarak taşınırlar (Ginsberg ve ark., 2005).

Trigliseridler, gliserol ve üç yağ asidinin esterleşmesi sonucunda meydana gelen bir lipittir. Temel olarak hayvansal ve bitkisel lipitlerin ana bileşenidir. Doğal trigliseridlerde yağ asitlerinde 3-22 karbon bulunabilirken en yaygını 16-18 karbon atomu içerenlerdir (Ganong, 2005).

Özellikle doymuş yağlı bir Batı diyetini tüketmek, sağlıklı bir kişide endotoksemi başlatmak için yeterli bir sebeptir. Sağlıklı bir durumda dahi bu diyetin bağırsakta artan

bir geçirgenliğe ve mikrobiyotik değişikliklere neden olabileceği ve bunun da sistemik düşük seviyeli bir inflamasyon sonucu doğurduğunu düşündürmektedir (Pendyala ve ark., 2012).

Doymuş yağca yüksek olan diyetlerin hayvan modellerinde dekstran sodyum sülfat tarafından indüklenmiş koliti kötüleştirdiği gösterilmiştir (Teixeira ve ark., 2011; Montrose ve ark., 2011).

Reif ve ark. özellikle kolesterol ve hayvansal yağlar bakımından yüksek yağlı bir diyetin İBH insidansını artırabileceğini göstermiştir (Reif ve ark., 1997). Ananthakrishnan ve ark. (Ananthakrishnan ve ark., 2014) artmış trans yağ asitlerinin tüketiminin ÜK gelişme riski üzerindeki etkisini doğrulamıştır. Ayrıca çoklu doymamış bir omega-6 yağ asidi olan linoleik asit tüketiminin ÜK gelişme riski üzerindeki etkisi de gösterilmiştir. Bu yağ asidi araşidonik asidin (AA) bir öncülü olup metabolitleri pro-inflamatuar özellikler gösterir (Tjonneland ve ark., 2009). AA tüketimi de ÜK riskini artırabilirken, tekli doymamış yağ asidi olan oleik asit tüketiminin artışı önleyici bir faktör olduğu belirtilmiştir (de Silva ve ark., 2014). John ve ark. (John ve ark., 2010) 7 günlük bir süreci kapsayan ve 25639 katılımcıyı içeren bir çalışmaya dayanarak, ÜK insidansında doymamış omega-3 yağ asidi tüketiminin koruyucu bir etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Bu gözlemler diğer yazarların yayınlarında da doğrulanmıştır. (Ananthakrishnan ve ark., 2014). Ayrıca Sakamoto ve ark. (Sakamoto ve ark., 2005) Japonya'da yapılan çalışmalardan yola çıkarak, yağ ve doymamış yağ asitlerinin toplam tüketiminin İBH gelişiminde olumsuz bir etki gösterdiklerini belirtmiştir.

Aşırı yağlı diyetlerle beslenme ve obezite hem birçok kan parametresini olumsuz etkilediği hemde total lipid, total kolesterol, trigliserid düzeylerini de artırdığı bildirilmiştir (Ismail ve ark., 1999; Joo ve ark., 2010). Ayrıca vücut yağ oranı ve kan lipid düzeylerindeki artışlara bağlı olarak insülin direnci ve kan glukozundaki artışlar da sık görülen olumsuz değişikliklerden bazılarıdır (Yun ve ark., 2004; Wang ve ark., 2006). Bununla birlikte fizyolojik olarak aktif olan vücut yağ dokusu oranındaki artış bu dokulardan salınan leptin, adiponektin, vaspin miktarında artışa yol açarken beraberinde bu dokularda üretilen bazı proinflamatuvar sitokinlerinde artışına sebep olduğu belirtilmiştir (Kim ve ark., 2005; Stanley ve ark., 2005; Li ve ark., 2008).

Yağ dokusu, birçok fizyolojik süreci harekete geçiren aktif bir endokrin organdır. Yağ dokusu insülin direncinde kilit bir rol oynar (Lyon ve ark., 2003; Vettor ve ark., 2005) ve adipokinler olarak bilinen çeşitli proteinler, hormonlar ve sitokinleri üreterek sistemik inflamasyona katkıda bulunur (Balistreri ve ark., 2010; Lago ve ark., 2009). Bunların birçoğu, enerji dengesi ve immun yanıtta da önemli rol oynamaktadır. (Juge-Aubry ve ark., 2005). IL-6, CRP ve leptin gibi proinflamatuvar sitokinler akut yaralanma veya inflamasyon olmadığı durumlarda bile yağ dokusundan salınır. Ayrıca üretimi yağ dokusu kütlesi ile doğru orantılı olarak artar (Trayhurn ve Wood, 2004; Bastard ve ark., 2002; Park ve ark., 2005; Valle ve ark., 2005). Bu sitokinlerin bu şekilde değişkenliği, periferik insülin direnci, inflamasyon, vasküler hastalık, obezite ve sık görülen bağışıklık sistemi bozulması gibi bir takım patofizyolojik süreçlerin oluşmasına katkıda bulunur (Vettor ve ark., 2005; Ronti ve ark., 2006).

2016 yılında yayınlanan bir çalışmada (Gulhane ve ark., 2016) uzun süreli yüksek yağlı diyetler (YYD), farelerde düşük dereceli kronik bağırsak iltihabına neden olurken, doymuş yağdan yüksek diyetler, iltihaplı bağırsak hastalıklarının gelişimi için bir risk faktörüdür. YYD kaynaklı endoplazmik retikulumun (ER) oksidatif stresinin bağırsakda salgı yapan goblet hücrelerinde oluştuğunu ve koruyucu mukus bariyeri oluşturan proteinlerin sentez/sekresyonunu azaltarak iltihap sinyalini tetiklediğini varsaymışlardır. Bağırsak hücrelerinde esterleşmemiş uzun zincirli doymuş yağ asitleri oksidatif ER stresini doğrudan arttırarak proteinin yanlış katlanmasına yol açar. Uzun süren bir YYD, goblet hücre farklılaşmasında bir azalma ile birlikte uzamış mukozal bariyer bütünlüğünün yanı sıra bağlanma proteininde tıkanıklık, claudin-1'de bir kayıp ve serum endotoksin düzeylerinde artışa sebep olarak bağırsaktaki inflamatuvar sitokin miktarını yükseltmiştir. Kolitli Winnie farelerinde, YYD beslemesi ER stresini arttırıp, mukozal bariyeri zayıflatarak ve kolit şiddetini arttırmıştır. Aynı çalışmanın sonucunda, YYD ile beslemenin, goblet hücre işlev bozukluğuna, mukoza bariyeri işlevinde bozulmaya ve iltihaba yol açtığını ve ER stres kaynaklı kolit eğilimli farelerde patolojinin gelişmesini arttırdığını göstermişlerdir. Mekanik olarak, goblet hücrelerinde oksidatif ve ER stresinin başlatılmasında esterleşmemiş uzun zincirli doymuş yağ asidinin doğrudan rolü olup, böylece mukus bariyerini zayıflattığı belirlenmiştir (Gulhane ve ark., 2016).

Epidemiyolojik ve klinik araştırmalar, yüksek yağlı diyetlerin, genç yetişkinlerde 2.5 kat artmış kolit ile ilişkili olduğunu (Gentschew ve ark., 2012) ayrıca retrospektif bir

çalışmada yeni tanı konmuş Crohn hastalarının %68'inin obez olduğu sonucuna varmışlardır (Nic Suibhne ve ark., 2013).

2.2.6. Beslenme alışkanlığının değişimi

Yenilen yemek miktarının artmasının temel sebepleri arasında ev dışında yemek yeme, daha büyük yemek porsiyonları ve açık büfe tarzı yemek yeme gibi durumlar vardır. Dışarda yemek yeme sırasındaki enerji alımı evdeki yemeye göre genellikle daha fazladır. 1977-1978 yılları arasında dışarda yemek yemenin toplam enerji alımını %14 arttırdığı bildirilmiştir. Bu oran 1994-1996 yılları arasında %32'ye kadar çıkmıştır. Ayrıca sodyumdan zengin atıştırmalık gıdaların tüketim ve miktarını, hamburger, gazlı içecekler, kızartılmış patates ve dışarda yenilen yemekler 1977-1998 yılları arasında incelenmiş ve giderek artış gösterdiği saptanmıştır (Yasutake ve ark., 2014).

Açık büfe tarzı yemek yenen restoranların sayısının artması ve bunların bireylere çok fazla çeşitte yemek sunulabilmesi nedeniyle enerji alımı da artışa geçmiştir. Yemek çeşitliliğinin artmasının sonucunda oluşan lezzet artışında yaklaşık %25 oranında gıda alımını arttırdığı bulunmuştur. Gıda alımı dışarda yemek yeme sıklığının azaltılmasıyla düşürülebilir. Ayrıca evde yemek yenildiğinde bireylerin kendi alışkanlıkları ve enerji ihtiyaçları doğrultusunda porsiyon ölçüleri de ayarlanabilir (Yasutake ve ark., 2014).

Çok hızlı yemek yiyen bireyler daha fazla miktarda yemek tüketmektedir. Her lokmayı 20-30 kez çiğneme yaparak daha yavaş yemek yiyen bireylere göre daha az bir doyum hissine sahiptirler. Daha hızlı yemek yiyen kişilerde ayrıca yüksek VKİ ortalamasına sahiptirler. Çiğneme oranlarındaki artışın aşırı yemeyi önlediği ve genel sağlığı iyileştirdiği bildirilmiştir (Yasutake ve ark., 2014).

Merkezi sinir sistemince salınan nöropeptitler ile gastrointestinal kanal ve adipoz dokudan kaynaklı peptitlerle ayarlanan besin alınımı ve buna bağlı olarak vücut ağırlığının kontrolü karmaşık bir olaydır (Stanley ve ark., 2005). Bireyin normal olan beslenme alışkanlığının değişmesi hem bu kontrol mekanizmalarının etkinliğini değiştirebildiği gibi hemde bu merkez ve dokulardan salınan mediatörlerin genetik veya mutasyonel değişimleri de besin alınımının miktarını ve sıklığını değiştirmektedir (Stanley ve ark., 2005). Yüksek yağlı diyetler, fast food tarzı beslenme, psikolojik

problemler, sedanter yaşam, alkol, eğitim düzeyi, cinsiyet ve genetik gibi faktörler bütün yaş gruplarını etkileyerek bu hastalıkların gelişimine sebep olmaktadır (AGA, 2002; Schröder ve ark., 2007). Bunlardan hiperlipidemi obeziteye bağlı olarak sıklıkla görülebildiği gibi normal bireylerde de karşılaşılan bir durumdur. Hiperlipidemi bütün organ ve sistemleri etkileyerek birçok olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Kardiyovasküler sistem hastalıkları, şeker hastalığı, gastrointestinal bozukluklar, yağlı karaciğer ve kanser gibi birçok hastalık kan lipidlerindeki anormallikle ilişkilendirilmiştir (AGA, 2002).

2.2.7. Aralıklı beslenme (IF: Intermittent Fasting, aralıklı oruç)

Yiyecek ve içecekten gönüllü olarak uzak durma periyotları (IF: Intermittent Fasting, aralıklı oruç), eski çağlardan beri uygulanmaktadır. Etnoloji ve dini kitaplar olağanüstü bir çeşitlilikte oruç ve uygulamalarından bahsetmektedir (Brongers, 1997). IF rejimine ilgi, birçok popüler basın yayınları ve diyet önerileri tarafından kanıtlanmaktadır. Örneğin, 2013'te Mosley ve Spencer, haftanın geri kalan kısmını normalde yiyorken haftada iki gün ağır enerji alımını kısıtlamanın faydalarını ortaya koyan "The Fast Diet" başlıklı bir kitap en çok satılan kitaplar arasında yer aldı (Mosley ve Spencer, 2013). Düzinelerce kitap ve internet çeşitli açlık diyet kalıplarını ve oruç tutma sistemini geliştirir ve sunar. Bununla birlikte, insanlarda aralıklı oruçların sağlık yararları için bilimsel kanıtlar, çoğunlukla dini oruç (özellikle Ramazan) üzerine yapılan gözlemsel verilere dayanan ya da mütevazı örneklem boyutlarına sahip deneysel çalışmalardan elde edilen hayvan çalışmalarından çıkarılır (Patterson ve ark., 2015).

İnsanlarda açlık, tipik olarak 12 saat ila üç hafta arasında değişen süreler için yiyecek veya kalori içeceklerin hiç alınmaması veya en az miktarda alınmasıyla elde edilir. Birçok dini grupta oruç tutma ibadetler ve dönemleri vardır. Ramazan ayı boyunca şafak sökmeden önce başlayıp akşama kadar Müslümanlar ve geleneksel olarak haftanın veya yılın belirli zamanlarında Hıristiyanlar, Yahudiler, Budistler ve Hindular oruçludurlar. Birçok klinikte hastalar doktorları tarafından kilo kontrolü, hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için 1 hafta veya daha uzun süren ve günde 200 kcal'den daha düşük kalori alımını içeren açlık periyotlarında izlenmektedir. Oruç, günlük kalori alımının kronik olarak %20-40 oranında azaldığı kalori kısıtlamasından (CR) farklıdır ve oruçta yemek frekansı korunur (Longo ve Mattson, 2014).

Çoğu memelide, karaciğer, glikojen formunda saklanan glukozun ana rezervuarı olarak görev yapar. İnsanlarda, fiziksel aktivite seviyelerine bağlı olarak, 12 ila 24 saatlik açlık genellikle serum glukozunda %20 veya daha fazla azalma ve hepatik glikojen tükenmesine sebep olur ve metabolik moda geçiş yapar. Ayrıca karaciğer dışı glukoz, yağ kaynaklı keton cisimleri ve serbest yağ asitleri enerji kaynakları olarak kullanılır.

Alt ökaryotlarda kronik açlık kısmen metabolik ve stres direnç yollarını yeniden programlayarak ömrünü uzatır. Kemirgenlerde, aralıklı veya periyodik oruç, diyabet, kanserler, kalp hastalığı ve nörodejenerasyona karşı korurken, insanlarda obezite, hipertansiyon, astım ve romatoid artrit azaltılmasına yardımcı olur. Böylece, oruç tutma, yaşlanmayı geciktirme ve kronik diyet müdahalelerinin neden olduğu yan etkileri en aza indirgeyerek hastalıkları önleme ve tedavi etme potansiyeline sahiptir (Longo ve Mattson, 2014).

Mayalarda glukoz, asetik asit ve etanol, açlık sırasında aynı zamanda yağın parçalanması sırasında üretilen gliserol hariç, yaşlanmayı hızlandırır. Bu nedenle, gliserol, yaşlanan besin sinyali yollarını aktive etmeyen ancak hücreler tarafından katabolize edilebilen bir karbon kaynağı olarak işlev görür (Wei ve ark., 2009).

Beslenme sıklığının artması ile hızlanan ve insanlarda enerji kısıtlamasının yavaşlamasıyla ilişkilendirilen başlıca faktörler arasında şunlar bulunur:

- 1) proteinlere, DNA'ya ve lipidlere oksidatif hasar;
- 2) iltihaplanma;
- 3) disfonksiyonel proteinlerin ve organellerin birikimi;
- 4) yüksek glukoz, insülin ve IGF-1,

IGF-1 yaşlanmayla azalır ve şiddetli eksikliği bazı patolojilerle ilişkilendirilebilir (Bishop ve diğerleri, 2010; Fontana ve Klein, 2007).

Alternatif bir gün oruç tutma diyetinde tabii tutulan astım hastalarında oksidatif hasar ve iltihaplanma ile klinik semptomların serum belirteçleri 2-4 haftalık bir süre zarfında azalttığı belirtilmiştir (Johnson ve ark., 2007).

Benzer şekilde, 2 gün / hafta oruç tutan bir meme kanseri riski altındaki kadınlarda, oksidatif stres ve inflamasyonu azaltırken (Harvie ve ark., 2011) yaşlı

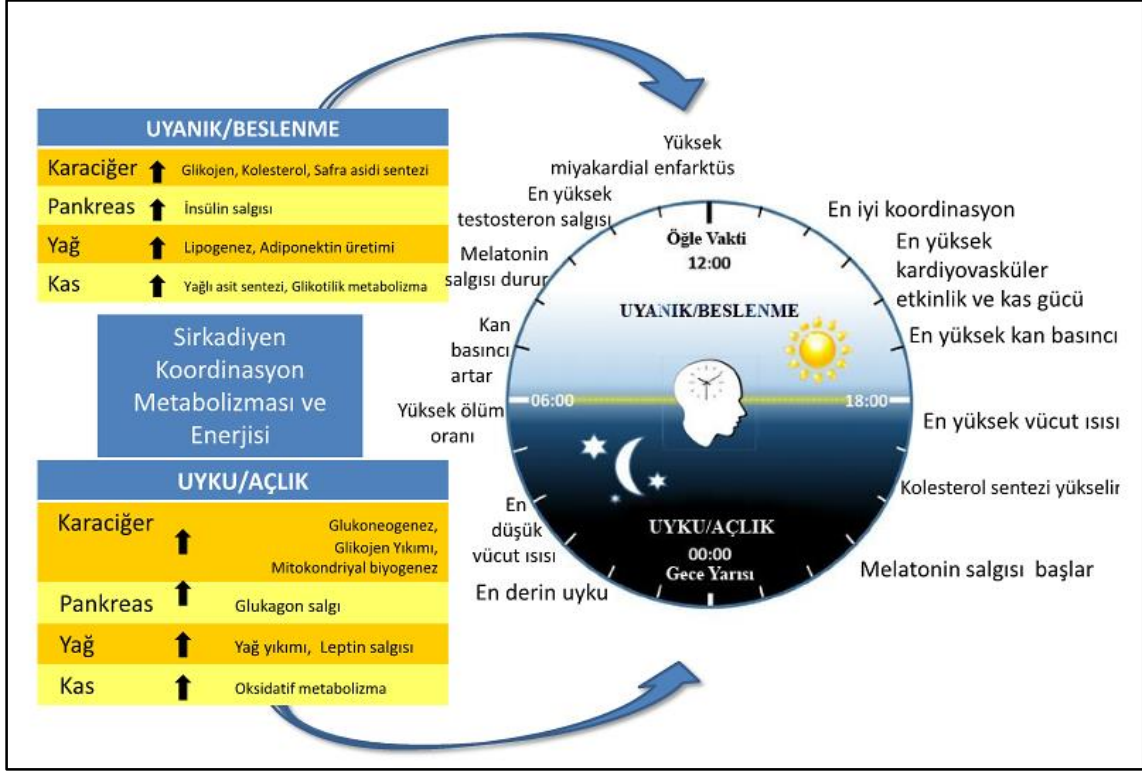
erkeklerde vücut ağırlığı ve vücut yağlarında azalma ve ruh hali düzeyini iyileştirdiği tespit edilmiştir (Teng ve ark., 2011).

IF, kişilerin aşırı tükettiği yeniden beslenme periyodu düşünüldüğünde, toplam kalori alımında minimum bir azalma ile başarılabilir. Böylece, açlık döngüsü, kronik düşük besin yükü olmaksızın ve kilo kaybı veya çok düşük VKİ'ler ile ilişkili potansiyel olarak olumsuz etkiler olmaksızın, kalori kısıtlamasının yararlı etkilerini ve muhtemelen daha güçlü etkileri elde etmek için çok daha uygun bir strateji sağlar. Aslında, daha sonraki yaşamda orta derecede fazla kilolu (VKİ 25-30) olan kişiler normal kilolu kişilere kıyasla genel mortalite riskini azaltabilir (Flegal ve ark., 2013). Bu sonuçlar düşük kilolu kontrol grubunda varolan veya gelişmekte olan birçok patolojinin varlığı ile etkilense de, genç bireylerde kilo verme veya yaşlanmayı geciktirmek için uygulanan oruç tutma veya açlık, yaşlı bireylerde uygulanırken dikkat etme gerekliliğinin altını çizmektedirler. Çünkü yaşlılık döneminde aşırı diyet müdahaleleri yaşla ilişkili hastalıklardan korunmaya devam edebilir, ancak bazı enfeksiyöz hastalıklara, yaralara ve diğer harabiyetlere cevap verme ve bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilir (Kristan, 2008).

2015 yılında yayınlanan bir makalede, sağlıklı bireyler tarafından Ramazan ayı boyunca uygulandığı gibi uygulanan aralıklı açlığın metabolizma üzerine olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir. Ramazan oruç ayı boyunca herhangi bir diyet kısıtlaması koymaksızın vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi düşerken, plazma adiponektin düzeyindeki düşüş kadar (hem açlık kan şekeri hem de insülinde azalma) insülin duyarlılığında bir iyileşme gözlenmiştir (Gnanou ve ark., 2015).

İnsanda sirkadiyen ritim, yeme, uyku, hormonlar, fizyolojik süreçleri düzenler, metabolizmayı ve enerjiyi koordine eder. Gece yemeğini azaltacak veya ortadan kaldıracak ve gece boyunca açlık aralıklarını uzatan yeme düzeninin, insan sağlığında sürekli iyileşmeler sağlayabileceğini desteklemektedir (Şekil 5). Bunlar insanlarda test edilmemesine rağmen, hayvan araştırmalarından gelen destek çarpıcıdır ve insanların zamanaşımıyla sınırlandırılmış beslenme çalışmalarından elde edilen veriler fikir vericidir. Uzun süreli gece açlık, nüfus düzeyinde basit, uygulanabilir ve potansiyel olarak etkili hastalık önleme stratejisi olabilir. Bu genel bakış, aralıklı oruç rejimlerinin, haftanın belirli saatleri veya haftanın bazı günlerinde yemek yemeyen veya çok az yiyen aralıkları tolere edebilen insanlar için kilo vermek ve metabolik sağlığı iyileştirmek için umut verici bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir. Etkili olduğu kanıtlanırsa, bu

yeme rejimleri, halk sağlığı açısından birden fazla fayda sağlayarak, nüfus düzeyinde sağlığın iyileştirilmesine umut verici farmakolojik olmayan yaklaşımlar sunabilir (Patterson ve ark., 2015).



Şekil 5. İnsanda sirkadiyen ritim (Patterson ve ark., 2015).

2.2.8. Obezite

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), fazla kilo ve obeziteyi, "Vücutta sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı yağ birikmesi" olarak tanımlamaktadır (WHO, 2011). Besinlerle alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan obezite, kronik bir hastalık olup vücut yağ kitlesinin yağsız kitleye oranla artmasıdır (Altunkaynak, 2006). Yağ dokusu yetişkin erkeklerde vücut ağırlığının ortalama %15-20'sini, yetişkin kadınların ise %25-30'unu oluşturmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2010). Belirtilen yağ dokusu oranları erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla %25 ve %35'in üzerine çıkması halinde obezite söz konusudur (Ersoy ve Çakır, 2007). Günümüzde obezitenin belirlenmesi için çok çeşitli ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında WHO'nun kullandığı, doğru sonuçlar vermesinin yanında pratik ve yaygın

olarak kullanılabilen “Vücut Kitle İndeksi” ölçüm tekniğidir. Bu yöntemde obezite boy uzunluğunu ve vücut kütleini esas alınarak sınıflandırılır.

Vücut kitle indeksi (VKİ=BMI): $VKİ = \text{Ağırlık (kg)}/\text{boy}^2(\text{m}^2)$ formülüyle hesaplanır. Genel olarak hesaplanan VKİ’ nin $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ’nin üzerindeki sonuçları obezite olarak değerlendirilmektedir (Seidell ve ark., 1987).

Tablo 1. VKİ (BMI) değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflandırması (Ersoy ve Çakır, 2007).

Yetişkinler İçin	Vücut Kitle İndeksi
Zayıf	< 18,5
Normal	18,5–24,9
Kilolu	25,0–29,9
Obez Sınıf I	30,0–34,9
Obez Sınıf II	35,0–39,9
Obez Sınıf III	(aşırı)> 40
Çocuklar İçin (2 yaş üzeri)	Vücut Kitle İndeksi
Boy için normal kilo	10–85 persentil
Kilolu için risk	85–95 persentil
Kilolu	> 95 persentil

Obezite gelişen bireylerde yağ dokusunun endokrin üretkenliği anlamlı olarak değişir. Genel olarak obez kişilerin adipoz dokusu daha fazla miktarda proinflamatuvar ve insülin direncini uyarıcı TNF- α , yağ asidi bağlayan protein 4, rezistin, İnterlökin-6 gibi faktörler üretirken, daha az miktarda adiponektin gibi antiinflamatuvar ve insülin duyarlaştıran faktörleri üretirler (Wells, 2009).

Obezite, hiperlipidemi, şeker hastalığı, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar evrensel olarak gittikçe artan, yaşam kalitesini düşüren ve yüksek oranda ölüme yol açan hastalıklardır (Gerenli ve ark., 2008; Xiong ve ark., 2010).

2.3. İnflamasyon ve Kan Parametreleri

2.3.1. Sitokinler

Sitokinler salındıkları hücre tipine göre ise Th1 ve Th2 olarak da sınıflandırılmaktadır. Th1 grubunda İnterferon (IFN)- γ , IL-2, TNF- α ve TNF- β , Th2 grubunda ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 ve IL-13 bulunmaktadır (Ng ve ark., 2003).

Sitokinlerden leptin ve adiponektin insülin duyarlılığını artırırken rezistin, TNF- α ve IL-6 ise insülin rezistansı veya bunun neticesinde oluşan düzensizlikleri arttırıcı etkilere sahiptir (Sonsuz ve Baysal, 2011).

Dolaşımda bulunan TNF- α 'yı en çok salgılayan kaynak yağ dokusudur ve etkisini hedef doku hücrelerinde bulunan reseptörleri aracılığıyla gösterir. TNF- α vücut ağırlığının düzenlenmesinde leptine benzer bir etkiye sahiptir ve insülin sinyal mekanizmalarını etkileyerek çeşitli dokularda insülin direncine sebep olur. VKİ ve yağ doku miktarının artışı ile TNF- α mRNA ekspresyonu artış gösterirken ağırlık kaybı ve yağ dokunun azalması durumlarında ise TNF- α üretiminin azaldığı gösterilmiştir. TNF- α tarafından lipoliz uyarılarak, adiponektin ve insülin salınımını azaltılırken IL-6, leptin ve PAI-1 üretimini arttırır. Karaciğer yağlanmasının ilerleyerek hastalıklara dönüşmesinde TNF- α 'nın ikincil etkeni oluşturduğu düşünülmektedir. IL-6'nın adipoz dokudaki üretimi ve dolaşımdaki miktarı insülin direnci, obezite ve bozulmuş glukoz toleransı ile pozitif ilişki gösterirken, ağırlık kaybıyla negatif ilişki gösterir. IL-6 karaciğerde hepatik trigliserol miktarını arttırarak hipertrigliseridemiye sebep olur. IL-6 plazma yağ asidini arttırarak ve yağ oksidasyonu ile yağ dokusu lipaz enzimi faaliyetinin azalmasına neden olarak enerji depolanmasını düşürür. Hem glikojen sentez enzimini baskılayarak hemde glikojen fosforilaz aktivitesini arttırarak karaciğerdeki glukoz üretiminde artışa neden olur. Ayrıca adiponektin salgılanmasını da düşürür (Cesur ve Gökçimen, 2012). IL-8'in rolü ise inflamasyonlu dokulardaki nötrofil onarımını düzenlemektir. (Braunersreuther ve ark., 2012). PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör-1) karaciğer ve yağ dokusunda üretilip visseral yağ hücre miktarı ile artışı paralellik gösterir. PAI-1 düzeyleri şişmanlama ve insülin direnci olduğu durumlarda arttığı ayrıca metabolik sendrom bulgularıyla pozitif ilişkili olduğu belirtilmiştir (Cesur ve Gökçimen, 2012). TNF- α düzeyi obez kişilerde zayıf bireylere göre yüksek olduğu ve insülin direnci ile ilişkili

gösterilmiştir. Ayrıca serum IL-6 seviyesi NAYKH'ya sahip bireylerde de yüksek olduğu bulunmuştur (Braunersreuther ve ark., 2012).

Günümüzde ÜK ve CH 'nin bağırsak mukozasında inflamasyonla ilgili sitokinlerden kaynaklandığı veya karışık inflamatuvar sızıntılar tarafından oluşturulduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (Rovedatti ve ark., 2009) ve TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuvar faktörlerin düzeylerinin hastaların iltihaplı kolonik dokularında yükseldiği belirtilmiştir (Mudter ve Neurath, 2007).

2.3.2.Leptin

Yağ dokudan kaynaklı bir sinyal faktörü olarak tanımlanan leptin üzerine araştırmalar artmıştır. Bu araştırmalarda, leptinin sentez süreci, leptin reseptörleri ve etkileri çalışılmıştır. Sonuçta leptinin açlık, iştah, enerji harcanmasının düzenlenmesi, besinlerin dağılımı ve bazı hormonlar üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Küçük Kurt, 2007; Küçük Kurt ve ark., 2015).

İlk zamanlardaki sadece beyaz yağ dokusundan sentezlendiği düşüncesinin aksine son zamanlarda bu hormon ayrıca kahverengi yağ dokusu, hipotalamus, pituitör bez, mide epitelyumu, çizgili kası gibi birçok dokudan da sentezlendiği gösterilmiştir (Ahima ve Flier, 2000). Leptin düzeyini belirlemede temel olarak vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi kullanılsa da leptin salınımının düzenlenmesinde birçok faktör rol almaktadır. Bunlardan leptin sentezini uyaranlar insülin, glukokortikoidler ve prolaktindir. Leptin sentezini engelleyenler ise tiroid hormonları, büyüme hormonu, NPY (Nöropeptit Tirozin=Nöropeptit Y), yağ asitleri, somatostatin, uzun süre soğuğa maruz kalma sayılabilir (Gualillo ve ark., 1999).

Leptinin sentezini yağ dokusu hücrelerin büyüklüğü, sayısı ve vücut yağ kitlesi daha uzun bir süreçte artırırken beslenme düzeyi ve gün uzunluğu ise orta seviyeli bir sürede artırmaktadır. Saatlerle ifade edilen daha kısa süreli değişimlerden ise, glukoz, esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA) ve keton cisimleri yanında insülin, büyüme hormonu, kateşolaminler, glikokortikoidler gibi çeşitli hormonlardan etkilenmektedir (Chilliard ve ark., 2001).

Serum leptin miktarına etki eden faktörlere ait bazı veriler Tablo 2’de sunulmuştur (Margetic ve ark., 2002).

Tablo 2. Serum leptin düzeylerine etkileyen çeşitli faktörler (Margetic ve ark., 2002).

Leptini Arttıran Faktörler		Leptini Azalatan Faktörler	
Faktör	Model	Faktör	Model
Obezite	İnsanlar, kemiriciler	Androgenler	Yağ dokusu hücreleri
Aşırı beslenme	İnsanlar, kemiriciler	Açlık	İnsanlar
Böbrek fonksiyon bozuklukları	İnsanlar	β 3-Adrenoseptör agonistleri	İnsanlar, kemiriciler, yağ dokusu hücreleri
İnsülin	Yağ dokusu, insanlar, ratlar, Ob/ob fare	Growth hormon	Zucker ratlar, rat, çocuk
Glukoz	Fare	Soğuk maruziyeti	İnsanlar, ratlar, insan yağ dokusu
Glukokortikoidler	Yağ dokusu, ratlar, insanlar	Ekzersiz- uzun süreli	İnsanlar, ratlar
TNF- α	Yağ dokusu, insanlar	Somatostatin	İnsanlar, ratlar
Östrojen	Yağ dokusu, insanlar, ratlar, domuz	Siklik AMP	Yağ dokusu hücreleri
Endotoksin	Hamster	Thiazolidinedions	Yağ dokusu hücreleri
Interleukin-1	İnsanlar, hamster	Sigara İçmek	İnsanlar
Alkol	İnsanlar	IGF-1	Ratlar
		Serbest yağ asitleri	Yağ dokusu hücreleri

Dolaşımdaki leptin düzeyinin vücudun enerji depoları ve dengesini yansıtırken, plazma leptin düzeyi ile de adipoz doku kütlesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Maffei ve ark., 1995). Besin miktarındaki kısıtlama dolaşımdaki leptini baskılamak için insülin uygulaması ya da yeniden besleme normal seviyelere tekrar döndürülebilmektedir (Frederich ve ark., 1995; Maffei ve ark., 1995). Sentral ve periferik olarak ekzojen leptin verilmesi spontan ve açlığa bağlı hiperfajiyayı azaltırken (Ahima ve ark., 1996), kronik periferik olarak verilmesi ayrıca besin alımını azaltarak yağ kitlesinde ve vücut ağırlığında kayıplar ile sonuçlanmaktadır (Halaas ve ark., 1995).

Leptin miktarının az ya da yok olması vücut ağırlığını önemli oranda etkiler. Bir ob geninin mutasyonuna bağlı olarak gelişen leptin yokluğu ob gen mutasyonlu farelerde nöroendokrin ve immun bozukluklarla beraber hiperfaji ve obesiteye de yol açmıştır. Bu sorunlar leptin uygulaması ile normalleştirilmiştir (Halaas ve ark., 1995). Aynı şekilde leptin yokluğu yetişkin ve çocukların hipogonadizm (Montague ve ark., 1997; Strobel ve ark., 1998) ve obesitenin şiddetlenmesine sebep olduğu bunun ise rekombinant leptin tedavisi ile düzeltildiği belirtilmiştir (Licinio ve ark., 2004). Bu anlamda vücudun enerji depolarındaki azalmasına karşılık olarak verdiği yanıt dolaşımdaki leptinin azaltılması olduğu öngörülmektedir. Benzer şekilde leptin reseptör sinyalindeki kusur aynı zamanda vücudun endokrin fonksiyonunu ve ağırlığını değiştirmektedir. İnsanlardaki leptin reseptörlerinde de hasarlı durumlar bildirilmiştir. Leptin eksikliği ile beraber bu bireylerde hipogonadizm ve erken obezite görülürken, leptinin yok olduğu durumlardaki obeziteye göre bu durumun daha az şiddetli olduğu belirtilmiştir (Clement ve ark., 1998).

İnsan ve hayvanlarda obez durumların çoğunda plazma leptin seviyesi yüksek iken, obez insanların az bir kısmında leptin yetersizliği belirlenmiştir (Maffei ve ark., 1995; Considine ve ark., 1996). Buna sebep olarak leptinin etkilerine karşı vücutta oluşturulan bir direnç durumu olduğu akla gelmektedir. Buna bağlı olarak obez insanlara rekombinant leptin verildiği durumlarda, ağırlık değişimi üzerine çok az bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Fogteloo ve ark., 2003).

Leptin yokluğunun kişide vücut ağırlığı, endokrin fonksiyon ve besin alımını üzerine büyük etkilere sahip olduğu belirlenirken yüksek leptin düzeyine sahip obez bireylerde ağırlık kazancını geri döndürmede daha az etkin oldukları görülmüştür. Buna bağlı olarak bu durum leptinin bir açlık hormonu olabileceğini düşündürmektedir (Stanley ve ark., 2005).

Leptin hem insülin duyarlılığı hemde enerji dengesi kontrolünde kilit bir öneme sahiptir. Aşırı yemek yeme, insülin ile glukoz seviyesi, proinflamatuvar sitokinler ve glikokortikoidler leptin üretimini artırır. Soğuk, açlık, β -adrenerjik agonistler ve testosteron ise leptin üretimini azaltır. Leptinin temel fizyolojik fonksiyonu vücudun mevcut enerji depoları hakkında merkezi sinir sistemine uyarı göndererek besin alımının azaltılmasını sağlamaktır. Ayrıca leptin sempatik sistemleri uyararak insülin direncini azaltır (Cesur ve Gökçimen, 2012). Leptin *ob* geninin bir ürünüdür. Leptin eksikliği insülin direnci, glukoz intoleransı ve karaciğer yağlanması gibi sorunlarla paralellik

gösterir (Sonsuz ve Baysal, 2011). Serum leptin düzeyinin NAYKH'lı hastalarda insülin direnci ve oksidatif stres parametreleri ile olan ilişkisini incelemek için yapılan bir çalışmada, leptinin ilerlemiş karaciğer hasarında koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Canbakan ve ark., 2008). Leptin besin alınması ve enerji harcanmasını sinir sistemi ile düzenleyen bir hormondur (Matyskova ve ark., 2010).

Leptin ve ghrelin: Ghrelin temel olarak büyüme hormonunun salgılanmasının artırılması yanında iştahı artırarak obeziteye sebep olur. Yapılan çalışmalarda ghrelin uygulanan hayvanların aşırı besin aldığı bunu sonucunda kilo artışı ve yağlanmanın arttığı bulunmuştur. Bu durumun tersine ghrelin antikoru verilen hayvanlarda ise iştahın ve buna bağlı olarak besin alınımının azaldığı saptanmıştır. Ghrelinin midedeki üretimi ve salgılanması kalori alımıyla düzenlenir. Açlık durumunda ghrelin salgılanması artarken toklukta ise azalır (Inui ve ark., 2004; Lengyel, 2006). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bireyin enerji dengesinin sağlanması üzerine leptin ve ghrelin hormonunun birlikte rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Ghrelinin iştah ve yağ miktarını artırıcı özellikler göstererek leptinin tersine bir fonksiyona sahip olduğu gösterilmiştir (Yiş ve ark., 2005). Vücut üzerine leptin ve ghrelinin etkisi “Ying-Yang” prensibinin etki mekanizmasına benzetilmiştir. Bu anlamda hipotamusun homeostazi dengesi ile grelin/leptin miktarı “feed back” mekanizma ile kontrol edilerek vücut ağırlığı da kontrol altında tutulmaktadır. Leptin ve ghrelin hormonlarının düzeyleri; yaş, açlık, tokluk, glukoz, diyet, obezite, insülin, barsak hormonları, parasempatik aktivite, cinsiyet, gebelik, polikistik over, enerji düzeyi, insülin direnci ve şeker hastalığı, akromegali, GH eksikliği, hipo ve hipertiroidizm ile bazı gastrointestinal tümörler gibi faktörlere bağlı olarak ayarlanmaktadır. İntraserebroventriküler leptin uygulanması arteriyal basıncı artırırken (Nagaya ve ark., 2001), ghrelin uygulamasının ise düşürdüğü gözlenmiştir (Correia ve ark., 2001; Lin ve ark., 2004).

Leptin ve diğer hormonlar: Leptinin çeşitli dokularda lipit birikimini tersine döndürerek S hücre fonksiyonu ve insülin direncini iyileştirerek sonuçta glukoz homeostazisini düzelttiği ileri sürülmüştür (Muzumdar ve ark., 2003). Kamohora ve ark. (Kamohora ve ark., 1997) da glukoz homeostazisindeki düzelmenin kısmen merkezi sinir sisteminden kaynaklandığını bildirmişlerdir. Açlık sırasında vücut ağırlığındaki değişim çok az iken serum leptin miktarı, glukoz ve insülin düzeyindeki azalmaya paralellik gösteren bir şekilde azaldığı gösterilmiştir. Serum glukoz ve insülini kontrol altına

alındığı durumlarda açlık sırasındaki leptin seviyesinde herhangi bir değişiklik olmaması, vücut yağ dokusu kitlesine leptinin direkt etki ettiğini ortaya koymuştur (Morton ve ark., 1999).

Vücutta bulunan yağ düzeyinin sabit tutulmasında leptin temel bir etkiye sahiptir. Kan serumu ve yağ dokusundaki leptin seviyesinin azalması, beyinde enerji açığı bulunduğunu göstermektedir. Leptin ve insülinin karşılıklı etkileşimi ile karaciğer, iskelet kasları ve pankreas β hücrelerinin hücre içi lipid düzeyi düşürülmektedir (Klaus, 2004). Leptin hayvanlarda hem yağların depolanmasının düzenlenmesinde hem de hayvanların iyi beslenemediği durumlara karşı adapte olmalarında etkilidir (Delavaud ve ark., 2002).

Leptinin vücut ağırlığı üzerine etkisi: Leptin salgılanmasını düzenleyen en önemli faktör vücut ağırlığının durumudur (Fruhbeck ve ark., 1998; Comba, 2014). Özellikle, yağ ve VKİ'ne göre yağ dokusunun toplam kütlesi ile serum leptin düzeyleri arasında doğru orantı bir ilişki vardır. Bu duruma bağlı olarak özellikle vücut ağırlığının leptin hormonu tarafından düzenlendiği ileri sürülmüştür. Vücut ağırlığında dengenin leptin aracılığı ile hipotalamus ve perifer doku arasındaki bir dizi etkileşimle sağlandığı bildirilmektedir (Baile ve ark., 2000).

Leptin sırasıyla beyaz yağ dokuda sentezlenir oradan kan dolaşımına katılır ve kanla beyne taşınmaktadır. Metabolizma üzerindeki temel etkisi besin alımında azalma ve enerji tüketiminde artıştır. Hayvanlarda doz miktarına bağlı olarak yapılan leptin uygulamasının iştah, besin alımı ve vücut ağırlığında azalmaya neden olurken yağ depolarındaki kaybın ve enerji metabolizmasının artışına yol açmıştır (Kirel ve Doğruel, 1998). Yağ depolarının azalmasıyla beraber leptin miktarıda azalmakta ve sonuçta iştah ve besin alımını artarken enerji harcanması azalır. Aynı şekilde yağ depolarının artışı leptini arttırarak beraberinde iştahı keser ve besin alımını azalmış olur. Gıdaların alınımındaki azalma ve enerjinin tüketimindeki artış sayesinde vücut ağırlığı düşer. Leptin düşük seviyesi, enerji stoklarının küçüldüğünün göstergesidir. Aynı şekilde enerji harcanmasının azalmasıyla beraber besin tüketimi de artar (Friedman ve Halaas, 1998; Karlsson, 2000).

Leptin miktarında meydana gelen değişikliklerin etkilerinin araştırmak için obez insanlar ve farelerden alınan kanlar incelenmiştir. Leptin seviyesi obez bireylerde yüksek bulunmuştur (Montague ve ark., 1997). Leptinde meydana gelen artışlar, yağ kitlesiyle

orantılı bir seyir izlemektedir. Bu durum leptin rezistansı adlı bir kavramı oluşturmuştur. Yapılan çalışmalarda *db/db* farelerin leptin reseptör geninde meydana gelen mutasyon insanlarda saptanmadığı halde, obez insanların da leptine dirençli olduğu bulunmuştur. Bunlarla birlikte leptinin obezite gelişmesinde rol oynayıp oynamadığı kesin olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmaların çok azında leptin geninde meydana gelen mutasyon sonucu gelişen obezite bulunmuştur (Hekimoğlu, 2006).

Leptin ve insülin hormonları: Leptin yağ dokudan salgılanarak kan ile beyine taşınır ve hipotalamustaki reseptörleri uyararak iştahın azaltılması üzerine etkisini gösterir (Nelson ve Cox, 2005). Adipoz dokudaki leptin üretimi insülin hormonu tarafından düzenlenir ve insülin seviyesinde meydana gelen değişiklikler leptin konsantrasyonunu da etkileyebilir (Havel, 2005). Glukozun kandan hücrelere geçişini sağlayan insülin kanın şeker düzeyini ayarlayan bir hormondur. Vücut enerji dengesinin uzun süreli düzenlenmesinde insülin ve leptin hormonları, merkezi sinir sistemi üzerinde kilit bir öneme sahip olduğu ve bu iki hormonun konsantrasyonlarındaki düşüşün, besin dolayısıyla kalori alımında artışa ve buna paralel olarak da kişide kilo artışı ve obeziteye neden olabileceği düşünülmektedir (Teff ve ark., 2004). Bunun yanı sıra leptinde görülen bir düşüşün insanlarda vücut yağ miktarında bir artışa neden olabileceği belirtilmiştir (Farooqi ve ark., 2001).

Yapılan bir çalışmada aynı miktarda verilen fruktoz ve glukozun Rhesus maymunlarındaki leptin miktarındaki etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada fruktoz alımından sonra leptin seviyesinde herhangi bir değişiklik olmazken, glukoz alımından sonra leptin seviyesinde %50'ye yakın bir artış görülmüştür (Havel, 2005). Teff ve arkadaşlarının gönüllü bireylerle yaptığı bir çalışmada yüksek fruktozlu beslenme sonucunda hem insülin hem leptin seviyelerinde düşüş olduğu belirlenmiştir (Teff ve ark., 2004).

2.3.3. Adiponektin

Birinci derece enerji deposu olan beyaz adipoz doku aynı zamanda enerji homeostazisi içinde çok önemli bir yere sahiptir. Temel olarak beyaz yağ dokusundan üretilen adiponektin, insülin duyarlılığını arttıran bir proteindir. Beyaz adipoz doku fazla besin alımı durumunda enerjiyi trigliseridler şeklinde depolar. Bu dokudaki artış ile obezite sonucu oluşan sağlık problemleri arasında bir ilişki bulunmaktadır. Salgılanan

adipokinlerden bazıları insülin sinyal mekanizmasını, glukoz ve lipid metabolizmasını direkt veya indirekt olarak etkilemektedir (Hekimoğlu, 2007). Dolaşımdaki leptin konsantrasyonu ve insülin duyarlılığı ile adiponektin seviyesi arasında ters bir orantı vardır. Genel olarak leptin miktarı artarken adiponektin seviyesinde bir düşüş olmaktadır (Matsubara ve ark., 2002).

Adiponektin insülin duyarlılığını artırıcı özelliklerinin yanında (Chang ve ark., 2009) antiobezite, antiinflamatuvar ve antidiyabetik etkileri olan bir yağ dokusu proteindir. Bu protein insülin etkisi ile salgılanarak vücudun enerji dengesi, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Adiponektin seviyesi plazma HDL-kolesterol ve glukoz seviyesi ile pozitif yönde bir ilişki gösterirken açlık insülin konsantrasyonu, vücut kütle indeksi, plazma TG seviyesi, leptin seviyesi ve visseral yağ dokusu miktarı ile negatif yönde bir ilişki gösterir. Adiponektinin enerji dengesi üzerindeki işleyişini insülin duyarlılığını arttırmak suretiyle kas ve karaciğer dokusu ile yaptığı gösterilmiştir. Karaciğerde glikoneogenetik enzimleri ve glukoz üretim hızını baskılar ancak glukoz alım hızı ve glikoliz ya da glikojen sentezi üzerine etki göstermez (Cesur ve Gökçimen, 2012). Yapılan bir çalışmada ortalama adiponektin seviyesi, karaciğer enzimleri artmış NAYK'li grupta belirgin ölçüde düşük bulunmuştur. Benzer şekilde karaciğer enzimleri yükselmiş NAYK'li grubun insülin, kolesterol ve TG seviyeleri kontrol grubundan belirgin ölçüde yüksek bulunmuştur (Aygün ve ark., 2006). Yapılan başka bir çalışmada, bariatrik cerrahi yapılan hastalardan elde edilen doku örneklerinde karaciğerdeki adiponektin ve adiponektin reseptör II düzeylerinin düşük bulunduğu gösterilmiştir. Adiponektin reseptör II salınımındaki azalma çok önemlidir çünkü bu reseptörler öncelikli olarak karaciğerde bulunurken adiponektin reseptör I kas ve periferik dokularda bulunmaktadır (Sonsuz ve Baysal, 2011).

Adiponektin seviyesi genellikle obezitenin gelişmesiyle birlikte azalmaktadır. Bunun yanında adiponektin seviyeleri tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler sistem hastalığı olanlarda önemli derecede daha düşük bulunmuştur (Pischon ve ark., 2004).

2.3.4. C-Reaktif Protein (CRP)

C-reaktif protein (CRP), *Streptococcus pneumoniae*'nin C-polisakkaridini presipite edebildiği için bu isimle anılmaktadır. CRP, enfeksiyonun, travmanın,

inflatuar romatizmal ve malign gibi hastalıkların neden olduğu inflamasyonu en iyi gösteren parametredir. CRP temel olarak karaciğerde ve inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir (Giffen ve ark., 2003).

Bir akut faz proteini olan CRP interlökinlerin artmasıyla karaciğer hücreleri tarafından üretilir. CRP seviyesinin artışı vücutta inflamasyon ile ilişkilidir. CRP'nin fizyolojik rolü mikrobik ve inflamasyon materyalinin temizlenmesidir. Bu açıdan CRP, mikrobik hücre duvarına ya da çekirdek antijenlere bağlanarak bunların fagositozunu kolaylaştırır (Michigan ve ark., 2011). Plazmadaki CRP seviyesi travma ve damar tıkanıklıklarında, bakteriyel inflamasyon süreçlerde, doğmasal immun sistem hastalıklarında ve kötü huylu tümörlerde bin katına kadar artabilir (Heikkila ve ark., 2007). CRP'nin bu değişimi hastalığın tanısı ve süreci açısından belirleyici ve önemli hale getirir. Örneğin CRP seviyesi böbrek kanserinde yayılma ve mortalite durumunu tanımlamakta kullanılır (Johnson ve ark., 2010).

CRP çeşitli akut ve kronik durumlara yanıt olarak üretilen bir proteindir. İBH ile ilişkili IL-6, IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinler hepatositlerde CRP üretimini uyararak, 1 mg/L olan bazal seviyesinin üstüne çıkmasına neden olur. Aktif İBH süresince CRP miktarı hastalığın şiddetine ve bireysel üretime bağlı olarak 5-200 mg/L aralığında değişebilir. İBH'da laboratuvarlarda kolay ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmesi yanında 19 saat gibi kısa bir yarı ömre sahip olması CRP'nin bir biyobelirteç olarak kullanılmasında olumlu özellikleridir. CRP yüksekliğindeki farklılıklar ÜK'ye nazaran CH'da daha sık görülmektedir. Bunun olası nedenleri arasında CH'da dokuların daha derin katmanlarında inflamasyon bulunması ve yüksek IL-6 seviyesi sayılmaktadır. Florin ve ark. (Florin ve ark., 2006) düşük CRP yanıtı olan hasta grubunda, izole ileal hastalık ve vücut-kitle oranının düşük olması gibi ortak yanlarını bulsalar dahi başka bir hasta kohort analizi ile bu bulguların anlamlılığı doğrulanmamıştır. CRP seviyesindeki farklılıkların nedenlerini gen polimorfizmlerine bağlayan yayınlar da bulunmaktadır (Iskandar ve Ciorba, 2012).

İnsanlarda CRP molekülü fosfokolin yapılarına yüksek bir afinite ile bağlanırken bunun yanında çeşitli otolog ve dış kaynaklı ligandlara da bağlanır. Plazma lipoproteinleri, çeşitli fosfolipidler, parçalanmış hücre membranları, ribonükleoprotein partikülleri ve apoptotik hücreler otolog ligandlar arasında sayılırken (Gershov ve ark.,

2000), çeşitli glikan ve fosfolipidler ile mikroorganizmaların ve bitkilerin muhtelif yapılarında dış kaynaklı liganlar arasında sayılabilir (Narkates ve Volanakis, 1982).

CRP hem inflamatuvar hem de antiinflamatuvar etki gösterir. İnflamatuvar etkisini gösterirken makrofajlardan inflamatuvar sitokinlerin, IL-6 reseptörünün ve doku faktörünün salgılanmasını artırır (Jones ve ark., 1999). Ancak bu etkisi sebebi ile CRP doku hasarını arttırabilir. Örneğin deneysel olarak hayvanlarda oluşturulan miyokard infarktüsü (Mİ)'nde CRP verilmesi nekroze olan alan %40 oranında artmaktadır (Griselli ve ark., 1999).

CRP'nin aynı zamanda antiinflamatuvar etkisi de vardır. Farelere tavşan CRP geni verilmesi fazla miktarda CRP salgılanmasına neden olarak antiinflamatuvar etki belirgin şekilde ortaya çıkarılmıştır (Xia ve Samols, 1997). CRP antiinflamatuvar etkiyi gösterirken nötrofillerin hem damar duvarına yapışmasını hemde inflamasyon bölgesine geçişini azaltarak yapar. CRP aynı zamanda antiinflamatuvar etkiyi hücrelerin apoptozunda da rol oynayarak gösterir. CRP'nin eksikliğinde, hücre apoptozunda görülen bozukluklar otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceği de düşündürmektedir (Gershov ve ark., 2000).

CRP karaciğerde üretildiği için karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha az yükselebilir. Tek yumurta ikizlerinde CRP düzeyleri benzerdir (MacGregor ve ark., 2004). Buna bağlı olarak sağlıklı bireyler arasında görülen CRP farklılığının temel sebebinin genetik yapı olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı kişiler ve sistemik lupus eritematöz (SLE) hastalarındaki CRP farklarının CRP genindeki polimorfik tekrarlar ile IL-1 ve IL-6 genindeki polimorfizmden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Szalai ve ark., 2002).

2.3.5. IGF-1 ve yaşlanma

Dolaşımdaki IGF-1 seviyeleri ömür boyunca dinamik değişiklikler gösterir. IGF-1 konsantrasyonları doğum öncesi geçici olarak yükselir, ancak doğum sonrası erken dönemde düşük kalır. Ergenlik döneminde IGF-1 seviyeleri, organizmanın büyümesine önemli ölçüde katkıda bulunur ve ilerleyen yaşla birlikte azalır. Ömür boyunca IGF-1'de önemli değişiklikler olmasına rağmen, kritik yaşam dönemleri boyunca IGF-1'in sağlık

durumu, yaşla ilişkili patoloji veya yaşam süresi yanında ömür, sağlıklı yaşam ve yaşlanma ile ilişkili patolojilerin temel bir faktörü olduğu belirtilmiştir (Milman ve ark., 2014).

Yaşamın başında başlayan IGF-1'in azaltılması, dişilerde ömrün uzamasına yol açtığı bunun yanında IGF-1'in yaşamın gelişim, erken yetişkinlik ve yetişkinlik geç dönemi olmak üzere üç farklı aşamasında farklı etkilerinin olduğu belirtilmektedir. Yaşam uzunluğuna faydası sadece yetişkinlik dönemindeki düşüşün etkili olduğu ve geç yetişkinlikte IGF-1 seviyelerinin düşürülmesinin ömrünü uzatmak için uygun bir seçenek olmadığı belirtilmiştir. Bu veriler, dolaşımdaki IGF-1 düzeylerinde normal yaşa bağlı azalmanın uzun ömürlülüğe sağlam bir katkısı olmadığını göstermektedir. IGF-1 eksikliğinin etkileri hayvanın cinsiyetine ve dokuya bağlı olarak da değiştiği bildirilmiştir (Milman ve ark., 2014).

Kas ve karaciğerden üretilen IGF-1, kas anabolizmasında büyüme ve yaşlanma boyunca önemli rol oynar. Ayrıca uzun süren gıda kısıtlamasının, kısmen IGF-1 düzeylerini düşürerek ömrünü uzattığı ve bunun da çeşitli kanser geliştirme riskini azalttığı düşünülmektedir. Bunun yanında IGF-1 seviyelerini modüle eden diyet faktörleri yanında leptinin, yaşlanma ve gıda kısıtlaması ile birlikte IGF-1 düzeyinde anahtar bir mediatörü olup olmadığı araştırılmıştır. Rekombinant leptin uygulaması, kalori kısıtlamalı (CR) yaşlı farelerde karaciğer türevi IGF-1'de üç kat artış ve kas türevi IGF-1'de ise iki kat artış sağlamıştır. Leptin ayrıca yaşlanmış CR farelerinde serum büyüme hormonu düzeylerini önemli ölçüde arttırmıştır. Öte yandan, leptin reseptör antagonisti uygulanan farelerde vücut ağırlığını değiştirmemiştir. Bununla birlikte karaciğer kaynaklı IGF-1'de önemli bir azalma (%20) ve aynı zamanda kas dokusunda daha da belirgin (%50) azalma tespit edilmiştir. Allo-aca uygulanan farelerde azaltılmış IGF-1 seviyelerine karşın büyüme hormonu seviyelerinde herhangi bir belirgin değişiklik bulunmamıştır. Bu bulgular, leptin reseptör antagonistlerinin, yaşlanmayla ilişkili olarak IGF-1 sinyalini zayıflatmak için yeni terapötik ajanlar gösterebileceğini ve kalori kısıtlamasının uzun ömür üzerindeki olumlu etkilerinin bazılarını taklit edebileceğini önermektedir (Hamrick ve ark., 2015).

Düşük GH/IGF-1 seviyeleri kanser ve diyabet gibi yaşa bağlı patolojik koşulların başlangıcını geciktirerek ömrünü uzatma potansiyeline sahiptir. İnsanlarda düşük IGF-1 seviyeleri ve IGFR'deki mutasyonlar, dişilerde uzun ömürlülük artışı ile

ilişkilendirilmiştir (Milman ve ark., 2014). Bunun yanında insanlarda, GH/IGF-1 eksikliği, kardiyovasküler hastalık, azalmış kas ve kemik kütlesi, nörolojik hasarlar, artan vücut yağı ve bozulmuş enerji metabolizması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (van Dam ve ark., 2005). Ayrıca düşük dozlarda IGF-1 ile mitokondriyal disfonksiyonların tedavisi, normal mitokondriyal fonksiyonların tekrar sağlanması için etkili ve güçlü bir etkili tedavi olabileceği belirtilmiştir (Sádaba ve ark., 2016).

Dolaşımdaki düşük IGF-1, iskelet kası, kütlesi ve fonksiyonuna zarar vermeden, çok uzun ömürlü dişilerde daha iyi bir bilişsel işlevle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Perice ve ark., 2016) .

Azalan dolaşımdaki IGF-1 seviyeleri, çeşitli deneysel modellerde ömrün uzamasına katkıda bulunarak korunmuş yaşlanmaya karşı bir mekanizma olarak önerilmiştir. Bununla birlikte, IGF-1'in ömrün sonlarına doğru normal doku gelişimi ve doku fonksiyonlarının devam ettirilmesi için gerekli olduğu da gösterilmiştir. Bu farklı bulgular, IGF-1'in sağlık ve yaşlanmanın pleiotropik bir modülatörü olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu değişiklikler cinsiyet ve doku seviyesi için spesifiktir. Genel olarak, yaşlılıktaki IGF-1 eksikliği kanser riskini azalttığı ancak ömrü uzatmadığı bildirilmiştir. Ayrıca IGF-1 eksikliği yaşam kalitesini düşüren ve yaşlı insanlarda önemli mortalite nedenleri olan hastalık koşulları riskinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Ashpole ve ark., 2017).

Yaşlanma ile beraber dolaşımdaki IGF-1 seviyeleri azalmaktadır. Bu azalmanın yaşa bağlı olarak GH seviyesindeki düşme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Donahue ve ark., 1990). Kalori kısıtlamasının plazma GH seviyelerinde artışa ve plazma IGF-1 seviyelerinde ise azalışa sebep olduğu bildirilmiştir (Accili ve ark., 1996). Kemirgenlerde GH/IGF-1 oranındaki bir azalma ömür süresinin uzaması ile ilişkilendirilmiştir. Bu yüzden plazma IGF-1 seviyesindeki azalma ve kalori kısıtlaması, memelilerde uzun yaşamayı tetikleyen benzer bir etki göstermektedirler (Breese ve ark., 1991).

2.3.6. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6'yı makrofajlar, endotelial hücreler, T ve B hücreleri, fibroblastlar ve hepatositler salgılar. Kandaki düzeyi, stres ve akut travma nedeniyle yükseldiği için

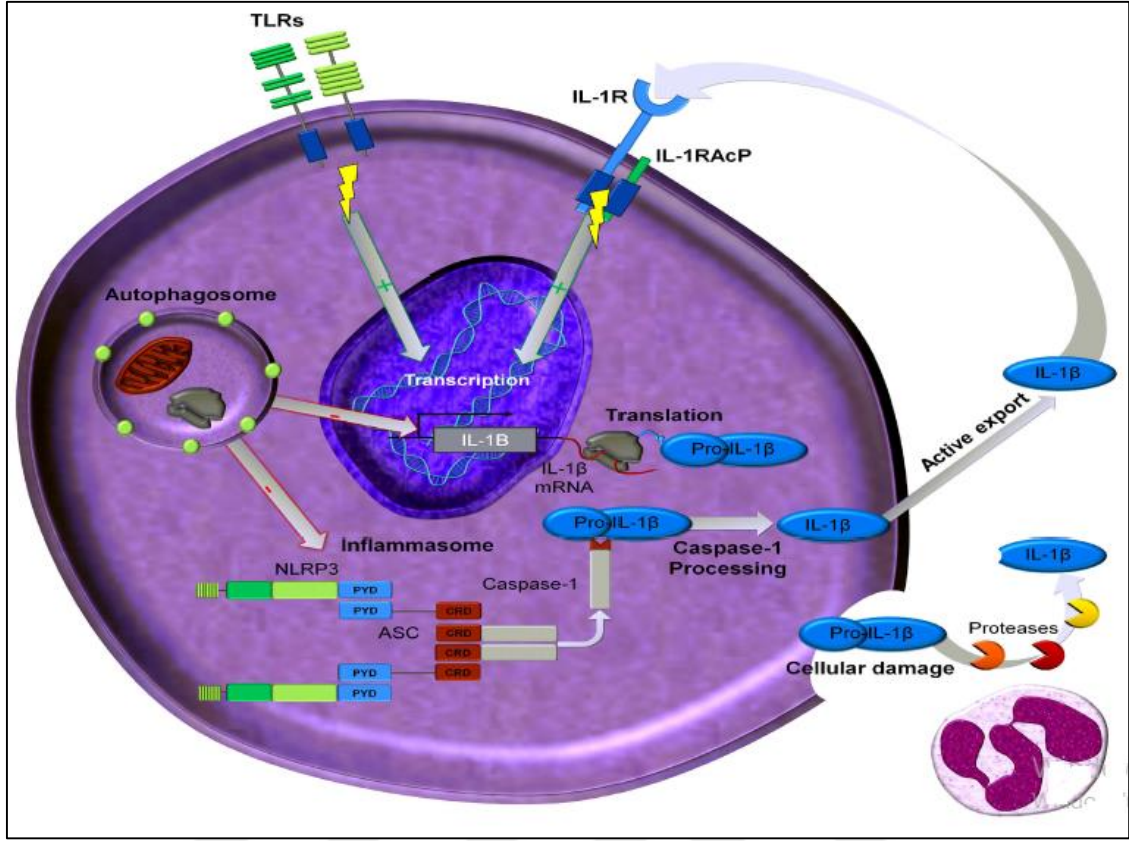
genellikle sistemik inflamatuvar yanıt indikatörü olarak kullanılır. IL-1 ve TNF- α salgılanmasında en büyük etkiye sahipken, IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinler tarafından salgılanması baskılanır (Meissner, 2005). Travmalardan sonra bir saat içinde dolaşımdaki düzeyi ölçülebilir, 4-6 saatte en yüksek seviyeye çıkar ve dolaşımda kalma süresi on güne kadar çıkabilir. Direkt doku hasarı ile bağlantılı olarak kandaki düzeyi yükselir.

Travma sırasındaki hepatik akut faz protein yanıtının önemli sitokinleri olan IL-1 ve IL-6; CRP, haptoglobulin, fibrinojen, alfa 1-antitripsin ve kompleman yapımını da artırır. PMNL (Polimorfonükleer lökosit) aktivasyonunu indüklediği gibi yaşlanmış veya disfonksiyonel PMNL'lerin fagositozunu da geciktirebilir. Bu sayede travma sonrası pulmoner ve renal sistemde olduğu gibi travmatik etki açıklanabilir. Ayrıca B lenfosit diferansiyasyonu ve immunglobulin yapımında ve prostaglandin salınımında artışa neden olmaktadır. Sağlıklı bireylerde IL-6 düzeyleri saptanmazken inflamatuvar olaylarda serum seviyeleri artar (Schwartz ve ark., 1999).

2.3.7. IL-1 β (Beta)

Önceleri endojen pirojen, lenfosit aktive edici bir faktör ve katabolin olarak bilinen IL-1 endotel hücreleri, fibroblast ve B hücreleri gibi birçok hücre tarafından yapılsa da temel olarak makrofajlarca yapılır. İmmünolojik reaksiyonların ve inflamasyonun başlaması için önemli bir aracı moleküldür. IL-1 iki farklı proteinden meydana gelir; α ve β . IL-1 α ve IL-1 β antijenik olarak farklı iken biyolojik aktivitesi ile etkinliği aynıdır. IL-1'in etki edebilmesi için hücre yüzeyinde bulunan reseptörlere yapışması gerekmektedir. Doku yaralanmasında sentezinin arttığı tespit edilmiştir. IL-1 T lenfositler dışında mononükleer fagositleri ve damar endotelini etkileyerek IL-6 ve IL-8 salınımına neden olur (Oppenheim JJ and Ruscetti FW, 2001).

IL-1 yağ dokusu makrofajlarından salınır. Leptin sekresyonu, T hücre aktivasyonu, B hücre proliferasyonu, sitokin aktivasyonunu sağlar. ICAM (hücre içi adezyon molekülü-1) ve VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1) gibi adezyon moleküllerinin sentezini artırır (Kralisch ve ark., 2005).



Şekil 6. IL-1 β salınımı (Van de Veerdonk FL ve Netea MG, 2013).

Şekil 6'da belirtildiği gibi IL-1 β mRNA'sının transkripsiyonu, Toll benzeri reseptörleri (TLR) aktive eden ligandlar veya IL-1 ligandları (IL-1 α ve IL-1 β) tarafından indüklenebilir. Bu transkripsiyon, otofaji ile düzenlenebilir. IL-1 β öncüsü, yani pro-IL-1 β , inflamasyonun bir parçası olan aktif kaspaz-1 ile işlenebilir. Ek olarak, ağırlıklı olarak nötrofillerden türetilen proteazlar, hasar gören inflamatuvar hücreler ortamında ekstraselüler olarak mevcut olan ekstraselüler pro-IL-1 β 'yi parçalayabilir. Bundan sonra, işlenmiş olgun ve biyoaktif IL-1 β , kendi transkripsiyonunu indükleyebilir (Van de Veerdonk FL ve Netea MG, 2013).

IL-1 akut ve kronik inflamasyonda önemli rol oynayan sitokinlerden biridir. IL-1 ailesi, IL-1 α , IL-1 β , IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA), IL-1F5-10 ve IL-33 sitokinlerini içermektedir (Van de Veerdonk FL ve Netea MG, 2013). IL-1 β , güçlü proinflamatuvar sitokinlerden biri olup, hücre sağkalımı ve çoğalması da dahil olmak üzere birçok fonksiyona sahiptir. IL-1RA ise hemen tüm dokularda eksprese edilmekte ve IL-1 α / β reseptörlerine bağlanarak IL-1 α ve β 'nin bu reseptörlere bağlanmasını engelleyerek sinyal oluşmasını bloke etmektedir. IL-1RA, IL-1 α ve β 'dan farklı olarak güçlü bir inhibitör

etkiye sahiptir ve IL-1 aracılı inflamasyonda düzenleyici protein olarak rol oynamaktadır (Van de Veerdonk FL ve Netea MG, 2013; Zhang ve ark., 2012).

2.3.8. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α)

Hemen hemen bütün hücre tiplerinde TNF reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (Babu, 2004). TNF- α 'nın başlıca sinyal yolu Nükleer Factor- κ Beta (NF- κ B)'nin aktivasyonu aracılığı ile başlar. NF- κ B heterodimer sitozolde inaktif olarak bulunur (Loop, 2003). Aktif bir sinyal oluşması için yapısında bulunan inhibitör proteinin (I κ B) ayrılması gerekir. Böylece TNF- α 'nın membrana bağlanması ile TNF- α 'nın trimerik yapısı ile karşılaşacak olan reseptörler agregre ve multimerize olurlar. Bu TNF- α ve reseptör etkileşimi I κ B kinaz (IKK)'ı aktive eder ve inhibitör rezidünün ayrılmasına yol açar. Bu ayrılmadan sonrada serbest NF- κ B çekirdeğe doğru hareket eder ve DNA'ya bağlanmak suretiyle gen transkripsiyonunu başlatır. NF- κ B akut faz proteinleri, büyüme faktörleri ve reseptörleri ile hücre adezyon molekülleri, encode edici reseptörler ve sitokin üreten genleri içeren bir çok kompleks inflamatuvar cevabın regülasyonu ile ilgilidir (Loop ve ark., 2003).

TNF- α , İBH patogeneğinde mukozal bağışıklık yanıtında önemli rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. Bu sitokinin kaynağı makrofajlar, monositler, T hücreleri, PMNL, NK hücreler (Doğal öldürücü, Natural Killer) ve endotelial hücrelerdir. Doku travmasında veya enfeksiyonlar nedeni ile meydana gelen inflamatuvar yanıtta proinflamatuvar sitokin döngüsünün başlamasına sebep olur. Bu yanıtın oluşmasında TNF- α en etkili mediatörlerden birisidir (Sandborn ve Hanauer, 1999).

İnflamatuvar sitokinlerin oluşumu ve akut faz proteinlerinin yapımı gibi yanıtların oluşumu sürecinde TNF- α belirgin etkiye sahiptir. Akut travma durumlarında oluşan cevapta TNF- α salınımı hızlı ve kısa sürelidir. Endotoksin uyarısı ile akut inflamatuvar yanıt gelişimini taklit eden deneylerde TNF'nin monofazik bir eğri izlediği, 90 dakikada zirve yapıp dört saat içinde ölçülemeyecek düzeye indiği saptanmıştır. Yarı ömrü 15-18 dakika olmasına karşın TNF'nin kısa süreli ortamda bulunması bile önemli metabolik ve hemodinamik değişikliklerin gelişmesine ve döngünün ileri kısmındaki sitokinlerin aktive olmasına neden olur. İki farklı spesifik transmembran TNF reseptörü (TNFR)

vardır. Tip I apoptozis, sitotoksiste, endotelial hücrelerdeki adezyon moleküllerinin etkinliğini indüklerken Tip II T hücrelerinin, fibroblastların, NK hücrelerinin proliferasyonunu ve proinflamatuvar sitokin salınımını indükler. TNF üretiminin kısa sürmesi, ortamda regüle edilemeyecek kadar çok TNF- α aktivitesinin oluşmasını engelleyen efektif endojen modölatörlerin olduğuna işaret eder. Dolaşımda proteolitik olarak parçalanmış membran TNFR'lerinin (solubl TNF reseptörleri, sTNFR) endojen inhibitörleri saptanmıştır. Bu reseptörlerin kompetitif olarak dolaşımda bulunan fazla TNF'yi sekestre ederek koruyucu rol aldıkları sanılmaktadır (Schwartz, 1999).

TNF- α güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. Apoptozis, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının kontrolü yanında inflamasyon ve immunitede de önemli rol oynamaktadır. TNF- α 'nın moleküler seviyedeki hücrel etkilerine iki farklı reseptör (TNFR1 ve TNFR2) aracılık etmektedir (Schling ve ark., 2006). TNF- α 'nın reseptörlerine bağlanmasıyla hem birçok bağışıklık sistem hücresinin gelişimini ve aktivasyonunu sağlarken hemde duyarlı tümör hücrelerinin ve virüsle enfekte hücrelerin apoptozis yoluyla ölümüne yol açmaktadır. Sistemik olarak pirojen etkisi gösteren ve yüksek ateşe neden olan bu sitokinin aşırı uyarımı şiddetli doku yıkımına hatta şoka sebep olabilmektedir (Schling ve ark., 2006).

2.3.9. İnflamasyon

İnflamasyon yada yangı, mikrobiyel enfeksiyonlar ve kimyasal toksinler gibi eksternal zararlı uyarılar karşısında vücudun kompleks biyolojik bir yanıtıdır. Yangısal tepki proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve adezyon moleküllerinin salınımını koordine ederek beraberinde iyileşme sürecini başlatır. Bu süreç içerisinde ayrıca zararlı uyarı ortadan kaldırmak için başlıca makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücrelerin infiltrasyonu ile damar sisteminden yangısal araçların salınımını da içeren bir durumdur (Lee ve Lau, 2011).

Lökositler ve endotelial hücreler inflamasyonun düzenlenmesi için proinflamatuvar ya da antiinflamatuvar sitokinler üretirler. Proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi moleküller akut ve kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemli rol oynadıkları belirtilmiştir (Lee ve Lau, 2011).

IL-6 ve TNF- α sitokinleri yağ dokudan da salındığı ve bu doku artışına paralel olarak plazma seviyelerinin arttığı bildirilmektedir (McCarty, 1999). Bu inflamatuvar sitokinler ile endotelial disfonksiyon ve aterosklerozis gelişimi arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Festa ve ark., 2000). Bununla ilgili olarak ateroskleroziste lipide mi, hiperinsülinemi, endotel aktivasyon, inflamasyon ve antifibrinolitik durum belirteçlerinin artışının paralel olduğu bildirilmektedir. Ayrıca IL-6 ve TNF- α 'nın cinsiyet, yaş, obezite ve endotel aktivasyon ile sıkı bir ilişki halinde olduğu belirtilmiştir (Chan ve ark., 2002). İnsan yağ dokusu hücrelerinden salgılanan kalsiyuma duyarlı reseptörün (Calcium sensitive receptor, CaSR) inflamasyonla bağlantılı olarak gelişen hastalıklarda önemli rol oynadığı belirtilmiştir. Dolayısıyla vücut yağ oranındaki artışı ile oluşan inflamasyonda IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın çeşitli adipozitlerde kalsiyuma duyarlı reseptörü artırdığı ifade edilmiştir (Cifuentes ve ark., 2010).

2.3.10. İnsülin

İnsülin hormonu pankreastaki Langerhans adacıklarından salgılanan en önemli hormonlardan biridir. Adacıkların salgıladığı hormona göre değişen hücre tiplerinden β hücreleri insülin salınımından sorumludur. İnsülin salgısı besin alımı ile ilgili olarak geri bildirim ile ayarlanır. İnsülin salınımında en önemli uyarıcısı glukoz olmakla birlikte aminoasitler ve trigliseritler de etkiler. Özellikle karbohidrat bakımından zengin olan bir yemeğin tüketimi sonrasında kandaki glukoz seviyesinin artması insülin salınımını uyarır. İnsülin glukozun kas, yağ ve karaciğer dokuları tarafından alınımını ve depolanmasını sağlar. Kandaki glukozun uzaklaştırılması sonucunda derişimi normal düzeye düşer ve insülin salgılanması yavaşlar. İnsülinle bağlantılı olarak ortaya çıkan Diabetes Mellitus hastalığının iki tipinden birincisi pankreastan insülin salgılanmasındaki eksiklik sonucu ortaya çıkar. Tip iki diyabet ise insülinde bağımsız diyabet olarak bilinir ve dokuların insüline duyarlılığının azalması sonucu oluşur. Fruktozun insülin direnciyle ve diyabetle olan ilişkisi halen tartışma konusudur. Fruktozun taşıyıcı sistemi olan GLUT5 pankreasın β hücrelerinde az miktarda bulunması nedeniyle, fruktoz tüketiminin glukozun aksine insülin salınımını tetiklemediği bilinmektedir (Gaby, 2005). Bu durum diyabet hastaları için fruktozu önerilebilir bir besin olarak gösterse de bazı uzun süreli hayvan çalışmalarında fruktoz tüketiminin insülin direncini arttırdığı, glukoz toleransını bozduğu ve hiperinsülinemiye neden olduğu belirtilmiş ve aynı şekilde YFMS' nin de

sukrozun sahip olduğu yüksek fruktoz oranının insülin salgı mekanizmasında bozukluklara neden olduğu düşünülmektedir. 2014 de yapılan bir çalışmada (Turasan, 2014), sukroz ve YFMŞ ile beslenen ratlarda, plazma insülin düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak YFMŞ grubunda insülin düzeyi diğerlerinden az da olsa yüksek olduğu görülmüştür. Gönüllü erkek bireylerle yapılan bir çalışma sonucunda sukroz ve YFMŞ içeren içeceklerin tüketimi sonrasında plazma insülin değerlerinde anlamlı bir fark görülmemiştir (Akhavan ve Anderson, 2007). İnsülinin salgı mekanizmasının leptine benzediği ve plazma insülin düzeylerinin adipoz doku kitlesi artışına paralellik gösterdiği belirtilmiştir (Berne ve ark., 2008).

İnsülin enerji dengesinin en önemli düzenleyicilerinden biridir. Glukoz, serbest yağ asitleri ve aminoasitlerin dokular tarafından kullanımını sağlar. Anabolik bir hormon olan insülin, temel etkisini kas, yağ dokusu ve karaciğer hücrelerinin zarlarından glukozun hücre içine girişini ve kullanımını arttırarak gösterir. Karbonhidratların fazlası insülin etkisi ile karaciğer ve yağ dokusunda trigliseritlere dönüşür. Hücrelerde aminoasit alınımı ve protein sentezini de artırır. Sonuçta insülin dolaşımdaki lipit seviyesini azaltarak fazla olan enerji kaynaklarının depolanmasını sağlar. Kan glukoz seviyesi düştüğü zaman insülin salgılanması da bazal düzeye iner. Böylece glikojenoliz, glukoneogenesis gerçekleşir ve trigliseritler serbest yağ asitlerine, onlar da asetil CoA yolu ile glukoz ve ketoasitlere dönüşür (Alikaşifoğlu, 2000). Bu bilgiler enerji dengesinin düzenlenmesinde leptin ve insülin arasında bir ilişkinin varlığını kaçınılmaz kılmakta ve insülinin leptin üretimi üzerinde etkisinin önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle leptinin ilişkili olduğu hormonlar arasında en çok araştırılmış olanı insülinidir (Margetic ve ark., 2002). İnsülin leptin sentezini direk olarak uyarır, bunu mRNA düzeyindeki direk etkisi ile gösterir. Uzun süreli hiperinsülinemi leptin düzeyini yaklaşık olarak %40 oranında arttırmaktadır. Bu artış insülinin adipositler üzerine olan trofik etkisinden kaynaklanmaktadır (Stenvinkel, 2001). Leptinin insülin ile ilişkisi akut ve kronik hiperinsülinemide ayrı ayrı incelenmiştir. İn vivo olarak sıçanlarda akut hiperinsülineminin leptin üzerine pozitif etkisi olsa da insanlarda aynı durum söz konusu değildir. Yapılan birçok çalışmada ne postprandial fizyolojik hiperinsülineminin ne de kısa süreli hiperinsülineminin plazma leptin sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Plazma leptini açlık insülin seviyesi ile ilişkili iken tokluk durumunda böyle bir ilişkinin olmadığı bildirilmektedir (Iraklinaou ve ark., 2001). Plazma insülin düzeyinde meydana gelen artış

aynı zamanda plazma leptin seviyesini de arttırmakta ve insülin enjeksiyonu ile hem plazma leptin, hem de yağ doku leptin mRNA düzeyleri artmaktadır (Saladin ve ark., 1995). Ancak zayıf farelere insülin verilmesi leptin düzeyini akut olarak yükseltirken, obez Zucker (*fa/fa*) farelerde böyle bir leptin artışı görülmemektedir. Genetik obez Zucker (*fa/fa*) farelerde leptin geninde bir mutasyon olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle leptin direnci sonucunda *ob* gen transkripsiyonunda ve dolayısıyla serum leptin düzeylerinde artış meydana gelmektedir. *Fa/fa* farelerde hiperinsülinemi nedeni ile maksimum insülin uyarısı olduğu için dışardan insülin verilmesinin leptin miktarında herhangi bir artışa neden olmadığı bildirilmiştir (Güven ve ark., 1999).

Leptinin de insülin salgılanması üzerine etkileri olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır. Uzun süreli leptin uygulamalarının insülin ve glikojen sentezini artırdığı bildirilmiştir (Haris, 1998). Leptinin, β hücrelerinde ATP'ye duyarlı K^+ kanalını aktive ederek insülin salınımını baskıladığı gösterilmiştir. Böylece, β hücreleri insülin salınımı için depolarize olamadan hiperpolarize olurlar (Harvey ve ark., 1997). Birçok çalışmada leptinin bazal ve glukoz tarafından uyarılan insülin sekresyonunu azalttığını göstererek bu durumun leptinin insülin üzerine negatif feedback oluşturduğunu ifade etmişlerdir. Bu etkinin dozla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Wauters ve ark., 2000). Böylece yüksek insülin sekresyonu leptin üretimini uyurabilirken, yüksek leptin konsantrasyonu insülin sekresyonunu uyarmaz (Tallman ve Taylor, 1999). Gıda alımının azaldığı durumlarda leptinin dolaşımdaki insülin düzeylerini azalttığı kaydedilmektedir (Emilsson ve ark., 1997).

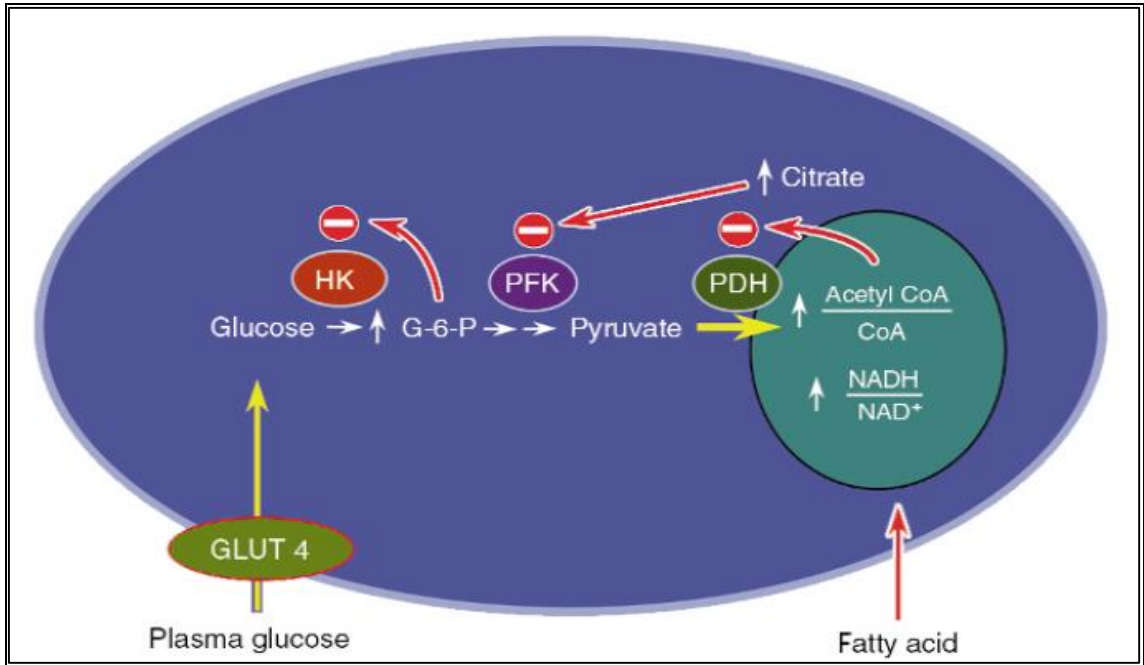
2.3.11. İnsülin direnci

İnsülin direnci maruz kalınan insülin konsantrasyonuna hedef bir hücrenin ya da organizmanın, beklenenden daha az yanıt vermesi olarak tanımlanabilir ve hiperinsülinemiyle bağlantılıdır. İnsülin direncinin çoğunlukla, insülinin fazla salgılanması nedeniyle insülin miktarının normal konsantrasyonlarının üstünde bulunması sonucu oluştuğu bilinmektedir. Dolayısıyla yükselen insülin seviyeleri de bireylerde genelde obezite ve tip II diyabet ile ilişkilidir (Shank ve ark., 2008).

İnsülin direnci, dünyada yaygın olarak görülen metabolik bir bozukluktur. Tip II diyabet ve obezitenin yanında, hipertansiyon, dislipidemi ve koroner kalp hastalıkları gibi hastalıkların gelişmesinde de rol oynamaktadır (Erkelens, 2001).

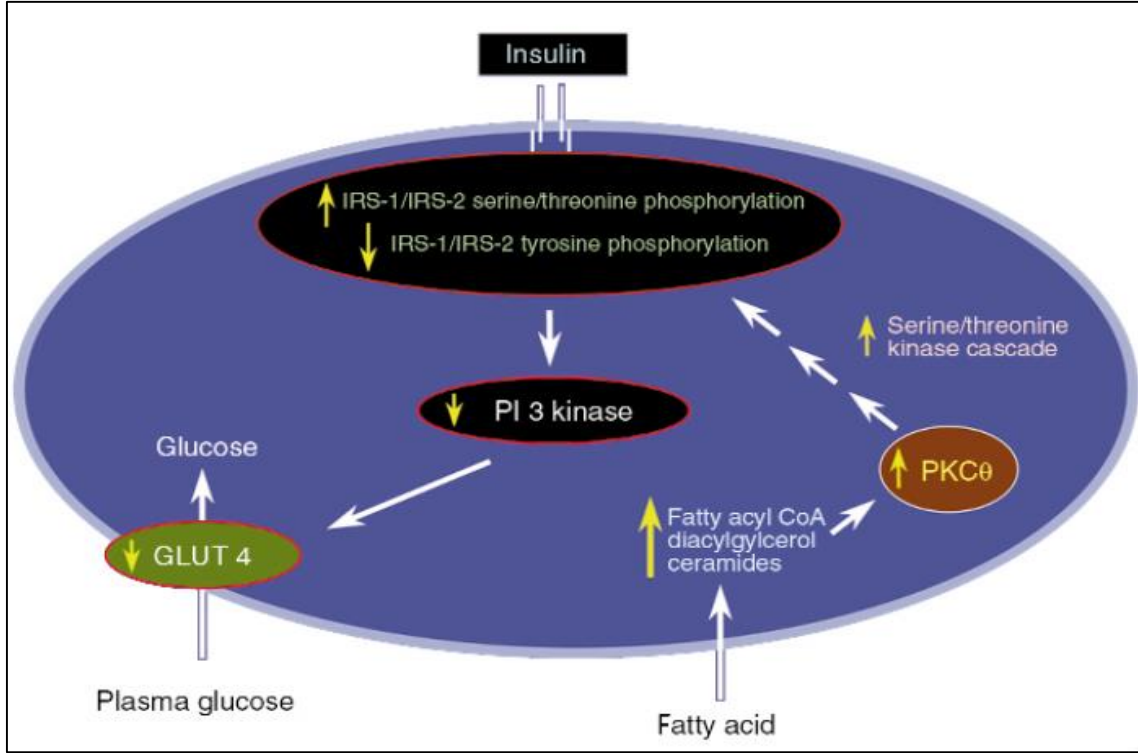
İnsülin direnci gelişimine genetik ve çevresel faktörler yol açabilir. Çevresel faktörler içinde en önemli ise beslenme ve içeriğinde fruktozun YFMSŞ formunda bulunduğu rafine karbohidratların aşırı tüketimidir (Basciano ve ark., 2005). Yüksek fruktozlu olarak beslenen sıçanlarda hipertrigliseridemi, hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci olduğu gözlenmiştir (Thorburn ve ark., 1989).

İnsülin direnci ayrıca lipid metabolizmasındaki bozukluklarla da yakından ilişkili olduğu ve insülin direnci gelişen bireylerde daha fazla lipid birikimi olduğu gösterilmiştir. Bu durumun bir sonucu olarak yağ asit CoA, diaçilgliserol ve seramidler gibi lipid kökenli toksik maddelerin oluşmasında artışlar görülmüştür (Shulman, 2000).



Şekil 7. İskelet kasında yağ asidine bağlı insülin direncinin mekanizması. GLUT4: Glukoz taşıyıcısı, HK: heksokinaz II, PFK: fosfofruktokinaz, PDH: piruvat dehidrojenaz, (Shulman, 2000).

Şekil 7’de belirtildiği gibi iskelet kasında yağ asidine bağlı insülin direncinin mekanizmasına göre yağ asidi miktarındaki bir artış, mitokondriyal asetil CoA/CoA ve NADH/NAD⁺ oranlarının yükselmesine ve daha sonra piruvat dehidrojenazın inaktivasyonuna neden olur. Bu da sırasıyla sitrat miktarının artmasına ve dolayısıyla fosfofruktokinazın inhibisyonuna neden olur. Hücre içi glukoz-6-fosfat miktarında meydana gelen artışlar, hücre içi glukoz seviyesinde bir artışa ve kasa glukoz alımında bir azalmayla sonuçlanacak heksokinaz II aktivitesini inhibe eder (Shulman, 2000).



Şekil 8. İskelet kasında yağ asidine bağlı insülin direnci alternatif mekanizması. GLUT4: Glukoz taşıyıcısı, PKCθ: protein kinaz Cθ, IRS-1 ve IRS-2: İnsülin reseptör alt tabakaları, (Shulman, 2000).

Şekil 8’de gösterildiği gibi insan iskelet kasında yağ asidine bağlı insülin direnci için önerilen alternatif mekanizma ise yağ asitlerinin kaslara verilmesinde bir artış ya da yağ asitlerinin hücre içi metabolizmasındaki azalma, diasilgliserol, yağlı asil CoA ve seramidler gibi hücre içi yağ asidi metabolitlerinde bir artışa neden olur. Bu metabolitler, insülin reseptör alt tabakaları (IRS-1 ve IRS-2) üzerindeki serin/treonin bölgelerinin fosforilasyonuna yol açan (muhtemelen protein kinaz C ile başlatılan) bir serin/treonin kinaz kaskadını aktive eder ve bu da PI 3-kinazı aktive etmek için insülin reseptör alt tabakalarının yeteneğini azaltır. Sonuç olarak, glukoz taşıma aktivitesi ve insülin reseptör sinyalleşmesinin akışındaki diğer olaylar azalır (Shulman, 2000).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Deney Hayvanları

Çalışmanın hayvan materyali Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edildi. Ağırlıkları 200-250 g arasında değişen, 8-10 haftalık standart koşullarda yetiştirilen 50 adet erkek Wistar albino rat kullanıldı. Hayvanlar deney süresince standart nem, ışık (12 saat gün ışığı/12 saat karanlık) ve ısı koşullarında (23 °C) bulunduruldu ve deneysel diyet dışında, diğer tüm şartlar laboratuvar hayvanları bakım standartları içerisinde sağlandı. Hayvanlar tekli kafeslerde barındırıldı. Sunulan bu çalışmada kullanılan tüm ratlar, gruplar arası homojenizasyonu sağlamak amacıyla bir hafta süreyle standart diyetle beslendi. Bir haftanın sonunda deney hayvanları rastgele gruplanarak ayrı kafeslere alındı. Koprofajiyi önlemek için kafes içine tel altlıklar yerleştirildi.

3.1.2. Kullanılan Malzeme ve Aletler

Derin dondurucu (Arçelik),
ELISA okuyucu (Awarenes Stat Fax 2100, USA),
ELISA yıkayıcı (Awarenes Stat Fax 2600, USA),
İnkübatör (Awarenes Stat Fax 2200, USA),
Yazıcı (Epson, LX-300+II),
Homojenizatör (Heidolp Silent Crusher M),
Hassas terazi (Scal Tec, SBc 31),
Vorteks (Yellow Line, TTS 2),
pH metre (WTW, pH ion 735),
Soğutmalı santrifüj (Hettich, Universal 320 R),

Cobas Integra 800 otoanalizör (Roche),
Abacus Junior Vet 5 Hematoloji cihazı,
Ayarlanabilir otomatik pipetler (Brand, Eppendorf),
Çoklu pipet (Thermo),
EDTA'lı tüp,
Ependorf tüp
Enjektör
Distile su cihazı
Cam malzemeler: Deney tüpleri, balon jojeler, beherler v.b.

3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler

Ketamin HCl (Ketalar-Pfizer),
Asetik asit (CH₃COOH) (Sigma Aldrich GmbH, Seelze-Almanya)
Hidroklorik asit (HCl) (Merck KgaA, Darmstadt-Almanya)
Sodyum hidroksit (NaOH) (Merck KgaA, Darmstadt-Almanya)

3.1.4. Kullanılan kitler

IL-1B ELISA rat kiti: Rat Interleukin-1B (IL-1B) ELISA Kit, Eastbiopharm Rat Interleukin 1B (IL-1B) ELISA Kit, (Katalog No: CK-E30419)
İnsülin ELISA rat kiti: Rat insülin ELISA kiti, Eastbiopharm Rat Insulin (INS) ELISA Kit , (Katalog no: CK-E30620)
CRP ELISA rat kiti: Rat C-Reactive Protein (CRP) ELISA Kit, Eastbiopharm Rat C-Reactive protein (CRP) ELISA Kit, (Katalog No: CK-E30459)
Leptin ELISA rat kiti: Rat Leptin (LEP) ELISA Kit, Eastbiopharm Rat Leptin (LEP) ELISA Kit, (Katalog No: CK-E30492)

TNF- α ELISA rat kiti: Rat Tumor necrosis factor α (TNF- α) ELISA Kit, Eastbiopharm Rat Tumor necrosis factor α (TNF- α) ELISA Kit, (Katalog No: CK-E30635)

IL-6 ELISA rat kiti: Rat Interleukin 6 (IL-6) ELISA Kit, Eastbiopharm Rat Interleukin 6 (IL-6) ELISA Kit, (Katalog No: CK-E30646)

IGF-1 ELISA rat kiti: rat IGF-1 ELISA Kit, Eastbiopharm Rat Insulin-like growth factor 1(IGF-1) ELISA Kit, (Katalog No: CK-E30653)

Adiponektin ELISA rat kiti: Rat Adiponectin (ADP) ELISA Kit, Eastbiopharm Rat Adiponectin (ADP) ELISA Kit, (Katalog No: CK-E30584)

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney gruplarının oluşturulması ve deneysel süreç

Toplam 50 adet hayvan grupları arası homojenizasyonu sağlamak amacıyla bir hafta süreyle standart diyetle beslendi. Bir hafta sonunda en fazla ağırlık kazanan 42 tanesi seçilerek denekler rastlantısal olarak 6 gruba ayrılarak çalışma grupları oluşturulmuştur. Gruplar; Kontrol (n=7), kolit (n=7), Kolit - Yüksek Karbonhidratlı Diyet (K-YKD) (n=7), Kolit – Yüksek Karbonhidratlı Aralıklı Diyet (K-YKAD) (n=7), Kolit – Yüksek Yağlı Diyet (K-YYD) (n=7), Kolit - Yüksek Yağlı Aralıklı Diyet (K-YYAD) (n=7) olarak belirlenmiştir. Hayvanların ağırlıkları haftalık olarak tartılmıştır. Gruplardan aralıklı besleme grubuna haftada sadece 2 gün (artarda olmayan) diyet verilmesine 24 saat ara verilmiştir. Süre sonunda hayvanların kolon dokularında dışkı bulunmaması amacıyla deneyden 24 saat öncesinde aç bırakılan ratların suya serbest erişimleri sağlanmıştır.

Ratlar deney sonunda eter anestezisi altındayken servikal dislokasyon yapılarak sakrifiye edilmiştir. Tüm denek gruplarından sakrifikasyondan hemen önce intrakardiyak yoldan 2 cc'lik enjektör ile kan örnekleri alınarak EDTA'lı tüplere konulmuş ve derhal santrifüj edilerek plazmaları ayrılmıştır. Ardından, transvers kolonun ortasından rektumun distalde en alt seviyesine kadar uzanan yaklaşık 10 cm'lik kolon segmenti çıkarılarak deney sonlandırılmıştır. Alınan kolon materyali longitudinal olarak 2 parçaya ayrılıp distal ve proksimal kısımları tespit edilerek fekal içeriği serum fizyolojik ile temizlenmiştir. Daha sonra lup ile bakılarak makroskobik skorlama yapılmıştır. Bunun

için kolon dokularının asetik asit uygulan bölge ile anüs arasını içine alacak şekildeki distal bölümleri makroskobik olarak incelenerek, mukozal yüzeyden fotoğrafları çekilmiştir. Kolon dokusunda makroskobik kolon hasarının derecesi Morris sınıflandırması kullanılarak yapılmıştır (Morris ve ark., 1989). Mikroskobik kolon hasarı değerlendirilmesi için Patoloji Anabilim Dalı araştırma laboratuvarına ulaştırılmıştır.. Kolon hasarı çalışma gruplarından habersiz patoloğ tarafından değerlendirilmiştir. Mikroskobik kolon hasarının derecelendirilmesinde mukozal yapı kaybı (0-3), hücrel infiltrasyon (0-3), kript apsisi (0-1) ve goblet hücre azalması (0-1) skorlanarak değerlendirilmiştir (Appleyard ve Wallace, 1995). Diğer doku parçaları ise kan plazma örnekleriyle birlikte inflamasyon markırlarının tespiti için çalışılmak üzere analiz gününe kadar -80 °C’de saklanmıştır.

3.2.2. Beslenme uygulaması

Tüm ratlar, gruplar arası homojenizasyonu sağlamak amacıyla bir hafta süreyle standart diyetle beslendi. Bir haftanın sonunda deney hayvanları rastgele gruplanarak ayrı kafeslere alındı. Yüksek yağ içeriği ile beslenen gruba 100 gram standart diyetle 25 gram margarin eklendi (X Zhou ve ark., 1998). Yağlı diyetin hazırlanmasında; 100 gram standart pellet’e 25 gram yağ oranından yola çıkılarak günlük olarak yüksek yağlı diyetle beslenen ratların ihtiyacı kadar (1 kg) yiyecek tahmin edilerek standart pellet alındı. Uygun oranda yağ eritilerek standart pelletlere eklendi. Karıştırıcı yardımıyla iyice karıştırılarak pelletlerin yağı çekmesi sağlandı. Sonrasında bu haliyle soğumaya bıraktı. Yüksek yağlı diyet her gün taze olarak hazırlandı. Yüksek karbonhidratlı diyet ile beslenecek deneklere standart diyetle beraber sularına sukroz (300 g/l) takviye edilerek uygulama yapıldı (Malafaia ve ark., 2013). Deneysel süreç 7 hafta sürdürüldü. Bütün gruplar bu süreç boyunca yiyebildikleri kadar uygun diyet ve su ile beslendiler. Gruplardan Aralıklı besleme grubuna haftada sadece 2 gün (Pazartesi ve Perşembe günleri) diyet verilmesine 24 saat ara verildi. Süre sonunda hayvanların kolon dokularında dışkı bulunmaması amacıyla deneyden 24 saat öncesinde aç bırakılan ratların suya serbest erişimleri sağlandı.

Ratların beslenmesinde kullanılan standart pellet yem içeriği Tablo 3’de ve standart pellet yeme margarin eklenerek hazırlanan yüksek yağlı diyetin besin içeriği Tablo 4’de sunulmuştur.

Tablo 3. Standart pellet yem besin içeriği

Besin içeriği	Oranı %	Besin içeriği	Oranı %
Ham Yağ	2.8	Ham Kül	7.1
Ham Protein	23	Nem	12.8
Ham Selüloz	5		

*Bayramoğlu Yem ve Un Sanayi Ticaret A.Ŗ Aziziye/Erzurum beyan bilgileridir.

Tablo 4. Yüksek yağlı diyet besin içeriği

Besin içeriği	Oranı %	Besin içeriği	Oranı %
Ham Yağ	15.57	Ham Kül	6.48
Ham Protein	19.27	Nem	8.11
Ham Selüloz	4.59		

3.2.3. Deneysel kolit oluŖturulması

Deneklere anestezi olarak ketalar (50 mg/kg) ve rompun (10 mg/kg) intramuskuler (im) enjeksiyon ile uygulandı. Ardından ratlar 30° trendelenburg pozisyonuna getirilerek 8 mm'lik kateter, rektal yoldan 8 cm ileriye uzanacak Ŗekilde yerleŖtirildi. Kolit, K-YKD, K-YKAD, K-YYD, K-YYAD grubundaki ratlara 1 ml, pH 2.4, % 4'lk asetik asit intrarektal (ir) olarak uygulandı (Al Moutaery A, 2005). Kontrol grubundaki ratlara ise eŖ zamanlı olarak ir yoldan 1 ml serum fizyolojik (nötr pH'da % 0.9'lk NaCl) verildi. Uygulanan maddelerin geri kaçmasını engellemek için denekler 30 sn süreyle kuyruktan kaldırılarak baŖ aŖađı Ŗekilde tutuldu ve sonrasında yine trendelenburg pozisyonunda anesteziden çıkana kadar yaklaŖık 30 dk. bekletildi. Tüm gruplardaki denekler asetik asit veya serum fizyolojik uygulamasından 48 saat sonra sakrifiye edildi.

3.2.4. Deneyin sonlandırılması

Deney son günü sabah, ip ketamin 80 mg/kg + 10 mg/kg xylazine uygulanarak anestezide edilen ratların ağırlıkları ölçüldü. Kardiak ventrikülden kan alındı. Kan plazması ayrılarak -80 °C'lik derin dondurucuda depolandı. Ratların kolonları tümüyle (kolo-ekal bileŖkeden, anüse kadar) hızlıca çıkarıldı.

3.2.5. İncelemelerde kullanılacak kolon dokusunun ayrılması

Distal kolonda anüsün proksimalindeki 10 cm'lik segment dikey olarak ikiye ayrıldı. Dokular serum fizyolojik ile yıkandı ve incelemeler için %10'luk formol solusyona konuldu.

3.2.6. Histopatolojik değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme için deneme sonunda tüm gruptaki ratlar eksanguninasyon yöntemiyle ötenazi edilerek kolon dokuları alınarak serum fizyolojik ile yıkandı. Kolon dokularının asetik asit uygulanan bölgesi ile rektum arasını içine alacak şekildeki distal bölümleri, makroskopik olarak incelendi. Kolon dokusunda makroskopik kolon hasarının derecesi, Morris sınıflandırması kullanılarak yapıldı (Tablo 5) (Morris ve ark., 1989).

Tablo 5. Kolon dokusu makroskopik sınıflandırma kriterleri (Morris ve ark., 1989).

Skor	Makroskopik inceleme
0	Normal görünümlü mukoza
1	Lokalize hiperemi, ülser yok
2	Belirsiz inflamasyonlu linear ülser
3	Bir bölgede inflamasyonlu linear ülser
4	İki ya da daha fazla inflamasyon ve/veya ülserasyon bölgesi
5	İki veya daha fazla major inflamasyon ve ülserasyon bölgesi ya da kolonda 1 cm'den daha büyük bir tane inflamasyon ve ülserasyon bölgesi

Kontrol grubundaki bazı hayvanların kolonlarında intrarektal kateter uygulamasına bağlı oluşan lokalize hafif ödem 0 olarak skorlandı. Histopatolojik değerlendirme için ratların kolon dokularında makroskopik hasarın en fazla olduğu bölümler örneklendi. Bu amaçla tüm hayvanların kolonlarından alınan doku örnekleri %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda 72 saat süre ile tespit edildi. Rutin takip işlemi kapsamında; doku örnekleri alkol serilerinden geçirilerek dehidrasyonları; ksilol serilerinden geçirilerek şeffaflandırılmaları sağlandı ve daha sonra parafinde bloklandı.

Bu bloklardan mikrotomda (Leica RM 2135) 4 mikron kalınlığında alınan seri kesitler Hematoksilen-Eozin (H.E.) boyama tekniğine göre boyandıktan sonra ışık mikroskopunda (Nikon 80i-DS-Rİ2) incelenerek fotoğrafları çekildi.

Mikroskobik kolon hasarının derecelendirilmesi Tablo 6’da belirtilen kriterlere göre yapıldı (Appleyard ve Wallace, 1995).

Tablo 6. Kolon dokusu mikroskobik değerlendirme kriterleri (Appleyard ve Wallace, 1995).

Skor	Mikroskobik inceleme			
	Mukozal yapı kaybı	Hücresel infiltrasyon	Kript absesi	Goblet hücre azalması
0	Yok	Yok	Yok	Yok
1	<%5	Az	Var	Var
2	%5-%10	Orta	-	-
3	>%10	Belirgin	-	-

3.2.7. Kan örneklerinin toplanması ve bazı kan parametrelerinin ölçümü

Deneme sonunda anestezi altındaki ratlar sakrifiye edilerek kalplerinin sol ventrikülünden hematoloji (EDTA’lı) tüplerine kan örnekleri alındı. EDTA’lı tüplere alınan kan örnekleri 3000 rmp’de 10 dk. santrifüje edildikten sonra elde edilen kan plazmasından; IL-1, IL-6, TNF- α , insülin, adiponektin, leptin, IGF-1 ve CRP seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitleri, Statfax 2600 otomatik yıkayıcı ve Statfax 2100 okuyucu kullanılarak çalışıldı.

İnsülin tayini: Rat insülin ELISA kiti (Eastbiopharm Rat Insulin ELISA Kit) (Katalog no: CK-E30620) kullanılarak gerçekleştirildi.

IGF-1 tayini: Rat IGF-1 ELISA kiti (Eastbiopharm Rat Insulin-like growth factor 1(IGF-1)ELISA Kit) (Katalog No: CK-E30653) kullanılarak gerçekleştirildi.

Leptin tayini: Rat Leptin (LEP) ELISA Kit (Eastbiopharm Rat Leptin(LEP) ELISA Kit) (Katalog No: CK-E30492) kullanılarak gerçekleştirildi.

Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) tayini: Rat Tumor necrosis factor α (TNF- α) ELISA Kit (Eastbiopharm Rat Tumor necrosis factor α (TNF- α) ELISA Kit) (Katalog No: CK-E30635) kullanılarak gerçekleştirildi.

Adiponektin Tayini: Rat Adiponectin (ADP) ELISA Kit (Eastbiopharm Rat Adiponectin (ADP)ELISA Kit) (Katalog No: CK-E30584) kullanılarak gerçekleştirildi.

Rat C-Reactive Protein(CRP) tayini: Rat C-Reactive Protein (CRP) ELISA Kit (Eastbiopharm Rat C-Reactive protein (CRP) ELISA Kit) (Katalog No: CK-E30459) kullanılarak gerçekleştirildi.

İnterlökin-1 β (IL-1 β) tayini: Rat Interleukin 1B (IL-1B) ELISA Kit (Eastbiopharm Rat Interleukin 1B (IL-1B) ELISA Kit) (Katalog No: CK-E30419) kullanılarak gerçekleştirildi.

İnterlökin-6 (IL-6) tayini: Rat Interleukin 6 (IL-6) ELISA Kit (Eastbiopharm Rat Interleukin 6 (IL-6) ELISA Kit) (Katalog No: CK-E30646) kullanılarak gerçekleştirildi.

3.2.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS yazılımı (Ver. 22; IBM-SPSS) kullanılarak yapıldı. Ölçüm verileri ortalama \pm standart hata şeklinde sunuldu. Gruplar arasındaki verilerin farklılaşmasının önemi tek yönlü varyans analizi (Oneway ANOVA) ile belirlendi. Her bir grupta verilerin parametrik varsayımları yerine getirip getirmediğini incelemek için normal dağılıma uygunluk ve varyansların homojenliği için Levene Statistic ile varyans homojenlik testleri uygulandı. Varyans analizinde anlamlı farklılaşma saptanmışsa ve homojenlik sağlandığı durumlarda parametrelerin ikili karşılaştırmasında grup sayıları eşit olmadığından post hoc Bonferroni testi ile, homojenlik sağlanmadığı durumlarda Games-Howell testi uygulandı. Grupların ağırlık farkı için Paired Samples t test uygulandı ve $p < 0.05$ anlamlı olarak değerlendirildi Ayrıca, dokularının histopatolojik değerlendirme sonuçları frekans tablosu şeklinde sunuldu.

4. BULGULAR

Grupların deney öncesi ve sonrası ağırlık ortalamaları ile istatistik değerleri Tablo 7’de, deney sonucunda grupların bazı kan parametrelerinin istatistiki değerleri ve karşılaştırmaları Tablo 8’de, kan parametrelerinin gruplar arası istatistiksel değerlendirmesi (p değerleri) Tablo 9, 10 ve 11’de belirtilmiştir.

Yine her bir parametrenin gruplar arası karşılaştırmaları Şekil 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17’de verilmiştir.

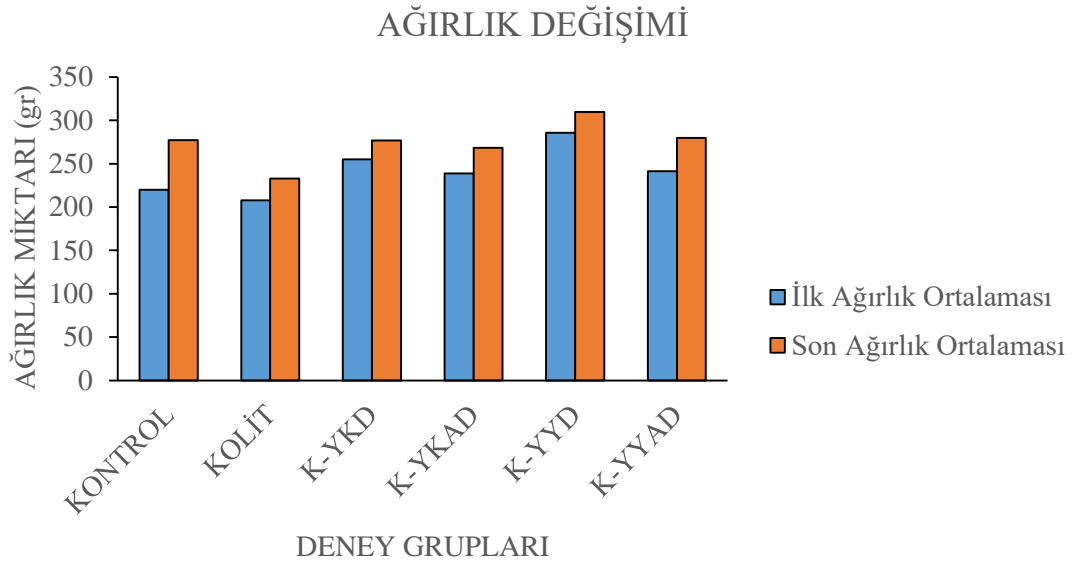
Deneme sonunda anestezi altında sakrifiye sürecinde kontrol grubunda 2, K-YYD grubunda 1 ve K-YYAD grubunda 2 rat kan örnekleri alınamadan ölmüşlerdir. Bu nedenle kan parametreleri analizlerinde n sayıları değişmiştir.

Grupların deney öncesi ve sonrası ağırlık ortalamaları arasındaki fark değerlendirildiğinde kontrol, kolit, K-YKD ve K-YYD gruplarının ilk ve son ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). K-YKAD ve K-YYAD grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). En fazla ağırlık artışı kontrol grubunda görülürken bunu K-YYAD ve K-YKAD grupları takip etmiştir. Fakat bu iki gruptaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. En az ağırlık artışı ise K-YKD grubunda tespit edilmiştir.

Tablo 7. Gruplara ait uygulama öncesi ve uygulama sonrası ortalama ağırlık değişimleri ile istatistiksel analizleri

	GRUPLAR					
	KONTROL	KOLİT	K-YKD	K-YKAD	K-YYD	K-YYAD
n	7	7	7	7	7	7
İlk ağırlık ortalaması (g)	220±14.00 ^a	207.75±17.99 ^a	255±12.73 ^a	238.75±28.12 ^a	285.71±33.85 ^a	241.42±17.23 ^a
Son ağırlık ortalaması (g)	277.14±23.63 ^b	232.75±22.01 ^b	276.85±15.86 ^b	268.28±38.25 ^a	309.66±24.01 ^b	279.83±24.57 ^a
p değeri	p:0.000	0.039	0.014	0.278	0.029	0.062

^{a,b} Her uygulama grubu içinde bulunan ağırlık ortalaması farkının karşılaştırılması (aynı deney grubu içinde farklı harfle gösterilen uygulama grup ortalamaları arasındaki fark önemlidir p<0.05)



Şekil 9. Gruplara ait uygulama öncesi ve uygulama sonrası ortalama ağırlık değişimleri

Tablo 8. Tüm gruplara ait bazı kan parametrelerinin ortalamaları ve standart hataları ($X \pm S_X$)

KAN PARAMETRELERİ	GRUPLAR					
	KONTROL (n=5) $X \pm S_X$	KOLİT (n=7) $X \pm S_X$	K-YKD (n=7) $X \pm S_X$	K-YKAD (n=7) $X \pm S_X$	K-YYD (n=6) $X \pm S_X$	K-YYAD (n=5) $X \pm S_X$
IL-1 β (pg/L)	1555.26 \pm 288.35 ^a	1186.63 \pm 300.97 ^a	1184.63 \pm 182.85 ^a	725.42 \pm 293.07 ^b	338.39 \pm 282.76 ^{bc}	184.40 \pm 131.00 ^c
İNSÜLİN (mIU/L)	8.03 \pm 2.37*	8.22 \pm 0.49 ^a	7.84 \pm 0.60 ^{ac}	5.68 \pm 1.51 ^{bc}	5.88 \pm 0.43 ^b	5.85 \pm 0.48 ^b
CRP (ng/ml)	144.84 \pm 38.58*	168.95 \pm 18.07 ^a	158.88 \pm 14.27 ^a	145.27 \pm 9.56 ^{ab}	130.93 \pm 10.41 ^{bc}	120.49 \pm 10.52 ^c
LEPTİN (ng/ml)	3.99 \pm 1.16 ^b	4.46 \pm 0.66*	5.18 \pm 0.49*	4.87 \pm 0.53*	5.11 \pm 0.69*	5.53 \pm 0.71 ^a
TNF- α (ng/ml)	199.90 \pm 55.90 ^a	196.79 \pm 39.82 ^a	174.58 \pm 44.56*	124.75 \pm 9.62 ^b	133.93 \pm 33.87*	105.29 \pm 43.80 ^b
IL-6 (ng/L)	175.83 \pm 31.05 ^a	155.10 \pm 30.33 ^{ab}	147.26 \pm 27.29*	132.43 \pm 26.85*	110.63 \pm 41.04 ^{bc}	95.15 \pm 20.03 ^c
IGF-1 (ng/ml)	131.76 \pm 36.84 ^b	173.63 \pm 23.52*	173.20 \pm 29.84*	147.72 \pm 24.79*	147.38 \pm 12.15*	188.63 \pm 23.35 ^a
ADİPONEKTİN (mg/L)	15.29 \pm 6.28*	17.79 \pm 2.98 ^a	13.15 \pm 3.03 ^a	7.63 \pm 2.05 ^b	4.10 \pm 1.99 ^{bc}	2.64 \pm 0.93 ^c

^{a,b,c,*} Her uygulama grubu içinde bulunan ağırlık ortalaması farkının karşılaştırılması (aynı deney grubu içinde farklı harfle gösterilen uygulama grup ortalamaları arasındaki fark önemlidir $p < 0.05$, *: belirtilen grupla diğer gruplar arasında istatistiksel fark anlamlı değil $p > 0.05$)

Tablo 9. Kan parametrelerinin kontrol grubu ile diğer gruplar arası istatistiksel değerlendirilmesi

KAN PARAMETRELERİ	GRUPLAR				
	KONTROL KOLİT	KONTROL K-YKD	KONTROL K-YKAD	KONTROL K-YYD	KONTROL K-YYAD
IL-1 β	0.308	0.298	0.000	0.000	0.000
İNSÜLİN	1.000	1.000	0.454	0.461	0.457
CRP	0.777	0.960	1.000	0.958	0.748
LEPTİN	1.000	0.155	0.692	0.226	0.030
TNF- α	1.000	1.000	0.040	0.140	0.009
IL-6	1.000	1.000	0.305	0.019	0.003
IGF-1	0.142	0.152	1.000	1.000	0.023
ADİPONEKTİN	0.951	0.974	0.252	0.081	0.057

p<0.05 ise gruplar arasında istatistiksel fark anlamlı, p>0.05 ise gruplar arasında istatistiksel fark anlamlı değil

Tablo 10. Kan parametrelerinin kolit grubu ile diğer gruplar arası istatistiksel değerlendirilmesi

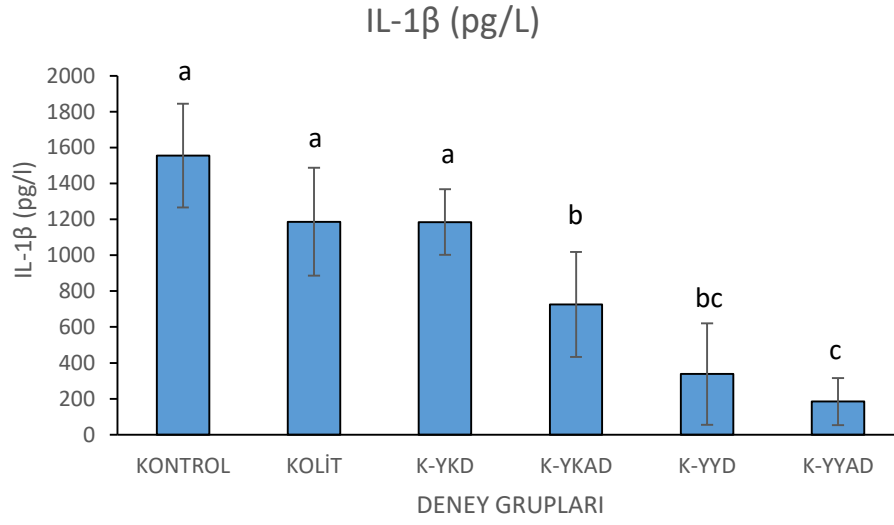
KAN PARAMETRELERİ	GRUPLAR			
	KOLİT K-YKD	KOLİT K-YKAD	KOLİT K-YYD	KOLİT K-YYAD
IL-1 β	1.000	0.032	0.000	0.000
İNSÜLİN	0.778	0.028	0.000	0.000
CRP	0.848	0.100	0.008	0.002
LEPTİN	1.000	1.000	1.000	0.246
TNF- α	1.000	0.026	0.109	0.006
IL-6	1.000	1.000	0.195	0.03
IGF-1	1.000	1.000	1.000	1.000
ADİPONEKTİN	0.110	0.000	0.000	0.000

p<0.05 ise gruplar arasında istatistiksel fark anlamlı, p>0.05 ise gruplar arasında istatistiksel fark anlamlı değil

Tablo 11. Kan parametrelerinin beslenme grupları arasındaki istatistiksel değerlendirilmesi

KAN PARAMETRELERİ	GRUPLAR					
	K-YKD K-YKAD	K-YKD K-YYD	K-YKD K-YYAD	K-YKAD K-YYD	K-YKAD K-YYAD	K-YYD K-YYAD
IL-1 β	0.034	0.000	0.000	0.168	0.017	1.000
İNSÜLİN	0.061	0.000	0.001	0.999	1.000	1.000
CRP	0.357	0.018	0.003	0.189	0.024	0.594
LEPTİN	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
TNF- α	0.362	1.000	0.077	1.000	1.000	1.000
IL-6	1.000	0.668	0.119	1.000	0.657	1.000
IGF-1	1.000	1.000	1.000	1.000	0.165	0.195
ADİPONEKTİN	0.021	0.001	0.000	0.079	0.003	0.622

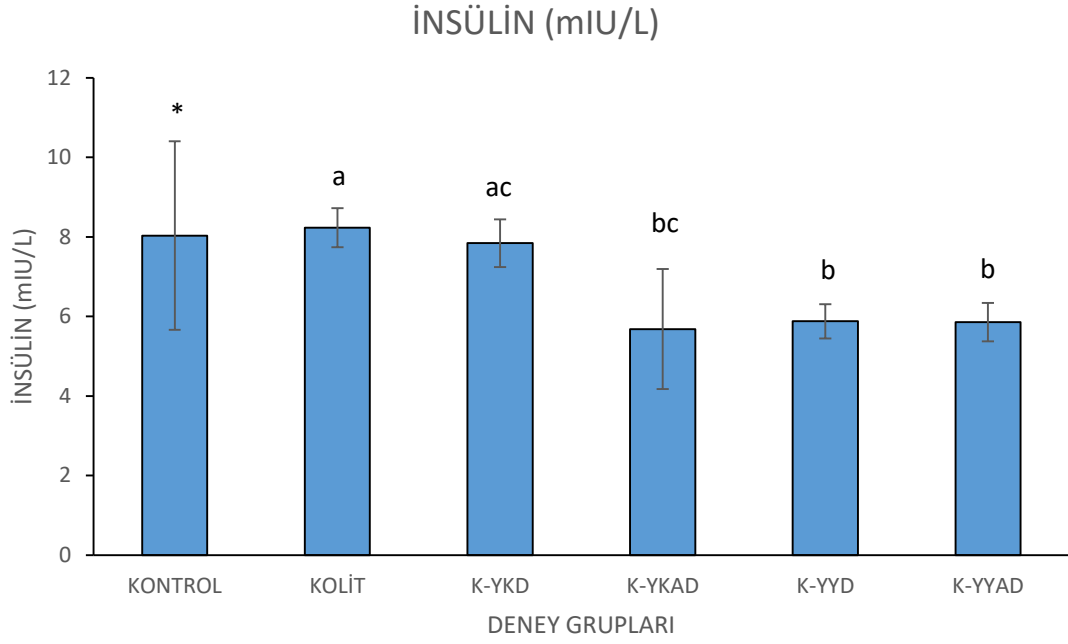
p<0.05 ise gruplar arasında istatistiksel fark anlamlı, p>0.05 ise gruplar arasında istatistiksel fark anlamlı değil



Şekil 10. Tüm gruplarda plazma IL-1 β değerleri (pg/L)

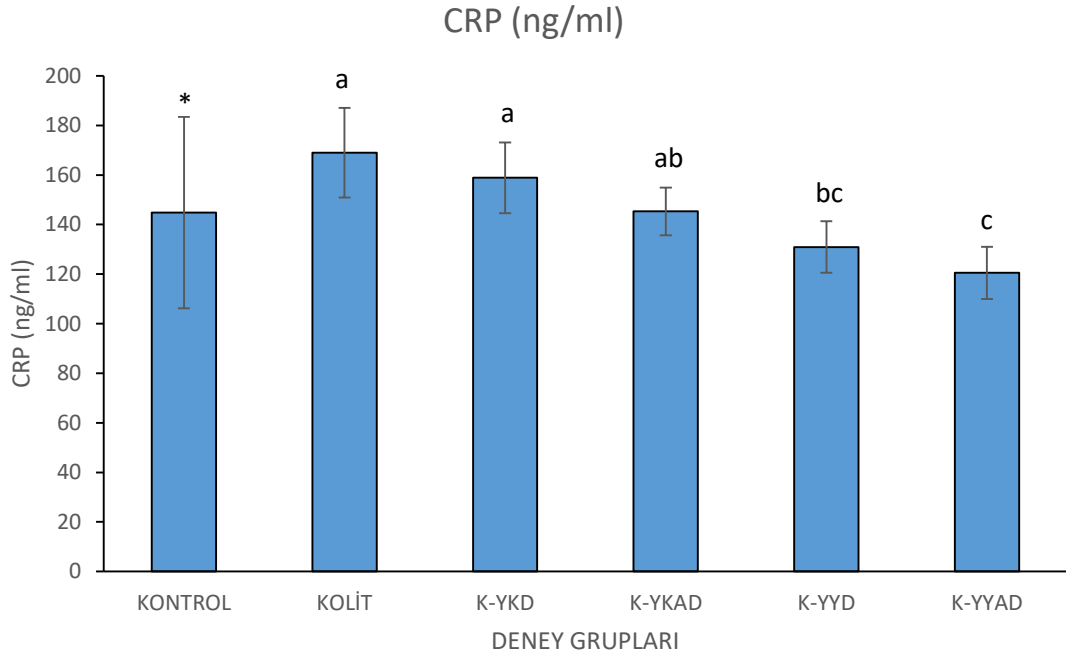
Buna göre Tablo 7’de görüldüğü gibi deneme uygulamaları sonucunda ölçülen IL-1 değerinin gruplara göre ortalama dağılımı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde K-YKAD, K-YYD ve K-YYAD gruplarındaki IL-1 değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.05$).

Standart hata çizgileri üzerinde gösterilen harfler ve * işareti tüm uygulama gruplarının karşılaştırılmasını göstermektedir (*: belirtilen grupla diğer gruplar arasında istatistiksel fark anlamlı değil ve farklı harfle gösterilen uygulama grup ortalamaları arasındaki fark anlamlıdır $p < 0.05$)



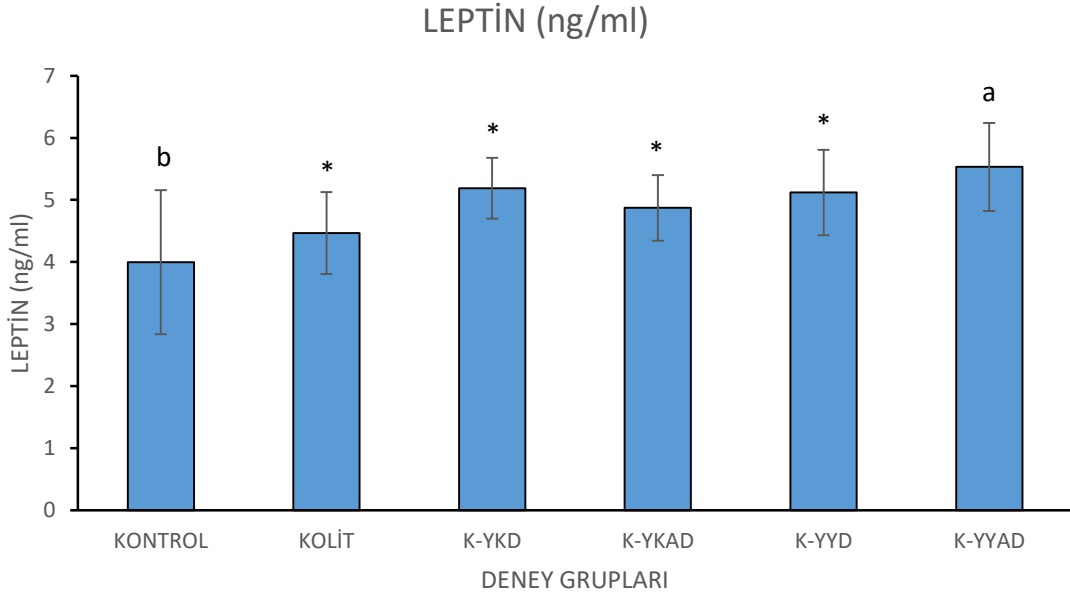
Şekil 11. Tüm gruplarda plazma İnsülin değerleri (mIU/L)

Buna göre Tablo 7’de görüldüğü gibi deneme uygulamaları sonucunda ölçülen insülin değerinin gruplara göre ortalama dağılımı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, Kolit grubu ile K-YKAD, K-YYD ve K-YYAD grupları arasında, K-YKD ile K-YYD ve K-YYAD grupları arasındaki insülin ortalama değerleri için anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).



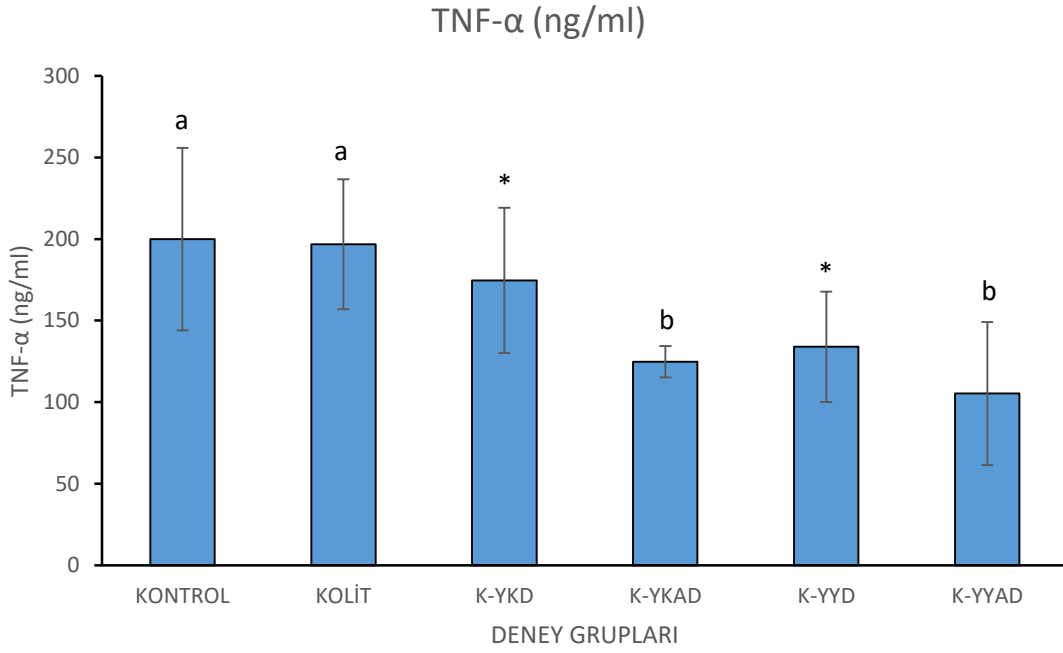
Şekil 12. Tüm gruplarda plazma CRP değerleri (ng/ml)

Buna göre Tablo 7’de görüldüğü gibi deneme uygulamaları sonucunda ölçülen CRP değerinin gruplara göre ortalama dağılımı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde Kolit ve K-YKD grubu ile K-YYD ve K-YYAD grupları arasındaki CRP ortalama değerleri için anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).



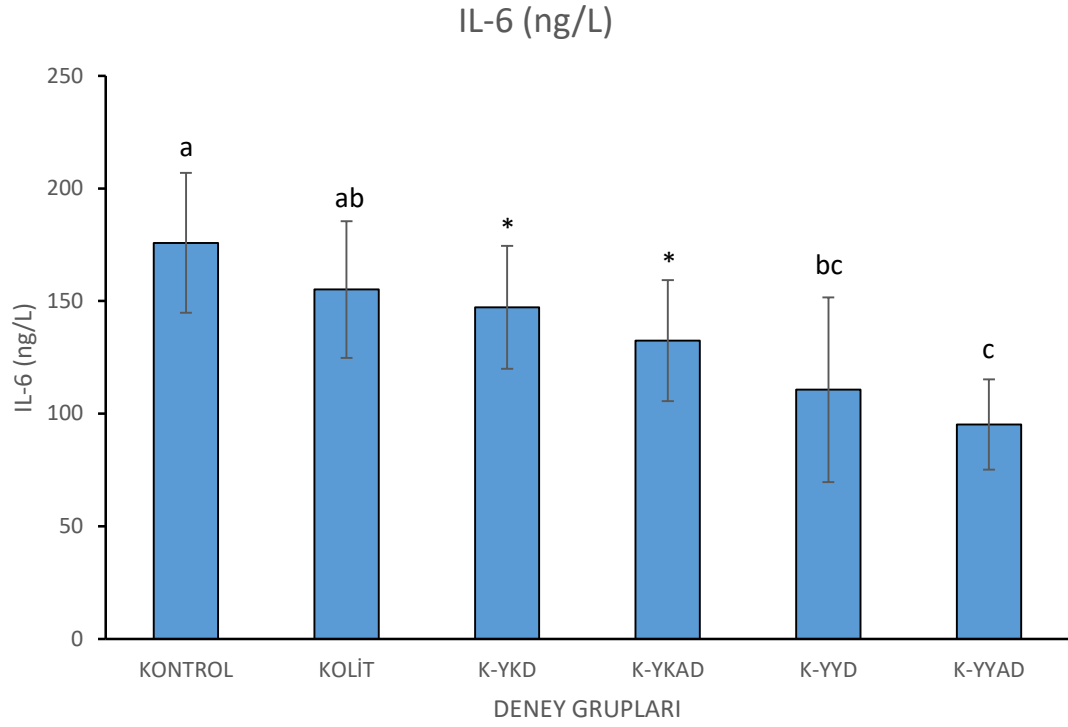
Şekil 13. Tüm gruplarda plazma Leptin değerleri (ng/ml)

Buna göre Tablo 7’de görüldüğü gibi deneme uygulamaları sonucunda ölçülen Leptin değerinin gruplara göre ortalama dağılımı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sadece Kontrol grubu ile K-YYAD grubunun Leptin ortalama değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).



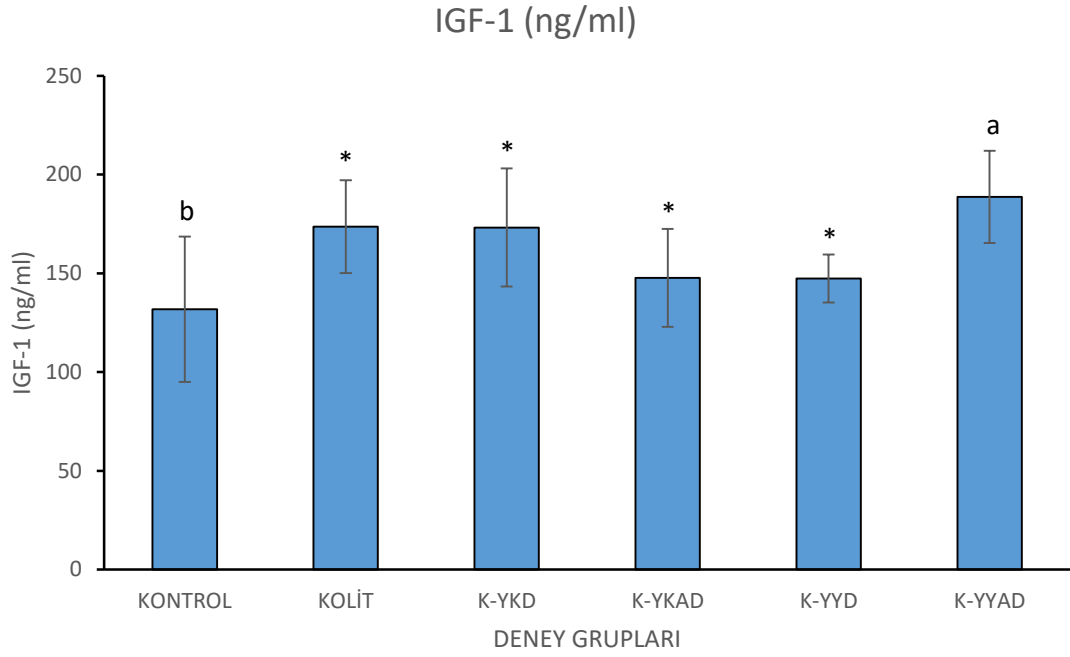
Şekil 14. Tüm gruplarda plazma TNF- α değerleri (ng/ml)

Buna göre Tablo 7’de görüldüğü gibi deneme uygulamaları sonucunda ölçülen TNF- α değerinin gruplara göre ortalama dağılımı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde Kontrol ve Kolit grubu ile K-YKAD ve K-YYAD grupları arasında TNF- α ortalama değerleri için anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).



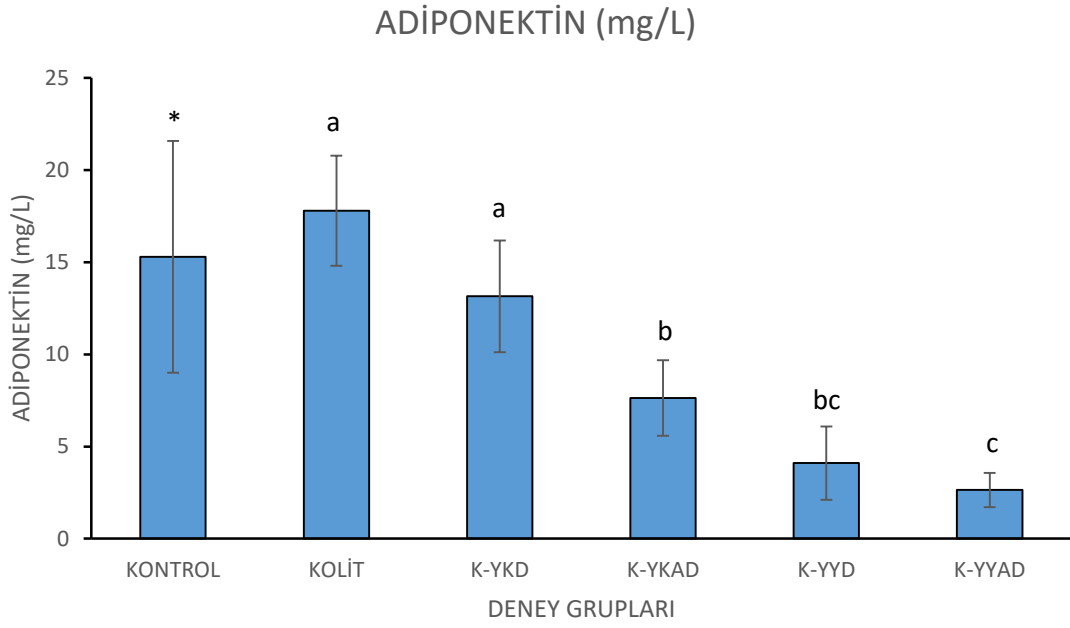
Şekil 15. Tüm gruplarda plazma IL-6 değerleri (ng/L)

Buna göre Tablo 7’de görüldüğü gibi deneme uygulamaları sonucunda ölçülen IL-6 değerinin gruplara göre ortalama dağılımı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde Kontrol grubu ile K-YYD ve K-YYAD grupları arasında, Kolit grubu ile K-YYAD grubu arasındaki IL-6 ortalama değerleri için anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).



Şekil 16. Tüm gruplarda plazma İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) değerleri (ng/ml)

Buna göre Tablo 7’de görüldüğü gibi deneme uygulamaları sonucunda ölçülen IGF-1 değerinin gruplara göre ortalama dağılımı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sadece Kontrol grubu ile K-YYAD grupları arasındaki IGF-1 ortalama değerleri için anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).



Şekil 17. Tüm gruplarda plazma Adiponektin değerleri (mg/L)

Buna göre Tablo 7’de görüldüğü gibi deneme uygulamaları sonucunda ölçülen Adiponektin değerinin gruplara göre ortalama dağılımı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde Kolit ve K-YKD grubu ile K-YKAD, K-YYD ve K-YYAD grupları arasında, K-YKAD grubu ile Kolit, K-YKD ve K-YYAD grupları arasında Adiponektin ortalama değerleri için anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).

Gruplara göre kolon dokusunun makroskopik sınıflandırma kriterlerine göre skor tablosu Tablo 12’de ve mikroskopik sınıflandırma kriterlerine göre skor tablosu Tablo 13’de gösterilmiştir. Makroskopik bulguların gruplar arası karşılaştırmaları Şekil 18’de gösterilmiştir.

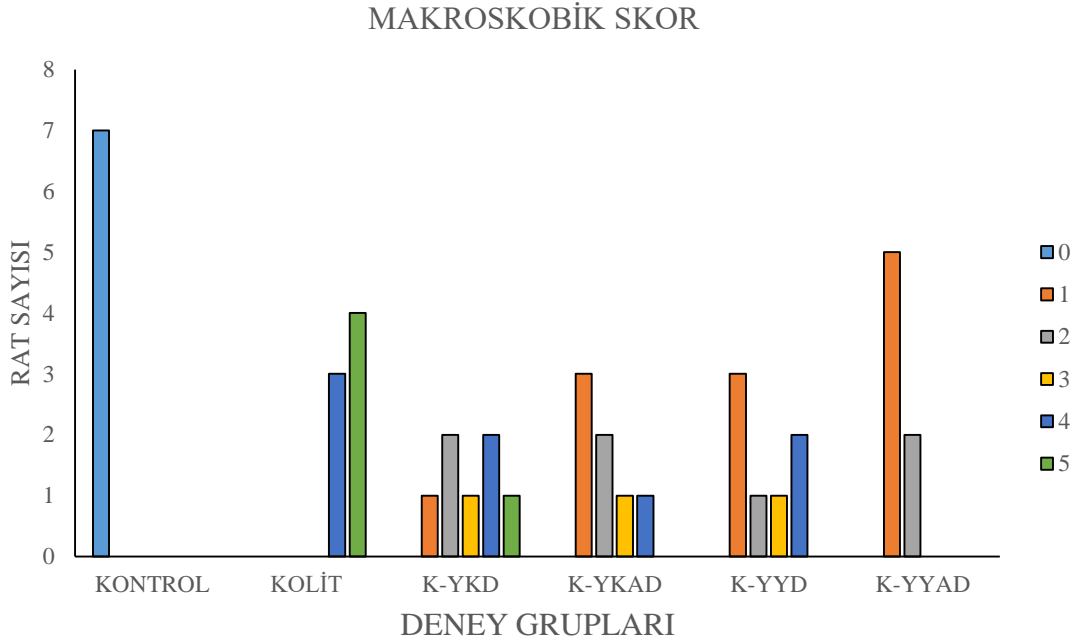
Makroskopik bulgular; kontrol grubu ratların kolonlarında herhangi bir anormal bulgu görülmezken, kolit grubu ratların kolonlarının makroskopik incelenmesinde 1 cm’den birkaç cm’ye varan oldukça koyu renk değişikliğine sahip ülseratif alanlar görüldü. K-YKD ve K-YYD grubu ratların kolonlarında bu koyu alanlar kolit grubuna yakın bir renk değişikliğine sahipken K-YKAD ve K-YYAD gruplarında çok hafif düzeyde renk değişikliği vardı.

Tablo 12. Gruplara göre kolon dokusunun makroskopik sınıflandırma kriterlerine göre skor tablosu

GRUPLAR	n	SKOR					
		0	1	2	3	4	5
KONTROL	7	7	0	0	0	0	0
KOLİT	7	0	0	0	0	3	4
K-YKD	7	0	1	2	1	2	1
K-YKAD	7	0	3	2	1	1	0
K-YYD	7	0	3	1	1	2	0
K-YYAD	7	0	5	2	0	0	0

Tablo 12’deki kolon dokularının makroskopik değerlendirme sonuçlarına göre kontrol grubundaki deneklerin tamamının kolon dokularının makroskopik görünümüleri normal olarak tespit edilmiştir. Kolit grubundaki deneklerin hepsinde makroskopik hasar bulguları olduğu görülmüş ve makroskopik hasar skoru 4 olan 3 rat ve hasar derecesi en yüksek (5) olan 4 rat tespit edilmiştir. Beslenme gruplarından K-YKD grubunda hasar skoru 1, 3 ve 5 olan birer rat bulunurken 2 ve 4 olan ikişer rat tespit edilmiştir. K-YKAD grubunda hasar skoru 1 olan üç rat, 2 olan iki rat ve 3, 4 olan birer rat tespit edilmiştir. K-

YYD grubunda hasar skoru 1 olan üç rat, 2, 3 olan birer rat ve 4 olan bir rat tespit edilmiştir. K-YYAD grubunda ise hasar skoru 1 olan beş rat ve 2 olan iki rat tespit edilmiştir. Buna göre kolitli tüm beslenme gruplarının kolon dokularında makroskobik düzeyde hasar olduğu görülmüştür. Ayrıca gruplara ait kolon görünüşleri Şekil 19, 20, 21, 22, 23, 24 ve 25’de sunulmuştur.



Şekil 18. Gruplara göre kolon dokusunun makroskobik sınıflandırma kriterlerine göre skor dağılımları



Şekil 19. Kolit grubu ratın laparotomi sırasında görünümü



Şekil 20. Kontrol grubu ratın kolonunun makroskobik görünümü



Şekil 21. Kolit grubu ratın kolonunun makroskopik görünümü



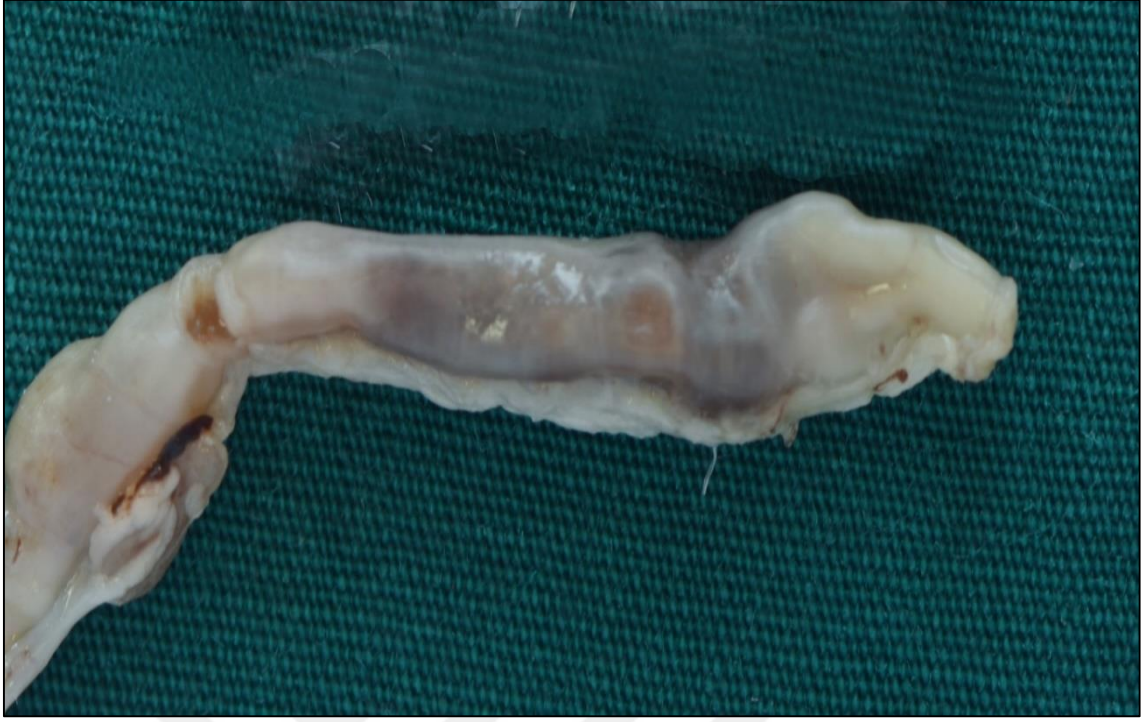
Şekil 22. K-YYD grubu ratın kolonunun makroskopik görünümü



Şekil 23. K-YYAD grubu ratın kolonunun makroskopik görünümü



Şekil 24. K-YKD grubu ratın kolonunun makroskopik görünümü



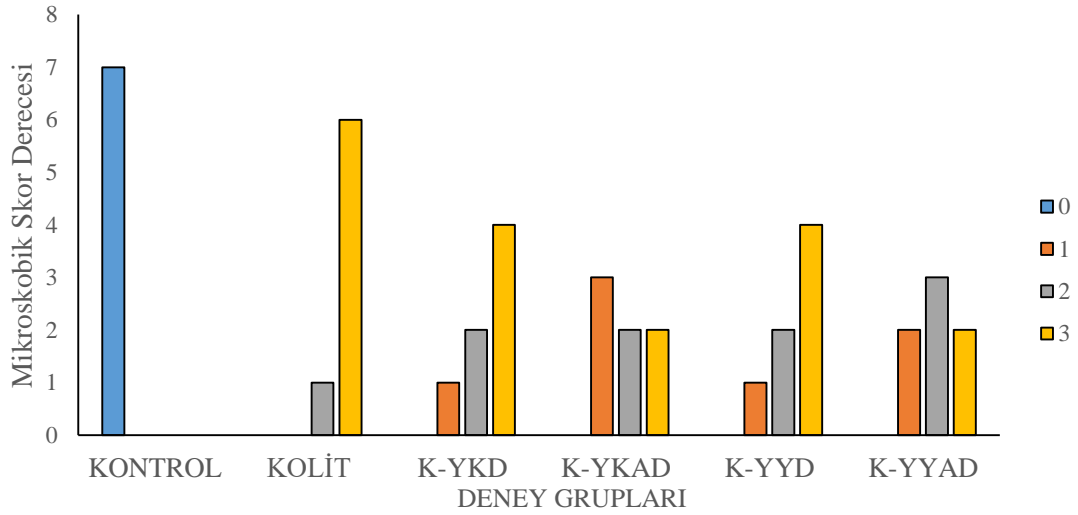
Şekil 25. K-YKAD grubu ratın kolonunun makroskopik görünümü

Mikroskopik bulgular; deneme sonunda ratlardan laparotomiyle alınan kolon dokularının mikroskopik sınıflandırma kriterlerine göre skor değerlendirmeleri Tablo 13'de sunulmuştur. Kontrol grubu ratların kolonlarının mikroskopik incelenmesinde yoğun Goblet hücreleri ve tek katlı prizmatik epitel hücrelerini içeren normal histolojik yapıya sahip kriptler görüldü. Kolit grubunda ise kriptlerde çok şiddetli erozyon, mukozal ve submukozal yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve çok şiddetli yaygın hemoraji, yaygın submukozal ödem ve vaskülitise rastlanıldı. K-YKD ve K-YYD grubunda ise bulgular kolit grubunda şiddetli olmamakla birlikte kriptlerde erozyon, hafif derecede mukozal ve submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, mukozada hafif hemoraji, yaygın submukozal ödem görüldü. Aralıklı diyetin uygulandığı K-YKAD ve K-YYAD gruplarında kriptler normal histolojik yapısını korumakla birlikte K-YKD ve K-YYD gruplarına oranla daha hafif derecede bulgular olan kriptlerde önemsenecek derecede hafif erozyon, hafif derecede mukozal ve submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hafif derecede fokal mukozal hemoraji, hafif derecede fokal submukozal ödeme rastlanılmıştır. Mikroskopik bulguların gruplar arası karşılaştırmaları Şekil 26, 27, 28 ve 29'de kolonun mikroskopik görüntüleri Şekil 30, 31, 32, 33, 34 ve 35'de gösterilmiş.

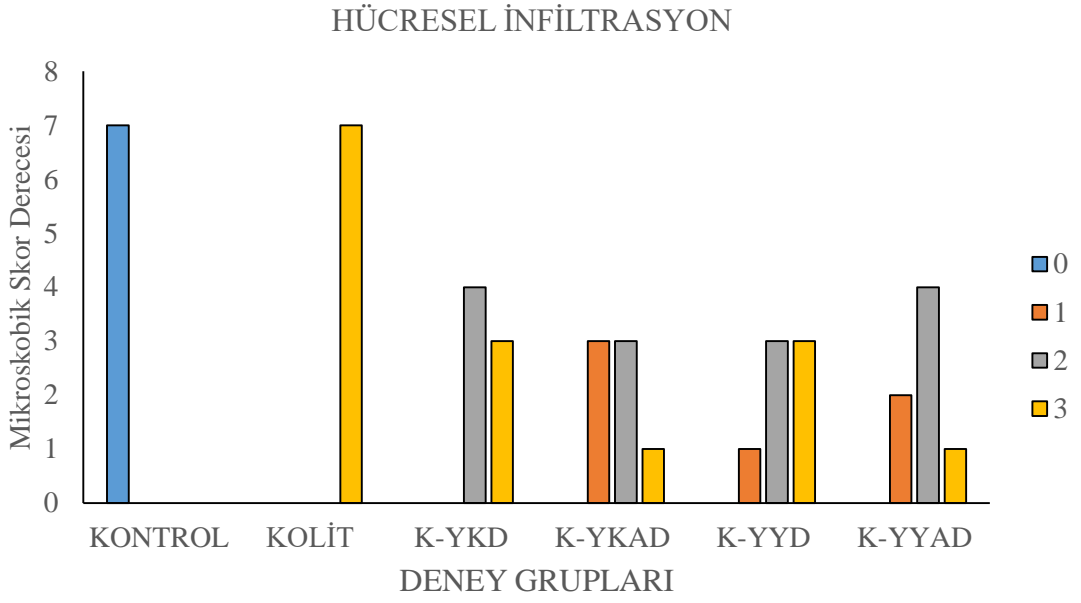
Tablo 13. Gruplara göre kolon dokusunun mikroskopik sınıflandırma kriterlerine göre skor tablosu

Bulgular	Skor	KONTROL	KOLİT	K-YKD	K-YKAD	K-YYD	K-YYAD
		(n=7)	(n=7)	(n=7)	(n=7)	(n=7)	(n=7)
Mukozal yapı kaybı	0	7	0	0	0	0	0
	1	0	0	1	3	1	2
	2	0	1	2	2	2	3
	3	0	6	4	2	4	2
Hücrel infiltrasyon	0	7	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	3	1	2
	2	0	0	4	3	3	4
	3	0	7	3	1	3	1
Kript apsesi	0	7	2	3	5	3	1
	1	0	5	4	2	4	6
Goblet hücre azalması	0	7	1	3	5	3	2
	1	0	6	4	2	4	5

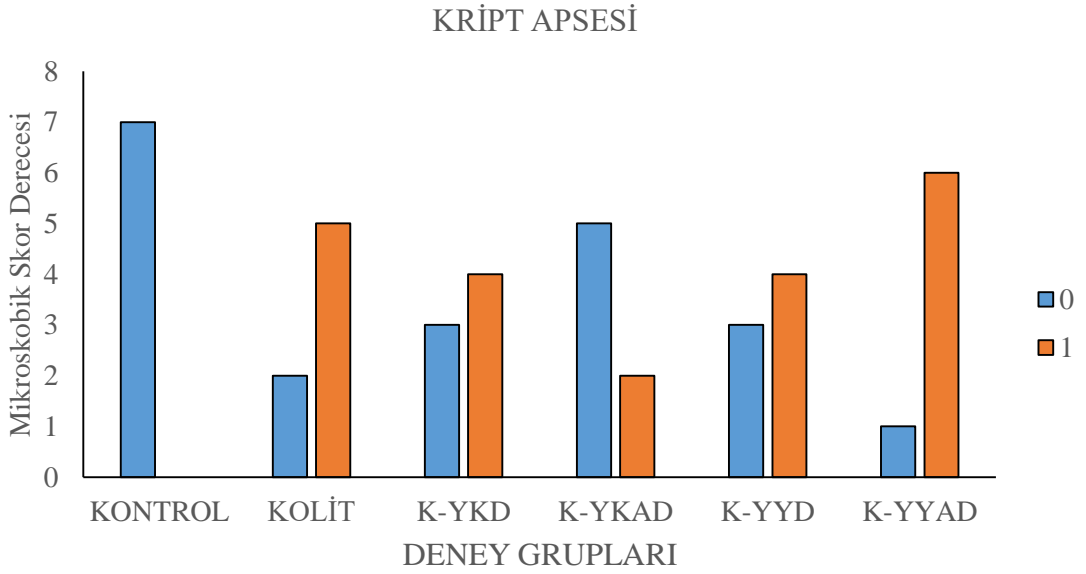
MUKOZAL YAPI KAYBI



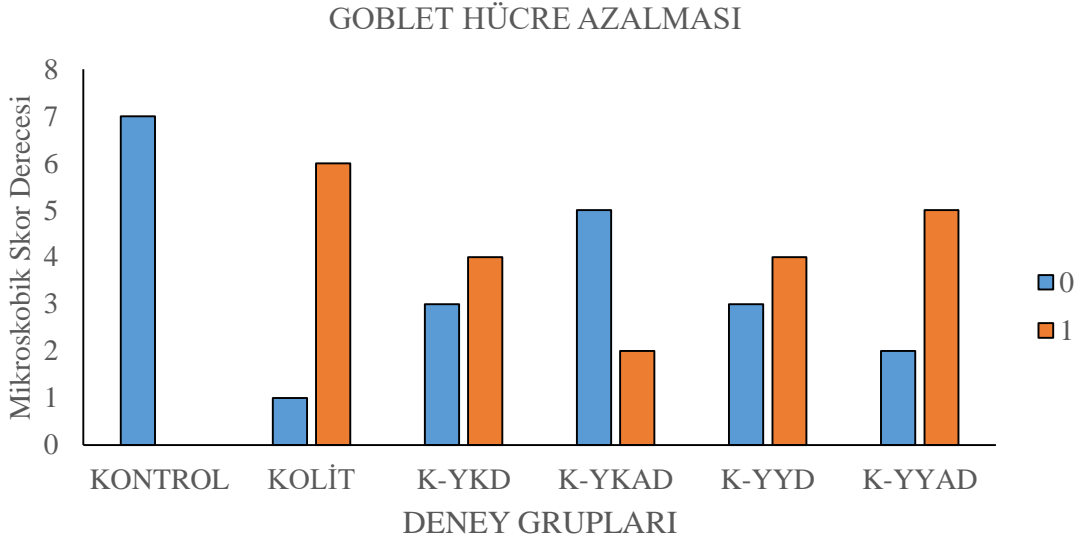
Şekil 26. Grupların mukozal yapı kaybı skor dağılımları



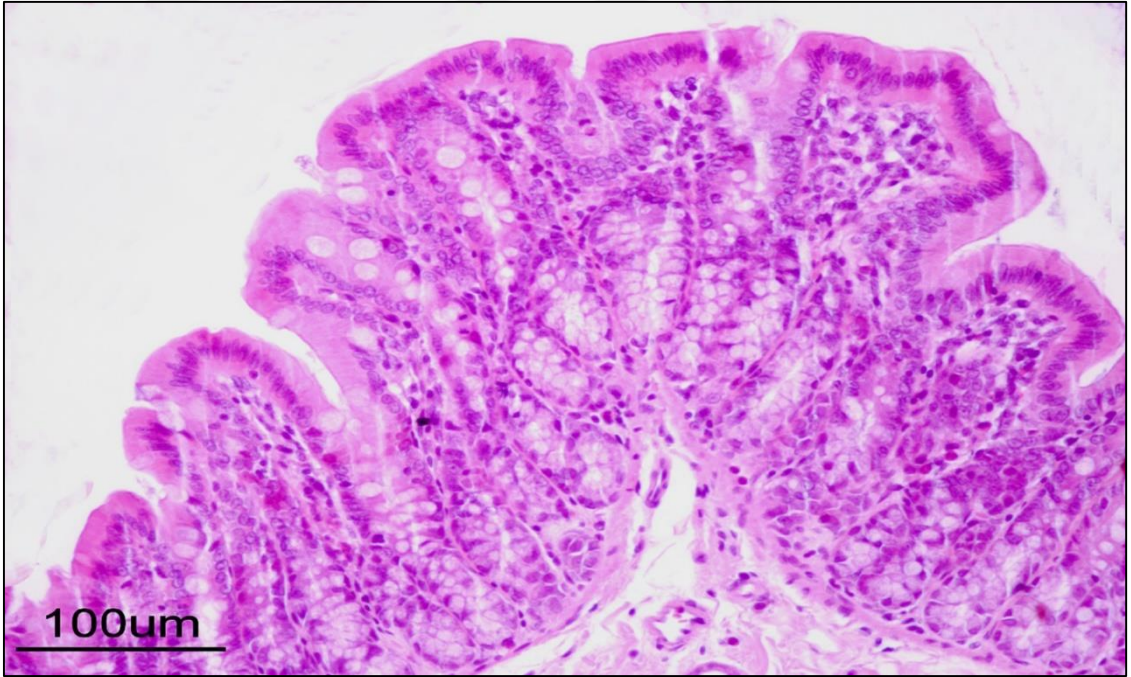
Şekil 27. Grupların hücreyel infiltrasyon skor dağılımları



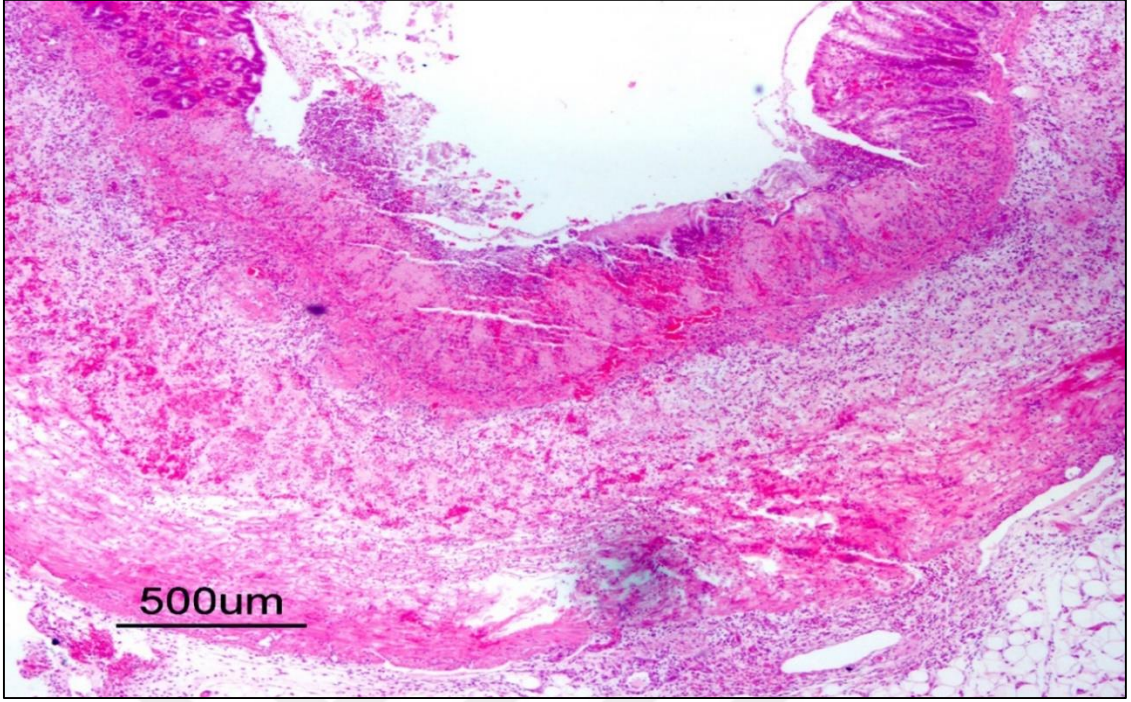
Şekil 28. Grupların kript apsesi skor dağılımları



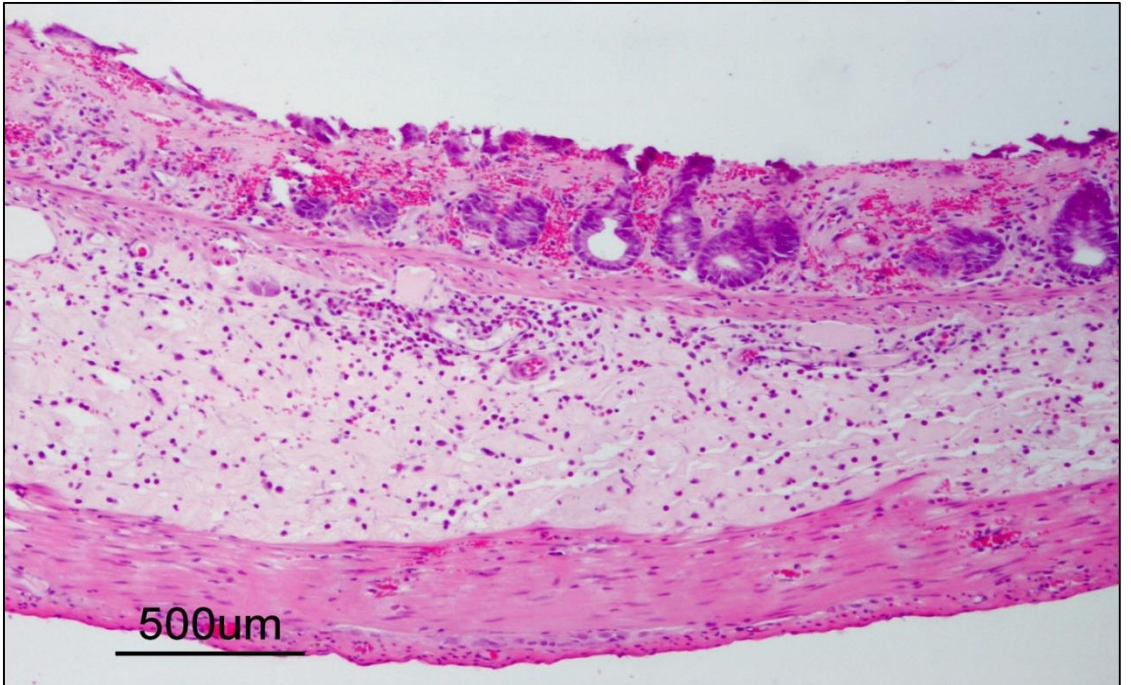
Şekil 29. Grupların goblet hücre azalması skor dağılımları



Şekil 30. Kontrol grubu kolonun normal mikroskopik görünümü. Yoğun Goblet hücreleri ve tek katlı prizmatik epitel hücrelerini içeren normal histolojik yapıya sahip kriptler. H&Ex20.



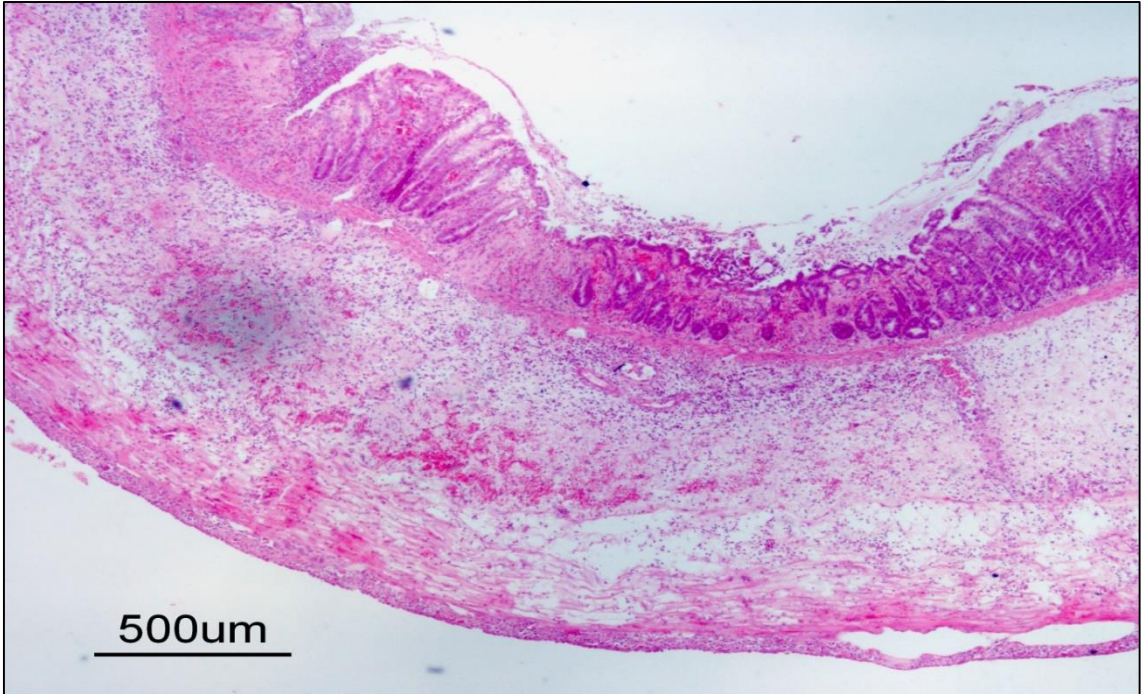
Şekil 31. Kolit grubu kolonda oluşan hasarın mikroskopik görünümü. Kolon kriptlerinde çok şiddetli erozyon, mukozal ve submukozal yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve çok şiddetli yaygın hemoraji, yaygın submukozal ödem ve vaskülit. H&Ex4.



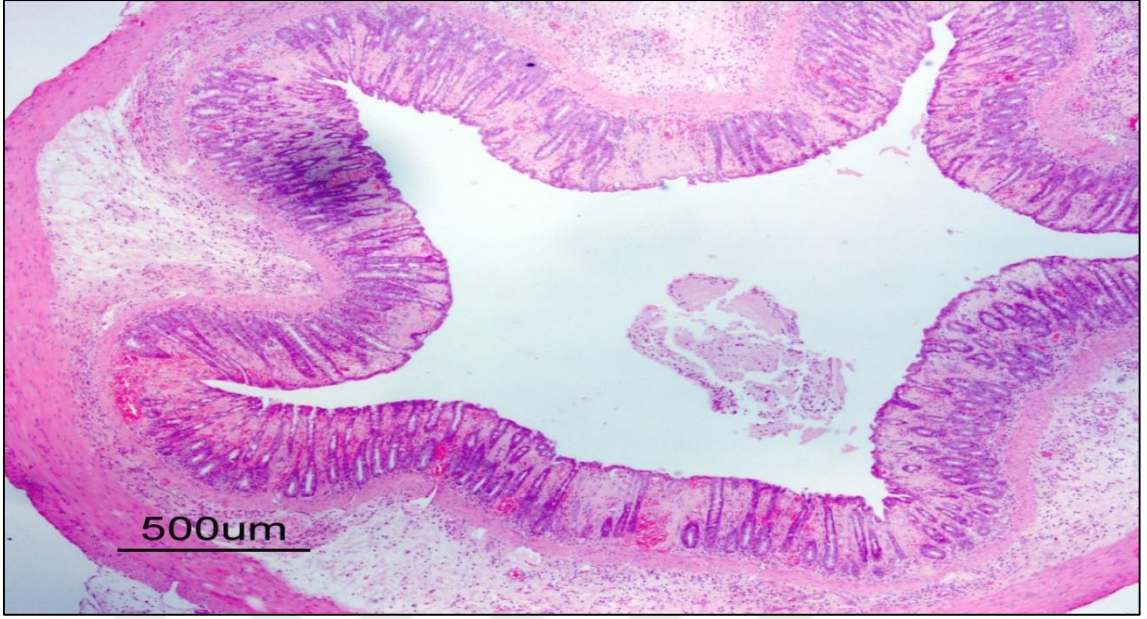
Şekil 32. K-YKD grubu kolonda oluşan hasarın mikroskopik görünümü. Kolon kriptlerinde erozyon, hafif derecede mukozal ve submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, mukozada hafif hemoraji, yaygın submukozal ödem. H&Ex4.



Şekil 33. K-YKAD grubu kolonda oluşan hasarın mikroskopik görünümü. Kolon kriptlerinde önemsenmeyecek derecede hafif erozyon, hafif derecede mukozal ve submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hafif derecede fokal mukozal hemoraji, hafif derecede fokal submukozal ödem. H&Ex4.



Şekil 34. K-YYD grubu kolonda oluşan hasarın mikroskopik görünümü. Kolon kriptlerinde orta derecede erozyon, orta derecede mukozal ve submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hemoraji, yaygın submukozal ödem. H&Ex4.



Şekil 35. K-YYAD grubu kolonda oluşan hasarın mikroskopik görünümü. Kolon kriptlerinde önemsenmeyecek derecede hafif erozyon, hafif derecede mukozal ve submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hafif derecede fokal mukozal hemoraji, hafif derecede fokal submukozal ödem. H&Ex4.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

İBH gelişiminde etkili ve değişken neden olarak beslenme faktörleri hem risk hemde koruyucu faktörler olarak hizmet edebilir. İBH ile diyet seçenekleri arasındaki ilişkiyi ifade eden çeşitli eylem mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar, diyet antijenlerinin doğrudan etkisi, bağırsağın geçirgenliğinde değişiklik ve mikrobiyotik değişikliklere bağlı olarak oluşan mukozanın otoinflamatuvar yanıtını içerir (Chapman-Kiddell ve ark., 2010). Diyetin rolü hakkında İBH hastalarının görüşüne ilişkin bir araştırmada, hastaların önemli bir bölümü diyetsel faktörler hastalığın başlangıcında (%15.6) ya da hastalık nüksünde (%57.8) etken bir rol oynadığını belirtmişlerdir (Zallot ve ark., 2013). Bununla birlikte diyet çok faktörlü bir etkendir. Hastalar, teşhis öncesi belirtilerin başlangıcına veya hastalık aktivitesinin artmasına bağlı olarak beslenme alışkanlıklarını değiştirebilmektedir.

Çeşitli deneysel hayvan modelleri ile intestinal inflamasyon oluşturularak İBH'nın patogenezi anlaşılmaya çalışılmış ve yeni tedavi ajanlarının etkisi araştırılmıştır (Dieleman ve ark., 1998).

Bu çalışmada yüksek karbonhidratlı ve yüksek yağlı diyetlerle beslenen ratlarda aralıklı beslenmenin deneysel olarak oluşturulan kolitli ratlardaki; ağırlık artışı, bazı inflamasyon markır seviyeleri ve kolit oluşumu dereceleri irdelenerek, kolit oluşumunun engellenmesi veya geciktirilmesi adına ilaç tedavisini destekleyici olarak herkes için uygulanabilir günlük beslenme adımları ve sonuçları irdelenmiştir.

2014'de (Turasan, 2014) sukroz ve YFMS tüketen grupları içeren bir çalışma sonunda vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında sukroz ve YFMS gruplarında, hem dişi hem erkek sıçanların kontrol grubuna göre vücut ağırlığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Light ve ark. yaptığı çalışmada 8 hafta boyunca sıçanlara %13 lük çözelti halinde glukoz, fruktoz, sukroz ve YFMS verilmiş ve sonuçta sukroz grubunda kontrole göre vücut ağırlığında anlamlı artış olmazken YFMS grubunda anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir (Light ve ark., 2009). Bu artışın sebebi olarak YFMS'nun sukroza göre daha yüksek oranda fruktoz içermesi ve fruktozun yağ asitlerine dönüşerek yağ depolanması ve yağlanmayı hızlandırması gösterilmiştir.

Sunulan bu çalışmada, ağırlık artışları oransal olarak incelendiğinde Kontrol grubunda %25.9, Kolit grubunda %12, K-YKD grubunda %8.56, K-YKAD grubunda %12.36, K-YYD grubunda %8.38 ve K-YYAD grubunda ise %15.91 ağırlık artışı tespit edilmiştir. Bu sonuçlara bakıldığında tüm kolit ve kolitli diyet gruplarında ağırlık artışının oransal olarak kontrol grubuna göre düşük olduğu bulunmuştur. En düşük ağırlık artışı kolitli yüksek yağlı ve yüksek karbonhidratlı gruplarda tespit edilmiştir. Ayrıca aralıklı diyet uygulanan kolitli gruplardaki ağırlık artışı yüzdesinin birbirine yakın ve aralıklı diyet uygulanmayan kolitli gruplara göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak kolit ağırlık artışına olumsuz yönde etki ederken, aralıklı diyetin bu eğilimi azaltabileceği düşünülmektedir.

İBH, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaygın bir dağılım gösterirken (Cosnes ve ark., 2011) Avustralya hariç olmak üzere Asya Pasifik bölgesinde daha az yaygındır (Han ve ark., 2013). İBH'nin görülme sıklığı Asya dahil dünyanın birçok yerinde hızla artmakta ve bu artış sıklığı genellikle daha çok endüstrileşmiş ülkelerde görülmektedir (Molodecky, 2012). Bu veriler yaşam biçimimizdeki batılılaşmanın, İBH'nin ve diğer immün aracılı hastalıkların artan insidansı ile bağlantılı olduğu hipotezine katkıda bulunmuştur. Diyet sanayileşme ile bağlantılı olarak daha belirgin çevresel faktörlerden biri haline gelmiştir (Icen ve ark., 2009).

İBH insidansını beslenme fazlalığı veya çeşitli gıdaların eksikliği ile ilişkilendirmeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır (Baumgart ve Sandborn, 2012). Bunlardan çok sayıda gözlemsel çalışma İBH riskine katkıda bulunan diyet modellerini tanımlamaya çalışmıştır. Bu çalışmalar, daha fazla miktarda et ve yağ tüketen insanlarda İBH riskinin arttığına işaret etmektedir, -özellikle çoklu doymamış yağ asitleri ve omega-6 yağ asitleri-. Diyetlerinde lif, meyve ve sebze bulunan insanlar daha düşük risk altındadır. Avrupa Kanseri ve Beslenme Araştırması (EPIC) Çalışması ve Hemşirelerin Sağlık Çalışması'ndan elde edilen bulgular, ileriye dönük tasarımlarından dolayı özellikle dikkat çekicidir (Tjonneland ve ark., 2009; Huo ve ark., 2011). EPIC çalışmasında, ÜK insidansının yüksek olduğu linolik asit kırmızı ette, yemeklik yağlarda ve margarinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan n-6 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) daha fazla tüketimi sağlanmıştır (Tjonneland ve ark., 2009). Buna karşılık, daha yüksek n-3 PUFA dokosaheksanoik asit seviyeleri tüketenlere ÜK teşhisi konma oranı daha az bulunmuştur.

Yüksek yağlı diyetlerin farelerde gelişen kolit şiddetini arttırdığı belirtilmiştir (van der Logt ve ark., 2013). Esansiyel yağ asitleri, İBH hayvan modellerinde yoğun olarak çalışılmıştır. PUFA'ların farelerin diyetlerine eklenmesi kolitin önlenmesi veya tedavisinde değişken etkilere sahiptir (Bosco ve ark., 2013; Whiting ve ark., 2005).

İBH'nin seyrini etkileyen çoklu doymamış omega-3 yağ asitleri (n-3 PUFA) özellikle antiinflamatuvar etkinlikleri nedeniyle incelenmiştir (Farrukh ve Mayberry, 2014). Bir derlemede Farrukh ve Mayberry, hastalık sırasında PUFA takviyesinin azda olsa yararlı etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Çeşitli çalışmaların sonuçları daha hızlı bir iyileşme ve n-3 PUFA takviyesi ile glukokortikosteroid dozunu azaltma olasılığına işaret etmiştir. Bununla birlikte çalışmaların çoğunda İBH'nin iyileştirilmesine PUFA'nın etkileri doğrulanmamıştır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda takviye olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca İBH hastalığının seyrinde Omega-3 yağ asitlerinin olumlu etkilerini belirlemek için başka araştırmalar yapılmalıdır (Farrukh ve Mayberry, 2014).

Obezite ile İBH arasında şimdilik nedensel bir ilişkiyi destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte koşullar benzer iltihaplanma özelliklerini paylaşır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar IL-6, CRP ve TNF- α 'nın serum seviyelerinin yükselmesini de içeren aşırı yağ dokusu ile ilişkili sabit düşük dereceli inflamasyon halinin İBH'nin şiddetine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Florin ve ark., 2006).

Yapılan bir çalışmada, yüksek seviyede mono-disakkarit ve toplam yağ alımı, İBH'nin iki formunda da geliştirme riskini sürekli artırmıştır (Gentschew ve Ferguson, 2012). CH'de bir risk faktörü olarak diyet geçmiş dönemlerde kapsamlı olarak incelenmiş olsa da, geriye dönük veri toplama kısıtlamaları ve diyet öyküleri için hatırlama önyargıları nedeniyle bilgi alanında hala büyük bir boşluk vardır (Ananthakrishnan, 2013).

Diyetle aşırı miktarda alınan monosakkarit tüketiminin İBH gelişimi üzerindeki etkisi birçok çalışmada vurgulanmıştır. Retrospektif çalışmalarda CH'li hastaların çoğu hasta olmadan önceki süreçte monosakkarit tüketimini arttırdığı belirtilmiştir (Reif ve ark., 1997). Russel ve ark. (Russel ve ark., 1998) yaptığı çalışmalarda İBH insidansını artmasında ayrıca kola tipi içeceklerin ve çikolata tüketiminin belirgin bir etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Onların gözlemleri Sakamoto ve ark. (Sakamoto ve ark., 2005) tarafından

da doğrulanarak ayrıca tatlıların ve suni tatlandırıcıların ÜK ve CH geliştirmesinde bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, 2014'te Chan ve ark. (Chan ve ark., 2014) 400.000'in üzerinde erkek ve kadınlarda geniş çaplı prospektif bir çalışmanın sonuçlarını sunmuşlardır. Çalışmalarında toplam karbonhidrat, şeker veya nişasta alımının kişilerde ÜK veya CH gelişme insidansı arasında hiçbir bağlantı bulunamamıştır.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar, hastalıklarını kontrol etmek için farmakolojik olmayan yaklaşımlara giderek daha fazla yönelmektedir. İBH hastalarının en sık sordukları sorularından biri de yemeleri gereken şeyler hakkındadır. Diyetin rolü, İBH'nin önlenmesi ve tedavisinde çok önemli hale gelmiştir. Bazı hastalar için hangi diyetin en iyi olduğunu gösteren titiz bilimsel kanıt bulunmamasına rağmen düşük fermante edilebilir oligosakarit, disakarid, monosakkarit ve poliol diyeti gibi çeşitli diyetler ile spesifik karbonhidrat diyeti, anti-inflamatuvar diyet ve paleolitik diyetler popüler hale gelmiştir (Knight-Sepulveda ve ark., 2015).

Fermente edilebilir oligosakaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve poliollerde düşük olan FODMAP diyeti İBH tedavisinde kullanılan bir diyet türüdür. Bu beslenme modeline göre kötü emilen veya emilemeyen karbonhidratların bakteri için bir besin maddesi haline geldiğini ve bu durumun bağırsak florasının aşırı büyümesine neden olabileceği teorisi üzerine kurulmuştur. Gearry ve ark. bu diyetin İBH'nin gelişimi üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmaları ÜK'li 20 ve CH'li 52 hastayı içermiştir. Hastaların yaklaşık yarısı karın ağrısı, gaz ve ishalde azalma olduğunu belirtmişlerdir. Buna göre FODMAP diyetinin eşzamanlı fonksiyonel bağırsak semptomları olan İBH'li hastalar için yararlı bir diyet olduğunu bildirmişlerdir (Gearry ve ark., 2009).

Olendzki ve ark. Anti-Inflamatuvar Diyet (AID) adıyla yeni bir diyet kullanarak umut verici bir retrospektif vaka serisinin sonuçlarını bildirmişlerdir (Olendzki ve ark., 2014). Onların diyetin temeli farmakolojik tedavide başarısız olan İBH hastalarının besin yeterliliği, İBH semptomları ve emilim yetersizliği üzerine kurulmuştur. İBH'nin gelişimi, bağırsağın lümenindeki patojenik bakterilere substrat olarak etki eden bazı karbonhidratlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle, bu diyet rafine edilmiş

şeker, gluten esaslı tahıllar ve sindirim sistemindeki iltihaplı bakterilerin büyümesini teşvik ettiği düşünülen belirli nişastalar gibi bazı karbonhidratları sınırlar.

Literatürde belirtilen bu diyetlere rağmen günümüzde, hastaların diyet rehberliği için tıbbi olmayan kaynaklar aramasına yol açan güçlü verilerle desteklenen belirli bir İBH diyeti mevcut değildir. Diyet müdahale denemeleri, plasebo kontrol grubunun bulunmaması ve gıdalar arasındaki karmaşık etkileşimler potansiyeli ile birlikte diyetle titizlikle uyma zorluğu nedeniyle sınırlandırılmıştır. Dahası, diyet denemeleri, sürmekte olan spesifik ilaç tedavilerindeki hastalar için önemli farklılıklar tespit etmeyebilir (Lee ve ark., 2015).

Yüksek miktarda yağ ile karbonhidrat ve az miktarda lif içeriğine sahip bir diyet, Batı diyeti, İBH insidansının artışında rol oynar (Chapman-Kiddell ve ark., 2010). Martini ve Brandes (Martini ve Brandes, 1976) ve Mayberry ve ark. (Mayberry ve ark., 1980) 1976 yılında CH hastalarının rafine karbonhidrat içeren fazla miktarda şeker ve ürün tükettiğini ilk defa bildiren kişilerdi. Rafine şeker ve işlenmiş karbonhidratların artan tüketimi CH için bir risk faktörü olabilir ve bazı ÜK hastalarında da bu durum gösterilmiştir. Rafine karbonhidratlar, şeker, meşrubat, gazlı içecekler, kola, çikolata, pasta ve ticari tatlılar İBH gelişiminde rol oynar (Hansen ve ark., 2011; Jakobsen ve ark., 2013).

Yüksek yağlı diyet (YYD), kronik ÜK'nin inflamatuvar bulgularını uzatır ve şiddetlendirir. Deneysel olarak oluşturulan bir DSS-kolit modelinde, kolon analizleri DSS kolit grubunda hafif derecede iltihaplanma göstermiş ve bu da YYD uygulandığında daha ciddi hale gelmiştir (Teixeira ve ark., 2011). Devkota ve ark. (Devkota ve ark., 2012) diyetle yağ tüketiminin bağırsak mikroflorasını çarpıcı biçimde yeniden şekillendirdiğini ve kolit başlangıcını tetiklediğini göstermiştir.

Gıdalarla beraber alınan şeker ve şeker çeşitlerinin sağlığa zararları bilimsel çevrelerde sürekli yoğun tartışmalara neden olmaktadır. Aşırı şeker içeren hazır yiyecek ve içeceklerin üretimi ve satışı dolayısıyla tüketimi de hem dünyada hem de ülkemizde her geçen gün artmaktadır. Özellikle çocukların bu ürünlere kolayca ulaşabilmeleri sonucunda beslenme alışkanlıklarında, ileride sağlık problemlerine yol açabilecek şekilde, ciddi değişiklikler olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Kalp Birliği

gibi kuruluşlar şekerin sağlığa olası zararları hakkında hemen hemen her gün yeni çalışmalar ve sonuçlar elde etmekte ve tüketimine sınır koyulması gerektiği konusunda çeşitli bildirimler yayınlamaktadır. Rafine şekerlerin yüksek oranda bulunduğu yiyecek ve içeceklerin tüketilmesinin global bir sağlık problemi olan obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve çeşitli kanser türlerinin gelişimine sebep olduğu bilinmektedir. Rafine şekerlerin en yüksek oranda tüketilen türü olan fruktoz, meyve, sebze ve bal gibi doğadan elde edilen besinlerde bulunduğu için bazı bilim çevreleri tarafından zararsız olduğu öne sürülmektedir. Ancak YFMS ve sukroz gibi kaynaklardan alındığında hastalık riskleri artmaktadır. Diğer karbonhidrat türlerine göre fruktoz tüketiminin kanser riskini %4-5 oranında arttırdığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Michaud ve ark., 2002; Port ve ark., 2012; Ozawa ve ark., 2016).

Batı tarzı beslenmenin özellikle şekerler yönünden yüksek olması nedeniyle karbonhidratların etkisi yoğun bir şekilde incelenmiştir. Hou ve meslektaşları güncel literatürü incelediklerinde monosakkaritler ve disakkaritler bakımından yüksek diyetlerin CH riskini arttırdığını bulmuşlardır (Hou ve ark., 2011). Özellikle CH olan İBH hastalarında lifli ve polisakkarit içeren diyetler, düşük lifli diyeti savunan gruplar arasında uyumsuzluk konusu olmuştur. Bununla birlikte son araştırmalar lifce yüksek bir diyetin hem ÜK hem de CH olan hastalar için yararlı olduğunu (Ananthakrishnan ve ark., 2013; Brotherton ve Taylor , 2013) ve hastalığın insidansını azalttığını göstermişlerdir (Hou ve ark., 2011).

Novelli ve ark. (Novelli ve ark., 2007) ratlara %30'luk sukroz verdiklerinde 30 gün sonra vücut ağırlıklarında anlamlı artış gözlemlenmiştir. Sunulan bu çalışmada ise Novelli ve ark. çalışmasına göre daha uzun süreli sukroz verilmiş olup, K-YKD grubunda Kontrol ve Kolit grubuna göre daha az kilo artışı gözlenirken, K-YKAD grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Bizim bulgularımızdan farklı olarak Sheludiakova ve ark. (Sheludiakova ve ark., 2012), serbest ya da bağlı fruktoz içeren diyetlerin metabolik etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hayvanların total enerji alımının %20 fazla olmasına karşın vücut ağırlığında bir değişiklik olmamıştır.

Ayrıca sunulan bu çalışmada, yüksek karbonhidratlı diyetin kolitli gruplarda plazma IL-1 β , insülin, CRP, TNF- α , IL-6, IGF-1 ve adiponektin seviyelerinde düşürücü bir etkiye sahip olduğu fakat bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p < 0.05$),

leptin seviyesini yükseltmesine rağmen aynı şekilde bu değer de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Omega-6 yağ asitleri proinflamatuvar olma eğilimindeyken, omega-3 yağ asitleri, interlökin (IL) -1 β , TNF- α ve IL-6'yı baskılayarak güçlü bir anti-inflamatuar etkiye sahiptir (Calder, 2005; Ferrucci ve ark., 2006). Birçok kronik hastalığın temelini inflamasyon oluşturduğu için diyetteki omega-3 yağ asitlerinin omega-6'dan daha fazla alınması istenir. Bazı çalışmalar TNF- α 'nın yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerde, kilo alımı ve yağ kütlesi artışı öncesinde arttığını göstermiştir (Ding ve ark., 2010; Ding ve Lund, 2011).

Kolit için genetik yatkınlığa sahip farelerde, yüksek yağlı bir diyetle beslenme (Kalorinin %60'ı yağdan) daha şiddetli klinik ve histopatolojik inflamasyon ile inflamatuvar markırlarının artışı ile ilişkilendirilmiştir (Paik ve ark., 2013).

Mazur-Bialy ve ark. 2017 yılında yayınlanan bir çalışmada (Mazur-Bialy ve ark., 2017) kolit oluşturulan farelerde, standart diyetle (SD) beslenen sedanter farelerde makroskobik ve mikroskobik olarak kolonik kan akışında anlamlı bir düşüş, kolon doku ağırlığında, plazma TNF- α , IL-6 ve IL-13 miktarında bir artış göstermişlerdir ($p<0.05$). Sedanter YYD ile beslenen farelerde kolon lezyonları ağırlaşmış, kolonik doku ağırlığı artmış ve plazma TNF- α , IL-6, IL-1 β ve leptin seviyeleri belirgin olarak artmıştır. Eşzamanlı olarak, SD fareler ile karşılaştırıldığında plazma irisini ve adiponektin düzeylerinde belirgin bir düşüş gözlenmiştir ($p<0.05$). Egzersiz-YYD ile beslenen farelerde makroskobik ve mikroskobik koliti belirgin olarak düşürmüş, kolonik kan akışını hızlandırmış, plazma TNF- α , IL-6, MCP-1, IL-1 β ve leptin seviyelerini düşürürken plazma irisini ve plazma adiponektin düzeyini önemli ölçüde arttırmıştır ($p<0.05$). Bu sonuçlara göre muhtemelen kolonik mikrodolaşımda bir düşüş ve proinflamatuvar biyolojik belirteçlerin plazma ve mezenterik yağ içeriğinde bir artışa bağlı olarak, deneysel kolit, YYD farelerinde daha da kötüleştiği buna karşın gönüllü fiziksel aktivite, koruyucu irisini salınması ve plazma adiponektinini iyileştirerek, YYD verilen farelerde kolon hasarının şiddetini zayıflatabileceği belirtilmiştir.

Sunulan bu çalışmada, yüksek yağlı diyetin kolitli gruplarda plazma IL-1 β , insülin, CRP ve adiponektin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya sebep olurken ($p<0.05$), yükselen leptin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ayrıca TNF- α , IL-6 ve IGF-1 seviyelerinde de azalmalar gözlenmiş, fakat bunlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Oruç tutmanın yaşlanma ve hastalıklarla ilgili başlıca etkileri arasında IGF-1, IGFBP1, insülin ve glukoz düzeyindeki değişiklikler bulunmaktadır. Üç veya daha fazla gün boyunca oruç tutmak, dolaşımdaki insülin ve glukozda %30 veya daha fazla düşüşe ve aynı zamanda memelilerde ana büyüme faktörü olan IGF-1 düzeylerinde hızlı bir düşüşe neden olmaktadır. İnsülin, hızlanan yaşlanma ve kanser ile ilişkilidir (Fontana ve ark., 2010). İnsanlarda beş gün açlık, IGF-1'de %60'ın üzerinde bir azalmaya ve ana IGF-1'i inhibe eden proteinlerden birinde 5 kat veya daha fazla artışa neden olur (Thissen ve ark., 1994). Açlığın IGF-1 üzerindeki bu etkisi çoğunlukla protein kısıtlamasından ve özellikle esansiyel aminoasitlerin kısıtlanmasından kaynaklanmaktadır, fakat aynı zamanda kalori kısıtlaması ile de desteklenmektedir. Çünkü açlık sırasındaki insülin düzeyindeki azalma IGF-1'deki azalmayı teşvik etmektedir (Thissen ve ark., 1994). Özellikle, insanlarda, kronik kalori kısıtlaması protein kısıtlaması olmadan kombine edilmedikçe IGF-1'de bir düşüşe yol açmaz (Fontana ve ark., 2008).

Oruç, hem kanserin önlemesi hem de tedavisi için bir potansiyele sahiptir. IF veya PF'nin (periodic fasting) IGF-1, insülin ve glukoz düzeylerini düşürme ve IGFBP1 ve keton vücut düzeylerini arttırma üzerindeki etkisi, DNA hasarını ve karsinogeneziyi azaltan koruyucu bir ortam oluşturabilir. Aynı zamanda tümör ve ön kanserli hücreler için olumsuz koşullar yaratır. Aslında, dolaşımdaki yükselmiş IGF-1, bazı kanserleri geliştirme riski ile ilişkilidir (Chan ve ark., 2000) ve büyüme hormonu reseptör eksikliği nedeniyle ciddi IGF-1 eksikliği olan bireylerde nadiren kanser gelişir (Guevara-Aguirre ve ark., 2011;Steerman ve ark., 2011). Dahası oruç, IGF-1'i eksik olan kişilerde serum ve insan epitel hücrelerini oksidatif stres kaynaklı DNA hasarından korur. Ayrıca, DNA'ları hasar gördükten sonra, hücrelerin programlanmış hücre ölümü olasılığı daha yüksektir (Guevara-Aguirre ve ark., 2011). Böylece oruç tutma, hücresel ve DNA hasarını azaltarak, aynı zamanda kanser öncesi hücrelerin ölümünü de arttırarak kanserden koruyabilir.

Sunulan bu çalışmada plazma IGF-1 düzeyi en yüksek K-YYAD grubunda (188.63 ng/ml) en düşük ise Kontrol grubunda (131.76 ng/ml) tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre diğer bütün gruplarda IGF-1 değeri yüksek olmasına rağmen sadece K-

YYAD grubunda $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı bir fark bulunmuştur. K-YYAD grubunda bu değer yüksek olarak tespit edilmiştir. Diğer gruplarda ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kolitli yüksek karbonhidratlı diyet gruplarından aralıklı diyet grubunda bu değer daha düşük bulunmasına rağmen (147.72 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı şekilde kolitli yüksek yağlı diyet gruplarından aralıklı diyet grubunda (188.63 ng/ml) bu değer daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kolit grubuna göre kolitli yüksek karbonhidrat ile beslenenlerde IGF-1 seviyesi birbirine çok yakınken aralıklı beslemenin bu değeri düşürdüğü gözlemlendi. Aralıklı diyet uygulanan kolitli gruplarda IGF-1 değeri, yüksek yağlı diyet grubunda daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak aralıklı beslenme yüksek karbonhidrat grubunda azaltıcı etki gösterirken, yüksek yağlı grupta belirgin olarak IGF-1 seviyesini yükseltmiştir. Fakat bu değerler $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı bulunmamıştır.

Sunulan bu çalışmada plazma insülin düzeyi ise en yüksek Kolit grubunda (8.22 mIU/L) en düşük ise K-YKAD grubunda (5.68 mIU/L) tespit edilmiştir. Kolit grubu ile Kontrol grubu düzeyleri birbirine yakınken, Kolit grubu ile K-YKD (7.84 mIU/L) grubu hariç diğer tüm beslenme grupları arasında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Kolitli yüksek karbonhidratlı diyet gruplarından aralık diyet grubunda bu değer daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kolitli yüksek yağlı diyet gruplarından aralık diyet grubunda bu değer yine düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kolit grubuna göre aralıklı diyet uygulanan tüm kolitli gruplarda insülin seviyesi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Sonuçta kolitli ratlarda aralıklı beslenmenin plazma insülin seviyesinde düşürücü etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.

2016 yılında yapılan bir çalışmada yüksek proteinli, aralıklı açlık ve düşük kalorili diyetin obez kadınlarda ve erkeklerde VKİ (vücut kütle indeksi, BMI =:body mass index) ve kan lipidlerinde benzer azalmalara neden olduğunu gösterilmiştir (Zuo ve ark., 2016).

Varady ve ark. farelerde değiştirilmiş alternatif günlük açlığın etkilerini araştırmışlardır. Alternatif açlık günlerinde %85 enerji kısıtlaması yapılan araştırmada, enerji kısıtlılığı visseral yağ, leptin ve resistin miktarında azalmaya ve adiponektin miktarında ise artışa neden olmuştur (Varady ve ark., 2009). Bu araştırma grubu tarafından yapılan benzer çalışmalar ayrıca farelerdeki bu açlık rejimlerinin, adiposit

boyutunu, hücre çoğalmasını ve IGF-1 düzeylerini azalttığını bulmuşlardır (Varady ve ark., 2007a; Vardy ve ark., 2007b; Varady ve ark., 2008).

2015 yılında Patterson ve ark. yayınladığı bir makalede (Patterson ve ark., 2015), aralıklı diyet ile ilgili inceledikleri beş çalışmadan ikisinde, CRP, TNF- α , leptin, adiponektin ve beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF) gibi inflamatuvar belirteçlerde belirgin iyileşmeler olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmaların yarısı, oruç tutma rejimine yanıt olarak ruhsal durumun veya diğer davranışsal yan etkilerin bazı yönlerini değerlendirmiştir. Bununla birlikte, gerginlik, öfke ve yorgunluk azalması, kendine güven ve pozitif duygusallıktaki artışlar gibi ruh durumundaki iyileşmeler olduğunu bildirmişlerdir.

2014 yılında yayınlanan bir makalede (Sadeghirad ve ark., 2014), Ramazan ayında kilo değişimi ile ilgili olarak 35 çalışmayı incelemişlerdir. Bu makalenin yazarları, bu çalışmaların 21'inde (%62) istatistiksel olarak anlamlı kilo kaybı bulmuşlardır. Yapılan çalışmalar bir araya getirildiğinde, Ramazan ayı süresince 1.24 kg ağırlık azalması olduğu gösterilmiştir. Sunulan bu çalışmada haftada iki gün aralıklı diyet uygulaması kolitli gruptan aralıklı diyet uygulanan grupta ağırlık artışı görülürken bu ağırlık artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aralıklı diyet uygulanan gruptan en fazla artış ise yüksek yağlı diyet grubunda görülmüştür.

Bazı çalışmalarda Ramazan orucunun düşük IL-6, CRP ve TNF- α gibi inflamatuvar belirteçlerin konsantrasyonları ile önemli derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir (Aksungar ve ark., 2007; Faris ve ark., 2012).

Yaşlanmanın diyet, genetik ve farmakolojik müdahalelerle iyileştirilebileceği keşfi, aralıklı diyetin yaşlanmayla ilişkili hastalıklar için geniş spektrumlu, koruyucu bir ilaç olma ihtimalini ortaya çıkarmıştır (Goldman ve ark., 2013; Partridge, 2010).

Diyet kısıtlamasının yaygın sağlık faydaları yüzyıllar boyunca kabul edilmiş ve sürekli olarak çeşitli memelilerde ömrü uzattığı gösterilmiştir (Cava ve Fontana, 2013). Antikanser etkileri son zamanlarda çok sayıda hayvan deneyleri ile tespit edilmiştir. Çeşitli diyet kısıtlama rejimleri arasında, kanser önlemede faydalı olan ve en fazla çalışılan yöntemler kalorik kısıtlama (CR), aralıklı açlık (IF) ve karbonhidrat restriksiyon/ketogenik diyettir (KD). Kısa süreli açlıkların (1-3 gün), insülin duyarlılığını

iyileştirerek, inflamasyon belirteçlerinin ve insülin/IGF-1'in ekspresyonunu azaltarak hem karaciğer ve böbrek iskemi reperfüzyonunun yol açtığı hasarlara karşı kemirgenleri korumakta hemde hücre koruyucu gen ekspresyonu arttırmaktadır (Hine ve ark., 2014).

Kalori kısıtlaması, metabolizma hızı ve oksidatif hasarı azaltarak tümörogenezi önler (Martin-Montalvo ve ark., 2011). IF'in arkasındaki mekanizma nispeten basit olup, kısa bir süre için glukoz alımında azalma ve açlık, tümör büyümesini ertelemiştir (Simone ve ark., 2013). KD, düşük karbonhidratlardan (genellikle 50 g/gün'den az), yüksek yağdan ve yeterli proteinlerden oluşan bir diyet rejimidir. KD kanser hücrelerinde ATP üretimi ve enerji üretilmesi için glukozu kısıtlayabilir (Simone ve ark., 2013; Maroon ve ark., 2013).

2014 yılında yayınlanan bir makaleye göre, kalorik kısıtlama (CR) ve karbonhidrat restriksiyon/ketogenik diyet (KD)'nin hayvan deneylerinde kanserlerin önlenmesinde etkili olduğunu ancak aralıklı açlık (IF)'in rolünün şüpheli olduğunu ortaya koymaktadır (Lv ve ark., 2014).

Bir hücreli ve omurgasız organizmalar, kemirgenler, maymunlar ve insanlar üzerine yapılan yeni çalışmalar değerlendirildiğine, yaşlanma ve bununla bağlantılı hastalıkların düzenlenmesinde, diyetin düşünülenden çok daha yaygın ve ön plana çıkan bir role sahip olduğunu göstermektedir. Yaşlanma sırasında hücre, doku ve organ seviyesinde bunların fonksiyonunu koruyan anahtar mekanizmaların ayarlanmasında yeme sıklığı ve zamanlaması, kalori alımı, tek besin modifikasyonları, mikrobiyoloji ve beslenme öyküleri arasındaki etkileşimli mekanizmaları anlamak için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır (Fontana ve Partridg, 2015).

Sunulan bu çalışmada yüksek karbonhidratlı aralıklı diyetin kolitli farelerde etkisi incelendiğinde plazma IL-1 β , insülin, TNF- α ve adiponektin seviyesinin düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahipken ($p < 0,05$), leptin seviyesini yükseltmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca CRP, IL-6 ve IGF-1 seviyesini düşürücü etki gösterdiği tespit edilmiş fakat bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Mevcut çalışmada yüksek yağlı aralıklı diyetin kolitli farelere olan etkisi incelendiğinde plazma IL-1 β , insülin, CRP, TNF- α , IL-6 ve adiponektin seviyesini

düşürdüğü ve bu değerlerin istatistiksel olarak ($p<0.05$) anlamlı bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca leptin ve IGF-1 seviyesinde yükseltici bir etki gösterdiği tespit edilmiş fakat bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Farelerde %4 DSS ile uyarılan kolit modelinde, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşlarını içeren probiyotik karışımının etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, kolon mukozasındaki TNF- α düzeylerinin kolit grubunda, kontrol ve probiyotik kolit gruplarından anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (Nanda ve ark., 2008). Sunulan bu çalışmadaki bulgulara, kolit grubundaki ratlarda plazma TNF- α düzeyinin tüm diyet gruplarına göre yüksek olduğu ancak sadece aralıklı diyet uygulanan gruplarda istatistiksel olarak ($p<0.05$) seviyesinde anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu bulgularımıza göre aralıklı diyet uygulaması TNF- α düzeyinin yükselmesinde azaltıcı bir etkiye sahip olabilir. Buna göre aralıklı diyetin, asetik asit ile indüklenen kolitli ratlarda olumlu yönlerinden birisi TNF- α yapımını baskılaması olarak düşünülebilir.

İBH patogeneğinde TNF reseptörlerinin rolü kısmen anlaşılmıştır. Kolit fare modeli kullanılan bir çalışmada, hem TNFR1 hem de TNFR2'nin bağırsak inflamasyonunda koruyucu bir role sahip olduğunu gösterilmiştir. Burada TNFR1 veya TNFR2 eksik olan farelerde bağırsak inflamasyonu, muhtemelen kolonik epitel hücrelerinin artmış apoptozuna bağlı olarak kolitin alevlenmesine neden olmuştur (Wang ve ark., 2013).

2006 yılında yayınlanan bir çalışmada (Göral, 2006) IL-2Rsp, IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeyleri hasta ve kontrol grubunda farklı bulunurken ($p<0.005$). TNF- α ve IL-1 β seviyeleri her iki grupta da aynı bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, IL-2Rsp, IL-6, IL-8 ve IL-10 ülseratif kolitte rol oynayan önemli sitokinlerdir. Bu sitokinlerin hastalığın, tanı, takip ve öngörüsünde önemli rol oynayacağı düşünülmektedir.

İBH'de, TNF- α inflamatuvar yanıtın önemli bir aracıdır. Kolit oluşturulmuş sıçanların kolonik dokularından alınan örneklerde tedavi edilmemiş sıçanlara göre belirgin olarak artmış TNF- α seviyeleri saptanmış ve bu sıçanlara TNF- α sentez inhibitörlerinin verilmesiyle seviyelerde düşme olduğu tespit edilmiştir (Dubigeon ve ark., 2001). Karmeli ve ark. yaptığı bir çalışmada, oluşturulan kolit modelinde siklooksijenaz-2 inhibitörlerinin inflamasyon sürecine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada inflamasyon belirteci olarak TNF- α ve IL-1 düzeyleri incelenmiştir. Kolit gelişimi serum

TNF- α ve IL-1 düzeylerinde anlamlı bir artışa yol açarken, TNF- α inhibitörleri ile bu artışta gerileme sağlandığı bildirilmiştir (Karmeli ve ark., 2000). Nakai ve ark. yaptığı bir çalışmada ise TNBS ile oluşturulan kolit modelinde TNF- α reseptörünün rolü araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre kolit oluşturulan grupta kontrol grubuna göre serum TNF- α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı ancak TNF- α mRNA ekspresyonunun kolonda anlamlı düzeyde artmış olduğu vurgulanmıştır. TNF- α düzeyinde anlamlı artış olmaması da lokal inflamasyonun belki de serum TNF- α düzeylerini etkilememiş olmasına bağlanmıştır (Nakai ve ark., 2005).

İBH'de proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 da artmış olarak bulunmaktadır. Funakoshi ve ark. yaptıkları bir çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ÜK ve CH'li hastalarda IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α mRNA'nın artmış ekspresyonunu bariz olarak göstermişlerdir (Funakoshi ve ark., 1998). Guimbaud ve ark. yaptıkları çalışmada ÜK'de proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 üretiminde artma olduğunu tespit etmişlerdir (Guimbaud ve ark., 1998).

İnflamasyon tetikleyicisi ve kronik düşük dereceli inflamasyon halinin göstergesi olan obezitenin, yüksek yağlı diyet uygulamasına devam edilmesine rağmen, haftada sadece 2 gün besin alımı kısıtlaması yapılarak da modüle edilebileceği gösterilmiştir (Günbatar ve Bayıroğlu, 2015).

Sunulan bu çalışmada plazma TNF- α düzeyi en yüksek Kontrol grubunda (199.90 ng/ml) en düşük ise K-YYAD grubunda (105.29 ng/ml) tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile aralıklı diyet ile beslenen kolitli iki grup arasında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı fark bulunmuştur. Bu gruplarda TNF- α düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yine aynı gruplarda, Kolit grubuna göre $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde düşük bulunmuştur. Kolitli yüksek karbonhidratlı diyetle beslenenlerde aralıklı diyet TNF- α düzeyini düşürdüğü tespit edilmiş fakat bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı şekilde kolitli yüksek yağlı diyetle beslenenlerde aralıklı diyet TNF- α düzeyini düşürdüğü tespit edilmiş fakat bu değer de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak kolit gruplarında aralıklı diyet TNF- α düzeyini düşürdüğü söylenebilir.

Bu çalışmada IL-6 seviyesi en yüksek Kontrol grubunda (175.83 ng/L) en düşük ise K-YYAD grubunda (95.15 ng/L) tespit edilmiştir. IL-6 seviyesi kontrol grubuna göre (175.83 ng/L) K-YYD (110.63 ng/L) ve K-YYAD (95.15 ng/L) grupları arasında ve Kolit

grubu (155.10 ng/L) ile K-YYAD (95.15 ng/L) grubu arasındaki IL-6 ortalama değerleri için ($p<0.05$) düzeyinde anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Kolit grubuna göre (155.10 ng/L) hem kolitli yüksek karbonhidratlı grupta (147.26 ng/L) hem de kolitli aralıklı diyet grubunda (132.43 ng/L) IL-6 değeri düşerken istatistiksel olarak bu düşüş anlamlı bulunmamıştır. Kolit grubuna göre, kolitli yüksek yağlı diyet ile beslenen gruplarda IL-6 seviyesi düşük ve istatistiksel olarak anlamlı değilken bu değer aralıklı beslenme diyeti uygulanan grupta daha belirgin bir seviyede düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Kolitli yüksek karbonhidratlı diyet ile beslenen gruplardan aralık diyet grubunda bu değer düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kolitli yüksek yağlı diyet gruplarından aralık diyet grubunda bu değer daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçta kolitli ratlarda aralıklı beslenmenin plazma IL-6 seviyesini azaltıcı etkiye sahip olduğu düşünölmektedir.

Sunulan bu çalışmada IL-1 seviyesi en yüksek Kontrol grubunda (1555.26 pg/L) en düşük ise K-YYAD grubunda (184.40 pg/L) tespit edilmiştir. IL-1 seviyesi sırasıyla K-YKAD (725.42 pg/L), K-YYD (338.39 pg/L) ve K-YYAD (184.40 pg/L) gruplarında diğer gruplara göre $p<0.05$ düzeyinde anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Kolit (1186.63 pg/l) grubu ile kolitli yüksek karbonhidratlı grupta (1184.63 pg/l) bu değer birbirine yakinken aralıklı diyet grubunda (725.42 pg/l) istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Kolit grubuna göre, kolitli yüksek karbonhidratlı aralıklı diyet ve kolitli yüksek yağlı diyet ile beslenen gruplarda IL-1 seviyesi anlamlı düşük bulunurken bu değer aralıklı beslenme diyeti uygulanan grupta daha belirgin bir seviyede düşük ve anlamlı bulunmuştur. Kolitli yüksek karbonhidratlı diyet ile beslenen gruplardan aralık diyet grubunda bu değer istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Kolitli yüksek yağlı diyet gruplarından aralık diyet grubunda bu değer daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçta kolitli ratlarda aralıklı beslemenin plazma IL-1 seviyesinde azaltıcı etkiye sahip olduğu düşünölmektedir.

Bir çalışmada (Erdil ve ark., 2003), ÜK'li hastalarda bazı immün parametrelerin seviyeleri ölçölerek bunların klinik aktivite ile ilişkileri araştırılmıştır. Bu çalışmaya 12'si aktif ve 23'ü inaktif olmak üzere 35 ÜK hastası ile 36 sağlıklı birey katılmıştır. Tüm bireylerde bazı parametrelerin yanında CRP, IL-2 ve IL-1 β düzeyleri ölçölmüştür. Çalışmada CRP düzeyleri aktif olgularda diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek

bulunmuştur ($p<0.05$). İnaktif ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). IL-1 β değeri ise aktif grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). İnaktif grupta da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Adiponektin, yağ dokusu tarafından salgılanan ve periferik insülin duyarlılığını artırarak ve karaciğer glukoneogenezi azaltarak glukoz homeostazına katkıda bulunan bir proteindir (Lara-Castro ve ark., 2007). TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinler, adiponektin salınımını baskılamaktadır ve obez bireylerde serum seviyeleri belirgin şekilde azalmaktadır (Fasshauer ve ark., 2003). Adiponektin, sitokin sinyalizasyonunda antagonistik etkiler nedeniyle genellikle anti-inflamatuar olarak kabul edilir (Kobashi ve ark., 2005; Ouchi ve Walsh, 2007). Ayrıca aktif İBH hastalarının serum ve hipertrofiye mezenterik yağ dokusunda artmış düzeylerde saptanmıştır (Yamamoto ve ark., 2005; Karmiris ve ark., 2006). Hayvanlardaki deneysel kolit modellerinde adiponektin için tutarsız sonuçlar bulunmuştur (Nishihara ve ark., 2006; Fayad ve ark., 2007; Pini ve ark., 2009).

Yamamoto ve ark. adiponektin ile insülin direnci arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (Yamamoto ve ark., 2002). Alzamendi ve ark. (Alzamendi ve ark., 2009) üç hafta boyunca fruktozla beslenmiş laboratuvar hayvanlarında plazma serbest yağ asitleri, leptin, adiponektin düzeylerinde artış olduğu ve insülin direnci geliştiğini rapor etmişlerdir. Sunulan bu çalışmada benzer şekilde yüksek karbonhidratlı diyetle beslenme ratlarda leptin düzeyini arttırdığı adiponektin düzeyini ise bu bulgulardan farklı olarak düşürdüğü gözlenmiştir.

Plazma CRP düzeyleri erkeklerde plazma adiponektin düzeyleri ile negatif bir ilişki göstermektedir (Ouchi ve ark., 2003). CRP mRNA insan adipoz dokusunda eksprese edilir. Adiponektin yağ dokusundaki CRP ekspresyonunu negatif olarak uyarır ve buna bağlı olarak plazma CRP seviyelerinde azalmaya neden olabileceğini gösterir. Başka bir çalışmada, sağlıklı obez kadınlardaki plazma ve yağ dokusunda adiponektin düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında antagonist bir ilişki gösterilmiştir (Engeli ve ark., 2003). Diyabetik hastalarda da dolaşımdaki adiponektin düzeyi, CRP seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (Mantzoros ve ark., 2005). Sunulan bu çalışmada farklı olarak adiponektin düzeyi ile CRP düzeyi arasında pozitif bir ilişki

gözlenmiştir. Buna sebep olarak adiponektin bir taraftan CRP ekspresyonunu baskımlarken diğler taraftan kolit oluşumunun CRP üretimini arttırdığı düşünölmektedir.

Hem IL-6 hem de TNF- α , karaciğerde CRP üretiminin düzenlenmesine katkıda bulunan önemli pro-inflamatuar adipokinlerdir. Deneysel çalışmalar adiponektin ekspresyonunun IL-6 ve TNF- α içeren pro-inflamatuar sitokinler tarafından negatif olarak düzenlendiğini göstermekle birlikte, adiponektin çeşitli dokularda TNF- α 'nın hareketini ve üretimini modöle eder (Blake ve Ridker, 2001).

Sunulan bu çalışmada plazma CRP düzeyi en yüksek Kolit grubunda (168.95 ng/ml) en düşük ise K-YYAD grubunda (120.49 ng/ml) tespit edilmiştir. Kolit grubuna göre özellikle K-YYD (130.93 ng/ml) ve K-YYAD (120.49 ng/ml) gruplarında $p<0.05$ düzeyinde anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen bu iki grup arasında ise aralıklı diyet grubunda daha düşük bir CRP düzeyi belirlenmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yüksek karbonhidratlı diyet gruplarından aralık diyet grubunda bu değler daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca K-YKD (158.88 ng/ml) ile K-YYAD (120.49 ng/ml) grupları arasında da anlamlı bir fark gözlemlenmektedir. Kolit grubu ile kolitli yüksek karbonhidratlı diyet grupları arasında CRP seviyesi birbirine yakın bulunmuştur. Kolitli ratlarda aralıklı diyetin özellikle yüksek yağlı diyetli grupta CRP seviyesini düşürücü etkiye sahip olduğu düşünölmektedir.

Bu çalışmada plazma adiponektin düzeyi en yüksek Kolit grubunda (17.79 mg/L) en düşük ise K-YYAD grubunda (2.64 mg/L) tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile kolitli aralıklı diyet uygulanan iki grupta (K-YKAD 7.63 mg/L ve K-YYAD 2.64 mg/L) ve YYD (4.10 mg/L) uygulanan grupta $p<0.05$ düzeyinde anlamlı fark bulunmuştur. Kontrol grubuna göre bu gruplarda adiponektin seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Kolit grubuna göre kolitli aralıklı diyet ve yüksek yağlı diyet grupları arasında $p<0.05$ düzeyinde anlamlı bir düşüş görölmüştür. K-YKD (13.15 mg/L) grubuna göre kolitli aralıklı diyet ve yüksek yağlı diyet grupları arasında $p<0.05$ düzeyinde anlamlı düşüş bulunmuştur. Kolitli yüksek karbonhidratlı diyetle beslenenlerde aralıklı diyet adiponektin düzeyini istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürmüştür. Kolitli yüksek yağlı diyetle beslenenlerde aralıklı diyet adiponektin düzeyini düşürdüğü tespit edilmiş fakat

bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak kolitli gruplarda aralıklı diyet adiponektin düzeyini düşürdüğü söylenebilir.

İBH'li bireylerde TNF- α , leptin ve adiponektin gibi sitokinlerin lokal ve sistemik seviyeleri değişkenlik göstermekte ve hastalık patogenezeine katkıda bulunmaktadır (Karmiris ve ark., 2005). Leptin, enerji alımı yanında enerji tüketimini de azaltarak enerji metabolizmasını düzenler (Zhang ve ark., 2005). Aynı zamanda immun sistemde düzenleyici rolleri vardır (Fernández-Riejos ve ark., 2010; Conde ve ark., 2010) İBH'nin aktif süreçlerinde leptin seviyesinin, serumda (Tuzun ve ark., 2004), mezenterik yağ dokusunda (Barbier ve ark., 2003) ve kolon lümeninde (Sitaraman ve ark., 2004) arttığı belirtilmiştir. Leptin ayrıca farelerde deneysel kolit duyarlılığı ile de ilişkili bulunmuştur (Siegmund ve ark., 2002). Sunulan bu çalışmada benzer şekilde leptin seviyesi kontrol grubuna göre diğer tüm kolitli gruplarda yükseldiği ancak sadece aralıklı diyet grubunda bunun anlamlı olduğu gözlenmiştir.

Adipositlerde üretilen ve hipotalamustaki reseptörler üzerinde iştah azaltıcı etki gösteren leptin küçük bir protein hormondur. Leptinin temel olarak vücut ağırlığı belli bir değeri aştığı süreçlerde beslenme davranışını engellemenin yanında enerji tüketimini arttıran bir geri-besleme etkeni olduğu kabul edilir. Leptin asıl olarak adipositlerde çok az miktarda ise incebağırsak epitel hücrelerinde ve plasentada üretilir. Leptin reseptörü başlıca beslenme davranışını düzenlediği bilinen beyin bölgelerinde ve çok daha az olarak adrenal korteks hücrelerinde ve pankreasın β hücrelerinde ifade edilir. Leptin hipotalamustaki reseptörlerini uyararak iştahı düzenleyen sinyallerin sekresyonunu etkiler (Nelson ve Cox, 2005).

Leptinin üretimi ve etkisi, insülin hormonu aracılığıyla düzenlenir. Fruktoz glukozun tersine kandaki insülin düzeyini etkilemez. Bu durumda fruktoz tüketiminin glukozu göre leptin düzeyinde artışa neden olmayacağı düşünülmektedir. Dolayısıyla fruktoz tüketiminin leptin düzeyine etki etmemesi sonucu besin tüketiminde artış ve buna bağlı enerji alımını arttırarak kilo artışı ile sonuçlanabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada glukoz ve fruktoz içeren öğün sonrası leptin değerleri ölçülmüş ve fruktozlu öğün sonrası leptin seviyesinin daha düşük olduğu bulunmuştur (Teff ve ark., 2004).

2014'de yapılan bir çalışmada (Turasan, 2014) fruktozun leptin düzeyine olan etkisi incelenmiştir. Çalışma sonunda kontrol, sukroz ve YFMŞ gruplarına ait sıçanların

plazmalarında leptin değerleri ölçülmüştür. Sonuçta YFMSŞ ve sukroz gruplarında kontrol grubuna göre leptin seviyelerinde anlamlı bir artış görülmüştür. YFMSŞ grubunda sukroz grubuna göre de yüksek değerler elde edilmiştir. En yüksek ağırlığa da sahip olan bu gruptaki leptinin, vücuttaki yağ kütleleriyle orantılı olarak arttığı ve bir gen eksikliği bulunmadığı durumlar haricinde kilolu bireylerde normal bireylere göre daha yüksek seviyelerde bulunması olağan olarak kabul edilmektedir (Porte ve ark., 2002). Fruktozun akut alımları dışında yapılan bazı orta ya da uzun süreli çalışmalarda tüketimi sonucunda leptin düzeylerinde yükselme olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada 4-6 hafta boyunca yüksek fruktozla beslenen sıçanların leptin seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek değerlerde olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar, uzun süreli fruktoz alımının leptin salınımında etkili olduğu ve kandaki düzeyini arttırdığı sonucuna varmışlardır (Kitagawa ve ark., 2012). Sunulan bu çalışmada yüksek karbonhidratlı beslenme kontrol grubuna göre leptin seviyesini yükseltmiş fakat bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sunulan bu çalışmada plazma leptin düzeyi en yüksek K-YYAD grubunda (5.53 ng/ml) en düşük ise Kontrol grubunda (3.99 ng/ml) tespit edilmiştir. Bu iki grup arasında $p<0.05$ düzeyinde anlamlı bir fark tespit edilirken, bu değer diğer tüm gruplarda birbirine yakın olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Kolitli tüm beslenme gruplarında leptin değeri birbirine yakın bulunmuştur. Kolitli yüksek karbonhidratlı diyet gruplarında aralıklı diyet leptin seviyesini düşürmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kolitli yüksek yağlı diyet gruplarında aralıklı diyetin leptin seviyesini yükselttiği fakat bu değerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Sonuçta kolitli gruplarda plazma leptin seviyesini, beslenme farklılığı ve aralıklı diyetin arttırdığı fakat bu değerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Mevcut çalışmada deneysel kolit geliştirmek için % 4'lük asetik asit kullanılmıştır. Bu çalışmada kontrol grubundaki deneklerin tamamında kolon dokularının makroskobik ve mikroskobik görünümün normal olduğu görülmüştür. Kolit grubundaki sıçanların hepsinde makroskobik hasar gözlenirken, kriptlerde çok şiddetli erozyon, mukozal ve submukozal yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve çok şiddetli yaygın hemoraji, yaygın submukozal ödem ve vaskülitise rastlanıldı. Ayrıca kolit grubunda epitelyal hücre kaybı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu oluşmayan denek yok

iken, kript absesi hasarı dneklerin ikisinde ve goblet hücre hasarı deneklerin sadece birinde oluşmamıştı. Kolutli yüksek karbonhidratlı ve yağlı beslenen gruplarda ise bulgular kolit grubundaki kadar şiddetli olmamakla birlikte kriptlerde erozyon, hafif derecede mukozal ve submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, mokoza hafif hemoraji, yaygın submukozal ödem görülmüştür. Aralıklı diyet uygulanan gruplarda kriptler normal histolojik yapısını korumakla birlikte K-YKD ve K-YYD gruplarına oranla daha hafif derecede bulgular olan kriptlerde önemsenmeyecek derecede hafif erozyon, hafif derecede mukozal ve submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hafif derecede fokal mokoza hemoraji, hafif derecede fokal submukozal ödeme rastlanılmıştır. Belirtilen bulgular değerlendirildiğinde aralıklı diyetin patolojik olarak kolit gelişiminde önleyici bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

Uygun bir diyet kullanmak, İBH'den etkilenen bireyler için özel önem taşıyabilecek oranda İBH geliştirme riskini azaltabilir. Özellikle, hastalık dönemlerinde uygun beslenme, iyileşme evrelerini elde etmeyi kolaylaştırabilir ve önemli ölçüde hayatın konfor ve kalitesini iyileştirebilir. Bununla birlikte, tüm İBH hastaları için uygun tek bir diyet yoktur. Hastalığın seyrine, geçmiş cerrahi prosedürlere ve kullanılan farmakoterapinin türüne bağlı olarak, her hasta için benzersiz diyet önerileri geliştirilmelidir. Yukarıdaki nedenlerden ötürü, diyet önerileri İBH'de farmakoterapi takviyesi olarak ele alınmalıdır (Owczarek ve ark., 2016).

Beslenme ve beslenme rolleri İBH hastalarının temel endişeleridir. Hastalar çoğunlukla, hastalığının altında yatan diyetin rolü ile ilgili olarak, ya semptomlarını arttıran ya da hafifleten kaynaklar hakkında heveslidirler. Hayvan modellerinden ve epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen bilimsel kanıtlar, beslenme faktörlerinin hem İBH gelişimi hem de bağırsak mukoza inflamasyonu riskini etkileyebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, İBH'de diyet müdahalelerinin rolü, hastalarda şiddetli bir şekilde test edilmelidir. Hastaların diyet rehberliği için tıbbi olmayan kaynaklar aramak yerine, arzu ettikleri uygun diyet önerilerini sunmak için büyük, prospektif, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (Knight-Sepulveda ve ark., 2015).

Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen verilere dayanarak, bireylerin istenen düzeyde sağlıklı olmasını sağlamak ve özellikle aşırı kilolu ve sedanter yaşam tarzları olan bireylerde birçok kronik hastalık riskini azaltmak için yetişkinlik döneminde aralıklı

diyetin büyük bir potansiyeli olduğu düşünülebilir. Hayvan çalışmaları, daha fazla insülin duyarlılığı ve düşük kan basıncı, IGF-1, vücut yağı, glukoz, insülin ve bazı inflamasyon markır seviyeleri de dahil olmak üzere, sağlık göstergelerine aralıklı diyetin/peryodik açlık verilerinin sağlam ve tekrarlanabilir olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında ayrıca aralıklı diyet hücreleri DNA hasarından koruyarak, hücre büyümesini baskılayarak ve hasar görmüş hücrelerin apoptozunu arttırarak kanser oluşumunda koruyucu bir faktör olabilir.

Bu veriler doğrultusunda; örneklem sayısının daha fazla, çalışma süresinin daha uzun olduğu, yem tüketiminin etkin bir şekilde takip edildiği, çalışma süresince farelerin kan parametrelerinin incelendiği çalışmalar yapılabilir. Aralıklı diyetin etkisi kolit geliştirilmiş modellerde, dünyada insidansı artış gösteren başka hastalıklarda incelenebilir. Ayrıca bu süreçlerde diyetin makro ve mikro besin öğelerinin içeriği de değerlendirilerek daha kapsamlı çalışma modelleri geliştirilebilir.

Aralıklı diyet uygulamasının hem bazı inflamasyon markır seviyeleri üzerine düşürücü bir etkiye hemde İBH'den biri olan ÜK üzerine koruyucu bir etkiye sahip olduğu düşünüldüğünde toplumsal bazda kolay ve uygulanabilir aralıklı diyet periyotlarının tespit edilmesi ve toplum sağlığını koruma, hayat standardını arttırma ve ömrü uzatma adına büyük adımlar atılmasına sebep olabilir. Patterson ve ark. (Patterson ve ark., 2015) insanda sirkadiyen ritim modelinde belirtildiği gibi uzun süreli günlük aralıklı diyetler yerine gece boyunca herhangi bir diyet alınmayarak gün içerisinde belirli bir süre açlık dönemi uygulamasında benzer etkiler sunabileceği düşünülmektedir. Bu sayede farmakolojik herhangi bir müdahaleye gerek kalmaksızın veya farmakolojik uygulamalara takviye olarak uygulanacak aralıklı diyetlerin hem hastalıkların oluşmasında gecikme hemde hastalığa yakalanmış bireylerde çeşitli etkilerle iyileştirme sürecine katkı sağlayarak insalara faydalı olacağı düşünülmektedir.

ÖZET

Emlik H, Yüksek yağlı ve yüksek karbonhidratlı diyet ile beslenen ratlarda aralıklı diyetin deneysel akut kolit modelinde inflamasyon markırlarının seviyeleri üzerine etkileri. Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Van, 2017. Bu çalışmada, günümüzde dünyada görülme sıklığı artan inflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) bir tanesi olan ülseratif kolit (ÜK) hastalığının beslenme şekli ve sıklığı ile ilişkisi karşılaştırmalı olarak araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla rastgele seçilen 7'şer rattan oluşan 6 grup oluşturuldu. Gruplar: Kontrol (n=7), kolit (n=7), Kolit - Yüksek Karbonhidratlı Diyet (K-YKD) (n=7), Kolit – Yüksek Karbonhidratlı Aralıklı Diyet (K-YKAD) (n=7), Kolit –Yüksek Yağlı Diyet (K-YYD) (n=7), Kolit - Yüksek Yağlı Aralıklı Diyet (K-YYAD) (n=7) olarak belirlendi. Gruplardan aralıklı besleme gruplarına haftada sadece 2 gün (art arda olmayan) diyet verilmesine 24 saat ara verildi. 7 haftalık beslenme uygulanmasından sonra Kolit, K-YKD, K-YKAD, K-YYD, K-YYAD grubundaki ratlara 1 ml, pH 2.4, %4'lük asetik asit intrarektal (ir) olarak uygulanmış ve ratlar sakrifiye edildikten sonra ağırlık farkı ile kan örneklerinden IL-1 β , İnsülin, CRP, Leptin, TNF- α , IL-6, IGF-I ve Adiponektin değerleri analiz edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda ağırlık artışı en yüksek kontrol grubunda en düşük ise K-YKD grubunda ölçülmüştür. Aralıklı diyet gruplarındaki ağırlık artışı oranı diğer tüm kolitli gruplardan daha yüksekti. Kolitli hiçbir grupta yüksek karbonhidratlı diyet, kan parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmazken, kolitli yüksek yağlı diyet gruplarında IL-1 β , İnsülin, CRP ve adiponektin seviyeleri düşük ve p<0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kolitli yüksek karbonhidratlı aralıklı diyet gruplarında IL-1 β , İnsülin, TNF- α ve Adiponektin seviyeleri düşük ve p<0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kolitli yüksek yağlı aralıklı diyet gruplarında IL-1 β , İnsülin, CRP, TNF- α , IL-6 ve Adiponektin seviyeleri düşük ve p<0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgular sonucunda kolit modelinde aralıklı diyet uygulaması antiinflamatuvar etki göstererek, hastalığın tedavisi veya hastalığın oluşumunda koruyucu bir etkiye sahiptir. Bu sayede uzun yaşamayı olumsuz etkileyen kronik inflamasyon tehdidi karşısında organizmada öncelikle bunun ortadan kaldırılmasına dönük mekanizmanın kullanılabilmesi ortaya konulmuştur. Bu durumda uzun yaşama ile ilgili parametreleri olumlu etkileyen uygulamaların, İBH'dan birisi olan ÜK üzerine koruyucu bir etkiye sahip sonuçlar doğuracağı kuşkusuzdur. Sonuç olarak kolitli bireylerde aralıklı diyet uygulaması antiinflamatuvar etki göstererek beraberinde organizmada genel inflamasyon belirteçlerinin seviyesini azaltmak yolu ile yaşama süresinde arttırılabileceği söylenebilir.

Anahtar Sözcükler: Aralıklı Diyet, İnflamasyon, Kolit, Rat, Uzun Yaşam, Yüksek Karbonhidratlı Diyet ve Yüksek Yağlı Diyet.

SUMMARY

Emlik H, Effects of intermittent fasting on experimental model of acute colitis rats fed high fat and high carbohydrate diet and levels of inflammation markers. Yüzüncü Yıl University, Institute of the Health Sciences, PhD Thesis, Van, 2017. In this study, it was aimed to comparatively investigate the relationship between the type and frequency of dietary in ulcerative colitis (UC), which is one of the inflammatory bowel diseases (IBD), which is increasing in the world today. For this purpose, 7 rats were randomly selected and 6 groups were formed. Groups: Control (n = 7), Colitis (n = 7), Colitis - High Carbohydrate Diet (C-HCD) (n = 7), Colitis - High Carbohydrate Intermittent Fasting Diet (C-HCIFD) (n = 7), Colitis -High Fat Diet (C-HFD) (n = 7), Colitis - High Fat Intermittent Fasting Diet (C-HFIFD) (n = 7). Intermittent fasting dietary groups were interrupted 24 hours for only 2 days a week (intermittent). After 7 weeks of feeding, the rats in the group of colitis, C-HCD, C-HCIFD, C-HFD, C-HFIFD were treated with 1 ml, pH 2.4, 4% acetic acid intrarectally (ir). After the rats are sacrificed weight difference, IL-1 β , Insulin, CRP, Leptin, TNF- α , IL-6, IGF-I and adiponectin levels of blood samples were analyzed. As a result of the analyzes, weight gain was highest in the control group and lowest in the C-HCD group. Weight gain in intermittent fasting dietary groups was higher than in all other colitis groups. While high carbohydrate diet did not make a statistically significant difference in blood parameters in any group with colitis, IL-1 β , Insulin, CRP and Adiponectin levels were found to be low and at p <0.05 level was found to be statistically significant in the high fat diet group with colitis. IL-1 β , insulin, TNF- α and Adiponectin levels were found to be statistically significant at p <0.05 level in high-carbohydrate intermittent fasting dietary groups with colitis. IL-1 β , insulin, CRP, TNF- α , IL-6 and Adiponectin levels were found to be statistically significant at p <0.05 level in high-fat intermittent fasting dietary groups with colitis. As a result of these findings, intermittent fasting dietary administration in the colitis model has antiinflammatory effect and has a protective effect on the treatment of the disease or the formation of the disease. In this regard, it has been demonstrated that in order to overcome chronic inflammation threatening long life, firstly the mechanism to remove it from the organism can be used. In this case, it is certain that the applications which affect the parameters related to long living positively will have a protective effect on the UC which is one of the IBD. In conclusion, intermittent fasting dietary administration in colitis may be increased longevity by decreasing the level of general inflammation markers in the organism with anti-inflammatory effect.

Key Words: Intermittent Fasting, Inflammation, Colitis, Longevity, Rats, High Carbohydrate Diet and High Fat Diet.

KAYNAKLAR

- Accili D, Drago J, Lee EJ, Johnson MD, Cool MH, Salvatore P, Asico LD, Jose PA, Taylor SI, Westphal H (1996). Early neonatal death in mice homozygous for a null allele of the insulin receptor gene. *Nat Genet*, 12, 1, 106-109.
- Ackerman Z, Oron-Herman M, Grozovski M, Rosenthal T, Pappo O, Link G, Sela BA(2005). Fructose-induced fatty liver disease: hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. *Hypertension*, 45, 5, 1012-8. PMID: 15824194 DOI:10.1161/01.HYP.0000164570.20420.67.
- Ahima RS, Flier JS (2000). Leptin. *Annu. Rev. Physiol*, 62, 413-437.
- Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS (1996). Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, 382, 6588, 250-252. PMID:8717038, DOI:10.1038/382250a0.
- Akhavan T, Anderson GH (2007). Effects of glucose-to-fructose ratios in solutions on subjective satiety, food intake, and satiety hormones in young men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86, 1354–1363.
- Aksungar FB, Topkaya AE, Akyildiz M (2007). Interleukin-6, C-reactive protein and biochemical parameters during prolonged intermittent fasting. *Ann Nutr Metab*, 51, 88–95. PubMed:17374948.
- Al Moutaery A (2005). Proglumide attenuates experimental colitis in rats. *Exp Toxicol Pathol*, 56, 4-5, 327-332. PMID:15816362, DOI:10.1016/j.etp.2004.04.007.
- Alikaşifoğlu A (2000). Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde hormonların ve nörotransmitterlerin rolü. *Katkı Pediatri Dergisi*, 21, 4, 492-499.
- Altunkaynak BZ ve Özbek E (2006). Obezite Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri. *Van Tıp Dergisi*, 13, 4, 138-149.
- Alzamendi A, Giovambattista A, Raschia A, Madrid V, Gaillard RC, Rebolledo O, Gagliardino JJ, Spinedi E (2009). Fructose-rich diet-induced abdominal adipose tissue endocrine dysfunction in normal male rats. *Endocrine*, 35, 2, 227-232, PMID:19165636, DOI:10.1007/s12020-008-9143-1.
- American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee (AGA), (2002). Technical Review on Obesity, *Gastroenterology*, 123, 882-932.
- Ananthakrishnan AN (2013). Environmental triggers for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 15, 302.
- Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, Fuchs CS, Willett WC, Richter JM, Chan AT (2013). A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 145, 970-977. PMID:23912083. DOI:10.1053/j.gastro.2013.07.050.

- Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, Willett WC, Richter JM, and Chan AT (2014). Long-term Intake of Dietary Fat and Risk of Ulcerative Colitis and Crohn's Diseases. *Gut*, 63, 5, 776–784. PMID:23828881, DOI:10.1136/gutjnl-2013-305304.
- Angelopoulos TJ, Lowndes J, Zukley L, Melanson KJ, Nguyen V, Huffman A, Rippe JM (2009). The effect of high fructose corn syrup consumption on triglycerides and uric acid. *The Journal of nutrition*, 139, 6, 1242-1245. PMID:19403709, DOI:10.3945/jn.108.098194.
- Appleyard CB, Wallace JL (1995). Reactivation of hapten-induced colitis and its prevention by anti-inflammatory drugs. *Am J Physiol*, 269, 1 Pt 1, G119-125.
- Ardizzone S, Bianchi PG (2002). Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *Journal of internal medicine*, 252, 475-496.
- Ashpole NM, Logan S, Yabluchanskiy A, Mitschelen MC, Yan H, Farley JA, Hodges EL, Ungvari Z, Csiszar A, Chen S, Georgescu C, Hubbard GB, Ikeno Y, Sonntag WE (2017). IGF-1 has sexually dimorphic, pleiotropic, and time-dependent effects on healthspan, pathology, and lifespan. *Geroscience*, 39, 2, 129-145. PMID: 28409331, DOI:10.1007/s11357-017-9971-0.
- Astrup A, Raben A, Vasilaras TH, Moller AC (2002). Sucrose in soft drinks is fattening: a randomized 10 week study in overweight subjects (abstract). *AmJ Clin Nutr*, 75, 405.
- Aygun C, Şentürk Ö, Hulagu S (2006). Serum levels of hepatoprotective peptide adiponectin in non-alcoholic fatty liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 18, 2, 175-180.
- Babu KS (2004). Role of tumor necrosis factor alpha in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*, 24, 4, 583-597.
- Baile CA, Della-Fera MA, Martin RJ (2000). Regulation of metabolism and body fat mass by leptin. *Ann Rev Nutrition*, 20, 105-127.
- Balakumar M, Raji L, Prabhu D, Sathishkumar C, Prabhu P, Mohan V, Balasubramanyam M (2016). High-fructose diet is as detrimental as high-fat diet in the induction of insulin resistance and diabetes mediated by hepatic/pancreatic endoplasmic reticulum (ER) stress. *Mol Cell Biochem*, 423, 1-2, 93-104. PMID: 27699590, DOI:10.1007/s11010-016-2828-5.
- Balistreri CR, Caruso C, Candore G. (2010). The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm*, Volume 2010, Article ID 802078, 19 pages, doi:10.1155/2010/802078.
- Bamias G and Cominelli F (2007). Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease: current concepts. *Current Opinion in Gastroenterology*, vol.23, no.4, 365–369.
- Barbier M, Vidal H, Desreumaux P, Dubuquoy L, Bourreille A, Colombel JF, Cherbut C, Galmiche JP (2003). Overexpression of leptin mRNA in mesenteric adipose tissue in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin Biol*, 27, 987-991.

- Basciano H, Federico L, Adeli K (2005). Fructose, insulin resistance, and metabolic Dyslipidemia. *Nutr Metab (Lond)*, 2, 1, 5. PMID:15723702, DOI:10.1186/1743-7075-2-5.
- Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Robert JJ, Capeau J, Hainque B. (2002). Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 2084-2089.
- Baumgart DC, Sandborn WJ (2012). Crohn's disease. *Lancet*, 380, 1590-1605. PMID:22914295, DOI:10.1016/S0140-6736(12)60026-9.
- Benbassat CA, Maki KC, Unterman TG (1997). Circulating levels of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-1 and -3 in aging men: relationships to insulin, glucose, IGF and dehydroepiandrosterone sulfate levels and anthropometric measures. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 5, 1484-1491.
- Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA (2008). Fizyoloji, (çev. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği), Güneş Tıp Kitapevleri, İstanbul.
- Beyer PL, Caviar EM, McCallum RW (2005). Fructose intake at current levels in the United States may cause gastrointestinal distress in normal adults. *Journal of the American Dietetic Association*, 105, 1559–1566.
- Bishop NA, Lu T, Yankner BA (2010). Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*, 464, 529–535, PubMed:20336135.
- Blake GJ, Ridker PM (2001). Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*, 89, 763–771. PubMed:11679405.
- Blumberg RS, Strober W (2001). Prospects of research in inflammatory bowel disease. *JAMA*, 285, 643-647.
- Bosco N, Brahmhatt V, Oliveira M, Martin FP, Lichti P, Raymond F, Mansourian R, Metairon S, Pace-Asciak C, Bastic Schmid V, Rezzi S, Haller D, Benyacoub J (2013). Effects of increase in fish oil intake on intestinal eicosanoids and inflammation in a mouse model of colitis. *Lipids Health Dis*, 12, 81. PMID:23725086, DOI:10.1186/1476-511X-12-81.
- Braunersreuther V, Viviani GL, Mach F (2012). Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 18, 8, 727-735.
- Breese CR, Ingram RL, Sonntag WE (1991). Influence of age and long-term dietary restriction on plasma insulin-like growth factor-1 (IGF-1), IGF-1 gene expression and IGF-1 binding proteins. *J Gerontol Biol Sci*, 46, 180-187.
- Brongers, HA (1997). Instruction and Interpretation: Studies in Hebrew Language, Palestinian Archaeology and Biblical Exegesis. Belgium: *Brill Academic Pub*.
- Brotherton CS, Taylor AG (2013). Dietary fiber information for individuals with Crohn disease: reports of gastrointestinal effects. *Gastroenterol Nurs*, 36, 5, 320-327.
- Burakoff R, Hande S (2009). Inflammatory Bowel Disease: Medical Considerations. *Greenberger NJ. (Ed)*, 22-33.

- Burri E, Beglinger C (2012). Faecal calprotectin -- a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. *Swiss medical weekly*, 142(April), w135-157.
- Calder PC (2005). Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Biochem Soc Trans*, 33, pt 2, 423-427. PMID:15787620, DOI:10.1042/BST0330423.
- Canbakan B, Tahan V, Balcı H (2008). Leptin in nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of hepatology*, 7, 3, 249-254.
- Cava E, Fontana L (2013) Will calorie restriction work in humans? *Aging (Albany NY)*, 5, 507–514.
- Cesur G, Gökçimen A (2012). Yağ dokusunun işlevsel sırları. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 13, 2, 47-53.
- Chan JCN, Cheung JCK, Stehouwer CDA, JJ Emeis JJ, Tong PCY, Ko GTC and Yudkin JS (2002). The central roles of obesity-associated dyslipidaemia, endothelial activation and cytokines in the Metabolic Syndrome-an analysis by structural equation modelling. *International Journal of Obesity*, 26, 994-1008.
- Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ma J, Pollak M (2000). Insulin-like growth factor I (IGF-I), IGFbinding protein-3 and prostate cancer risk: epidemiological studies. *Growth Horm IGF Res*, 10, Suppl A, S32–33. PubMed:10984284.
- Chan SS, Luben R, van Schaik F, Oldenburg B, Bueno-deMesquita HB, Hallmans G, Karling P, Lindgren S, Grip O, Key T, Crowe FL, Bergmann MM, Overvad K, Palli D, Masala G, Khaw KT, Racine A, Carbonnel F, Boutron-Ruault MC, Olsen A, Tjonneland A, Kaaks R, Tumino R, Trichopoulou A, Hart AR (2014). Carbohydrate intake in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 20, 2013-2021. PMID:25265262, DOI:10.1097/MIB.0000000000000168.
- Chang LC, Huang KC, Wu YW, Kao HL, Chen CL, Lai LP, Hwang JJ, Yang WS (2009). The clinical implications of blood adiponectin in cardiometabolic disorders. *J Formos Med Assoc*, 108, 5, 353-366. PMID:19443289, doi:10.1016/S0929-6646(09)60079-6.
- Chapman-Kiddell CA, Davies PS, Gillen L, Radford-Smith GL(2010). Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 16, 137-151 PMID:19462428, DOI:10.1002/ibd.20968.
- Chilliard Y, Bonnet M, Delavaud C, Faulconniera Y, Lerouxb C, Djianec J, Bocquierd F (2001). Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Dom. Anim. Endocrinol*, 21, 271-295.
- Cifuentes M, Fuentes C, Mattar P, Tobar N, Hugo E, Ben-Jonathan N, Rojas C and Martínez J (2010). Obesity-associated proinflammatory cytokines increase calcium sensing receptor (CaSR) protein expression in primary human adipocytes and LS14 human adipose cell line. *Arch Biochem Biophys*, 500, 2, 151-156. PMID:20595056 DOI:10.1016/j.abb.2010.05.033.
- Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougnères P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B

- (1998). A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 392, 6674, 398-401. PMID:9537324, DOI:10.1038/32911.
- Comba A (2014). Farklı koyun ırklarında leptin ve lipit profili düzeylerinin belirlenmesi. Y. Y. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Tezi, Van.
- Conde J, Scotece M, Gómez R, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O (2010). At the crossroad between immunity and metabolism: focus on leptin. *Expert Rev Clin Immunol*, 6, 801-808.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL (1996). Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*, 334, 5, 292-295. PMID:8532024, DOI:10.1056/NEJM199602013340503.
- Cordain L, Eades MR, Eades MD (2003). Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 136, 1, 95-112. PMID: 14527633.
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140, 6,1785–1794. PubMed:21530745.
- Cozma AI and Sievenpiper JL (2013). The Role of Fructose, Sucrose, and High-fructose Corn Syrup in Diabetes, *US Endocrinology*, 9,128–138.
- de Silva PS, Luben R, Shrestha SS, Khaw KT, Hart AR (2014). Dietary arachidonic and oleic acid intake in ulcerative colitis etiology: a prospective cohort study using 7-day food diaries. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 26, 11-18. PMID:24216567, DOI:10.1097/MEG.0b013e328365c372.
- Dekker MJ, Su Q, Baker C, Rutledge AC, Adeli K (2010). Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 299, 5, E685-94.
- Delavaud C, Ferlay A, Faulconnier Y, Bocquier F, Kann G, Chilliard Y (2002). Plasma leptin concentration in adult cattle: effects of breed, adiposity, feeding level, and meal intake. *J Anim Sci*, 80, 1317-1328.
- Deng JY, Huang JP, Lu LS, Hung LM (2007). Impairment of cardiac insulin signaling and myocardial contractile performance in high-cholesterol/fructose-fed rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293, 978-987.
- Devkota S, Wang Y, Musch MW, Leone V, Fehlner-Peach H, Nadimpalli A, Antonopoulos DA, Jabri B, Chang EB (2012). Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *Il10*^{-/-} mice. *Nature*, 487, 104-108. PMID:22722865, DOI:10.1038/nature11225.
- Dieleman LA, Palmen MJHJ, Akol H, Bloemena E, Pena S, Meuwissen SGM, Van Rees EP (1988). Chronic experimental colitis induced by dextran sulphate sodium is characterized by Th1 and Th2 cytokines. *Clin Exp Immunol*, 114, 383-391.
- Ding S, Chi MM, Scull BP, Rigby R, Schwerbrock NM, Magness S, Jobin C, Lund PK (2010). High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which

- precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS One*, 5, 8, e12191. PMID:20808947, DOI:10.1371/journal.pone.0012191.
- Ding S, Lund PK (2011). Role of intestinal inflammation as an early event in obesity and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 14, 4, 328-333.
- Donahue LR, Hunter SJ, Sherblom AP, Rosen C (1990). Age-related changes in serum insulin-like growth factor-binding proteins in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 71, 3, 575-579.
- Dubigeon BC, Collin X, Grimaud N, Robert JM, Le Baut G, Petit JY (2001). Effects of tumour necrosis factor-alpha synthesis inhibitors on rat trinitrobenzene sulphonic acid-induced chronic colitis. *Eur Pharmacol*, 431, 103-110.
- Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ (2002). Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *American Journal of Clinical Nutrition*, 76, 911-922.
- Elson CO (2000). Commensal bacteria as targets in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 119, 254-257.
- Emilsson V, Liu Y, Cawthorne MA, Morton NM (1997). Devenport M. Expression and functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes*, 46, 313-316.
- Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, Möhlig M, Pfeiffer AF, Luft FC, Sharma AM (2003). Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*, 52, 4, 942-947. PubMed:12663465.
- Erdil A, Tüzün A, Erçin N, Muşabak U, Yeşilova Z, Bağcı S, Gülşen M, Uygun A, Karaeren N, Dağalp K (2003). Ülseratif Kolitli Hastalarda İmmün Aktivasyon Göstergeleri. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol*, 14, 3, 121-125.
- Erkelens DW (2001). Insulin resistance syndrome and type 2 diabetes mellitus, *The American Journal of Cardiology*, 88, 381 - 421.
- Ersoy G (2011). Egzersiz ve Spor yapanlar için Beslenme. Nobel Yayın Dağıtım, 77-79.
- Ersoy R, Çakır B (2007). Obezite. *Türk Medical Journal*, 1, 107-116.
- Faeh D, Minehira K, Schwarz JM, Periasamy R, Park S, Tappy L (2005). Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes*, 54, 7, 1907-13.
- Faloia EG, Michetti M, de Robertis M P, Luconi G, Furlani MB (2012). Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Met*, Vol 2012, ID 476380, 7 pages.
- Faris MA, Kacimi S, Al-Kurd RA, Fararjeh MA, Bustanji YK, Mohammad MK, Salem ML (2012). Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects. *Nutr Res*, 32, 12, 947-955. PubMed: 23244540.
- Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S (2001). Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature*, 414, 34-35.

- Farrukh A, Mayberry JF (2014). Is there a role for fish oil in inflammatory bowel disease? *World J Clin Cases*, 2, 250-252. PMID:25032198, DOI:10.12998/wjcc.v2.i7.250.
- Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, Paschke R (2003). Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 301, 1045-1050.
- Fayad R, Pini M, Sennello JA, Cabay RJ, Chan L, Xu A, Fantuzzi G (2007). Adiponectin deficiency protects mice from chemically induced colonic inflammation. *Gastroenterology*, 132, 601-614.
- Feagan B, Rishmond Sy (2003). Epidemiology of inflammatory bowel disease. In: The clinician's guide to inflammatory bowel disease. Linchenstein GR(Ed). Slack, USA, 1-6.
- Fernández-Riejos P, Najib S, Santos-Alvarez J, MartínRomero C, Pérez-Pérez A, González-Yanes C, Sánchez-Margalet V (2010). Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediators Inflamm*, 2010, 568343. PMID:20368778 DOI:10.1155/2010/568343.
- Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F, Martin A, Andres-Lacueva C, Senin U, Guralnik JM (2006). Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 2, 439-446. PMID:16234304, DOI:10.1210/jc.2005-1303.
- Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM (2000). Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, 102, 42-47.
- Figlewicz DP, Ioannou G, Bennett Jay J, Kittleson S, Savard C, Roth C.L (2009). Effect of moderate intake of sweeteners on metabolic health in the rat, *Physiol Behav*, 98, 618-624.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI (2013). Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 309, 71–82. PubMed:23280227.
- Florin THJ, Paterson EWJ, Fowler EV, Radford-smith GL (2006). Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 41, 3, 306–311. PMID:16497618, DOI:10.1080/00365520500217118.
- Fogteloo AJ, Pijl H, Frolich M, McCamish M, and Meinders AE (2003). Effects of recombinant human leptin treatment as an adjunct of moderate energy restriction on body weight, resting energy expenditure and energy intake in obese humans. *Diabetes Nutr Metab*, 16, 109-114.
- Fontana L and Partridge L (2015). Promoting Health and Longevity through Diet: from Model Organisms to Human. *Cell*, 161, 1, 106–118. doi:10.1016/j.cell.2015.02.020.
- Fontana L, Klein S (2007). Aging, adiposity, and calorie restriction. *JAMA*, 297, 986–994. PubMed:17341713.
- Fontana L, Partridge L, Longo VD (2010). Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science*, 328, 321–326. PubMed:20395504.

- Fontana L, Weiss EP, Villareal DT, Klein S, Holloszy JO (2008). Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell*, 7, 681–687. PubMed:18843793.
- Forshee RA, Storey ML, Allison DB, Glinsmann WH, Hein GL, Lineback DR, Miller SA, Nicklas TA, Weaver GA, White JS (2007). A critical examination of the evidence relating high fructose corn syrup and weight gain. *Critical reviews in food science and nutrition*, 47, 6, 561-582. PMID:17653981, DOI:10.1080/10408390600846457.
- Frederich RC, Löllmann B, Hamann A, Napolitano-Rosen A, Kahn BB, Lowell BB, Flier JS (1995). Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity. *J Clin Invest*, 96, 3, 1658-1663. PMID:7657836, DOI: 10.1172/JCI118206.
- Friedman JM, Halaas JL (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395, 763-70.
- Friedman S, Blumberg RS (2012). Inflammatory Bowel Disease. In: Longo DL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson JL, Loscalzo J (Eds). *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 18th Ed. USA, Mc Graw Hill Co, 4961-4983.
- Friedman S, McQuaid KR, Grendell JH (2003). Current Diagnosis and treatment in gastroenterology. Judge TA, MD, Lichenstein GR, *Inflammatory Bowel Disease: Second ed.* USA: McGraw-Hill, 108-131.
- Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM (1998). Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol*, 18, 399-419.
- Funakoshi K, Sugimura K, Anezaki K, Bannai H, Ishizuka K, Asakura H (1998). Spectrum of cytokines gene expression in intestinal mucosal lesions of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Digestion*, 59, 1, 73-8.
- Gaby AR (2005). Adverse effects of dietary fructose. *Alternative Medicine Review*, 10, 294-306.
- Ganong WF (2005). *Review of Medical Physiology*. 22nd Edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York.
- “Alınmıştır” Altın M (2013). Yüksek kolesterolü diyetle beslenen ratlarda ginsengin TNF- α , leptin ve bazı serum lipid parametreleri üzerine etkileri. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Konya.
- Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J (2006). New genes in inflammatory bowel disease: lesson for complex disease. *Lancet*, 376, 9518, 1271-1284.
- Gentschew L and Ferguson LR (2012). Role of nutrition and microbiota in susceptibility to inflammatory bowel diseases. *Molecular Nutrition and Food Research*, 56, 4, 524-535. doi: 10.1002/mnfr.201100630.
- Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR and Di Sabatino A (2014). Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews*, vol. 13, no. 1, 3–10.
- Gerenli M, Tuğrul A, Demir M, Arıkan E, Güldiken S, Azcan Ş (2008). The Relationship Between Proinflammatory Cytokine Levels and Fibrinolytic System in Obese Patients. *Trakya Univ Tıp Fak Derg*, 25,1, 44-51.

- Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB (2000). C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: Implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med*, 192, 9, 1353-1364. PMID:11067883.
- Giffen PS, Turton J, Andrews CM, Barret P, Clarke CJ, Fung KW, Munday MR, Roman IF, Symith R, Walshe K, York MJ (2003). Markers of experimental acute inflammation in the wistar han rat with particular refernce to haptoglobin and C-reactive protein. *Moleculer Toxicology*, 77, 392-402.
- Ginsberg HN, Zhang YL, Antonio Hernandez-Ono A (2005). Regulation of Plasma Triglycerides in Insulin Resistance and Diabetes. *Archives of Medical Research*, 36, 232-240.
- Gnanou JV, Caszo BA, Khali KM, Abdullah SL, Knight VF and Bidin MZ (2015). Effects of Ramadan fasting on glucose homeostasis and adiponectin levels in healthy adult males. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 14, 55. PMID:26155596, DOI10.1186/s40200-015-0183-9.
- Goldman DP, Cutler D, Rowe JW, Michaud PC, Sullivan J, Peneva D, Olshansky SJ (2013). Substantial health and economic returns from delayed aging may warrant a new focus for medical research. *Health affairs*, 32, 1698–1705. PubMed: 24101058
- Goldman L, Ausiello DA (2007). Cecil Medicine 23rd edition, 1220-1228
- Goldmann L, Ausiello DA (2011). Ülseratif Kolit (çeviri: Sonsuz A.) Cecil Medicine 23th Ed. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi, 1044-1050.
- Gonzalez R, Medina F.S, Martinez-Augustin O, Nieto A, Galvez J, Risco S (2004). Anti inflammatory effect of diosmectite in hapten-induced colitis in the rat. *British J Pharmacol*, 141, 951-960.
- Göksoy E (Ed.) (2001). Aktüel Gastroenteroloji ve Hepatoloji, Bilimsel medikal yayıncılık, İstanbul, 2001, s281-285. “Alınmıştır” Tanrısever MB (2009). Ülseratif kolit ve crohn hastalarında yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon. T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Göral V, Çelenk T, Kaplan A, Şit D (2006). Ülseratif kolitli hastalarda plazma sitokin düzeyleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 5, 1, 16-19.
- Gregor MF, Hotamisligil GS (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*, 29, 415-45.
- Griffiths AM, Buller HB (2000). Inflammatory Bowel Disease In: Walker, Durie, Hamilton (eds). Pediatric Gastrointestinal Disease 3rd edition. Ontario: B.C. Decker Inc, 613-652.
- Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, Taylor KM, Sohail M, Krausz T, Pepys MB (1999). C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med*, 190, 12, 1733-1740. PMID:10601349.
- Groff JL, Gropper SS (1998). Advanced nutrition and human metabolism third ed., 70-105.

Gualillo O, Lago F, García M, Menéndez C, Señarís R, Casanueva FF, Diéguez C (1999). Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. *Endocrinology*, 140, 5149-5153.

Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, Wei M, Madia F, Cheng CW, Hwang D, Martin-Montalvo A, Saavedra J, Ingles S, de Cabo R, Cohen P, Longo VD (2011). Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci Transl Med*, 3, 70ra13. PMID:21325617, DOI:10.1126/scitranslmed.3001845.

Guimbaud R, Bertrand V, Chauvelot-Moachon L, Quartier G, Vidon N, Giroud JP, Couturier D, Chaussade S (1998). Network of inflammatory cytokines and correlation with disease activity in ulcerative colitis. *Am J Gastroentero*, 93, 12, 2397-404. PMID:9860399 DOI:10.1111/j.1572-0241.1998.00694.x.

Gulhane M, Murray L, Lourie R, Tong H, Sheng YH, Wang R, Kang A, Schreiber V, Wong KY, Magor G, Stuart D, Begun J, Florin TH, Perkins A, Cuív PÓ, McGuckin MA and Hasnain SZ (2016). High Fat Diets Induce Colonic Epithelial Cell Stress and Inflammation that is Reversed by IL-22. *Scientific Reports*, 6, 28990. DOI:10.1038/srep28990.

Gülseren L, Gülseren Ş, Hekimsoy Z, Bodur Z, Kültür S (2001). Major depresif bozukluğu olan diabetes mellituslu hastalarda fluoksetin ve paroksetini depresyon anksiyete, yaşam kalitesi, yeti yitimi ve metabolik kontrol üzerine etkisi: Tek-kör, karşılaştırmalı bir çalışma; *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 11, 1, 1-10

Günbatar N, Bayıroğlu F (2015). Sıçanlarda Yüksek Oranda Doymuş Yağlı Diyet ile Aralıklı Beslemenin Deneysel Kolon Gelişimi ve Bazı Serum İnflamasyon Markırları Üzerine Etkisi 1 Adiponektin ve Lipid Metabolizması. *Van Vet J*, 26, 3, 123-127.

Güven Ş, El-Bershawi A, Sonnenberg GE, Wilson CR, Hoffmann RG, Krakower GR, Kissebah AH (1999). Plasma leptin and insülin levels in weight-reduced obese women with normal body mass index: relationships with body composition and insülin. *Diabetes*, 48, 2, 347-352.

Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM (1995). Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 269, 5223, 543-546. PMID: 7624777.

Hamrick MW, Dukes A, Arounleut P, Davis C, Periyasamy-Thandavan S, Mork S, Herberg S, Johnson M, Isales CM, Tepesi WD, Otvos L Jr, Belin de Chantemèle EJ (2015). The adipokine leptin mediates muscle- and liver-derived IGF-1 in aged mice. *Exp Gerontol*, 70, 92-6. DOI: 10.1016/j.exger.2015.07.014.

Han D, Walsh MC, Cejas PJ, Dang NN, Kim YF, Kim J, Hisamuddin LC, Chau L, Zhang Q, Bittinger K, Bushman FD, Turka LA, Shen H, Reizis B, DeFranco AL, Wu GD and Choi Y (2013). Dendritic cell expression of the signaling molecule TRAF6 is critical for gut microbiota-dependent immune tolerance. *Immunity*, 38, 1211-1222. PubMed:23791643.

Hanauer SB (2006). Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Diseases*, 12, 3-9.

- Hansen TS, Jess T, Vind I, Elkjaer M, Nielsen MF, Gomborg M, Munkholm P (2011). Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis*, 5, 577-584. PMID:22115378, DOI:10.1016/j.crohns.2011.05.010.
- Haris RB (1998). Acute and chronic effects of leptin on glucose utilization in lean mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 245, 2, 502-509. PMID:9571184, DOI:10.1006/bbrc.1998.8468.
- Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, Kamm MA, Stagg AJ (2005). Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 129, 1, 50-65. PMID: 16012934.
- Harvey J, Mc Kenna F, Herson PS, Spanswick D, Ashford ML (1997). Leptin activates ATPsensitive potassium channels in the rat insulinsecreting cell line, CRI-G1. *J physiol*, 504, Pt 3, 527-535.
- Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, Cuzick J, Jebb SA, Martin B, Cutler RG, Son TG, Maudsley S, Carlson OD, Egan JM, Flyvbjerg A, Howell A (2011). The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond)*, 35, 714-727. PubMed:20921964.
- Havel PJ (2005). Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev*, 63, 133-157.
- Healy AM (2013). Artificial Sweeteners and High-fructose Corn Syrup: Effects on Diabetes and Weight, *Integrative Medicine Alert*, 16, 114-119.
- Heikkila K, Ebrahim S, Lawlor DA (2007). A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 61, 824-833.
- Hekimoğlu A (2006). Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Derg*, 33, 4, 259-267.
- Hekimoğlu A (2007). Metabolik Sendromda Adiponektin. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 4, 2, 61-68.
- Hine C, Harputlugil E, Zhang Y, Ruckenstuhl C, Lee BC, Brace L, Longchamp A, Treviño-Villarreal JH, Mejia P, Ozaki CK, Wang R, Gladyshev VN, Madeo F, Mair WB, Mitchell JR (2014). Endogenous Hydrogen Sulfide Production Is Essential for Dietary Restriction Benefits. *Cell*, 160, 1-2, 132-144. PMID:25542313 DOI:10.1016/j.cell.2014.11.048.
- Hisamatsu T, Kanai T, Mikami Y, Yoneno K, Matsuoka K and Hibi T (2013). Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 137, no. 3, 283-297.
- Hou JK, Abraham B, El-Serag H (2011). Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*, 106, 4, 563-573. PMID:21468064, DOI:10.1038/ajg.2011.44.

- Hsieh CC, Shyr YM, Liao WY, Chen TH, Wang SE, Lu PC, Lin PY, Chen YB, Mao WY, Han HY, Hsiao M, Yang WB, Li WS, Sher YP, Shen CN (2017). Elevation of β -galactoside α 2,6-sialyltransferase 1 in a fructoseresponsive manner promotes pancreatic cancer metastasis. *Oncotarget*, 31, 8, 5, 7691-7709. PMID:28032597, DOI:10.18632/oncotarget.13845.
- Huberlant J (2003). Sucrose: Properties and Determination, *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, 5636–5641.
- Hyams JS (1999). Crohn's Disease In: Willie/Hyams (eds). Pediatric Gastrointestinal Disease. 2nd edition. Philadelphia W.B. Saunders Company, 401- 18.
- Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H (2009). Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*, 60, 3, 394–401. PubMed: 19231638, DOI:10.1016/j.jaad.2008.10.062.
- Ince MN, Elliott DE (2007). Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Surg Clin N Am*, 87, 681-696.
- Inui A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovani G, Laviano A, Meguid MM, Fujimiya M (2004). Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J*, 18, 3, 439-456. PMID:15003990 DOI:10.1096/fj.03-0641rev
- Inukai K, Katagiri H, Takata K, Asano T, Anai M, Ishihara H, Nakazaki M, Kikuchi M, Yazaki Y, Oka Y (1995). Characterization of rat GLUT5 and functional analysis of chimeric proteins of GLUT1 glucose transporter and GLUT5 fructose transporter. *Endocrinology*, 136, 4850-4857
- Irakliinou S, Melidonis A, Tournis S, Konstandelou E, Tsatsoulis A, Elissaf M, Sideris D (2001). Postprandial leptinresponses after an oral fat tolerance test. *Diabetes Care*, 24, 1299-1300.
- Iskandar HN, Ciorba MA (2012). Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*, 159, 4, 313–325. PMID:22424434, DOI:10.1016/j.trsl.2012.01.001.
- Ismail MF, Gad MZ and Hamdy MA (1999). Study of hypolipidemic properties of pectin garlic and ginseng in hypercholesterolemic rabbits. *Pharmacological Research*, 39, 2, 157-165.
- Itoh J, Motte C, Strong SA, Levine AD, Fiocchi C (2001). Decreased Bax expression by mucosal T cells favours resistance to apoptosis in Crohn's disease. *Gut*, 49, 35- 41.
- İşgüzar Y ve Akbulut G (2016).“Yüksek Fruktoz Tüketimi ve Kanser.” İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 1, 2, 35-40.
- Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Wewer V (2013). Environmental factors and risk of developing paediatric inflammatory bowel disease -- a population based study 2007-2009. *J Crohns Colitis*, 7, 79-88. PMID:22748696, DOI:10.1016/j.crohns.2012.05.024.
- John S, Luben R, Shrestha SS, Welch A, Khaw KT, Hart AR (2010). Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: a UK prospective

cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 22, 602-606. PMID:20216220, DOI:10.1097/MEG.0b013e3283352d05.

Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, Dixit VD, Pearson M, Nassar M, Telljohann R, Maudsley S, Carlson O, John S, Laub DR, Mattson MP (2007). Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med*, 42, 665–674. PubMed:17291990.

Johnson TV, Abbasi A, Owen-Smith A (2010). Absolute preoperative C-reactive protein predicts metastasis and mortality in the first year following potentially curative nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *Journal of Urology*, 183, 480-485.

Jones SA, Novick D, Horiuchi S, Yamamoto N, Szalai AJ, Fuller GM (1999). C-reactive protein: A physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. *J Exp Med*, 189, 3, 599-604. PMID:9927522.

Joo IHW, Ryu JH and Oh HJ (2010). The Influence of Sam-Chil-Geun (Panax Notoginseng) on the Serum Lipid Levels and Inflammations of Rats with Hyperlipidemia Induced by Poloxamer-407. *Yonsei Med J*, 51, 4, 504-510.

Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA (2005). Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 19, 547-566.

Kahya E (2013). Asetik asit ile deneysel kolit oluşturulan sıçanlarda sirolimus kullanımının inflamatuvar sürece etkisi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Edirne.

Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ (1997). Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*, 389, 6649, 374-377.

Karlsson C (2000). Leptin-a slimmer's dream that crashed? *J Int F Clin Chem Lab Med*, 12, 1-9.

Karmeli F, Cohen P, Rachmilewitz D (2000). Cyclo-oxygenase-2 inhibitors ameliorate the severity of experimental colitis in rats. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 12, 223-231.

Karmiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA (2005). The emerging role of adipocytokines as inflammatory mediators in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 11, 847-855.

Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA (2006). Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 12, 100-105.

Kawada M, Arihiro A, Mizoguchi E (2007). Insights from advances in research of chemically induced experimental models of human inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 13, 42, 5581-93.

Kim JH, Hahm DH, Yang DC, Kim JH, Lee HJ, Shim I (2005). Effect of Crude Saponin of Korean Red Ginseng on High-Fat Diet-Induced Obesity in the Rat. *J Pharmacol Sci*, 97, 1, 124-131.

Kirel B, Doğruel N (1998). Yeni bir hormon: Leptin. *Sürekli Tıp Eğt Derg*, 7, 421-423.

- Kitagawa A, Ohta A, Ohashi K (2012). Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats. *Journal of Pineal Research*, 52, 403–413.
- Klaus S (2004). Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets*, 5, 241-50.
- Knight-Sepulveda K, Kais S, Santaolalla R and Abreu T.M (2015). Diet and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 11, 8, 511-520.
- Kobashi C, Urakaze M, Kishida M, Kibayashi E, Kobayashi H, Kihara S, Funahashi T, Takata M, Temaru R, Sato A, Yamazaki K, Nakamura N, Kobayashi M (2005). Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ Res*, 97, 1245-1252.
- Kolderup A, Svihus B (2015). Fructose Metabolism and Relation to Atherosclerosis, Type 2 Diabetes, and Obesity. *Journal of nutrition and metabolism*, Article ID 823081, 12 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/823081>.
- Korkmaz A (2008). Fruktöz; Kronik Hastalıklar İçin Gizli Bir Tehdit. *TAF Prev Med Bull*, 7, 4, 343-346.
- Kralisch S, Klein J, Blüthner M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M (2005). Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin Pharmacother*, 6, 863-872.
- Krishnan A, Joshua R (2002). Inflammatory bowel disease and environmental influences. *Gastroenterol. Clin. North Am*, 31, 1, 21- 39.
- Kristan DM (2008). Calorie restriction and susceptibility to intact pathogens. *Age (Dordr)*, 30, 147–156. PubMed:19424864.
- Kucukkurt I, Akbel E, Karabag F, Ince S (2015). The effects of dietary boron compounds in supplemented diet on hormonal activity and some biochemical parameters in rats. *Toxicology and Industrial Health*. 31, 3, 255-260. PMID:23293135, DOI:10.1177/0748233712469648.
- Kumar V, Abbas K.A, Fausto M (2007). Robinson's Basic Pathology 8. Edition. 612-616.
- Kumar V, Cotran R, Robbins S (1995). Gastrointestinal sistem: Basic pathology, Türkçesi. İkinci baskı, İstanbul. 452–473.
- Küçükkurt İ (2007). Diyete katılan farklı miktarlardaki *Yucca schidigera* tozunun sıçanlarda plazma leptin, insulin ve tiroid hormonları ile bazı biyokimyasal parametrelere etkilerinin araştırılması. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Afyonkarahisar.
- Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rajewsky K, Müller W (1993). Interleukin-10 deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*, 75, 2, 263-74.
- Lago F, Gómez R, Gómez-Reino JJ, Dieguez C, Gualillo O (2009). Adipokines as novel modulators of lipid metabolism. *Trends Biochem Sci*, 34, 500-510.
- Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT (2007). Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*, 18, 263-270.

- Le KA, Tappy L (2006). Metabolic effects of fructose. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 9, 469-475.
- Le MT, Frye RF, Rivard CJ, Chengc J, McFannnd KK, Segal MS, Johnson RJ, JohnsonJA (2012). Effects of high-fructose corn syrup and sucrose on the pharmacokinetics of fructose and acute metabolic and hemodynamic responses in healthy subjects, *Metabolism*, 61, 5, 641– 651.
- Lee D, Albenberg L, Compher C, Baldassano R, Piccoli D, Lewis JD, Wu GD (2015). Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 148, 6, 1087-1106.
- Lee DCW and Lau ASY (2011). Effects of Panax ginseng on Tumor Necrosis Factor- α -Mediated Inflammation: A Mini-Review. *Molecules*, 16, 2802-16.
- Lengyel AM (2006). Novel mechanisms of growth hormone regulation: growth hormone releasing peptides and ghrelin. *Braz J Med Biol Res*, 39, 1003-1011.
- Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T and Takahashi T (2008). Novel Adipocytokine, Visceral Adipose Tissue-derived Serine Protease Inhibitor (Vaspin), and Obesity. *The Journal of International Medical Researc*, 36, 625-629.
- Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz BO, de Miranda PB, O'Kirwan F, Whitby R, Liang L, Cohen P, Bhasin S, Krauss RM, Veldhuis JD, Wagner AJ, DePaoli AM, McCann SM, Wong ML (2004). Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptindeficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101, 13, 4531-4536. PMID:15070752, DOI:10.1073/pnas.0308767101.
- Light HR, Tsanzi E, Gigliotti J, Morgan K, Tou JC (2009). The type of caloric sweetener added to water influences weight gain, fat mass, and reproduction in growing Sprague Dawley female rats. *Exp Biol Med*, 234, 651–661.
- Lim WC, Hanauer SB (2004). Emerging biologic therapies in inflammatory bowel disease. 4, 2, 66-85.
- Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M (2004). Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension*, 43, 5, 977-982.
- Loftus EV, Sandborn WJ (2002). Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 31, 1, 1-20.
- Longo VD and Mattson MP (2014). Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*, 19, 181–192. PubMed:24440038.
- Loop T, Humar M, Pischke S, Hoetzel A, Schmidt R, Pahl HL, Geiger KK, Pannen BH (2003). Thiopental inhibits tumor necrosis factor alpha-induced activation of nuclear factor kappaB through suppression of kappaB kinase activity. *Anesthesiology*, 99, 2, 360-367. PMID:12883408.
- Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB (2005). Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr*, 135, 562–566. PubMed: 15735094.

- Lv M, Zhu X, Wang H, Wang F, Guan W (2014). Roles of Caloric Restriction, Ketogenic Diet and Intermittent Fasting during Initiation, Progression and Metastasis of Cancer in Animal Models: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 9, 12, e115147. doi: 10.1371/journal.pone.0115147.
- Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA (2013). Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*, 144, 2195-2200.
- MacGregor AJ, Gallimore JR, Spector TD, Pepys MB (2004). Genetic effects on baseline values of C-reactive protein and serum amyloid a protein: A comparison of monozygotic and dizygotic twins. *Clin Chem*, 50, 1, 130-134. DOI:10.1373/clinchem.2003.028258
- Madsen KL (2001). Inflammatory bowel disease: Lessons from the IL-10 deficient Mouse. *Clinical and Investigative Medicine*, 24, 250-259.
- Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA and Friedman JM (1995). Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat. Med*, 1, 11, 1155-1161. PMID: 7584987.
- Majerus E, Birnbaum E, Picus J (2002). Colorectal Malignancies. In: Govindan R, Arquette M (Eds.). *The Washington Manual of Oncology*. Philadelphia: Lippincott WW, 191-202.
- Malafaia AB, Nassif PAN, Ribas CAPM, Ariede BL, Sue KN, Cruz MA (2013). Obesity Induction With High Fat Sucrose In Rats. *ABCD Arq Bras Cir Dig*, 26, Suplemento 1, 17-21.
- Malik VS, Popkin BM, Bray GA (2010). Sugar-Sweetened Beverages, Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease Risk. *Circulation* 121, 1356-1364.
- Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB (2005). Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 4542-8. PubMed:15914524.
- Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA (2002). Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *International J. of Obesity*, 26, 1407-1433.
- Markowitz JF (1999). Ulcerative Colitis. In: Willie/ Hyams (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 2nd edition Philadelphia: W.B. Saunders Company, 419- 432.
- Maroon J, Bost J, Amos A, Zuccoli G (2013) Restricted calorie ketogenic diet for the treatment of glioblastoma multiforme. *J Child Neurol*, 28, 1002-1008.
- Martini GA, Brandes JW. (1976). Increased consumption of refined carbohydrates in patients with Crohn's disease. *Klin Wochenschr*, 54, 367-371. PMID:1271690.
- Martin-Montalvo A, Villalba JM, Navas P, de Cabo R (2011). NRF2, cancer and calorie restriction. *Oncogene*, 30, 505-520.

- Matsubara M, Maruoka S, Katayose S (2002). Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol*, 147, 173-180.
- Matysková R, Zelezná B, Maixnerová J, Koutová D, Haluzík M, Maletínská L (2010). Estradiol supplementation helps overcome central leptin resistance of ovariectomized mice on a high fat diet. *Horm Metab Res*, 42, 182-186.
- Mayberry JF, Rhodes J, Newcombe RG (1980). Increased sugar consumption in Crohn's disease. *Digestion*, 20, 323-326. PMID: 7390057.
- Mayes PA (1993). Intermediary metabolism of fructose. *American Journal of Clinical Nutrition*, 58, 754-765.
- Mazur-Bialy AI, Bilski J, Wojcik D, Brzozowski B, Surmiak M, Hubalewska-Mazgaj M, Chmura A, Magierowski M, Magierowska K, Mach T, Brzozowski T (2017). Beneficial Effect of Voluntary Exercise on Experimental Colitis in Mice Fed a High-Fat Diet: The Role of Irisin, Adiponectin and Proinflammatory Biomarkers. *Nutrients*, 9, 4, pii: E410, PMID:28425943, DOI:10.3390/nu9040410.
- McCarthy EM, Rinella ME (2012). The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic fatty liver disease. *J Acad Nutr Diet*, 112, 401-409.
- McCarty MF (1999). Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med. Hypotheses*, 52, 465-77.
- McKaig BC, Hughes K, Tighe PJ and Mahida AYR (2002). Differential expression of TGF- β isoforms by normal and inflammatory bowel disease intestinal myofibroblasts. *American Journal of Physiology—Cell Physiology*, vol. 282, no. 1, C172–C182.
- Meissner M (2005). Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Current Opin Crit Care*, 11, 5, 473-480. PMID:16175035.
- Michaud DS, Liu S, Giovannucci E (2002). Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *The original Journal of the National Cancer Institute*, 94.
- Michigan A, Jhonson TV, Master VA (2011). Review of the relationship between C-reactive protein and exercise. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 15, 5, 265-275.
- Milman S, Atzmon G, Huffman DM, Wan J, Crandall JP, Cohen P, Barzilai N (2014). Low insulin-like growth factor-1 level predicts survival in humans with exceptional longevity. *Aging Cell*, 13, 769–771. DOI:10.1111/accel.12213.
- Mlekusch W, Lamprecht M, Ottl K, Tillian M, Reibnegger G (1996). A glucose-rich diet shortens longevity of mice. *Mech Ageing Dev*, 92, 43-51.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142, 1, 46–54 e42. quiz e30. PubMed: 22001864. DOI:10.1053/j.gastro.2011.10.001.

- Monsivais P, Perrigue MM, Drewnowski A (2007). Sugars and satiety: does the type of sweetener make a difference? *American Society for Clinical Nutrition*, 86, 116-123.
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S (1997). Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 387, 6636, 903-908. PMID:9202122, DOI:10.1038/43185.
- Montrose DC, Horelik NA, Madigan JP, Stoner GD, Wang LS, Bruno RS, Park HJ, Giardina C, Rosenberg DW (2011). Anti-inflammatory effects of freeze-dried black raspberry powder in ulcerative colitis. *Carcinogenesis*, 32, 3, 343-350. PMID:21098643, DOI:10.1093/carcin/bgq248.
- Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL (1989). Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology*, 96, 3, 795-803.
- Morton NM, Emilsson V, De Groot P, Pallett AL, Cawthorne MA (1999). Leptin signalling in pancreatic islets and clonal insulin-secreting cells. *Journal of Molecular Endocrinology*, 22, 173-184.
- Mosley M, Spencer M (2013). *The Fast Diet: Lose Weight, Stay Healthy, and Live Longer with the Simple Secret of Intermittent Fasting*. Atria Books. London.
- Mudter J, Neurath MF (2007). IL-6 signaling in inflammatory bowel disease: pathophysiological role and clinical relevance. *Inflamm Bowel Dis*, 13, 1016-23.
- Muzumdar R, Ma X, Yang X, Atzmon G, Bernstein J, Karkanas G, Barzilai N (2003). Physiologic effect of leptin on insulin secretion is mediated mainly through central mechanisms. *FASEB J*, 17, 1130-1132.
- Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, Kangawa K (2001). Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 280, 5, 1483-1487.
- Nakai M, Sudo K, Yamada Y, Kojima Y, Kato T, Saito K, Moiwaki H, Seishima M (2005). The role of the tumor necrosis factor receptor in 2,4,6-Trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice. *Digestive Diseases and Sciences*, 50, 1669-1676.
- Nanda Kumar NS, Balamurugan R, Jayakanthan K, Pulimood A, Pugazhendhi S, Ramakrishna BS (2008). Probiotic administration alters the gut flora and attenuates colitis in mice administered dextran sodium sulfate. *J Gastroenterol Hepatol*, 23, 12, 1834-9. PMID:19120873, doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05723.x.
- Narkates AJ, Volanakis JE (1982). C-reactive protein binding specificities: Artificial and natural phospholipid bilayers. *Ann N Y Acad Sci*, 389, 172-182.
- Nelson DL ve Cox MM (2005). *Lehninger Biyokimyanın İlkeleri*, Palme yayıncılık, Ankara.
- Neuman MG, Nanau RM (2012). Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*, 160, 1, 29-44.

- Ng PC, Li K, Wong RPO, Chui K, Wong E, Li G, Fok TF (2003). Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 88, 3, F209-F213. PMID:12719394.
- Nic Suibhne T, Raftery TC, McMahon O, Walsh C, O'Morain C, O'Sullivan M (2013). High prevalence of overweight and obesity in adults with Crohn's disease: associations with disease and lifestyle factors. *J Crohns Colitis* 7, 7, e241-248. doi:10.1016/j.crohns.2012.09.009.
- Nishihara T, Matsuda M, Araki H, Oshima K, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I (2006). Effect of adiponectin on murine colitis induced by dextran sulfate sodium. *Gastroenterology*, 131, 853-861.
- Novelli EL, Diniz YS, Galhardi CM, Ebaid GM, Rodrigues HG, Mani F, Fernandes AA, Cicogna AC, Novelli Filho JL (2007). Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory animals*, 41, 1, 111-119. PMID:17234057, DOI:10.1258/002367707779399518.
- Olendzki BC, Silverstein TD, Persuitt GM, Ma Y, Baldwin KR, Cave D (2014). An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: a case series report. *Nutr J*, 13, 5. PMID:24428901, DOI:10.1186/1475-2891-13-5.
- Olson CO, Sartor RB, Tennyson GS, Riddell RH (1995). Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 109, 1344-1367.
- Oppenheim JJ, Ruscetti FW (2001). Cytokines. In: Parslaw TG, Stites OP, Terr AI, Imoden JB(Eds.). *Lange Medical Immunology*. 10th Ed., New York: Lange Medical Books/ McGraw Hill, 148- 167.
- Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ (2012). Ulcerative colitis. *Lancet*, 380, 1606-1619. PMID:22914296, DOI:10.1016/S0140-6736(12)60150-0.
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y (2003). Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*, 107, 5, 671-674. PubMed:12578865.
- Ouchi N, Walsh K (2007). Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta*, 380, 24-30. PMID:17343838, DOI:10.1016/j.cca.2007.01.026.
- Owczarek Danuta, Rodacki Tomasz, Domagała-Rodacka Renata, Cibor Dorota, Mach Tomasz (2016). Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 22, 3, 895-905. PMID:26811635 DOI:10.3748/wjg.v22.i3.895.
- Ozawa T, Maehara N, Kai T, Arai S, Miyazaki T (2016). Dietary fructose-induced hepatocellular carcinoma development manifested in mice lacking apoptosis inhibitor of macrophage (AIM). *Genes Cells*, 21, 12, 1320-1332.
- Ökten A (2001). İnflamatuvar bağırsak hastalıkları. *Gastroenterohepatoloji*. Birinci baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 189-211.
- Özkan S (2006). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 9, 1, 98-103.

- Özkan TB (2003) İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. *Güncel Pediatri*, 1, 79-91.
- Paik J, Fierce Y, Treuting PM, Brabb T, Maggio-Price L (2013). High-fat diet-induced obesity exacerbates inflammatory bowel disease in genetically susceptible Mdr1a^{-/-} male mice. *J Nutr*, 143, 8, 1240-1247. doi: 10.3945/jn.113.174615.
- Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, Nazer R, Alam A, Diwan V, Kauter K, Sernia C, Campbell F, Ward L, Gobe G, Fenning A, Brown L (2011). High-carbohydrate high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 57, 51-64.
- Park HS, Park JY, Yu R (2005). Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract*, 69, 29-35.
- Parker K, Salas M, Nwosu VC (2010). High fructose corn syrup: Production, uses and public health concerns. *Biotechnology and Molecular Biology Review*, 5, 71-78.
- Partridge L (2010). The new biology of ageing. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B. Biological sciences*, 365, 147-154. PubMed: 20008392.
- Patel J, Matnor NA, Iyer A, Brown L (2011). A regenerative antioxidant protocol of vitamin e and alpha-lipoic acid ameliorates cardiovascular and metabolic changes in fructose-fed rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, , Article ID 120801, 8 pages doi:10.1155/2011/120801
- Patterson RE, Laughlin GA, Sears DD, LaCroix AZ, Marinac C, Gallo LC, Hartman SJ, Natarajan L, Senger CM, Martínez ME, and Villaseñor A (2015). Intermittent Fasting And Human Metabolic Health. *J Acad Nutr Diet*, 115, 8, 1203-1212. doi:10.1016/j.jand.2015.02.018.
- Pendyala S, Walker JM, Holt PR (2012). A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology*, 142, 5, 1100-1101.e2.
- Perice L, Barzilai N, Verghese J, Weiss EF, Holtzer R, Cohen P, Milman S (2016). Lower circulating insulin-like growth factor-I is associated with better cognition in females with exceptional longevity without compromise to muscle mass and function. *Aging (Albany NY)*, 8, 10, 2414-2424. DOI: 10.18632/aging.101063.
- Pini M, Gove ME, Fayad R, Cabay RJ, Fantuzzi G (2009). Adiponectin deficiency does not affect development and progression of spontaneous colitis in IL-10 knockout mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 296, G382-G387.
- Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB (2004). Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*, 291, 14, 1730-1737.
- Plevy S (2002). The immunology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North Am*, 31, 1, 77-92.
- Port AM, Ruth MR, Istfan NW (2012). Fructose consumption and cancer: is there a connection? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 19, 5, 367-74.
- Porte Jr D, Baskin DG, Schwartz MW (2002). Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutritional Review*, 60, 20-29.

- Probert CSJ, Jayanthi V, Pinder D, Wicks AC, Mayberry JF (1992). Epidemiology study of ulcerative proacolttis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire. *Gut*, 33, 5, 687-693. PMID:1307684.
- Putnam JJ, Allshouse JE. (1999). Food consumption, prices and expenditures, 1970–97. *USDA Stat Bull*, 965.
- Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T (1997). Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut*, 40, 754-760. PMID: 9245929.
- Riby JE, Fujisawa T (1993). Fructose absorption. *American Journal of Clinical Nutrition*, 58, 748-753.
- Rieder F and Fiocchi C (2008). Intestinal fibrosis in inflammatory bowel disease—current knowledge and future perspectives. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2, 4, 279–290. PMID:21172225, DOI:10.1016/j.crohns.2008.05.009.
- Rizkalla SW (2010). Health implications of fructose consumption: A review of recent data. *Nutrition & metabolism*, 7, 82.
- Rodriguez-Feo JA, Puerto M, Fernandez-Mena C, Verdejo C, Lara JM, Díaz-Sánchez M, Álvarez E, Vaquero J, Marín-Jiménez I, Bañares R, Menchén L (2015). A new role for reticulon-4B/NOGO-B in the intestinal epithelial barrier function and inflammatory bowel disease. *American Journal of Physiology—Gastrointestinal and Liver Physiology*, 308, 12, G981–G993. PMID:25907690, DOI:10.1152/ajpgi.00309.2014.
- Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E (2006). The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf.)*, 64, 355-365.
- Ross AP, Bartness TJ, Mielke JG, Parent MB (2009). A high fructose diet impairs spatial memory in male rats. *Neurobiology of learning and memory*, 92, 3, 410-416.
- Rovedatti L, Kudo T, Biancheri P, Sarra M, Knowles CH, Rampton DS, Corazza GR, Monteleone G, Di Sabatino A, Macdonald TT (2009). Differential regulation of interleukin 17 and interferon gamma production in inflammatory bowel disease. *Gut*, 58, 1629-36.
- Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, Stockbrügger RW (1988). Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 10, 243-249. PMID:9585029.
- Sádaba MC, Martín-Estal I, Puche JE, Castilla-Cortázar I (2016). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) therapy: Mitochondrial dysfunction and diseases. *Biochim Biophys Acta*, 1862, 7, 1267-78, doi: 10.1016/j.bbdis.2016.03.010.
- Sadeghirad B, Motaghipisheh S, Kolahdooz F, Zahedi MJ, Haghdoost AA (2014). Islamic fasting and weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*, 17, 3396–340.
- Sağlık Bakanlığı (2010). Türkiye Obezite (Şişmanlık) ile Mücadele ve Kontrol Programı. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/sb/halksag/belge/mevzuat/turkiye_obeziite_mucadele_kontrol_prg.pdf (Erişim tarihi 28.02.2017).

- Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, Inaba Y, Miyake Y, Sasaki S, Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Yokoyama T, Date C, Tanaka H (2005). Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis*, 11, 154-163. PMID:15677909.
- Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerx J (1995). Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature*, 377, 527-529.
- Salim SY and Söderholm JD (2011). Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, vol.17, no.1, 362–381.
- Sandborn WJ, Hanauer SB (1999). Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results and safety. *Inflamm Bowel Dis*, 5, 119-133.
- Sato Y, Ito T, Udaka N, Kanisawa M, Noguchi Y, Cushman SW, Satoh S (1996). Immunohistochemical localization of facilitated-diffusion glucose transporters in rat pancreatic islets. *Tissue Cell*, 28, 637-643. PMID:9004533.
- Schling P, Rudolph C, Heimerl S, Fruth S and Schmitz G (2006). Expression of tumor necrosis factor alpha and its receptors during cellular differentiation. *Cytokine*, 33, 239-45.
- Schröder H, Fito M and Covas MI (2007). Association of fast food consumption with energy intake, diet quality, body mass index and the risk of obesity in a representative Mediterranean population. *British Journal of Nutrition*, 98, 1274-1280.
- Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (1999). Travmaya sistemik yanıt: Principles of Surgery, Türkçesi. Yedinci baskı. Geçim IE (ed), Ankara, 3-55.
- Seidelin JB, Coskun M, Nielsen OH (2013). Mucosal healing in ulcerative colitis: pathophysiology and pharmacology. *Advances in clinical chemistry*, 59, 101– 23.
- Seidell JC, Deurenberg P, Hautvast JG (1987). Obesity and fat distribution, in relation to health--current insights and recommendations. *World Rev Nutr Diet*, 50, 57-91.
- Semenza G, Kessler M, Hosang M, Weber J, Schmidt U (1984). Biochemistry of the Na⁺, D-glucose co-transporter of the small intestinal brush-border membrane. *International Journal of Biochemistry, Biophysics and Molecular Biology*, 779, 343-79.
- Shanik MH, Xu Y, Dankner Y, Zick Y, Krha J, Roth J (2008). Insulin Resistance and Hyperinsulinemia, *Diabetes Care*, 31, 262-268.
- Sheludiakova A, Rooney K, Boakes RA (2012). Metabolic and behavioural effects of sucrose and fructose/glucose drinks in the rat. *European journal of nutrition*, 51, 4, 445-454. PMID:21800086, DOI:10.1007/s00394-011-0228-x.
- Shulman GI (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*, 106, 2, 171-176. PMID:10903330, DOI: 10.1172/JCI10583.
- Siegmund B, Lehr HA, Fantuzzi G (2002). Leptin: a pivotal mediator of intestinal inflammation in mice. *Gastroenterology*, 122, 2011-2025.

Silva FAR, Rodrigues BL, Ayrizono Mde LS, and Leal RF (2016). The Immunological Basis of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Research and Practice*, Volume Article ID 2097274, 11 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2097274>

Simone BA, Champ CE, Rosenberg AL, Berger AC, Monti DA, Dicker AP, Simone NL (2013) Selectively starving cancer cells through dietary manipulation: methods and clinical implications. *Future Oncol*, 9, 7, 959–976. PMID:23837760, DOI:10.2217/fon.13.31.

Sitaraman S, Liu X, Charrier L, Gu LH, Ziegler TR, Gewirtz A, Merlin D (2004). Colonic leptin: source of a novel proinflammatory cytokine involved in IBD. *FASEB*, 18, 6, 696-698. PMID:14977884, DOI:10.1096/fj.03-0422fje.

Sonsuz A, Baysal B (2011). Karaciğer yağlanması ve non alkolik steatohepatit. *Güncel Gastroenteroloji*, 15, 2, 98-105.

Southgate D (1995). Digestion and metabolism of sugars. *American Journal of Clinical Nutrition*, 62, 203-211

Stanhope KL, Havel PJ (2008). Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol*, 19, 1, 16-24.

Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beysen C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ (2009). Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*, 119, 5, 1322-1334. PMID:19381015, DOI:10.1172/JCI37385.

Stanley S, Wynne K, McGowan B, and Bloom S (2005). Hormonal Regulation of Food Intake. *Physiol Rev*, 85, 1131-1158.

Stenvinkel P (2001). Leptin. In: Shaul G. Massry, Richard J Glasscock (ed). Textbook of Nephrology, Fourth Edition, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 1367-1371.

Steuerman R, Shevah O, Laron Z (2011). Congenital IGF1 deficiency tends to confer protection against postnatal development of malignancies. *Eur J Endocrinol*, 164, 485-9. PubMed:21292919. DOI:10.1530/EJE-10-0859.

Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, and Strosberg AD (1998). A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet*, 18, 3, 213-215. PMID:9500540, DOI:10.1038/ng0398-213.

Strober W, Ludviksson BR, Fass IJ (1998). The pathogenesis of mucosal inflammation in murine models of inflammatory bowel disease and Crohn's disease. *Ann Intern Med*, 128, 856-858.

Su C, Lichtenstein GR (2006). Ulcerative Colitis. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Vol 2, 8th ed., Philadelphia, Saunders, 2499-2549.

- Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G (1990). Effect of cigarette smoking on recurrence of crohn's disease. *Gastroenterology*, 98, 5 Pt 1, 1123-1128. PMID:2323505.
- Szalai AJ, McCrory MA, Cooper GS, Wu J, Kimberly RP (2002). Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. *Genes Immun*, 3, 1, 14-19. PMID:11857055 DOI:10.1038/sj.gene.6363820.
- Tallman DL, Taylor CG (1999). Potential interactions of zinc in the neuroendocrine-endocrine disturbances of diabetes mellitus type 2. *Can J Physiol Pharmacol*, 77, 12, 919-933. PMID:10606438.
- Tappy L ve Le KA (2010). Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity. *Physiology*, 90, 23-46.
- Teff KL, Elliott SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, Townsend RR, Keim NL, D'Alessio D, Havel PJ. (2004). Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2963-2972. PMID:15181085, DOI:10.1210/jc.2003-031855.
- Teixeira LG, Leonel AJ, Aguilar EC, Batista NV, Alves AC, Coimbra CC, Ferreira AV, de Faria AM, Cara DC, Alvarez Leite JI (2011). The combination of high-fat diet-induced obesity and chronic ulcerative colitis reciprocally exacerbates adipose tissue and colon inflammation. *Lipids Health Dis*, 10, 204. PMID:22073943, DOI:10.1186/1476-511X-10-204.
- Teng NI, Shahar S, Manaf ZA, Das SK, Taha CS, Ngah WZ (2011). Efficacy of fasting calorie restriction on quality of life among aging men. *Physiology & behavior*, 104, 1059-1064. PubMed: 21781980.
- Tezel A (2009). Etiopathogenesis of ulcerative colitis. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol Special Topics*, 2, 1, 7-12.
- Tezel A, Dökmeci G, Eskiocak M, Umit H, Soylu AR (2003). Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res*, 31, 2, 141-148.
- Theiss AL, Simmons JG, Jobin C and Lund PK (2005). Tumor necrosis factor (TNF) α increases collagen accumulation and proliferation in intestinal myofibroblasts via TNF receptor 2. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 280, no. 43, 36099-36109.
- Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE (1994). Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev*, 15, 80-101. PubMed:8156941.
- Thorburn AW, Storlien LH, Jenkins AB, Khouri S, Kraegen EW (1989). Fructose-Induced In Vivo Insulin Resistance and Elevated Plasma Triglyceride Levels In Rats, *American Journal of Clinical Nutrition*, 49, 1155-1163.
- Tjonneland A, Overvad K, Bergmann MM, Nagel G, Linseisen J, Hallmans G, Palmqvist R, Sjodin H, Hagglund G, Berglund G, Lindgren S, Grip O, Palli D, Day NE, Khaw KT, Bingham S, Riboli E, Kennedy H, Hart A (2009). Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control

study within a European prospective cohort study. *Gut*, 58, 12, 1606–1611. PubMed:19628674, DOI: 10.1136/gut.2008.169078.

Tozun N, Atug O (2009). Clinical Characteristics of Inflammatory Bowel Disease in Turkey. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 43, 1, 10–13.

Trayhurn P, Wood IS. (2004). Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*, 92, 347-355.

Turasan E (2014). Yüksek fruktozlu mısır şurubunun sıçanlarda subkronik etkisinin araştırılması Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin Biyoloji Anabilim Dalı için Öngördüğü Yüksek Lisans Tezi, Ankara

Tuzun A, Uygun A, Yesilova Z, Ozel AM, Erdil A, Yaman H, Bagci S, Gulsen M, Karaeren N, Dagalp K (2004). Leptin levels in the acute stage of ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 19, 4, 429-432. PMID:15012781.

Ulshen M (1996). Inflammatory Bowel Disease In: Behrman, Kliegman (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 15th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1080-1087.

Vahedi H, Merat S, Momtahn S, Olfati G, Kazzazi AS, Tabrizian T, Rashtak S, Khaleghnejad R, Khademi H, Malekzadeh F, Nasseri-Moghaddam S, Malekzadeh R (2009). Epidemiologic characteristics of 500 patients with inflammatory bowel disease in Iran studied from 2004 through 2007. *Arch Iran Med*, 12, 5, 454-460. PMID: 19722766.

Valle M, Martos R, Gascón F, Cañete R, Zafra MA, Morales R (2005). Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab*, 31, 55-62.

van Dam PS, de Winter CF, de Vries R, van der Grond J, Drent ML, Lijffijt M, Kenemans JL, Aleman A, de Haan EH, Koppeschaar HP (2005). Childhood-onset growth hormone deficiency, cognitive function and brain N-acetylaspartate. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 357–363. DOI:10.1016/j.psyneuen.2004.10.002

Van de Veerdonk FL, Netea MG (2013). New insights in the immunobiology of IL-1 family members. *Front Immunol*, 8, 4, 167. PMID:23847614, DOI:10.3389/fimmu.2013.00167.

van der Logt EM, Blokzijl T, van der Meer R, Faber KN, Dijkstra G (2013). Westernized high-fat diet accelerates weight loss in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice, which is further aggravated by supplementation of heme. *J Nutr Biochem*, 24, 6, 1159–1165. PubMed:23246033, DOI:10.1016/j.jnutbio.2012.09.001.

Varady KA, Hudak CS, Hellerstein MK (2009). Modified alternate-day fasting and cardioprotection: relation to adipose tissue dynamics and dietary fat intake. *Metabolism*, 58, 803–811. PubMed:19375762.

Varady KA, Roohk DJ, Hellerstein MK (2007a). Dose effects of modified alternate-day fasting regimens on in vivo cell proliferation and plasma insulin-like growth factor-1 in mice. *J Appl Physiol*, 103, 547–551. PubMed:17495119.

- Varady KA, Roohk DJ, Loe YC, McEvoy-Hein BK, Hellerstein MK (2007b). Effects of modified alternateday fasting regimens on adipocyte size, triglyceride metabolism, and plasma adiponectin levels in mice. *J Lipid Res*, 48, 2212–2219. PubMed: 17607017.
- Varady KA, Roohk DJ, McEvoy-Hein BK, Gaylinn BD, Thorner MO, Hellerstein MK (2008). Modified alternate-day fasting regimens reduce cell proliferation rates to a similar extent as daily calorie restriction in mice. *FASEB J*, 22, 2090–2096. PubMed: 18184721.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P (2004). C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 10, 5, 661-665.
- Vettor R, Milan G, Rossato M, Federspil G (2005). Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther*, 22 Suppl 2, 3-10.
- Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM (2008). Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape journal of medicine*, 10, 7, 160.
- Wang H, Lisa A. Reaves LA and Edens NK (2006). Ginseng Extract Inhibits Lipolysis in Rat Adipocytes In Vitro by Activating Phosphodiesterase 4. *J. Nutr*, 136, 2, 337-342.
- Wang Y, Han G, Chen Y, Wang K, Liu G, Wang R, Xiao H, Li X, Hou C, Shen B, Guo R, Li Y, Chen G (2013). Protective role of tumor necrosis factor (TNF) receptors in chronic intestinal inflammation: TNFR1 ablation boosts systemic inflammatory response. *Lab Invest*, 93, 1024-1035. PMID:23897411, DOI:10.1038/labinvest.2013.89.
- Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF (2000). Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol*, 143, 293-311.
- Wei M, Fabrizio P, Madia F, Hu J, Ge H, Li LM, Longo VD (2009). Tor1/Sch9-regulated carbon source substitution is as effective as calorie restriction in life span extension. *PLoS Genet*, 5, 5, e1000467, PubMed: 19424415, DOI:10.1371/journal.pgen.1000467.
- Wells JC (2009). Thrift: A guide to thrifty genes, thrifty phenotypes and thrifty norms. *Int J Obes (Lond)*, 33, 12, 1331-1338. doi: 10.1038/ijo.2009.175. PMID:19752875.
- White JS (2004). High fructose corn syrup and sucrose: reassuring similarities and complementary differences., *White Technical Research*. “Alınmıştır” Turasan E (2014). Yüksek fruktozlu mısır şurubunun sığanlarda subkronik etkisinin araştırılması Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin Biyoloji Anabilim Dalı için Öngördüğü Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- Whiting CV, Bland PW, Tarlton JF (2005). Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids reduce disease and colonic proinflammatory cytokines in a mouse model of colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 11, 340–349. PubMed: 15803023.
- Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, Prokopowicz D (2005). Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland. *World J Gastroenterol*, 11, 17, 2630-2633.
- William FS, Stephen BH, Russell DC (2009). Inflammatory bowel disease. Tadaka Yamada (Ed), 1386-1472. “Alınmıştır” Şenol A (2010). Kefirin sığanlarda dekstran sülfat

sodyum ile uyarılan kolit modelinde koruyucu etkinliği. Süleyman Demirel Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, Isparta.

Woods SC (2008). Central control of body weight and appetite. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93, 11, 37-50.

World Health Organization (2011). Obesity and Overweight. Fact Sheet No:311, Geneva, WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (Erişim tarihi 28.02.2017).

X Zhou, J De Schepper, D De Craemer, M Delhase, G Gys, J Smitz and E L Hooghe Peters (1998). Pituitary growth hormone release and gene expression in cafeteria-diet-induced obese rats. *Journal of Endocrinology*, 159, 165–172.

Xavier RJ, Podolsky DK (2007). Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 448, 427-434.

Xia D, Samols D (1997). Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein are resistant to endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94, 2575-2580.

Xiong Y, Shen L, Liu KJ, Tso P, Xiong Y, Wang G, Woods SC and Liu M (2010). Antiobesity and Antihyperglycemic Effects of Ginsenoside Rb1 in Rats. *Diabetes*, 59, 10, 2505-2512.

Yamamoto K, Kiyohara T, Murayama Y, Kihara S, Okamoto Y, Funahashi T, Ito T, Nezu R, Tsutsui S, Miyagawa JI, Tamura S, Matsuzawa Y, Shimomura I, Shinomura Y (2005). Production of adiponectin, an anti-inflammatory protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gut*, 54, 789-796.

Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, Okazaki Y, Ishii T, Nishikai K, Saruta T (2002). Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoproteincholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)*, 103, 2, 137-142. PMID:12149104.

Yasutake K, Kohjima M, Kotoh K (2014). Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 20, 7, 1756-1767.

Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B (2005). Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48, 196-201.

Yun SN, Moon SJ, Ko SK, Im BO, Chung SH (2004). Wild Ginseng Prevents the Onset of High-Fat Diet Induced Hyperglycemia and Obesity in ICR Mice. *Arch Pharm Res*, 27, 7, 790-796.

Zallot C, Quilliot D, Chevaux JB, Peyrin-Biroulet C, Guéant-Rodriguez RM, Freling E, Collet-Fenetrier B, Williet N, Ziegler O, Bigard MA, Guéant JL, Peyrin-Biroulet L (2013). Dietary beliefs and behavior among inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*, 19, 1, 66–72. PMID:22467242, DOI: 10.1002/ibd.22965.

Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R (2011). Nutrition and physical activity in nafld: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol*, 17, 29, 3377-3389. doi:10.3748/wjg.v17.i29.3377

Zhang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R (2005). Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm*, 71, 345-372.

Zhang Y, Liu C, Peng H, Zhang J, Feng Q (2012). IL1 receptor antagonist gene IL1-RN variable number of tandem repeats polymorphism and cancer risk: a literature review and meta-analysis. *PLoS One*, 7, 9, e46017. PMID:23049925, DOI:10.1371/journal.pone.0046017.

Zhu H, Li YR (2012). Oxidative stress and redox signaling mechanisms of inflammatory bowel disease: updated experimental and clinical evidence. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 237, 5, 474–480.

Zuo L, He F, Tinsley GM, Pannell BK, Ward E and Arciero PJ (2016). Comparison of High-Protein, Intermittent Fasting Low-Calorie Diet and Heart Healthy Diet for Vascular Health of the Obese. *Front. Physiol*, 7, 350. doi:10.3389/fphys.2016.00350.



ÖZGEÇMİŞ

Hüseyin EMLİK, 1978 yılında Gülnar/Mersin’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Mersin’de tamamladı. 1999 yılında Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Biyoloji Bölümü’nden Üçüncülikle mezun oldu. 2008 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji bölümünde Yüksek Lisans Eğitimini tamamladı. Aynı yıl Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında Doktora Öğrenimine başladı. Bu süreler zarfında Şırnak, Van ve Adıyaman illerinde öğretmenlik yaptı. Halen Adıyaman ilinde öğretmenlik görevini sürdürmektedir. Evli, iki çocuk babasıdır.

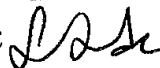

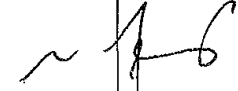






T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAY BELGESİ

Araştırmanın Adı	Yüksek Yağlı Ve Yüksek Karbonhidratlı Diyet İle Beslenen Ratlarda Aralıklı Diyetin Deneysel Akut Kolit Modelinde İnflamasyon Markırlarının Seviyeleri Üzerine Etkileri
Araştırmanın Yürütücüsü	Prof. Dr. Fahri BAYIROĞLU
Yardımcı Araştırmacılar	Dok. Öğr. Hüseyin EMLİK
Kurumu	Veteriner Fakültesi
Araştırmanın Tahmini Süresi	12 Ay
Kullanılacak Hayvan Türü ve Sayısı	Sıçan 42 Adet
Destekleyecek Kuruluş (lar)	YYÜ. Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı
Başvuru Tarihi	20.07.2015

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2015/09 Tarih:30.07.2015
	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğretim üyesi/elemanı Prof. Dr. Fahri BAYIROĞLU sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen doktora projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak ilgi başvuru belgeleri incelendi. Çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna, projenin aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve proje yürütücüsüne iletilmesine oy birliği /oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması. 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar da değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması. 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihlerinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.

ETİK KURUL ÜYELERİ	
BASKAN Prof. Dr. Semiha DEDE 	
ÜYELER	
Prof. Dr. Duran BOLAT	Prof. Dr. Sıddık KESKİN
Doç. Dr. Fatma L. HAN 	Doç. Dr. Fazıl ŞEN
Doç. Dr. Atilla DURMUŞ	Doç. Dr. M. Fatih GARÇA 
Doç. Dr. Barış Atalay USLU	Doç. Dr. Abdulkaki AKSAKAL 
Yrd. Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ 	Yrd. Doç. Dr. Fatih KAZANCI
Vet. Hek. Yrd. Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN 	Zir. Müh. Kenan YILDIRIM 

*Bu form YÜHADYEK tarafından doldurulacaktır.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih:12/07/2017

Tez Başlığı / Konusu: YÜKSEK YAĞLI VE YÜKSEK KARBONHİDRATLI DİYET İLE BESLENEN RATLARDA ARALIKLI DİYETİN DENEYSSEL AKUT KOLİT MODELİNDE İNFLAMASYON MARKIRLARININ SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 132 sayfalık kısmına ilişkin, 12/07/2017 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından TURNİTİN intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 16 (YÜZDE ONALTI)' dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimededen daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Hüseyin EMLİK
12/07/2017

Tarih ve İmza

Adı Soyadı: Hüseyin EMLİK

Öğrenci No:8930820001

Anabilim Dalı:Fizyoloji

Programı: Veteriner

Statüsü:Y.Lisans Doktora

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR

Yrd. Doç. Dr. Leyla MİS

(Unvan, Ad Soyad, İmza)

ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR

(Unvan, Ad Soyad, İmza)