

DOI: 10.5281/zenodo.13621385

DERLEME REVIEW

Bağırsak Mikrobiyotası ve Zaman Kısıtlı Beslenme Gut Microbiota and Time-Restricted Feeding

 Kübra KARADENİZ¹  Mine YURTTAGÜL²

¹ Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı

² Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ÖZET

Beslenme tarzının bağırsak mikrobiyotasını etkilediği bilinmektedir. Son zamanlarda tüketilen besinlerin içeriğinden ziyade besin alm zamanının bağırsak mikrobiyota bileşimi üzerindeki etkisine dikkat çekilmiş ve bunun mikrobiyomu etkilediği gözlemlenmiştir. Zaman kısıtlı beslenmenin bağırsak mikrobiyotasında anti-inflamatuar mikroorganizmaları artırdığı, patojen mikroorganizmaları azalttığı, yaşlanma ile birlikte görülen bilişsel performanstaki düşüşleri iyileştirdiği, mikrobiyal zenginliği geliştirdiği yapılan çalışmalarda rapor edilmiş olsa da etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bu derlemenin amacı zaman kısıtlı beslenme ve bağırsak mikrobiyotası ilişkisini değerlendiren güncel çalışmaların incelenmesidir.

Anahtar Kelimeler: Zaman kısıtlı beslenme; Bağırsak mikrobiyotası; Aralıklı oruç

ABSTRACT

It is known that diet affects the intestinal microbiota. Recently, attention has been drawn to the effect of food intake time on the intestinal microbiota composition, rather than the content of the consumed food, and it has been observed that this affects the microbiome. Although it has been reported in studies that time-restricted nutrition increases anti-inflammatory microorganisms in the intestinal microbiota, reduces pathogenic microorganisms, improves the decline in cognitive performance seen with aging, and improves microbial richness, its mechanism of action has not been fully explained. The aim of this review is to examine current studies evaluating the relationship between time-restricted nutrition and intestinal microbiota.

Keywords: Time-restricted feeding; Gut microbiota, Intermittent fasting

Correspondence: Kübra KARADENİZ
E-mail: kubra.karadeniz1@std.hku.edu.tr



Received:28/06/2024

Accepted:30/08/2024

Available online:31/08/2024

2979-9856/ISSN

GİRİŞ

Gastrointestinal sistemdeki mikrobiyota doğumla birlikte şekillenmeye başlamaktadır. İnsanların 250-400 m²'lik gastrointestinal sistem kanalı yaşam boyu 60 tondan fazla besinle karşılaşır ve bu besinler vasıtasıyla vücuda giriş yapan bakterilerden bazıları kolonda kolonize olmaktadır (1). Kolonize olan bu topluluklar bağırsak mikrobiyotası olarak tanımlanmaktadır (2). Bağırsak mikrobiyotası temelde konakçının genetik yapısı ve çevresel faktörlerden etkilenirken aynı zamanda yaşam boyunca değişim göstermektedir. Diyet bileşenlerine verilen cevaplar, mikrobiyal topluluğun yapısı ve yeniden şekillenmesi konakçının genetik alt yapısından etkilenmektedir (3). Mikrobiyotadaki değişimler obezite ve diyabetin dahil olduğu metabolik hastalıkların ortaya çıkması ile ilişkilendirilmektedir. Diğer yandan bağırsak mikrobiyotası sirkadiyen ritmin düzenlenmesi, mukozal bariyer bütünlüğünün korunması, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ve K vitamini, nikotik asit, biotin, pridoksin, riboflavin, pantotenik asit ve tiamin dahil olmak üzere vücut için elzem olan birçok vitaminin sentezi gibi önemli fonksiyonları gerçekleştirmektedir (3). Bağırsakta bulunan çeşitli bakteri toplulukları ve metabolit sınıfları besin, besin bileşimleri, yeme ve açlık yöntemlerinden etkilenmektedir. Aralıklı açlık yöntemlerinden biri olan zaman kısıtlı beslenme (Time Restricted-Feeding-TRF) son yıllarda insanlar tarafından çok fazla tercih edilen ve hem insan hem de hayvan çalışmalarında enerji kısıtlaması yapılmaksızın birçok fayda sağladığı tespit edilen bir beslenme modelidir (4). Son dönemlerde yapılan çok sayıda çalışmada TRF'nin bağırsak mikrobiyota bileşimi üzerinde büyük etki gösterdiği, öğün boyutları ve zaman kısıtlamasındaki farklılıkların mikrobiyal toplulukta bulunan bakterilerin bolluğu ve oranını değiştirdiği tespit edilmiştir (5). Sağlıklı erkek yetişkin bireylerde TRF'nin mikrobiyal çeşitlilik ve zenginliği artırdığı bildirilmiştir (6). Yüksek yağlı diyetle beslenen deney farelerinin diyetlerine TRF modeli eklenmesinin, farelerin bağırsak mikrobiyal yapısı üzerinde pozitif etkiler sağladığı ve yüksek yağlı diyetin oluşturduğu çok sayıda zararlı metabolik etkiyi engellediği saptanmıştır (7,8). Ayrıca TRF modelinin obeziteye karşı koruyucu olan mikroflora bolluğunu artırdığı, obezitenin mikroflora bolluğunu ise azalttığı bildirilmiştir (9).

Aralıklı Açlığın Etki Mekanizmaları

Aralıklı açlık farklı mekanizmalarla sağlık üzerinde etkiler oluşturmaktadır. Bu mekanizmalardan ilki, aralıklı açlığın açlık dönemlerinde keton cisimciklerinin oluşmasıdır. Yağ asitleri ve glukoz hücrelerin başlıca enerji kaynağıdır. Yemekten sonra enerji sentezi için glukoz kullanılırken, oluşan yağ ise adipoz dokuda trigliserit olarak depolanır. Açlık durumunda enerji ihtiyacını karşılamak için trigliseritler parçalanarak gliserol ve yağ asitleri açığa çıkmaktadır. Karaciğer açlık dönemlerinde yağ asitlerini, başta beyin olmak üzere çok sayıda doku için büyük enerji kaynağı olan keton cisimlerine dönüştürür. Tokluk döneminde ise keton cisimlerinin kan düzeyleri düşüktür ancak açlık dönemine geçilmesiyle birlikte yaklaşık 12 saat içinde yükselmektedir (10,11).

Aralıklı açlık, ikinci olarak sirkadiyen ritim ile metabolik regülasyonu sağlayarak sağlık üzerinde etki göstermektedir. Gün içinde tüketilen besinler ve yemek yeme zamanlaması sirkadiyen ritme etki etmektedir. Normal beslenme saatlerinin dışına çıkarak özellikle gece geç saatlerde besin alımının sirkadiyen ritim üzerinde negatif etki oluşturarak enerji dengesini etkilediği ve bu sebeple kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve obezite gibi hastalıkların

oluşumuna zemin hazırlayabileceği bildirilmiştir (12). Aralıklı açlık yöntemlerinin vücudun sirkadiyen ritmi ile uyumlu olup, bu sayede obezite başta olmak üzere diğer birçok kronik hastalığa karşı koruyucu bir yöntem olabileceği ileri sürülmektedir (13).

Aralıklı açlık aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasını etkileyerek sağlığı koruyucu etki göstermektedir. Açlık döneminde laktat ve asetat gibi mikrobiyota fermentasyon ürünleri artmaktadır. Oluşan bu ürünler bej yağ dokusu hücrelerinde (beyaz adipoz dokudan kahverengi adipoz dokuya geçiş süreci) monokarboksilat taşıyıcı-1 ekspresyonunun düzenlenmesi ile karaciğer yağlanması, insülin direnci ve obezite tedavisini uygulamada yardımcı olabilmektedir. Li ve ark. (14) aralıklı açlığın, kahverengi yağ dokusunu artırdığını ve bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek obezite oranını azalttığını bildirmiştir.

Zaman Kısıtlı Beslenme

Gün boyunca diyetle meydana gelen değişimler, çevre ve konakçının fizyolojisi bağırsak mikrobiyotasının homeostazında görev almaktadır (15). Bağırsak mikrobiyota içeriğinin diyetleki değişimler ve aralıklı açlık yoluyla düzenlenmesi, konakçının metabolik bozuklukları ve disbiyozisini engellemek için potansiyel olarak etkili "farmako-beslenme" stratejisi olarak ortaya çıkmıştır (16,17). Aralıklı açlık yöntemlerinden biri olan zaman kısıtlı beslenme modelinde bireyler günün belirli bir kısmında olmak koşuluyla, kendi isteklerine göre enerji alımlarını sağlamaktadır (18). Bu beslenme modelinde ne yenildiğinden daha çok, ne zaman yenildiğine odaklanılmaktadır. Günlük yaklaşık olarak sekiz saat veya daha az sürede besin alımının yapıldığı kalan zamanlarda ise besin alımının kısıtlanması temeline dayanan bir yöntemdir. 16:8, 18:6 veya 20:4 olmak üzere üç farklı şekilde uygulanabilmektedir. En sık tercih edilen 16:8 yöntemi, 16 saatlik açlık ve ardından sekiz saatlik beslenme seansından oluşmaktadır (19). Beslenme zamanının günün hangi zaman diliminde olması gerektiği ile ilgili henüz fikir birliğine varılmamıştır. (20). Yapılan çalışmalarda, sirkadiyen ritme uygun olarak günün erken saatlerinde zaman kısıtlı beslenme yöntemi uygulanmasının kardiyometabolik parametreler ve obezite üzerinde pozitif sonuçlar verdiği tespit edilmiştir (4,21). Ayrıca TRF'nin bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek metabolik hastalıkları çeşitli şekillerde önleyebileceği kabul edilmektedir (22).

Bağırsak Mikrobiyotası

İnsan vücudunun üzerinde ve içinde yaşayan tüm mikroorganizmalar mikrobiyota olarak tanımlanmaktadır (23). Bağırsak mikrobiyotası esas olarak; Bacteroidetes, Proteobacteria, Firmicutes, Fusobacteria, Acidobacteria, Actinobacteria ve Verrucomicrobia olmak üzere yedi farklı enterotipten meydana gelmektedir. İnsan Mikrobiyom Projesi sonuçlarına göre Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria ve Actinobacteria en baskın enterotiplerdir. Gram-pozitif Firmicutes ve gram-negatif Bacteroidetes mikrobiyotanın %90'ını oluşturmaktadır (24).

Bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ve zenginliği yaşamın erken evrelerinde şekillenmeye başlar ve bu bileşenler sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının göstergesi olarak kabul edilmektedir. Her bireyin için ideal olan sağlıklı bağırsak yapısı farklılık göstermekle birlikte etnik köken, yaş, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları bu farklılıkları oluşturan temel faktörlerdir (25).

Zaman Kısıtlı Beslenme ve Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Yapılan Çalışmalar

Bireylerin günlük beslenme/açlık döngüsü ve anormal bağırsak florası konakçının metabolizması üzerinde etki gösterir. Bu durum obezite gibi metabolik hastalıkların ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Yeme ve açlık döngülerinin, konakçının metabolizmasını kontrol eden bir mekanizma gibi çalışan bağırsak mikrobiyomunda periyodik değişikliklere neden olduğu ve bu değişimlerin bağırsak mikroflorasının çeşitliliğini etkilediği düşünülmektedir. Bu sebeple mikrobiyomun konakçının metabolizması ve fizyolojisi üzerindeki etkisini belirlerken öğünlerin içeriğinin yanında beslenme düzeni ve zamanın da göz önünde bulundurulması önemlidir (9).

Mide asidi, safra tuzu, tükürük salgısı ve sindirim enzimleri insan vücudunda günlük bir ritim üzerine üretilir ve üretim hızı gece geç saatlere doğru azalmaktadır. Bu sindirim maddelerinin sentezi ile uyumlu olarak geceleri bağırsak hareketleri de azalan bir ritim göstermektedir. Ayrıca kolon hareketleri sabah erken saatlerinde artmaya başlar ve dışkılamada günlük bir rutin sağlanır (26,27). Bağırsağın kimyasal ortamında yeme, sindirim, emilim ve sekresyon ile birlikte günlük bir ritim oluşmaktadır. Bu ritime bağlı olarak gün içinde bağırsak bileşimi ve fonksiyonu değişmektedir (28–30). Gece hipofizden salgılanan büyüme hormonundaki artış ile bağırsağın yapısal bütünlüğünü korumak için sentezlenen mukus salgısının gece artışı bağırsak epitelindeki hücresel replikasyon ve onarım ile uyum içinde çalışmaktadır (26,27). Zaman kısıtlı beslenmenin bağırsak fonksiyonları üzerindeki fizyolojik etkilerini belirlemek henüz çok erken olsa da gün içinde bağırsak fizyolojisinde meydana gelen bu ritimler, zaman kısıtlı beslenmenin bağırsak sağlığını sürdürmek için mantıklı bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir (31).

İnsan Çalışmaları

TRF'nin metabolizma ve bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerinin değerlendirildiği gerçek bir yaşam çalışmasında (vaka grubu <12 saat beslenme n=25; kontrol grubu >12 saat beslenme n=24) gruplar arasında bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda anlamlı farklılıklar oluşmadığı ve TRF grubunda *Romboutsia*, *Parasutterella* ve *Lachnospiraceae* sıklığında önemli bir artış olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın sonunda TRF yönteminin zaman kısıtlaması olmaksızın beslenmeye kıyasla hem bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda hem de metabolik/diyet değişkenlerinde küçük değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (32). Sağlıklı erkek bireylerin 25 gün boyunca günlük sekiz saat yeme zamanı kısıtlamasının bağırsak mikrobiyomunda *Prevotella 9*, *Faecalibacterium* ve *Dialister* bolluğunu arttığı, en bol bulunan filumun ise sırasıyla *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* olduğu saptanmıştır (33). TRF yönteminin uygulandığı bir başka çalışmada, sağlıklı erkek bireylerin bağırsak mikrobiyomunda *Bacteroidaceae* ve *Prevotellaceae* bolluğunun arttığı ve bağırsak mikrobiyom zenginliği ile pozitif ilişkili olan sirtulin-1 aktivasyonu ile sirkadiyen gen ekspresyonunun yükseldiği bildirilmiştir (6). Özkul ve ark. (34) dokuz sağlıklı yetişkin birey üzerinde yürüttüğü çalışmada Ramazan Orucunun bağırsak mikrobiyomunda *Butyricoccus* başta olmak üzere *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Allobaculum*, *Roseburia*, *Dialister*, *Eubacterium*, ve *Erysipelotrichi* cinslerini artırdığını tespit etmiştir. Sınırlı örneklem boyutuna sahip olan pilot bir çalışma olmasına rağmen aralıklı oruç yöntemlerinden biri olan Ramazan orucunun bağırsakta mikrobiyal zenginliği artırdığı bildirilmiştir. Özkul ve ark. (35) bir başka çalışmasında Ramazan Orucunun, sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının bileşenleri olarak kabul edilen *Akkermansia muciniphila* ve *Bacteroides fragilis* gruplarında artışa sebep olduğunu tespit etmiştir. Ramazan Orucunun Çinli ve

Pakistanlı bireylerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmada, her iki etnik kökenden bireylerin alfa ve beta çeşitliliklerinin zenginleştiği, Pakistanlı bireylerin *Prevotella* ve *Faecalibacterium* Çinli bireylerin ise *Bacteroidetes* bolluğunda artış olduğu bildirilmiştir (36). Ramazan orucu aynı zamanda Butirik asit üreten *Lachnospiraceae* bakterilerinin yukarı regülasyonu sağlamaktadır (37). Sağlıklı yetişkin bireyler üzerinde yapılan bir başka çalışmada 26 gün boyunca 16 saatlik açlık yöntemi uygulamasının bağırsak mikrobiyomunda anti-inflamatuar bakteriler olan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* sayısını artırdığı patojen bakteri sayısını ise azalttığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda alfa bakteri çeşitliliğinde de artış olduğu saptanmıştır (38). Obez olmayan sağlıklı yetişkinlerin farklı yeme zamanı kısıtlamasının metabolizma üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmada ise e-TRF (erken zaman kısıtlı beslenme) yönteminin m-TRF (gün ortası zaman kısıtlı beslenme) kıyasla bağırsaktaki mikrobiyal çeşitliliği artırmada daha etkili olduğu tespit edilmiştir (39). Ayrıca TRF'nin kronik böbrek yetmezliği olan aşırı kilolu ve obez hastalarda bağırsak mikrobiyomunda pozitif yönde değişimlere sebep olarak renal fonksiyonları korumada etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (40). Bu çalışmaların aksine yetişkin obez bireylerin 12 hafta boyunca günlük sekiz saat TRF uygulamasının, bağırsağın mikrobiyal kompozisyon ve çeşitliliğinde anlamlı değişimlere neden olmadığı bildirilmiştir (41). Bu çalışmada diğer verilere kıyasla farklı sonuçlar elde edilmesinin sebebi çalışma grubunun sayıca sınırlılığı (n=14) olabilir. İleriki çalışmaların daha büyük örneklem grubuna sahip olmasının konu üzerine net sonuçlar elde edilmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir. TRF'nin İnsan Bağırsak Mikrobiyomunda Oluşturduğu Değişimler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hayvan Çalışmaları

Fang ve ark. (42) akciğer kanseri farelerin diyetine TRF yöntemini uyguladığı çalışmada, TRF'nin fekal mikrobiyotayı düzenleyerek anti-tümör özellik gösterdiği ve akciğer tümörlerinin büyümesini anlamlı şekilde geciktirdiği gözlemlenmiştir. Ayrıca *Lactobacillus* ve *Bacillus* bolluğunda artışlar tespit edilmiştir. Ratlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada TRF'nin *Akkermansia muciniphila* ve *Lactobacillus spp.* ile ifade edilen ve protein ve karbonhidrat metabolizması ile ilişkili olan birkaç enzimin bolluğunda artışa sebep olarak bağırsak mikrobiyota fonksiyonları üzerinde etkisi olduğu bildirilmiştir (43). Benzer şekilde bir sistematik derleme çalışmasında, TRF ve Ramazan Orucu uygulaması sonrası bağırsak mikrobiyal kompozisyonunda *Akkermansia* ve *Lactobacillus* bolluğunda artış olduğu gözlemlenmiştir (44). TRF yönteminin yetişkinlerin genel sağlık durumu üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu kanıtlanmıştır. Ancak pediatrik popülasyon üzerinde yapılan çalışmalar sınırlı sonuçlar vermektedir.

Tablo 1. TRF'nin İnsan Bağırsak Mikrobiyomunda Oluşturduğu Değişimler

Açlık Süresi	Saati/Çalışma	Vaka Sayısı	Müdahalenin Etkisi	Kaynak
>12 s/ 12 hafta		49 obez hasta	↑ <i>Romboutsia</i> , <i>Parasutterella</i> ve <i>Lachnospiraceae</i>	(34)
16 s/ 25 gün		30 sağlıklı erkek	↑ <i>Prevotella 9</i> , <i>Faecalibacterium</i> ve <i>Dialister</i> *Cins düzeyinde anlamlı değişimler *Sırasıyla en bol filum <i>Bacteroidetes</i> ve <i>Firmicutes</i>	(35)

16s/25 gün	80 sağlıklı erkek	<ul style="list-style-type: none"> ↑ <i>Bacteroidaceae</i> ve <i>Prevotellaceae</i> bolluğu ↑ Mikrobiyal çeşitlilik ↑ Sirkadiyen gen ekspresyonu 	(7)
R-TRF	9 sağlıklı yetişkin	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Mikrobiyal zenginlik ↑ <i>Butyricoccus</i>, <i>Faecalibacterium</i>, <i>Bacteroides</i> <i>Allobaculum</i>, <i>Roseburia</i>, <i>Dialister</i>, <i>Eubacterium</i>, ve <i>Erysipelotrichi</i> 	(36)
R-TRF (17s/29 gün)	9 sağlıklı yetişkin	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Sağlıklı bağırsak mikrobiyota topluluğu (<i>Akkermansia muciniphila</i> ve <i>Bacteroides fragilis</i>) 	(37)
R-TRF (4 hafta)	34 sağlıklı yetişkin	<ul style="list-style-type: none"> ↑ <i>Prevotella</i>, <i>Faecalibacterium</i>, Bacteroidetes ve Firmicutes Alfa ve beta çeşitliliği 	(38)
R-TRF (4 hafta)	30 sağlıklı erkek yetişkin	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Mikrobiyal çeşitlilik ve mikrobiyom kompozisyonu ↑ Butirik asit üreten Lachnospiraceae yukarı regülasyonu 	(39)
16s/26 gün	45 sağlıklı genç yetişkin	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Patojenik bakteri ↑ Alfa çeşitliliği ↑ Anti-inflamatuar bakteriler (<i>Lactobacillus</i> ve <i>Bifidobacterium</i>) 	(40)
16 s/ 5 hafta (e-TRF ve m-TRF)	82 obez olmayan sağlıklı yetişkin	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Bağırsak mikrobiyal çeşitlilik ve insülin duyarlılığı ↓ Açlık glukoz, inflamasyon 	(41)
16 s/12hafta	88 KBY aşırı kilolu ve obez birey	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Bağırsak mikrobiyal zenginliği *Renal fonksiyonlarda iyileşme 	(42)
16 s/12 hafta	14 obez yetişkin	Bağırsak mikrobiyal çeşitliliğinde anlamlı değişim gözlemlenmemiştir.	(43)

R-TRF= Ramazan Zaman Kısıtlı Beslenme, e-TRF= Erken Zaman Kısıtlı Beslenme, m-TRF= Gün Ortası Zaman Kısıtlı Beslenme, KBY= Kronik Böbrek Yetmezliği

Bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun, yaşam boyunca sağlık üzerinde hayati öneme sahip olduğu bilinmektedir. Çocukluk döneminde doğru olmayan TRF uygulamalarının vücutta uzun vadeli değişikliklere sebep olabileceği düşünülmektedir. Çocukluk döneminde bulunan dört haftalık fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, sekiz hafta boyunca TRF uygulamasının farklı taksonomik düzeylerde hem α çeşitliliğinde hem de spesifik bakteri gruplarında anlamlı farklılıklar oluşturduğu gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonunda, çocukluk döneminde uygulanan beslenme tarzının yetişkin dönemdeki bağırsak florası üzerinde yok edilemeyecek uzun vadeli etkiye sahip olduğu vurgulanmıştır (45). Günlük altı saat yeme zamanı kısıtlamasına sahip olan erkek farelerin de bağırsak mikrobiyotasında α çeşitliliğinde artış olduğu saptanmıştır (46).

Bağırsak disbiyozisi, bilişsel bozukluklar ve sağlığın bozulması ilerleyen yaş ile birlikte sıklıkla görülmektedir. TRF yönteminin uzun süreli uygulamasının, bilişsel ve fiziksel sağlığı iyileştiren alternatif bir uygulama olabileceği düşünülmektedir. Diyetine ek olarak 12 ay boyunca TRF yöntemi uygulanan ratların, zaman kısıtlaması uygulanmayan ratlara göre diyetin içeriği ne olursa olsun bilişsel performanslarında iyileşmeler elde edilmiştir. Ayrıca bağırsak mikrobiyomunda bilişsel performansla ilişkilendirilen *Allobaculum* bolluğunda artış olduğu ve bu artışın yaşlı ratlarda bilişsel performans ve bağırsak sağlığı arasındaki ilişkiyi gösteren bir kanıt olabileceği bildirilmiştir (47). Herdandez ve ark. (48) yaşlanma ve hastalığa bağlı olarak gelişen bağırsak disbiyozisinin, TRF'nin (günlük yedi saat beslenme aralığı/ 28 hafta) uygulandığı standart bir diyetle iyileştirilebileceği sonucuna varmıştır.

Ye ve ark. (8) yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin diyetine TRF yöntemini uygulayarak (günlük sekiz saat yeme aralığı/ sekiz hafta) bağırsak mikrobiyomunda *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* bolluğunun arttığını tespit etmiştir. Çalışmanın sonunda TRF'nin hepatik lipid metabolizmasıyla ilişkili moleküllerin sirkadiyen ritmi ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişimler yoluyla metabolik durumun iyileşmesi üzerinde etkisinin olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca TRF bağırsak mikrobiyotasını iyileştirerek hepatik iskemi-reperfüzyon hasarına karşı korur (49) ve ileal mikrobiyom ve transkriptomun günlük ritmini de düzenlemektedir (50).

SONUÇ

Zaman kısıtlı beslenme enerji kısıtlaması yapılmaksızın besin alım zamanının kısıtlanması temeline dayanan bir beslenme yöntemidir. Besin alım zamanının günlük sekiz saat veya daha kısa süre içinde tamamlanması temeline dayanan bu yöntemde 16:8, 18:6 veya 20:4 olmak üzere üç farklı şekilde yeme zamanı sınırlaması yapılabilmektedir. Bireylerin yaşı, cinsiyeti, fiziksel aktivite durumu, güne başlama saati, günlük beslenme biçimi ve sosyo-kültürel özelliklerine göre en uygulanabilir beslenme zamanı kısıtlaması yöntemi bireyden bireye farklılık göstermektedir. TRF'nin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi yapılan çalışmalara rağmen henüz tam olarak netleştirilememiştir. TRF'nin anti-inflamatuar bakteriler olan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* sayısını artırdığı patojen bakteri sayısını ise azalttığı rapor edilmiştir. Genel olarak TRF'nin sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının göstergesi olarak kabul edilen *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Allobaculum* ve *Prevotella* bolluğunu artırdığı, mikrobiyal zenginliği geliştirdiği, alfa ve beta çeşitliliğini yükselttiği yönünde çalışmalar yapılsa da hem çalışma sayısının hem de çalışmalardaki katılımcı sayısının az olması sebebiyle daha büyük örneklem sayısı ile konunun detaylı olarak irdelenmesi gerekmektedir. Ayrıca yapılan çalışmaların genellikle günün erken saatlerinde TRF yönteminin uygulaması bu konunun eksiklerinden biri olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak TRF'nin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar oldukça kısıtlı olmakla beraber TRF'nin uzun dönemde mikrobiyota üzerindeki rolünü inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yeni araştırmaların daha büyük örneklem sayısına sahip olması, TRF ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. Ageing Res Rev. Ekim 2017;39:46-58.

2. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. Ocak 2009;136(1):65-80.
3. Nagai M, Obata Y, Takahashi D, Hase K. Fine-tuning of the mucosal barrier and metabolic systems using the diet-microbial metabolite axis. *Int Immunopharmacol*. Ağustos 2016;37:79-86.
4. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab*. 05 Haziran 2018;27(6):1212-1221.e3.
5. Li Q, Chen S, Liu K, Long D, Liu D, Jing Z, vd. Differences in Gut Microbial Diversity are Driven by Drug Use and Drug Cessation by Either Compulsory Detention or Methadone Maintenance Treatment. *Microorganisms*. 13 Mart 2020;8(3):411.
6. Zeb F, Wu X, Chen L, Fatima S, Haq IU, Chen A, vd. Effect of time-restricted feeding on metabolic risk and circadian rhythm associated with gut microbiome in healthy males. *Br J Nutr*. 14 Haziran 2020;123(11):1216-26.
7. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, vd. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab*. 06 Haziran 2012;15(6):848-60.
8. Ye Y, Xu H, Xie Z, Wang L, Sun Y, Yang H, vd. Time-Restricted Feeding Reduces the Detrimental Effects of a High-Fat Diet, Possibly by Modulating the Circadian Rhythm of Hepatic Lipid Metabolism and Gut Microbiota. *Front Nutr*. 2020;7:596285.
9. Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, Panda S. Diet and Feeding Pattern Affect the Diurnal Dynamics of the Gut Microbiome. *Cell Metab*. 02 Aralık 2014;20(6):1006-17.
10. Longo VD, Mattson MP. Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Cell Metab*. 04 Şubat 2014;19(2):181-92.
11. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med*. 26 Aralık 2019;381(26):2541-51.
12. Boege HL, Bhatti MZ, St-Onge MP. Circadian rhythms and meal timing: impact on energy balance and body weight. *Curr Opin Biotechnol*. Ağustos 2021;70:1-6.
13. Nowosad K, Sujka M. Effect of Various Types of Intermittent Fasting (IF) on Weight Loss and Improvement of Diabetic Parameters in Human. *Curr Nutr Rep*. Haziran 2021;10(2):146-54.
14. Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, vd. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metab*. 03 Ekim 2017;26(4):672-685.e4.

15. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The Effect of Diet on the Human Gut Microbiome: A Metagenomic Analysis in Humanized Gnotobiotic Mice. *Sci Transl Med.* 11 Kasım 2009;1(6):6ra14.
16. Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol Ther.* Mayıs 2011;130(2):202-12.
17. Kovatcheva-Datchary P, Arora T. Nutrition, the gut microbiome and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Şubat 2013;27(1):59-72.
18. Upadhyay A, Anjum B, Godbole NM, Rajak S, Shukla P, Tiwari S, vd. Time-restricted feeding reduces high-fat diet associated placental inflammation and limits adverse effects on fetal organ development. *Biochem Biophys Res Commun.* 25 Haziran 2019;514(2):415-21.
19. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, Sokołowska MM, Socha M, Liczner G, vd. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders-An Overview. *Nutrients.* 20 Mart 2019;11(3):673.
20. Regmi P, Heilbronn LK. Time-Restricted Eating: Benefits, Mechanisms, and Challenges in Translation. *iScience.* 26 Haziran 2020;23(6):101161.
21. Hutchison AT, Regmi P, Manoogian ENC, Fleischer JG, Wittert GA, Panda S, vd. Time-Restricted Feeding Improves Glucose Tolerance in Men at Risk for Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Obesity (Silver Spring).* Mayıs 2019;27(5):724-32.
22. Zeb F, Osaili T, Obaid RS, Naja F, Radwan H, Cheikh Ismail L, vd. Gut Microbiota and Time-Restricted Feeding/Eating: A Targeted Biomarker and Approach in Precision Nutrition. *Nutrients.* 04 Ocak 2023;15(2):259.
23. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature.* 18 Ekim 2007;449(7164):804-10.
24. Tagliabue A, Elli M. The role of gut microbiota in human obesity: recent findings and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* Mart 2013;23(3):160-8.
25. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, vd. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 10 Ocak 2019;7(1):14.
26. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol.* Nisan 2011;62(2):139-50.
27. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* Mayıs 2013;36(5):305-12.
28. Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC, vd. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell.* 23 Ekim 2014;159(3):514-29.

29. Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, Segal E, Elinav E. A day in the life of the meta-organism: diurnal rhythms of the intestinal microbiome and its host. *Gut Microbes*. 2015;6(2):137-42.
30. Thaiss CA, Levy M, Korem T, Dohnalová L, Shapiro H, Jaitin DA, vd. Microbiota Diurnal Rhythmicity Programs Host Transcriptome Oscillations. *Cell*. 01 Aralık 2016;167(6):1495-1510.e12.
31. Chaix A, Manoogian ENC, Melkani GC, Panda S. Time-Restricted Eating to Prevent and Manage Chronic Metabolic Diseases. *Annu Rev Nutr*. 21 Ağustos 2019;39:291-315.
32. Ferrocino I, Pellegrini M, D'Eusebio C, Goitre I, Ponzo V, Fadda M, vd. The Effects of Time-Restricted Eating on Metabolism and Gut Microbiota: A Real-Life Study. *Nutrients*. Ocak 2022;14(13):2569.
33. Zeb F, Wu X, Chen L, Fatima S, Ijaz-Ul-Haq null, Chen A, vd. Time-restricted feeding is associated with changes in human gut microbiota related to nutrient intake. *Nutrition*. Ekim 2020;78:110797.
34. Ozkul C, Yalinay M, Karakan T. Structural changes in gut microbiome after Ramadan fasting: a pilot study. *Benef Microbes*. 11 Mayıs 2020;11(3):227-33.
35. Özkul C, Yalinay M, Karakan T. Islamic fasting leads to an increased abundance of *Akkermansia muciniphila* and *Bacteroides fragilis* group: A preliminary study on intermittent fasting. *Turk J Gastroenterol*. Aralık 2019;30(12):1030-5.
36. Ali I, Liu K, Long D, Faisal S, Hilal MG, Ali I, vd. Ramadan Fasting Leads to Shifts in Human Gut Microbiota Structured by Dietary Composition. *Front Microbiol*. 2021;12:642999.
37. Su J, Wang Y, Zhang X, Ma M, Xie Z, Pan Q, vd. Remodeling of the gut microbiome during Ramadan-associated intermittent fasting. *Am J Clin Nutr*. 08 Mayıs 2021;113(5):1332-42.
38. Khan MN, Khan SI, Rana MI, Ayyaz A, Khan MY, Imran M. Intermittent fasting positively modulates human gut microbial diversity and ameliorates blood lipid profile. *Front Microbiol*. 2022;13:922727.
39. Xie Z, Sun Y, Ye Y, Hu D, Zhang H, He Z, vd. Randomized controlled trial for time-restricted eating in healthy volunteers without obesity. *Nat Commun*. 22 Şubat 2022;13(1):1003.
40. Lao BN, Luo JH, Xu XY, Fu LZ, Tang F, Ouyang WW, vd. Time-restricted feeding's effect on overweight and obese patients with chronic kidney disease stages 3-4: A prospective non-randomized control pilot study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1096093.
41. Gabel K, Marcell J, Cares K, Kalam F, Cienfuegos S, Ezpeleta M, vd. Effect of time restricted feeding on the gut microbiome in adults with obesity: A pilot study. *Nutr Health*. Haziran 2020;26(2):79-85.

42. Fang G, Wang S, Chen Q, Luo H, Lian X, Shi D. Time-restricted feeding affects the fecal microbiome metabolome and its diurnal oscillations in lung cancer mice. *Neoplasia*. 01 Kasım 2023;45:100943.
43. Palomba A, Tanca A, Abbondio M, Sau R, Serra M, Marongiu F, vd. Time-restricted feeding induces *Lactobacillus*- and *Akkermansia*-specific functional changes in the rat fecal microbiota. *npj Biofilms Microbiomes*. 03 Aralık 2021;7(1):1-10.
44. Pieczyńska-Zajac JM, Malinowska A, Łagowska K, Leciejewska N, Bajerska J. The effects of time-restricted eating and Ramadan fasting on gut microbiota composition: a systematic review of human and animal studies. *Nutrition Reviews*. 01 Ağustos 2023;nuad093.
45. Hu D, Ye Y, Mao Y, Liao W, Xu W. Time-restricted feeding during childhood has persistent effects on mice commensal microbiota. *Annals of Translational Medicine*. Ekim 2019;7(20):556-556.
46. van der Merwe M, Sharma S, Caldwell JL, Smith NJ, Gomes CK, Bloomer RJ, vd. Time of Feeding Alters Obesity-Associated Parameters and Gut Bacterial Communities, but Not Fungal Populations, in C57BL/6 Male Mice. *Curr Dev Nutr*. Şubat 2020;4(2):nzz145.
47. Hernandez AR, Watson C, Federico QP, Fletcher R, Brotgandel A, Buford TW, vd. Twelve Months of Time-Restricted Feeding Improves Cognition and Alters Microbiome Composition Independent of Macronutrient Composition. *Nutrients*. 24 Eylül 2022;14(19):3977.
48. Hernandez AR, Kemp KM, Burke SN, Buford TW, Carter CS. Influence of Aging, Macronutrient Composition and Time-Restricted Feeding on the Fischer344 x Brown Norway Rat Gut Microbiota. *Nutrients*. 22 Nisan 2022;14(9):1758.
49. Ren J, Hu D, Mao Y, Yang H, Liao W, Xu W, vd. Alteration in gut microbiota caused by time-restricted feeding alleviate hepatic ischaemia reperfusion injury in mice. *J Cell Mol Med*. Mart 2019;23(3):1714-22.
50. Dantas Machado AC, Brown SD, Lingaraju A, Sivaganesh V, Martino C, Chaix A, vd. Diet and feeding pattern modulate diurnal dynamics of the ileal microbiome and transcriptome. *Cell Rep*. 05 Temmuz 2022;40(1):111008.