



**JOURNAL OF HEALTH SCIENCES
AND
CLINICAL RESEARCH**

**SAĞLIK BİLİMLERİ VE KLİNİK
ARAŞTIRMALARI DERGİSİ**

CİLT:3 SAYI:2 YIL:2024

**ISSN
2979-9856**

dergipark.org.tr/tr/pub/jhscr

Değerli Okurlar, Araştırmacılar ve Sağlık Profesyonelleri,

"Sağlık Bilimleri ve Klinik Araştırmalar Dergisi" olarak 2024 yılının 3. cildinin 2. sayısını siz değerli okuyucularımıza sunmaktan büyük bir onur ve heyecan duyuyoruz.

Bu sayımızda, üniversite öğrencilerinde internet bağımlılığı, yorgunluk ve obezite arasındaki ilişkinin incelenmesi, solunum sistemi hastalıklarıyla mücadelede yapay zekâ, tiroid hastalıkları ve d vitamini ilişkisi ve bağırsak mikrobiyotası ve zaman kısıtlı beslenme gibi çeşitli sağlık bilimleri ve klinik araştırmaların önemli yönlerini ele alan, disiplinler arası bir yaklaşım sunan özgün makaleler yer almaktadır.

Bu değerli çalışmalarını okumanızı sabırsızlıkla bekliyor ve sağlık bilimleri alanındaki bilgi birikiminizi genişletmeniz için sizleri bu sayımızı incelemeye davet ediyoruz.

Sağlık ve bilgi dolu günler dileriz.

Saygılarımızla,

Prof. Dr. Özlem OVAYOLU

Baş Editör

**SAĞLIK BİLİMLERİ
VE KLİNİK
ARAŞTIRMALARI
DERGİSİ**

**JOURNAL OF
HEALTH SCIENCES
AND
CLINICAL
RESEARCH**

CİLT:3

SAYI:2

YIL:2024

ISSN

2979-9856

BAŞ EDITÖR

**Prof. Dr. Özlem
OVAYOLU**

BASIM TARİHİ

31 Ağustos 2024

dergipark.org.tr/tr/pub/jhscr



İÇİNDEKİLER

Üniversite Öğrencilerinde İnternet Bağımlılığı, Yorgunluk ve Obezite
Arasındaki İlişkinin İncelenmesi..... **59**

Emine Büşra AYDIN

Solunum Sistemi Hastalıklarıyla Mücadelede Yapay Zekâ **69**

Erhan KIZMAZ

Tiroid Hastalıkları ve D Vitamini İlişkisi **76**

Merve KORKMAZ

Bağırsak Mikrobiyotası ve Zaman Kısıtlı Beslenme **93**

Kübra KARADENİZ, Mine YURTTAGÜL

DOI: 10.5281/zenodo.13621358

ORJİNAL ARAŞTIRMA ORIGINAL RESEARCH

Üniversite Öğrencilerinde İnternet Bağımlılığı, Yorgunluk ve Obezite Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Investigation of the Relationship Between Internet Addiction, Fatigue and Obesity in University Students

Emine Büşra AYDIN¹

¹Öğr. Gör. Gümüşhane University, Health Services Vocational School, Gümüşhane, TURKEY

ÖZET

Amaç: Bu çalışma üniversite öğrencilerinde internet bağımlılığı, yorgunluk ve obezite arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla planlanmıştır. **Yöntem:** Çalışma X Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'nda öğrenim gören 335 öğrencinin katılımı ile gerçekleştirilmiştir. Verilerin toplanmasında demografik bilgi formu Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), Young İnternet Bağımlılığı Testi- Kısa Formu (YİBT-KF) kullanılmıştır. Obezite beden kitle indeksi (BKİ) ile değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Katılımcıların %75.2'si kadındı. Öğrencilerin yaş ortalamaları 20.85±1.48 yıl; BKİ ortalamaları 22.32±3.57 kg/m²; ortalama YŞÖ skorları 40.19±12.83; ortalama YİBT-KF skorları ise 29.10±8.08 olarak tespit edildi. Yorgunluk şiddetinde kadınlar ile erkekler arasında, obez bireyler ile normal kilolular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0.05). Yine yorgunluk şiddetinde 1. sınıflar ile 2. sınıflar arasında ve düzenli egzersiz yapanlar ile yapmayanlar arasında anlamlı farklılık vardı (p<0.05). İnternet bağımlılığında düzenli egzersiz yapanlar ile yapmayanlar arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi (p<0.05). İnternet bağımlılığı ile yorgunluk arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu görüldü (p<0.05). **Sonuç:** İnternet bağımlılığı egzersiz yapma alışkanlığını olumsuz etkilerken yorgunluğu da artırmaktadır. Bu nedenle gençlerde ve çocuklarda internet kullanım süresinin azaltılması ve internet bağımlılığı yönetimine ilişkin düzenlemeler önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnternet bağımlılığı; obezite; yorgunluk

ABSTRACT

Aim: This study was planned to investigate the relationship between internet addiction, fatigue, and obesity among university students. **Method:** The study was conducted with the participation of 335 students studying at X University School of Health Services. Demographic information forms Fatigue Severity Scale (FSS), Young Internet Addiction Test-Short Form (YIAT-SF) were used to collect data. Obesity was assessed by body mass index (BMI). **Results:** 75.2% of the participants were female. The mean age of the students was 20.85±1.48 year; mean BMI was 22.32±3.57 kg/m²; mean FSS score was 40.19±12.83; and mean YIAT-SF score was 29.10±8.08. There was a statistically significant difference in fatigue severity between women and men, and between obese individuals and normal weight individuals (p<0.05). Again, there was a significant difference in fatigue severity between 1st and 2nd graders and between those who exercised regularly and those who did not (p<0.05). It was found that there was a significant difference in internet addiction between those who exercise regularly and those who do not (p<0.05). A positive significant correlation was found between internet addiction and fatigue (p<0.05). **Conclusion:** Internet addiction negatively affects exercise habits and increases fatigue. For this reason, reducing the time spent on the internet and managing internet addiction in young people and children are recommended.

Keywords: Fatigue; internet addiction; obesity

Correspondence: Emine Büşra AYDIN
E-mail: eminebusra.aydin@gmail.com



Received:07/08/2024

Accepted:22/08/2024

Available online:31/08/2024

2979-9856/ISSN

INTRODUCTION

Although the primary purpose of using the Internet was to access information and increase interpersonal communication, over time it has become central to some users' lives. Young people in particular use the internet at a much higher rate than normal. This negatively affects their physical and psychological state, interpersonal communication, and causes their academic success to decline (1). The rapid spread of internet use than expected has brought the concept of internet addiction to the agenda. This concept can be generally expressed as the inability to reduce the desire for excessive internet use, becoming angry and aggressive when the internet cannot be accessed, and the negative effects of this on the individual's work, family and social life (2). These negative effects that occur in people's lives are the main reasons for research on internet addiction. On the other hand, the death cases reported as a result of using the internet for too long without sleeping in young people have also made this subject popular (3). Internet addiction has become a subject for which treatment is sought, and pharmacological and behavioral treatments for this disorder have gained importance (2).

Obesity, one of the important public health problems, is defined by the World Health Organization (WHO) as "excessive fat accumulation in the body that impairs health." The prevalence of obesity in adults in Turkey is more than 30%, and in the WHO 2022 report, Turkey is the country with the highest rate of obesity in Europe (4). Obesity brings about cardiovascular diseases, cancer and many other diseases, therefore, leaving it untreated leads to serious consequences (5). In young people, the new conditions, increased responsibilities, and adaptation processes to a new environment that come with university life have a negative impact on their health. Research shows that behaviors such as unhealthy nutrition and inactivity increase in these young people. On the other hand, studies in the literature emphasize the high rates of overweight and obesity in university students (6).

The aim of this study is to examine the relationship between internet addiction, fatigue and obesity in university students.

MATERIAL and METHOD

Type of Research

The research is a cross-sectional type of research.

Location of the Research

The research was conducted at Gümüşhane University Health Services Vocational School.

Universe and Sample

The students of Gümüşhane University Health Services Vocational School constitute the universe of the research. The research population consists of 1700 people. According to Büyüköztürk et al., considering the .95 confidence interval and .05 deviation amount, the sample size for the 2000-person population was determined as 322 people. In this direction, the study was completed with 335 people to represent the population (7).

Criteria for Inclusion and Exclusion from the Study

The inclusion criteria for the study were being a student at X University Health Services Vocational School; and the exclusion criteria were not using a smartphone or not being a member of social media.

Data Collection Tools

Demographic Information Form, Fatigue Severity Scale (FSS) and Young Internet Addiction Test-Short Form (YIAT-SF) were used to collect data.

Demographic Information Form: Participants' age, gender, height, weight, education time, grade, smoking status and regular exercise habits were questioned. Those who exercised for 30 minutes at least 3 days a week were considered to be exercising regularly.

Fatigue Severity Scale (FSS): The scale was created by Krupp et al. (1989). This scale, the validity and reliability of which was done for our country by Armutlu et al. (2007), contains 9 items. The score of each item is minimum 1 and maximum 7. The participant gives the closest value to each statement and the total score varies between 9 and 63. Increasing scores indicate more fatigue (8,9).

Young Internet Addiction Test-Short Form (YIAT-SF): The validity and reliability study of this scale, which was developed by Young (1998) and converted into a short form by Pawlikowski et al. (2013), was conducted by Kutlu et al. (2016) for Turkey. The scale contains 12 items. This 5-point Likert-type scale provides a minimum score of 12 and a maximum score of 60. As the score increases, internet addiction also increases (10-12).

Obesity Assessment: Obesity assessment was made using the “body mass index” formulated by the World Health Organization. In the calculation, the participants’ weight in kilograms was divided by the square of their height in meters ($BMI = \text{kg}/\text{m}^2$). As a result, those with a body mass index of 30 and above were classified as obese, and those between 25-29.9 were classified as overweight. Those with a body mass index below 18.5 were considered underweight, and those between 18.5-24.9 were considered in the normal weight group (13).

Data Collection Method

Data were collected using face-to-face interview technique.

Statistical Analysis: IBM SPSS V23 was used for data analysis. Normal distribution was determined by Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests. Data showing normal distribution in two groups were compared with independent sample t-test, and those not showing normal distribution were compared with Mann-Whitney U test. Data not normally distributed in three or more groups were compared with Kruskal Wallis test and multiple comparisons were made with Dunn test. Relationships between data conforming to normal distribution were examined with Spearman's rho correlation coefficient. $P < 0.050$ was determined for the significance level.

Ethical Dimensions of the Research: Ethics committee approval was obtained before the study. This study was found ethically appropriate by the decision of X University Scientific Research and Publication Ethics Committee dated 27/04/2022 and numbered 2022/3.

RESULTS

The distribution of participants according to demographic information is in Table 1. 75.2% of the participants were female, 72.5% were of normal weight, 52.5% were studying in the 1st grade, 54.9% were studying in the 2nd grade, 72.2% were non-smokers, and 54.3% did not exercise regularly.

Table 1: Frequency Distribution of Categorical Variables

	n	%
Gender		
Female	252	75.2
Male	83	24.8
BMI class		
Underweight	35	10.4
Normal	243	72.5
Overweight	47	14
Obese	10	3
Study time		
1st Education	176	52.5
2nd Education	159	47.5
Class		
Class 1	151	45.1
Class 2	184	54.9
Smoking		
Using	93	27.8
Not Using	242	72.2
Regular exercise		
Yes	153	45.7
No	182	54.3

n: number %: percentage BMI: Body mass index

Table 2 presents the descriptive statistics of the participants for quantitative variables. The average age of the participants was 20.85 ± 1.48 years, and the age range varied between 18 and 27 years. The average height was 166.77 ± 9.14 cm, and the median height was determined as 165 cm. The average weight of the participants was 62.42 ± 12.76 kg, and the median weight was 60 kg. The average body mass index (BMI) was 22.32 ± 3.57 kg/m², and the median BMI value was determined as 21.82 kg/m². The average fatigue level of the participants was 40.19 ± 12.83 , and the median fatigue score was measured as 41. The average internet addiction level was 29.10 ± 8.08 , and the median internet addiction score was determined as 28.

Table 3 compares the fatigue scores of the participants according to the variables. The median fatigue was determined as 44 for women and 32 for men, and the fatigue medians differed according to gender ($p < 0.001$). The fatigue medians differed according to BMI classes ($p = 0.020$). The median fatigue was obtained as 44 for thin people, 41 for normal people, 40 for overweight people and 53.5 for obese people. A statistically significant difference was obtained between normal and obese people. The fatigue medians differed according to classes ($p = 0.017$). While the median of class 1 was 39, the median of class 2 was 42.5. The fatigue means differed according to regular exercise ($p = 0.011$). While the mean of those who exercised regularly was

38.22, the mean of those who did not was 41.84. The fatigue score medians did not differ according to other variables ($p>0.050$)

Table 2: Descriptive Statistics of Quantitative Variables

	Mean±sd	Median (min - max)
Age (year)	20.85±1.48	21.00 (18.00 – 27.00)
Height (cm)	166.77±9.14	165.00 (150.00 – 193.00)
Body weight (kg)	62.42±12.76	60.00 (38.00 – 130.00)
BMI (kg/m ²)	22.32±3.57	21.82 (14.50 – 47.75)
FSS	40.19±12.83	41.00 (9.00 – 63.00)
YIAT-SF	29.10±8.08	28.00 (12.00 – 59.00)

FSS: Fatigue Severity Scale YIAT-SF: Young Internet Addiction Test-Short Form BMI: Body mass index
sd: standart deviation cm: centimeter kg: kilogram m: meter min: minimum max: maximum

Table 3: Comparison of Fatigue Scores According to Variables

		FSS		Test statistics	p	Post-hoc
		Mean±sd	Median (min - max)			
Gender	Female	41.91±12.53	44.00 (9.00 – 63.00)	7059.500	<0.001*	
	Male	34.95±12.37	32.00 (11.00 – 63.00)			
BMI class	Underweight	42.17±13.73	44.00 (14.00 – 63.00)	9.882	0.020**	4>2
	Normal	39.31±12.87	41.00 (9.00 – 63.00)			
	Overweight	40.87±11.48	40.00 (11.00 – 63.00)			
	Obese	51.30±9.57	53.50 (32.00 – 60.00)			
Study time	1st Education	39.67±12.73	40.00 (9.00 – 63.00)	14778.500	0.374*	
	2nd Education	40.75±12.96	43.00 (9.00 – 63.00)			
Class	Class 1	38.28±12.97	39.00 (9.00 – 63.00)	15999.000	0.017*	
	Class 2	41.75±12.53	42.50 (9.00 – 63.00)			
Smoking	Using	38.44±13.34	39.00 (9.00 – 63.00)	12506.500	0.114*	
	Not Using	40.86±12.59	42.00 (9.00 – 63.00)			
Regular exercise	Yes	38.22±13.87	39.00 (9.00 – 63.00)	-2.551	0.011***	
	No	41.84±11.66	43.00 (9.00 – 63.00)			

*Mann-Whitney U test, **Kruskal Wallis test, ***Independent sample t test FSS: Fatigue Severity Scale
BMI: Body mass index sd: standard deviation min: minimum max: maximum

Table 4 compares the participants' internet addiction scores according to variables. The internet addiction medians of those who exercise regularly and those who do not differ ($p=0.042$). The median of those who

exercise regularly was 28, while the median of those who do not was 29. There is no significant difference according to other variables ($p>0.050$).

Table 4: Comparison of Internet Addiction Scores According to Variables

		YIAT-SF		Test statistics	p
		Mean±sd	Median (min - max)		
Gender	Female	28.95±7.97	28.00 (12.00 – 59.00)	10964.500	0.472*
	Male	29.55±8.46	30.00 (12.00 – 53.00)		
BMI class	Underweight	27.71±7.04	27.00 (16.00 – 47.00)	2.013	0.570**
	Normal	29.19±8.22	28.00 (12.00 – 59.00)		
	Overweight	28.98±7.79	28.00 (15.00 – 53.00)		
	Obese	32.40±9.66	29.00 (20.00 – 48.00)		
Study time	1st Education	28.72±7.39	28.00 (13.00 – 48.00)	14382.500	0.594*
	2nd Education	29.52±8.79	28.00 (12.00 – 59.00)		
Class	Class 1	28.52±8.22	28.00 (12.00 – 59.00)	14969.000	0.183*
	Class 2	29.57±7.96	28.00 (12.00 – 54.00)		
Smoking	Using	29.87±8.13	30.00 (12.00 – 47.00)	10159.000	0.185*
	Not Using	28.80±8.06	28.00 (12.00 – 59.00)		
Regular exercise	Yes	28.03±8.00	28.00 (12.00 – 53.00)	15615.500	0.042*
	No	29.99±8.06	29.00 (13.00 – 59.00)		

*Mann-Whitney U test, **Kruskal Wallis test, YIAT-SF:Young Internet Addiction Test-Short Form

BMI: Body mass index sd: standart deviation min: minimum max: maximum

Table 5 shows the correlation between internet addiction, fatigue and body mass index. It is seen that there is a statistically significant weak positive correlation between fatigue and internet addiction ($p=0.008$). No significant correlation was found between BMI and internet addiction or fatigue ($p>0.050$).

Table 5: Correlation Analysis Results

		BMI	FSS	YIAT-SF
BMI	r	---		
	p	---		
FSS	r	0.028	---	
	p	0.610	---	
YIAT-SF	r	0.031	0.145	---
	p	0.573	0.008	---

r: Spearman's rho correlation coefficient FSS: Fatigue Severity Scale YIAT-SF:Young Internet Addiction Test-Short Form BMI: Body mass index

DISCUSSION

This study was planned to examine the relationship between internet addiction, fatigue and obesity in university students.

As a result of the study, the median of fatigue of women was found to be 44 and the median of fatigue of men was found to be 32. Women's fatigue is significantly higher than men. In a study conducted on medical faculty research assistants, chronic fatigue was found to be higher in women than in men (14). In a study in which female university students were significantly more tired than males, no significant difference was found between the means of the two groups. (15). During the Covid-19 pandemic, female parents were found to be significantly more tired than male parents. (16) In a study conducted on emergency medicine assistants, Fatigue severity

in women was found to be significantly higher than in men. (17). The literature results are generally parallel to our study. However, the number of studies conducted on university students and young individuals is limited.

When the fatigue of the participants was examined according to their body mass index, Fatigue severity in obese individuals is significantly greater than in normal weight individuals. More weight has been found to increase fatigue in women with type 2 diabetes. (18). In a study conducted on hockey players, body mass index showed a positive significant correlation with fatigue in both genders (19). No statistically significant difference was found between fatigue severity between body mass index groups in patients with heart failure (20). In a study conducted on women with knee osteoarthritis, a statistically significant relationship was found between fat percentage and fatigue (21). In a study conducted on university students, fatigue did not differ significantly according to body mass index. (22). Although normal weight individuals were found to be significantly more tired than obese individuals in this study, no significant correlation was found between body mass index and fatigue score. It is thought that the fact that a large portion of the participants were in the normal weight group may be one of the possible reasons for the result in the correlation. Although it is seen in the literature that body mass index increases fatigue, research groups generally consist of individuals with various diseases. One study was found on healthy young individuals and further research is needed in this group.

When fatigue is examined according to the class, it is seen that the fatigue median of the 2nd graders is statistically significantly higher than the 1st graders. In a study where upper grades had higher fatigue scores, it was observed that there was no significant difference between grades (15). No other study comparing fatigue between grades was found in the literature, but the increased course intensity of the upper graders and the fact that they have internships are thought to be the possible reasons for this result.

In this study, individuals who did not exercise regularly had a statistically significant higher fatigue score than those who did. Similarly, studies involving university students have found that physical activity significantly reduces fatigue severity. (22-24) In a study conducted on healthcare workers during the Covid-19 period, a negative statistically significant correlation was observed between physical activity level and fatigue severity (25). Literature findings are parallel to the research results.

When the participants' internet addiction status was examined according to their regular exercise habits, the median of individuals who did not exercise regularly was found to be statistically significantly higher than those who did exercise regularly. The level of internet addiction was found to be significantly lower in high school students who did sports than in those who did not (26). Physical activity and internet use were negatively correlated in Chinese university students (27). It has been determined that internet addiction reduces physical activity in medical students. (28). While the findings of the relevant study are parallel to this study, some studies do not show parallelism. In Vietnam, it was observed that there was no significant relationship between physical activity and internet addiction in young people (29). Similarly, in Turkey, no effect of internet addiction on physical activity was detected in university students

(30). Considering the important effects of physical activity on health, it is thought that more comprehensive and more studies are needed on this subject.

In this study, a statistically significant weak positive relationship was obtained between students' fatigue and internet addiction. In this study, a statistically significant weak positive relationship was obtained between students' fatigue and internet addiction. A significant relationship was observed between internet addiction and fatigue in female nurses (31). Fatigue was found to be associated with internet addiction in university students (32, 33). It was determined that undergraduate students in Turkey with smartphone and internet addiction were more tired (34). Similarly, it was determined that internet addiction increased fatigue symptoms in undergraduate students (35). Studies in the literature are parallel to the results of this study.

CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS

Internet addiction has become a growing problem today. The findings of this study show that as internet addiction increases, fatigue also increases. On the other hand, it is seen that exercise habits are negatively affected by internet addiction. Internet addiction management has an important place in reducing health problems that may be caused by fatigue and insufficient physical activity. This situation is even more important for young people who constitute an important workforce of the country. At this point, it is recommended to reduce the time spent on the internet in young people. In particular, parents should ensure that the time spent on the internet by children is kept to a minimum. In this way, the risk of internet addiction in the future can be minimized and the health problems it may cause can be prevented.

REFERENCES

1. Balcı Ş, Gülnar B. Üniversite öğrencileri arasında internet bağımlılığı ve internet bağımlılarının profili. Selçuk İletişim. 2013;6(1):5-22. <https://doi.org/10.18094/si.44854>
2. Arısoy Ö. İnternet bağımlılığı ve tedavisi. psikiyatride güncel yaklaşımlar. Current Approaches in Psychiatry. 2009;1(1):55-67.
3. Bozkurt H, Şahin S, Zoroğlu S. İnternet bağımlılığı: güncel bir gözden geçirme. J Contemp Med. 2016;6(3):235-47. <https://doi.org/10.16899/ctd.66303>
4. Demiray G, Yorulmaz F. Halk sağlığı bakışıyla obezite yönetimi. SABD. 2023;13(1):147-55. <https://doi.org/10.33631/sabd.1101432>
5. Berberoğlu Z, Hocaoglu C. Küresel sağlık sorunu 'obezite': güncel bir gözden geçirme. CBU-SBED. 2021;8(3):543-52. <https://doi.org/10.34087/cbusbed.886473>
6. Özkan İ, Adıbelli D, İlaslan E, Taylan S. Üniversite öğrencilerinin obezite farkındalıkları ile beden kitle indeksleri arasındaki ilişki. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2020;11(1):120–126. <https://doi.org/10.31067/0.2020.249>
7. Büyüköztürk Ş, Kılıç Çakmak E, Akgün ÖE, Karadeniz Ş, Demirel F. Bilimsel Araştırma Yöntemleri. 20. Baskı. Ankara: Pegem Akademi; 2016.
8. Krupp LB, Larocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch

- neurology 1989;46(10):1121-1123.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>.
9. Armutlu K, Çetişli Korkmaz N, Keser İ, Sümbüloğlu V, Akbıyık D İ, Güney Z et al. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int J Rehabil Res.* 2007;30(1):81-85. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e3280146ec4>
 10. Young KS. *Caught in the Net: How to Recognize the Signs of Internet Addiction and a Winning Strategy for Recovery.* New York: John Wiley & Sons, 1998.
 11. Pawlikowski M, Altstötter-Gleich C, Brand M. Validation and psychometric properties of a short version of Young's Internet Addiction Test. *Comput Human Behav* 2013; 29(3):1212-1223. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2012.10.014>
 12. Kutlu M, Savcı M, Demir Y, Aysan F. Young İnternet Bağımlılığı Testi Kısa Formunun Türkçe uyarlaması: Üniversite öğrencileri ve ergenlerde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Anadolu Psikiyatri Derg.* 2016; 17(Ek.1):69-76. <https://doi.org/10.5455/apd.190501>
 13. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations> Erişim Tarihi: 01.08.2024
 14. Sayın S. Tıp fakültesinde görev yapan araştırma görevlilerinde kronik yorgunluk ve depresyon sıklığının incelenmesi. *Konuralp Medical Journal.* 2013;5(1):11-7.
 15. Saygılı S, Akıncı AÇ, Arıkan H, Dereli E. Üniversite öğrencilerinde uyku kalitesi ve yorgunluk. *Ejovoc (Electronic Journal of Vocational Colleges).* 2011;1(1): 88-94.
 16. Ataman N, Demir A. (2022). Pandemi döneminde ebeveynlerin uyku kalitesi ve yorgunluk düzeylerinin incelenmesi. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi.* 2022;10(3), 860-874. <https://doi.org/10.33715/inonusaglik.1040010>
 17. İz M, Topaçoğlu H, Dikme Ö, Bayıl E, Layık ME, Ay İz FB, ve ark. İstanbul'daki eğitim ve araştırma hastanelerinde çalışan acil tıp asistanlarının piper yorgunluk ölçeği ve epworth uykululuk ölçeği ile yorgunluk ve uykululuk değerlerinin ölçülmesi ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi.* 2019;26(1):91-96. <https://doi.org/10.5505/vtd.2019.75010>
 18. Fritschi C, Quinn L, Hacker E D, Penckofer S M, Wang E, Foreman M et al. Fatigue in Women With Type 2 Diabetes. *The Diabetes Educator.* 2012;38(5):662-672. <https://doi.org/10.1177/0145721712450925>
 19. Hanjabam B, Kailashiya J. Gender difference in fatigue index and its related physiology. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2015;59(2):170-174.
 20. Ermiş N, Sayın Kasar K, Karaman E, Yıldırım Y. Self care agency and fatigue in patients with chronic heart failure. *Turk J Card Nur.* 2018;9(20):105-112. <https://doi.org/10.5543/khd.2019.30164>
 21. Mood AC, Justine M, Bukry SA, Mohan V. The association of fatigue severity with pain level, obesity indices and functional performances in women with knee osteoarthritis. *Med J Malaysia.* 2024;79(Suppl1):1-7.
 22. Baskan Ö, Çorum M, Büyükyılmaz G. Üniversite öğrencilerinde akıllı telefon bağımlılığı ile fiziksel aktivite, yorgunluk ve uyku kalitesinin ilişkisinin incelenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2023;12(1):299-305. <https://doi.org/10.37989/gumussagbil.1049962>

23. Arslan M, Aydın EB. Üniversite öğrencilerinde metabolik sendrom riski, fiziksel aktivite, uyku kalitesi ve yorgunluk arasındaki ilişki. *Turk J Card Nur.* 2022;13(30):9-13. <https://doi.org/10.5543/khd.2022.210905>
24. Güneş M, Demirel B. A comparison of caffeine intake and physical activity according to fatigue severity in university students. *Eval Health Prof.* 2023;46(1):92-99. <https://doi.org/10.1177/01632787221141504>
25. Üstün K, Yıldız Kızkın Z, Amır Rashedi Bonab M, Armağan, M, Hasırcı Y, Kuru Çolak T. Covid-19 salgını sürecinde sağlık personelinin fiziksel aktivite düzeyi, yaşam kalitesi ve yorgunluk düzeyi arasındaki ilişki. *Sakarya Üniversitesi Holistik Sağlık Dergisi.* 2023;6(3):419-437. <https://doi.org/10.54803/sauhsd.1223683>
26. Aycan A, Üzüm H. The effects of sports participation on internet addiction of high school students. *Journal of Human Sciences.* 2020;17(4):1022–1033. <https://doi.org/10.14687/jhs.v17i4.6051>
27. Du Z, Zhang X. Analysis of the mediating effects of self-efficacy and self-control between physical activity and Internet addiction among Chinese college students. *Front. Psychol.* 2022;13:1-13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1002830>
28. Khan MA, Shabbir F, Rajput TA. Effect of gender and physical activity on internet addiction in medical students. *Pak J Med Sci.* 2017;33(1):191-194. <https://doi.org/10.12669/pjms.331.11222>
29. Dang AK, Nathan N, Le QNH, Nguyen LH, Nguyen HLT, Nguyen CT et al. Associations between internet addiction and physical activity among Vietnamese youths and adolescents. *Child Youth Serv Rev* 2018;93:36-40. <https://doi.org/10.1016/j.childyouth.2018.06.030>
30. Çevik Saldıran T. İnternet bağımlılığında cinsiyet, fiziksel aktivite ve yaşam kalitesinin tahmini etkileri: üniversite öğrenci örnekleme. *Bağımlılık Dergisi.* 2021;22(1):10-19. <https://doi.org/10.51982/bagimli.784565>
31. Lin SC, Tsai KW, Chen MW, Koo M. Association between fatigue and Internet addiction in female hospital nurses. *J Adv Nurs.* 2013;69(2):374-383. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2012.06016.x>
32. Liang S, Ren Z, Yang G. Cross-sectional and prospective association between internet addiction and risk of fatigue among Chinese college students. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(33):1-6 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030034>
33. Gu S, Min X, Xu J, Chen S. Correlation of negative emotion, fatigue level and internet addiction in college students: implication for coping strategies. *BMC Psychiatry.* 2024;24(1):1-7 <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05711-5>
34. Sert H, Taskin Yilmaz F, Karakoc Kumsar A, Aygin D. Effect of technology addiction on academic success and fatigue among Turkish university students. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior.* 2019;7(1):41–51. <https://doi.org/10.1080/21641846.2019.1585598>
35. Bener A, Yıldırım E, Torun P, Çatan F, Bolat E, Alıç S, et al. Internet addiction, fatigue, and sleep problems among adolescent students: A large-scale study. *International Journal of Mental Health and Addiction.* 2019;17 (4):959-969. <https://dx.doi.org/10.10>

DOI: 10.5281/zenodo.13621377

DERLEME | REVIEW

Solunum Sistemi Hastalıklarıyla Mücadelede Yapay Zekâ Artificial Intelligence in Management of Respiratory Disease

 Erhan KIZMAZ¹

¹Munzur University, Tunceli, TURKEY

ÖZET

Bu çalışma, solunum yolu hastalıklarının yönetiminde yapay zekânın rolünü literatür ışığında özetlemeyi amaçlamaktadır. Yapay zeka, makine öğrenmesi, derin öğrenme ve veri analizi yöntemlerini kullanarak hızlı ve etkili sonuçlar elde eden, gelişen bir teknolojidir. Yüksek özveri gerektiren, karmaşık ve hızlı karar alma mekanizmaları gerektiren durumlarda kullanılması faydalıdır. Dünya çapında giderek artan, mortalite ve morbidite riski yüksek olan solunum yolu hastalıkları hem sağlık sistemi hem de sağlık çalışanları için büyük bir yük oluşturmaktadır. Literatür, solunum yolu hastalıklarının yönetiminde bu yükün azaltılması, kritik kararların alınması, hastalara ve sağlık profesyonellerine fayda sağlanması amacıyla yapay zekânın kullanımını desteklemektedir. Karmaşık görüntüleme yöntemleri, semptomların izlenmesi, olası durumların ve yan etkilerin tahmin edilmesi yapay zekânın bu alanı etkileyeceği yönlerdir.

Anahtar Kelimeler: Yapay zeka; Solunum sistemi hastalıkları; makine öğrenme; derin öğrenme

ABSTRACT

This study aims to summarize the role of artificial intelligence in the management of respiratory diseases in the light of the literature. Artificial intelligence is a developing technology that achieves fast and effective results using machine learning, deep learning and data analysis methods. It is useful to use in situations that require high dedication and complex and fast decision-making mechanisms. Respiratory diseases, which are increasing worldwide and have a high risk of mortality and morbidity, pose a great burden to both the healthcare system and healthcare professionals. The literature supports the use of artificial intelligence in the management of respiratory diseases to reduce this burden, make critical decisions, and benefit patients and healthcare professionals. Complicated imaging methods, monitoring symptoms, and predicting possible situations and side effects are the aspects where artificial intelligence will influence this field.

Keywords: Artificial intelligence; respiratory disease; machine learning; deep learning

Correspondence: Erhan KIZMAZ
E-mail: erhankizmaz@hotmail.com



Received:13/07/2024

Accepted:25/07/2024

Available online:31/08/2024

2979-9856/ISSN

INTRODUCTION

Artificial intelligence (AI) technology is the realization of complex issues that require information processing skills, such as decision-making through data, speech recognition, and interlingual translation, by imitating human consciousness and using methods such as machine learning, deep learning and data analysis (1,2).

Machine learning (ML), a sub-branch of artificial intelligence, is an algorithm that predicts, classifies and makes decisions using pre-prepared data, or online data to determine the course and complete assigned tasks. ML techniques range from simple logistic models to complex neural network models with thousands of parameters (3). Deep learning is a recently developed model of artificial neural networks and processes sequentially transferred data in a way that is both abstract and linear (4).

The use of artificial intelligence in the medical field has tended to increase in recent years for reasons such as fast data processing and decision-making. The basis of modern medicine lies in making evidence-based decisions based on available data (5). This process is solved by creating models with the data and using statistical analysis expressed using mathematical methods. AI, on the other hand, can establish complex and advanced relationships with data beyond the human brain. In this way, it provides supporting conclusions about the current situation by considering the evidence in a similar way to the clinician. By learning more from each new case, it can process more data in minutes than a human can (6).

The rapid increase in respiratory diseases and high mortality rates causes great concern to health authorities. Difficulties in the management of increasing chronic respiratory diseases can arise from delayed and incorrect diagnoses. The abundance of data in health management has facilitated the applicability of AI-based methods. The potential of AI to support accurate and timely predictions, precise monitoring, and accurate diagnosis has been reported (7). Therefore, the aim of the current study is to summarize the place of artificial intelligence-supported applications in respiratory diseases in the literature.

APPLICATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN RESPIRATORY DISEASE

While all diseases can benefit from artificial intelligence, respiratory diseases such as COPD, asthma, idiopathic pulmonary fibrosis, bronchiectasis and sleep apnea can be included. Respiratory diseases are common conditions around the world and place a great burden on the healthcare system in terms of mortality and morbidity rates. The supportive use of AI in this field will make positive contributions both economically and in terms of workload (8). Increasing air pollution in the globalizing world is directly proportional to deaths from respiratory diseases and the increase in the need for outpatient treatment. It is reported that 3 million people die from COPD every year. It is known that approximately 235 million people have asthma (9,10). Although significant advances have been made in the management of chronic respiratory diseases, new research is still needed due to the dense disease population (8).

Diagnosis and evaluation

Diagnosis of respiratory diseases is usually made by respiratory function test (PFT). With PFT, forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume expelled in 1 second (FEV1) are measured (11). In addition, portable devices that measure peak flow rate (PEF) are used in clinics. Thanks to the developments in recent years, devices with wireless connections have been produced. In addition to PFT, biomarkers are also used in respiratory diseases. These diagnostic methods can be easily implemented with the help of AI in the form of smart monitors or home test kits (8).

Imaging methods have a major role in the diagnosis and management of respiratory diseases. High-resolution computed tomography in combination with chest X-ray is already used in the diagnosis of respiratory diseases. Prediction models have been created to distinguish atypical lesions such as ground glass opacity, honeycomb appearance and nodules in the lung lobes seen in bronchiectasis, pneumonia and interstitial lung diseases from other diseases with the help of AI. In this way, it has been reported that disease diagnosis becomes easier with non-invasive methods (3).

The use of mechanical ventilation (MV) is vital in intensive care units. In addition to saving the lives of patients in critical care, incorrect use of MV can worsen the current condition of the lung and prolong the duration of MV use. Additionally, as the risk of infection increases, a process that results in death may begin. In this process, AI can determine the intubation needs of patients by analyzing clinical parameters and laboratory results in critical situations (12).

Prediction of infections in intensive care units is vital to reduce the risk of mortality and morbidity. Sepsis and septic shock are also life-threatening problems in severe infections. AI applications can be used to predict, prevent, evaluate and clinically manage these risks. It is of great importance to manage sepsis in its early stages, as every hour delayed increases the risk of death. This management is carried out by collecting and analyzing vital signs at the bedside. In a study conducted in 2018, a sepsis-determining artificial intelligence program was created with data from more than 42 000 intensive care patients. Thanks to the data combined with electrocardiogram, blood pressure and heart rate, sepsis prediction was successfully achieved with high accuracy (3).

Cough detection

Cough is one of the main symptoms of many respiratory diseases. Monitoring cough frequency and severity can play an important role in the early diagnosis of diseases. With the help of smartphones, AI systems can be programmed to recognize the acoustic characteristics of cough (18). Widespread use of smartphones can offer AI systems the ability to collect and analyze data about the general population and create a population-based surveillance network. Data obtained from the general population can help control conditions such as the COVID-19 pandemic by monitoring the clinical course of the individual as well as the cough (19).

Asthma and COPD

Diagnosis of chronic respiratory diseases such as asthma and COPD includes patient history, clinical symptoms, pulmonary function testing and imaging methods. Although

pulmonologists can perform these evaluations, AI may support other field physicians or physicians with limited experience in the field of respiratory diseases (14).

Airway obstruction is common to asthma and COPD. When the definition of COPD is examined, there is irreversible airflow limitation, which can also be seen in long-term asthma patients. Access to spirometry is limited in clinics providing primary healthcare services. Therefore, it is difficult to make a differential diagnosis between the two conditions. Moreover, even clinics that provide secondary health care may fail to distinguish between the two diseases in people over 40 years of age and smokers. Underdiagnosis of 20-70% and overdiagnosis of 30-62% have been reported for asthma and COPD in primary care clinics (15,16). Misdiagnosis, failure to distinguish between asthma and COPD, and inadequate treatment can lead to poor outcomes. Therefore, many auxiliary methods, including AI combinations, are needed (14).

Pulmonary fibrosis

In a study on pulmonary fibrosis, AI was used to diagnose and classify using computed tomography according to current guidelines. In the first stage, the accuracy of the algorithm was reported as 76.4%. The time required to analyze 150 images was reported as 2.31. According to the artificial intelligence results compared with radiologists in the second stage; The accuracy rate of the radiologists was 70.7%, while the accuracy of the AI algorithm was 73.3%. Additionally, the algorithm can distinguish between diffuse pulmonary pneumonia and non-common pulmonary pneumonia in a manner comparable to that of a radiologist. According to the study authors, AI is a rapid and feasible method for classifying pulmonary fibrosis using high-resolution CT imaging. Currently, AI has great potential and ability to transform many aspects of respiratory disease management (3).

Pandemic

The COVID-19 pandemic, which has recently affected the whole world, has placed a great burden on healthcare workers and healthcare systems. In this disease caused by the SARS CoV-2 virus, symptoms such as severe respiratory symptoms, acute respiratory failure, septic shock and multiple organ failure were observed. In this process that required effective decisions in a short time, methods were needed that would both save time and reduce the cost burden. Thanks to a study combining biological systems and artificial intelligence, the effects of pirfenidone and melatonin on this infection were confirmed. It was also stated that it predicted the possible effects of various drug combinations on the disease and the respiratory system (13). There is always the risk of facing new pandemics in the future. Therefore, AI will provide a great advantage in clinical decision-making during critical periods.

Management and rehabilitation

Human error in disease management is associated with financial losses and poor clinical outcomes. Human errors made especially in respiratory diseases and intensive care units can have irreversible consequences. Preventing or reducing these errors is possible with AI and ML techniques. In a study, it was reported that a 10-18% decrease in mortality rates and a 5.9-8.4 day decrease in the length of stay in intensive care unit were achieved thanks to diuretics used

in the management of ML (20). Especially in cases where there is no definitive evidence, AI is beneficial in decision-making.

It is important to access quality and gold standard data to create relationship-based models in respiratory diseases. Additionally, large-scale and integrated computational algorithms are needed to identify and treat individual-specific symptoms in various diseases. There are AI applications that process data from both adults and children, which help determine more successful diagnostic and treatment approaches specific to the individual with biomarkers emerging in diseases (21). Considering the complex pathophysiology underlying different types of respiratory diseases, processing different data for everyone can produce successful results within the scope of cause-effect relationships.

According to a review published in 2023 on the rehabilitation of respiratory diseases, it was reported that there is no practice that evaluates respiratory system health holistically and completely (22). Currently used monitoring applications collect low numbers of data such as heart rate and respiratory frequency to indicate cardiac and respiratory health. The scarcity of this data collected does not fully reflect the respiratory system health of individuals. For this reason, the factors that determine respiratory system health in a broader context need to be determined and analyzed (22).

Pulmonary rehabilitation (PR) is a valid and evidence-based method used in the treatment of respiratory diseases, based on breathing exercises, secretion clearance techniques, exercise training and patient education (23-25). Monitoring vital signs during exercises performed within the scope of PR and providing feedback to the patient and clinician are important for treatment success. In studies conducted on this subject, measuring respiratory frequency using Wi-Fi signals and more accurate evaluation of oxygen saturation with the help of pulse oximeter and artificial intelligence will be beneficial in terms of disease management and exercise (26,27). In addition, evaluating the exercise environment, precipitation, humidity rate and moving objects with the help of sensors is a complicated situation. AI can be used to process a lot of data from medical devices or sensors in a short time and create feedback (22).

Besides these benefits, there are some situations that need to be considered regarding the use of AI in the management of respiratory diseases. Non-medical devices that claim to contain artificial intelligence may cause AI to be questioned and unreliable in the decision-making phase of healthcare services due to their ability to process incorrect data. To prevent such situations, it is necessary to determine the expectations of the health sector well, to obtain quality and gold standard data, to make good cost calculations, to be aware that AI is a still developing technology and to not rush the applications (8).

CONCLUSION

It is not possible to avoid the use of artificial intelligence in the globalizing and developing world. The use of AI applications in the diagnosis and treatment of respiratory diseases is promising. It plays a supporting role in the health industry in dealing with respiratory diseases. Since AI is an emerging technology, it is essential to access large-scale and high-quality data. Considering the shortcomings and dangerous aspects mentioned in the literature, the use of AI

algorithms will be beneficial in obtaining fast and effective results. It is obvious that more studies on this subject are needed in the coming periods.

REFERENCES

1. Gonem S, Janssens W, Das N, Topalovic M. Applications of artificial intelligence and machine learning in respiratory medicine. *Thorax*. 2020;75(8):695-701.
2. Zhang C, Wu W, Yang J, Sun J. Application of artificial intelligence in respiratory medicine. *JDH*. 2022;1(1):30-9.
3. Zhang G, Luo L, Zhang L, Liu Z. Research Progress of Respiratory Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis Based on Artificial Intelligence. *Diagnostics*. 2023;13(3):357. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13030357>.
4. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521:436-44.
5. Buch V. Artificial intelligence in medicine: current trends and future possibilities. *Br J Gen Pract*. 2018;68(668):143-4.
6. Mekov E, Miravittles M, Petkov R. Artificial intelligence and machine learning in respiratory medicine. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(6):559-64.
7. Chawla J, Walia NK. Artificial Intelligence based Techniques in Respiratory Healthcare Services: A Review. 2022 3rd International Conference on Computing, Analytics and Networks (ICAN). 2022;1-4. doi: 10.1109/ICAN56228.2022.10007236.
8. Catherwood P, Rafferty J, McLaughlin J. Artificial Intelligence for Long-term Respiratory Disease Management. Paper presented at: British HCI Conference 2018; Belfast, Northern Ireland.
9. Mo Z, et al. Acute effects of air pollution on respiratory disease mortalities and outpatients in Southeastern China. *Nature*. 2018;8:1-9.
10. British Lung Foundation. Lung disease in the UK. Available from: <https://statistics.blf.org.uk/lung-disease-uk-big-picture>. Accessed 2018 Jun 5.
11. Komarow HD, et al. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106:191-9.
12. Siu BMK, Kwak GH, Ling L, Hui P. Predicting the need for intubation in the first 24 h after critical care admission using machine learning approaches. *Sci Rep*. 2020;10:20931.
13. Artigas L, Coma M, Matos-Filipe P, Aguirre-Plans J, Farrés J, Valls R, et al. In-silico drug repurposing study predicts the combination of pirfenidone and melatonin as a promising candidate therapy to reduce SARS-CoV-2 infection progression and respiratory distress caused by cytokine storm. *PLoS One*. 2020;15
14. Kaplan A, Cao H, FitzGerald JM, Iannotti N, Yang E, Kocks JW, et al. Artificial intelligence/machine learning in respiratory medicine and potential role in asthma and COPD diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2255-61.
15. Global Initiative for Asthma. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Available from: <https://ginasthma.org/ginareports/>. Accessed 2020 Apr 13.
16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2020. Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports/>. Accessed 2020 Apr 13.

17. Mekov E, Miravitlles M, Petkov R. Artificial intelligence and machine learning in respiratory medicine. *Expert Rev Respir Med.* 2020. doi: 10.1080/17476348.2020.1743181.
18. Pramono RXA, Imtiaz SA, Rodriguez-Villegas E. A cough-based algorithm for automatic diagnosis of pertussis. *PLoS One.* 2016;11
19. Gabaldón-Figueira JC, Keen E, Giménez G, et al. Acoustic surveillance of cough for detecting respiratory disease using artificial intelligence. *ERJ Open Res.* 2022;8:00053-2022. doi: 10.1183/23120541.00053-2022.
20. Paredes M. Can artificial intelligence help reduce human medical error? Two examples from ICUs in the US and Peru. 2018.
21. European Lung Foundation. U-BIOPRED Project. Available from: <https://www.europeanlung.org/en/projects-and-research/projects/u-biopred/home>.
22. Raja MA, Loughran R, Mc Caffery F. A review of applications of artificial intelligence in cardiorespiratory rehabilitation. *Inform Med Unlocked.* 2023;101327.
23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2023;5-146.
24. Lamberton CE, Mosher C L. Review of the Evidence for Pulmonary Rehabilitation in COPD: Clinical Benefits and Cost-Effectiveness. *Respiratory Care.* 2024;69(6): 686-696.
25. del Valle MF, Valenzuela J, Bascour-Sandoval C, Nasri Marzuca G, del Sol M, Canales C et al. Effects of a pulmonary rehabilitation program on pulmonary function, exercise performance, and quality of life in patients with severe COVID-19. *Ther Adv Respir Dis.* 2024;18:17534666231212431. doi:10.1177/17534666231212431
26. Armenta-Garcia A, Gonzalez-Navarro FF, Caro-Gutierrez J, Flores-Rios BL, Ibarra-Esquer JE. Breml: A breathing rate estimator using wi-fi channel state information and machine learning. 2021 Mexican International Conference on Computer Science (ENC). 2021;1-8.
27. Venkat S, PS MTPA, Alex A, Preejith SP, Christopher DJ, Joseph J, et al. Machine learning based spo2 computation using reflectance pulse oximetry. 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2019;482-5.

Tiroid Hastalıkları ve D Vitamini İlişkisi

The Relationship Between Thyroid Diseases and Vitamin D

 Merve KORKMAZ¹

¹Istanbul Aydın Üniversitesi, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET

Ergokalsiferol ve kolekalsiferol formunda iki sekosteroidten meydana gelen D vitamini, vücutta özellikle kalsiyum-fosfor dengesinin ve kemik sağlığının korunmasını sağlayan, yağda çözünen bir vitamindir. Yapılan son çalışmalarda sadece kemik ve kalsiyum metabolizmasında görev almadığı, özellikle bağışıklık hücreleri üzerine önemli fonksiyonları olduğu bildirilmiş ve bir immünomodülatör olarak tanımlanmıştır. D vitamini eksikliği Dünyada önemli bir sağlık problemi durumuna gelmiştir ve başta bağışıklık sisteminin neden olduğu otoimmün hastalıklar olmak üzere Tip 1 diyabet, romatoid artrit, sjögren sendromu, multipl skleroz gibi hastalıkları etkileyen prohormon olduğu görülmüştür. Ayrıca serum D vitamini seviyelerinin düşüklüğünün tiroid kanseri ve diğer kanser türleri, inflamatuvar bağırsak hastalığı, nörobilişsel ve kalp damar hastalıkları gibi birçok hastalığın gelişmesinde risk faktörü olduğu bildirilmiştir. D vitamini, D vitamini reseptörüne bağlanarak etki gösterir. Belirtilen bu hastalıkların doku ve organlarda yer alan reseptörü ile gerçekleştirdiği gösterilmiştir. D vitamini reseptörünün ekspresyonu olması bağışıklık hücrelerinde gerçekleştiğinden reseptörlerin burada farklılaşmasını ve çoğalmasını düzenleyerek tiroid hasarına neden olduğu ve tiroid hastalıklarının D vitamini ile ilgili olduğu görülmüştür. Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi gibi sık görülen tiroid hastalıklarının gelişimden otoimmün faktörler sorumludur. Çalışmalarda kanser hücrelerinde kalsitriol ve D vitamini reseptörü ile bağlantılı enzimlere odaklanılmıştır. Bu nedenle D vitamini eksikliği Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ve tiroid kanseri ile ilişkilendirilmektedir. Bu derlemenin amacı da D vitamini ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi güncel çalışmalarla ortaya koymaktır.

Anahtar Kelimeler: D vitamini; otoimmün tiroid hastalıkları; Hashimoto tiroiditi; Graves hastalığı; tiroid kanseri.

ABSTRACT

Vitamin D, which is composed of two secosteroids in the form of ergocalciferol and cholecalciferol, is a fat-soluble vitamin that maintains calcium-phosphorus balance and bone health in the body. In recent studies, it has been reported that it is not only involved in bone and calcium metabolism, but also has important functions especially on immune cells and has been defined as an immunomodulator. Vitamin D deficiency has become a major health problem in the world and has been shown to be a prohormone affecting diseases such as Type 1 diabetes, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, multiple sclerosis, and autoimmune diseases caused by the immune system. In addition, low serum vitamin D levels have been reported to be a risk factor in the development of many diseases such as thyroid cancer and other types of cancer, inflammatory bowel disease, neurocognitive and cardiovascular diseases. Vitamin D acts by binding to the vitamin D receptor. These diseases have been shown to be mediated by the receptor located in tissues and organs. Since the expression of the vitamin D receptor occurs in immune cells, it has been observed that receptors regulate the differentiation and proliferation of receptors here, causing thyroid damage and thyroid diseases are related to vitamin D. Autoimmune factors are responsible for the development of common thyroid diseases such as Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. Studies have focused on calcitriol and vitamin D receptor-related enzymes in cancer cells. Therefore, vitamin D deficiency is associated with Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and thyroid cancer. The aim of this review is to demonstrate the relationship between vitamin D and thyroid diseases with current studies.

Keywords: Vitamin D; autoimmune thyroid diseases; Hashimoto's thyroiditis; Graves' disease; thyroid cancer.

Correspondence: Merve KORKMAZ

E-mail: mervekorkmaz4@stu.aydin.edu.tr



Received:06/04/2024

Accepted:06/08/2024

Available online:31/08/2024

2979-9856/ISSN

GİRİŞ

D vitamini, insan vücudunda sentezlenen ayrıca besinlerle de alınabilen, vücutta fosfor ve kalsiyum dengesinin sağlanmasında ve kemik sağlığının korunmasında önemli işlevi bulunan yağda çözünen bir vitamindir. İskelet sistemi ve kalsiyum metabolizması dışında vücutta özellikle bağışıklık hücreleri üzerine birçok etkisi olduğu bildirilmiştir (1). D vitamini eksikliği Dünyada önemli bir sağlık problemi durumuna gelmiştir. D vitamininin başta bağışıklık sisteminin neden olduğu otoimmün hastalıklar olmak üzere Tip 1 diyabet, romatoid artrit, sjögren sendromu, multipl skleroz gibi hastalıkları etkileyen prohormon olduğu görülmüştür. Ayrıca tiroid kanseri, lösemi, diğer kanser türleri, inflamatuvar bağırsak hastalığı, nörobilişsel ve kalp damar hastalıkları gibi birçok hastalığın gelişmesinde risk faktörü olarak serum D vitamini seviyelerinin düşüklüğü ile ilişkilendirilmiştir. Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi gibi sık görülen tiroid hastalıklarının gelişimden otoimmün faktörler sorumludur. D vitamininin bağışıklık sistemi üzerinde önemli bir rolü bulunduğundan yeni immünomodülatör olarak tanımlanmıştır (2,3). D vitamini, doğuştan gelen bağışıklık yanıtını monosit aracılığıyla etkileyerek antijen sunan hücre fonksiyonunu inhibe eder ve D vitaminin edinsel bağışıklık yanıtını düzenleyen fonksiyonları bulunmaktadır (4). D vitamininin aktif formu nükleer D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanarak bağışıklık hücrelerinin de içinde bulunduğu çoğu hücre ve dokuda hücre farklılaşması, proliferasyonu ve apoptozun düzenlenmesinden sorumlu olan 200'den fazla genin ekspresyonunu kontrol eder (5). Kalsitriol VDR'ye bağlandıktan sonra VDR, retinoid X reseptörü (RXR) ile dimerize olur ve çekirdeğe taşınarak DNA'daki D vitamini tepki elemanlarına bağlanır. Fizyolojik sistemlerin normal işlevlerini yerine getirebilmesi için önemli rolü bulunan tiroid hormonları tiroid bezinden sentezlenir ve düzenlenmesi hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini ile gerçekleşir. Tiroid hormonlarının seviyesi düştüğü zaman hipotalamus tirotropin salgılatıcı hormonu (TRH) sentezleyerek TRH ile ön hipofiz bezini uyarır ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) salgısını artırır. Tiroid hormonlarının üretilmesini sağlayan tiroisitler TSH aracılığıyla uyarılır. Tiroid hormonlarının sentezi, sodyum/iyodür simportörü ile iyodür alımını, tiroglobulin (Tg) üretimini ve tiroid peroksidaz (TPO) enzimi tarafından Tg'nin iyotlanması gerektirir. Tiroid hormonları triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) salınımı Tg proteolize olduğunda gerçekleşir. T4, T3'ten daha fazla salgılanır ancak T4'ün çoğu dokularda T3'e tip 1 ve tip 2 iyodotironin deiyodinaz enzimleri aracılığıyla dönüşür. Tiroid hormonları plazmaya salgılandığında plazma proteinlerine bağlanır ve sadece tiroid hormonlarının %0.03'ü (FT3 ve FT4) serbest formda bulunur (6). VDR'ler hipofiz bezinde bulunur ve hipofiz hormonları dışında D vitamini de TSH salgısını düzenlemektedir. Yapılan çalışmalarda sıçandan türetilen tiroisitlerde VDR'ler saptanmıştır. D vitamininin tiroisitlere karşı uyarıcı etkisinin sonucu olarak D vitamininin yüksek düzeylerde bulunduğu durumda TSH seviyelerinde görülen düşüş, tiroid hormonu seviyelerindeki artış ile ilişkilendirilmiştir (7). Bağışıklık sisteminin tüm hücreleri VDR'yi eksprese etmesine bağlı olarak kalsitriol kaynaklı modülasyona duyarlıdır. Makrofajlar, B ve T lenfositleri ve dendritik hücreler (DC) gibi bağışıklık hücreleri 1 α -hidroksilazın ekspresyonunu sağlayarak kalsitriol sentezler. Ayrıca DC'nin çeşitli alt tiplerinin göçünü ve olgunlaşmasını sağlayarak kemokin ve sitokinlerin tolerojenik ve bağışıklık düzenleyici bir rol almasını sağlar. VDR ve kalsitriol etkileşimi DC olgunlaşmasını ve farklılaşmasını engeller, tolerojenik etkilerin artmasına neden olur, IL-6, IL-12, IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını azaltır ve IL-8, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır. Ayrıca majör doku uyumluluk kompleksi I

ve II'nin ekspresyonunu azaltır. CD40, CD80, CD83 ve CD86 yüzey kostimülator moleküllerinin ekspresyonunda azalmaya neden olur (8). D vitamini monositlerin makrofajlara dönüşümünü sağlayarak doğuştan gelen bağışıklık yanıtın önemli bir aracısı olarak rol oynar ve bağışıklık hücrelerinin fagositoz ve kemotaksis işlevlerini geliştirir. DC'lerin olgunlaşmasını ve farklılaşmasını inhibe eder. D vitamini sonradan kazanılmış bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde de rol oynar. D vitamini saf CD4+ hücrelerinin aktive olmasını ve farklılaşmasının modülasyonu gerçekleştirir ve bu durumda T yardımcı hücre 1'den (Th1) T yardımcı hücre 2 (Th2) fenotipine geçişine neden olur. Ek olarak D vitamini T yardımcı hücre 17 (Th17) fenotipine farklılaşmayı sağlayarak interlökin 17 (IL-17) ve IL-21 inflamatuvar sitokinlerin azalmasını sağlar. D vitamininin B lenfositlerin homeostazisinde farklı etkileri bulunmaktadır. Saf B lenfositlerin aktive olmasını ve proliferasyonunu azaltır, aktif B lenfositlerin plazma hücrelerine farklılaşmasını inhibe eder ve apoptozunu indükler. D vitamini ayrıca hafıza B hücresinin oluşumunu engelleyerek aktif B lenfositlerde IgM ve IgG (immünoglobulin) sentezlenmesini baskılar. D vitamininin B lenfositleri üzerindeki bu kontrolü otoreaktif antikor üretiminde görev alan B lenfositlerinin otoimmünitenin gelişmesinde önemli bir görevi bulunduğundan bu durum otoimmün hastalıklarda klinik açıdan önemli görülmektedir (9). VDR'nin B ve T hücreleri, DC ve makrofaj gibi hücrelerde bulunması D vitamininin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisini göstermektedir (10). VDR'nin ekspresyonu olması bağışıklık hücrelerinde gerçekleştiğinden bunların burada farklılaşmasını ve çoğalmasını düzenleyerek tiroid hasarına neden olduğu ve tiroid hastalıklarının D vitamini ile ilgili olduğu görülmüştür (2). VDR'nin bulunduğu organlardan biri de tiroid bezidir. Tiroid bezi, T3 ve T4 hormonlarının üretilmesi, büyüme, metabolizma ve enerji harcanması, vücut homeostazisinin sağlanması gibi önemli özelliğe sahip endokrin bir bez olduğundan burada meydana gelen herhangi bir bozukluk bazı metabolik problemlere yol açabilir (11,12). Tiroid hastalıkları her yaş ve cinsiyette yaygın görülen glandüler bir bozukluktur. Hashimoto tiroiditi, guatr, Graves hastalığı ve tiroid kanseri yaygın görülen endokrin fonksiyon hastalıklarıdır (13). Yapılan son çalışmalarda tiroid hormonları ve D vitamini steroid hormon reseptörleri olarak tanımlanan benzer reseptörlerden oluştuğu için serum D vitamini ve tiroid hastalıkları arasında ilişki görülmüştür. Yapılan genetik çalışmalarda, otoimmün tiroid hastalıkları riskinin artmasında D vitamini sinyallesinde ve VDR'de bulunan genlerde oluşan polimorfizmler ilişkili bulunmuştur. Başka çalışmalarda ise, tiroid kanseri tedavisinde D vitaminin önemli bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Kalsitriolün anaplastik tiroid karsinom hücresinin metastaz yapma potansiyelini ve proliferasyonunu inhibe edebilmektedir. D vitamini ve VDR sinyallesinde bulunan genlerin ekspresyon düzeyleri malign tiroid hücrelerindeki artış D vitaminin antitümör etkisinin olduğunu göstermiştir. Fare modellerinde yapılan çalışmalarda kalsitriol tedavisinin tümör boyutu azaltıcı etkisi bulunmuştur. Ayrıca çalışmalarda tiroid kanseri gelişimi, otoimmün tiroid hastalığı ve tiroid antikorları varlığı için risk faktörü olarak D vitamini eksikliği gösterilmiştir (6,14). Bu derlemenin amacı da D vitamini ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişkinin güncel çalışmalarla ortaya konmasıdır.

D Vitamini Sentezi ve Metabolizması

D vitamini; ergokalsiferol (vitamin D2) ve kolekalsiferol (vitamin D3) formunda iki sekosteroidden meydana gelen bir steroiddir. D2 vitamini bitki ve mantarlarda ergosterolden sentezlenirken D3 vitamini insan derisinde ultraviyole B (UVB) ışığına maruz kalıdıktan sonra

7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Dolaşıma girdikten sonra D vitamini bağlayıcı protein (VDBP) aracılığı ile karaciğere taşınır ve burada CYP2R1 geni ile kodlanan 25-hidroksilaz enzimi ile hidroksillenerek (25(OH)D) kalsidiol dönüştürülür. 25(OH)D dolaşıma girer ve VDBP ile böbreğe taşınır. Böbrekte de kodlanmasından CYP27B1 geninin sorumlu olduğu 1- α hidroksilaz enzimi ile biyoaktif metaboliti olan kalsitriol (1,25(OH)₂D) sentezlenir (3,15,16). D vitamini gereksinmesinin çok az bir kısmı besinlerle karşılanmaktadır. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022'ye göre gebe, emzikli, çocuk ve yetişkin bireylerde D vitamini yeterli alım miktarı (AI) 15 mcg/gün olarak bildirilmiş ve D vitamini bakımından zengin besin kaynakları olarak; yağlı balıklar, balık yağı, kaymak ve yumurta gösterilmiştir (17).

Kalsitriol, VDR'ye bağlanarak etki gösterir. VDR nükleer reseptör süper ailesine ait işlevsel olarak ligand bağlanması ve fosforilasyon ile düzenlenen, çekirdek ve hücre sitoplazmasında yer alan çözünür protein yapılı bir faktördür. Buradan 1,25(OH)₂D ile etkileşime girerek çekirdeğe aktarılır. Vücuttaki serum 25(OH)D konsantrasyonu, serum 1,25(OH)₂D'den daha yüksek olduğundan 25(OH)D'nin serum seviyesi D vitamini durumunu göstermek için daha uygundur (16,18). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından 2023 yılında yayınlanan Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Egzersiz Metabolizması kılavuzuna göre serum 25(OH) D düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir (19).

Tablo 1. Serum 25(OH) D Düzeyinin Sınıflandırılması (19)

Sınıflandırma	Serum 25(OH) D düzeyleri
Eksiklik	<20 ng/mL
Yetersizlik	20-30 ng/mL
Hedef	30-50 ng/mL

D VİTAMİNİNİN TİROİD HASTALIKLARI İLE İLİŞKİSİ

D Vitamini ve Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Otoimmün tiroid hastalığı (AITD) birçok tiroid otoantijenine karşı antikorların aracılık ettiği humoral ve T lenfositlerin aracılık ettiği hücresel bağışıklık yanıtının peptitleri hedeflediği bir hastalıktır. Bu durumun sonucu olarak hipotiroidizm ile karakterize Hashimoto tiroiditi ve hipertiroidizm ile karakterize Graves hastalığı ortaya çıkmaktadır. İyot alımın yeterli düzeyde olduğu bölgelerde hipotiroidizmin görülmesine Hashimoto tiroiditi neden olmakta ve en çok kadınları etkilemektedir. Graves hastalığı ise iyot eksikliğinin veya yetersizliğinin olduğu bölgelerde hipertiroidizm görülme oranının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. B ve T lenfositlerinin tiroid bezine infiltrasyonu AITD'lerin ortaya çıkma nedenidir (4,20).

D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)₂D doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi için bir immünomodülatördür. D vitamini, antijen salgılayan DC'ler, makrofajlar, monositler, B ve T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerini hedeflemektedir. D vitamininin aktif formu Th1 artmasını bloke ederek T hücrelerinin düzenlenmesini, interferon γ (IFN γ), tümör nekroz faktör (TNF)

ve interlökin 2 (IL-2) gibi proinflamatuvar sitokinlerin az salgılanmasını sağlar. Ayrıca D vitamini T lenfositlerin polarizasyonunu interlökin 4 (IL-4) ve interlökin 5 (IL-5) üretiminin olduğu Th2 üzerine kaydırır. D vitamininin etkilediği diğer bir hücre grubu da IL-17 salgılanmasından sorumlu olan Th17'dir. D vitamini IL-17 salgılanmasını engelleyerek DC apoptozunu sağlar ve DC olgunlaşmasını durdurur. D vitamini, majör doku uyumluluk kompleksinin (MHC II) DC ekspresyonunu aşağı yönlü düzenler ve tolerojenik DC'ler otoimmün hastalıkların oluşumunu engeller. Böylelikle D vitamininin bu immünomodülatör etkisi sayesinde tiroid hücreleri korunur (18,21). Hipotiroidi ve hipertiroidi ile karakterize otoimmün tiroid hastalıklarında D vitamini eksikliği mevcuttur. Yapılan bir çalışmada hem hipotiroidi hem de hipertirodi hastalarında D vitamini eksikliğinin olduğu ve böbrek fonksiyonlarında meydana gelen bozuklukların D vitamini aktif formunu etkileyerek etkinliğini azalttığı görülmüştür (22). Otoimmün tiroid hastalığı bulunan (50), otoimmün tiroid hastalığı bulunmayan (50) ve sağlıklı kontrol grubunun (50) olduğu, 150 kişinin katıldığı, D vitamini ve tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, otoimmün tiroid hastalığı bulunan grubun D vitamini düzeyinin diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca D vitamini ile anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO), antitiroglobulin (Anti-TG) ve TSH arasında da anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Çalışmanın sonucuna göre anormal tiroid fonksiyonları ve antikorların varlığı D vitamini eksikliğine bağlı olduğu bildirilmiştir (23). Ötiroid, normal tiroid hormon fonksiyonlarına rağmen tiroid bezinin büyümesi ile karakterize bir tiroid hastalığıdır. Otoimmün tiroiditli ötiroid kişilerde D vitamini takviyesinin TSH seviyeleri üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada kolekalsiferol takviyesi alan ve D vitamini eksikliği bulunan (25(OH)D; <30 ng/mL) 198 ötiroidli birey katılmış; önceden otoimmün tiroid tanısı alan 95 kişi ve otoimmün tiroid tanısı almayan 103 kişi olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Daha sonra D vitamini takviyesi dozlarına göre 69 kişi (0-25.000 IU/ay), 81 kişi (26.000-99.000 IU/ay) ve 48 kişi (100.000 IU/ay) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Çalışmada D vitamini takviyesinden önce ve sonra TSH seviyelerinde anlamlı bir sonuç görülemediği görülmüştür. 100.000 IU/ay kolekalsiferol takviyesi alan grubun 25(OH)D vitamini seviyeleri anlamlı düzeyde artış göstermiştir. Otoimmün tiroid tanısı alan ve almayan grupların D vitamini tedavisi ve TSH arasındaki ilişki incelendiğinde her iki grupta da D vitamini tedavisinden önce ve sonra TSH seviyelerinde anlamlı bir etki göstermediği görülmüştür. Otoimmün tiroid tanısı bulunan bireylerden 100.000IU/ay D vitamini takviyesi alanlarda TSH seviyelerinde anlamlı bir düzelme olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonucuna kolekalsiferol takviyesi D vitamini düşüklüğü olan ötiroid otoimmün tiroid hastalığı bulunan kişilerde tiroid fonksiyonlarında düzelmeye neden olmuş ve yüksek kolekalsiferol takviyesinin başlangıçta ölçülen 25(OH)D seviyeleri düşük olan bireylerde TSH seviyelerini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (24).

Hashimato Tiroiditi ve D Vitamini

Lenfatik tiroidit olarak da adlandırılan Hashimato tiroiditi, lenfositik infiltrasyon ve tiroid bezinin yıkımı ile ayırt edilmiş, hipotiroidizme neden olan, tiroid bezini etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalarda Anti-TPO, Anti-TG, TSH seviyeleri yüksek düzeydeyken T3 ve T4 hormonları düşük seviyededir. (13,15). Hashimato tiroiditi hastalarının birçoğunda Anti-TPO tiroid antijenlerine karşı antikorlar oluşurken birçok hastada da TSH reseptör blokesi ve Anti-TG antikorları oluşur ve bu antikorların tiroid bezine saldırması sonucu tiroid hormonu

yeteri kadar salgılanamaz (21). İmmün toleransın yok olması AITD'lerin gelişimi esnasında otoimmüniteye neden olur. CD4+ ve T hücreleri, DC'ler ya da antijen sunan hücreler aracılığıyla aktif hale gelebilir, sitokinler ve spesifik transkripsiyon faktörleri ile karakterize alt gruplara farklılaşır. Bağışıklık homeostazisinin sağlanması ve korunması için bağışıklık hücrelerinin bu dengesi gereklidir. T hücresi alt gruplarının normal şartlarda bağışıklık toleransını koruyan ve tiroid dokularına karşı gerçekleşen bağışıklık saldırılarını önleyen bir homeostazisi bulunmaktadır. Çevresel ve genetik faktörler T hücresi alt gruplarının, B hücrelerinin ve antijen sunan hücrelerin fonksiyon bozukluklarına yol açarak bağışıklık homeostazisinin bozulmasına ve tiroid otoimmünitesine yol açmaktadır. Hashimoto tiroiditinin patogeneğinde tiroid dokularındaki T ve B hücrelerini de kapsayan lenfositik infiltrasyonu bulunan otoantikorlarla ilişkilidir. Otoantikor oluşumu ile B hücrelerinde işlevsel değişiklik oluşmaktadır. T hücrelerinin disfonksiyonu bağışıklık homeostazisinin tiroid dokusu için bozulması ile ilişkilidir. Hashimoto tiroiditi hastalarında CD8+T hücreleri Tg ve TPO'ya karşı bulunmuş ve CD8+ hücrelerinin olumsuz bağışıklık tepkilerini inhibe ettiği görülmüştür. T hücrelerinin baskılayıcı işlevinde tiroid hücrelerinin antijenlerine karşı değişiklik olduğu düşünülmektedir. T düzenleyici hücreler (Treg) aracılığıyla T baskılayıcı hücrelerin işlevleri gerçekleşmektedir (25). Hashimoto Tiroiditi hastalarında Th1 seviyesi yüksektir. D vitamini, T hücrelerin üretimini ve Th1 sitokinlerin aktivasyonunu azaltabilir. Bu sayede D vitamini otoantikorların azalmasını sağlar (18). D vitamini Hashimoto tiroiditinde bağışıklığı dört mekanizma ile inhibe etmektedir. VDR'ler DC'lerin alt küme yüzeylerinde bulunur. Kalsitriol ve VDR, T lenfositlerin aktivasyonunda rol alan, DC'lerden sağlanan proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu baskılayarak IL-8 ve IL-10 ekspresyonunu artırır. Bu sayede Th1'in Th2 fenotipine dönüşümü, Th17 cevabında azalma ve sitokin kaynaklı bağışıklık cevabında azalma ile Hashimoto tiroiditinde bir iyileşme görülebilir. Hashimoto tiroiditi hastalarında foliküler tiroid hücreleri, antijenlerin CD4+ T hücrelerine geçmesi için gerekli olan MHC sınıf II'yi eksprese ederek otoantijenleri T hücrelerine tiroid hücreleri sunar ve bu hücrelerin aktivasyonunu sağlayarak antijen sunan hücre görevi görebilir. MHC sınıf II'nin foliküler hücrelerde, IL-12 ve IFN- γ aracılığıyla uyarılması, Hashimoto tiroiditinde oluşan otoimmün süreci etkiler. D vitamini MHC II'nin ekspresyonunu baskılayarak proinflamatuvar sitokinlerin cevabını ve T lenfositlerin aktive olmasını inhibe eder. B lenfositleri Hashimoto patogeneğinde tiroidin kendi antijenleri olan antikorlar, Anti-TPO ve Anti-TG üretiminde işlev gösterir ve bu antikorlar, tiroid foliküler hücrelerinin apoptozuna neden olur. Treg'ler bağışıklık sistemini düzenler ve otoimmüniteyi engelleyen öz antijenlerine toleransı korurken, Th17 hücreleri otoimmün bozukluklara ve inflamasyona neden olan proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu eksprese eder. Bu nedenle otoimmün hastalıkların patogeneğinde Th17/Treg oranı önemli bir etkiye sahiptir. D vitamini saf T lenfositlerin Th17'ye farklılaşmasını inhibe eder ve Treg düzeylerinin artmasına katkıda bulunarak vücutta Th17/Treg düzeyinin eski oranına gelmesini sağlar. Tüm bunlara ek olarak D vitamini Th17 hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını inhibe ederek bu hücrelerin yol açtığı tiroid hasarını azaltıcı etki gösterir (26). Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 6 hafta boyunca yüksek yağlı diyet (enerjinin %44'ü yağdan sağlanmıştır) ve D vitamini (100 ng/kg/gün) takviyesi alan farelerin normal diyetle beslenen ve yüksek yağlı diyetle beslenip D vitamini takviyesi almayan gruplara kıyasla serum T4 ve serbest tiroksin (FT4) düzeylerinde bir artış olduğu görülmüştür (27). Hindistan'da ise 50 hasta ve 50 kontrol grubunun oluşturduğu prospektif bir çalışmada, Hashimoto tiroiditi ve D vitamini eksikliği tanısı konmuş hasta grubuna 8 hafta boyunca haftada 60.000 IU

kolekalsiferol takviyesi verilmiş, kontrol grubuna ise plasebo uygulanmıştır. Çalışmada D vitamini ile TSH ve Anti-TPO arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunda kolekalsiferol takviyesinden sonra Anti-TPO seviyelerinde %30,5 azalma görülürken kontrol grubunda ise Anti-TPO seviyelerinde %16,5 azalma görülmüştür. Bu çalışmanın sonucuna göre D vitamininin Anti-TPO, TSH seviyelerini iyileştirici ve otoimmün tiroid hastalıkları üzerine olumlu etkileri olduğu görülmüştür (21). Gürcistan’da yapılan 1295 kişinin katıldığı (1097 kadın – 198 erkek) retrospektif bir çalışmada, tüm gruplar arasında Anti-TPO ve D vitamini arasında negatif anlamlı ilişki bulunurken 45 yaş altı kadınların D vitamini düzeyleri ile TSH seviyeleri arasında anlamlı negatif bir ilişki görülmüş, erkeklerde ve 45 yaş üzeri kadınlarda anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Sadece kadınlarda Anti-TG ve D vitamini ilişkisi görülmüştür. Otoimmün tiroiditi ve hipotiroidi olan kadınların D vitamini seviyelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (18). Benzer bir çalışma da 40 Hashimoto tiroiditi olan hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubu arasında gerçekleştirilmiştir. Hasta grubunda D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük seviyede olmasına rağmen Hashimoto tiroiditi bulguları ve D vitamini arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (10). Randomize kontrollü çalışmaların meta analizlerinin yapıldığı bir çalışmada, 3 prospektif kohort çalışması ve 3 randomize kontrollü çalışmada D vitamini ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum 25(OH)D seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. D vitamini takviyesinden serum 25(OH)D seviyelerine bakıldığında Hashimoto tiroiditi hastalarının serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı görülmüştür. Çalışmanın sonucunda ise D vitamini takviyesi alan hastaların Anti-TG düzeyinde azalma, serum 25(OH)D seviyelerinde artış görülmesine rağmen T3, T4, TSH ve Anti-TG seviyeleri üzerine anlamlı bir etkisi bulunamamıştır (28). 179 kişinin katıldığı başka bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış ve birinci grupta iki alt gruba ayrılmıştır. Alt gruplardan birine D Vitamini 800 IU/gün olarak 6 ay boyunca verilmiş ve diğer alt gruba da 6 ay boyunca D Vitamini 800 IU/gün ve levotiroksin 25~50 ug/gün tedavisi uygulanmıştır. İkinci grubu da kontrol grubu oluşturmuş ve herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. 6 ay sonra D vitamini uygulanan grupta serbest T3 (FT3) ve FT4 düzeylerinde artış, ANTi-TPO ve ANTi-TG düzeylerinde azalma saptanmıştır. Levotiroksin ve D vitamini ile tedavi edilen grupta ise TSH seviyelerinde azalma görülmüş ve D vitamini ile tedavi edilen grupla karşılaştırıldığında daha yüksek FT3 ve FT4 düzeyleri gözlenmiştir. Bu çalışmada D vitamini takviyesinin hipotiroidizmin ilerlemesini yavaşlattığı anti-tiroid antikor düzeyini azalttığı, tiroid fonksiyonlarını iyileştirdiği ve Hashimoto tiroiditi tedavisi için yararlı bir etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (29).

Graves Hastalığı ve D Vitamini

Graves hastalığı, hipertiroidizme neden olan otoimmün tiroid hastalığıdır (15). Tirotropin reseptör antikorları (TRAb) tiroid bezinin hiperplazi ve hipertrofini başlatan patogenez mekanizmasıdır. Fibroblastların farklılaşma ve iltihaplanmasına neden olan TRAb, yağ dokusu ve miyofibroblastlara dönüştürerek aşırı aktif ve büyümüş tiroid bezine neden olur. Bu hastalarda T3 ve T4 seviyelerinde artış olurken TSH düzeylerinde azalma meydana gelir (30). Graves hastalığında tiroid antijenlerine verilen bağışıklık toleransı bozulur. Tiroid bezine giren B lenfositleri tiroid uyarıcı hormon reseptörü otoantikorlarının (TSHR-Abs) üretilmesine sebep olur. TSH reseptörü (TSH-R), Tg ve TPO, tolerasyonunun bozulmasında rol oynayan işleve sahiptir (31). TSH-R aracılığıyla duyarlı hale gelen B lenfositleri, TSH-R otoantikorlarının

salgılanmasında rol oynar. Ayrıca T lenfositleri TSH-R antijenine karşı duyarlı hale gelir. B ve T lenfositlerine girerek salınan proinflamatuvar sitokinler TSH-R bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu gerçekleştirir. Bu durum da proinflamatuvar sitokinlerin Graves hastalığına nasıl yol açtığını göstermektedir. Tiroid hücreleri, TSH-R otoantikorları aracılığıyla T3 ve T4 hormonlarını salgılamak için uyarılır ve bu da hipertiroidizme neden olur. B ve T lenfositlerinin kontrolünü sağladığı plazma hücreleri otoantikorları üretir. T ve B lenfositleri ya da tiroid hücreleri makrofajlar veya DC'ler üzerinde bulunan TSH-R peptidleri aktive eder (32). MHC II'ye bağlanan D vitamini, CD4+ T hücrelerini ve DC'leri baskılar. Bu işlevi sayesinde D vitamini seviyeleri Graves hastalarının prognozunu etkileyebilmektedir (30). Aktif 41 Graves hastası ve 34 remisyon Graves hastası olmak üzere toplam 75 hastanın katıldığı kesitsel bir çalışmada D vitamini düzeyleri incelenmiştir. İki hasta grubu arasında guatr boyutu, FT3, FT4 ve TSH düzeylerine bakılmış ve anlamlı farklılıklar görülmüştür. D vitamini düzeylerine bakıldığında aktif Graves hastalarında %14,6 oranında D vitamini eksikliği bulunurken diğer grupta D vitamini eksikliği saptanmamıştır. Aktif Graves hastalığında D vitamini seviyesinin (28.23ng/mL), remisyon Graves hastalığına göre (31,58 ng/mL) daha düşük olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Aynı zamanda diğer tiroid fonksiyon parametrelerine bakıldığında sadece D vitamini ile FT4 seviyelerinde anlamlı negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Çalışmada aktif Graves hastalarının D vitamini eksikliği saptanmıştır (30). Graves hastası 60 kişinin ve 30 sağlıklı kişinin olduğu iki gruba ayrılan toplam 90 kişilik bir çalışmada, hasta grubu ve kontrol grubunun T3, T4, FT3, FT4, TSH ve D vitamini düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun D vitamini seviyeleri 17.45 ng/mL iken kontrol grubunda 40.21 ng/mL'dir. Çalışmada Graves hastalarının T3 ve T4 düzeyleri daha yüksek bulunurken TSH düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüş ve anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır. D vitamini ile diğer parametreler karşılaştırıldığında sadece FT3 ve D vitamini arasında anlamlı bir negatif korelasyon ve diğer parametrelerle anlamlı olmayan negatif korelasyon görülmüştür. Çalışmada serum D vitamini seviyesinin düşüklüğünün Graves hastalığı ile bağlantılı olduğu sonucuna varılmıştır (12). Graves hastalarının D vitamini seviyeleri, tiroid ve TSH antikör titreleri ile arasındaki ilişkiyi incelemek için 48 Graves hastası ve 24 sağlıklı kontrol grubunun katıldığı çalışmada FT3, FT4, TSH, tiroid uyarıcı hormon reseptör antikoru (TSH-Ab), paratiroid hormon (PTH), kalsiyum ve D vitamini düzeylerine bakılmıştır. Graves hastası bireyler D vitamini eksikliği (25(OH)D<20 ng/mL) ve D vitamini yetersizliği grubu (<30ng/ml 25(OH)D ≥20 ng/mL) olarak ikiye ayrılmıştır. Çalışmada Graves hastalığı bulunan bireylerin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla TSH seviyelerinin baskılanmış olduğu, tiroid hacminin, FT3 ve FT4 seviyelerinin ise daha yüksek olduğu görülmüştür. Serum 25(OH) D düzeylerinin ortalamasına bakıldığında Graves hastalarının Serum D vitamini düzeylerinin (16,3 ng/mL) kontrol grubuna göre (22,8 ng/mL) anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Serum PTH ve kalsiyum seviyeleri ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Graves hastalığı olan bireyler alt gruplarına göre karşılaştırıldığında D vitamini eksikliği olan (25(OH)D <20 ng/mL) ve D vitamini eksikliği olmayan (25(OH)D ≥ 20 ng/mL) Graves hastalarında TSH ve TSH-Ab arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre Graves hastası bireylerde D vitamini seviyeleri anlamlı derecede düşük kaydedilmiştir. Graves hastalarında D vitamini, TSH seviyeleri ve serum TSH antikör titreleri arasında korelasyon saptanmıştır. Çalışmanın sonucuna göre Graves hastalığı ve D vitamini arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (33). 30 Graves hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubunun oluşturduğu bir çalışmada, D vitamini eksikliği veya D vitamini yetersizliği olan Graves

hastalarına 50.000 IU kolekalsiferol takviyesi verilmiştir. Graves hastalarında TSH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş, FT3 ve FT4 düzeyleri ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca TRAb titreleri kontrol grubuna göre Graves hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. D vitamini eksikliğinin Graves hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. D vitamini seviyeleri ve TRAb titreleri Graves hastalarında anlamlı negatif korelasyon göstermiştir. D vitamini seviyeleri, D vitamini takviyesinden sonra anlamlı derecede artış göstermiş ve FT3, TRAb, Anti-TPO ve Anti-TG düzeylerinde önemli derecede azalma görülmüş ancak TSH ve FT4'te anlamlı bir değişiklik görülememiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Graves hastalarında düşük D vitamini düzeyleri TRAb titreleri ile ilişkili bulunmuş ve tiroid otoantikörlerinin düzeyi D vitamini takviyesinden sonra azalmıştır. Bu durum da yüksek tiroid otoimmüitesi ve D vitamini seviyelerinin Graves hastalarında ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (34).

Tiroid Kanseri ve D Vitamini

Dünya'da en çok görülen ve sayısı hızla artan, tüm kanser türlerinin %3'ünü oluşturan, endokrin kanser türlerinden biri tiroid karsinomudur. Papiller tiroid karsinomu (PTC), anaplastik tiroid karsinomu (ATC), medüller tiroid karsinomu ve foliküler tiroid karsinomu (FTC) olarak sınıflandırılmaktadır. Tiroid malignitelerinin %90'ını diferansiye tiroid karsinomu (DTC) oluşturur. Ayrıca PTC ve FTC de DTC olarak tanımlanmaktadır. Tiroid kanserini oluşmasına neden olan cinsiyet, yaş, tümörün boyutu, histopatolojisi, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, mutasyon gibi birçok prognostik etmen bulunmaktadır (35,36). Anterior servikal ışınlama, kadın cinsiyeti, genetik, çevresel faktörler, hormon ve iyot eksikliğinin tiroid kanserinin prognozunu ve gelişimini etkileyen risk faktörleri olarak gösterilmiştir (37). D vitamini aktif formu olan 1.25(OH)2D VDR'ye bağlanarak etki gösterir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda kanser hücrelerinde 1.25(OH)2D ve VDR ile bağlantılı enzimlere odaklanılmıştır. Antikanser mekanizmasında VDR ve 1.25(OH)2D önemli bir görev aldığı için kanser hücrelerinde VDR ekspresyonu bu etkiyi göstermektedir (38). VDR hücre farklılaşması ve çoğalmasını sağlamakla birlikte apoptozda da görev alan hücrelerde eksprese edilebilmektedir. Son yapılan çalışmalarda VDR'nin mide, meme ve prostat gibi kanser türlerinde tümörün gelişimine karşı koruma sağladığı bildirilmiştir. VDR polimorfizmi kanserin görülme sıklığı ile bağlantılı bulunmuştur. DTC dokuları normal tiroid dokularla karşılaştırıldığında VDR'nin DTC'de daha etkili bir şekilde eksprese edildiği, ATC dokusunda bulunmadığı veya daha düşük olduğu görülmüştür. VDR hücrelerin poliferasyonunu, döngüsünü, apoptoz ve farklılaşmasını etkileyerek farklı tümörlerin büyümesini engellemektedir (35). Tiroid neoplazisi için genomik dengesizliklere ek olarak serum D vitamini seviyelerinin düşüklüğü de tiroid kanseri için bir risk faktörüdür. Tiroid kanserinde, D vitamini yolundaki gen ekspresyon aktivitesi de rol oynamaktadır. VDR'nin PTC'de ekspresyonunun artması dışında CYP24A1'i kodlayan gen aktivasyonunu arttıran işlevi bulunmaktadır. CYP24A1 yüksekliği lenf nodu metastazını, tümör boyutunu ve vasküler invazyonu etkilemektedir. Ayrıca VDR'nin yüksek ekspresyonu iyi huylu doku ve tümör ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak PTC'de yüksek mRNA ve VDR ekspresyonu tanımlanmıştır. VDR transkripsiyon faktörünün aktive olması aracılığıyla D vitamini birçok geni düzenleyebilmektedir. Ayrıca D vitamini, apoptoz, anjiyogenez, inflamasyon, hücresel proliferasyon ve metastazda görev alan sinyalleri doğrudan veya dolaylı yoldan

düzenlemektedir. Kanser kök hücre ve mikroRNA modülatörü olarak D vitamini belgelenmiştir. Tümör baskılayıcı mikroRNA'lar (miR-22, miR-296-3p ve miR-498) bu durumun içerisinde yer almaktadır. Ayrıca tiroid tümörünün oluşması için D vitamininin eksik sinyalinin bu durumu teşvik ettiği belirlenmiştir. D vitamini kanserle ilişkili hücre içi genomik ve genomik olmayan yolları düzenlemektedir. Liganda bağlı VDR'nin aşağısında MAP ve PI3K'lerin aktivasyonu gerçekleşmektedir. p27 sikline bağımlı kinaz birikimi ve FoxO3a/4 sinyalleme, PI3K sinyallemesinin VDR/D vitamini aktivitesinden kaynaklanmaktadır. VDR nükleer liganda bağlanarak β -katenin sinyalini engeller. IL-6 ve TNF α sinyallemesinin D vitamini indüklemesiyle azalması pro-tümörjenik inflamasyonun engellenmesiyle hücreler arasında etki gösterir (39). Serum D vitamini seviyesinin düşüklüğü farklı kanser türleri ile ilişkilendirilirken yüksek serum D vitamini düzeyleri de kanser insidansının azalması ile ilişkilendirilmiştir. Çeşitli kanser türlerinde yapılan çalışmalarda, D vitamini inkübasyonunun antianjiyogenetik, antimetastatik, proliferasyonu, antiproliferatif ve proapoptotik özelliklerinin kansere karşı yararlı etki gösterdiği saptanmıştır (40). PTC, FTC ve onkositik tiroid kanseri olmak üzere DTC için tiroidektomi uygulanan 19-70 yaş arası 9739 hastanın katıldığı retrospektif gözlemsel bir kohort çalışmasında, katılımcılar D vitamini grubu 3238 hasta (D vitamini desteği alan) ve kontrol grubu 6501 hasta (D vitamini desteği olmayan) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışmada kontrol grubundaki hastaların tüm nedenlere bağlı, toplam kanser ve tiroid kanseri mortalitesi oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. D vitamini grubunda bulunan hastalar kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında daha iyi tüm nedenlere bağlı mortaliteye sahip olduğu saptanmıştır. Tümör boyutu karşılaştırıldığında iki grup arasında da fark saptanmamıştır. D vitamini takviyesinin, total kanser mortalitesini ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin riskini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Ancak yapılan bir analizde D vitamini takviyesinden tiroid kanseri mortalitesinin etkilenmediği belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre D vitamini takviyesi DTC'li hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlerin ve toplam kanser mortalitesi oranının azalması ile ilişkili olduğu saptanmıştır (36). PTC veya benign tiroid tümörü bulunan hastaların katıldığı başka bir çalışmada 73 PTC, 23 benign ve 25 normal örnekte VDR, CYP27B1, CYP24A1, p21 ve E-cadherin protein ekspresyonları karşılaştırılmıştır. Normal tiroid dokularının %20'sine göre PTC'nin %68'inde daha yüksek nükleer VDR ekspresyonu olduğu saptanmıştır. CYP27B1 ekspresyonu PTC'de normal tiroide göre yüksekliği anlamlı bulunmuştur. 73 PTC ve 25 normal doku karşılaştırıldığında PTC grubunda nükleer VDR ve sitoplazmik VDR'de protein daha fazla olduğu bildirilmiştir. PTC grubu normal doku grubuyla karşılaştırıldığında nükleer p21 ve E-cadherin ekspresyonundaki artış saptanmıştır. 73 PTC ve 23 benign tiroid dokusu grubu karşılaştırıldığında PTC grubu nükleer VDR, sitoplazmik VDR, nükleer p21 ve E-cadherin proteinlerinde ekspresyon daha yüksek bulunmuştur. 23 iyi huylu ve 25 normal örnek karşılaştırıldığında protein ekspresyonunda anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre normal ve iyi huylu dokularda, PTC'ye göre VDR'nin protein ve mRNA ekspresyonunun arttığı rapor edilmiştir. PTC'de nükleer VDR'nin protein ekspresyonunun düşük düzeyde olduğu belirlenmiş, nükleer p21 protein ekspresyonunun düşüklüğü ile bağlantılı bulunmuştur. Tüm bu sonuçlar PTC'de düşük VDR mRNA ekspresyonu serum 25(OH)D seviyelerinin düşüklüğü ile ilişkilendirilmiştir. VDR ekspresyonunun düşük olması, serum 25(OH)D düzeyi seviyelerinin düşüklüğü ve tiroid kanserinin agresifliği pozitif bir korelasyon göstermiştir (38). Başka bir çalışmada, 100 Filipinli Amerikalı ve 100 Avrupalı Amerikalıya ait 200 tiroid kanser arşiv dokusu alınarak tümör dokularındaki VDBP ekspresyonu ile tiroid kanseri evreleme arasındaki

ilişki incelenmiştir. VDBP'nin bulunup bulunmaması iki etnik kökünde de tiroid kanserinin evrenmesi ile ters ilişkili olduğu görülmüştür. Filipinli Amerikalılarda Avrupalı Amerikalılara göre T3/T4 yüzdesi daha yüksek bulunmuştur. Filipinli Amerikalılarda VDBP boyanma yoğunluğu kanser evrelemesiyle karşılaştırıldığında ters ilişki olduğu görülmüş, Avrupalı Amerikalılarda PTC'nin erken evrelemesinde orta ve güçlü bir boyama gözlemlenmiştir. Filipinli Amerikalılarda VDBP boyaması kanser hücrelerinde önemli ölçüde düşük veya hiç görülmemiştir. Erken evre PTC bulunan Avrupalı Amerikalılarda VDBP'nin tümör ortamında D vitamininden ayrı olarak koruyucu VDBP ekspresyonu gösterdiği saptanmıştır. Düşük veya hiç VDBP boyaması olmaması kanser dokularında ileri evrelemeye neden olduğu görülmüştür. VDBP'nin diferansiyel ifadesinin her iki kökünde de tiroid kanseri evrenmesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (41). D vitamini ve PTC arasındaki ilişkinin incelenmesi için yapılan retrospektif bir çalışmaya 2235 kadın ve 637 erkek olmak üzere üzere toplam 2932 hasta katılmıştır. PTC'li hastaların %46'sında D vitamini yetersizliği görülürken %19.6'sında D vitamini eksikliği saptanmıştır. Bu hastaların sadece %34.4'ünde D vitamini yeterli düzeyde bulunmuştur. D vitamini düzeyleri lenf nodu metastazı (LNM), multifokal tümörleri ve lateral LNM bulunan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve LNM evresindeki artışa bağlı olarak beklenmedik bir biçimde serum D vitamini seviyeleri de artış göstermiştir. Evre I tümürlü hastalarla evre II/III tümürlü hastalar karşılaştırıldığında D vitamini düzeyleri evre II/III tümürlü hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Ancak tümör boyutu ve T evresi bakımından D vitamini seviyelerinde anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmaya göre yüksek D vitamini düzeyleri PTC'nin LNM ve multifokalite gibi agresif özellikleri ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (42).

SONUÇ

D vitamini eksikliği Dünyada giderek artış göstermektedir. D vitamininin aktif formu olan kalsitriol doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi için bir immünomodülatör etki gösterdiğinden başta otoimmün hastalıklar olmak üzere birçok hastalık D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. D vitamini, antijen salgılayan DC'ler, makrofajlar, monositler, B ve T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerini hedeflemektedir. D vitamininin aktif formu Th1 artmasını bloke ederek T hücrelerinin düzenlenmesini sağlar ve proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını azaltır. VDR doğuştan gelen ve sonradan kazanılmış bağışıklık hücrelerinde eksprese edildiği ve VDR'nin bulunduğu organlardan biri de tiroid bezi olduğu için D vitamini eksikliği hipertiroidi ve hipotiroidi ile karakterize otoimmün tiroid hastalıklarından Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı ile tiroid kanseriyle de ilişkilendirilmektedir. Serum D vitamini seviyelerinin düşüklüğü tiroid kanseri için de bir risk faktörüdür. Tiroid kanserinde, D vitamini yolundaki gen ekspresyon aktivitesi de rol oynamaktadır. VDR transkripsiyon faktörünün aktive olmasıyla D vitamini birçok geni düzenleyebilmektedir. Ayrıca D vitamini, apoptoz, anjiyogenez, inflamasyon, hücrel proliferasyon ve metastazda görev alan sinyalleri doğrudan veya dolaylı yoldan düzenlemektedir. Kanser kök hücre ve mikroRNA modülatörü olarak D vitamini belgelenmiştir. Çalışmalarda D vitamini düzeyinin tiroid hastalıkları ile ilişkili olduğu ve D vitamini takviyesinin tiroid hastalığının seyrini düzelttiği sonucuna varılsa da benzer çalışmalarda aynı sonuçlara ulaşamadığı için D vitamini seviyelerinin ve D vitamini takviyesinin tiroid hastalıkları üzerine etkisinin kesin olarak anlaşılabilmesi daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Bishop, L., Ismailova, E., Dimeloe, A., Hewison, S., M., & White, J. H. (2021). Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMR plus*, 5(1), e10405 (<https://doi.org/10.1002/jbm4.10405>)
2. Zhao, R., Zhang, W., Ma, C., Zhao, Y., Xiong, R., Wang, H., ... & Zheng, S. G. (2021). Immunomodulatory function of vitamin D and its role in autoimmune thyroid disease. *Frontiers in immunology*, 12, 574967 (<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.574967>)
3. Czarnywojtek, A., Florek, E., Pietróńczyk, K., Sawicka-Gutaj, N., Ruchala, M., Ronen, O., ... & Ferlito, A. (2023). The Role of Vitamin D in Autoimmune Thyroid Diseases: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), 1452. (<https://doi.org/10.3390/jcm12041452>)
4. Yu, Y., Yang, X., Wu, J., Shangguan, X., Bai, S., & Yu, R. (2024). A Mendelian randomization study of the effect of serum 25-hydroxyvitamin D levels on autoimmune thyroid disease. *Frontiers in Immunology*, 14, 1298708. (<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1298708>).
5. Cho, Y. Y., & Chung, Y. J. (2020). Vitamin D supplementation does not prevent the recurrence of Graves' disease. *Scientific Reports*, 10(1), 16 (<https://doi.org/10.1038/s41598-019-55107-9>)
6. Babić Leko, M., Jureško, I., Rozić, I., Pleić, N., Gunjača, I., & Zemunik, T. (2023). Vitamin D and the thyroid: A critical review of the current evidence. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 3586. (<https://doi.org/10.3390/ijms24043586>).
7. Babić Leko, M., Gunjača, I., Pleić, N., & Zemunik, T. (2021). Environmental factors affecting thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels. *International journal of molecular sciences*, 22(12), 6521. (<https://doi.org/10.3390/ijms22126521>).
8. Illescas-Montes, R., Melguizo-Rodríguez, L., Ruiz, C., & Costela-Ruiz, V. J. (2019). Vitamin D and autoimmune diseases. *Life sciences*, 233, 116744. (<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116744>).
9. Durá-Travé, T., & Gallinas-Victoriano, F. (2024). Autoimmune Thyroiditis and Vitamin D. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6), 3154. (<https://doi.org/10.3390/ijms25063154>).
10. Yıldırım, S., & Yürekli, B. P. Ş. (2022). Comparison of Vitamin D Levels in Patients with Chronic Lymphocytic Thyroiditis and the Normal Population, and the Role of Vitamin D on Autoimmunity. *Genel Tip Dergisi*, 32(4). (<https://doi.org/10.54005/geneltip.1084434>)
11. Ahi, S., Dehdar, M. R., & Hatami, N. (2020). Vitamin D deficiency in non-autoimmune hypothyroidism: a case-control study. *BMC endocrine disorders*, 20(1), 1-6. (<https://doi.org/10.1186/s12902-020-0522-9>)
12. Ali, A. J. M., & Hamoud, M. J. M. (2022). Assessment of the Correlation Between Vitamin D and T3, T4, FT3, FT4 and TSH Among Patients with Graves' Disease. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*, 16(05), 1500-1500. (<https://doi.org/10.53350/pjmhs221651500>)

13. Siddiq, A., Naveed, A. K., Ghaffar, N., Aamir, M., & Ahmed, N. (2023). Association of Pro-Inflammatory Cytokines with Vitamin D in Hashimoto's Thyroid Autoimmune Disease. *Medicina*, 59(5), 853 (<https://doi.org/10.3390/medicina59050853>)
14. Vieira, I. H., Rodrigues, D., & Paiva, I. (2020). Vitamin D and autoimmune thyroid disease—cause, consequence, or a vicious cycle?. *Nutrients*, 12(9), 2791. (<https://doi.org/10.3390/nu12092791>).
15. Lebădă, I. C., Ristea, R., Metiu, M., & Stanciu, M. (2022). Vitamin D deficiency in thyroid autoimmune diseases. *Archive of Clinical Cases*, 9(1), 34. (<https://doi.org/10.22551/2022.34.0901.10201>)
16. Meza-Meza, M. R., Ruiz-Ballesteros, A. I., & de la Cruz-Mosso, U. (2022). Functional effects of vitamin D: From nutrient to immunomodulator. *Critical reviews in food science and nutrition*, 62(11), 3042-3062 (<https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1862753>)
17. Türkiye Beslenme Rehberi (2022). T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031, Ankara 2022. Erişim Tarihi: 06.11.2023 (https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Rehberler/Turkiye_Beslenme_Rehber_TUBER_2022_min.pdf)
18. Turashvili, N., Javashvili, L., & Giorgadze, E. (2021). Vitamin D deficiency is more common in women with autoimmune thyroiditis: A retrospective Study. *International journal of endocrinology*, 2021. (<https://doi.org/10.1155/2021/4465563>)
19. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tıbbi Beslenme ve Egzersiz Metabolizması Kılavuzu (2023). Erişim Tarihi: 06.11.2023 (<https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20230704-beslenmeveegzersiz.pdf?a=0707>)
20. Vargas-Uricoechea, H. (2024). Autoimmune Thyroid Disease and Differentiated Thyroid Carcinoma: A Review of the Mechanisms That Explain an Intriguing and Exciting Relationship. *World Journal of Oncology*, 15(1), 14. (<https://doi.org/10.14740/wjon1728>).
21. Bhakat, B., Pal, J., Das, S., Charaborty, S. K., & SircarMedical, N. R. (2023). A Prospective Study to Evaluate the Possible Role of Cholecalciferol Supplementation on Autoimmunity in Hashimoto's Thyroiditis. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 71(1), 1-1. (PMID: 37116030)
22. Jubair, S., Nsaif, A. S., Abdullah, A. H., & Dhefer, I. H. (2021, March). Vitamin D deficiency is associated with thyroid diseases. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 1853, No. 1, p. 012036). IOP Publishing. (<https://doi.org/10.1088/1742-6596/1853/1/012036>)
23. Sulejmanovic, M., Begić, A., Mujaric-Bousbia, F., Salkic, S., & Ramas, A. (2020). The relationship between thyroid antibodies and vitamin D level in primary hypothyroidism. *Medical Archives*, 74(5), 359. (<https://doi.org/10.5455/medarh.2020.74.359-362>)
24. Villa, A., Corsello, A., Cintoni, M., Papi, G., Pontecorvi, A., Corsello, S. M., & Paragliola, R. M. (2020). Effect of vitamin D supplementation on TSH levels in euthyroid subjects with autoimmune thyroiditis. *Endocrine*, 70, 85-91 (<https://doi.org/10.1007/s12020-020-02274-9>)
25. Ralli, M., Angeletti, D., Fiore, M., D'Aguzzo, V., Lambiase, A., Artico, M., ... & Greco, A. (2020). Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms,

- diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity reviews*, 19(10), 102649. (<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>).
26. Lebidziński, F., & Lisowska, K. A. (2023). Impact of Vitamin D on Immunopathology of Hashimoto's Thyroiditis: From Theory to Practice. *Nutrients*, 15(14), 3174. (<https://doi.org/10.3390/nu15143174>).
27. Nasrullah, C., Tabbsum, M., Nasreen, M., Ansari, S. S., & Pasha, H. H. (2022). Effect of Vitamin D Supplementation on High Fat Diet Induced Thyroid Dysfunction an RCT on Mouse Model. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*, 16(10), 661-661. (<https://doi.org/10.53350/pjmhs221610661>)
28. Jiang, H., Chen, X., Qian, X., & Shao, S. (2022). Effects of vitamin D treatment on thyroid function and autoimmunity markers in patients with Hashimoto's thyroiditis—A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 47(6), 767-775. (<https://doi.org/10.1111/jcpt.13605>)
29. Jiang, X., Huang, Y., Li, Y., Xia, Y., Liu, L., Lin, F., & Shi, Y. (2023). Therapeutic effect of vitamin D in Hashimoto's thyroiditis: A prospective, randomized and controlled clinical trial in China. *American Journal of Translational Research*, 15(10), 6234. (PMID: 37969187).
30. Rattanamusik, N., Uitrakul, S., & Charoenpiriya, A. (2023). Vitamin D Levels in Patients with Active and Remission Graves' Disease. *Medicines*, 10(7), 41. (<https://doi.org/10.3390/medicines10070041>)
31. Antonelli, A., Ferrari, S. M., Ragusa, F., Elia, G., Paparo, S. R., Ruffilli, I., ... & Fallahi, P. (2020). Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 34(1), 101387. (<https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101387>).
32. Davies, T. F., Andersen, S., Latif, R., Nagayama, Y., Barbesino, G., Brito, M., ... & Kahaly, G. J. (2020). Graves' disease. *Nature reviews Disease primers*, 6(1), 1-23.
33. Pankiv, V. I., Yuzvenko, T. Y., Koval, S. M., Singh, K., Pankiv, I. V., Sehgal, T., & Lytvynova, O. M. (2020). Correlation of vitamin D level with thyroid status and TSH antibody titers in patients with Graves' disease. *International Journal of Endocrinology/Miznarodnij Endokrinologičnij Zurnal*, 16(4). (<https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.4.2020.208482>)
34. Ghanam, M. M., Abouelmagd, M., Mesbah, A., Shaaban, A. N., & Shaaban, N. M. Vitamin D Level in Graves' Disease and Effect of Vitamin D Supplements on Associated Autoimmunity. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* (January 2024), 94, 456-464. (<https://doi.org/10.21608/ejhm.2024.338763>).
35. Ling, Y., Xu, F., Xia, X., Dai, D., Sun, R., & Xie, Z. (2022). Vitamin D receptor regulates proliferation and differentiation of thyroid carcinoma via the E-cadherin- β -catenin complex. *Journal of Molecular Endocrinology*, 68(3), 137-151. (<https://doi.org/10.1530/JME-21-0167>)
36. Ahn, J. H., Choi, H., Kim, S. J., Cho, S. W., Lee, K. E., Park, D. J., & Park, Y. J. (2023). The association between vitamin D supplementation and the long-term prognosis of differentiated thyroid cancer patients: a retrospective observational cohort study with propensity score matching. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1163671. (<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1163671>)

37. Cocolos, A. M., Vladiu, S., Caragheorgheopol, A., Ghemigian, A. M., Ioachim, D., & Poiana, C. (2022). Vitamin D level and its relationship with cancer stage in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, 18(2), 168. doi: (<https://doi.org/10.4183/aeb.2022.168>)
38. Kim, M. J., Kim, D., Koo, J. S., Lee, J. H., & Nam, K. H. (2022). Vitamin D receptor expression and its clinical significance in papillary thyroid cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 21, 15330338221089933. (<https://doi.org/10.1177/15330338221089933>)
39. Palanca, A., Ampudia-Blasco, F. J., & Real, J. T. (2022). The controversial role of vitamin D in thyroid cancer prevention. *Nutrients*, 14(13), 2593. (<https://doi.org/10.3390/nu14132593>).
40. Coperchini, F., Greco, A., Croce, L., Petrosino, E., Grillini, B., Magri, F., ... & Rotondi, M. (2022). Vitamin d reduces thyroid cancer cells migration independently from the modulation of Ccl2 and Cxcl8 chemokines secretion. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 876397. (<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.87637>)
41. Mull, B., Davis, R., Munir, I., Perez, M. C., Simental, A. A., & Khan, S. (2021). Differential expression of Vitamin D binding protein in thyroid cancer health disparities. *Oncotarget*, 12(7), 596. (<https://doi.org/10.18632/oncotarget.2792>)
42. Shao, Y., Hu, X., Wang, Y., Shao, Y., Li, L., Zeng, Q., ... & Sheng, L. (2024). Association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with aggressiveness of papillary thyroid cancer. *Endocrine Connections*, 13(1). (<https://doi.org/10.1530/EC-23-0373>).

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, nikotinik 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 hücrel 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.