



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME BİLİMLERİ ANA BİLİM DALI**

**SİRKADİYEN RİTİMLERİ BOZULMUŞ FARELERDE
PROBİYOTİK TAKVİYESİNİN BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİ
VE DİYABET İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER ÜZERİNE
ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Arzou KIOSE SERİF

Danışman
Doç. Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT

SAMSUN
2023

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME BİLİMLERİ ANA BİLİM DALI**



**SİRKADİYEN RİTİMLERİ BOZULMUŞ FARELERDE
PROBİYOTİK TAKVİYESİNİN BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİ
VE DİYABET İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER ÜZERİNE
ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Arzou KIOSE SERİF

Danışman

Doç. Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.SBF.1904.21.009 proje numarası ile desteklenmiştir.

**SAMSUN
2023**

TEZ KABUL VE ONAYI

Arzou KIOSE SERIF tarafından, **Doç. Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT** danışmanlığında hazırlanan “**SİRKADİYEN RİTİMLERİ BOZULMUŞ FARELERDE PROBİYOTİK TAKVİYESİNİN BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİ VE DİYABET İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI** ” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 20.2.2023 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Nazan AKTAŞ Selçuk Üniversitesi Beslenme Bilimleri Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Doç. Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT Ondokuz Mayıs Üniversitesi Beslenme Bilimleri Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Umut AYKUT Ondokuz Mayıs Üniversitesi Beslenme Bilimleri Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Ahmet TABAK
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Yüksek Lisans tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi?

Evet ☒ (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır ☐

05 /01/ 2023
Arzou KIOSE SERIF

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı: SİRKADİYEN RİTİMLERİ BOZULMUŞ FARELERDE PROBİYOTİK TAKVİYESİNİN BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİ VE DİYABET İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 05/01/2023 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 14

Tek kaynak oranı : % 3 çıkmıştır.

05 /01 / 2023
Doç. Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT

ÖZET

SİRKADİYEN RİTİMLERİ BOZULMUŞ FARELERDE PROBİYOTİK TAKVİYESİNİN BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİ VE DİYABET İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI

Arzou KIOSE SERIF

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Beslenme Bilimleri Ana Bilim Dalı

Yüksek Lisans, Ocak/2023

Danışman: Doç. Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT

Çalışmamızda deneysel olarak aydınlık/karanlık döngüleri değiştirilerek sirkadiyen ritimleri bozulmuş hayvan modellerinde, probiyotik takviyesinin; diyabet ve bağırsak bariyer geçirgenliği belirteçleri üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Her biri 8 Balb/c faresinden oluşan 3 farklı deney hayvanı grubu oluşturulmuştur. Birinci grup kontrol grubu, ikinci çalışma grubu sirkadiyen ritimleri aydınlık/karanlık döngüleri değiştirilerek bozulmuş grup ve üçüncü çalışma grubu sirkadiyen ritimleri aydınlık/karanlık döngüleri değiştirilerek bozulmuş ve çalışmanın 8. haftasından 16. haftasına (çalışmanın sonu) kadar probiyotik takviyesi yapılan gruptur. Üç deney hayvanı grubu da tüm çalışma boyunca standart yem ile beslenmiştir, ağırlık değişimleri haftalık olarak takip edilmiştir. Biyokimyasal analizler için ELISA yöntemi kullanılmıştır.

Çalışmamızın sonucunda sirkadiyen ritimleri bozulmuş gruplar arasında başlangıç ve son tartımlar arasındaki ağırlık değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,05$). Sirkadiyen ritimleri bozulan farelerde insülin ve HOMA-IR değerlerinde kontrol grubuna kıyasla artış QUICKI değerinde ise azalma saptanmıştır ($p<0,05$). Açlık kan glukozu ve zonulin düzeylerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Sirkadiyen ritimleri bozulmuş farelerde probiyotik takviyesinin ağırlık kazanımını, serum zonulin düzeyleri, İnsülin, HOMA-IR ve QUICKI düzeylerine olumlu etki gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Sirkadiyen ritim, Zonulin, Bağırsak geçirgenliği, İnsülin direnci, Probiyotik

ABSTRACT

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF PROBIOTIC SUPPLEMENTATION ON INTESTINAL PERMEABILITY AND DIABETES-ASSOCIATED PARAMETERS IN MICE WITH DISRUPTED CIRCADIAN RHYTHMS

Arzou KIOSE SERIF

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Nutrition Sciences

Master, January/2023

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT

In our study, in animal models whose circadian rhythms were disrupted by changing the light/dark cycles experimentally, probiotic supplementation; It was aimed to investigate the effect on diabetes and intestinal barrier permeability markers.

Three different experimental animal groups, each consisting of 8 Balb/c mice, were formed. The first group was the control group, the second study group was the group whose circadian rhythms were disrupted by changing the light/dark cycles, and the third study group was the group whose circadian rhythms were disrupted by changing the light/dark cycles and were supplemented with probiotics from week 8 to week 16 (end of the study). All three experimental animal groups were fed with standard chow throughout the study, and weight changes were followed weekly. ELISA method was used for biochemical analysis.

As a result of our study, statistically significant differences were observed between the groups with impaired circadian rhythms in weight changes between the initial and final weights ($p<0.05$). In mice with impaired circadian rhythms, insulin and HOMA-IR values were increased compared to the control group, and QUICKI value decreased ($p<0.05$). Changes in fasting blood glucose and zonulin levels were not statistically significant ($p>0.05$).

It was concluded that probiotic supplementation had a positive effect on weight gain, serum zonulin levels, Insulin, HOMA-IR and QUICKI levels in mice with impaired circadian rhythms.

Keywords: Circadian rhythm, Zonulin, Intestinal permeability, Insulin resistance, Probiotic

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanma, araştırma, yürütme ve oluşumundaki süreçte, bilgi birikimiyle çalışmamın bilimsel temeller ışığında ilerlemesini sağlayan, her zaman olumlu yönlendirmeleriyle eğitim ve hayata dair deneyimlerini paylaşarak desteğini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT'e,

Yüksek lisans eğitimime değerli katkılarından dolayı Bölüm Başkanımız Doç. Dr. Pınar SÖKÜLMEZ KAYA ve tüm değerli bölüm hocalarıma,

Çalışmam sırasında yardımı ve desteğini her zaman hissettiren çalışma arkadaşım Büşra TEPEBAŞI'na ve tüm arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca sonsuz özveri ve hoşgörü gösteren, beni bugünlere getiren canım anneme ve babama, her zaman yanımda olan ve beni destekleyen değerlim biricik kardeşime, gösterdiği sabır ve sevgi ile her konuda bana destek olan en güçlü yanımlı sevgili nişanlıma sonsuz teşekkürler.

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.SBF.1904.21.009 proje numarası ile desteklenmiştir.

Arzou KIOSE SERIF

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sirkadiyen Ritim Tanımı	3
2.1.1. Sirkadiyen Ritmin Düzenlenmesi	3
2.1.2. Sirkadiyen Ritmi Etkileyen Faktörler	5
2.1.3. Sirkadiyen Ritim Bozukluğu	7
2.1.4. Sirkadiyen Ritim Bozukluğu ve İlişkili Hastalıklar	8
2.2. Diabetes Mellitus ve Genel Özellikleri	8
2.2.1. Tanımı	9
2.2.2. Tanı Kriterleri	9
2.2.3. Tip 1 Diabetes Mellitus	9
2.2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus	10
2.2.5. Gestasyonel Diyabet	11
2.2.6. Tip2 Diabetes Mellitus ve Komplikasyonları	11
2.2.7. Sirkadiyen Ritim ve Tip2 Diabetes Mellitus İlişkisi	11
2.2.8. Tip2 Diabetes Mellitus ve Mikrobiyota İlişkisi	13
2.3. Bağırsak Mikrobiyotası Genel Özellikleri	14
2.3.1. Tanımı	14
2.3.2. Bağırsak Mikrobiyal Bileşimini Etkileyen Faktörler	15
2.3.3. Bağırsak Geçirgenliği	17
2.3.4. Zonulin	18
2.3.5. Sirkadiyen Ritim ve Mikrobiyota İlişkisi	19
2.3.6. Probiyotikler	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	23
3.2. Çalışma Protokolleri	23
3.3. Probiyotik Takviyesi	25
3.4. Serum Örneklerinde Bağırsak Geçirgenliği ve Diyabet Göstergelerinin Belirlenmesi	25
3.5. İstatistiksel Analizler	26
4. BULGULAR	27
4.1. Ağırlık Değişimlerinin İncelenmesi	27
4.2. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi	28
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
KAYNAKÇA	40
EKLER	52
ÖZGEÇMİŞ	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletler
BA	: Safra asidi
CCD	: Saat Kontrollü Genler
CRD	: Sirkadiyen ritim bozuklukları
DN	: Diyabetik nefropati
DOGMA	: Bağırsak mikrobiyotası disbiyozu
ELİSA	: Enzyme-linked immunosorbant assay
Elovl6	: Uzun zincirli yağ asidi uzaması 6
GABA	: Gama-aminobütirik asit
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
Gİ	: Gastrointestinal
GM	: Bağırsak mikrobiyotası
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HFD	: Yüksek yağlı diyet
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance
ICSD	: Uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırması
IR	: İnsülin direnci
ipRGC	: Işığa duyarlı retina ganglion hücreleri
LPS	: Lipopolisakarit
mRNA	: Haberci ribonükleik asit
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PEPCK	: Fosfoenolpiruvat Karboksikinaz
PPAR α	: Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör alfa
PPAR γ	: Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama
SAR	: Sirkadiyen Ritim Bozuklukları
SCF	: Kısa zincirli yağ asiti
SCN	: Suprakıyazmatik nükleus
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SREBP	: Sterol yanıt element bağlayıcı proteini
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip2 Diabetes Mellitus
TRF	: Zaman kısıtlı besleme

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Merkezi sirkadiyen ritim, periferik saatler ve dışsal uyarıcı faktörler arasındaki ilişki	5
Şekil 2.2. Sirkadiyen ritim, bağırsak mikrobiyotası ve metabolizma arasındaki ilişki	21
Şekil 3.1. Aydınlik Karanlık Döngüsü Değiştirme Protokolü	24
Şekil 4.1. Çalışma süresi boyunca farelerin ağırlık değişimleri	28
Şekil 4.2. Sirkadiyen ritim bozulması, sirkadiyen ritim bozulması + probiyotik takviyesinin; glukoz düzeyi, insülin düzeyi, QUICKI ve HOMA-IR, değerlerinin kontrol grubu ve kendi aralarında ile karşılaştırılması	30
Şekil 4.3. Sirkadiyen ritim bozulması, sirkadiyen ritim bozulması + probiyotik takviyesinin zonulin değerlerinin kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	31

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. VSL/3 Probiyotik içeriği.....	25
Tablo 4.1. Çalışma gruplarına ait ağırlık değışimleri ortalama değeri 27	27
Tablo 4.2. Çalışma gruplarına ait ortalama AKG, İnsülin, QUICKI ve HOMA-IR seviyeleri	29
Tablo 4.3. Çalışma gruplarına ait ortalama zonulin seviyeleri	31



1. GİRİŞ

Memeli canlıların metabolizması, Dünya'nın 24 saatlik aydınlık-karanlık döngüsüyle senkronize olan sirkadiyen ritimlere uyum sağlar. Bu ritimler; Beyinde, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinin (SCN) merkezi saati tarafından kontrol edilir. Böylece karaciğer, kaslar, yağ dokusu ve pankreas gibi periferik organların saatlerini senkronize eder ve dokularda çalışan biyolojik saatler glukoz homeostazını düzenlemede önemli rol oynamaktadır (Kalsbeek vd., 2014). Periferik organlar, SCN'den bilgi aldıktan sonra, aydınlık-karanlık ortama uyum sağlamak için glukoz emilimi, insülin sekresyonu ve insülinin duyarlılığındaki günlük dalgalanmaları düzenler (La Fleur vd., 2001).

Sirkadiyen ritim bozuklukları günümüz şartlarında oldukça yaygındır (Khalyfa vd., 2017). Vardiyalı çalışma sistemleri, uzun uçuşlardan kaynaklanan jet gecikmesi uzun süre yapay ışığa maruz kalma gibi faktörler bunun başlıca nedenleridir (Parkar vd., 2019). Sirkadiyen ritmin bozulması birçok sağlık sorununun görülme sıklığını önemli ölçüde arttırmaktadır (Potter vd., 2016). Sirkadiyen ritim bozuklukları, besinlerin alım zamanını ve miktarını değiştirebilir ve bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun disbiyozuna (bağırsak bariyerinin ve mikrobiyotanın bozulması) yol açabilen metabolik disbiyoz ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Mortaş vd., 2020). Bu artan bağırsak geçirgenliği için tetikleyicidir. Ayrıca insülin duyarlılığını azaltarak kilo alımına ve diyabete katkıda bulunabilir (Kawabe vd., 2014; Khalyfa vd., 2017).

Bağırsak mikrobiyotası ve sirkadiyen saat konak metabolizmasını düzenlemek için birbirleriyle karşılıklı etkileşim halindedir (Cui vd., 2016; Kuang vd., 2019). Bağırsak mikrobiyotasının ve metabolitlerinin modülasyonu yoluyla T2DM (Tip 2 Diabetes Mellitus) gelişiminde sirkadiyen saatin düzenlenmesinin önemli bir etkiye sahip olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Ding ve Xiao, 2020).

Probiyotikler vücuda yeteri miktarda alındığında bağırsak florasını dengeleyen, konakçının sağlığına olumlu etkiler sağlayan ve bağışıklık fonksiyonlarını düzenlediği gösterilen canlı mikroorganizmalardır (FAO, 2002). Probiyotik takviyesinin bağırsak ortamının mikrobiyom bileşimini, bağırsak bariyer geçirgenliği ve diyabet belirteçlerini etkilediği görülmüştür (Gomes vd., 2014; Salgaço vd., 2019). Bu sebeple çalışmamızda probiyotik kullanımı belirlenmiştir. İnsanların değişen çalışma koşulları, yaşam şartları ve bunların hepsinin sirkadiyen ritme olan etkisi nedeniyle

bozulmuş sirkadiyen ritmin tüm yaşamsal metabolik faaliyetlere ve yaşam kalitesine etki etmesi sebebiyle probiyotik uygulamasının etkili bir yöntem olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan literatür taramasında; Bağırsak mikrobiyotası ve sirkadiyen saat arasındaki çift yönlü ilişkinin, T2DM'nin oluşumu ve gelişimi ile bağlantılı sirkadiyen bozulmaların etkilerini iyileştirmek için probiyotikler ve hedeflenen prebiyotikler gibi bağırsak mikrobiyotasına yönelik tedavilerin araştırılmasına ihtiyaç duyulduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Ding ve Xiao, 2020). Ancak sirkadiyen ritim ile bağırsak geçirgenliği, diyabet belirteçleri ve probiyotik takviyesi arasındaki ortak ilişkinin değerlendirildiği kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamız aydınlık/karanlık döngüleri değiştirilerek sirkadiyen ritimleri bozulmuş hayvan modellerinde, probiyotik takviyesinin; diyabet ve bağırsak bariyer geçirgenliği belirteçleri üzerindeki etkisinin araştırılması, probiyotiklerin sirkadiyen ritmin düzenlenmesini hedefleyen yeni bir terapötik seçenek olma potansiyelini değerlendirmek amacıyla tasarlanıp yürütülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sirkadiyen Ritim Tanımı

Biyolojik saatler olarak da adlandırılan sirkadiyen ritimler yaklaşık 24 saatlik bir döngü uzunluğuna sahip olan davranışsal, fizyolojik ve moleküler süreçlerdeki değişiklikleri ifade etmektedir (Hastings vd., 2003; Özbayer vd., 2011; Gumz, 2016). Sirkadiyen terimi “circa” ve “diem” olan iki Latince kelimeden türetilmiştir, “yaklaşık olarak bir gün” anlamına gelmektedir. (Bass ve Takahashi, 2010). Ökaryotik yaşamın temel bir parçası olan sirkadiyen ritimler, dünyanın kendi ekseninde etrafında dönmesi ile yaklaşık 24 saatlik bir süre içinde meydana gelen aydınlık ve karanlık döngülerle sonuçlanır. Sirkadiyen ritimler, dış ipuçlarıyla (örn. ışık, sıcaklık, yiyecek) senkronize olan ve hayatta kalmak için gerekli olan davranışları kontrol eden içsel biyolojik sinyallerdir (Hastings vd., 2003).

Tüm canlıların (örneğin, memeliler, bitkiler, mantarlar ve bakteriler) hücrelerinde var olan sirkadiyen ritimleri, hücre içi düzeyde bulunabilir ve metabolizmanın tüm yönlerini etkileme yeteneğine sahiptir (Hastings vd., 2003; Dunlap ve Loros, 2016).

2.1.1. Sirkadiyen Ritmin Düzenlenmesi

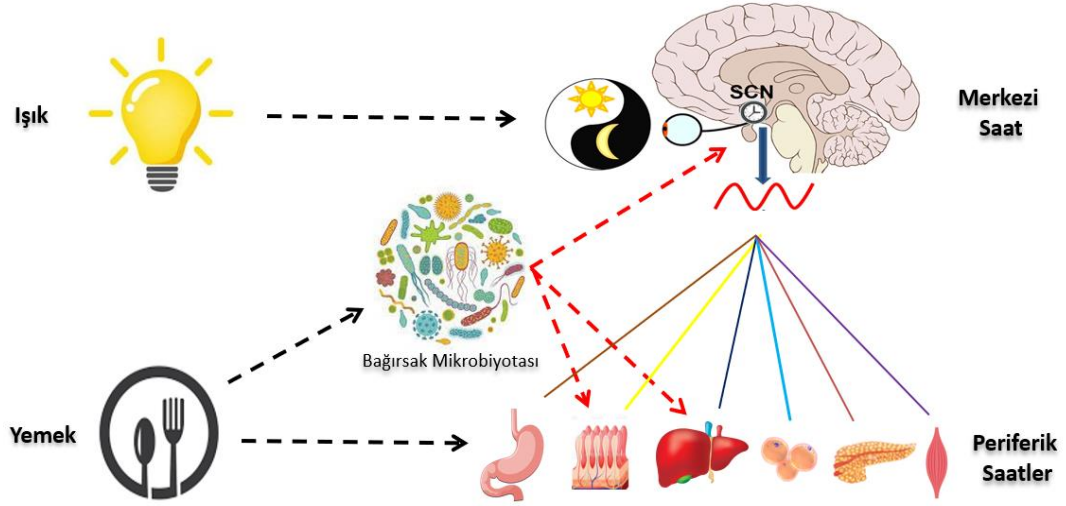
Memeli sirkadiyen ritimleri, vücudun diğer bölgelerindeki periferik saatleri senkronize eden hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde bulunan endojen bir merkezi saat (dahili biyolojik saat) tarafından düzenlenir. Aydınlık/karanlık döngüsü, SCN’de merkezi sirkadiyen saati düzenleyen en güçlü zeitgeber’dir (dışsal uyarıcı faktör). Periferik saatler ayrıca beslenme, egzersiz gibi davranışsal faktörler tarafından da etkilenir (Bass ve Takahashi, 2010; Dunlap ve Loros, 2016; Parkar vd., 2019).

Sabah güneş doğduğunda bu sinyal göz aracılığıyla alınır. Retinanın iç katmanları, ışığa duyarlı retina ganglion hücreleri (ipRGC) olan gangliyon hücrelerini içerir (Provencio vd., 2000; Berson vd., 2002). Uzun süreli ışık sinyali alımının etkisi altında suprakiazmatik çekirdekteki (SCN) ventromedial nöron grubuna ulaşan bir aksiyon potansiyeli sinyali üretir (Abrahamson vd., 2001). Burada, saat kontrollü genler (CCG)'in ifadesi etkinleştirilir ve dış çevre ile genel organizma senkronizasyonu sağlanmış olur. Efferent sinir lifleri daha sonra ana saatten gelen girdileri beyindeki ve diğer organlardaki farklı merkezlere yansıtır (Dibner vd., 2010).

Ana saat 24 saatlik aydınlık-karanlık döngüsünü (günlük döngü) takip eder ve serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin salınımını koordine eder. Serotonin ve norepinefrin, uyanıklık sırasında daha yüksek seviyelerde bulunurken, melatonin türler arasında günlük veya gece uyku döngülerinden bağımsız olarak gece boyunca zirve yapar. SCN ayrıca periferik organlarda (karaciğer, böbrek ve kalp) ve bağışıklık hücrelerinde bulunan saat genlerini uyumlu hale getirir (Oyama vd., 2014). Clock, Per1, Per2, Bmal1, Cry1 ve Cry2 gibi saat genleri, kendi kendini sürdürebilen transkripsiyonel/translasyonel geri besleme döngüleri aracılığıyla moleküler düzeyde sirkadiyen süreçleri düzenleyen proteinler üretmek için haberci ribonükleik asitleri (mRNA'lar) ifade eder (Dunlap, 1999).

Periferik sirkadiyen saatler, sirkadiyen saat genlerinin ifadesini yönlendirmek için çevresel ve dahili sinyalleri toplayan bir vücut organlar sistemidir. Hemen hemen her hücrenin çekirdeğinde bulunur (örneğin, enterosit, hepatosit, miyosit, adiposit) ve ana saatin sirkadiyen ritimlerine bağımlı ve onlardan bağımsız olarak sirkadiyen ritimler ve salınımlar gösterir.

Merkezi saat ağırlıklı olarak çevresel aydınlık/karanlık döngüsüne yanıt verirken, periferik saatler dolaylı olarak merkezi saati düzenleyen diğer zeitgeberlere örneğin otonom sinir sistemi, vücut ısısı, hormon metabolitleri ve diyet, zamanlama, besin alımının içeriği yani beslenme/açlık döngülerine yanıt verir (Albrecht, 2012; Mattson vd., 2014). SCN genelde tüm sistemin senkronizasyonunu sağlamasına rağmen besin alımı periferik saat periyodikliğini ana saatten ayırabilmektedir. Bu durumlarda, daha fazla bağışıklık sistemi aktivasyonu ve metabolik işlev bozukluğu meydana gelebilmektedir (Damiola vd., 2000; Albrecht, 2012). Örneğin, pankreatik β hücre saati, insülin sentezi ve salgılanması ile düzenlenir (Perelis vd., 2015). Adiposit saati, yemeğin zamanlaması ve yemeğin içeriği tarafından düzenlenir (Paschos vd., 2012). Merkezi saat tüm periferik saatleri kontrol etse de merkezi saatten gelen sinyallerin engellenmesi periferik saatlerde sirkadiyen ritimleri tamamen ortadan kaldırmaz, ancak bu periferik ritimlerin harici ipuçlarıyla senkronizasyonunun bozulmasına neden olur (Guo vd., 2006). Merkezi sirkadiyen ritim, periferik organlarda bulunan sirkadiyen ritimler ve dışsal uyarıcı faktörler arasındaki ilişki şekil 2.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Merkezi sirkadiyen ritim, periferik saatler ve dışsal uyarıcı faktörler arasındaki ilişki

Işık bilgisi, retinohipotalamik yol aracılığıyla retinadan suprakiazmatik çekirdeğe (SCN) iletilir. Suprakiazmatik çekirdek, mide, bağırsak epitel hücreleri, karaciğer, yağ hücreleri, pankreas ve kas dokusundaki periferik saatleri uyarmaktadır. Bu organ veya dokularda bulunan periferik saatler için bir başka uyarıcı da beslenmedir. Diyetle eşlik eden sinyallerin bir kısmının mikrobiyal metabolitler aracılığıyla periferik saatlere iletildiği ve beslenmenin bağırsak mikrobiyotasını da etkilediği kabul edilmektedir ve farklı mekanizmalar aracılığıyla üst kiazmatik çekirdeği etkileyebilmektedir (Matenchuk ve diğerleri, 2020).

2.1.2. Sirkadiyen Ritmi Etkileyen Faktörler

2.1.2.1. Işık

Dış ortamdan göze gelen ışınlar gözden SCN'ye inputlar göndererek sirkadiyen ritmi bozmaktadır. Günümüz şartlarında vardiyalı çalışma saatleri ve artmış ekran süreleri gece artmış yapay ışığa maruz kalmaya neden olarak, sirkadiyen ritmin bozulmasına sebep olduğu bildirilmektedir (Burgess ve Molina, 2014).

2.1.2.2. Melatonin

SCN'un majör etki ettiği organlardan biri de pineal glanddır. Pineal glandın primer işlevlerinden birisi karanlık etkisiyle triptofandan melatonin sentezlemektir ve bu işlev memeli canlıların tamamında ritmik olarak gerçekleşmektedir. Melatonin salınımı, havanın kararmasıyla beraber artmaya başlar (21:00-22:00'de) ve gece en yüksek düzeylere gelir (02:00-03:00'da). Havanın aydınlanmaya başlamasından önce melatonin seviyeleri keskin bir düşüş gösterir ve 07:00-09:00'da son bulur. Melatonin salınımı, SCN tarafından etkilendiğinden output olarak işlev görür. Ayrıca

organizmaya zaman bildirilmesi açısından input olarak da görev yapar (Satyanarayanan vd., 2018).

2.1.2.3. Uyku

Geç saatte uyuma eğiliminde olan kişiler, normal uyku düzenine sahip bireylere göre sağlık problemleri gelişmesi açısından daha büyük risk altındadırlar. Çünkü geç saatte uyuma eğiliminde olan insanların yemek yeme davranışı dinlenme dönemine daha yakın olma eğilimindedir. Bu eğilimleri nedeniyle bu bireylerin merkezi saat ritimleri ile bağırsak ritimleri birbirinden ayrılmaktadır (Emens vd., 2009).

2.1.2.4. Jet-Lag

Jet lag; uyku bozuklukları, iştahta değişiklik, genel yorgunluk, düşük performans, mide-bağırsak işlevinde değişiklikler ve genel bir rahatsızlık veya huzursuzluk hissi ve ruh hali bozukluğu ile karakterize edilen, birkaç zaman diliminde uzun mesafeli uçuşlarla ilişkili bir sendromdur. Kalkış yerinin varış yerindeki aydınlık/karanlık döngüsü arasındaki uyumsuzluk olduğunda bu durum bireyler açısından çeşitli sorunlara yol açabilmektedir (Pavlova, 2017).

2.1.2.5. Öğün Zamanı

Sirkadiyen saat ve metabolizma arasındaki sıkı etkileşim nedeniyle, besin alımının zamanlaması konakçı vücut ağırlığını ve metabolik durumu modüle etmek için önemli bir parametredir. Periferik organlarında bulunan saatler, sirkadiyen ritmi düzenlemede önemli bir rol oynamaktadır. Dinlenme zamanı gibi yanlış veya alışılmadık saatlerde yemek yemek (örn. gece yemek yeme), merkezi sirkadiyen saat ile bağırsak ve karaciğer gibi organların periferik sirkadiyen ritimlerinin senkronizasyonunu birbirinden ayırarak olumsuz yönde etkiler (Leone vd., 2015).

Bunun sonucunda T2DM, kardiyovasküler hastalıklar ve obezite gelişme riskini artırır. Sabah yemek tüketiminin, öğleden sonra yemek tüketimine kıyasla daha düşük postprandial glukoz konsantrasyonları ve insülin, C-peptid ve glukagon benzeri peptid 1 (GLP1) ve gastrik inhibitör polipeptit (GIP) salgılarında değişiklik ile sonuçlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Zarrinpar vd., 2014; Schuppeli vd., 2021).

2.1.2.6. Diyet Kompozisyonu

Sirkadiyen ritmi etkileyen önemli çevresel faktörlerden biri diyetdir özellikle yüksek yağlı diyet. Yapılan çalışmalarda yüksek yağlı bir diyetin bağırsak

mikrobiyotasının kronobiyojisini bozduğu, bunun da mikrobiyota türevi metabolitleri değıştirdiği, sonuçta konakçı metabolizmasını etkilediği ve diyetle bağlı obeziteye yol ağtığı sonucuna varılmıştır (Leone vd., 2015). Araştırmalar, yüksek yağlı diyetin sindirim sisteminde periferik sirkadiyen ritmi bozduğunu, alkol tüketiminin ise merkezi sirkadiyen ritmi bozduğunu göstermiştir (Forsyth vd., 2015; Asher ve Sassone, 2015).

Birçok metabolik yol, farklı hücrelerde sıkı sirkadiyen ritim salınımları sergiler ve glikoz, amino asit ve yağ asidi metabolizmasında yer alan hız sınırlayıcı enzimatik adımların çoğunu düzenler.

Glikoz metabolizması belirli saat transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir. Bmal1, glukoneogenez sürecindeki hız sınırlayıcı enzim olan fosfoenolpiruvat karboksikinaz'ı (PEPCK) doğrudan regüle eder (Rudic vd., 2004). Glikoliz daha sonra glikoz-6-fosfatı aktive eden peroksisom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama (PPAR γ) aktivasyonu yoluyla Per2 kontrolü altındadır (Schmutz vd., 2010).

Lipid metabolizması da ritmik olarak düzenlenir. Bmal1, yağ asidi sentezi için uzun zincirli yağ asidi uzaması 6'yı (Elovl6) doğrudan uyarır (Paschos vd., 2012). Rev-erba, lipid metabolizmasını doğrudan veya dolaylı olarak, sterol yanıt element bağlayıcı proteini (SREBP) endoplazmik retikulumla bağlayan ve daha sonra lipid metabolizmasındaki rollerini kontrol eden INSIG2 gibi diğer faktörler aracılığıyla dolaylı olarak düzenleyebilir. Rev-erba ayrıca lipid metabolizmasını kontrol eden genlerin histon asetilasyonunu ve ekspresyonunu da düzenleyebilir (Le Martelot vd., 2009). Per2, PPAR α aracılığıyla lipogenezi düzenler (Grimaldi vd., 2010).

Protein sentezi de sirkadiyen ritim kontrolü altındadır. Bmal1, ribozomal S6 protein kinaz 1 tarafından ritmik fosforilasyon yoluyla protein sentezini doğrudan düzenler (Lipton vd., 2015).

2.1.3. Sirkadiyen Ritim Bozukluğu

Sirkadiyen sistemin verimli bir şekilde çalışması, içsel (merkezi veya periferik) saatlerin çevresel uyarılarla senkronizasyonunu içermektedir. Bu iç ve dış süreçlerin koordine edilmemesi sirkadiyen ritim bozukluklarına yol açar. Sirkadiyen düzensizlik, içsel saatin dış çevre/davranış döngüsü ile uygun şekilde hizalanmaması durumudur (Morris vd., 2015). Sirkadiyen ritim bozuklukları (CRD), sirkadiyen saatlerin ve uyku-uyanıklık döngüsünün yanlış hizalanması ile karakterize edilen

ve çeşitli organ sistemlerinde (örneğin, beslenme ve sıcaklık adaptasyonu) değişmiş homeostaz ile sonuçlanan bir grup bozukluğu içerir (Green vd., 2008).

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırması (ICSD), CRD'yi aşağıdaki kategorilerde sınıflandırır: Gecikmiş ve gelişmiş uyku fazı sendromu, düzensiz uyku-uyanıklık tipi, eğitimsiz tip (önceden 24 saat olmayan uyku-uyanıklık sendromu); Jet lag bozukluğu ve vardiyalı çalışma bozukluğu (Sateia, 2014).

Tüm bu durumlara ek olarak toplam uyku süresinde azalma ve uyku gecikmesinde artışa bağlı olarak bozulmuş uyku miktarı veya artan uyarılmalara bağlı olarak parçalanmış uyku nedeniyle uyku kalitesinde azalma ile sonuçlanan psiko-sosyal uyumsuzluklara ve fonksiyonel bozukluklara yol açan gündüz aşırı uykululuk ve yorgunluk ile ilişkilidir. Örneğin, gecikmiş uyku fazı sendromu, özellikle ekran tabanlı teknolojiler çağında gençler arasında oldukça yaygındır ve artan devamsızlık, okulda odaklanma ve konsantre olma güçlüğü ile birlikte ruh hali ve davranış sorunlarına neden olur (Owens vd., 2010; Vorona vd., 2011).

Dünya çapındaki endüstri ve pazar eğilimlerini yansıtan ve sirkadiyen ritim bozukluğuna neden olan bir başka örnek, vardiyalı çalışma düzensizliğidir. Uzun Çalışma Saatleri Ekibi tarafından yayınlanan rapora göre 15 milyon Amerikalının akşam vardiyasında, gece vardiyasında veya dönüşümlü vardiyalarda tam zamanlı çalıştığını ve bu tür çalışma programlarının artan performans hataları ve işle ilgili yaralanmalarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Caruso vd., 2006).

2.1.4. Sirkadiyen Ritim Bozukluğu ve İlişkili Hastalıklar

Sirkadiyen ritim ve bazı hastalıklar arasındaki ilişki, ritmik bedensel işlevin sağlığın bir özelliği olduğu ve sirkadiyen bozulmanın sağlığa zararlı olduğu fikrine yol açmıştır. Çalışmalar sirkadiyen bozulmanın diyabet, obezite, kanser, psikiyatrik bozukluklar nörodejeneratif hastalıklar gibi metabolik hastalıklara ve kardiyovasküler hastalıkla ilişkili risk artışı gibi olumsuz kardiyovasküler sonuçlara yol açabileceğini göstermiştir (Serin ve Acar, 2019; Kim vd., 2022).

2.2. Diabetes Mellitus ve Genel Özellikleri

Son yıllarda, toplumların sanayileşmesi ve gelişmesiyle birlikte yaşam tarzı değişikliklerinin bir sonucu olarak T2DM prevalansı istikrarlı bir şekilde artmıştır (Qian ve Scheer, 2016; Zheng vd., 2018). T2DM, diyabetin en yaygın türüdür genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin toplu bir sonucu olarak görülmekle birlikte dünya

apında büyük bir ekonomik ve sosyal yüke neden olmaktadır (Zheng vd., 2018).

2.2.1. Tanımı

Diyabet, bozulmuş insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisine bağlı hiperglisemi ile karakterize olan bir metabolik hastalıktır. Diyabette kronik hiperglisemi, başta gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları olmak üzere çeşitli organlarda uzun süreli hasar, işlev bozukluğu ve yetmezliğiyle ilişkilidir (Roden, 2016). Nüfusun yaşlanması ve insanların yaşam alışkanlıklarının değişmesi ile diyabet, yüksek morbidite, sakatlık ve mortalite nedeniyle dünya çapında giderek kritik bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Li vd., 2020). Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) ve T2DM, gebelik diyabeti ayrıca farklı özel diyabet türleri olmak üzere iki tip diyabet vardır. Etiyoloji ve klinik belirtilere göre ayırt edilirler.  ns lin direnci (IR) ve nispi insülin eksikliği ile karakterize edilen T2DM, diyabetin en sık görülen tipidir ve tüm tiplerin en az %90'ını oluşturur (Xu vd., 2022).

2.2.2. Tanı Kriterleri

Diyabetin tanısı açlık plazma glukozu, oral glukoz tolerans testi (OGTT) veya hemoglobin A1c (HbA1c) temel alınarak konulmaktadır. Hiperglisemi sürekli gelişir ve açlık ve tokluk glisemi bozuklukları farklı zaman dilimlerine sahiptir. Bu nedenle, belirlenmiş kesme değerleri diyabetli hastaların tanımlanmasında tam bir uyum içinde değildir ve tüm testler değişkenliğe tabidir, böylece bir test tekrarı veya bir test sonucunun başka bir testle doğrulanması klasik klinik semptomlar olmadıkça her zaman gereklidir (Harreiter ve Roden, 2019).

2.2.3. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği ile birlikte, pankreatik  -hücrelerinin immünolojik aracılı yıkımı ile karakterize bir insülin sekresyonu bozukluğudur. T1DM ile ilişkili ve ayrı bir alt tip olmayan, erişkin başlangıçlı ve daha yavaş insülin sekresyonu kaybı ile karakterize otoimmün ilişkili Diabetes Mellitus anlamına gelir. Diyabetle ilişkili (ayrıca: adacık hücresi) otoantikorların varlığı, T1DM gelişimi için güçlü bir belirleyicidir. Tespit yaşı, titre seviyesi ve otoantikorların sayısı ve özgüllüğü, T1DM'nin ilerlemesi ile ilişkili görünmektedir (American Diabetes Association, 2019).

2.2.4. Tip 2 Diabetes Mellitus

İnsülin sekresyonunda ve insülin direncinde ilerleyici bozukluğun bir sonucu olarak ortaya çıkan T2DM (Kharroubi ve Darwish, 2015). İnsülin sekresyonunun kaybı, otoimmünite dışında bir mekanizma ile meydana gelir ve sürecin β hücrelerinin tamamen kaybıyla sonuçlanması olası değildir. Böyle önemli bir mekanizma, metabolik (yüksek lipid ve glikoz seviyeleri) ve sinirsel (stres) dengesizlik nedeniyle β hücrelerinin apoptozudur. Her iki sapmanın da varlığı klinik belirti için bir ön koşuldur. Genetik yatkınlık, obezite, stres, düşük fiziksel aktivite ve sigara gibi bir dizi dış tanımlanmış faktör hastalığa katkıda bulunur. T2DM, çoklu genetik ve çevresel faktörlerin dahil olduğu karmaşık bir kalıtım ile çok faktörlü bir hastalıktır (Ingelsson ve McCarthy, 2018). Kalıtsal genetik faktörler hastalığa yatkınlık oluşturabileceği gibi, hastalığa karşı koruyucu da olabilir.

T2DM riski yüksektir ve popülasyona bağlıdır. Bu riskin çoğu popülasyonda %1-5 aralığında olduğu bildirilmektedir (Ingelsson ve McCarthy, 2018). Obeziteye ek olarak, metabolik sendromun diğer bileşenleri sıklıkla hastalığın fenotipine müdahale eder. Yaş, cinsiyet, etnik köken, fiziksel uygunluk, diyet, sigara, obezite, yağ dağılımı, hamilelik, stres ve son olarak uyku bozuklukları gibi insülin duyarlılığını ve salgılanmasını etkileyen çok sayıda iç ve dış çevresel faktörün varlığı, predispozan (zemin hazırlayan) genlerin tanımlanmasını güçleştirmektedir (Patel vd., 2010; Hivert vd., 2011).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından “21. yüzyılın felaketi” olarak kabul edilen diyabet, çok büyük bir ekonomik ve sosyal yüke neden olmuştur. Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından 2019 yılında yayınlanan son verilere göre dünya çapında yaklaşık 463 milyon diyabet hastası bulunmaktadır. T2DM, dünya genelinde diyabetin en yaygın türüdür genetik yapının ve çevrenin ortak bir sonucu olarak görülmektedir. Son yıllarda, T2DM prevalansı, toplumların sanayileşmesine ve gelişmesine paralel olarak yaşam tarzındaki değişiklikler sebebiyle sürekli olarak artmaktadır (Lovic vd., 2020). Bu sebeple, T2DM'nin patogenezi ve bununla ilişkili bozukluklara karşı mücadelede daha etkili yaklaşımların daha fazla araştırılması gerekmektedir.

2.2.5. Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ilk olarak gebelik sırasında teşhis edilen glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. GDM, olumsuz gebelik sonuçları ve uzun süreli yavru ve anne komplikasyonları ile ilişkilidir. GDM taraması ve teşhisi için iki aşamalı bir yaklaşım (1 saatlik 50 g glukoz provokasyon testi ve ardından 3 saatlik 100 g oral glukoz tolerans testi) yaygın olarak kullanılmaktadır. Gebeliğin 20. haftasından önce ortaya çıkarsa, Diabetes Mellitus'un gebe kalmadan önce ortaya çıkmış olma olasılığı yüksektir (Harreiter ve Roden, 2019; Kunysz vd., 2021).

GDM genellikle doğumdan sonra düzelir, ancak ne yazık ki annede T2DM ve kardiyovasküler hastalık, artmış adipozite ve hatta obezite, bozulmuş glukoz metabolizması, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi uzun süreli metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilir (Kunysz vd., 2021).

2.2.6. Tip2 Diabetes Mellitus ve Komplikasyonları

Kronik diyabetik komplikasyonlar makrovasküler (ateroskleroz) ve mikrovasküler (diyabetik nefropati, diyabetik retinopati ve diyabetik nöropati) olarak ikiye ayrılır. T2DM'nin en sık görülen komplikasyonu diyabetik nefropatidir (DN). Aynı zamanda Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da kronik böbrek yetmezliğinin başlıca nedenidir ve tip 1 ve tip 2 diyabete sahip olan bireylerde önemli morbidite ve erken ölüm sebebidir.

T2DM'li bireylerde 25 yıllık diyabetten sonra DN prevalansı %25 ila %40 arasında değişmektedir. Bu değişkenlik, T2DM'nin uzun süre teşhis edilmeden kalabilmesinden kaynaklanmaktadır. DN'nin gelişimi için temel ön koşul, altta yatan hastalığın uzun vadeli yetersiz telafisidir. DN'ye genetik yatkınlığın oranı, bir dizi epidemiyolojik çalışmadan açıkça görülmektedir (Divers ve Freedman, 2010; American Diabetes Association, 2019).

2.2.7. Sirkadiyen Ritim ve Tip2 Diabetes Mellitus İlişkisi

Son yıllarda yapılan klinik denemeler ve deneysel çalışmalar sirkadiyen bozulmaların T2DM gelişimi için artan risk ile birlikte, iç içe geçmiş rolünü açıklayan sağlam kanıtlar sağlamıştır (Kuehn, 2017; Vetter vd., 2018). Hızlı yaşam tarzı, uzun çalışma saatleri ve akşamları çalışma saatleri, düzensiz beslenme alışkanlıkları veya akşamları aşırı yeme, uyku yoksunluğu, doğal gün ışığına yetersiz maruz kalma ve aksine sık sık yapay ışığa maruz kalma, sirkadiyen ritim ve sirkadiyen düzensizliğinin

olası nedenleridir. Merkezi sinir sistemi ve çevre arasındaki saat senkronizasyonunun bozulmasının semptomları obezite, hiperglisemi, hipertansiyon ve yüksek trigliseritlerdir (Alberti vd., 2005). Ayrıca diyabet, psikolojik, nörolojik, solunum ve gastrointestinal/abdominal rahatsızlıklar dahil olmak üzere hastalıklar, sabah kronotipi ile bağlantılıdır (Knutson & Schantz 2018).

Sağlıksız beslenme, daha düşük fiziksel aktivite seviyeleri, daha uzun hareketsiz zaman ve zayıf uyku alışkanlıkları da gece kronotipi ile bağlantılıdır (Makarem vd., 2020). Ek olarak, otoimmün hastalıkların görülme sıklığının daha yüksek olması ile nedensel bir ilişki olabilir. ABD'de yayınlanan bir araştırma özetine göre, ortalama daha kısa uyku süresi ile aynı süre içinde artan obezite ve diyabet insidansı arasında bir ilişki vardır (Knutson vd., 2007). Diğer araştırmalar, düşük uyku kalitesinin muhtemelen tipik belirti ve semptomlarla T2DM gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Suwazono vd., 2008).

Benzer şekilde, sirkadiyen saat besin alımının zamanlaması ile senkronize edilir (Lewis vd., 2020). Yemek zamanlamasının kalıtsal olduğuna dair bir kanıt bulunmaktadır. Genetik bileşen, kahvaltının zamanlaması üzerinde daha büyük bir etkiye sahiptir. Tersine, öğle veya akşam yemeğinin zamanlamasından daha çok çevre sorumludur (Lopez vd., 2019).

Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde doğal olarak yer alan bir diğer faktör de melatonindir. Melatonin, glikoz seviyelerini düzenlemede önemli bir hormondur. Melatoninin iki reseptörü vardır: MTNR1a ve MTNR1b (Li vd., 2022). MTNR1b, SCN'de eksprese edilir. Ancak Langerhans adacıkları ve pankreatik β -hücreleri ek ekspresyon bölgeleri olarak tanımlanmıştır (Bouatia vd., 2009). Melatonin glukoz tarafından uyarılan insülin sekresyonunu bloke eder. Melatonin sentezi tetiklendiğinde ve vücutta seviyesi yükseldiğinde, alındıktan sonraki doğal glikoz işlemesi bozulur (Peschke vd., 1997). Ayrıca SIRT1, yağ ve şeker metabolizmasını dolaylı olarak etkiler çünkü adiposit farklılaşması, glukoneogenez ve insülin sekresyonunun düzenlenmesi ile ilişkilidir (Moynihan vd., 2005; Frescas vd., 2005). Ayrıca, peroksizomal aktive edilmiş reseptöre (PPAR γ) bağlanması nedeniyle düşük gıda alımı (uyku) dönemlerinde yağ yakımını destekler (Picard vd., 2004). SAAT ve BMAL1, vücudun metabolik sendrom semptomlarına karşı korunmasında rol oynar. CLOCK gen mutasyonu, hiperfaji, hiperlipidemi, hiperinsülinemik hiperglisemi ve uyku bozukluklarının gelişmesine yol açar. Adipositlere (3T3-L1)

benzer bir fenotipe sahip fibroblast hücre hattı 1'de BMAL1'in ekspresyonu sırasında, bir lipogenez indüksiyonu vardır ve tersine, aynı hücre hattında BMAL1'in inhibisyonu adipogeneze yol açar (Zhang vd., 2022).

2.2.8. Tip2 Diabetes Mellitus ve Mikrobiyota İlişkisi

Fizyolojinin düzenlenmesinde mikrobiyotanın katkısı çok geniş ve karmaşıktır (Tremaroli ve Bäckhed, 2012). Mikrobiyotanın büyük bir kısmı, aynı zamanda güçlü sirkadiyen saate sahip bir bölge olan gastrointestinal sistemde yer almaktadır (Bellet vd., 2013). Bağırsaktaki saatin, günlük besin sindirim döngüsüne katıldığı gösterilmiştir (Tahara ve Shibata, 2013; Hussain, 2014). Bağırsak mikrobiyal popülasyonu, besinlerden elde edilen enerjiyi düzenlediği ve konak ve diyet kaynaklı ürünlerin seviyelerini modüle ettiği için, bağırsak mikrobiyotasının metabolik yollar ile nasıl etkileşime girdiği sorusu kritiktir (Sharon vd., 2014).

Çok sayıda çalışma, ışık, uyku, beslenme davranışı ve stresin düzenleyici etkilerini içeren sirkadiyen bozulmaların diyabetin başlangıcında önemli roller oynadığını doğrulamıştır (Morris vd., 2015; Alnaji vd., 2016). Orta çağda, ünlü bir filozof ve doktor olan Rambam, sağlıklı beslenme için şu yönergeleri önermiştir: "Sabahları bir kral, öğlenleri bir prens ve akşamları bir çiftçi gibi yiye"; bu yönergeler insanlara beslenme davranışının önemini hatırlatmaktadır (Asher ve Sassone-Corsi, 2015). Beslenme davranışı, diyet içeriği, yiyecek alımı ve beslenme süresinden oluşur. Beslenme içeriğindeki değişiklikler ile sirkadiyen saatteki bozulmalar arasında yakın bir ilişki vardır ve bu, esas olarak yüksek yağlı diyetlerin (HFD'ler) neden olduğu anormal glikoz metabolizmasında sirkadiyen saatin rolüne odaklanan çalışmalarda tartışılmıştır (Zhou vd., 2019). Normal diyetle beslenen farelerle karşılaştırıldığında, HFD grubundaki farelerin beslenme ritmi değişmiş, bu da aktivite artışı olmadan gün boyunca (dinlenme süresi) daha fazla besin alımına katkıda bulunmuştur. Ayrıca karaciğer, yağ dokusu, pankreas ve böbrek gibi periferik organlardaki saat genlerinin değişmesine yol açmıştır. Dolayısıyla bu değişiklikler glikoz metabolizması ve T2DM bozukluklarına neden olmuştur (Hsieh vd., 2010; Miranda vd., 2013).

Yiyecek alımının zamanlaması, vücudun endojen zamanlama mekanizmasının yanı sıra yiyeceklerin mevcudiyeti, açlık tokluk hissi ve sosyal alışkanlıklar tarafından belirlenir. Son yıllarda artan kanıtlar, yemek zamanının uyku-uyanıklık döngüsü, davranış, vücut sıcaklığı, uyanıklık ve enerji metabolizması dahil olmak üzere çeşitli

fizyolojik süreçler üzerinde etkisi olabileceği belirlenmiştir (Hutchison vd., 2017). Çalışmalar, gün boyunca (uyku dönemi) HFD'lerle beslenen farelerin, gece (aktif dönem) HFD ile beslenen farelere göre çok daha fazla vücut kütlesi biriktirdiğini ve daha kötü glikoz toleransı geliştirdiğini ortaya koymuştur. Ek olarak, karaciğer ve yağ dokusu dahil olmak üzere periferik saatlerde saat genlerinin ekspresyonunda değişiklikler gözlemlendiği ve merkezi saatin katkısı olmadan sirkadiyen ritim bozukluğuna yol açtığı belirlenmiştir (Mukherji vd., 2015). Gündüz kısıtlı beslenme programı, SCN ritmini içermeyen serum glukoz ritmini kaydırdığı ve streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda saat genlerinin ekspresyonunu değiştirdiği gözlemlenmiştir (Wu vd., 2012).

Birlikte ele alındığında, yukarıdaki kanıtlar, besinlerin düzensiz alınmasının neden olduğu sirkadiyen bozulmanın, T2DM gelişimiyle nedensel olarak bağlantılı olan glikoz ve lipid metabolizmasına aracılık etmede önemli olabileceğini göstermektedir. Beslenme davranışı metabolik dokularda, özellikle bağırsakta güçlü bir sürükleyicidir (Oosterman vd., 2015). Bu da bağırsak mikrobiyotasının rolünü daha da vurgulamaktadır (Ding ve Xiao, 2020).

2.3. Bağırsak Mikrobiyotası Genel Özellikleri

2.3.1. Tanımı

İnsan bağırsağı mikrobiyotası bakteri, ökaryot, archaea, virüs ve fajlar dahil olmak üzere çok yönlü bir ekolojik ağdır. Sayısız mikroorganizmanın yaşadığı karmaşık, dinamik ve mekansal olarak heterojen bir ekosistem olan bağırsak mikrobiyotası (GM: gut microbiota), insan konakçı ile etkileşime giren ve insan sağlığı durumunu korumak için birçok temel işlevi yerine getiren bir "metabolik organ" görevi görmektedir (Tremaroli ve Bäckhed, 2012; Fan ve Pedersen, 2021).

Mikrobiyota; mukozal yapının korunmasını sağlar, konağı patojen mikroorganizmalara karşı korur, konakçı bağışıklık sistemini uyarır ve modüle eder, temel metabolitler üretir ve gastrointestinal hücreleri besler. Ayrıca diyet lifinin fermentasyonu, vitamin sentezi, peptit ve protein metabolizması ve ksenobiyotik metabolizması yoluyla fizyolojiye katkıda bulunur. Serotonin (5-HT), dopamin, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), melatonin ve gama-aminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterler, sitokinler ve metabolitler üretir (Mashaqi ve Gozal, 2020). İnsan vücudundaki en büyük mikro ekosistem olan GM, konakçı ile simbiyotiktir ve dinamik

bir denge durumunda normal fizyolojik süreçleri sürdürür. GM'nin bileşimi temel olarak; *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* ve *Verrucomicrobia* olmak üzere beş ana bakteri filumu içermektedir. Toplam mikrobiyal bileşimin %60'a kadarı ritmik olarak salınır (Thasis vd., 2014). Enerji dengesindeki değişimleri düzenlemek ve bunlara uyum sağlamak için merkezi ve periferik konak sirkadiyen saatleri tarafından kullanılan diyet ipuçlarını iletmede önemli bir role sahiptir (Choi vd., 2021).

Firmicutes/Bacteroidetes oranı, GM bozukluğunu yansıtmak için önemli bir parametredir. Ayrıca GM'nin bolluğu, çeşitliliği ve düzgünlüğü de bağırsak florasının kompozisyonunu yansıtmak için önemli göstergelerdir (Thaiss vd., 2016). GM dengesizliği, enerji emilimi, kolin, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), bağırsak-beyin eksenini, safra asitleri (BA'lar) ve benzeri gibi birçok yolla konağın sağlığını etkileyebilmektedir. Ancak GM'nin insan hastalıkları üzerindeki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Ding vd., 2019). Alta yatan düzenleyici mekanizmalar karmaşıktır. Son yıllarda, moleküler biyoloji, genomik, biyoinformatik analiz teknolojisi ve yüksek verimli dizileme teknolojisindeki hızlı gelişme ile GM araştırmaları hızlı bir ilerleme kaydetmiştir. Çok sayıda araştırma, GM bozukluğunun ve metabolitlerinin, konak bağırsak homeostazını korumada ve nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar ve gastrointestinal sistem rahatsızlıkları dahil birçok hastalığın gelişimini etkilemede önemli bir rol oynadığını bildirmektedir (Chen vd., 2021).

2.3.2. Bağırsak Mikrobiyal Bileşimini Etkileyen Faktörler

2.3.2.1. Diyet

Bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunda beslenme ve diyetin içeriği önemli rol oynamaktadır. Bu bazı türlerin azalması veya çoğalmasının yanı sıra bağırsak mikrobiyotasında üretilen metabolitlerin düzenlenmesiyle olabilir (Hills vd., 2019). Bebeklik döneminde, bağırsak mikrobiyotası anne sütü oligosakkaritlerinin sindiriminde yer alan genlerden zenginken, sonrasında katı besinlerin alınması nedeniyle; metagenom, polisakkaritlerin ve vitamin metabolizmasıyla ilgili genler açısından zenginleşmiştir (Backhed vd., 2015). Bağırsak mikrobiyotası bebeklikten sonra sürekli olarak gelişimini sürdürür ve diyet, bağırsak mikrobiyotasının yapısını ve çeşitliliğini düzenlemede bir anahtar niteliğindedir.

Bağırsak mukozal bariyer fonksiyonunun bütünlüğünü korumak için lif alımı gereklidir (Ray, 2018). Ayrıca, lif açısından zengin bir diyetin, glisemik kontrolü iyileştirdiği ve T2DM hastalarında daha sağlıklı bir metabolik profili desteklediği gösterilmiştir (Zhao vd., 2018). Öte yandan Avrupa'da yaygın olan yüksek proteinli ve yüksek yağlı diyet, *Bacteroides*, *Bilophila* ve *Alistipes* gibi safra dirençli türlerin bolluğu ve *Firmicutes*'in baskılanmasıyla ilişkilendirilmiştir (David vd., 2014; Forouhi vd., 2018).

2.3.2.2. Yaş

Bağırsak mikrobiyotasının en önemli kuruluş ve gelişim dönemi, yaşamın ilk yılıdır. Taksonomik çeşitlilik doğumda nispeten düşük olmakla birlikte zamanla artmaktadır (Schanche vd., 2015). Yaşlı insanlarda, *Bifidobakteriler* ve *Bacteroides*'in yanı sıra amilolitik aktivite ve SCFA üretiminde önemli bir azalma vardır. Ek olarak, fakültatif anaeroblar, *fusobacteria*, *clostridia* ve *eubacteria* sayılarında artış, ancak *bifidobakteri* sayısında azalma olduğu doğrulanmıştır (Thompson vd., 2015).

2.3.2.3. Konak Genetiği

Konak genetiğinin, bireysel taksonların kommensal tür zenginliğini ve bolluğunu etkilediği ve ayrıca patojen duyarlılık varyantlarına katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Konağın doğal bağışıklığında yer alan mikrobiyom ve genler arasında bir ilişki vardır; Reseptörlerinden bazıları bağırsaktaki mikroorganizmaları tanır ve bu nedenle mikrobiyota kompozisyonunu ve mikrobiyota ile ilişkili hastalıkları modüle edebilir (Iebba vd., 2016).

2.3.2.4. Egzersiz

İnsanlarda yapılan çeşitli çalışmalar, egzersiz yapmanın bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini zenginleştirdiğini göstermiştir (Clarke vd., 2014). Bazı araştırmalar; egzersizin obezite ve bazı gastrointestinal hastalıklar gibi disbiyoz ile ilişkili hastalıklar için terapötik bir seçenek olarak düşünülebileceğini öne sürmektedir (Estaki vd., 2016).

2.3.2.5. Antibiyotikler

Antibiyotik kullanımı hem patojenik hem de sağlığa yararlı mikroorganizmaları yok ederek, disbiyoz olarak adlandırılan bağırsak mikrobiyotasında bozulmalara neden olur (Klingensmith ve Coopernsmith, 2016). Antibiyotik uygulamasının bağırsak

mikrobiyotası üzerindeki spesifik etkileri, antibiyotiğin türüne ve kullanım süresine bağlıdır (Dethlefsen ve Relman, 2011).

2.3.3. Bağırsak Geçirgenliği

Bağırsak mikrobiyomu, yani insan bağırsağında yaşayan bakteri topluluğu ve diğer mikroorganizmalar, insan sağlığı üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı olarak (diyetin etkilerine aracılık ederek) ilişkilendirilmiştir. Bağırsak mikrobiyom bileşimi ve işlevindeki farklılıklar, gastrointestinal, enflamatuvar ve metabolik durumlardan nörolojik, kardiyovasküler ve solunum hastalıklarına kadar çeşitli kronik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Vijay ve Valdes, 2022).

Bağırsak mikrobiyotası ve metabolitleri; Bağırsak geçirgenliği gastrointestinal sistemin fonksiyonlarını etkiler. Bağırsak mikrobiyotası metabolitleri ayrıca davranışı, sindirimi ve beyin biyokimyasını etkileme yeteneğine sahiptir. Çalışmalar, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin mikrobiyota değiştiğinde değişebileceğini göstermiştir ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğindeki değişimin, mikrobiyotadaki metabolitlerin transferindeki varyasyona önemli ölçüde benzer olduğu bulunmuştur. Bağırsak mikrobiyotası; bağırsak-beyin sinyallerinin düzenlenmesini içeren, endokrin ve nörokrin yolları etkileyen otonom sinir sistemi yoluyla, merkezi sinir sistemi ile etkileşimine neden olan fizyolojik dengenin bozulmasını ayrıca hastalık ve sağlık dengesini etkileyebilir (Kalip ve Atak, 2018).

Dysbiosis, "iyi" bakteriler "kötü" bakterileri başarılı bir şekilde kontrol edemediğinde, bakterilerin karşılıklı uyum içinde yaşamadığı mikrobiyal ekosistemi gösteren bir durumdur. Şu anda, disbiyoz, alerjiler, obezite ve enflamatuvar barsak hastalığı gibi otoimmün ve oto enflamatuvar bozukluklar dahil olmak üzere önemli insan hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir. Ancak disbiyozun oluşumu henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Bağırsak mikrobiyotasına bağlı hastalıkların listesi her geçen gün genişlemektedir ve bu hastalıklar genellikle hem patogeneze hem de komplikasyonlar açısından karmaşıktır (Tremellen ve Pearce, 2012). Bağırsak Mikrobiyotası Disbiyozunun (DOGMA), bağırsak mukozal geçirgenliğinde bir artışa yol açarak lipopolisakaritin (LPS) sistemik dolaşıma geçişinde artışa neden olabilir. Bağışıklık sisteminin aktivasyonu, insülin reseptör fonksiyonuna müdahale ederek serum insülin seviyelerini yükseltebilir (Qin vd., 2012).

Bağırsak mikrobiyomu genel insan sağlığı için kritik öneme sahiptir. Birçok faktör bağırsak mikrobiyomunu bozabilir ve disbiyoz oluşturabilir. Toplu olarak gastrointestinal mukozal sınır görevi gören hem mukoza tabakası hem de bağırsak epitel astarı, yapısal olarak bağırsak disbiyozu tarafından bozulabilir. Bağırsak geçirgenliğinde artış ve konak direncinde bozulma meydana gelebilir. Vücuttaki tüm mukozal dokular etkileşime katıldığından, genetik yatkınlıklara ve sistemik kronik inflamasyonun artmasına göre diğer organ sistemleri etkilenebilir (Vijay ve Valdes, 2022).

Gastrointestinal sistemin mukozal yüzeyi (Kolon mukozası), potansiyel olarak zararlı bakterilerin geçişini engellerken, yararlı besinlerin ve suyun bağırsak duvarından geçişine izin veren karmaşık bir "seçici bariyer" kapasitesi geliştirmiştir. Bu durum bozulduğunda, bağırsak bakterilerinin sistemik dolaşıma giriş noktaları için potansiyel olarak geniş bir duyarlılık alanı oluşabilir, vücudun bağışıklık sistemi bozulabilir ve hızla ölümcül bir sistemik enfeksiyon durumu ile karşılaşılabilir (Turner J. R., 2009).

2.3.4. Zonulin

Zonulin proteini, geri dönüşümlü sıkı bağlantı demontajı yeteneğine sahiptir ve bu nedenle mukozal geçirgenliğin düzenlenmesinde yer alır (Wang vd., 2000; Tripathi vd., 2009). Zonulin ilk olarak bağırsak bakterisi *Vibrio cholera* tarafından üretilen bakteriyel enterotoksin, zonula occludens toksininin (Zot) endojen bir insan analogu olarak keşfedilmiştir (Fasano vd., 1991; Wang vd., 2000). Sıkı bağlantı demontajını başlatmak için, zonulin'in epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) proteinaz ile aktive edilmiş reseptör 2 (PAR2) ve ayrıca EGFR'yi işlemiden geçiren G protein-bağlı reseptör PAR2 aracılığıyla aktive etmesi önerilmiştir (Cenac vd., 2004). Bu iki reseptörün aktivasyonu, transepitelyal elektrik direncini azaltır, bu nedenle bağırsak geçirgenliğinin arttığını gösterir (Tripathi vd., 2009). Zot'in protein kinaz C-aracılı aktin polimerizasyonuna yol açan hücre içi kaskadları aktive ettiği gözlemi, hücre iskeleti modülasyonunun bağırsak geçirgenliğini arttırmada yer aldığını düşündürmektedir (Fasano vd., 1995).

Haptoglobin-2'nin öncüsü olan zonulin, haptoglobin protein ailesine aittir. Haptoglobinler, hemoglobinin kendisine ve çevre dokulara oksidatif hasarı

önlemek için hemoglobin ile bir kompleks oluşturdıkları, hemoglobin temizliğinde birincil rolü olan akut faz reaksiyon proteinleridir (Gutteridge, 1987).

2.3.5. Sirkadiyen Ritim ve Mikrobiyota İlişkisi

Metagenomik çalışmalar, bağırsak bakterilerinin sergilediği doğal sirkadiyen ritimleri tanımlamıştır. *Enterobacter aerogenes*'in insan dışkı örnekleri üzerinde yapılan araştırmalar, günlük ritme olduğu kadar sirkadiyen hormon melatonine de duyarlı olduğunu göstermiştir (Paulose vd., 2016). Bağırsak bakterilerinin %20'sine kadar bolluk ve aktivitede günlük dalgalanmalar vardır, bu da konak fizyolojisi ile uyum içinde sirkadiyen dalgalanmalar olduğunu düşündürür (Thaiss vd., 2014). Bağırsak mikrobiyomunun, bütirat gibi sinyal molekülleri ve beslenme modellerine yanıt olarak mikrobiyotal bakteri içeriğindeki salınımlar yoluyla konağın iç saatinin ritmik ifadesini etkilediği ileri sürülmüştür (Paschos ve FitzGerald, 2017).

Bağırsak epiteli, günün saatine bağlı olarak farklı bakteri türlerini ve metabolitlerini deneyimler ve mikrobiyotal metabolitleri ritmik bir modelde algılayan toll benzeri reseptörleri ifade eder (Mukherji vd., 2013). Bu sinyaller, hepatik sirkadiyen ve bağırsak periferik saat gen ekspresyonunu sıfırlamak ve uyarlamak için hareket eder. Periferik ihtiyaçları karşılamak için metabolik enzimler safra asidi sinyali, bağırsak lümenindeki mikroorganizmaların safra tuzlarını, daha önce tarif edildiği gibi konak metabolik yollarında bir sinyal molekülü olarak hareket eden konjuge olmayan safra asitlerine ayırmaya yardımcı olduğu bu yolda önemli bir rol oynar. İleumun enterositleri içinde, bu konjuge olmayan safra asitlerinin ileum, kolon ve karaciğerde konakçı sirkadiyen gen ekspresyonunun genliğini ve periyodikliğini etkilediği gösterilmiştir (Govindarajan vd., 2016).

Yapılan bir çalışmada, antibiyotik tedavisinin veya sirkadiyen beslenme davranışının bozulmasının, mikrobiyota günlük ritmikliğin çok yönlü bir şekilde bozulmasına yol açtığını, ayrıca mikrobiyota metabolomunun karaciğerde de transkripsiyonel salınımları yönlendirdiği gösterilmiştir (Thaiss vd., 2016).

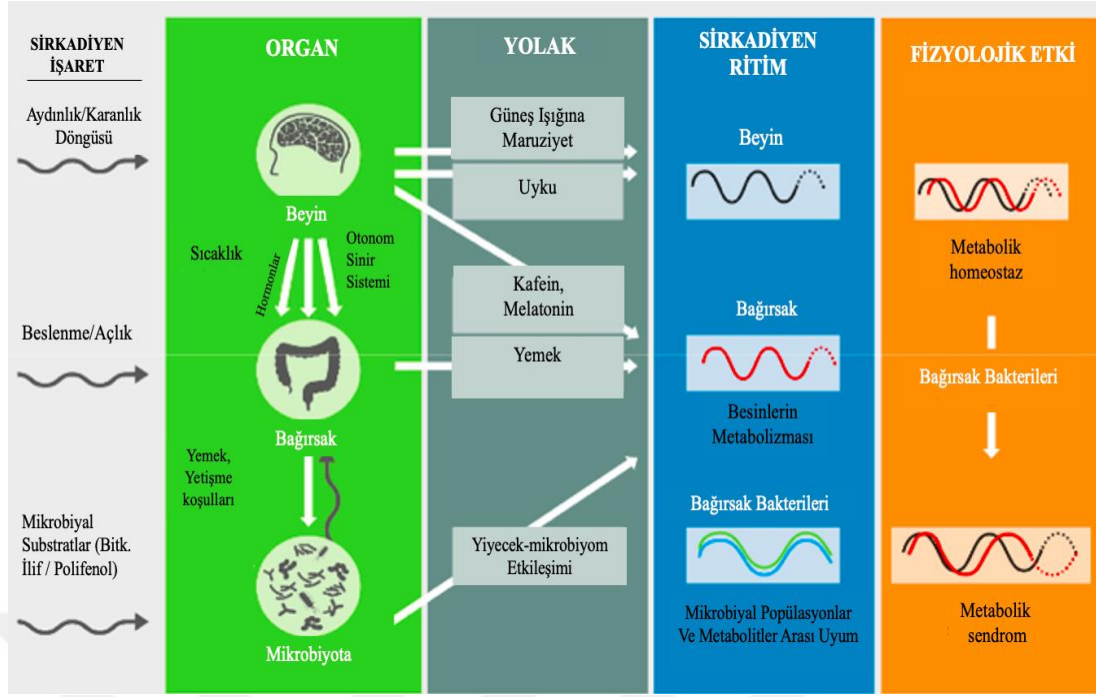
Diğer çalışmalar, sirkadiyen ritimlerin manipüle edilmesinin mikrobiyomda değişikliklere ve müteakip metabolik değişikliklere nasıl yol açabileceğini göstermiştir. Örneğin aydınlık-karanlık döngüsündeki haftalık değişiklikler ve çekirdek moleküler saatin mutasyonu yoluyla sağlıklı farelerde sirkadiyen ritimlerin hem çevresel hem de genetik olarak bozulmasına neden olmuştur. Bu değişiklikler,

proinflatuar bakterilerde bir artış, anti-inflatuar, bütirat üreten bakterilerde bir azalma ve *Bacteroidetes*'in *Firmicutes* oranında bir kayma ile karakterize edilen mikrobiyota disbiyozuna yol açmıştır (Voigt vd., 2016).

Jet gecikmeli insanlardan mikroorganizması olmayan farelere dışkı aktarımı yoluyla, sirkadiyen bozulmanın yaygın bir biçimi olan jet gecikmesinin etkisinin analiz edildiği bir çalışmada; Jet gecikmeli bireylerden alınan mikrobiyota ile kolonize edilen fareler, zaman kaymasından önce alınan örneklerle karşılaştırıldığında, daha fazla kilo artışı geliştirdiler ve oral glukoz yüklemesinden sonra daha yüksek kan glukoz seviyeleri sergilediler. Bu metabolik değişiklik, jet gecikmesinden ve tekrarlanan dışkı naklinden iki haftalık bir iyileşme sonrasında tersine döndü (Thaiss vd., 2014; Paulose vd., 2016; Zeb vd., 2020). Bu çalışmalar, metabolizmayı şekillendirmede çift yönlü sirkadiyen ritim ve mikrobiyota ilişkisinin önemini vurgulamaktadır.

Sirkadiyen saat ve bağırsak mikrobiyomu, metabolik homeostazın korunmasında ayrılmaz roller oynar. Sirkadiyen ritimler, hücre ve organ fonksiyonlarını düzenleyen ve metabolik homeostaz oluşturmak için fizyolojiyi dış ipuçlarıyla senkronize eden içsel bir zaman tutma sistemini temsil eder. Gastrointestinal sistem ve karaciğer boyunca, besin taşınması, işlenmesi ve detoksifikasyon dahil olmak üzere çeşitli işlevler sirkadiyen kontrol altındadır. Bağırsak mikrobiyotası ayrıca sindirim, enflatuar modülasyon ve safra asidi metabolizması gibi süreçleri düzenleyerek konakçı metabolizmasında önemli bir rol oynar (Zabaleta vd., 2019).

Hem sirkadiyen saat hem de bağırsak mikrobiyotası karşılıklı olarak birbirini etkiler. Disbiyoz sirkadiyen eşzamansızlığı hızlandırabilir ve bunun tersi de geçerlidir. Her iki sistemin bozulması homeostazı iki yönlü olarak etkiler ve metabolik işlev bozukluğuna katkıda bulunabilir. Kanıtlar, bu tür bozulmaların obezite, diyabet, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselüler karsinom dahil olmak üzere metabolik hastalıkların gelişmesine yol açabileceğini göstermektedir (Voigt vd., 2016). Sirkadiyen ritim, bağırsak mikrobiyotası ve metabolizma arasındaki ilişki şekil 2.2’de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Sirkadiyen ritim, bağırsak mikrobiyotası ve metabolizma arasındaki ilişki

Aydınlık / karanlık döngüsü, beyindeki merkezi saat için zeitgeber iken, beyinden gelen sinyaller, bağırsakta çevresel saatleri sürükler. Bağırsak bakterileri de bollukları ve işlevleri açısından günlük dalgalanmalar gösterir. Uyku, diyet (besin bileşimi, yemek yeme zamanlaması), ışığa maruz kalma ve uyarıcılar (örneğin, kafein) gibi konakçı kontrollü davranışlar potansiyel olarak bağırsak metabolizma ritimlerini etkileyebilir. Yeni kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının sirkadiyen ritimleri etkilediğini ve bunun sonucunda konağın metabolik homeostazı üzerinde etkili olduğunu göstermektedir (Parker vd., 2019).

2.3.6. Probiyotikler

Probiyotikler vücuda yeteri miktarda alındığında bağırsak florasını dengeleyen, konakçının sağlığına olumlu etkiler sağlayan ve bağışıklık fonksiyonlarını düzenlediği gösterilen canlı mikroorganizmalardır (FAO, 2002).

Bu nedenle bir mikroorganizmanın probiyotik sayılabilmesi için üç ana kriteri karşılaması gerekir. Birincisi, organizmanın mide asiditesine ve safra asidi toksisitesine dirençli olması gerekir, böylece üst gastrointestinal sistemden geçebilir ve bağırsağın alt bölgelerine ulaştığında hala canlı kalabilir. İkincisi, probiyotik organizmanın bağırsak epitel hücrelerine veya mukus tabakasına yapışması gerekir, böylece dışkı materyalinde hızla kaybolmaz, bunun yerine bağırsak lümeninde çoğalma şansına sahip olur. Son olarak, probiyotik organizma, konakçı insana bir fayda sağlamalıdır yani patojenik değildir ve sağlıklı bir bağırsak mikroflorası bileşimini destekleyen antimikrobiyal maddeler üretmelidir. En yaygın kullanılan iki probiyotik organizma *Bifidobacteria* ve *Lactobacillus*'tur (Kolida ve Gibson, 2011).

Bağırsak mikrobiyotasının modifikasyonu, mukoza-epitel adezyonu, bağırsak epitel bariyerinin güçlendirilmesi ve konakçı bağışıklık sisteminin modülasyonu gibi özellikler, probiyotiklerin mikroorganizmalar üzerindeki çeşitli etkileri arasında sayılabilir (Bermudez-Brito vd., 2012).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Aydınlık/Karanlık döngüleri değiştirilerek sirkadiyen ritimleri bozulan deney hayvanlarına yapılan probiyotik takviyesinin; serum zonulin konsantrasyonları ve Tip2 Diabetes Mellitus belirteçleri üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesini amaçlayan çalışmamız için, deney hayvanı olarak 8-10 haftalık BALB/C fare kullanılmıştır. Çalışmamızda kullanılan fareler Ondokuz Mayıs Üniversitesi DEHAM (Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi) tarafından sağlanmış ve hayvan çalışmalarının deneysel aşamaları bu merkezde yürütülmüştür. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurul'un 03.06.2021/26 Tarihli Hayvan Deneyleri Etik Kurul Onayı Kararı Ek-1'de verilmiştir.

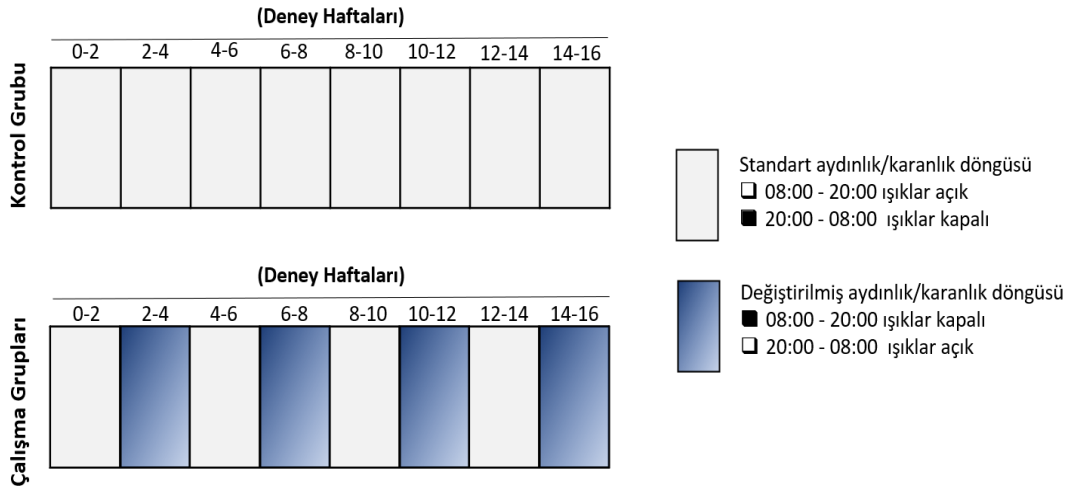
Örnek büyüklüğü, deney gruplarındaki hayvan sayısını belirlemek için kullanılan istatistiksel yöntemi belirlemek için HOMA-IR kullanılmıştır. HOMA-IR değerleri göz önüne alındığında; Güven düzeyi ($1-\alpha$), test gücü ($1-\beta$), $d = 1139$ etki büyüklüğü ve grup başına en az 6 deney hayvanı gerekli bulunmuştur (Khalyfa vd, 2017).

İstatistiksel analiz için ANOVA ve tekrarlanan ölçümler ANOVA testleri kullanılmıştır. Deneysel süreçte hayvan kaybı riskinin söz konusu olabileceği düşünülerek 3R kurallarına (Reduction, Refinement, Replacement) uyulacak şekilde 8 fareden oluşan gruplar oluşturulması planlanmıştır. Her biri 8 adet fareden oluşan üç farklı deney hayvanı grubu oluşturulmuştur. Kontrol grubu dışındaki çalışma gruplarının 16 hafta boyunca her iki haftada bir aydınlık/karanlık döngüleri tersine çevrilerek sirkadiyen ritimleri bozulmuş hayvan modeli oluşturulmuştur. Birinci grup; kontrol grubu (herhangi bir müdahale yapılmayan grup), ikinci grup; aydınlık /karanlık döngüleri her iki haftada bir değiştirilmiş grup, üçüncü grup aydınlık/karanlık döngüleri her iki haftada değiştirilmiş ve 8. haftadan itibaren 16. haftanın sonuna kadar probiyotik takviyesi alan grup.

3.2. Çalışma Protokolleri

Çalışma boyunca, tüm fareler temel olarak standart koşullar altında (sıcaklık, nem ve havalandırma gibi) ve standart kuru yemle ad-libitum şekilde beslenmiştir.

Aydınlık/karanlık döngüsünün değiştirilme protokolü; Normal laboratuvar aydınlık/karanlık döngüsü olan 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngünün, 15. günde tersine çevrilerek yani 12 saat karanlık 12 saat aydınlık devam etmesiyle oluşmaktadır. İlk iki hafta ışıkların açılması 08:00’da ışıkların kapatılması 20:00 ‘da planlanmıştır. 15. günün sabahında ışıklar 08:00’da açılmayarak 20:00’a kadar kapalı tutulup, 20:00’da açılmıştır. Karanlık döngünün 08:00’da başlama ve aydınlık döngünün 20:00’da başlama döngüsü 14 gün daha sürdürülerek 29. günde tekrar tersine çevrilmiştir. Aydınlık/karanlık döngüleri bu protokole uygun olarak 16 hafta boyunca her iki haftada bir müdahale gruplarına uygulanmıştır. Kontrol grubundaki fareler çalışma süresince herhangi bir ilave yapılmaksızın standart koşullarda 16 hafta boyunca beslenmiştir. İkinci grupta yer alan fareler 16 hafta boyunca her iki haftada bir değiştirilen aydınlık/karanlık döngülerine maruz kalmıştır. Üçüncü gruptaki fareler ise 16 hafta boyunca her iki haftada bir değiştirilen aydınlık/karanlık döngülerine maruz kalmıştır ve 8. haftadan itibaren probiyotik takviyesi her çalışma günü oral gavaj yoluyla verilmiştir. Tüm fareler tekli kafeslerde barındırılmıştır. Aydınlık/karanlık döngüleri değiştirilen çalışma grupları için camları ışık geçirmeyen özel bir odaya ihtiyaç duyulmuştur. Özel oda, yönetimi ile görüşülerek DEHAM tarafından tahsis edilmiştir.



Şekil 3.1. Aydınlık Karanlık Döngüsü Değiştirme Protokolü

3.3. Probiyotik Takviyesi

Probiyotikler her çalışma günü olmak üzere laboratuvar koşullarında hazırlanıp oral gavaj yolu ile müdahale grubundaki farelere (1×10^9) verilmiştir (Kumar vd., 2017).

Tablo 3.1. VSL/3 Probiyotik içeriği

Probiyotik Mikroorganizma (63,00 mg)
<i>Streptococcus thermophilus</i> BT01
<i>Lactobacillus plantarum</i> BP06
<i>Lactobacillus acidophilus</i> BA05
<i>Lactobacillus helveticus</i> BD08
<i>Lactobacillus paracasei</i> BP07
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BL03
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BL04
<i>Bifidobacterium breve</i> BB02

3.4. Serum Örneklerinde Bağırsak Geçirgenliği ve Diyabet Göstergelerinin Belirlenmesi

Araştırmamız sirkadiyen ritmi bozulmuş farelerde probiyotik takviyesinin bağırsak geçirgenliği ve diyabet göstergeleri üzerine etkilerini inceleme aşaması için; Bütün gruplarda 16 haftalık deney sonunda tüm gruplarda anestezi altında hayvanlar sakrifiye edilerek biyokimyasal ölçümler yapıldı ve direkt olarak kalpten alınabilecek maksimum kan miktarı toplandı. Kan örnekleri antikoagölansız biyokimyasal tüplere alınıp 3000 x g'de 10 dakika santrifüj edildi sonrasında elde edilen serumlar eppendorf tüplere aktarıldı ve çalışmaya yapılana kadar -80°C'de saklamaya alınmıştır.

Diyabetin bir göstergesi olarak açlık kan glukoz düzeyi, açlık serum insülin düzeyi ve bağırsak geçirgenliğinin bir göstergesi olan zonulin konsantrasyonu tüm gruplarda serum örneklerinden piyasada bulunan kitler ve sandviç ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) tekniği kullanılarak belirlenmiştir. İnsülin duyarlılığı: "QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index) = $1 / [\log (\text{serum açlık insülin (mU/L)}) + (\log (\text{serum açlık glukozu (mg/dL)}))]$ " Formülü kullanılarak hesaplanmıştır (Katz vd., 2000). İnsülin direnci: "HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment-

Insulin Resistance) = [(Açlık kan şekeri (mmol/L) x açlık serum insülini (mIU/L)) /22,5]" formülü kullanılarak hesaplanmıştır (Matthews vd., 1985). Elde edilen veriler grup içinde ve diğer grupların sonuçları ile karşılaştırılarak, sirkadiyen ritim bozulması ve probiyotik takviyesinin açlık kan glukozu, açlık serum insülini, insülin direnci ve bağırsak geçirgenliği göstergesi üzerine etkileri incelenmiştir.

Sirkadiyen ritim bozulması ve probiyotik takviyesinin farelerde kilo alımı üzerine ilişkisi incelenmesi için çalışmanın başlangıcında araştırmaya alınan tüm fareler tartılarak ağırlıkları belirlenmiştir. Çalışma süresince her bir grup içerisinde tüm farelerin haftalık bireysel tartımları yapılmıştır. 16 haftalık deney sonunda her gruptaki bütün farelerin ağırlıkları tartılarak sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırılmak üzere kaydedilmiştir. Daha önce yapılmış sirkadiyen ritim çalışmaları örnek alınarak (Khalyfa vd., 2017; Cheng vd., 2020) deney sonunda dokular (ZT0: Zeitgeber 0 = 08:00, ışıkların açıldığı zaman), günlük döngü boyunca her gruptan ikişer fare olacak şekilde belirlenen zaman aralıklarında altı saatte bir (ZT0, ZT6, ZT12, ZT18) toplanmıştır.

3.5. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler GraphPad Prism v9.0c (GraphPad Software, La Jolla, CA, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Veriler ortalama $\pm$ SEM ve ortalama $\pm$ SD olarak ifade edilmiştir. Probiyotik ve sirkadiyen ritim değiştirilme etkilerinin istatistiksel önemi, tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) ve ardından çoklu karşılaştırma durumunda Bonferroni düzeltmesi veya $p < 0.05$ 'te eşleştirilmemiş iki kuyruklu Student t testi ile belirlenmiştir. Başlangıç, 8. Hafta ve 16. Hafta zaman dilimleri ve vücut ağırlığı değerlerindeki değişim iki yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Ağırlık Değişimlerinin İncelenmesi

Çalışmamızda, 8-10 haftalık 24 adet erkek BALB/C cinsi fare kullanılmıştır. Kontrol grubu, deneysel olarak aydınlık/karanlık döngüleri değiştirilerek sirkadiyen ritimleri bozulmuş grup, deneysel olarak aydınlık/karanlık döngüleri değiştirilerek sirkadiyen ritimleri bozulmuş ve çalışmanın 8. Haftasından 16. haftasına (çalışmanın sonu) kadar probiyotik takviyesi yapılan grup. Üç deney hayvanı grubu da tüm çalışma boyunca standart yem ile ad libitum beslenmiştir.

Grup 1 (n=8): Hiçbir müdahale yapılmayan kontrol grubu.

Grup 2 (n=8): Aydınlık/ karanlık döngüleri değiştirilerek sirkadiyen ritimleri bozulan grup.

Grup 3 (n=8): Aydınlık/ karanlık döngüleri değiştirilerek sirkadiyen ritimleri bozulan ve probiyotik takviyesi yapılan grup.

Kontrol ve çalışma gruplarında yer alan farelere ait ağırlık değişimleri Tablo 4.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma gruplarına ait ağırlık değişimleri ortalama değerleri

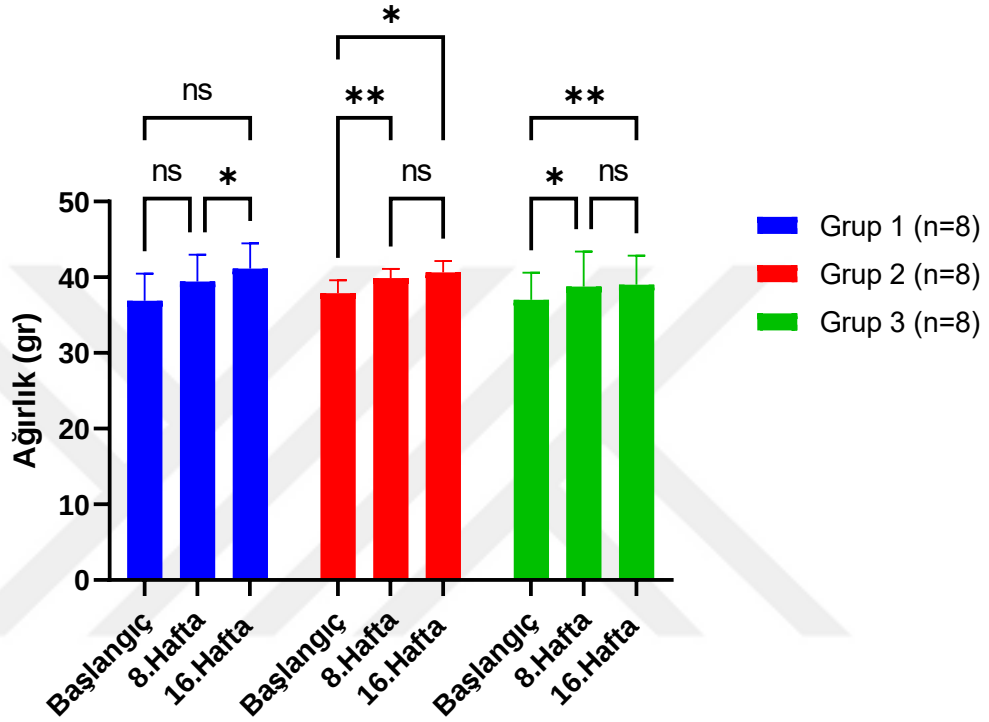
	Grup 1 (n=8)	Grup 2 (n=8)	Grup 3 (n=8)
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Vücut Ağırlığı (g)			
Başlangıç	37,5±2,77	38,12±1,55	37,00±3,58
8. Hafta	38,12±1,72	39,5±0,75	38,75±4,65
16. Hafta (son)	38,87±1,55	41,37±1,18	39,0±3,85

^x=p<0,05 (Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında), ^y=p<0,05 (Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında),

^z=p<0,05 (Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında), veriler ortalama ± SEM.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te bulunan farelerin başlangıç ağırlıkları ortalamaları sırasıyla 37,5±2,77 g; 38,12±1,55 g ve 37,00±3,58 g'dır. Grup 1'de başlangıç ve 8. hafta ve başlangıç ve 16. hafta arasında istatistiksel bir anlamlılık yokken (p>0,05), 8. hafta ve 16. hafta arasında ağırlıkları açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01). Grup 2'de yer alan farelerin

başlangıç, 8. hafta ve 16. hafta arasındaki ağırlıkları açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Grup 3'te yer alan farelerin başlangıç ve 8. hafta arasındaki ağırlık değişimi ve başlangıç ve 16. hafta arasındaki ağırlık değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Çalışma süresince farelerin ağırlık değişimleri Şekil 4.1.'de gösterilmektedir.



Şekil 4.1. Çalışma süresi boyunca farelerin ağırlık değişimleri

Grup 1: kontrol grubu, Grup 2: sirkadiyen ritimleri bozulan, Grup 3: sirkadiyen ritimleri bozulan + probiyotik takviyesi alan grupların vücut ağırlıkları. Veriler ortalama $\pm$ SEM. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, ns: $p > 0,05$.

4.2. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmada aydınlık/karanlık döngüleri değiştirilerek sirkadiyen ritimleri bozulan farelerde probiyotik takviyesinin açlık serum glukozu, açlık serum insülini ve zonulin gibi biyokimyasal parametrelerde oluşturduğu etkiler incelenmiştir.

Belirlenen açlık plazma glukozu, açlık serum insülini seviyeleri ve bu verilerle hesaplanan HOMA-IR ve QUICKI değerleri Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışma gruplarına ait ortalama AKG, İnsülin, QUICKI ve HOMA-IR seviyeleri

Parametreler	Birim	Grup 1 (n=8) $\bar{X} \pm SD$	Grup 2 (n=8) $\bar{X} \pm SD$	Grup 3 (n=8) $\bar{X} \pm SD$
AKG	Mmol/L	5,21±1,50	6,30±0,95	5,56±1,49
İnsülin	mIU/L	19,15±4,14	25,53±4,26 ^x	27,11±4,89 ^y
HOMA-IR		4,36±1,22	7,23±1,62 ^x	6,92±2,61 ^y
QUICKI		0,30±0,01	0,28±0,00 ^x	0,28±0,01 ^y

^x= p<0,05 (Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında), ^y=p<0,05 (Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında), ^z=p<0,05 (Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında), veriler ortalama $\pm$ SD.

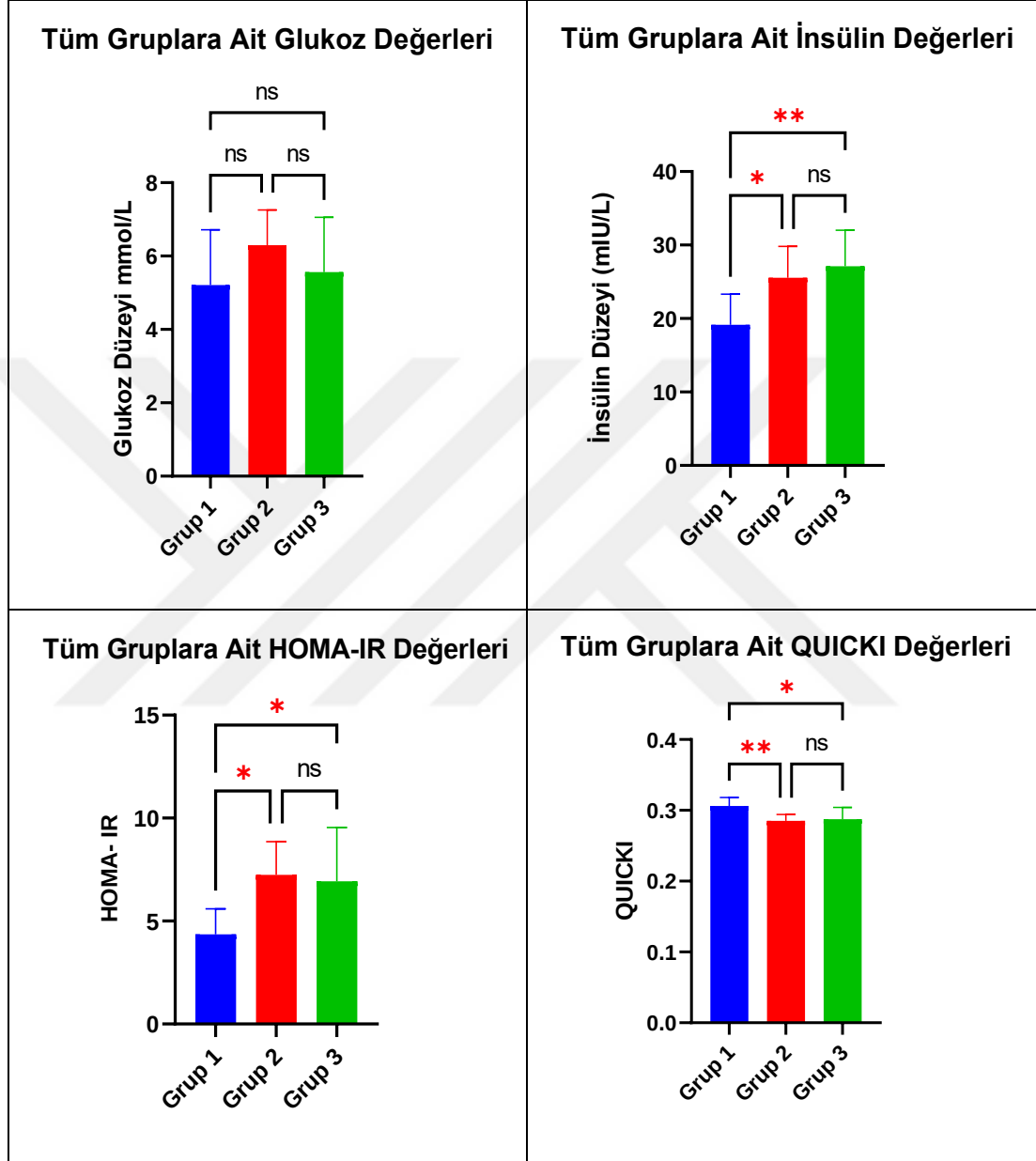
AKG ortalama değerleri Grup 1’de 5,21±1,50; Grup 2’de 6,30±0,95; Grup 3’de 5,56±1,49 olarak belirlenmiştir. Kontrol grubuna (Grup 1) kıyasla, sirkadiyen ritimleri bozulan (Grup 2) ve sirkadiyen ritimleri bozulup probiyotik takviyesi alan (Grup 3) gruplar kontrol grubuyla ve kendi aralarında karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Grupların ortalama insülin değerleri Grup 1’de 19,15±4,14; Grup 2’de 25,53±4,26; Grup 3’de 27,11±4,89 olarak belirlenmiştir. (Grup 1) ve (Grup 2) arasında ayrıca (Grup 1) ve (Grup 3) aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

HOMA-IR değerlerinin ortalamaları 4,36±1,22 (Grup 1); 7,23±1,62 (Grup 2); 6,92±2,61 (Grup 3) şeklindedir. (Grup 1) ve (Grup 2) arasında ayrıca (Grup 1) ve (Grup 3) aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). (Grup 2) ve (Grup 3) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

QUICKI değerlerinin ortalamaları (0,30±0,01 Grup 1), (0,28±0,00 Grup 2), (0,28±0,01Grup 3) şeklindedir. Grup 1 ve Grup 2 arasında ayrıca Grup 1 ve Grup 3 aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p >0,05).

Gruplardaki farelerin açlık plazma glukozu, insülin, HOMA-IR ve QUICKI düzeylerindeki değişimler Şekil 4.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Sirkadiyen ritim bozulması, sirkadiyen ritim bozulması + probiyotik takviyesinin; glukoz düzeyi, insülin düzeyi, QUICKI ve HOMA-IR, değerlerinin kontrol grubu ve kendi aralarında ile karşılaştırılması

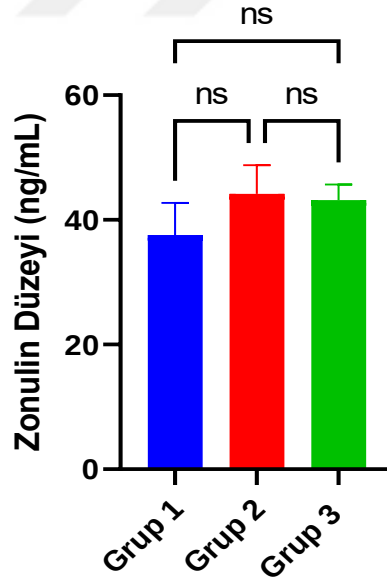
Grup 1: kontrol grubu, Grup 2: sirkadiyen ritimleri bozulmuş, Grup 3: sirkadiyen ritimleri bozulmuş + probiyotik takviyesi alan. Veriler ortalama $\pm$ SD. ns: $p > 0.05$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Belirlenen serum zonulin seviyeleri ortalama değerleri tablo Tablo 4.3.'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Çalışma gruplarına ait ortalama zonulin seviyeleri

Parametre	Birim	Grup 1 (n=8) $\bar{X} \pm SD$	Grup 2 (n=8) $\bar{X} \pm SD$	Grup 3 (n=8) $\bar{X} \pm SD$
Zonulin	ng/mL	37,56±14,56	44,13±13,00	43,01±7,03

Zonulin ortalama değerleri Grup 1'de 37,56±14,56; Grup 2'de 44,13±13,00; Grup 3'de 43,01±7,03 olarak belirlenmiştir. Kontrol grubuna (Grup 1) kıyasla, sirkadiyen ritimleri bozulan (Grup 2) ve sirkadiyen ritimleri bozulup probiyotik takviyesi alan (Grup 3) gruplar kontrol grubuyla ve kendi aralarında karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı sayılmamıştır (p=0.503). Belirlenen zonulin seviyeleri ortalama değerleri şekil 3'te gösterilmiştir.



şekil 4.3. Sirkadiyen ritim bozulması, sirkadiyen ritim bozulması + probiyotik takviyesinin zonulin değerlerinin kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

Grup 1: kontrol grubu, Grup 2: sirkadiyen ritimleri bozulan, Grup 3: sirkadiyen ritimleri bozulan + probiyotik takviyesi alan. Veriler ortalama $\pm$ SD. ns: $p > 0.05$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

5. TARTIŞMA

Uyku ve uyanıklık zamanlamasının, gündüz uyku ve gece uyanıklık olacak şekilde değiştirilmesi, sirkadiyen yanlış hizalanmaya neden olur. Sirkadiyen yanlış hizalanmanın yaygın bir nedeni, biyolojik olarak uyumak için ayrılmış bir zaman boyunca uyanık kalmayı gerektiren vardiyalı çalışmadır. Diğer yaygın nedenler arasında yetersiz uyku, sosyal jet-lag ve gece ışığına maruz kalma gibi etmenler yer alır (Depner vd., 2014).

Epidemiyolojik kanıtlar, vardiyalı çalışmanın, kronik sirkadiyen yanlış hizalanma ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Yapılan deney hayvanı çalışmalarında sirkadiyen ritimlerin bozulması için aydınlık/karanlık döngüsünün değiştirilmesi sıklıkla kullanılan bir modeldir (Khalyfa vd., 2017). Bu nedenle çalışmamızda deneysel olarak aydınlık/karanlık döngüleri değiştirilerek deney hayvan gruplarında vardiyalı çalışma modeli oluşturulmuştur.

Sirkadiyen yanlış hizalanmanın, obezite ve diyabet gibi olumsuz sağlık sonuçları potansiyeli ile nöroendokrin fizyolojiyi değiştirdiği gösterilmiştir (Nguyen ve Wright, 2009; Scheer vd., 2009). Endojen sirkadiyen sistem ve sirkadiyen yanlış hizalanmanın (yani, merkezi sirkadiyen saat ile aydınlık-karanlık veya beslenme-açlık döngüleri gibi 24 saatlik çevresel ve davranışsal ritimler arasındaki yanlış hizalanma) glikoz toleransı üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada; sirkadiyen yanlış hizalanmanın, vardiyalı çalışanlarda glukoz toleransını azalttığı saptanmıştır (Morris vd., 2015). Bir başka araştırmanın bulguları, insanlarda kısa süreli sirkadiyen yanlış hizalanmanın postprandial kan glukoz seviyelerini yükselttiğini göstermiştir. Bu bulgular muhtemelen azalmış pankreatik β -hücre telafisinden veya azalmış insülin duyarlılığından kaynaklanmıştır (Scheer vd., 2009). Benzer olarak çalışmamızda kontrol grubu (Grup 1. $5,21 \pm 1,50$ ($n=8$)) ile kıyaslandığında, sirkadiyen ritimleri bozulan grubun (Grup 2. $6,30 \pm 0,95$ ($n=8$)) kan glukoz değerleri, ortalama olarak daha yüksektir. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da ($p>0,05$), önceki çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Kronik sirkadiyen yanlış hizalanmadan kaynaklanan uzun süreli kan şekeri düzensizliği, merkezi ve periferik sirkadiyen saatlerin zamanlamasındaki farklılıklara bağlı olabilir (Buxton vd., 2012; Barclay vd., 2012).

İnsülin düzeylerinin gündüz vardiyasındaki hemşirelerle gece vardiyasındaki hemşireler arasında farklılık gösterip göstermediğini inceleyen bir çalışmada (Molzof vd., 2022) gece vardiyasında çalışan hemşirelerde ortalama insülin düzeylerinin gündüz çalışan hemşirelere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre Grup 1 (kontrol grubu) $19,15 \pm 4,14$ ($n=8$), ile karşılaştırıldığında, Grup 2 $25,53 \pm 4,26$ ($n=8$) ve Grup 3'ün $27,11 \pm 4,89$ ($n=8$), insülin değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Grup 2 ve Grup 3 $27,11 \pm 4,89$ ($n=8$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Önceki çalışmaların sonuçlarıyla benzer şekilde çalışmamızda; sirkadiyen ritim bozukluğunun serum insülin düzeylerinde yükselmeye neden olduğu gözlenmiştir. Ancak çalışmamızda probiyotik takviyesinin bu değerler üzerine katkısı gözlenmemiştir. Probiyotiklerin etkili bir müdahale olup olmadığını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Dokuz sağlıklı erkek gönüllünün katıldığı sabit yemek saatleri ve egzersiz programları içeren randomize bir çalışmada, iki gece kısmi uyku yoksunluğundan sonra (uyku fırsatı 02:45-07:00) ve iki gece normal uykudan sonra (uyku fırsatı 22:30-07:00). Dışkı örnekleri toplanmış ve katılımcılara her uyku müdahalesini takiben oral glikoz tolerans testi yapılmıştır. Başlangıçtaki insülin duyarlılığına kıyasla insülin duyarlılığının önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (Benedict vd., 2016). Benzer şekilde çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında sirkadiyen ritim bozukluğunun, insülin duyarlılığı indeksi olan QUICKI değerlerinde azalmaya sebep olduğu gözlenmiştir. QUICKI değerlerinin ortalamaları ($0,30 \pm 0,01$ Grup 1), ($0,28 \pm 0,00$ Grup 2), ($0,28 \pm 0,01$ Grup 3) şeklindedir. Grup 1 ve Grup 2 arasında ayrıca Grup 1 ve Grup 3 aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Gece vardiyası çalışma programlarını taklit eden, değişen karanlık/aydınlık döngülerine maruz kalan farelerde, metabolik parametreleri inceleyen bir çalışmada; kontrol grubuna göre sirkadiyen ritim bozukluğuna maruz kalan fareler, daha yüksek HOMA-IR değerleri göstermiştir (Khalyfa vd., 2017). Bu sonuçlar çalışmamızdan elde edilen veriler ile benzerlik göstermektedir. HOMA-IR değerleri (Grup 1 $4,36 \pm 1,22$) ile karşılaştırıldığında, (Grup 2 $7,23 \pm 1,62$), ve (Grup 3'ün $6,92 \pm 2,61$) değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre sirkadiyen ritimlerin bozulması, insülin direnci oluşumuna katkı sağlar.

Yapılan bir çalışmada jet-lag olan (sirkadiyen ritmi bozulmuş) insanlardan alınan bağırsak mikrobiyotası, mikrobiyom içermeyen farelere aktarıldığında, bunun obezite ve glikoz intoleransına yol açtığını, bu etkinin jet-lag olmayan insanlardan mikrobiyota transfer edildiğinde gözlenmeyen bir etki olduğunu bildirmiştir (Thaiss ve ark., 2014). Elde edilen tüm bu verilere göre sirkadiyen ritim bozukluğunun diyabet için bir risk faktörü olduğu söylenebilir.

Bunun yanı sıra tüketilen kalorilerin metabolik etkisi, besin alımının biyolojik zamanına bağlıdır (Lowden vd., 2010). Buna göre, gece tipik uyku saatlerinde kalori açısından yoğun ve karbonhidrat açısından zengin yiyecekler tüketme eğiliminde olan vardiyalı çalışanlarda gece öğünlerinin, kilo alma ve obezite riski açısından önemli etkileri vardır (Souza vd., 2019).

Vardiyalı çalışanlarda kilo alımı, T2DM gelişimine katkıda bulunan potansiyel mekanizmalardan biri olarak gösterilmiştir (Kivimaki vd., 2011). Ayrıca besin alımının sirkadiyen zamanlaması da kilo alımına katkıda bulunabilir. Yapılan bir çalışmada; fareler yalnızca aydınlık veya karanlık fazda yüksek yağlı bir diyetle (%60 yağ) beslendi. Normalde uykuda olacakları ışık fazında beslenen farelerin, uyanık olacakları zaman yani karanlık fazda beslenen farelere göre önemli ölçüde daha fazla kilo aldığı gösterilmiştir (Arble vd., 2009; Hatori vd., 2012). Farelerde sirkadiyen bozulmayı araştıran başka bir çalışmada, 10 gün boyunca (12 saat aydınlık/aydınlık) veya (12 saat karanlık- karanlık) sabit ışığa maruz kalmanın besin alımını artırdığını, enerji harcamasını azalttığını ve dolayısıyla vücut ağırlığında artışa neden olduğu gözlenmiştir (Coomans vd., 2013).

Bu bulgular, uygun olmayan sirkadiyen zamanlarda besin tüketiminin kilo alımına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde çalışmamızda kontrol grubunda başlangıç ve 16. hafta (çalışmanın sonu) arasında vücut ağırlığında anlamlı bir artış gözlenmezken, sirkadiyen ritimleri bozulan grupta başlangıç ve 16. hafta arasında vücut ağırlıklarındaki artış istatistiksel olarak önemli ölçüde anlamlı bulunmuştur.

Yapılan başka bir çalışmada aydınlık-karanlık döngüsünün haftada bir kez tersine çevrilmesinin, standart bir diyet uygulanan C57BL/6J farelerinin bağırsak mikrobiyotasını değiştirmediklerini, ancak önemli ölçüde daha fazla kilo alımına yol açtığı bulunmuştur (Voigt vd., 2014). Bu sonuçlar çalışmamızdan elde edilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Bağırsak mikrobiyotası ve sirkadiyen saat, konak metabolizmasını düzenlemek için birbirleriyle karşılıklı etkileşim halindedir (Cui vd., 2016; Kuang vd., 2019). Bağırsak mikrobiyotasının ve metabolitlerinin modülasyonu yoluyla T2DM gelişiminde sirkadiyen saatin düzenlenmesinin önemli bir etkiye sahip olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Ding ve Xiao, 2020).

Çalışmalar, sirkadiyen ritimlerin bağırsak mikrobiyotası ile yakından bağlantılı olduğunu vurgulamaktadır. Bağırsak mikrobiyotası ile bağırsak epitel hücreleri arasında önemli bir etkileşim vardır. Sirkadiyen ritimlerin ve beslenme ritimlerinin bozulması bağırsak geçirgenliğini artırarak bağırsak bariyerinin işlev bozukluğuna yol açabilir ve bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu değiştirebilir (Deayer vd.,2018; Marti vd., 2016; Liang vd., 2015; Voig tvd., 2014; Zarrinpar vd., 2014).

Sirkadiyen bozulma, bağırsak disbiyozuna yol açabilir. Farelerde ve insanda bağırsak enfeksiyonuna konakçı duyarlılığını artırabilir (Rosselot vd., 2016; Thaiss vd., 2014).

Bağırsak mikrobiyotasının nörolojik fonksiyonları da etkilediği gösterilmiştir ve bu bağlantılara "bağırsak-beyin eksenini" adı verilmiştir (Mayer vd., 2015). Bağırsak mikrobiyotası beyinle üç ana yoldan iletişim kurar: nöral yol (vagus siniri, enterik sinir sistemi), bağışıklık yolu (sitokinler) ve endokrin yol (HPA eksenini, bağırsak hormonları). Bağırsak mikrobiyotası, çeşitli doğrudan ve dolaylı yollarla bağırsak-beyin eksenini düzenler. Bu, nörotransmitterler, SCFA'lar ve amino asitler dahil olmak üzere çok çeşitli metabolitler üreterek bağırsak epitelindeki sıkı bağlantıların bütünlüğünü modüle ederek bağırsak geçirgenliğini korumayı içerir (Vijay ve Valdes, 2022).

Bağırsak epitel bariyer bütünlüğünün korunması, bakteriyel endotoksinler (yani, lipopolisakarit, LPS) gibi proinflamatuvar bağırsak lümen içeriklerinden korunmak için gereklidir (Turner, 2009). Mukozal bariyer, sıkı bağlantı, yapışık bağlantı ve desmozom proteinleri dahil olmak üzere etkileşim halindeki proteinlerin karmaşık bir ağı tarafından korunur (Turner, 2009). Bariyerin bozulması (yani bağırsak sızıntısı), metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler hastalık, amiotrofik lateral skleroz, Parkinson hastalığı ve alkolik karaciğer hastalığı dahil olmak üzere çok sayıda hastalıkla ilişkilidir (Creely vd., 2007; Zhang vd., 2009; Keshavarzian vd., 2009; Forsyth vd., 2011; Lassenius vd., 2011). Bu nedenle, bağırsak aşırı geçirgenliği klinik

olarak ilgili bir patolojidir ve bağırsak sızıntısının gelişimi, çok sayıda hastalık için biyolojik olarak anlamlı bir terapötik hedefi temsil edebilir.

Yapılan bir çalışmada sirkadiyen ritim bozukluğu olan sıçanlarda bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulduğu saptanmıştır (Summa vd., 2013). İnsan serumunda saptanan bir protein olan zonulinin, bağırsak geçirgenliğini yansıttığı gösterilmiştir (Liu vd., 2013; Wang vd., 2000). T1DM, T2DM, obezite ve obezite ile ilişkili insülin direnci dahil çeşitli metabolik durumlarda serum zonulin konsantrasyonunun arttığı bulunmuştur (Moreno-Navarrete vd., 2012; Zak-Goab vd., 2013; Jayashree vd., 2014).

Bağırsak geçirgenliği parametresi olarak serum zonulin konsantrasyonunun incelendiği çalışmamızda; Zonulin ortalama değerleri Grup 1’de $37,56 \pm 14,56$, Grup 2’de $44,13 \pm 13,00$, Grup 3’de $43,01 \pm 7,03$ olarak belirlenmiştir. Kontrol grubuna (Grup 1) kıyasla, sirkadiyen ritimleri bozulan farelerde (Grup 2) ve sirkadiyen ritimleri bozulup probiyotik takviyesi alan farelerde (Grup 3) serum zonulin konsantrasyonu artış göstermiştir. Grup 3’te probiyotik takviyesi ile bu artış daha az olmuştur. Ancak gruplar kontrol grubuyla ve kendi aralarında karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı sayılmamıştır ($p > 0,05$).

Öte yandan, bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen SCFA’lar, özellikle bütirat, bağırsak bariyer fonksiyonu üzerinde yararlı etkilere sahiptir. Ayrıca, SCFA, bağırsak mikrobiyotasının konakçı ile iletişim kurduğu ve beyin ve karaciğerdeki sirkadiyen metabolik saati düzenleme yeteneğine sahip olduğu bir geri bildirim mekanizması sergiler (Voigt vd., 2016).

Uyku bozuklukları veya sirkadiyen ritim bozukluklarının bir sonucu olarak proinflatuar etkilerin, farelerde bozulmuş bağırsak bariyer fonksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Summa vd., 2013).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada yüksek yağlı bir diyet altında haftalık kaydırılmış aydınlık-karanlık döngüsüne tabi tutularak sirkadiyen ritimleri bozulan C57BL/6J farelerinde beta-glukan ve inülin gibi prebiyotiklerle yapılan diyet müdahalesinin sirkadiyen uyumsuzluğun azaltılması üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları, beta-glukan (0,2 g/gün) ve inülinin (0,2 g/gün) sirkadiyen saat genlerinin ekspresyonunu ve fazını modüle ettiğini, hipotalamusta Periyot 1 ve Periyot 3’ün faz gecikmesini ve farelerin karaciğerinde Periyot 2’nin faz gecikmesini tersine

çevirdiğini göstermiştir. Bu bulgular, prebiyotik takviyesinin sirkadiyen yanlış hizalamayı azaltmak için yeni bir diyet yaklaşımı olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda aydınlık/karanlık döngüleri değiştirilerek sirkadiyen ritimleri bozulan grubun sonuçları ile karşılaştırıldığında, sirkadiyen ritimleri bozulmuş farelerde probiyotik takviyesinin açlık serum glukozu, açlık serum insülini ve serum zonulin gibi biyokimyasal parametrelerin sonuçlarının kontrol grubu ile daha fazla benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Ancak bu sonuçlardaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun sebebi çalışmamızda probiyotik takviyesinin 8 hafta süre ile yapılmış olmasından kaynaklanmış olabilir. Probiyotik takviyesinin sirkadiyen ritim bozukluğunun etkilerini azaltmada terapötik bir seçenek olup olmadığını değerlendirmek için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ek olarak, kanıtlar, diyet ve beslenme ritimlerinin bileşiminden etkilenebilen bağırsak mikrobiyotasının günlük salınımının, sirkadiyen karaciğer transkriptomunun düzenlenmesinde ve konak sirkadiyen ritimlerinin korunmasında rol oynadığını ortaya koymuştur (Leone vd., 2015; Murakami vd., 2016; Thaiss., 2016; Parkar vd., 2019; Kuang vd., 2019). Probiyotik tedavilerin de bağışıklık fonksiyonlarını düzenlediği gösterilmiştir (Yang vd., 2019). Bağırsak mikrobiyotasının sirkadiyen ritimlerle nasıl etkileşime girebileceğinin mekanizmaları belirsizliğini koruyor, ancak sirkadiyen gende farklı boyutlarda değişikliklere neden olan bütirat veya asetat eklenmesi gibi mikrobiyal metabolitlerin salınımlarıyla kısmen açıklanabilir (Leone vd., 2015). Bütirat ve asetatın yanı sıra hidrojen sülfür, ikincil safra asitleri, vitaminler ve biyojenik aminler dahil olmak üzere mikrobiyal metabolit grupları da sirkadiyen saatlerin modülasyonu ile ilişkilidir (Navigatore-Fonzo vd., 2014; Joyce vd., 2014; Leone vd., 2015; Yano vd., 2015).

Bağırsak mikrobiyotası ve sirkadiyen saat arasındaki çift yönlü ilişki göz önüne alındığında, T2DM dahil olmak üzere bununla ilişkili hastalıkların ortaya çıkması ve gelişmesiyle bağlantılı sirkadiyen bozulmaların etkilerini iyileştirmek için, probiyotikler gibi bağırsak mikrobiyotasına yönelik potansiyel tedavi metotlarının değerlendirilmesini sağlamak adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Deneyssel olarak aydınlık/karanlık döngüleri değiştirilerek sirkadiyen ritimleri bozulmuş hayvan modellerinde, probiyotik takviyesinin; diyabet ve bağırsak bariyer geçirgenliği belirteçleri üzerindeki etkisinin incelenmesi amacıyla yürüttüğümüz çalışmamızın sonuçlarına göre; farelerin başlangıç ağırlıkları sırasıyla (Grup 1) $37,5 \pm 2,77$ g; (Grup 2) $38,12 \pm 1,55$ g ve (Grup 3) $37,00 \pm 3,58$ g'dır. Grup 1'de başlangıç ve 8. hafta ve başlangıç ve 16. hafta arasında istatistiksel bir anlamlılık yokken 8. hafta ve 16. hafta arasında ağırlıkları açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Grup 2'de yer alan farelerin başlangıç, 8. hafta ve 16. hafta arasındaki ağırlıkları açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Grup 3'te yer alan farelerin başlangıç ve 8. hafta arasındaki ağırlık değişimi ve başlangıç ve 16. hafta arasındaki ağırlık değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu verilere göre; sirkadiyen ritim bozulmasının ağırlık kazanımını artırdığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca sirkadiyen ritimleri bozulan farelere uygulanan probiyotik takviyesinin, normal yemeğe erişimi engellenmeden veya herhangi bir kalori kısıtlaması olmadan ağırlık kazanımını azalttığı gözlenmiştir ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Gruplara ait AKG ortalama değerleri (Grup 1) $5,21 \pm 1,50$; (Grup 2) $6,30 \pm 0,95$; (Grup 3) $5,56 \pm 1,49$ olarak belirlenmiştir. Grupların ortalama insülin değerleri Grup 1'de $19,15 \pm 4,14$; Grup 2'de $25,53 \pm 4,26$; Grup 3'de $27,11 \pm 4,89$ olarak belirlenmiştir. HOMA-IR değerleri ortalamaları $4,36 \pm 1,22$ (Grup 1); $7,23 \pm 1,62$ (Grup 2); $6,92 \pm 2,61$ (Grup 3) şeklindedir ve QUICKI değerleri ortalamaları $0,30 \pm 0,01$ (Grup 1); $0,28 \pm 0,00$ (Grup 2); $0,28 \pm 0,01$ (Grup 3) olarak belirlenmiştir. Zonulin ortalama değerleri Grup 1'de $37,56 \pm 14,56$; Grup 2'de $44,13 \pm 13,00$; Grup 3'de $43,01 \pm 7,03$ olarak belirlenmiştir.

Bu sonuçlara göre farelerde sirkadiyen ritim bozulmasının, glukoz metabolizmasını olumsuz yönde etkileme, serum insülin düzeylerinde yükselme, HOMA-IR değerlerinde yükselme ve QUICKI değerlerinin azalması ve ortalama serum zonulin seviyelerinin yükselmesi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Elde edilen verilere göre sirkadiyen ritim bozulmasının diyabet için bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Probiyotik takviyesinin tüm bu değerler üzerine olumlu etkisi olduğu gözlenmiştir. Probiyotik takviyesinin sirkadiyen ritim bozukluğunun etkilerini

azaltmada terapötik bir seçenek olup olmadığını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sirkadiyen ritimleri bozulan farelerde probiyotik takviyesinin glukoz metabolizması üzerine olumlu etki göstermiştir. Ancak; probiyotiklerin etkili bir müdahale olup olmadığı değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda, sanayileşmeye bağlı olarak modern toplumun hızlı gelişimi, insanların yaşam biçiminde büyük değişikliklere yol açmıştır. Vardiyalı çalışmanın ve sosyal jet lag'ın artan prevalansı ile, daha yüksek T2DM riski de dahil olmak üzere metabolik bozukluklarla ilişkili sirkadiyen bozulmanın rolü çok daha fazla ilgi kazanmıştır. En şiddetli kronik hastalıklardan biri ve beklenen yaşam süresinin kısalmasının dokuzuncu ana nedeni olan T2DM ve buna bağlı metabolik bozukluklarla mücadele için daha yeni bakış açıları ve hedefler ortaya çıkarmak gerekmektedir.

Bağırsak mikrobiyotasının, değişen mikrobiyal topluluk yapısı ve aktivitesi nedeniyle yalnızca T2DM'nin gelişimini ve ilerlemesini doğrudan tetiklemekle kalmayıp, aynı zamanda endojen sirkadiyen sistem, dış yeme düzeni tarafından kontrol edilen konakçı metabolizması ile birebir iletişime dahil olduğu, oldukça kabul görmüştür.

Bununla birlikte, T2DM'de sirkadiyen saatin düzenlenmesinde bağırsak mikrobiyotasının spesifik mekanizmasını ve bununla ilgili etkilerini doğrudan açıklığa kavuşturan çalışmalar, T2DM'yi tedavi edecek yeni hedefler için büyük önem taşısa da hala sınırlıdır.

Sirkadiyen ritim, probiyotik uygulaması ve T2DM ilişkisi aydınlatılarak bilimsel birikime katkı sağlayan çalışmamız hayvan modellerine genel bir bakış sunarak bulguların dönüştürülebilirliği ve ileride yapılacak çalışmalara öngörü sağlaması açısından büyük önem arz etmektedir.

T2DM'nin ortaya çıkması ve gelişmesiyle bağlantılı sirkadiyen bozulmaların etkilerini iyileştirmek için probiyotikler ve hedeflenen prebiyotikler gibi bağırsak mikrobiyotasına yönelik tedavilerin değerlendirilebilmesi için geniş örneklem büyüklüğüne sahip, uzun süreli ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Abrahamson, E. E., & Moore, R. Y. (2001). Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain research*, 916(1-2), 172–191.
- Alberti, K. G., Zimmet, P., Shaw, J., & IDF Epidemiology Task Force Consensus Group (2005). The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet (London, England)*, 366(9491), 1059–1062.
- Albrecht U. (2012). Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*, 74(2), 246–260.
- Alnaji, A., Law, G. R., & Scott, E. M. (2016). The role of sleep duration in diabetes and glucose control. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 75(4), 512–520.
- American Diabetes Association (2019). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. *Diabetes care*, 42(Suppl 1), S13–S28.
- Arble, D. M., Bass, J., Laposky, A. D., Vitaterna, M. H., & Turek, F. W. (2009). Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 17(11), 2100–2102.
- Asher, G., & Sassone-Corsi, P. (2015). Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell*, 161(1), 84–92.
- Asher, G., & Sassone-Corsi, P. (2015). Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell*, 161(1), 84–92.
- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., Li, Y., Xia, Y., Xie, H., Zhong, H., Khan, M. T., Zhang, J., Li, J., Xiao, L., Al-Aama, J., Zhang, D., Lee, Y. S., Kotowska, D., Colding, C., Tremaroli, V., ... Wang, J. (2015). Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell host & microbe*, 17(5), 690–703.
- Barclay, J. L., Husse, J., Bode, B., Naujokat, N., Meyer-Kovac, J., Schmid, S. M., Lehnert, H., & Oster, H. (2012). Circadian desynchrony promotes metabolic disruption in a mouse model of shiftwork. *PloS one*, 7(5), e37150.
- Bass, J., & Takahashi, J. S. (2010). Circadian integration of metabolism and energetics. *Science (New York, N.Y.)*, 330(6009), 1349–1354.
- Bellet, M. M., Deriu, E., Liu, J. Z., Grimaldi, B., Blaschitz, C., Zeller, M., Edwards, R. A., Sahar, S., Dandekar, S., Baldi, P., George, M. D., Raffatellu, M., & Sassone-Corsi, P. (2013). Circadian clock regulates the host response to Salmonella. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(24), 9897–9902.
- Benedict, C., Vogel, H., Jonas, W., Woting, A., Blaut, M., Schürmann, A., & Cedernaes, J. (2016). Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Molecular metabolism*, 5(12), 1175–1186.
- Bermudez-Brito, M., Plaza-Díaz, J., Muñoz-Quezada, S., Gómez-Llorente, C., & Gil, A. (2012). Probiotic mechanisms of action. *Annals of nutrition & metabolism*, 61(2), 160–174.
- Berson, D. M., Dunn, F. A., & Takao, M. (2002). Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science (New York, N.Y.)*, 295(5557), 1070–1073.
- Bouatia-Naji, N., Bonnefond, A., Cavalcanti-Proença, C., Sparsø, T., Holmkvist, J., Marchand, M., Delplanque, J., Lobbens, S., Rocheleau, G., Durand, E., De Graeve, F., Chèvre, J. C., Borch-Johnsen, K., Hartikainen, A. L., Ruukonen, A., Tichet, J., Marre,

- M., Weill, J., Heude, B., Tauber, M., ... Froguel, P. (2009). A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nature genetics*, 41(1), 89–94.
- Burgess, H. J., & Molina, T. A. (2014). Home lighting before usual bedtime impacts circadian timing: a field study. *Photochemistry and photobiology*, 90(3), 723–726.
- Buxton, O. M., Cain, S. W., O'Connor, S. P., Porter, J. H., Duffy, J. F., Wang, W., Czeisler, C. A., & Shea, S. A. (2012). Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Science translational medicine*, 4(129), 129ra43.
- Caruso, C. C., Bushnell, T., Eggerth, D., Heitmann, A., Kojola, B., Newman, K., Rosa, R. R., Sauter, S. L., & Vila, B. (2006). Long working hours, safety, and health: toward a National Research Agenda. *American journal of industrial medicine*, 49(11), 930–942.
- Cenac, N., Chin, A. C., Garcia-Villar, R., Salvador-Cartier, C., Ferrier, L., Vergnolle, N., Buret, A. G., Fioramonti, J., & Bueno, L. (2004). PAR2 activation alters colonic paracellular permeability in mice via IFN-gamma-dependent and -independent pathways. *The Journal of physiology*, 558(Pt 3), 913–925.
- Chen, Y., Zhou, J., & Wang, L. (2021). Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 625913.
- Cheng, W.-Y., Lam, K.-L., Pik-Shan Kong, A., & Chi-Keung Cheung, P. (2020). Prebiotic supplementation (beta-glucan and inulin) attenuates circadian misalignment induced by shifted light-dark cycle in mice by modulating circadian gene expression. *Food Research International*, 137, 109437.
- Choi, H., Rao, M. C., & Chang, E. B. (2021). Gut microbiota as a transducer of dietary cues to regulate host circadian rhythms and metabolism. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 18(10), 679–689.
- Clarke, S. F., Murphy, E. F., O'Sullivan, O., Lucey, A. J., Humphreys, M., Hogan, A., Hayes, P., O'Reilly, M., Jeffery, I. B., Wood-Martin, R., Kerins, D. M., Quigley, E., Ross, R. P., O'Toole, P. W., Molloy, M. G., Falvey, E., Shanahan, F., & Cotter, P. D. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 63(12), 1913–1920.
- Coomans, C. P., van den Berg, S. A., Houben, T., van Klinken, J. B., van den Berg, R., Pronk, A. C., Havekes, L. M., Romijn, J. A., van Dijk, K. W., Biermasz, N. R., & Meijer, J. H. (2013). Detrimental effects of constant light exposure and high-fat diet on circadian energy metabolism and insulin sensitivity. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 27(4), 1721–1732.
- Creely, S. J., McTernan, P. G., Kusminski, C. M., Fisher, fM., Da Silva, N. F., Khanolkar, M., Evans, M., Harte, A. L., & Kumar, S. (2007). Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 292(3), E740–E747.
- Cui, M., Xiao, H., Luo, D., Zhang, X., Zhao, S., Zheng, Q., Li, Y., Zhao, Y., Dong, J., Li, H., Wang, H., & Fan, S. (2016). Circadian Rhythm Shapes the Gut Microbiota Affecting Host Radiosensitivity. *International journal of molecular sciences*, 17(11), 1786.
- Damiola, F., Le Minh, N., Preitner, N., Kornmann, B., Fleury-Olela, F., & Schibler, U. (2000). Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes & development*, 14(23), 2950–2961.
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R.

- J., & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559–563.
- Deaver, J. A., Eum, S. Y., & Toborek, M. (2018). Circadian Disruption Changes Gut Microbiome Taxa and Functional Gene Composition. *Frontiers in microbiology*, 9, 737.
- Depner, C. M., Stothard, E. R., & Wright, K. P., Jr (2014). Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Current diabetes reports*, 14(7), 507.
- Dethlefsen, L., & Relman, D. A. (2011). Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 Suppl 1(Suppl 1), 4554–4561.
- Dibner, C., Schibler, U., and Albrecht, U. (2010). The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annual Review of Physiology*, 72, 517–549.
- Ding, L., & Xiao, X. H. (2020). Gut microbiota: closely tied to the regulation of circadian clock in the development of type 2 diabetes mellitus. *Chinese medical journal*, 133(7), 817–825.
- Ding, R. X., Goh, W. R., Wu, R. N., Yue, X. Q., Luo, X., Khine, W. W. T., Wu, J. R., & Lee, Y. K. (2019). Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *Journal of food and drug analysis*, 27(3), 623–631.
- Divers, J., & Freedman, B. I. (2010). Susceptibility genes in common complex kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 19(1), 79–84.
- Dunlap J. C. (1999). Molecular bases for circadian clocks. *Cell*, 96(2), 271–290.
- Dunlap, J. C., & Loros, J. J. (2016). Yes, circadian rhythms actually do affect almost everything. *Cell research*, 26(7), 759–760.
- Emens, J. S., Yuhas, K., Rough, J., Kochar, N., Peters, D., & Lewy, A. J. (2009). Phase angle of entrainment in morning- and evening-types under naturalistic conditions. *Chronobiology international*, 26(3), 474–493.
- Estaki, M., Pither, J., Baumeister, P., Little, J. P., Gill, S. K., Ghosh, S., Ahmadi-Vand, Z., Marsden, K. R., & Gibson, D. L. (2016). Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome*, 4(1), 42.
- Fan, Y., & Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature reviews. Microbiology*, 19(1), 55–71.
- FAO, 2002. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. World Health Organization-Food and Agriculture Organization of The United Nations, London, Ontario, Canada.
- Fasano, A., Baudry, B., Pumphlin, D. W., Wasserman, S. S., Tall, B. D., Ketley, J. M., & Kaper, J. B. (1991). *Vibrio cholerae* produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(12), 5242–5246.
- Fasano, A., Fiorentini, C., Donelli, G., Uzzau, S., Kaper, J. B., Margaretten, K., Ding, X., Guandalini, S., Comstock, L., & Goldblum, S. E. (1995). Zonula occludens toxin modulates tight junctions through protein kinase C-dependent actin reorganization, in vitro. *The Journal of clinical investigation*, 96(2), 710–720.
- Forouhi, N. G., Krauss, R. M., Taubes, G., & Willett, W. (2018). Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *BMJ (Clinical research ed.)*, 361, k2139.

- Forsyth, C. B., Shannon, K. M., Kordower, J. H., Voigt, R. M., Shaikh, M., Jaglin, J. A., Estes, J. D., Dodiya, H. B., & Keshavarzian, A. (2011). Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PloS one*, 6(12), e28032.
- Forsyth, C. B., Voigt, R. M., Burgess, H. J., Swanson, G. R., & Keshavarzian, A. (2015). Circadian rhythms, alcohol and gut interactions. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 49(4), 389–398.
- Frescas, D., Valenti, L., & Accili, D. (2005). Nuclear trapping of the forkhead transcription factor FoxO1 via Sirt-dependent deacetylation promotes expression of glucogenetic genes. *The Journal of biological chemistry*, 280(21), 20589–20595.
- Gomes, A. C., Bueno, A. A., de Souza, R. G., & Mota, J. F. (2014). Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition journal*, 13, 60.
- Govindarajan, K., MacSharry, J., Casey, P. G., Shanahan, F., Joyce, S. A., & Gahan, C. G. (2016). Unconjugated Bile Acids Influence Expression of Circadian Genes: A Potential Mechanism for Microbe-Host Crosstalk. *PloS one*, 11(12), e0167319.
- Green, C. B., Takahashi, J. S., & Bass, J. (2008). The meter of metabolism. *Cell*, 134(5), 728–742.
- Grimaldi, B., Bellet, M. M., Katada, S., Astarita, G., Hirayama, J., Amin, R. H., Granneman, J. G., Piomelli, D., Leff, T., & Sassone-Corsi, P. (2010). PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPAR γ . *Cell metabolism*, 12(5), 509–520.
- Gumz ML, editor. *Circadian Clocks: Role in Health and Disease*. Springer; 2016.
- Guo, H., Brewer, J. M., Lehman, M. N., & Bittman, E. L. (2006). Suprachiasmatic regulation of circadian rhythms of gene expression in hamster peripheral organs: effects of transplanting the pacemaker. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(24), 6406–6412.
- Gutteridge J. M. (1987). The antioxidant activity of haptoglobin towards haemoglobin-stimulated lipid peroxidation. *Biochimica et biophysica acta*, 917(2), 219–223.
- Harreiter, J., & Roden, M. (2019). Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019) [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wiener klinische Wochenschrift*, 131(Suppl 1), 6–15.
- Hastings, M.H., Reddy, A.B., and Maywood ES. (2003). A clockwork web: Circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(8), 649–661.
- Hatori, M., Vollmers, C., Zarrinpar, A., DiTacchio, L., Bushong, E. A., Gill, S., Leblanc, M., Chaix, A., Joens, M., Fitzpatrick, J. A., Ellisman, M. H., & Panda, S. (2012). Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell metabolism*, 15(6), 848–860.
- Hills, R. D., Jr, Pontefract, B. A., Mishcon, H. R., Black, C. A., Sutton, S. C., & Theberge, C. R. (2019). Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*, 11(7), 1613.
- Hivert, M. F., Jablonski, K. A., Perreault, L., Saxena, R., McAteer, J. B., Franks, P. W., Hamman, R. F., Kahn, S. E., Haffner, S., DIAGRAM Consortium, Meigs, J. B., Altshuler, D., Knowler, W. C., Florez, J. C., & Diabetes Prevention Program Research Group (2011). Updated genetic score based on 34 confirmed type 2 diabetes Loci is associated with diabetes incidence and regression to normoglycemia in the diabetes prevention program. *Diabetes*, 60(4), 1340–1348.

- Hsieh, M. C., Yang, S. C., Tseng, H. L., Hwang, L. L., Chen, C. T., & Shieh, K. R. (2010). Abnormal expressions of circadian-clock and circadian clock-controlled genes in the livers and kidneys of long-term, high-fat-diet-treated mice. *International journal of obesity (2005)*, 34(2), 227–239.
- Hussain M. M. (2014). Regulation of intestinal lipid absorption by clock genes. *Annual review of nutrition*, 34, 357–375.
- Hutchison, A. T., Wittert, G. A., & Heilbronn, L. K. (2017). Matching Meals to Body Clocks-Impact on Weight and Glucose Metabolism. *Nutrients*, 9(3), 222.
- Iebba, V., Totino, V., Gagliardi, A., Santangelo, F., Cacciotti, F., Trancassini, M., Mancini, C., Cicerone, C., Corazzari, E., Pantanella, F., & Schippa, S. (2016). Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *The new microbiologica*, 39(1), 1–12.
- Ingelsson, E., & McCarthy, M. I. (2018). Human Genetics of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: Past, Present, and Future. *Circulation. Genomic and precision medicine*, 11(6), e002090.
- Jayashree, B., Bibin, Y. S., Prabhu, D., Shanthirani, C. S., Gokulakrishnan, K., Lakshmi, B. S., Mohan, V., & Balasubramanyam, M. (2014). Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Molecular and cellular biochemistry*, 388(1-2), 203–210.
- Joyce, S. A., MacSharry, J., Casey, P. G., Kinsella, M., Murphy, E. F., Shanahan, F., Hill, C., & Gahan, C. G. (2014). Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(20), 7421–7426.
- Kalip, K. & Atak, N. (2018). Bağırsak mikrobiyotası ve sağlık . *Turkish Journal of Public Health* , 16 (1) , 58-73 . DOI: 10.20518/tjph.458203
- Kalsbeek, A., la Fleur, S., & Fliers, E. (2014). Circadian control of glucose metabolism. *Molecular metabolism*, 3(4), 372–383.
- Katz, A., Nambi, S. S., Mather, K., Baron, A. D., Follmann, D. A., Sullivan, G., & Quon, M. J. (2000). Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(7), 2402–2410.
- Kawabe, Y., Nakamura, Y., Kikuchi, S., Murakami, Y., Tanaka, T., Takebayashi, T., Okayama, A., Miura, K., Okamura, T., & Ueshima, H. (2014). Relationship between shift work and clustering of the metabolic syndrome diagnostic components. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 21(7), 703–711.
- Keshavarzian, A., Farhadi, A., Forsyth, C. B., Rangan, J., Jakate, S., Shaikh, M., Banan, A., & Fields, J. Z. (2009). Evidence that chronic alcohol exposure promotes intestinal oxidative stress, intestinal hyperpermeability and endotoxemia prior to development of alcoholic steatohepatitis in rats. *Journal of hepatology*, 50(3), 538–547.
- Khalyfa, A., Poroyko, V. A., Qiao, Z., Gileles-Hillel, A., Khalyfa, A. A., Akbarpour, M., Almendros, I., Farré, R., & Gozal, D. (2017). Exosomes and Metabolic Function in Mice Exposed to Alternating Dark-Light Cycles Mimicking Night Shift Work Schedules. *Frontiers in physiology*, 8, 882.
- Kharroubi, A. T., & Darwish, H. M. (2015). Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World journal of diabetes*, 6(6), 850–867.
- Kim, E., Yoo, S. H., & Chen, Z. (2022). Circadian stabilization loop: the regulatory hub and therapeutic target promoting circadian resilience and physiological health. *F1000Research*, 11, 1236.

- Kivimäki, M., Batty, G. D., & Hublin, C. (2011). Shift work as a risk factor for future type 2 diabetes: evidence, mechanisms, implications, and future research directions. *PLoS medicine*, 8(12), e1001138.
- Klingensmith, N. J., & Coopersmith, C. M. (2016). The Gut as the Motor of Multiple Organ Dysfunction in Critical Illness. *Critical care clinics*, 32(2), 203–212.
- Knutson, K. L., & von Schantz, M. (2018). Associations between chronotype, morbidity and mortality in the UK Biobank cohort. *Chronobiology international*, 35(8), 1045–1053.
- Knutson, K. L., Spiegel, K., Penev, P., & Van Cauter, E. (2007). The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep medicine reviews*, 11(3), 163–178.
- Kolida, S., & Gibson, G. R. (2011). Synbiotics in health and disease. *Annual review of food science and technology*, 2, 373–393.
- Kuang, Z., Wang, Y., Li, Y., Ye, C., Ruhn, K. A., Behrendt, C. L., Olson, E. N., & Hooper, L. V. (2019). The intestinal microbiota programs diurnal rhythms in host metabolism through histone deacetylase 3. *Science (New York, N.Y.)*, 365(6460), 1428–1434.
- Kuehn B. M. (2017). Resetting the Circadian Clock Might Boost Metabolic Health. *JAMA*, 317(13), 1303–1305.
- Kumar, M., Kisson-Singh, V., Coria, A. L., Moreau, F., & Chadee, K. (2017). Probiotic mixture VSL#3 reduces colonic inflammation and improves intestinal barrier function in Muc2 mucin-deficient mice. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 312(1), G34–G45.
- Kunysz, M., Mora-Janiszewska, O., & Darmochwał-Kolarz, D. (2021). Epigenetic Modifications Associated with Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 22(9), 4693.
- La Fleur, S. E., Kalsbeek, A., Wortel, J., Fekkes, M. L., & Buijs, R. M. (2001). A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus. *Diabetes*, 50(6), 1237–1243.
- Lassenius, M. I., Pietiläinen, K. H., Kaartinen, K., Pussinen, P. J., Syrjänen, J., Forsblom, C., Pörsti, I., Rissanen, A., Kaprio, J., Mustonen, J., Groop, P. H., Lehto, M., & FinnDiane Study Group (2011). Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes care*, 34(8), 1809–1815.
- Le Martelot, G., Claudel, T., Gatfield, D., Schaad, O., Kornmann, B., Lo Sasso, G., Moschetta, A., & Schibler, U. (2009). REV-ERB α participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis. *PLoS biology*, 7(9), e1000181.
- Leone, V., Gibbons, S. M., Martinez, K., Hutchison, A. L., Huang, E. Y., Cham, C. M., Pierre, J. F., Heneghan, A. F., Nadimpalli, A., Hubert, N., Zale, E., Wang, Y., Huang, Y., Theriault, B., Dinner, A. R., Musch, M. W., Kudsk, K. A., Prendergast, B. J., Gilbert, J. A., & Chang, E. B. (2015). Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell host & microbe*, 17(5), 681–689.
- Lewis, P., Oster, H., Korf, H. W., Foster, R. G., & Erren, T. C. (2020). Food as a circadian time cue - evidence from human studies. *Nature reviews. Endocrinology*, 16(4), 213–223.
- Li, Y. Y., Wang, H., & Zhang, Y. Y. (2022). Melatonin receptor 1B gene rs10830963 C/G polymorphism associated with type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis of 13,752 participants. *Heliyon*, 8(11), e11786.

- Li, Y., Teng, D., Shi, X., Qin, G., Qin, Y., Quan, H., Shi, B., Sun, H., Ba, J., Chen, B., Du, J., He, L., Lai, X., Li, Y., Chi, H., Liao, E., Liu, C., Liu, L., Tang, X., Tong, N., ... Shan, Z. (2020). Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m997.
- Liang, X., Bushman, F. D., & FitzGerald, G. A. (2015). Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(33), 10479–10484.
- Lipton, J. O., Yuan, E. D., Boyle, L. M., Ebrahimi-Fakhari, D., Kwiatkowski, E., Nathan, A., Güttler, T., Davis, F., Asara, J. M., & Sahin, M. (2015). The Circadian Protein BMAL1 Regulates Translation in Response to S6K1-Mediated Phosphorylation. *Cell*, 161(5), 1138–1151.
- Liu, Z. H., Huang, M. J., Zhang, X. W., Wang, L., Huang, N. Q., Peng, H., Lan, P., Peng, J. S., Yang, Z., Xia, Y., Liu, W. J., Yang, J., Qin, H. L., & Wang, J. P. (2013). The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *The American journal of clinical nutrition*, 97(1), 117–126.
- Lopez-Minguez, J., Dashti, H. S., Madrid-Valero, J. J., Madrid, J. A., Saxena, R., Scheer, F. A. J. L., Ordoñana, J. R., & Garaulet, M. (2019). Heritability of the timing of food intake. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38(2), 767–773.
- Lovic, D., Piperidou, A., Zografou, I., Grassos, H., Pittaras, A., & Manolis, A. (2020). The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Current vascular pharmacology*, 18(2), 104–109.
- Lowden, A., Moreno, C., Holmbäck, U., Lennernäs, M., & Tucker, P. (2010). Eating and shift work - effects on habits, metabolism and performance. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 36(2), 150–162.
- Makarem, N., Paul, J., Giardina, E. V., Liao, M., & Aggarwal, B. (2020). Evening chronotype is associated with poor cardiovascular health and adverse health behaviors in a diverse population of women. *Chronobiology international*, 37(5), 673–685.
- Marti, A. R., Meerlo, P., Grønli, J., van Hasselt, S. J., Mrdalj, J., Pallesen, S., Pedersen, T. T., Henriksen, T. E., & Skrede, S. (2016). Shift in Food Intake and Changes in Metabolic Regulation and Gene Expression during Simulated Night-Shift Work: A Rat Model. *Nutrients*, 8(11), 712.
- Mashaqi, S., & Gozal, D. (2020). "Circadian misalignment and the gut microbiome. A bidirectional relationship triggering inflammation and metabolic disorders"- a literature review. *Sleep medicine*, 72, 93–108.
- Matenchuk, B. A., Mandhane, P. J., & Kozyrskyj, A. L. (2020). Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota. *Sleep medicine reviews*, 53, 101340.
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412–419.
- Mattson, M. P., Allison, D. B., Fontana, L., Harvie, M., Longo, V. D., Malaisse, W. J., Mosley, M., Notterpek, L., Ravussin, E., Scheer, F. A., Seyfried, T. N., Varady, K. A., & Panda, S. (2014). Meal frequency and timing in health and disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(47), 16647–16653.
- Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of clinical investigation*, 125(3), 926–938.

- Miranda, J., Portillo, M. P., Madrid, J. A., Arias, N., Macarulla, M. T., & Garaulet, M. (2013). Effects of resveratrol on changes induced by high-fat feeding on clock genes in rats. *The British journal of nutrition*, 110(8), 1421–1428.
- Molzof, H. E., Peterson, C. M., Thomas, S. J., Gloston, G. F., Johnson, R. L., Jr, & Gamble, K. L. (2022). Nightshift Work and Nighttime Eating Are Associated With Higher Insulin and Leptin Levels in Hospital Nurses. *Frontiers in endocrinology*, 13, 876752.
- Moreno-Navarrete, J. M., Sabater, M., Ortega, F., Ricart, W., & Fernández-Real, J. M. (2012). Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PloS one*, 7(5), e37160.
- Morris, C. J., Yang, J. N., Garcia, J. I., Myers, S., Bozzi, I., Wang, W., Buxton, O. M., Shea, S. A., & Scheer, F. A. (2015). Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(17), E2225–E2234.
- Mortaş, H., Bilici, S., & Karakan, T. (2020). The circadian disruption of night work alters gut microbiota consistent with elevated risk for future metabolic and gastrointestinal pathology. *Chronobiology international*, 37(7), 1067–1081.
- Moynihán, K. A., Grimm, A. A., Plueger, M. M., Bernal-Mizrachi, E., Ford, E., Cras-Méneur, C., Permutt, M. A., & Imai, S. (2005). Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Cell metabolism*, 2(2), 105–117.
- Mukherji, A., Kobiita, A., Damara, M., Misra, N., Meziane, H., Champy, M. F., & Chambon, P. (2015). Shifting eating to the circadian rest phase misaligns the peripheral clocks with the master SCN clock and leads to a metabolic syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(48), E6691–E6698.
- Mukherji, A., Kobiita, A., Ye, T., & Chambon, P. (2013). Homeostasis in intestinal epithelium is orchestrated by the circadian clock and microbiota cues transduced by TLRs. *Cell*, 153(4), 812–827.
- Murakami, M., Tognini, P., Liu, Y., Eckel-Mahan, K. L., Baldi, P., & Sassone-Corsi, P. (2016). Gut microbiota directs PPAR γ -driven reprogramming of the liver circadian clock by nutritional challenge. *EMBO reports*, 17(9), 1292–1303.
- Navigatore-Fonzo, L. S., Delgado, S. M., Golini, R. S., & Anzulovich, A. C. (2014). Circadian rhythms of locomotor activity and hippocampal clock genes expression are dampened in vitamin A-deficient rats. *Nutrition research (New York, N.Y.)*, 34(4), 326–335.
- Nguyen, J., & Wright, K. P., Jr (2009). Influence of weeks of circadian misalignment on leptin levels. *Nature and science of sleep*, 2, 9–18.
- Oosterman, J. E., Kalsbeek, A., la Fleur, S. E., & Belsham, D. D. (2015). Impact of nutrients on circadian rhythmicity. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 308(5), R337–R350.
- Owens, J. A., Belon, K., & Moss, P. (2010). Impact of delaying school start time on adolescent sleep, mood, and behavior. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 164(7), 608–614.
- Oyama, Y., Iwasaka, H., Koga, H., Shingu, C., Matsumoto, S., & Noguchi, T. (2014). Uncoupling of peripheral and master clock gene rhythms by reversed feeding leads to an exacerbated inflammatory response after polymicrobial sepsis in mice. *Shock (Augusta, Ga.)*, 41(3), 214–221.
- Özbayer, C , Değirmenci, İ . (2011). Sirkadiyen saat, hücre döngüsü ve kanser . Dicle Tıp Dergisi , 38 (4) , 514-518 . DOI: 10.5798/diclemedj.0921.2011.04.0080

- Parkar, S. G., Kalsbeek, A., & Cheeseman, J. F. (2019). Potential Role for the Gut Microbiota in Modulating Host Circadian Rhythms and Metabolic Health. *Microorganisms*, 7(2), 41.
- Paschos, G. K., & FitzGerald, G. A. (2017). Circadian Clocks and Metabolism: Implications for Microbiome and Aging. *Trends in genetics : TIG*, 33(10), 760–769.
- Paschos, G. K., Ibrahim, S., Song, W. L., Kunieda, T., Grant, G., Reyes, T. M., Bradfield, C. A., Vaughan, C. H., Eiden, M., Masoodi, M., Griffin, J. L., Wang, F., Lawson, J. A., & Fitzgerald, G. A. (2012). Obesity in mice with adipocyte-specific deletion of clock component Arntl. *Nature medicine*, 18(12), 1768–1777.
- Patel, C. J., Bhattacharya, J., & Butte, A. J. (2010). An Environment-Wide Association Study (EWAS) on type 2 diabetes mellitus. *PloS one*, 5(5), e10746.
- Paulose, J. K., Wright, J. M., Patel, A. G., & Cassone, V. M. (2016). Human Gut Bacteria Are Sensitive to Melatonin and Express Endogenous Circadian Rhythmicity. *PloS one*, 11(1), e0146643.
- Pavlova M. (2017). Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 23(4, Sleep Neurology), 1051–1063.
- Perelis, M., Marcheva, B., Ramsey, K. M., Schipma, M. J., Hutchison, A. L., Taguchi, A., Peek, C. B., Hong, H., Huang, W., Omura, C., Allred, A. L., Bradfield, C. A., Dinner, A. R., Barish, G. D., & Bass, J. (2015). Pancreatic β cell enhancers regulate rhythmic transcription of genes controlling insulin secretion. *Science (New York, N.Y.)*, 350(6261), aac4250.
- Peschke, E., Peschke, D., Hammer, T., & Csernus, V. (1997). Influence of melatonin and serotonin on glucose-stimulated insulin release from perfused rat pancreatic islets in vitro. *Journal of pineal research*, 23(3), 156–163.
- Picard, F., Kurtev, M., Chung, N., Topark-Ngarm, A., Senawong, T., Machado De Oliveira, R., Leid, M., McBurney, M. W., & Guarente, L. (2004). Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature*, 429(6993), 771–776.
- Potter, G. D., Skene, D. J., Arendt, J., Cade, J. E., Grant, P. J., & Hardie, L. J. (2016). Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. *Endocrine reviews*, 37(6), 584–608.
- Provencio, I., Rodriguez, I. R., Jiang, G., Hayes, W. P., Moreira, E. F., & Rollag, M. D. (2000). A novel human opsin in the inner retina. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(2), 600–605.
- Qian, J., & Scheer, F. (2016). Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 27(5), 282–293.
- Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., Peng, Y., Zhang, D., Jie, Z., Wu, W., Qin, Y., Xue, W., Li, J., Han, L., Lu, D., Wu, P., ... Wang, J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418), 55–60.
- Roden M. (2016). Diabetes mellitus - Definition, Klassifikation und Diagnose [Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis]. *Wiener klinische Wochenschrift*, 128 Suppl 2, S37–S40.
- Rosselot, A. E., Hong, C. I., & Moore, S. R. (2016). Rhythm and bugs: circadian clocks, gut microbiota, and enteric infections. *Current opinion in gastroenterology*, 32(1), 7–11.
- Rudic, R. D., McNamara, P., Curtis, A. M., Boston, R. C., Panda, S., Hogenesch, J. B., & Fitzgerald, G. A. (2004). BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS biology*, 2(11), e377.

- Salgaço, M.K., Oliveira, L.G.S., Costa, G.N. et al. Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus. *Appl Microbiol Biotechnol* 103, 9229–9238 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10156-y>
- Sateia M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 146(5), 1387–1394.
- Satyanarayanan, S. K., Su, H., Lin, Y. W., & Su, K. P. (2018). Circadian Rhythm and Melatonin in the Treatment of Depression. *Current pharmaceutical design*, 24(22), 2549–2555.
- Schanche, M., Avershina, E., Dotterud, C., Øien, T., Storrø, O., Johnsen, R., & Rudi, K. (2015). High-Resolution Analyses of Overlap in the Microbiota Between Mothers and Their Children. *Current microbiology*, 71(2), 283–290.
- Scheer, F. A., Hilton, M. F., Mantzoros, C. S., & Shea, S. A. (2009). Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(11), 4453–4458.
- Scheer, F. A., Hilton, M. F., Mantzoros, C. S., & Shea, S. A. (2009). Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(11), 4453–4458.
- Schmutz, I., Ripperger, J. A., Baeriswyl-Aebischer, S., & Albrecht, U. (2010). The mammalian clock component PERIOD2 coordinates circadian output by interaction with nuclear receptors. *Genes & development*, 24(4), 345–357.
- Schuppelius, B., Peters, B., Ottawa, A., & Pivovarov-Ramich, O. (2021). Time Restricted Eating: A Dietary Strategy to Prevent and Treat Metabolic Disturbances. *Frontiers in endocrinology*, 12, 683140.
- Serin, Y., & Acar Tek, N. (2019). Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance. *Annals of nutrition & metabolism*, 74(4), 322–330.
- Sharon, G., Garg, N., Debelius, J., Knight, R., Dorrestein, P. C., & Mazmanian, S. K. (2014). Specialized metabolites from the microbiome in health and disease. *Cell metabolism*, 20(5), 719–730.
- Souza, R. V., Sarmiento, R. A., de Almeida, J. C., & Canuto, R. (2019). The effect of shift work on eating habits: a systematic review. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 45(1), 7–21.
- Summa, K. C., Voigt, R. M., Forsyth, C. B., Shaikh, M., Cavanaugh, K., Tang, Y., Vitaterna, M. H., Song, S., Turek, F. W., & Keshavarzian, A. (2013). Disruption of the Circadian Clock in Mice Increases Intestinal Permeability and Promotes Alcohol-Induced Hepatic Pathology and Inflammation. *PloS one*, 8(6), e67102.
- Suwazono, Y., Dochi, M., Sakata, K., Okubo, Y., Oishi, M., Tanaka, K., Kobayashi, E., Kido, T., & Nogawa, K. (2008). A longitudinal study on the effect of shift work on weight gain in male Japanese workers. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 16(8), 1887–1893.
- Tahara, Y., & Shibata, S. (2013). Chronobiology and nutrition. *Neuroscience*, 253, 78–88.
- Thaiss, C. A., Itav, S., Rothschild, D., Meijer, M. T., Levy, M., Moresi, C., Dohnalová, L., Braverman, S., Rozin, S., Malitsky, S., Dori-Bachash, M., Kuperman, Y., Biton, I., Gertler, A., Harmelin, A., Shapiro, H., Halpern, Z., Aharoni, A., Segal, E., & Elinav, E. (2016). Persistent microbiome alterations modulate the rate of post-dieting weight regain. *Nature*, 540(7634), 544–551.
- Thaiss, C. A., Zeevi, D., Levy, M., Zilberman-Schapira, G., Suez, J., Tengeler, A. C., Abramson, L., Katz, M. N., Korem, T., Zmora, N., Kuperman, Y., Biton, I., Gilad, S., Harmelin, A., Shapiro, H., Halpern, Z., Segal, E., & Elinav, E.

- (2014). Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*, 159(3), 514–529.
- Thompson, A. L., Monteagudo-Mera, A., Cadenas, M. B., Lampl, M. L., & Azcarate-Peril, M. A. (2015). Milk- and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 5, 3.
- Tremaroli, V., & Bäckhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489(7415), 242–249.
- Tremellen, K., & Pearce, K. (2012). Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA)--a novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome. *Medical hypotheses*, 79(1), 104–112.
- Tripathi, A., Lammers, K. M., Goldblum, S., Shea-Donohue, T., Netzel-Arnett, S., Buzza, M. S., Antalis, T. M., Vogel, S. N., Zhao, A., Yang, S., Arrietta, M. C., Meddings, J. B., & Fasano, A. (2009). Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(39), 16799–16804.
- Turner J. R. (2009). Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature reviews. Immunology*, 9(11), 799–809.
- Turner J. R. (2009). Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature reviews. Immunology*, 9(11), 799–809. <https://doi.org/10.1038/nri2653>
- Vetter, C., Dashti, H. S., Lane, J. M., Anderson, S. G., Schernhammer, E. S., Rutter, M. K., Saxena, R., & Scheer, F. A. J. L. (2018). Night Shift Work, Genetic Risk, and Type 2 Diabetes in the UK Biobank. *Diabetes care*, 41(4), 762–769.
- Vijay, A., & Valdes, A. M. (2022). Role of the gut microbiome in chronic diseases: a narrative review. *European journal of clinical nutrition*, 76(4), 489–501.
- Vijay, A., & Valdes, A. M. (2022). Role of the gut microbiome in chronic diseases: a narrative review. *European journal of clinical nutrition*, 76(4), 489–501.
- Voigt, R. M., Forsyth, C. B., Green, S. J., Mutlu, E., Engen, P., Vitaterna, M. H., Turek, F. W., & Keshavarzian, A. (2014). Circadian disorganization alters intestinal microbiota. *PloS one*, 9(5), e97500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097500>
- Voigt, R. M., Forsyth, C. B., Green, S. J., Engen, P. A., & Keshavarzian, A. (2016). Circadian Rhythm and the Gut Microbiome. *International review of neurobiology*, 131, 193–205.
- Vorona, R. D., Szklo-Coxe, M., Wu, A., Dubik, M., Zhao, Y., & Ware, J. C. (2011). Dissimilar teen crash rates in two neighboring southeastern Virginia cities with different high school start times. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 7(2), 145–151.
- Wang, W., Uzzau, S., Goldblum, S. E., & Fasano, A. (2000). Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *Journal of cell science*, 113 Pt 24, 4435–4440.
- Wang, W., Uzzau, S., Goldblum, S. E., & Fasano, A. (2000). Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *Journal of cell science*, 113 Pt 24, 4435–4440.
- Wu, T., ZhuGe, F., Sun, L., Ni, Y., Fu, O., Gao, G., Chen, J., Kato, H., & Fu, Z. (2012). Enhanced effect of daytime restricted feeding on the circadian rhythm of streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 302(9), E1027–E1035.

- Xu, Z., Zhao, L., Yin, L., Liu, Y., Ren, Y., Yang, G., Wu, J., Gu, F., Sun, X., Yang, H., Peng, T., Hu, J., Wang, X., Pang, M., Dai, Q., & Zhang, G. (2022). MRI-based machine learning model: A potential modality for predicting cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 10, 1082794.
- Yano, J. M., Yu, K., Donaldson, G. P., Shastri, G. G., Ann, P., Ma, L., Nagler, C. R., Ismagilov, R. F., Mazmanian, S. K., & Hsiao, E. Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 161(2), 264–276.
- Zabaleta, N., Hommel, M., Salas, D., & Gonzalez-Aseguinolaza, G. (2019). Genetic-Based Approaches to Inherited Metabolic Liver Diseases. *Human gene therapy*, 30(10), 1190–1203.
- Zak-Goąb, A., Kocelak, P., Aptekorz, M., Zientara, M., Juszczyk, L., Martirosian, G., Chudek, J., & Olszanecka-Glinianowicz, M. (2013). Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile, and zonulin concentration in obese and normal weight subjects. *International journal of endocrinology*, 2013, 674106.
- Zarrinpar, A., Chaix, A., Yooseph, S., & Panda, S. (2014). Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell metabolism*, 20(6), 1006–1017.
- Zeb, F., Wu, X., Chen, L., Fatima, S., Haq, I. U., Chen, A., Majeed, F., Feng, Q., & Li, M. (2020). Effect of time-restricted feeding on metabolic risk and circadian rhythm associated with gut microbiome in healthy males. *The British journal of nutrition*, 123(11), 1216–1226.
- Zhang, R., Miller, R. G., Gascon, R., Champion, S., Katz, J., Lancero, M., Narvaez, A., Honrada, R., Ruvalcaba, D., & McGrath, M. S. (2009). Circulating endotoxin and systemic immune activation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). *Journal of neuroimmunology*, 206(1-2), 121–124.
- Zhang, W., Xiong, Y., Tao, R., Panayi, A. C., Mi, B., & Liu, G. (2022). Emerging Insight Into the Role of Circadian Clock Gene BMAL1 in Cellular Senescence. *Frontiers in endocrinology*, 13, 915139.
- Zhao, L., Zhang, F., Ding, X., Wu, G., Lam, Y. Y., Wang, X., Fu, H., Xue, X., Lu, C., Ma, J., Yu, L., Xu, C., Ren, Z., Xu, Y., Xu, S., Shen, H., Zhu, X., Shi, Y., Shen, Q., Dong, W., ... Zhang, C. (2018). Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science (New York, N.Y.)*, 359(6380), 1151–1156.
- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(2), 88–98.
- Zhou, L., Xiao, X., Zhang, Q., Zheng, J., & Deng, M. (2019). Maternal Genistein Intake Mitigates the Deleterious Effects of High-Fat Diet on Glucose and Lipid Metabolism and Modulates Gut Microbiota in Adult Life of Male Mice. *Frontiers in physiology*, 10, 985.

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : E-68489742-604.01.03-65020
Konu : Hadyek izini hk

DOÇ. DR. MEHTAP ÜNLÜ SÖĞÜT
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

Laboratuvar hayvanları üzerinde Araştırma amaçlı çalışma yapmak üzere başvuran Doç. Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT'ün 2021/26 Kabul nolu **“Sirkadiyen Ritimleri Bozulmuş Farelerde Probiyotik Takviyesinin Bağırsak Geçirgenliği ve Diyabet ile İlişkili Parametreler Üzerine Etkilerinin Deneysel Olarak Araştırılması”** başlıklı projesi 03.06.2021 tarihli Kurul toplantısında OMU- HADYЕК'in yönergesi kapsamında değerlendirilmiş ve Hayvan Hakları ve Deney Etik İlkelerine Uygun bulunmuştur. Karar onayı ekte sunulmuştur.
Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ
HADYЕК Başkanı

Ek: ETİK KURUL KARARI 2021-26 M. ÜNLÜ SÖĞÜT

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

Arzou KIOSE SERIF, Lisans Eğitimine Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik bölümüne 2015 yılında başlamış 2019 yılında mezun olmuştur. 2019 yılında OMÜ Beslenme Bilimleri Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans programına başlamıştır. Orta derecede İngilizce bilmektedir.

İletişim Bilgileri

ORCID ID : <https://orcid.org/0000-0001-5663-5951>

Yayınlar:

1. Sirkadiyen Ritim Bozukluğunun Diyabet Belirteçleri Üzerine Etkisi Tam Metin Bildiri ve Sözlü Sunum 8. Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları Kongresi (UTSAK) 25.12.2021 KIOSE SERIF ARZOU, SÖĞÜT ÜNLÜ MEHTAP

Kazanılan Ödüller, Teşvikler ve Burslar

1. Ünlü Söğüt, M., Kıose Serif, A. Sirkadiyen Ritimleri Bozulmuş Farelerde Probiyotik Takviyesinin Bağırsak Geçirgenliği ve Diyabet ile İlişkili Parametreler Üzerine Etkilerinin Deneysel Olarak Araştırılması. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi, PYO.SBF.1904.21.009. Yardımcı Araştırmacı, (2022-2023).