

Aralıklı Orucun Otofaji – Mitofaji, Mikrobiyota ve Bilişsel Performans ve Nöroplastisite Üzerine Etkileri

Muharrem Ogan¹, Mehmet Karasu²

Özet

Beslenme ve bağırsak-beyin ekseninin beyin sağlığı ve bilişsel işlevler için önemi giderek daha fazla kabul görmektedir. Beslenme müdahaleleri, beyin bozukluklarını önleme ve/veya tedavi etme potansiyeli açısından test edilmektedir. 12 ila 48 saat boyunca kalori alımının kesilmesi veya büyük ölçüde sınırlandırılması ve bununla düzenli beslenme dönemlerinin dönüşümlü olarak uygulandığı aralıklı oruç (IF), hayvan modellerinde nörobiyolojik sağlık açısından umut verici sonuçlar göstermiştir. Bu derleme makalesinde, IF'nin bilişsel işlevler üzerindeki potansiyel faydaları ve hayvanlar ve insanlarda beyinle ilgili bozuklukların önlenmesi ve ilerlemesi üzerindeki olası etkileri tartışılmaktadır. Bunu, metabolik, hücrel ve sirkadiyen mekanizmalar yoluyla beyinde anatomik ve fonksiyonel değişikliklere yol açan IF'nin etkilerini özetleyerek yapıyoruz. Derlememiz, IF'nin sağlıklı deneklerde bilişsel işlevler üzerinde kısa vadede olumlu bir etkisi olduğuna dair net bir kanıt olmadığını göstermektedir. Klinik çalışmalar, IF'nin epilepsi, Alzheimer hastalığı ve multipl sklerozun hastalık semptomları ve ilerlemesi üzerinde faydaları olduğunu göstermektedir. Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgular, Parkinson hastalığı, iskemik inme, otizm spektrum bozukluğu ve duygudurum ve anksiyete bozukluklarının IF'den fayda sağlayabileceği mekanizmaları göstermektedir. Gelecekteki araştırmalar, IF'nin olumlu etkilerinin yaş veya obezite varlığından bağımsız olarak geçerli olup olmadığını ortaya çıkarmalıdır. Ayrıca, oruç tutma düzenindeki farklılıklar, toplam kalori alımı ve belirli besinlerin alımı, IF'nin başarısında önemli bileşenler olabilir. Ayrıca, oruç tutma alışkanlıklarının farklılıkları, toplam kalori alımı ve belirli besinlerin alımı, IF'nin başarısında önemli faktörler olabilir. Boylamsal çalışmalar ve randomize klinik çalışmalar (RCT'ler), IF'nin beyinle ilgili hastalıkların gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki uzun vadeli etkilerine ışık tutacaktır.

- 1 Öğr. Gör., Atatürk Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Erzurum, Türkiye, muharrem.ogan@atauni.edu.tr <https://orcid.org/0000-0003-2548-0023>
- 2 Arş. Gör., Atatürk Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Erzurum, Türkiye, mehmet.karasu@atauni.edu.tr <https://orcid.org/0009-0003-6862-6632>

Giriş

Beyin hastalıkları, dünya çapında ölüm ve sakatlığın önde gelen nedenleri arasında yer almakta olup, son on yıllarda görülme sıklığının önemli ölçüde artmasıyla daha da önem kazanmaktadır. Beyinle ilgili hastalıkların olası tedavilerini bulmak için başlatılan çok sayıda çalışmaya rağmen, tedavi seçenekleri hala çoğunlukla semptomların hafifletilmesine dayanmakta, henüz kesin bir tedavi bulunamamıştır. Epidemiyolojik kanıtlar, beyinle ilgili hastalıkların önlenmesine yardımcı olabilecek yeni potansiyel yollar açabilecek yaşam tarzı faktörlerinin rolünü desteklemektedir (Solfrizzi, V. 2008). Örneğin, diyetler ve bunların beyin üzerindeki etkileri arasındaki yer almaktadır. Birçok diyetin beyin sağlığını desteklediği bulunmuştur ve kanıtların çoğu, sebze, meyve, baklagiller, kuruyemişler, fasulye, tahıllar, balık ve zeytinyağı bakımından zengin olan Akdeniz diyetini işaret etmektedir. Ayrıca, Hipertansiyonu Durdurmaya Yönelik Beslenme Yaklaşımları (DASH) diyeti, kan basıncını ve dolayısıyla inme, bunama ve nörokognitif disfonksiyon risklerini düşüren sodyum, potasyum, magnezyum ve kalsiyum bakımından düşük gıdalardan oluşarak kardiyovasküler riski azaltmak üzere tasarlanmıştır (Smith, P.J et al 2010). Diyetlerin ve kalori kısıtlamasının beyin sağlığı üzerinde olumlu etkileri olmasına rağmen, bu stratejilerin birçok insan için uzun süre sürdürülmesi oldukça zordur ve zaten düşük vücut ağırlığına veya kas kütlesine sahip kişilerde zararlı etkileri olabilir. İlginç bir şekilde, hayvan ve insan (gözlemsel ve klinik) çalışmalarından elde edilen artan kanıtlar, kalori veya beslenme değişiklikleri olmadan oruç dönemlerinin biliş ve beyin sağlığı üzerinde benzer etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, beslenme alımının biliş üzerindeki rolünü incelemeye yönelik artan ilginin yanı sıra, aralıklı oruç olarak adlandırılan ne zaman ve ne sıklıkla yemek yeneceğini incelemeye yönelik artan bir ilgi de vardır (Di Francesco, A. et al 2018).

1. Otofajinin Temel Mekanizması ve Oruçla Aktivasyonu

Otofaji, hücrelerin kendi zarar görmüş veya işlevsiz bileşenlerini lizozomlar aracılığıyla yıkıp geri dönüştürdüğü bir süreçtir. Bu mekanizma, hücresel yenilenme, enerji verimliliği ve homeostazın korunmasında temel bir rol oynar. Aralıklı oruç (intermittent fasting, IF) uygulaması sırasında hücreler düşük enerji durumuna girer; bu durum *AMPK* (*AMP-activated protein kinase*) yolunu aktive ederken *mTOR* (*mechanistic target of rapamycin*) sinyal yolunu baskılar.

mTOR'un baskılanması ve *AMPK*'nin aktivasyonu, otofajik süreçleri tetikleyerek şu sonuçlara yol açar:

- Hasarlı organellerin parçalanması
- Protein agregatlarının temizlenmesi
- Hücresel stresin azalması
- Enerji verimliliğinin artması

Bu mekanizmalar, hücrelerin yaşlanmaya ve çevresel stres faktörlerine karşı dayanıklılığını artırır (Mizushima & Komatsu, 2011).

2. Mitofaji ve Mitokondri Kalitesi

Mitokondriler, hücresel enerji üretiminde merkezi bir rol oynar ve yaşlanma sürecinde işlevlerini yitirebilir. Aralıklı oruç, mitofaji olarak bilinen seçici otofaji türünü aktive ederek bozulmuş mitokondrilerin ortadan kaldırılmasını sağlar. Özellikle *PINK1-Parkin* sinyal yolunun aktive olmasıyla, membran potansiyelini kaybetmiş mitokondriler işaretlenir ve lizozomlar tarafından yok edilir.

Bu süreç sonucunda oksidatif stres azalır, ATP üretim kapasitesi artar ve apoptozis riski düşer. Dolayısıyla mitofaji, hücresel enerji metabolizmasının sürekliliğini korur ve yaşlanma sürecinde mitokondriyal bütünlüğün devamını destekler (Palikaras, Lionaki & Tavernarakis, 2015).

3. Oruç Türleri ve Otofaji Aktivasyonu

Aralıklı orucun farklı türleri, otofaji aktivasyonunu farklı düzeylerde etkiler:

- **16/8 yöntemi:** Günlük 16 saat açlık, 8 saat beslenme penceresiyle hafif düzeyde otofaji oluşturur.
- **24 saatlik oruç:** Daha belirgin bir otofaji aktivasyonu sağlar.
- **Ramazan orucu:** Süreye ve bireysel fizyolojiye bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, 24–48 saatlik açlık sürelerinin otofaji belirteçleri olan *LC3*, *Beclin-1* ve *ATG5* proteinlerinin ekspresyonunu anlamlı derecede artırdığını göstermektedir. Bu durum, oruç süresinin otofajik yanıtın gücünü belirleyen önemli bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır (Singh et al., 2009).

4. Hastalıklardan Korunma ve Hücresel Temizlik

Otofajinin bozulması, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar, Tip 2 diyabet ve bazı kanser türleriyle ilişkilidir. Aralıklı oruç,

bu bozulmuş otofajik süreçleri yeniden düzenleyerek hücrel temizlik mekanizmalarını onarabilir.

- **Nörodejeneratif hastalıklarda:** IF, nöronlarda protein birikimini azaltır, sinaptik dengenin korunmasına yardımcı olur ve bilişsel gerilemeyi yavaşlatır.

- **Metabolik hastalıklarda:** Otofaji, yağ dokusunda inflamasyonu azaltır ve insülin duyarlılığını artırır.

Bu etkiler, aralıklı orucun sistemik düzeyde metabolik esnekliği güçlendiren önemli bir strateji olduğunu göstermektedir (Singh et al., 2009).

5. Uzun Vadeli Fizyolojik Kazanımlar

Otofajik mekanizmaların düzenli olarak aktive edilmesi, daha sağlıklı ve dirençli bir hücrel yapı oluşturur. Bu durum, aralıklı orucun yaşlanma karşıtı etkilerinin ve yaşam süresini uzatma potansiyelinin temelini oluşturur. Düzenli otofaji aktivasyonu, hücrelerin stres adaptasyon kapasitesini artırarak organizmanın genel dayanıklılığını güçlendirir.

6. Aralıklı Oruç ve Mikrobiyota Üzerindeki Etkileri

Bağırsak mikrobiyotası, sindirim sisteminde yaşayan trilyonlarca mikroorganizmanın oluşturduğu karmaşık bir ekosistemdir. Bu mikrobiyal topluluk; bağışıklık, enerji metabolizması, nörolojik işlevler ve inflamasyonun düzenlenmesinde kilit rol oynar.

6.1. Mikrobiyotanın Zamanla Değişen Dinamik Yapısı

Mikrobiyota bileşimi yaş, diyet, fiziksel aktivite ve sirkadiyen ritim gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Aralıklı oruç uygulamaları, beslenme zamanlarını sınırlandırarak sirkadiyen ritimle uyumlu bir mikrobiyota profili oluşmasına katkı sağlar. Bunun sonucunda fermentasyon kapasitesi ve kısa zincirli yağ asidi (özellikle bütirat ve asetat) üretimi artar, bağırsak bariyeri bütünlüğü güçlenir (Thaiss et al., 2014).

6.2. Aralıklı Oruçla Mikrobiyota Çeşitliliği Artar

IF uygulamaları, özellikle *Lactobacillus*, *Akkermansia muciniphila* ve *Bifidobacterium* türlerinde artış sağlamaktadır. Bu bakteriler anti-inflamatuar etki gösterir, mukus tabakasını korur ve metabolik hastalıklara karşı koruyucu rol oynar. Özellikle *Akkermansia muciniphila*, aralıklı oruçla dramatik biçimde artarak bağırsak geçirgenliğini azaltır ve insülin duyarlılığını artırır (Everard et al., 2013).

6.3. Oruç, Disbiyozisi Önler

Modern diyetlerin (yüksek yağ, düşük lif) neden olduğu mikrobiyal dengesizlik (disbiyozis), bağışıklık sistemi zayıflığı, otoimmün hastalıklar ve ruhsal bozukluklarla ilişkilidir. Mental sağlık bozukluklarına neden olabilir. Aralıklı oruç, bu dengesizliği düzeltir ve bağırsak-hücre iletişimini yeniden yapılandırarak sistemik sağlığı destekler.

6.4. Mikrobiyota ve Sirkadiyen Ritim Etkileşimi

Bağırsak bakterileri de günlük biyolojik saatlere sahiptir. Aralıklı oruç, bu mikrobiyal ritmi stabilize ederek gece-gündüz döngüsüne uygun metabolik faaliyetleri destekler (Zarrinpar et al., 2016). Melatonin, mikrobiyota bileşimini etkileyebilir. Melatonin, bir bez tarafından beyinde doğal olarak salgılanan bir hormondur. Vücudumuzun sirkadiyen ritmini, uyku olgusunu düzenleyebilir. Melatonin kendi kendine beyinde üretilir.

6.5. Beyin-Bağırsak Eksen Üzerinden Nörolojik Etkiler

Bağırsakta üretilen serotonin ve GABA gibi nörotransmitterler beyin fonksiyonlarını etkiler. Sağlıklı mikrobiyota bileşimi, depresyon ve anksiyete düzeylerini azaltırken bilişsel performansı artırabilir. Bu etkiler, mikrobiyota-bağırsak-beyin eksen üzerinden gerçekleşir.

6.6. Aralıklı Oruç ve Kadınlar Üzerindeki Hormonal Etkileri

Aralıklı orucun (IF) endokrin sistem üzerindeki etkileri, cinsiyete göre farklılık gösterebilir. Kadınlar, hormonal sistem açısından daha hassas bir yapıya sahiptir; özellikle östrojen, progesteron, luteinize edici hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve tiroid hormonları oruçtan etkilenebilir. Bu nedenle aralıklı oruç uygulamalarının kadın fizyolojisinde bazı olumlu etkilerinin yanı sıra dikkat edilmesi gereken riskleri de vardır.

7. Aralıklı Oruçta Bilişsel Performans ve Nöroplastisite

Nöroplastisite adı verilen hem yapısal hem de işlevsel değişikliklere olanak tanıyan bir özelliğe sahiptir. Aralıklı oruç yalnızca metabolik sistemi değil, aynı zamanda beyin sağlığını yeniden inşa etme işlemidir. Bilişsel performans ve nöroplastisiteyi de olumlu yönde etkiler.

7.1. Bilişsel Fonksiyonlar

Çeşitli insan ve hayvan çalışmaları, IF'nin hafıza, öğrenme, dikkat ve yürütücü işlevlerde anlamlı gelişmeler sağladığını göstermiştir. Oruç sırasında artan *Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)* düzeyleri, sinaptik

plastisiteyi ve nörojenezi artırarak bilişsel kapasiteyi destekler (Mattson et al., 2018).

7.2. Nöroplastisite ve Nöroenez

Aralıklı oruç, hipokampusta yeni nöron oluşumunu teşvik eder, mitokondriyal biyogenezi artırır, serebral kan akışını düzenler ve nöronal stres toleransını yükseltir. Bu mekanizmalar, yaşa bağlı bilişsel bozulmanın önlenmesine katkı sağlar.

7.3. BDNF Artışı

Beyinde türetilmiş sinir hücresi büyüme faktörüdür. Artan BDNF düzeyleri, nöronların hayatta kalma oranını artırır, sinaptik iletimi güçlendirir ve uzun süreli potansiyasyonu (LTP) destekler. Hayvan deneylerinde, oruç tutan farelerin Morris su labirenti testlerinde daha hızlı öğrenme ve hatırlama sergilediği gösterilmiştir (Halagappa et al., 2007).

7.4. Nöroinflamasyonun Azaltılması

IF, beyindeki mikrogliya aktivitesini azaltarak nöroinflamasyonu baskılar. Bu durum Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklara karşı koruyucu etki gösterir, oksidatif stresi ve iltihabi sitokinleri (IL-1 β , TNF- α) azaltır.

7.5. Ketogenez ve Beyin Enerjisi

Sağlıklı fizyolojide, vücutta sürekli olarak düşük seviyelerde keton cisimcikleri sentezlenir ve bu moleküller enerji metabolizmasında kullanılır. Oruç ve uzun süreli uyku gibi dönemlerde ise kandaki keton konsantrasyonu artış gösterir. Organizmanın enerji üretim mekanizmaları, depolanmış karbonhidrat kaynaklarına veya karbonhidrat dışı substratlara dayanır. Yeterli glikojen depoları mevcudiyetinde, vücudun öncelikli tercihi ve temel enerji sağlama yolu glikojenoliz, yani glikojenin yıkımıdır. Ketogenez, yağ asitlerinin metabolik yıkımı sonucu, başta karaciğerde olmak üzere, enerji kaynağı olarak kullanılan keton cisimlerinin sentezlendiği biyokimyasal bir süreçtir. Oruç sırasında glikojen depoları tükendiğinde keton cisimcikleri (özellikle β -hidroksibütirat) enerji kaynağı olarak kullanılır. Bu ketonlar, nöronlar için alternatif enerji sağlar, antioksidan savunmayı güçlendirir ve BDNF sentezini uyarır.

7.6. Depresyon ve Anksiyete Üzerine Etkiler

BDNF artışı ve azalan nöroinflamasyon, serotonin ve dopamin dengesini destekleyerek ruh hali üzerinde olumlu etkiler yaratır. Böylece depresyon ve anksiyete belirtileri azalır, HPA aksının regülasyonu sağlanır.

Sonuç

Aralıklı oruç, hücresel düzeyden sistemik düzeye kadar uzanan çok boyutlu bir etki mekanizmasına sahiptir. Otofaji ve mitofaji yoluyla hücresel temizlik ve yenilenmeyi desteklerken, mikrobiyota dengesi üzerinde düzenleyici etkiler gösterir. Bu süreçler hem metabolik hem de nörolojik sağlığı optimize eder.

Ayrıca aralıklı oruç, beyin fonksiyonlarını güçlendirerek nöroplastisiteyi ve bilişsel performansı artırır; yaşlanma, nörodejeneratif hastalıklar ve metabolik bozukluklara karşı koruyucu bir potansiyel taşır. Bu bütünsel etkiler, aralıklı orucun yalnızca bir beslenme yöntemi değil, aynı zamanda hücresel uzun ömür ve zihinsel canlılık için bilimsel temelli bir yaşam stratejisi olabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

- Di Francesco, A.; Di Germanio, C.; Bernier, M.; De Cabo, R. Oruç tutma zamanı. *Bilim* 2018 , 362 , 770–775.
- Mizushima, N., & Komatsu, M. (2011). Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*, 147(4), 728–741. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.026>
- Palikaras, K., Lionaki, E., & Tavernarakis, N. (2015). Coordination of mitophagy and mitochondrial biogenesis during ageing in *C. elegans*. *Nature*, 521(7553), 525–528.
- Singh, R., et al. (2009). Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature*, 458(7242), 1131–1135. <https://doi.org/10.1038/nature07976>
- Thaiss, C. A., et al. (2014). Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*, 159(3), 514–529.
- Everard, A., et al. (2013). Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *PNAS*, 110(22), 9066–9071.
- Zarrinpar, A., et al. (2016). Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metabolism*, 20(6), 1006–1017.
- Mattson, M. P., et al. (2018). Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(2), 63–80.
- Halagappa, V. K., et al. (2007). Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Disease*, 26(1), 212–220.
- Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., Craighead, L., Welsh-Bohmer, K. A., Browndyke, J. N., ... & Sherwood, A. (2010). Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet, exercise, and caloric restriction on neurocognition in overweight adults with high blood pressure. *Hypertension*, 55(6), 1331–1338.
- Solfrizzi, V.; Capurso, C.; D’Introno, A.; Colacicco, AM; Santamato, A.; Rannieri, M.; Fiore, P.; Capurso, A.; Panza, F. Predemans ve demans sendromlarında yaşam tarzına bağlı faktörler. *Uzman Rev. Neurother.* 2008, 8 , 133–158.