
MODERN VE FONKSİYONEL DİYET

Editör:

Dr. Öğrt. Üyesi İbrahim Hakkı Çağırın



BİDGE Yayınları

Modern ve Fonksiyonel Diyet

Editör: Doktor Öğretim Üyesi İbrahim Hakkı Çağırın

ISBN: 978-625-8989-31-1

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 02.06.2026

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

TAMAMLAYICI VE ALTERNATİF BESLENME: BAL,
ZENCEFİL VE ZERDEÇAL..... 4

Aysima İL

DİYETİKTE GÜNCEL YAKLAŞIM: KETOJENİK DİYET 41

Elif KURT

DİYETETİKTE GÜNCEL YAKLAŞIM: ARALIKLI ORUÇ 87

Melike GÜR

BESLENMEYE FONKSİYONEL YAKLAŞIM: JAPON
ÇAYLARI 117

Sudenur ŞİMŞEK

TAMAMLAYICI VE ALTERNATİF BESLENME: BAL, ZENCEFİL VE ZERDEÇAL

AYSİMA İL¹

Giriş

Tamamlayıcı ve Alternatif Beslenme (TAB) kelime anlamı açısından değerlendirildiğinde, “alternatif” terimi tıbbi tedavinin yerine geçen uygulamaları, “tamamlayıcı” terimi ise tıbbi tedaviyi destekleyen veya tamamlayan uygulamaları ifade etmektedir (E. L. Lee vd., 2022). Tamamlayıcı ve Alternatif Beslenme, günümüzde hem bir araştırma alanı hem de uygulama yöntemi olarak dünya genelinde giderek artan bir ilgi görmektedir. Bu eğilim, yalnızca gelişmekte olan ülkelerde değil, gelişmiş ülkelerde de gözlemlenmektedir (Kanadiya vd., 2012). Biyomedikal bilimlerin sağlık sistemine genellikle hâkim olduğu Batı ülkelerinde de TAB kullanımı giderek artış göstermektedir (Grace, 2012). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, Avrupa’da yaklaşık 100 milyon kişi TAB yöntemlerinden yararlanmaktadır (DSÖ, 2016) (Agarwal & Maroko-Afek, 2018). Amerika Birleşik Devletleri’nde ise yaklaşık 33,2 milyon yetişkin ve çocuk en az bir tür TAB uygulaması

¹ Lisans Öğrencisi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID: 0009-0008-2158-3563

kullanmaktadır (Stussman vd., 2015). Benzer şekilde; Kore, Kanada, Singapur ve Japonya gibi diğerk gelişmiş ülkelerde de TAB kullanımının oldukça yaygın olduğu bildirilmektedir (Hori vd., 2008a, 2008b; Kim vd., 2012; Metcalfe vd., 2010). Aynı zamanda ülkemizde de TAB uygulamaları, sağlık hizmetleri alanında dikkate değer bir popülarite kazanmıştır. Yapılan bir araştırmaya göre, Türkiye'deki sağlıklı bireylerin yaklaşık %60'ı TAB yöntemlerinden yararlanmaktadır (Ürün Ünal vd., 2024).

Günümüzde toplumun geniş bir kesimi, TAB yöntemlerini yalnızca tedavi amacıyla değil, aynı zamanda koruyucu ve kültürel nedenlerle de tercih etmektedir. Yapılan araştırmalar, TAB uygulamalarının kullanım oranlarının giderek arttığını ortaya koymaktadır. Pek çok ülkede ise geleneksel ve alternatif beslenme yaklaşımlarının uzun yıllardır bir arada kullanıldığı bilinmektedir (Ürün Ünal vd., 2024). Tamamlayıcı ve Alternatif Beslenme, geleneksel beslenme kadar yaygın biçimde tanınmayan ancak bireylerin sağlıkla ilgili yaklaşımlarında önemli bir yer tutan çeşitli uygulamaları, ürünleri ve sağlık sistemlerini kapsamaktadır (Grace, 2012). Bununla birlikte, TAB kavramı tanım gereği oldukça geniş bir yelpazeyi kapsamakta olup bu uygulama ve yöntemlerin etkinliği, tıbbi kullanım onayı ile yarar veya zararlarına ilişkin farklı çalışmalar bulunmaktadır (Bishop vd., 2007; Grzywacz vd., 2012).

Günümüzde sağlıklı bir yaşam biçimini benimseyen birçok kişi, takviye ve TAB gibi tedavi yöntemleri kapsamında doğal bitkisel ürünlere yönelmektedir (Zaid vd., 2021). Böylelikle bitkisel tedaviler, en sık kullanılan TAB yöntemleri arasında yer almakta ve bu durum TAB uygulamalarının çoğunlukla bitkisel temellere dayanma eğilimini göstermektedir (Öztürk, Akman, Dömbekci vd., 2020). Bunlardan birisi olan bal, Tanrı'nın insanlığa sunduğu değerli bir armağan olarak kabul edilir. Yüksek besin değeri ve tedavi edici özellikleri sayesinde bal, eski çağlardan bu yana büyük ilgi görmüş ve yaygın biçimde kullanılmaya devam etmiştir (Zaid vd., 2021).

Benzer şekilde zencefil de geleneksel beslenme ve halk hekimliğinde önemli bir yere sahiptir. Soğuk algınlığı, baş ağrısı, mide bulantısı, mide rahatsızlıkları, ishal, artrit ve romatizma gibi çeşitli hastalık ve belirtilerin tedavisinde sıkça tercih edilir. Gaz giderici ve sindirimi destekleyici özellikleri sayesinde de geleneksel ilaçlarda önemli bir bileşen olarak yer alır (Baliga vd., 2011). Ayrıca, geleneksel tıp uygulamalarında (TMP) zencefilin diyabet, mide ağrısı, artrit, iltihaplanma ve gut gibi birçok rahatsızlığın tedavi ve yönetiminde kullanıldığı bildirilmektedir (Boison vd., 2019). Zerdeçal ise en önemli bileşeni olan kurkumin sayesinde çeşitli hastalıklarda tamamlayıcı bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir (Hafez Ghoran vd., 2022). Kurkuminoidlerin ve zerdeçalın kullanımı; diyabet, artrit, hiperürisemi, hiperlipidemi, depresyon ve metabolik sendrom gibi rahatsızlıkların tedavisinde etkili bulunmuştur. Ayrıca, zerdeçalın diz osteoartriti (OA) başta olmak üzere birçok iltihaplı hastalığın tedavisinde geleneksel olarak kullanıldığı da bilinmektedir (Wai vd., 2025).

Amaç

Bu derlemenin amacı; Tamamlayıcı ve Alternatif Beslenme (TAB) kavramını tanımlamak, dünya genelinde ve Türkiye’de kullanım yaygınlığını ortaya koymak ve TAB kapsamında sık kullanılan doğal ürünlerden bal, zencefil ve zerdeçalın sağlık üzerindeki etkilerini güncel literatür ışığında değerlendirmektir. Bu kapsamda, söz konusu ürünlerin özellikleri incelenerek çeşitli hastalıkların önlenmesi ve destekleyici tedavisindeki potansiyel rolleri ele alınmıştır. Ayrıca, bu doğal besinlerin geleneksel kullanımları ile bilimsel kanıtlar arasındaki ilişkinin ortaya konması ve TAB uygulamalarının bilinçli kullanımına katkı sağlanması hedeflenmiştir.

Bal

Bal, bal arılarının doğal süreçlerle ürettiği bir maddedir (Palma-Morales vd., 2023b). Aynı zamanda "*Apis mellifera* L. arısının bitki nektarından veya bitkilerin canlı kısımlarının salgılarından veya bitkilerin canlı kısımlarında bulunan emici böceklerin salgılarından ürettiği, arıların topladığı, bunları kendi özel maddeleriyle birleştirerek dönüştürdüğü, biriktirdiği, suyunu aldığı, depoladığı ve olgunlaşması için kovanlarda bıraktığı tatlı doğal bir madde" olarak tanımlanmaktadır (Barreiros vd., 2024).

Balın Geleneksel Tıptaki Yeri ve Kullanım Alanları

Balın tedavi amaçlı kullanımı fikrinin geçmişi yaklaşık altı bin yıl öncesine kadar uzanmaktadır (Ball, 2007). Papirüsler ve Sümer kil tabletlerinde yer alan en eski yazılı kayıtlar, balın MÖ 1900–1250 yıllarından önce Mısırlılar tarafından tıbbi amaçlarla kullanıldığını açıkça ortaya koymaktadır (Stomfay-Stitz uEtd Spyros D). Antik dönemin önemli bilim insanı ve filozoflarından Aristoteles (MÖ 384–322), balın göz ağrılarının ve yaraların tedavisinde etkili bir merhem olarak kullandığı bilinmektedir (Aristoteles, MÖ 350). Benzer şekilde Dioscorides (MS 50), balın çürük ve oyuk ülserlerin tedavisinde, güneş yanığı ve yüzde oluşan lekelerde, ayrıca öksürük, boğaz ve bademcik iltihaplarında faydalı olduğunu belirtilmektedir. Antik Yunan toplumunda bal, yorgunluğu gidermek amacıyla da kullanılmaktaydı; atletlerin önemli spor etkinliklerinden önce bal ve su karışımı tükettikleri bilinmektedir. Bunun yanı sıra, Zumla ve Lulat'ın incelemelerine göre Antik Çin, Yunan, Mısır, Asur ve Rumen toplumlarında da balın yaraların iyileştirilmesi ve bağırsak enfeksiyonlarının tedavisinde kullanıldığı belirtilmiştir (Khan vd., 2018).

Balın Bileşimi ve Besin Değeri

Bal, bileşimi botanik ve coğrafi kökenine bağlı olarak oldukça değişken olan besleyici, sağlıklı ve doğal bir gıda olarak kabul edilmektedir. Esas olarak farklı şekerlerin (%80-85), %15-17 suyun ve %0,1-0,4 proteinlerin (%0,1-0,4) bir karışımından oluşmaktadır. Aynı zamanda daha az ölçüde enzimler, organik asitler, vitaminler, mineraller ve fenolik bileşikler de içermektedir. Bunlar duyuusal ve işlevsel özelliklerine büyük ölçüde katkıda bulunmaktadır. Rengi beyazdan kahverengiye kadar değişebilmekte, büyük ölçüde fenolik bileşiklerin ve minerallerin varlığına göre belirlenmektedir (Stewart vd., 2014).

Bal rengine gelince, koyu bal açık baldan daha yüksek seviyelerde mineral içermektedir. Potasyum (K), magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) en bol bulunan minerallerdir. Bu nedenle, bileşimine bağlı olarak bal tüketimi muhtemelen kalp atış hızı düzenlemesi, kan basıncı, kan hacmi, kas kasılması ve sinir uyarısı iletimi üzerinde etkilere sahip olabilmektedir (Barreiros vd., 2024) .

Balın bileşimi ve kalitesi arıların bulunduğu ortamdaki bitki florasına göre değişmektedir. Balın farmakolojik aktivitesi ve potansiyeli bölgesel iklime, hasada, işlemeye, depolamaya ve çiçek kaynaklarına göre değişebilmektedir. Bazı ballar içerikleri nedeniyle zararlı kabul edilmektedir. Örneğin Türkiye'nin Karadeniz bölgesinde üretilen "çılğın bal" zehirli kabul edilmiştir. Bu özel bal, Rhododendron bitki türlerinin nektarından elde edilen grayanotoksin içerir ve tüketildiğinde kalp ritmi bozukluklarına yol açmaktadır. Zakkum çiçekleri, orman gülleri, dağ defneleri ve açelya çiçeklerinden üretilen balın tüketimi de çeşitli istenmeyen yan etkilere yol açabilmektedir. *Leptospermum* ağacından (çay ağacı) elde edilen Manuka balı, tıbbi olarak en iyi sonuçları veren ve pazarlanan çiçek balı olarak bilinmektedir (Stewart vd., 2014).

Balın Antioksidan Aktivitesi

Bilimsel kanıtlar, antioksidanların kanser ve kalp hastalığı da dahil olmak üzere kronik hastalık riskini azalttığını göstermektedir. Balın yanı sıra, doğal olarak oluşan antioksidanların birincil kaynakları tam tahıllar, meyve ve sebzelerdir. Bir antioksidanın temel özelliği ise, biyolojik sistemlerde çok çeşitli kaynaklardan gelen serbest radikalleri temizleme yeteneğidir. Bu serbest radikaller nükleik asitleri, proteinleri, lipitleri veya DNA'yı oksitleyebilmekte ve dejeneratif hastalıkları başlatma potansiyeline sahip olabilmektedir. Ayrıca, oksidatif stresin yaşlanmadaki rolüne işaret eden ön rapor da bulunmaktadır (Igwe vd., 2011).

Son zamanlarda yapılan bir incelemede ise balın çiçek veya coğrafi kökeninden bağımsız olarak hem in vitro hem de in vivo antioksidan aktiviteye sahip olduğu ortaya çıkmıştır. İn vitro testler, balın serbest radikalleri (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil, peroksil radikalleri [oksijen radikali emilim kapasitesi], 2,2'-azino-bis [3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit], nitrik oksit [NO]) temizleyebildiğini, ayrıca demir katyonlarını indirgeyebildiğini, metal iyonlarını şelatlayabildiğini, tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri ile ölçülen lipid peroksidasyonunu inhibe edebildiğini ve β-karoten ağartmasını inhibe edebildiğini göstermektedir (Aazza vd., 2014; Erejuwa vd., 2012).

Koyu renkli balların aktivitesi bal özü balına benzer olan altınbaşak balı hariç, açık renkli ballara kıyasla daha iyi antioksidan aktivite (karabuğday balı ve ardından bal özü balı) göstermiştir. En zayıf antioksidan aktivite, uygulanan yöntemden bağımsız olarak karabuğday balına kıyasla 3-6 kat daha düşük olan kolza balı tarafından sergilenmiştir. Balın sağlık üzerindeki olumlu etkileri büyük ölçüde içerdiği biyoaktif bileşiklerle ilişkilendirilmektedir. Özellikle flavonoidler ve fenolik asitler, güçlü antioksidan ve

antiinflamatuvar özellikleri sayesinde insan sağlığı üzerinde önemli etkiler gösterebilmektedir (Dzukan vd., 2018).

Balın Antibakteriyel Özellikleri

Balın antibakteriyel özellikleri tipik olarak iki ana mekanizma ile ilişkilidir:

1. Enzimatik aktivite (örneğin, glikoz oksidaz) tarafından üretilen hidrojen peroksit (H_2O_2) tarafından mikrobiyal büyümenin inhibisyonu; ve
2. Peroksit olmayan aktiviteler yoluyla mikrobiyal büyümenin engellenmesi. Bu peroksit olmayan aktiviteler esas olarak flavonoidler olarak adlandırılan kompleks fenollerin ve organik asitlerin etkisine dayanmaktadır. Balda peroksit olmayan antibakteriyel faktörlerin varlığına dair en doğrudan kanıt, hidrojen peroksidi gidermek için katalaz ile işlenen bal ürünlerindeki kalıcı aktivite raporlarında görülmektedir. Bu antibakteriyel aktiviteler bal arıları tarafından toplanan çiçek kaynağına dayanmakta ve bu nedenle tüm bal ürünlerinde bulunmamaktadır (Martinotti & Ranzato, 2018).

Ayrıca bal, güçlü bir antimikrobiyal madde olan lizozimi içermektedir. Lizozim, bal ürünlerinde tespit edilmiştir, genellikle 5–10 mg/mL seviyesinde bulunmakta ve bazen bal peteğinden yeni çıkarılmışsa 35–100 mg/mL seviyesine kadar ulaşmaktadır (eşdeğer aktiviteye sahip yumurta beyazı lizoziminin konsantrasyonu olarak ifade edilir (Martinotti & Ranzato, 2018).

Balın Yara Onarımındaki Etkileri

Balın yara iyileşmesindeki en belirgin etkilerinden biri, bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi ve kontrol altına alınmasına katkı sağlamasıdır. Bu sayede yaranın biyolojik yükü azalmakta ve iyileşme süreci desteklenmektedir. Balın içerdiği biyolojik bileşenler yara ortamını olumlu yönde düzenleyerek iyileşme sürecini

hızlandırmakta, aynı zamanda mikroorganizmalara karşı koruyucu bir bariyer oluşturarak savunma mekanizmasını güçlendirmekte ve debridman sürecine katkıda bulunmaktadır. Bal, otolitik debridmanı başlatabilen proteaz enzimleri içermekte ve bu sayede yara dokularının temizlenmesini teşvik etmektedir. Ayrıca yüksek ozmotik gücü sayesinde lenf sıvısının yara dokusuna çekilmesini sağlayarak ölü, hasarlı veya enfekte dokuların uzaklaştırılması için gerekli olan nemli ortamın oluşmasına yardımcı olmaktadır. Oluşan şeker açısından zengin ve nemli ortam ise lokal beslenmeyi destekleyerek epitelizasyon sürecinin gelişmesine katkı sağlamaktadır (Yılmaz & Aygin, 2020).

Balın yara iyileşmesindeki en karakteristik rolü, bakteriyel enfeksiyonun önlenmesi ve sınırlandırılması, böylece yaranın biyolojik yükünün azaltılmasıdır. Spesifik mikroorganizmalar arasında balın *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *Acinetobacter* ve *Stenotrophomonas*' a karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Balın ayrıca Metisiline dirençli *S. aureus* ve *Vankomisine* dirençli *Enterococcus* gibi antibakteriyel dirençli suşlara karşı da etkili olduğu bilinmektedir (D. S. Lee vd., 2011).

Balın anti-inflamatuar aktivitesinin baş ve boyun bölgesi radyoterapisinde mukozit şiddetinin azaltılması, diş eti iltihabının tedavisi, dispepsi tedavisi, oftalmolojik işlemler ve bademcik ameliyatı gibi çok çeşitli tedavilerde etkili olduğu bildirilmiştir. Balın anti-inflamatuar etkisi içerdiği bitki fenolik bileşikleri ile açıklanmıştır. Bir arı ürünü olan bu protein, balın makrofajlarla fagositozu inhibe eden bileşeni olarak tanımlanmıştır. Manuka balının diğer bal türlerine göre daha fazla fagositoz inhibitörüne sahip olduğu bulunmuştur. Tıbbi kullanıma uygun bal (Manuka balı) 25-50 kGy'de gama ışınlanmasıyla sterilize edilmiştir, bu da bu dozlardaki radyasyonun kullanılan balın kalitesini etkilemediğini göstermiştir. Yara bakımı için kullanılan bal

nedeniyle bildirilen bir botulizm vakası olmamıştır (Barreiros vd., 2024).

Manuka balı yara iyileşmesi ve doku yenilenmesi açısından da incelenmiştir. Antimikrobiyal etkisinin yanı sıra mikrobiyal biyofilm oluşumunu engellemekte olup enfekte bölgeyi küçülttüğü gözlenmiştir. Doku iyileşmesi ve yenilenmesindeki etkisi, inflamatuvar hücre yanıtını azaltmaya ve aynı anda yara bölgesinde sitokin üretimini aktive ederek epitel hücrelerinin çoğalmasına neden olmasına dayanmıştır. Bu temelde, bal bazlı, hyaluronik asit ve zein kaplamaları gibi diğer maddelerle kombinasyon halinde çeşitli formülasyonlar test edilmiştir (Stefanis vd., 2023).

Bal; kronik yaraların, özellikle diyabetik ayak yaralanmalarının, bası yaralarının, venöz ve arteriyel ülserlerin tedavisinde de sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada bal ve hidrojel pansumanının venöz ülser ve bası ülserlerinde yara iyileşmesi üzerine etkilerini incelemiş ve balın iyileşme süresine olumlu etkileri olduğunu vurgulamıştır. Bal kullanılan grupta ortalama yara iyileşme süresinin 100 gün, hidrojel kullanılan hastalarda ise 140 gün olduğu belirlenmiştir (Barreiros vd., 2024).

Balın Çeşitli Hastalıklarda İşlevi

Bal, antiobezite, hipoglisemik, hipolipidemik ve hipotansif etkileriyle metabolik sendromu tersine çevirmede potansiyel bir etken olarak kullanılabilir. Bu özellikler, potansiyel lipojenik enzim inhibitörleri olarak hareket eden polifenoller gibi baldaki bileşenler aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Bu polifenoller sinerjik etkilerle kilo alımını ve yağ dokusu oluşumunu sınırlayabilmektedir. Bu polifenollerin antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri ile endotel disfonksiyonun azaltılabildiği ve buna bağlı olarak hipertansiyonun gelişmesinin önlenmesine katkı sağlanabildiği belirtilmektedir. Balın karbonhidrat içeriğine rağmen insülin duyarlılığını iyileştirdiği ve glikoz metabolizmasını normalleştirdiği

gösterilmiştir. Sonuç olarak, bal, oksidatif stresi ve iltihabı azaltma gibi mekanizmalarla genel olarak metabolik sendromun önlenmesi için bir adjuvan tedavi olarak kullanılabilir. Bu nedenle, metabolik sendromun önlenmesi ve yönetimi için dahil edilebilecek yararlı bir gıda maddesidir (Hashim vd., 2021).

Balın öksürük üzerindeki olumlu etkisi, antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antiviral özellikleri ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca, bazı çalışmalarda balın antioksidan özellikleriyle ilişkilendirilen fenolik bileşiklerin daha yüksek içeriğine sahip olma eğiliminde olan koyu renkli bal kullanılmıştır. Bu nedenle gözlemlenen olumlu etkilere katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmüştür. Bal, solunum yolundan tükürük ve mukus salgısını artıran tatlı bir madde olması nedeniyle, farenks ve larenks üzerinde yatıştırıcı bir etkiye sahip olabilmekte ve böylece kuru ve verimsiz öksürüğü azaltabilmektedir. Ek olarak, bu salgılar balgam söktürme yoluyla hava yollarındaki mukosilyer temizliği iyileştirebilmiştir. Öte yandan, öksürüğü başlatan sinir lifleri ile tatlılığı algılayan sinir lifleri arasındaki anatomik ilişki, ikisi arasında bir etkileşime yol açabilmekte ve öksürük giderici etkileri destekleyebilmektedir. Bu nedenle, balın geleneksel tedaviye eklenmesinin faydaları olduğu görülmektedir. 1 yaşın altındaki çocukların botulizm gelişme riski yüksek olduğu için bal tüketmemeleri gerektiği belirtilmelidir (Palma-Morales vd., 2023).

Ayrıca bal polifenollerini, kardiyovasküler hastalığı iyileştirdiği bildirildiği için kardiyovasküler sağlık için önemli bir bileşendir (Spanidi vd., 2022). Balda da bulunan flavonoidler ve C vitamini gibi bazı bileşiklerle zenginleştirilmiş gıdaların tüketimi ile kardiyovasküler bozukluk riskinin azalması arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Flavonoidlerin kardiyoprotektif etkisi yaygın olarak gösterilmiştir ve bu çeşitli mekanizmalardan kaynaklanmaktadır: (i) kan trombositlerinin aktivitesinin

azaltılması, (ii) LDL'lerin oksidasyonunun önlenmesi ve (iii) koroner vazodilatasyonun iyileştirilmesi (Khalil & Sulaiman, 2010).

Bal Tüketimine Yönelik Öneriler

Bireylerin bal tüketim miktarı, diyet alışkanlıkları ve sağlık durumları gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Günümüze kadar günlük bal tüketimine ilişkin kesin bir öneri belirlenmemiştir. Bununla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) serbest şeker alımına yönelik önerileri dikkate alındığında, serbest şeker tüketiminin toplam günlük enerji alımının %10'unun altında tutulması gerektiği belirtilmektedir. Bu doğrultuda, balın günlük beslenme düzenine ölçülü bir şekilde dahil edilmesi mümkündür. Önerilen günlük enerji alımının 2000 kcal olduğu sağlıklı bir yetişkin birey için, serbest şekerlerden sağlanan enerjinin yaklaşık 100–200 kcal aralığında olması uygun görülmektedir. Bu durum pratikte, serbest şeker tüketim sınırını aşmadan günlük olarak yaklaşık 20 g'lık (bir çay kaşığı ya da bir yemek kaşığı) bir veya iki porsiyon bal tüketilebileceğini göstermektedir. Ayrıca bu miktar, diğer besinlerden alınabilecek şeker için de belirli bir pay bırakmaktadır. Bu nedenle çalışmada kullanılacak bal miktarı belirlenirken, balın şeker içeriği, potansiyel sağlık yararları ve sistematik derleme protokolüne uygunluk kriterleri göz önünde bulundurularak 20 g olarak seçilmiştir (Barreiros vd., 2024).

Ölçülü bal tüketiminin kan lipid profili, glisemik kontrol ve enerji metabolizması üzerinde olumlu etkiler gösterebileceğini öne sürmektedir. Bununla birlikte balın yüksek şeker içeriği nedeniyle tüketim miktarının dikkatli bir şekilde ayarlanması gerektiği ve özellikle metabolik hastalıkları olan bireylerde kontrollü tüketimin önem taşıdığı vurgulanmaktadır. Dolayısıyla balın potansiyel sağlık yararları umut verici olmakla birlikte, bu etkilerin klinik açıdan daha

net ortaya konulabilmesi için daha kapsamlı ve uzun süreli klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Zencefil

Zencefil (*Zingiber officinale Roscoe*), Zingiberaceae familyasına ait bir bitkinin rizomudur. Kendine özgü aroması, keskin tadı, zengin besin içeriği ve çeşitli farmakolojik özellikleri nedeniyle yaklaşık 2500 yılı aşkın süredir gıda ürünü, baharat, tatlandırıcı ve geleneksel beslenme uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Baliga vd., 2011b; Shukla & Singh, 2007).

Zencefil bitkisi, vejetatif çoğalma ve besin depolama işlevi gören yer altı gövdesi niteliğindeki rizomlara sahiptir (Ravindran & Babu, 2016). Bu rizomlar; uçucu yağların oluşumunda rol oynayan uçucu bileşiklerin yanı sıra oleoresin (acı tat oluşumundan sorumlu bileşen) ve gıdalarda yaygın olarak bulunan çeşitli organik ve inorganik bileşikler gibi uçucu olmayan maddeleri de içermektedir (Shukla & Singh, 2007). Zencefilde bulunan bu bileşenlerin elde edilmesi, işlenmesi, izolasyonu ve analizine yönelik farklı teknolojik yöntemler geliştirilmiştir. Bu gelişmeler sayesinde zencefilin biyolojik etkileri ve farmakolojik aktiviteleri daha ayrıntılı biçimde ortaya konmuş ve bu özelliklere dayalı çeşitli zencefil bazlı ürünlerin geliştirilmesi mümkün olmuştur (Shukla & Singh, 2007).

Zencefilin Geleneksel Tıptaki Yeri ve Kullanım Alanları

Zencefil, mutfaklarda yaygın olarak kullanılan bir bitki olmasının yanı sıra birçok ülkede geleneksel halk tıbbında çok yönlü bir tedavi ilacı olarak da değerlendirilmektedir. Özellikle soğuk algınlığı, baş ağrısı, mide bulantısı, çeşitli gastrointestinal rahatsızlıklar, ishal, artrit ve romatizma gibi hastalık ve semptomların giderilmesinde yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra gaz giderici ve sindirimi destekleyici özellikleri

nedeniyle geleneksel tedavi uygulamalarında önemli bir yere sahiptir (Baliga vd., 2011b; Szymczak vd., 2024).

Güncel bilimsel çalışmalar ise zencefilin dismenore (adet sancısı) ve osteoartrit gibi durumlarda ağrının azaltılmasına katkı sağlayabileceğine dair bulgular ortaya koymaktadır. Bu etkinin, zencefilde bulunan gingerol ve benzeri biyoaktif bileşiklerin potansiyel antiinflamatuvar özellikleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Szymczak vd., 2024). Ayrıca zencefilin karaciğer hastalıklarına karşı koruyucu etkiler gösterebildiği ve hücrese düzeyde bağışıklık yanıtlarını düzenleyici özellikler sergileyebildiği de bildirilmiştir (Kravchenko vd., 2019a; Szymczak vd., 2024). Bunun yanında zencefil, idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde de destekleyici bir bitkisel ajan olarak kullanılmaktadır (Amer & Ibrahim, 2019).

Zencefilin Bileşimi

Zencefil, bilinen biyolojik aktivitelerine katkıda bulunan çok sayıda biyoaktif bileşikten oluşmaktadır. Zencefilin, fenolik bileşikler, terpenler, lipitler ve karbonhidratlar dahil olmak üzere çok sayıda biyoaktif bileşiğe sahip olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, farmakolojik etkileri büyük ölçüde fenolik bileşiklere ve terpenlere atfedilmektedir (Jafarzadeh vd., 2021; Kiyama, 2020).

Zencefilde bulunan 400 çeşit bileşikten, biyolojik etkilerinden esas olarak dört fenolik bileşik sorumludur: gingeroller, shogaoller, paradoller ve zingeron. Bu dört bileşik, genel olarak in vitro ve in vivo çalışmalar bunların güçlü anti-enflamatuvar ve antioksidan aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Mao vd., 2019; Prasad & Tyagi, 2015).

Zencefilin başlıca biyoaktif bileşenleri uçucu olmayanlardır ve gingeroller, shogaoller, paradoller ve zingeronu içerirken, tanımlanmış zencefil uçucu yağ bileşenleri arasında seskiterpenler

(zingiberen, kurkumen ve farnesen) ve monoterenler (sineol, linalool, borneol, geranial ve neral) bulunmaktadır (Drozdov vd., 2012; Kravchenko vd., 2019b). Özellikle 6-gingerol, taze zencefilde bulunan başlıca keskin fitokimyasal olarak kabul edilirken, kurutulmuş rizomlarda 6-gingerol, 6-shogaole dehidrate olur. Shogale, zencefilin (*Zingiber officinale*) kurutulması veya ısıtılmasıyla gingerolden dönüşen, zencefile keskin tadını veren güçlü bir biyoaktif bileşiktir (Matin vd., 2024).

Zencefilin Anti-inflamatuar Etkisi

Zencefil gibi antiinflamatuvar özelliklere sahip besinlerin tüketimi, inflamatuvar hastalıklara sahip bireylerin yaşam kalitesinin iyileştirilmesine katkı sağlayabilmektedir. Zencefil, biyoaktif bileşenleri nedeniyle yaygın olarak kullanılan ve çeşitli biyolojik etkileri bulunan bir bitkidir. Özellikle antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde birçok fizyolojik süreç üzerinde olumlu etkiler gösterebilen fonksiyonel bir besin olarak değerlendirilmektedir (Ballester vd., 2022).

Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, romatoid artrit, sedef hastalığı ve lupus eritematozus gibi hastalıklar yaygın inflamatuvar hastalıklar arasında yer almaktadır. Bu hastalıklar genellikle inflamatuvar yanıtların artışı ve bağışıklık sistemi düzensizlikleri gibi ortak patofizyolojik mekanizmalarla ilişkilidir ve bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkileyebilmektedir. Zencefilin, çeşitli inflamatuvar durumların yönetiminde potansiyel olarak faydalı olabilecek yaklaşık 40 farklı antioksidan bileşik içerdiği bildirilmiştir (Ballester vd., 2022). Bu bağlamda zencefilde bulunan gingeroller, shogaoller ve diariheptanoidler gibi biyoaktif bileşiklerin, inflamasyon kaynaklı bu rahatsızlıklarda bazı semptomların hafifletilmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Mao vd., 2019).

Zencefilin antiinflamatuvar özelliklerinin ağrının azaltılmasıyla ilişkili olduğu, vazodilatör etkilerinin ise kan basıncının düşürülmesine katkı sağlayabildiği bildirilmektedir. Ayrıca zencefilin kolesterol sentezi ve adiposit oluşumunu baskılayarak kan lipid profili üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceği ve kilo yönetimine destek sağlayabileceği gösterilmiştir (Berrino vd., 2014; Mao vd., 2019).

Zencefilde bulunan bazı biyoaktif bileşiklerin, glikozun hücre içine taşınmasını kolaylaştırarak hipoglisemik ajanlara benzer etki gösterebildiği ve bulantı ile kusma refleksini tetikleyen reseptörlerin aktivasyonunu engelleyerek antiemetik ilaçlara benzer bir mekanizma ile etki edebildiği de belirtilmiştir (Anh vd., 2020; Berrino vd., 2014). Bunun yanında zencefil tüketimi çeşitli klinik uygulama kılavuzlarında desteklenmekte olup, özellikle gebeler ile tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kanser hastalarında alternatif tedaviden ziyade tamamlayıcı tıp kapsamında en sık kullanılan bitkisel destekler arasında yer aldığı bildirilmektedir (Crichton vd., 2022)

Zencefilenden elde edilen terpen bileşiklerinin (α -zingiberen, kampen, α -kurkumen, β -seskifellandren, α -farnesen, β -bisabolen ve α -pinen) inflamatuvar süreçlerin baskılanmasında ve bakteri çoğalmasının engellenmesinde rol oynayabildiği belirtilmektedir. Bunun yanı sıra bu bileşiklerin antioksidan özellik gösterdiği, hipergliseminin önlenmesine katkı sağlayabildiği, analjezik etki gösterebildiği veya mide mukozasını koruyucu özelliklere sahip olabildiği; ayrıca nöroprotektif ve antikarsinojenik etkiler sergileyebildiği de bilinmektedir (Kiyama, 2020b).

Zencefilin Sağlık Üzerine Etkileri

Avrupa İlaç Ajansı'nın Bitkisel Tıbbi Ürünler Komitesi'ne göre, zencefil rizomlarının en bilinen farmakolojik özellikleri, yetişkinlerde hareket hastalığında bulantı ve kusmayı önlemek, mide

veya bağırsakları etkileyen hafif semptomları (örneğin, şişkinlik ve gaz) gidermek ve altı yaş ve üzeri çocuklarda hareket hastalığı semptomlarıyla mücadele etmek için kullanılmasıdır (Black vd., 2010).

Yapılan çalışmalar, zencefilin özellikle metabolik sendromun önlenmesinde, gebelik döneminde görülen bulantı ve kusmanın azaltılmasında, antiinflamatuvar aktivitenin desteklenmesinde, sindirim fonksiyonlarının iyileştirilmesinde ve kolorektal kanserle ilişkili biyobelirteçler üzerinde olumlu etkiler gösterebildiğini bildirmektedir (Black vd., 2010). Zencefilin bulantı ve kusmayı hafifletme potansiyelini inceleyen çeşitli klinik çalışmalar bulunmakla birlikte, bu bitkinin bağışıklık sistemi üzerinde de çok yönlü etkileri olduğu belirtilmektedir. Özellikle obezite gibi yüksek düzeyde proinflamatuvar belirteçlerle karakterize edilen bazı hastalıklarda, zencefilin yararlı etkiler gösterebileceği düşünülmektedir. Bu etkinin, damar duvarlarında lipit birikimini azaltmaya yardımcı olan paraoksonaz-1 mekanizması üzerinden gerçekleşebileceği öne sürülmektedir (Berrino vd., 2014).

Başka bir çalışmada, zencefil ile gerçekleştirilen tedavi sürecinin sonunda TNF- α düzeylerinde belirgin bir azalma meydana geldiğini bildirmektedir (Kart vd., 2003). Bu bulgular, zencefilin bazı hastalıklarda destekleyici bir antiinflamatuvar tedavi ajanı olarak potansiyel bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. Zencefilde bulunan başlıca biyoaktif bileşiklerden 6-gingerol ve 6-shogaol'ün, prostaglandin E2, nitrik oksit (NO), inflamatuvar sitokinler (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve proinflamatuvar transkripsiyon faktörü olan NF- κ B gibi inflamatuvar medyatörlerin üretimini baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin siklooksijenaz enzimleri olan COX-1 ve COX-2'yi inhibe edebildiği de belirtilmektedir (Jiang, 2019). Bununla birlikte bazı araştırmacılar, 6-shogaol'ün nitrik oksit sentezini azaltma ve araşidonik asit salınımını inhibe etme açısından 6-gingerol'e kıyasla

daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu rapor etmiştir (Ballester vd., 2022; Sang vd., 2009).

Zencefilde en fazla bulunan biyoaktif bileşiklerden biri olan 6-shogaol'ün hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda antikanser, antiinflamatuvar, antioksidan ve nöroprotektif etkiler sergilediği gösterilmiştir (Bischoff-Kont vd., 2022). İn vivo çalışmalar, 6-shogaol'ün pençe ödemi oluşumunu azaltabildiğini, dokularda lökosit infiltrasyonunu sınırlayabildiğini ve artrit semptomlarını hafifletebildiğini ortaya koymuştur (Bashir vd., 2021; Bischoff-Kont & Fürst, 2021; Ilic vd., 2014; Nonaka vd., 2019; Yang vd., 2021). Ayrıca bazı araştırmalarda inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltıcı etkiler gösterdiğini doğrulamıştır (Bashir vd., 2021).

Zencefil Tüketimine Yönelik Öneriler

Zencefilin diyet yoluyla tüketiminin genel olarak güvenli olduğu ve insan sağlığı üzerinde çeşitli olumlu etkiler gösterebileceği bildirilmektedir. Yapılan araştırmalar, zencefil tüketiminin özellikle bazı klinik durumlarda destekleyici bir besin bileşeni olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bu bağlamda zencefilin, gebelik döneminde sık görülen bulantı ve kusma şikayetlerinin azaltılmasında etkili olabileceğine dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Benzer şekilde osteoartrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda ağrının hafifletilmesine katkı sağlayabileceği ve glisemik kontrolün düzenlenmesinde olumlu etkiler gösterebileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle zencefil, fonksiyonel besinler arasında dikkat çeken bitkisel ürünlerden biri olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte zencefilin yalnızca bulantı giderici veya ağrı azaltıcı etkilerle sınırlı olmadığı, metabolik sağlık üzerinde de çeşitli potansiyel yararlar sağlayabileceği ifade edilmektedir. Bazı çalışmalar, zencefil tüketiminin kan basıncının düzenlenmesine katkıda bulunabileceğini ve kilo yönetimi üzerinde olumlu etkiler gösterebileceğini ortaya

koymaktadır. Ayrıca gastrointestinal sistem üzerinde de destekleyici etkileri olduğu, özellikle gebelik sırasında ortaya çıkan bulantı, cerrahi operasyonlar sonrasında görülen postoperatif bulantı ve kemoterapiye bağlı gelişen kusma gibi durumlarda semptomların hafifletilmesine yardımcı olabileceği bildirilmektedir (Berrino vd., 2014).

Bununla birlikte mevcut bulgular zencefilin bu alanlardaki potansiyel yararlarına işaret etse de, elde edilen sonuçların klinik açıdan kesin bir değerlendirmeye ulaşabilmesi için daha geniş örneklem gruplarıyla yürütülen, iyi tasarlanmış klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle zencefilin terapötik kullanımına ilişkin mevcut veriler umut verici olmakla birlikte, klinik öneminin daha net bir şekilde ortaya konulabilmesi için ileri düzey bilimsel araştırmaların sürdürülmesi gerekmektedir.

Zerdeçal

Zerdeçal (*Curcuma longa L.*), Hindistan, Çin ve Güneydoğu Asya'da aromatik uyarıcı, gıda koruyucu ve renklendirici olarak yaygın şekilde kullanılan bir baharattır. Zerdeçal için kullanılan yaygın isimler arasında Hint safranı, zerdeçal ve safran kökü yer almaktadır (Abd El-Hack vd., 2021).

Kendine özgü sarı rengi, karakteristik tadı ve antioksidan özellikleri nedeniyle gıdaların lezzetini artırmak ve depolama stabilitesini iyileştirmek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Zerdeçal bitkisinin kullanılan kısmı rizomlarıdır. Bu rizomlar sarımsı-turuncumsu renkte, aromatik kokulu ve hafif acı tada sahip doğal bir madde olarak tanımlanmaktadır (Sharifi-Rad vd., 2020a).

Zerdeçalın Geleneksel Tıptaki Yeri ve Kullanım Alanları

Zerdeçal bitkisinin rizomu, özellikle Asya ülkelerinde olmak üzere dünyanın birçok bölgesinde binlerce yıldır bitkisel tedavi amacıyla, ayrıca renklendirici, baharat ve gıda katkı maddesi olarak

kullanılmaktadır. Zerdeçal; İslam geleneksel tıbbı, Çin geleneksel tıbbı ve Ayurveda gibi çeşitli geleneksel tıp sistemlerinde farklı hastalıkların tedavisinde yer almıştır. Geleneksel kullanımlar arasında sindirim sistemi rahatsızlıklarının giderilmesi, kalp, karaciğer ve sinir sistemi üzerinde koruyucu etkiler sağlanması, artrit gibi inflamatuvar hastalıkların yönetimi ve bağışıklık sisteminin desteklenmesi bulunmaktadır. Zerdeçalda bulunan başlıca biyoaktif bileşiklerden biri olan ve diarilheptanoid türevi olarak sınıflandırılan kurkumin; antiinflamatuvar, antioksidan ve antikanser özellikler göstermektedir. Bunun yanı sıra kurkuminin obezite ve metabolik bozuklukların kontrolüne katkı sağlayabildiği, ayrıca hafıza ve ruh hali ile ilişkili bazı bozuklukların iyileştirilmesinde rol oynayabileceği bildirilmektedir (Akaberi vd., 2021).

Zerdeçalın ayrıca inflamatuvar hastalıklar, tümörler, safra yolu rahatsızlıkları, iştahsızlık, öksürük, topikal yaralar, diyabetik yaralar, karaciğer hastalıkları, romatizma ve sinüzit gibi çeşitli durumların tedavisinde kullanıldığı belirtilmektedir. Son yıllarda zerdeçal özlerinin biyolojik özellikleri ve farmakolojik etkileri üzerine yapılan çalışmaların sayısı artmış ve bu bitkinin sağlık üzerindeki potansiyel etkileri daha ayrıntılı biçimde araştırılmaya başlanmıştır (Abd El-Hack vd., 2021).

Zerdeçalın Bileşeni Kurkumin

Altın baharat olarak da bilinen zerdeçal, yiyeceklere renk ve lezzet vermek için ve özellikle Asya'da yaraları, gözü, cildi, solunum yolunu ve sindirim sistemi hastalıklarını iyileştirmek için kullanılmıştır. Baharat esas olarak *Zingiberaceae* familyasından *Curcuma longa L.* bitkisinin köklerinden elde edilmiştir (Sultana vd., 2021). Kurkumin, zerdeçalın aktif maddesidir ve bileşiklerinin %2 ila %8'ini oluşturur (Jabczyk vd., 2021; Mansouri vd., 2020). Kurkuminoid grubuna ait bir

diarilheptanoiddir ve fenolik pigmentleri zerdeçalın sarı rengini verir (Boyanova vd., 2024).

Kurkumin özleri ve ticari ürünler, diferuloilmetan (kurkumin, %75–77) ve daha küçük oranda demetoksikurkumin (%17–18) ve bis-demetoksikurkumin (%3–5) olmak üzere üç ana kurkuminoid içermektedir (Nocito vd., 2021). Bununla birlikte, kurkuminin hidrofobikliği, yetersiz biyoyararlanımı ve gastrointestinal sistemde hızlı bozunması, oral emiliminin plazma ve dokularda optimal konsantrasyonlara ulaşmasını engellemektedir (Sanidad vd., 2019; Zheng vd., 2020).

Kurkuminin Çeşitli Hastalıklara Etkisi

Zerdeçalın en önemli bileşeni olan ve bitkiye karakteristik sarı rengini veren kurkumin, antiinflamatuvar, antioksidan, antikarsinojenik, antidiyabetik, antibakteriyel, antiprotozoal, antiviral, antifibrotik, immünomodülatör ve antifungal özelliklere sahip bir bileşiktir. Yapılan güvenlik değerlendirme çalışmalarında, kurkuminin yüksek dozlarda dahi genellikle iyi tolere edildiği ve belirgin bir olumsuz etkiye neden olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle kurkumin, modern tıpta farklı hastalıkların tedavisinde potansiyel olarak kullanılabilen önemli bir biyoaktif bileşik olarak değerlendirilmektedir (Abd El-Hack vd., 2021).

Kurkuminin metabolik hastalıklarla ilişkili süreçler üzerinde de etkili olabileceği belirtilmektedir. Aşırı kilo, obezite, hiperlipidemi, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması hastalığı (NAFLD) ve metabolik sendrom gibi durumların gelişiminde rol oynayan metabolik mekanizmalar üzerinde düzenleyici etkiler gösterebildiği ifade edilmektedir. Bazı klinik çalışmalar, kurkuminoidlerin obezite veya NAFLD tanısı olan bireylerde lipid düzeylerini ve ürik asit seviyelerini azaltmada etkili olabileceğini göstermiştir (Alvarenga vd., 2020; Soltani vd., 2019). Bunun yanında kurkuminoidlerin karaciğer ve sinir sistemi üzerinde koruyucu

etkiler gösterebileceğine dair bulgular da bulunmaktadır (Alvarenga vd., 2020).

Terapötik açıdan değerlendirildiğinde kurkumin, hem prelinik hem de klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır. Günümüzde metabolik sendrom, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması hastalığı, romatoid artrit, migren, premenstrüel sendrom, ülseratif kolit, diz osteoartriti, polikistik over sendromu, ateroskleroz, karaciğer sirozu, amyotrofik lateral skleroz, depresyon, sedef hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi birçok hastalığın araştırıldığı insan çalışmalarında değerlendirilmektedir. Bu bağlamda kurkuminoidlerin ve zerdeçal kullanımının diyabet, artrit, hiperürisemi, hiperlipidemi, depresyon ve metabolik sendrom gibi çeşitli hastalıkların yönetiminde tamamlayıcı bir yaklaşım olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir (Akaberi vd., 2021; Sirotkin, 2022).

Bunun yanı sıra kurkuminin kadın üreme sistemi üzerinde de çeşitli biyolojik etkiler gösterebildiği bildirilmektedir. Kurkumin; ergenlik, üreme yaşlanması, ovaryan folikülogenez, oogenezi ve fertilité gibi kadın üreme süreçlerini etkileyebilmektedir. Bu etkinin hipofiz ve yumurtalık hormonlarının, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salınımı ve etkilerindeki değişiklikler aracılığıyla ortaya çıkabileceği belirtilmektedir. Ayrıca kurkuminin yumurtalık hücrelerinin bu faktörlere ve çevresel etkenlere verdiği yanıtı düzenleyebildiği ifade edilmektedir. Kurkuminin aynı zamanda ovaryum dokusundaki oksidatif süreçleri ve hücre proliferasyonu ile apoptozis gibi hücresel sinyal yollarını etkileyebileceği de bildirilmiştir. Bu özellikler, kurkuminin kadın üreme sağlığında; yumurtalık yetmezliği, infertilite, polikistik over sendromu ve yumurtalık kanseri gibi çeşitli üreme sistemi bozukluklarının önlenmesi veya tedavisinde potansiyel bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Sirotkin, 2022).

Zerdeçal Kullanımında Oluşabilecek Yan Etkiler

Zerdeçal veya kurkumin alımının en sık görülen yan etkileri (%16 tüketicide) ishal, şişkinlik ve mide bulantısı olup, nadiren aritmi vakaları da bildirilmiştir (Uzman Eczacılık Hizmeti 2021). Ayrıca, hem zerdeçal hem de kurkumin, hepatobiliyer hastalıkları olan hastalar tarafından kullanılmamalıdır. Bazı durumlarda, 1-4 ay süren kurkumin alımı, laktat dehidrogenaz ve serum alkalın fosfataz seviyelerinde yükselmeye neden olmuştur. Kurkuminin antikoagülan özellikleri, onu diğer kan sulandırıcılarla birlikte kullanıma uygunsuz hale getirmektedir (Jabczyk vd., 2021b).

Zerdeçal ve Kurkumin Tüketimine Yönelik Öneriler

Beslenme amacıyla kullanılan kurkumin, gıda türüne bağlı olarak genellikle 5–500 mg/kg aralığında uygulanmaktadır. Kurkumin özellikle süt ve süt ürünleri, içecekler, tahıl ürünleri, hardal, gıda konsantreleri, turşular, soslar ve benzeri et ürünleri, şekerlemeler, dondurma ile et, balık, yumurta ve unlu mamuller gibi çeşitli gıdalarda renklendirici ve katkı maddesi olarak kullanılmaktadır(Lakshmi, 2014; Sharifi-Rad vd., 2020b).

Aynı zamanda zerdeçal bazı gıda ürünlerinde tat ve renk özelliklerini geliştirmek amacıyla sos karışımlarına, mevsimlik soslara, mayonez bazlı soslara ve tereyağı gibi ürünlere de ilave edilebilmektedir (Sharifi-Rad vd., 2020b). Kurkumin safranın karakteristik aromasını tam olarak karşılamasa da, Avrupa’da “Hint safranı” olarak adlandırılmakta ve safrana kıyasla daha ekonomik bir alternatif olarak değerlendirilmektedir (Chemical and Technical Assessment 61st JECFA, 2004; Satyanarayana vd., 2010; Scartezzini & Speroni, 2000).

Bal, Zencefil Ve Zerdeçalın Sinerjik Kullanımı

Tarih boyunca şifa kaynağı olarak kullanılan zencefil, zerdeçal ve bal; içerdikleri biyoaktif bileşenler sayesinde modern

tıpta yan etkisiz, doğal ve güçlü birer destekleyici olarak öne çıkmaktadır. Zencefilin yaygın inflamatuvar hastalıkları hafifleten, mide fonksiyonlarını düzenleyen, sindirimi kolaylaştıran ve tip 2 diyabeti dengeleyen etkileri; zerdeçalın ana maddesi olan kurkuminin geniş kapsamlı anti-inflamatuvar ve antikanser özellikleri ile birleştiğinde kronik hastalıkların önlenmesinde hayati bir rol oynamaktadır. Arıların doğal mucizesi olan bal ise zengin enzim ve fenolik içeriğiyle bu bitkisel bileşenlerin antioksidan ve antimikrobiyal kapasitesini tamamlayarak, toplum sağlığının korunmasında vazgeçilmez bir fonksiyonel gıda niteliği taşımaktadır. Bu üç doğal kaynağın sinerjik birlikteliği, hem bağışıklık sistemini güçlendiren koruyucu bir kalkan oluşturmakta hem de düşük maliyetli ve güvenilir birer tedavi aracı olarak modern beslenme düzeninde mutlaka yer alması gereken stratejik bir önem arz etmektedir (Coşkun vd., 2024; Mutlu vd., 2017; Ürün Ünal vd., 2024)

Sonuç ve Öneriler

Tamamlayıcı ve Alternatif Beslenme (TAB) kapsamında sıklıkla kullanılan doğal ürünlerden bal, zencefil ve zerdeçalın sağlık üzerindeki etkileri güncel literatür doğrultusunda incelenmiştir. Günümüzde bireylerin doğal ve bitkisel ürünlere yönelme eğilimi giderek artmakta olup bu ürünlerin hem koruyucu hem de destekleyici tedavi amacıyla kullanıldığı görülmektedir. Bu bağlamda bal, zencefil ve zerdeçalın içerdiği biyoaktif bileşikler sayesinde antioksidan, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal özellikler gösterdiği ve çeşitli hastalıkların önlenmesi veya yönetiminde tamamlayıcı bir rol üstlenebileceği bildirilmektedir.

Balın içerdiği fenolik bileşikler ve flavonoidler sayesinde güçlü antioksidan aktivite gösterdiği, yara iyileşmesini desteklediği ve bazı mikroorganizmalara karşı antibakteriyel etkiler sağlayabildiği belirtilmektedir. Bunun yanında metabolik sendrom,

kardiyovasküler hastalıklar ve bazı gastrointestinal rahatsızlıklar üzerinde olumlu etkiler gösterebileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Ancak balın yüksek şeker içeriği nedeniyle özellikle diyabet veya metabolik hastalıklara sahip bireylerde kontrollü tüketilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Zencefil ise içerdiği gingerol ve shogaol gibi fenolik bileşikler sayesinde antiinflamatuvar ve antioksidan özellikler göstermekte olup bulantı ve kusmanın azaltılması, sindirim sistemi fonksiyonlarının desteklenmesi ve inflamatuvar hastalıkların yönetiminde yardımcı olabilecek bir bitkisel ürün olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca zencefilin metabolik hastalıklar, bağışıklık sistemi düzenlenmesi ve bazı kronik inflamatuvar durumlar üzerinde olumlu etkiler gösterebileceğine dair bilimsel bulgular bulunmaktadır.

Zerdeçalın temel aktif bileşeni olan kurkumin ise güçlü antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip olup diyabet, artrit, metabolik sendrom ve bazı nörolojik hastalıkların yönetiminde potansiyel faydalar sağlayabilmektedir. Bununla birlikte kurkuminin biyoyararlanımının sınırlı olması ve yüksek dozlarda bazı yan etkiler oluşturabilmesi nedeniyle kullanım miktarı ve şekli konusunda dikkatli olunması gerektiği belirtilmektedir.

Bu üç doğal ürünün birlikte kullanımı ise sinerjik etkiler oluşturabilmekte ve bağışıklık sistemi üzerinde destekleyici etkiler sağlayabilmektedir. Ancak bu ürünlerin geleneksel kullanımı yaygın olmakla birlikte, klinik etkinliklerinin daha net ortaya konabilmesi için geniş örneklemlili, uzun süreli ve kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKÇA

Aazza, S., Lyoussi, B., Antunes, D., & Miguel, M. G. (2014). Physicochemical characterization and antioxidant activity of 17 commercial Moroccan honeys. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 65(4), 449–457. <https://doi.org/10.3109/09637486.2013.873888>

Abd El-Hack, M. E., El-Saadony, M. T., Swelum, A. A., Arif, M., Abo Ghanima, M. M., Shukry, M., Noreldin, A., Taha, A. E., & El-Tarabily, K. A. (2021). Curcumin, the active substance of turmeric: its effects on health and ways to improve its bioavailability. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 101(14), 5747–5762. <https://doi.org/10.1002/jsfa.11372>

Agarwal, R. P., & Maroko-Afek, A. (2018). Yoga into Cancer Care: A Review of the Evidence-based Research. *International Journal of Yoga*, 11(1), 3–29. https://doi.org/10.4103/ijoy.IJOY_42_17

Akaberi, M., Sahebkar, A., & Emami, S. A. (2021). *Turmeric and Curcumin: From Traditional to Modern Medicine* (pp. 15–39). https://doi.org/10.1007/978-3-030-56153-6_2

Alvarenga, L., Salarolli, R., Cardozo, L. F. M. F., Santos, R. S., de Brito, J. S., Kemp, J. A., Reis, D., de Paiva, B. R., Stenvinkel, P., Lindholm, B., Fouque, D., & Mafra, D. (2020). Impact of curcumin supplementation on expression of inflammatory transcription factors in hemodialysis patients: A pilot randomized, double-blind, controlled study. *Clinical Nutrition*, 39(12), 3594–3600. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.007>

Amer, M. S., & Ibrahim, H. A. H. (2019). Chitosan from marine-derived *Penicillium spinulosum* MH2 cell wall with special emphasis on its antimicrobial and antifouling properties. *Egyptian*

Journal of Aquatic Research, 45(4), 359–365.
<https://doi.org/10.1016/j.ejar.2019.11.007>

Anh, N. H., Kim, S. J., Long, N. P., Min, J. E., Yoon, Y. C., Lee, E. G., Kim, M., Kim, T. J., Yang, Y. Y., Son, E. Y., Yoon, S. J., Diem, N. C., Kim, H. M., & Kwon, S. W. (2020). Ginger on Human Health: A Comprehensive Systematic Review of 109 Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 12(1), 157.
<https://doi.org/10.3390/nu12010157>

Baliga, M. S., Haniadka, R., Pereira, M. M., D'Souza, J. J., Pallaty, P. L., Bhat, H. P., & Popuri, S. (2011a). Update on the Chemopreventive Effects of Ginger and its Phytochemicals. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51(6), 499–523.
<https://doi.org/10.1080/10408391003698669>

Baliga, M. S., Haniadka, R., Pereira, M. M., D'Souza, J. J., Pallaty, P. L., Bhat, H. P., & Popuri, S. (2011b). Update on the Chemopreventive Effects of Ginger and its Phytochemicals. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51(6), 499–523.
<https://doi.org/10.1080/10408391003698669>

Ball, D. W. (2007). *The Chemical Composition of Honey*.
www.JCE.DivCHED.org

Ballester, P., Cerdá, B., Arcusa, R., Marhuenda, J., Yamedjeu, K., & Zafrilla, P. (2022). Effect of Ginger on Inflammatory Diseases. *Molecules*, 27(21), 7223.
<https://doi.org/10.3390/molecules27217223>

Barreiros, J., Cepeda, A., Franco, C., Nebot, C., & Vázquez, B. (2024). Analysis of minerals in honey and their nutritional implications. *Journal of Food Composition and Analysis*, 136, 106733. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2024.106733>

Bashir, N., Ahmad, S. B., Rehman, M. U., Muzamil, S., Bhat, R. R., Mir, M. ur R., Shazly, G. A., Ibrahim, M. A., Elossaily, G. M.,

Sherif, A. Y., & Kazi, M. (2021). Zingerone (4-(four-hydroxy-3-methylphenyl) butane-two-1) modulates adjuvant-induced rheumatoid arthritis by regulating inflammatory cytokines and antioxidants. *Redox Report*, 26(1), 62–70. <https://doi.org/10.1080/13510002.2021.1907518>

Berrino, F., Villarini, A., Traina, A., Bonanni, B., Panico, S., Mano, M. P., Mercandino, A., Galasso, R., Barbero, M., Simeoni, M., Bassi, M. C., Consolaro, E., Johansson, H., Zarcone, M., Bruno, E., Gargano, G., Venturelli, E., & Pasanisi, P. (2014). Metabolic syndrome and breast cancer prognosis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 147(1), 159–165. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3076-6>

Bischoff-Kont, I., & Fürst, R. (2021). Benefits of Ginger and Its Constituent 6-Shogaol in Inhibiting Inflammatory Processes. *Pharmaceuticals*, 14(6), 571. <https://doi.org/10.3390/ph14060571>

Bischoff-Kont, I., Primke, T., Niebergall, L. S., Zech, T., & Fürst, R. (2022). Ginger Constituent 6-Shogaol Inhibits Inflammation- and Angiogenesis-Related Cell Functions in Primary Human Endothelial Cells. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.844767>

Bishop, F. L., Yardley, L., & Lewith, G. T. (2007). A Systematic Review of Beliefs Involved in the Use of Complementary and Alternative Medicine. *Journal of Health Psychology*, 12(6), 851–867. <https://doi.org/10.1177/1359105307082447>

Black, C. D., Herring, M. P., Hurley, D. J., & O'Connor, P. J. (2010). Ginger (*Zingiber officinale*) Reduces Muscle Pain Caused by Eccentric Exercise. *The Journal of Pain*, 11(9), 894–903. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.12.013>

Boison, D., Adinortey, C. A., Babanyinah, G. K., Quasie, O., Agbeko, R., Wiabo-Asabil, G. K., & Adinortey, M. B. (2019). Costus afer: A Systematic Review of Evidence-Based Data in support of Its Medicinal Relevance. *Scientifica*, 2019, 3732687. <https://doi.org/10.1155/2019/3732687>

Boyanova, L., Medeiros, J., Yordanov, D., Gergova, R., & Markovska, R. (2024). Turmeric and curcumin as adjuncts in controlling *Helicobacter pylori* -associated diseases: a narrative review. *Letters in Applied Microbiology*, 77(6). <https://doi.org/10.1093/lambio/ovae049>

Chemical and Technical Assessment 61st JECFA. (2004).

Coşkun, H., Albayrak, B., Helal, M., Dhyaa, S., Öztürk, B. B., & Ertem, M. (2024). Zerdeçal ekstraktı kullanımının kefirin bazı fizikokimyasal özelliklerine etkisi. *Gıda*, 49(6), 1062–1073. <https://doi.org/10.15237/gida.GD24077>

Crichton, M., Davidson, A. R., Innerarity, C., Marx, W., Lohning, A., Isenring, E., & Marshall, S. (2022). Orally consumed ginger and human health: an umbrella review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 115(6), 1511–1527. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac035>

Drozdov, V. N., Kim, V. A., Tkachenko, E. V., & Varvanina, G. G. (2012). Influence of a Specific Ginger Combination on Gastropathy Conditions in Patients with Osteoarthritis of the Knee or Hip. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 18(6), 583–588. <https://doi.org/10.1089/acm.2011.0202>

Dżugan, M., Tomczyk, M., Sowa, P., & Grabek-Lejko, D. (2018). Antioxidant Activity as Biomarker of Honey Variety. *Molecules*, 23(8), 2069. <https://doi.org/10.3390/molecules23082069>

Emre Öztürk Hilal Akman Dömbekci, Y., Nur Ünal Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü, S.,

Yazar, S., Author, C., & Akman Dömbekci, H. (2020). *Geleneksel Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Kullanımı The Use of Traditional Complementary and Alternative Medicine*. Retrieved <http://nccam.nih.gov/health/whatisacam>

Erejuwa, O. O., Sulaiman, S. A., & Ab Wahab, M. S. (2012). Honey: A Novel Antioxidant. *Molecules*, *17*(4), 4400–4423. <https://doi.org/10.3390/molecules17044400>

Grace, S. (2012). CAM practitioners in the Australian health workforce: an underutilized resource. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *12*(1), 205. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-205>

Grzywacz, J. G., Neiberg, R., Quandt, S. A., Lang, W., Bell, R. A., & Arcury, T. A. (2012). Measuring differential beliefs in complementary therapy research: an exploration of the Complementary and Alternative Medicine Beliefs Inventory (CAMBI). *Complementary Therapies in Medicine*, *20*(1–2), 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2011.09.009>

Hafez Ghoran, S., Calcaterra, A., Abbasi, M., Taktaz, F., Nieselt, K., & Babaei, E. (2022). Curcumin-Based Nanoformulations: A Promising Adjuvant towards Cancer Treatment. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *27*(16). <https://doi.org/10.3390/molecules27165236>

Hashim, K.-N., Chin, K.-Y., & Ahmad, F. (2021). The Mechanism of Honey in Reversing Metabolic Syndrome. *Molecules*, *26*(4), 808. <https://doi.org/10.3390/molecules26040808>

Hori, S., Mihaylov, I., Vasconcelos, J. C., & McCoubrie, M. (2008a). Patterns of complementary and alternative medicine use amongst outpatients in Tokyo, Japan. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *8*(1), 14. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-8-14>

Hori, S., Mihaylov, I., Vasconcelos, J. C., & McCoubrie, M. (2008b). Patterns of complementary and alternative medicine use amongst outpatients in Tokyo, Japan. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 8(1), 14. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-8-14>

Igwe, K., Okoye, B., & Joe-Nkamuke, U. (2011). Analysis of the Supply Response of Maize Producers in Nigeria. *Journal of Agriculture and Food Sciences*, 9(1). <https://doi.org/10.4314/jafs.v9i1.5>

Ilic, N. M., Dey, M., Poulev, A. A., Logendra, S., Kuhn, P. E., & Raskin, I. (2014). Anti-inflammatory Activity of Grains of Paradise (*Aframomum melegueta* Schum) Extract. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(43), 10452–10457. <https://doi.org/10.1021/jf5026086>

Jabczyk, M., Nowak, J., Hudzik, B., & Zubelewicz-Szkodzińska, B. (2021a). Curcumin and Its Potential Impact on Microbiota. *Nutrients*, 13(6), 2004. <https://doi.org/10.3390/nu13062004>

Jabczyk, M., Nowak, J., Hudzik, B., & Zubelewicz-Szkodzińska, B. (2021b). Curcumin and Its Potential Impact on Microbiota. *Nutrients*, 13(6), 2004. <https://doi.org/10.3390/nu13062004>

Jafarzadeh, A., Jafarzadeh, S., & Nemati, M. (2021). Therapeutic potential of ginger against COVID-19: Is there enough evidence? *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, 8(4), 267–279. <https://doi.org/10.1016/j.jtcms.2021.10.001>

Jiang, T. A. (2019). Health Benefits of Culinary Herbs and Spices. *Journal of AOAC INTERNATIONAL*, 102(2), 395–411. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.18-0418>

Kanadiya, M. K., Klein, G., & Shubrook, J. H. (2012). Use of and attitudes toward complementary and alternative medicine among osteopathic medical students. *The Journal of the American Osteopathic Association*, *112*(7), 437–446.

Kart, L., Buyukoglan, H., Tekin, I. O., Altin, R., Senturk, Z., Gulmez, I., Demir, R., & Ozesmi, M. (2003). Correlation of serum tumor necrosis factor- α , interleukin-4 and soluble interleukin-2 receptor levels with radiologic and clinical manifestations in active pulmonary tuberculosis. *Mediators of Inflammation*, *12*(1), 9–14. <https://doi.org/10.1080/0962935031000096926>

Khalil, M., & Sulaiman, S. (2010). The potential role of honey and its polyphenols in preventing heart disease: a review. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, *7*(4). <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v7i4.56693>

Khan, S. U., Anjum, S. I., Rahman, K., Ansari, M. J., Khan, W. U., Kamal, S., Khattak, B., Muhammad, A., & Khan, H. U. (2018). Honey: Single food stuff comprises many drugs. *Saudi Journal of Biological Sciences*, *25*(2), 320–325. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.08.004>

Kim, J.-H., Nam, C.-M., Kim, M.-Y., & Lee, D.-C. (2012). The use of complementary and alternative medicine (CAM) in children: a telephone-based survey in Korea. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *12*(1), 46. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-46>

Kiyama, R. (2020a). Nutritional implications of ginger: chemistry, biological activities and signaling pathways. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *86*, 108486. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108486>

Kiyama, R. (2020b). Nutritional implications of ginger: chemistry, biological activities and signaling pathways. *The Journal*

of *Nutritional Biochemistry*, 86, 108486.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108486>

Kravchenko, I., Eberle, L., Nesterkina, M., & Kobernik, A. (2019a). Anti-inflammatory and analgesic activity of ointment based on dense ginger extract (*Zingiber officinale*). *Journal of Herbmед Pharmacology*, 8(2), 126–132. <https://doi.org/10.15171/jhp.2019.20>

Kravchenko, I., Eberle, L., Nesterkina, M., & Kobernik, A. (2019b). Pharmacotherapy of inflammatory process by ginger extract (*Zingiber officinale*) ointment. *Journal of Herbmед Pharmacology*, 8(2), 101–107. <https://doi.org/10.15171/jhp.2019.16>

Lakshmi, C. (2014). Food Coloring: The Natural Way. In *Research Journal of Chemical Sciences* (Vol. 4, Number 2). www.isca.me

Lee, D. S., Sinno, S., & Khachemoune, A. (2011). *Honey and Wound Healing An Overview*. Retrieved <http://www.l-mesitran.com>

Lee, E. L., Richards, N., Harrison, J., & Barnes, J. (2022). Prevalence of Use of Traditional, Complementary and Alternative Medicine by the General Population: A Systematic Review of National Studies Published from 2010 to 2019. *Drug Safety*, 45(7), 713–735. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01189-w>

Mansouri, K., Rasoulpoor, S., Daneshkhah, A., Abolfathi, S., Salari, N., Mohammadi, M., Rasoulpoor, S., & Shabani, S. (2020). Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review. *BMC Cancer*, 20(1), 791. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07256-8>

Mao, Q.-Q., Xu, X.-Y., Cao, S.-Y., Gan, R.-Y., Corke, H., Beta, T., & Li, H.-B. (2019). Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Foods*, 8(6), 185. <https://doi.org/10.3390/foods8060185>

Martinotti, S., & Ranzato, E. (2018). Honey, Wound Repair and Regenerative Medicine. *Journal of Functional Biomaterials*, 9(2), 34. <https://doi.org/10.3390/jfb9020034>

Matin, M., Joshi, T., Wang, D., Tzvetkov, N. T., Matin, F. Bin, Wierzbicka, A., Jóźwik, A., Horbańczuk, J. O., & Atanasov, A. G. (2024). Effects of Ginger (*Zingiber officinale*) on the Hallmarks of Aging. *Biomolecules*, 14(8), 940. <https://doi.org/10.3390/biom14080940>

Metcalfé, A., Williams, J., McChesney, J., Patten, S. B., & Jetté, N. (2010). Use of complementary and alternative medicine by those with a chronic disease and the general population - results of a national population based survey. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 10(1), 58. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-10-58>

Mutlu, C., Erbaş, M., & Arslan Tontul, S. (2017). Bal ve Diğer Arı Ürünlerinin Bazı Özellikleri ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Akademik Gıda*, 75–75. <https://doi.org/10.24323/akademik-gida.306074>

Nocito, M. C., De Luca, A., Prestia, F., Avena, P., La Padula, D., Zavaglia, L., Sirianni, R., Casaburi, I., Puoci, F., Chimento, A., & Pezzi, V. (2021). Antitumoral Activities of Curcumin and Recent Advances to Improve Its Oral Bioavailability. *Biomedicines*, 9(10), 1476. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101476>

Nonaka, K., Bando, M., Sakamoto, E., Inagaki, Y., Naruishi, K., Yumoto, H., & Kido, J. (2019). 6-Shogaol Inhibits Advanced Glycation End-Products-Induced IL-6 and ICAM-1 Expression by Regulating Oxidative Responses in Human Gingival Fibroblasts. *Molecules*, 24(20), 3705. <https://doi.org/10.3390/molecules24203705>

Palma-Morales, M., Huertas, J., & Rodríguez-Pérez, C. (2023). A Comprehensive Review of the Effect of Honey on Human Health. *Nutrients*, *15*(13), 3056. <https://doi.org/10.3390/nu15133056>

Prasad, S., & Tyagi, A. K. (2015). Ginger and Its Constituents: Role in Prevention and Treatment of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology Research and Practice*, *2015*, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2015/142979>

Ravindran, P., & Babu, K. (2016). *Ginger: The Genus Zingiber (Medicinal and Aromatic Plants--Industrial Profiles, V. 41)*.

Sang, S., Hong, J., Wu, H., Liu, J., Yang, C. S., Pan, M.-H., Badmaev, V., & Ho, C.-T. (2009). Increased Growth Inhibitory Effects on Human Cancer Cells and Anti-inflammatory Potency of Shogaols from *Zingiber officinale* Relative to Gingerols. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *57*(22), 10645–10650. <https://doi.org/10.1021/jf9027443>

Sanidad, K. Z., Sukamtoh, E., Xiao, H., McClements, D. J., & Zhang, G. (2019). Curcumin: Recent Advances in the Development of Strategies to Improve Oral Bioavailability. *Annual Review of Food Science and Technology*, *10*(1), 597–617. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-032818-121738>

Satyanarayana, A., Rao, P. P., & Rao, D. G. (2010). Influence of source and quality on the color characteristics of annatto dyes and formulations. *LWT - Food Science and Technology*, *43*(9), 1456–1460. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2010.04.022>

Scartezzini, P., & Speroni, E. (2000). Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. *Journal of Ethnopharmacology*, *71*(1–2), 23–43. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00213-0)

Sharifi-Rad, J., Rayess, Y. El, Rizk, A. A., Sadaka, C., Zgheib, R., Zam, W., Sestito, S., Rapposelli, S., Neffe-Skocińska, K., Zielińska, D., Salehi, B., Setzer, W. N., Dosoky, N. S., Taheri, Y., El Beyrouthy, M., Martorell, M., Ostrander, E. A., Suleria, H. A. R., Cho, W. C., ... Martins, N. (2020a). Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01021>

Sharifi-Rad, J., Rayess, Y. El, Rizk, A. A., Sadaka, C., Zgheib, R., Zam, W., Sestito, S., Rapposelli, S., Neffe-Skocińska, K., Zielińska, D., Salehi, B., Setzer, W. N., Dosoky, N. S., Taheri, Y., El Beyrouthy, M., Martorell, M., Ostrander, E. A., Suleria, H. A. R., Cho, W. C., ... Martins, N. (2020b). Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01021>

Shukla, Y., & Singh, M. (2007). Cancer preventive properties of ginger: A brief review. *Food and Chemical Toxicology*, 45(5), 683–690. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.11.002>

Sirotkin, A. V. (2022). The Influence of Turmeric and Curcumin on Female Reproductive Processes. *Planta Medica*, 88(12), 1020–1025. <https://doi.org/10.1055/a-1542-8992>

Soltani, A., Salmaninejad, A., Jalili-Nik, M., Soleimani, A., Javid, H., Hashemy, S. I., & Sahebkar, A. (2019). 5'-Adenosine monophosphate-activated protein kinase: A potential target for disease prevention by curcumin. *Journal of Cellular Physiology*, 234(3), 2241–2251. <https://doi.org/10.1002/jcp.27192>

Spanidi, E., Athanasopoulou, S., Liakopoulou, A., Chaidou, A., Hatziantoniou, S., & Gardikis, K. (2022). Royal Jelly

Components Encapsulation in a Controlled Release System—Skin Functionality, and Biochemical Activity for Skin Applications. *Pharmaceuticals*, 15(8), 907. <https://doi.org/10.3390/ph15080907>

Stefanis, C., Stavropoulou, E., Giorgi, E., Voidarou, C. (Chrysa), Constantinidis, T. C., Vrioni, G., & Tsakris, A. (2023). Honey's Antioxidant and Antimicrobial Properties: A Bibliometric Study. *Antioxidants*, 12(2), 414. <https://doi.org/10.3390/antiox12020414>

Stewart, J. A., McGrane, O. L., & Wedmore, I. S. (2014). Wound Care in the Wilderness: Is There Evidence for Honey? *Wilderness & Environmental Medicine*, 25(1), 103–110. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2013.08.006>

Stomfay-Stitz uEtd Spyros D, V. Z. (n.d.). *UTber bakteriostatische Wirkung des Honigs*.

Stussman, B. J., Black, L. I., Barnes, P. M., Clarke, T. C., & Nahin, R. L. (2015). Wellness-related Use of Common Complementary Health Approaches Among Adults: United States, 2012. *National Health Statistics Reports*, (85), 1–12.

Sultana, S., Munir, N., Mahmood, Z., Riaz, M., Akram, M., Rebezov, M., Kuderinova, N., Moldabayeva, Z., Shariati, M. A., Rauf, A., & Rengasamy, K. R. R. (2021). Molecular targets for the management of cancer using *Curcuma longa* Linn. phytoconstituents: A Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 135, 111078. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111078>

Szymczak, J., Grygiel-Górniak, B., & Cielecka-Piontek, J. (2024). Zingiber Officinale Roscoe: The Antiarthritic Potential of a Popular Spice—Preclinical and Clinical Evidence. *Nutrients*, 16(5), 741. <https://doi.org/10.3390/nu16050741>

Ürün Ünal, B., Demirbaş, A., Marakoğlu, K., & Gök Erdoğan, B. (2024). The assessment of complementary and

alternative medicine use in acne vulgaris patients in Turkey: A cross-sectional study. *Medicine*, 103(37), e39577. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039577>

Wai, H. S., Pathomwichaiwat, T., Suansanae, T., Nathisuwan, S., & Rattanavipanon, W. (2025). Effect of turmeric products on knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 25(1), 292. <https://doi.org/10.1186/s12906-025-05045-z>

Yang, C., Long, D., Sung, J., Alghoul, Z., & Merlin, D. (2021). Orally Administered Natural Lipid Nanoparticle-Loaded 6-Shogaol Shapes the Anti-Inflammatory Microbiota and Metabolome. *Pharmaceutics*, 13(9), 1355. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091355>

Yilmaz, A. C., & Aygin, D. (2020). Honey Dressing In Wound Treatment: A Systematic Review. *Complementary Therapies in Medicine*, 51, 102388. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102388>

Zaid, S. S. M., Ruslee, S. S., & Mokhtar, M. H. (2021). Protective Roles of Honey in Reproductive Health: A Review. *Molecules*, 26(11), 3322. <https://doi.org/10.3390/molecules26113322>

Zheng, D., Huang, C., Huang, H., Zhao, Y., Khan, M. R. U., Zhao, H., & Huang, L. (2020). Antibacterial Mechanism of Curcumin: A Review. *Chemistry & Biodiversity*, 17(8). <https://doi.org/10.1002/cbdv.20200017>

DİYETİKTE GÜNCEL YAKLAŞIM: KETOJENİK DİYET

ELİF KURT¹

Giriş

Ketojenik Diyet, ilk olarak 1921’de Russell Wilder tarafından epilepsi hastalarının tedavisinde uygulanmıştır ve terim kendisi tarafından literatüre kazandırılmıştır (Kim, 2017). Wilder’ın gözlemleri, diyetin nöbet sıklığını ve şiddetini azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Çocukluk çağı epilepsisinde uzun süre kullanılan bu yöntem, antiepileptik ilaçların geliştirilmesiyle geri planda kalmış, 1970’lerden itibaren ise farklı hastalıkların yönetiminde tekrar araştırılmaya başlanmıştır (Kim, 2017).

Ketojenik diyet (KD), karbonhidrat alımını ciddi şekilde sınırlandırıp vücudu ketozis adı verilen bir metabolik duruma yönlendiren beslenme yaklaşımıdır. Bu durumda, enerji üretimi için vücut karbonhidrat yerine yağ asitlerini kullanır. Tipik bir ketojenik diyetle günlük enerjinin yalnızca %5–10’u karbonhidratlardan sağlanırken, yağ ve protein-karbonhidrat oranı çoğunlukla 4:1 veya 3:1 olarak planlanır (Li & Heber, 2020; Zhu vd., 2022). Yağ

¹ Lisans Öğrencisi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID: 0009-0000-1029-2092

asetlerinin mitokondriyal oksidasyonu sırasında ortaya çıkan fazla asetil-CoA, karaciğerde β -hidroksibütirat, asetoasetat ve aseton gibi keton cisimciklerine dönüşür. Beyin, keton seviyeleri yükseldiğinde bu bileşikler enerji kaynağı olarak kullanılabilir; bu süreç, vücudun açlık durumunda uyguladığı enerji sağlama mekanizmasına benzer bir biçimde işlemektedir (Perna vd., 2022).

Ketojenik Diyet'in faydaları sadece kilo kontrolüyle sınırlı değildir. Diyetin uygulandığı bireylerde insülin duyarlılığı artabilir, glisemik yanıt düzenlenebilir ve inflamatuvar süreçler baskılanabilir (Kong vd., 2021; Rusek vd., 2019). Araştırmalar, ketojenik diyetin NLRP3 ve NF- κ B gibi inflamatuvar belirteçleri inhibe edebileceğini ve GRP109A reseptörünü aktive ederek antiinflamatuvar etkiler yaratabileceğini göstermektedir (Zhu vd., 2022). Ayrıca, bu diyet tip 2 diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kanser ve uyku apnesi gibi obezite ile ilişkili sağlık sorunlarının yönetiminde destekleyici bir yaklaşım olarak kullanılmaktadır (Becker vd., 2021, Albanese vd., 2019; Bruci vd., 2020, Cohen vd., 2018; Mundi vd., 2021, Schiavo vd., 2022). Uzun süreli uygulamalarda ise bazı riskler gündeme gelmektedir. Özellikle kan lipid profili üzerindeki etkiler hâlen tartışmalıdır; hayvan çalışmaları lipid metabolizmasında değişiklikler gösterse de insan çalışmaları çelişkili bulgular sunmaktadır (Z. Yang vd., 2021; Zhang vd., 2016, Batch vd., 2020; Choi vd., 2020; Freedland vd., 2019; OK vd., 2018). Lipid dengesizlikleri, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir (Mach vd., 2020). Ayrıca, aşırı karbonhidrat kısıtlaması, özellikle diyabet veya metabolik hastalığı olan kişilerde kontrolsüz keton üretimi nedeniyle ketoasidoz riskini artırmaktadır (Cohen vd., 2020; Long vd., 2021).

Son yıllarda ketojenik diyet, metabolik sağlık ve obezite yönetimi açısından da dikkat çekici bir konu hâline gelmiştir. Obezite, dünya genelinde yılda yaklaşık 2,8 milyon yetişkinin ölümüne katkıda bulunmakta ve diyabet, hipertansiyon ile

kardiyovasküler hastalık gibi kronik durumlarla yakından ilişkili bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (LaFountain vd., 2019). Bireylerin metabolik ihtiyaçlarına uygun diyet planları, obeziteyi önlemede ve kilo kontrolünde etkili bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Bu açıdan, düşük karbonhidrat ve yüksek yağ içeriğine sahip ketojenik diyet, kısa sürede kilo kaybı sağlama potansiyeli nedeniyle tercih edilmektedir (LaFountain vd., 2019; Martin-McGill vd., 2019; Roehl vd., 2019). Bu derlemenin amacı, ketojenik diyetin farklı sağlık parametreleri üzerindeki etkilerini sistematik bir şekilde incelemek, mevcut kanıtların güvenilirliğini değerlendirmek ve diyetin klinik potansiyelini bilimsel bir bakış açısıyla tartışmaktır.

Ketojenik Diyetin Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri

Karbonhidrat Metabolizması ve Enerji Dönüşümü

Karbonhidratlar, insan vücudunda enerji üretiminde ana yakıt kaynağı olarak görev yapar. Ancak günlük karbonhidrat alımı yaklaşık 50 gramın altına düştüğünde, insülin salınımı belirgin şekilde azalır ve organizma katabolik bir metabolik duruma geçiş yapar (Paoli vd., 2015). Bu durum, karaciğerdeki glikojen depolarının tükenmesine ve buna bağlı olarak bir dizi metabolik adaptasyonun devreye girmesine yol açar. Karbonhidrat kısıtlaması koşullarında enerji gereksiniminin sürdürülebilmesi için vücutta iki ana süreç aktive olur: glukoneogenez ve ketogenez (Jagadish vd., 2019), Mohorko vd., 2019).

Glukoneogenez Süreci

Glukoneogenez, özellikle karaciğer dokusunda gerçekleşen ve piruvat, laktat, gliserol ile glukojenik amino asitler gibi substratlardan glikoz sentezini sağlayan metabolik bir yoldur (Hernández, 2021). Bu süreç, karbonhidrat alımının azalmasıyla birlikte kan glikoz düzeylerinin korunmasında kilit rol oynar. Ancak

glukoneogenez tek başına hücrel enerji ihtiyacını karşılamada yetersiz kaldığında, vücut alternatif bir enerji kaynağı olarak keton cisimciklerini kullanmaya yönelir. Böylece enerji üretimi, glikoz temelli yollardan keton cisimcikleri aracılığıyla sağlanan metabolik bir düzene geçmektedir (Dhillon & Gupta, 2025).

Ketogenez Süreci ve Keton Cisimciklerinin Üretimi

Ketogenez sürecinde, düşük kan glikoz düzeylerine bağlı olarak insülin sekresyonu azalır ve bu durum yağ dokusundaki lipolizin artmasına neden olur. Serbestleşen yağ asitleri, karaciğerde asetil-CoA'ya dönüştürülür; ardından bu moleküller asetoasetat, β -hidroksibütirat ve aseton gibi keton cisimciklerine metabolize edilir (Puchalska & Crawford, 2017). Bu bileşikler, karbonhidrat alımının kısıtlandığı dönemlerde beyin, kas ve kalp gibi dokular için alternatif enerji kaynağı görevi görür. Ketojenik diyetin sürdürülmesiyle birlikte kandaki keton seviyeleri artar (Zhu vd., 2022) ve vücut, beslenme ketozu adı verilen fizyolojik bir duruma girer. Beslenme ketozu, kan pH'sında belirgin bir değişiklik oluşturmadan orta düzeyde keton üretimiyle karakterizedir ve fizyolojik olarak güvenli kabul edilir. Buna karşılık, ketoasidoz durumunda keton cisimcikleri patolojik düzeylere ulaşır; bu da kan asiditesinde tehlikeli bir artışa yol açarak metabolik asidoz tablosu oluşturabilir (Hernández, 2021). Bu ayırım klinik açıdan önemlidir; beslenme ketozu kontrollü metabolik bir uyum sürecini ifade ederken, ketoasidoz özellikle diyabetik bireylerde acil tıbbi müdahale gerektiren ciddi bir durum oluşturmaktadır (Calimag vd., 2023).

Keton Cisimlerinin Enerji Metabolizmasındaki Rolü

Vücutta sentezlenen keton cisimcikleri, başta kalp, iskelet kası ve böbrekler olmak üzere birçok hayati organ tarafından etkin biçimde enerji kaynağı olarak kullanılabilir (Dhillon & Gupta, 2025). Ketonlar, kan-beyin bariyerini geçebilme özelliğine sahip olduklarından, glikozun sınırlı olduğu durumlarda beyin için

alternatif bir enerji substratı görevi görürler. Bununla birlikte, eritrositler ve karaciğer dokusu, mitokondri ve diaforaz enzimlerinin eksikliği nedeniyle ketonları enerji üretiminde kullanamamaktadır (Kolb vd., 2021).

Keton Cisimlerinin Fizyolojik Etkileri ve Antioksidan Rolü

Keton cisimciklerinin sentez ve kullanım hızı; bireyin bazal metabolizma hızı (BMH), vücut kütle indeksi (VKİ), vücut yağ oranı ve fiziksel aktivite düzeyi gibi çeşitli fizyolojik faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Enerji verimliliği açısından değerlendirildiğinde ketonlar, genellikle süper yakıt olarak adlandırılır. Bunun nedeni, ketonların glikozdan daha yüksek oranda adenozin trifosfat (ATP) üretme kapasitesine sahip olmalarıdır. Örneğin, 100 gram asetoasetat yaklaşık 9.400 gram ATP, 100 gram β -hidroksibütirat ise yaklaşık 10.500 gram ATP üretirken; aynı miktardaki glikoz yalnızca 8.700 gram ATP sentezler (Ferrannini vd., 2016). Bu üstün enerji kazanımı, organizmanın kısıtlı enerji koşullarında bile işlevselliğini koruyabilmesinin biyokimyasal temelini oluşturur (Ferrannini vd., 2016). Ayrıca keton cisimcikleri, yalnızca enerji üretiminde değil, hücresel oksidatif stresin azaltılmasında da önemli bir rol üstlenir. Araştırmalar, ketonların serbest radikal oluşumunu sınırlayarak hücre hasarını azalttığını ve antioksidan savunma sisteminin kapasitesini artırdığını göstermektedir (Dhillon & Gupta, 2025, Mooli & Ramakrishnan, 2022). Bu etkiler, ketojenik diyetin nöroprotektif ve metabolik dengeyi destekleyici potansiyelini açıklayan önemli mekanizmalardan biridir.

Ketojenik Diyet Türleri

Ketojenik diyet uygulamaları, makro besin öğelerinin oranlarına göre farklı türlere ayrılır. Bu sınıflandırma, bireylerin metabolik gereksinimlerine uygunluk ve diyete uyum oranını artırmak amacıyla geliştirilmiştir. Bu farklı uygulama türleri,

ketojenik diyetin hem klinik hem de yaşam tarzı temelli yaklaşımlarda bireyselleştirilmesine olanak sağlamaktadır. Başlıca dört tür ketojenik diyet modeli bulunmaktadır:

Klasik Uzun Zincirli Trigliserit (LCT) Ketojenik Diyet:

Klasik uzun zincirli trigliserit (LCT) ketojenik diyet, yapısal açıdan farklı makrobesin oranlarına dayanan çeşitli uygulama biçimlerini kapsamaktadır (Li & Heber, 2020). Ketojenik diyet türleri arasında tarihsel olarak en köklü ve bilimsel literatürde en geniş yer bulan yaklaşım olan LCT'nin asıl formu, 3:1 yağ-protein/karbonhidrat dengesi üzerine inşa edilmiştir (Batch vd., 2020). Tedavinin erken evresinde hızlı ketozis elde edilmek istendiğinde, daha kısıtlayıcı bir makrobesin dağılımı olan 4:1 oranına başvurulmaktadır. Bu düzenleme, her gram protein ve karbonhidrat için 4 gram yağ tüketimini öngörmektedir (Zhu vd., 2022). Söz konusu oran aracılığıyla günlük enerji alımının yaklaşık %90'ını yağlardan, %6'sını proteinden ve %4'ü karbonhidratlardan elde edilmekte; bu tablo belirgin bir ketozis tablosunun ortaya çıkmasını desteklemektedir (Li & Heber, 2020). 3:1 oranına dayalı uygulamanın daha az kısıtlayıcı bir versiyonunda ise yağın enerji katkısı yaklaşık %87'ye inmekte, protein %10 ve karbonhidrat %3 olarak belirlenmektedir (Zhu vd., 2022). Bu dağılım hem nöbet kontrolünü sürdürmesi hem de daha fazla protein alımına izin vermesi sayesinde büyüme dönemindeki çocuklarda tercih edilen bir seçenek hâline gelmektedir. LCT, farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen nöbet vakalarında etkin bir alternatif olarak öne çıkmaktadır (Bergqvist vd., 2005). Ancak gastrointestinal rahatsızlıklar ve lipid metabolizması üzerindeki olumsuz etkiler gibi klinik riskler barındırdığından, diyetin belirlenen beslenme planına ve takviye protokollerine uygun biçimde sürdürülmesi zorunludur (Menzies vd., 2023). Tedavi sürecinin güvenli yürütülmesi ve sonuçların iyileştirilmesi için periyodik klinik değerlendirme ve düzenli izlem vazgeçilmez bir gereklilik olarak kabul edilmektedir.

Çocuk hastalarda, özellikle süt çocukluğu döneminde, klasik ketojenik diyetin başlatılması hastane koşullarını gerektirmektedir (Zhu vd., 2022). Ketozise ulaşmada kullanılan yöntemlerden biri olan açlık uygulaması ise en küçük yaş grubunda ve mitokondriyal hastalığı bulunan bireylerde kesinlikle uygulanmamalıdır. Diyetin diğer formları, hasta, nörolog ve klinik diyetisyen arasındaki koordineli bir çalışma anlayışı kapsamında ayaktan takip yöntemiyle de yürütülebilmektedir. (Masino, 2017; Na vd., 2025).

Orta Zincirli Trigliserit MCT-Ketojenik Diyet:

Uzun zincirli trigliserit (LCT) temelli ketojenik diyet, karbonhidratların ciddi şekilde kısıtlanması nedeniyle tat açısından sınırlı çeşitlilik sunar, hazırlanması güçtür ve bu durum diyetin uzun süreli uygulanabilirliğini zorlaştırmaktadır. Bu nedenlerle, 1971 yılında orta zincirli trigliserit (MCT; C6–C12) içeren alternatif bir ketojenik diyet modeli geliştirilmiştir (Takeishi vd., 2021). MCT yağları, beslenmede LCT yağlarına kıyasla daha kolay tolere edilebilmekte, ayrıca daha yüksek ketojenik etkiye sahiptir. MCT ketojenik diyet, LCT temelli klasik diyete göre daha esnek oranlarda uygulanabilir ve enerji alımı, MCT'nin toplam enerjiye katkı yüzdesi üzerinden planlanır (Kossoff vd., 2018). Bununla birlikte, yapılan klinik araştırmalar, MCT ve LCT temelli ketojenik diyetlerin etkinlik açısından benzer sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur. Ancak, MCT diyetinin sıklıkla gastrointestinal rahatsızlıklarla (örneğin bulantı, ishal veya karın ağrısı) ilişkilendirildiği de bildirilmektedir (Kossoff vd., 2018).

Modifiye Atkins Diyeti (MAD):

2003 yılında klasik ketojenik diyete alternatif bir beslenme yaklaşımı olarak geliştirilmiştir (J. A. Kim vd., 2016). LCT'ye kıyasla daha az kısıtlayıcı bir yapıya sahip olup ketojenik diyet spektrumunun daha esnek bir kolunu temsil etmektedir. MAD'de uygulanan yağ-protein/karbonhidrat dengesi genel olarak 2:1 oranı

etrafında şekillenmekte ve bu dağılım yaklaşık %82 yağ, %12 protein ve %6 karbonhidrattan oluşmaktadır. Söz konusu yapı, orta düzeyde keton cisim üretimine olanak tanırken bireylerin diyet planına uzun vadeli bağlılığını da kolaylaştırmaktadır.(Sharma vd., 2016). MAD'in daha da gevşetilmiş bir uygulamasında makrobesin dağılımı %77 yağ, %17 protein ve %6 karbonhidrat biçiminde yeniden düzenlenmektedir. Bu versiyon, hasta uyumunu ön planda tutarak tedaviye erişimi daha geniş bir popülasyon için mümkün kılmaktadır. Klasik ketojenik diyetten belki de en önemli ayrışma noktası, MAD'in başlatılması için hastaneye yatış zorunluluğunun bulunmamasıdır. Bu özellik, diyeti özellikle okul çağı çocukları, ergenler ve yetişkinler açısından uygulanabilir bir seçenek hâline getirmektedir. Günlük karbonhidrat miktarı çocuklarda 10–20 g, yetişkinlerde ise 25 g üst sınırıyla tutulmakta; protein alımı içinse herhangi bir kısıtlama öngörülmemektedir. Nöbet kontrolü üzerindeki etkinlik bakımından MAD, CKD ile karşılaştırılabilir düzeyde sonuçlar sergilemekte ve buna ek olarak daha az yan etki profiliyle öne çıkmaktadır (Na vd., 2025) .

Düşük Glisemik İndeksli Ketojenik Diyet (LGIT):

Düşük Glisemik İndeks Tedavisi (LGIT), belirli bir yağ-protein/karbonhidrat oranı hedeflemek yerine, glisemik indeksi 50'nin altında kalan besinleri esas alarak karbonhidrat seçimini kısıtlamayı ve kan glikoz düzeylerinin istikrarını korumayı öncelikli hedef olarak benimsemektedir (Sondhi vd., 2020). Makrobesin kompozisyonu açısından LGIT, günde 40–60 g karbonhidrat tüketimine izin veren ve %60 yağ, %30 protein ile %10 karbonhidrattan oluşan dengeli bir dağılım sunmaktadır. Bu özelliği ile diğer ketojenik diyet formlarına kıyasla belirgin biçimde daha az kısıtlayıcı bir profil sergilemekte; bu da diyete uzun süreli uyumu güçleştiren bireyler ya da LCT temelli ketojenik diyet kaynaklı ağır yan etkiler deneyimlemiş hastalar için uygulanabilir bir alternatif konumuna gelmesini sağlamaktadır (Sondhi vd., 2020, S. H. Kim

vd., 2017). LGIT, diğ er ketojenik yaklaşımlarda gözlemlenen yüksek keton konsantrasyonlarına yol açmamakla birlikte nöbet sıklığının azaltılmasında ve metabolik dengenin sürdürülmesinde etkinliğini korumaktadır. Bu özellik, özellikle farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen epilepsi vakalarında ve metabolik sendromun eşlik ettiğ i klinik tablolarda diyetin terapötik değ erini ön plana çıkarmaktadır (Na vd., 2025).

Ketojenik Diyetle Makro ve Mikro Besin Ögelerinin Yönetimi

Ketojenik diyetin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi, yalnızca karbonhidrat kısıtlamasına değil; aynı zamanda makro ve mikro besin ögelerinin dikkatli biçimde planlanmasına da bağlıdır. Standart bir ketojenik diyetle günlük enerji dağılımı yaklaşık olarak %70–75 yağdan, %20–25 proteinden ve %5–10 karbonhidrattan oluşmaktadır (Batch vd., 2020). Bu oran, vücudun keton üretimine geçişini desteklerken yetersiz planlandığında ciddi besinsel eksikliklere zemin hazırlayabilir. Ketojenik diyetin beslenme boyutunda en fazla dikkat edilmesi gereken konulardan biri, diyetin lif içeriğinin yeterince karşılanmasıdır. Tahıllar, baklagiller ve birçok meyve gibi geleneksel lif kaynaklarının büyük bölümü bu diyetle kısıtlandığından, bireylerin lif gereksinimlerini avokado, brokoli, kabak, ıspanak ve karnabahar gibi düşük karbonhidratlı sebzelerden karşılamaları önerilmektedir (Paoli vd., 2015). Lif alımının yetersiz kalması, bağırsak hareketlerini olumsuz etkileyerek kabızlık başta olmak üzere gastrointestinal şikayetlere yol açabilir (Kossoff vd., 2018).

Mikro besin ögesi eksiklikleri de ketojenik diyet uygulamalarında sık karşılaşılan bir sorun olarak öne çıkmaktadır. Başta D vitamini, B grubu vitaminleri (özellikle tiamin ve folat), magnezyum, kalsiyum, selenyum ve çinko olmak üzere pek çok mikro besin ögesinin yetersiz alındığı bildirilmektedir (Mohorko vd., 2019). Bu eksiklikler yalnızca diyetin kısıtlayıcı yapısından

değil; aynı zamanda artmış idrar atılımından da kaynaklanmaktadır. İnsülin düzeyinin düşmesiyle birlikte böbrekler sodyum ve su tutma kapasitesini azaltır; bu durum elektrolit dengesini bozarak kas krampları, baş dönmesi ve yorgunluk gibi belirtilere neden olabilir (Batch vd., 2020).

Yağ seçimi, ketojenik diyetin hem sağlık çıktıları hem de diyete uyum açısından belirleyici bir unsurdur. Zeytinyağı, avokado yağı ve yağlı balıklardan elde edilen tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri, özellikle omega-3 yağ asitleri, antiinflamatuvar etkileri nedeniyle tercih edilmesi gereken kaynaklardır (Mach vd., 2020). Hayvansal ürünlerden gelen doymuş yağ asitlerinin aşırı tüketimi LDL kolesterol düzeylerinde artışa yol açabilir; bu nedenle yağ kaynakları dikkatli biçimde seçilmelidir (Batch vd., 2020). Nitekim yapılan çalışmalar, ketojenik diyet uygulamalarında yağ kaynağının türüne bağlı olarak lipid profilinin oldukça farklı seyredebildiğini göstermektedir (Choi vd., 2020). Protein gereksiniminin yeterli düzeyde karşılanması ise kas kitlesinin korunması açısından belirleyici öneme sahiptir. Yumurta, peynir, et, kümes hayvanları ve somon gibi yağlı balıklar hem yeterli protein hem de diyet yağı sağlayan temel besin kaynaklarıdır. Aşırı protein alımı ise glikoneogenez yoluyla kan şekerini yükselterek ketozis durumunun bozulmasına neden olmaktadır. (Dhillon & Gupta, 2025). Bu nedenle protein alımının da diyetisyen tarafından bireysel ihtiyaçlara göre planlanması önerilmektedir.

Ketojenik diyetin pratikte uygulanması söz konusu olduğunda, öğün planlamasının ve beslenme örüntüsünün kişiselleştirilmesi önemlidir. Sabah öğünlerinde yumurta, peynir ve avokadodan oluşan yüksek yağlı seçenekler; öğle öğünlerinde zeytinyağı ile hazırlanmış yeşil yapraklı salata ve protein kaynakları; akşam öğünlerinde ise yağlı balık veya kırmızı et ile düşük karbonhidratlı sebzeler tercih edilebilir (Paoli vd., 2015). Bununla birlikte, ketojenik diyetin uzun süreli sürdürülebilirliği, sosyal

yemek alışkanlıkları ve pratik hazırlık güçlükleri nedeniyle zorlu olabilmekte; bu durum diyetten ayrılma oranlarını olumsuz etkilemektedir (Martin-McGill vd., 2019).

Ketojenik Diyetin Uygulanması

Klinik açıdan güvenli ve etkin bir uygulama süreci için klinisyenlerin, hastaları sosyal medya kaynaklı ve kanıt temeli zayıf yönlendirmelerden uzak tutacak, makrobesin dağılımını ve enerji alımını net biçimde ortaya koyan yapılandırılmış beslenme planları aracılığıyla kanıta dayalı rehberlik sunması belirleyici bir role sahiptir (Daley vd., 2026). Kilo yönetimi ve metabolik sağlığın desteklenmesi amacıyla çok düşük karbonhidratlı ketojenik diyet uygulayan yetişkin bireyler için günlük karbonhidrat alımının 20–50 g ile sınırlandırıldığı, proteinin ılımlı düzeyde tutulduğu ve toplam enerjinin %60–75'inin yağ kaynaklarından karşılandığı bir beslenme düzeni esas alınmaktadır. Bu parametreler için yapılandırılmış örnek bir günlük beslenme planı aşağıdaki şekilde kurgulanabilir:

Kahvaltı:

- Zeytinyağında ıspanak ve beyaz peynirle pişirilmiş 2 adet omlet
- 1/2 avokado
- Sade kahve veya şekersiz çay

(5 g net karbonhidrat, yüksek yağ, orta düzeyde protein)

Öğle yemeği:

- Izgara somon fileto (120–150 g)
- Zeytinyağı ve limon soslu karışık yeşil yapraklı sebzeler (roka, marul, salatalık)
- 10 zeytin

(6 g net karbonhidrat, yüksek yağ, orta düzeyde protein)

Atıştırma:

- 30 g macadamia fıncığı veya ceviz

(2 g net karbonhidrat, yüksek yağ)

Akşam yemeği:

- Fırında pişirilmiş tavuk but (derili)
- Tereyağında sotelenmiş brokoli ve karnabahar
- 1 çorba kaşığı pesto sosu

(7 g net karbonhidrat, yüksek yağ, orta düzeyde protein)

İsteğe bağlı akşam atıştırma:

- 30 g tam yağlı peynir

(1 g net karbonhidrat)

Toplam:

- Karbonhidrat: 20 ila 25 g net karbonhidrat
- Protein: Orta düzeyde (ideal vücut ağrılığının 1–1,5 g/kg/gün)
- Yağ: Toplam kalorinin %60 ila %75'i, esas olarak doymamış kaynaklardan (zeytinyağı, kuruyemiş, yağlı balık)

Bu beslenme örneği, nişasta içermeyen sebzelerin, kaliteli yağ kaynaklarının ve dengeli protein alımının ön plana çıkarıldığı, ketojenik diyet için geliştirilmiş klinik rehberlik ilkeleriyle örtüşmektedir (Ivan vd., 2022; Yannakoulia & Scarmeas, 2024). Ulusal Lipid Derneği'nin önerileri ve son dönemde yürütölen randomize kontrollü çalışmalar, olumsuz lipid etkilerinin en aza indirilmesi amacıyla diyetle doymuş yağların yerini zeytinyağı,

kuruyemişler ve yağlı balıklar gibi doymamış yağ kaynaklarının almasını desteklemektedir (Kirkpatrick vd., 2019). Amerikan Diyabet Derneği de düşük karbonhidratlı bu tür beslenme düzenlerinin kilo kontrolü ve metabolik parametreler üzerinde olumlu etkiler gösterebileceğini kabul etmekte; bununla birlikte özellikle diyabet tanısı almış ya da glikoz düşürücü ilaç kullanan bireyler için sürekli tıbbi takibin zorunlu olduğunu ifade edilmektedir (ElSayed vd., 2025). Ketojenik diyet uygulamasına geçiş sürecinde hastalara sunulabilecek pratik öneriler arasında tahıllar, nişastalı sebzeler, şeker içeren besinler ve büyük çoğunluğu itibarıyla meyvelerin kısıtlanması yer almaktadır. Yapraklı yeşil sebzeler, turpgiller familyasından bitkiler, avokado, zeytin, kuruyemiş ve tohumlar, yumurta, yağlı balıklar, kümes hayvanları eti ve tam yağlı süt ürünleri diyetin temel besin kaynakları olarak önerilmektedir (Daley vd., 2026).

Uygulamada sıkça karşılaşılan konulardan biri de hastaların kahve, tereyağı ve MCT yağının bir araya getirildiği "kurşun geçirmez kahve" adıyla bilinen içeceğe ilişkin sorularıdır. Karaciğerin MCT yağ asitlerini hızla keton cisimciklerine dönüştürmesi nedeniyle bu içecek kan keton düzeylerini yükseltmektedir; ancak obezite, diyabet ve metabolik sendrom gibi klinik tablolarda tedavi edici değerinin oldukça sınırlı kaldığı düşünölmektedir (Daley vd., 2026). Beslenme bileşimi açısından değerlendirildiğinde, söz konusu içeceğin yüksek doymuş yağ içeriğine sahip olduğu ancak protein, lif ve mikro besin değerinden yoksun olduğu görölmektedir. Bu durum, içeceğin öğün yerine ikame edilmesini beslenme bilimi açısından uygun kılmamakta ve uzun vadeli kardiyovasköler risk üzerindeki olası olumsuz etkileri nedeniyle klinik kaygılara yol açmaktadır (McAllister vd., 2020).

Ketojenik Diyetin Klinik Kullanım Alanları

Epilepsi Tedavisinde Kullanımı

Ketojenik diyet (KD), epilepsi tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ilk hastalık alanıdır. İlaça dirençli epilepsi vakalarında ve bazı pediatrik epilepsi sendromlarında KD'nin etkinliğini gösteren çalışmalar yeniden gündeme gelmiştir (Martin vd., 2016). KD'nin antikonvülzan mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte; nörotransmitterler, beyin enerji metabolizması, iyon kanalları ve oksidatif stres üzerindeki etkilere dayandığı düşünülmektedir (Ułamek-Kozioł vd., 2019). Nörotransmitter düzeyinde, norepinefrin ve oreksinik nöropeptid galaninin KD'nin antikonvülzan etkisine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Weinshenker, 2008). İlaç dirençli epilepsili çocuklarda ise KD'nin dopamin ve serotonin metabolitleri düzeylerini etkilediği bildirilmiştir (Dahlin vd., 2012). Sıçan modellerinde, KD uygulanan grupta hipokampüste GABA ve aĝmatin düzeylerinin arttığı; glutamat düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik gözlemlenmediği saptanmıştır. Bu bulgular KD'nin uyarıcı nörotransmitterler yerine inhibitör nörotransmitterleri desteklediğine işaret etmektedir (Calderón vd., 2017).

Enerji metabolizması açısından, beynin glikoz kullanımının ve glikolitik ATP üretiminin azalması, ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının açılmasına yol açarak nöronal membranın hiperpolarizasyonunu sağlamakta; bu da beynin elektriksel uyarılabilirliğini düşürmekte ve nöbet eşiğini yükseltmektedir (Yellen, 2008). Bunun yanı sıra KD, çoklu doymamış yağ asitlerini artırmakta, nöronal bağlantısızlık proteinlerinin ekspresyonunu uyarmakta, mitokondriyal biyogenezi desteklemekte ve ROS üretimini sınırlandırmaktadır (Andrews vd., 2005).

Klinik etkinlik açısından yapılan bir meta-analizde; klasik KD, MAD ve MCT kombinasyonunu inceleyen 12 çalışmanın

sonuçlarına göre klasik KD için %52, MAD için ise %34 oranında bileşik etkinlik oranı bulunmuştur (Ye vd., 2015). Gözlemsel bir çalışmada ise 101 katılımcının 3. ayda %36'sının diyet tedavisine yanıt verdiği (\geq %50 nöbet azalması) ve %16'sının nöbetsiz kaldığı bildirilmiştir; 1 yılda yanıt oranı %30, nöbetsizlik oranı %13 olarak saptanmıştır (Cervenka vd., 2016). İran'da yürütülen randomize kontrollü bir çalışmada MAD grubunda niyet-ile-tedavi (ITT) analizine göre %35,5 etkinlik elde edilirken, kontrol grubunda herhangi bir yanıt alınamamıştır (Zare vd., 2017). Yetişkin gözlemsel çalışmalardan elde edilen ITT verileri, klasik KD için %22–70, MAD için %12–67 arasında değişen yanıt oranları ortaya koymaktadır (Liu vd., 2018; Williams & Cervenka, 2017).

Obezite ve Kilo Yönetiminde Etkileri

Ketojenik diyet (KD), kilo kaybı ve fiziksel performansın korunması açısından umut verici bir diyet yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir. 2016 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, kısa süreli KD uygulamasının ardından karbonhidrattan arındırılmış diyetin sürdürülmesinin; vücut ağırlığı, bel çevresi, kan basıncı ve insülin direncini anlamlı ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Castaldo vd., 2016). Uzun süreli bir çalışmada ise KD'nin VKİ, kan kolesterolü ve plazma glikozunu düşürdüğü, kilo kaybını desteklediği ve herhangi bir yan etki gözlemlenmeksizin obeziteyle ilişkili kronik hastalık risk faktörlerini azalttığı gösterilmiştir (Dashti vd., 2004).

KD'nin kilo kaybı üzerindeki etki mekanizmaları şu başlıklar altında özetlenebilir: (1) protein kaynaklı tokluk hormonlarının artması ve keton cisimlerinin iştah üzerindeki doğrudan baskılayıcı etkisi (Johnstone vd., 2008; Laeger vd., 2010; Sumithran vd., 2013; Veldhorst vd., 2008; Westerterp-Plantenga vd., 2009); (2) insülin direncinin iyileşmesiyle lipogenezin azalması ve lipolitik enzimlerin aktivasyonu (Ma vd., 2018; Z. Yang vd., 2021); (3) dinlenme solunum katsayısının düşmesiyle yağ yakımında metabolik

verimlilik artışı (Paoli vd., 2012; Tagliabue vd., 2012); (4) glukoneogenez (~400–600 kkal/gün) ve proteinin yüksek termik etkisi aracılığıyla enerji harcamasının artması (Feinman & Fine, 2007; Fine & Feinman, 2004). Yağ metabolizması açısından KD, toplam kolesterol ve trigliserit düzeylerini düşürürken HDL-K'yı yükseltmekte (Bueno vd., 2013; Choi vd., 2020; Paoli, Rubini, vd., 2013); LDL-K partiküllerinin boyutunu ve hacmini artırarak daha küçük ve aterojenik partiküllerin oranını azaltmakta, böylece kardiyovasküler riski olumlu yönde etkilemektedir (Volek vd., 2005).

Tip 2 Diyabet ve Glisemik Kontrol Üzerine Etkileri

T2DM, açlık plazma glikozunun ≥ 126 mg/dL ve glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) değerinin $\geq 6,5$ olmasıyla tanımlanan kronik hiperglisemi ile karakterizedir (“2. Classification and Diagnosis of Diabetes”, 2017). Karbonhidratlar postprandiyal glikoz yükünü artıran asıl makrobesin olduğundan, diyet karbonhidrat kısıtlamasının T2DM tedavisinde en güçlü glisemik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Hussain vd., 2012; “Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes”, 2008; Rizza, 2010).

Bir çalışmada, çok düşük karbonhidratlı ketojenik diyet (VLCKD) ile düşük kalorili diyet karşılaştırılmış; 24 hafta sonunda VLCKD grubunda kan glikoz düzeyi normale dönerken, düşük kalorili diyet grubunda 16. haftadan itibaren yüksek seyretmeye devam etmiştir. VLCKD grubunda HbA1c %6,2'ye gerilemiş; düşük kalorili diyet grubunda ise %7,5'in üzerinde kalmıştır (Hussain vd., 2012). 13 çalışmayı kapsayan sistematik bir meta-analizde KD'nin hem temel besin gereksinimini karşıladığı hem de negatif enerji dengesi sağlayarak insülin sekresyonu dalgalanmalarını azalttığı ve insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (Yuan vd., 2020). T2DM hastalarında SGLT2 inhibitörleri ve insülin gibi ilaçlarla birlikte KD

uygulanmasında dikkatli olunması gerekmektedir; özellikle SGLT2 inhibitörü kullanan T2DM hastalarında öglisemik diyabetik ketoasidoz riski artmaktadır (Kalra vd., 2016). Karbonhidrat kısıtlaması, insülin ve insülin sekretogog kullanan hastalarda hipoglisemi riskini artırabileceğinden, ilaç dozunun glisemik kontrol hedefleri için düzenlenmesi önerilmektedir (Feinman vd., 2015).

Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerindeki Etkileri

Kalp yetmezliği, alternatif bir yakıt kaynağı olarak keton cisimlerinin kullanımını artırmaktadır. β -Hidroksibütirat dehidrojenaz 1 ekspresyonunun ve miyokardiyal β -HB kullanımının kalp yetmezliği örneklerinde belirgin biçimde yükseldiği gösterilmiştir (Aubert vd., 2016; Bedi vd., 2016). Farmakolojik 3-HB uygulamasının ise fare ve köpek modellerinde patolojik kardiyak yeniden yapılanmayı ve disfonksiyonu iyileştirdiği bildirilmiştir (Horton vd., 2019).

Bununla birlikte dikkat edilmesi gereken önemli bulgular da mevcuttur. Sıçan modellerinde KD'nin mitokondriyal biyogenezi azalttığı, hücrel solunumu düşürdüğü ve kardiyomiyosit apoptozunu artırdığı gösterilmiştir (Xu vd., 2021). Klinik bir çalışmada ise KD uygulayan hastaların %15'inde uzamış QT intervali saptanmıştır (Best vd., 2000). Bu nedenle kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde uzun süreli KD uygulaması dikkatle değerlendirilmelidir.

Nonalkolik Yağlı Karaciğeri Hastalığı (NAFLD) Üzerindeki Etkileri

Nonalkolik Yağ Karaciğeri Hastalığı (NAFLD), hepatik adipozite ile karakterize olup karaciğer yağlanması, fibrozis ve inflamasyonu kapsamaktadır. Düşük karbonhidratlı diyetlerin (LCD) etkilerini inceleyen 10 çalışmanın meta-analizinde, NAFLD'li hastalarda LCD uygulamasının intrahepatik lipid içeriğini

anlamalı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Haghighatdoost vd., 2016). Kalori kısıtlaması olmaksızın uygulanan düşük karbonhidratlı bir diyetin, 2 haftalık kısa bir süre sonunda kalorisi kısıtlanmış diyetle kıyasla intrahepatik trigliseritleri daha fazla azalttığı gösterilmiştir (Browning vd., 2011).

Ketojenik diyetin NAFLD'ye karşı koruyucu etkisi birden fazla mekanizmaya dayanmaktadır: insülin düzeylerini düşürerek yağ oksidasyonunu artırıp lipogenezi azaltmakta (Paoli, Bianco, vd., 2013), bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek folat üretimini artırmakta ve inflamasyon ile oksidatif stresi sınırlandırmaktadır (Mardinoglu vd., 2018). Bunların yanı sıra β -HB aracılığıyla GPR109A aktivasyonu ve NLRP3 inhibisyonu gibi epigenetik ve antiinflamatuvar mekanizmalar da devreye girmektedir (Graff vd., 2016; Youm vd., 2015).

Kanser Tedavisinde Potansiyel Kullanımı

Tümör hücrelerinin temel enerji kaynağı olarak glikozu kullandığı ve oksijen varlığında dahi glikolizi tercih ettiği bilinmektedir; bu olgu "Warburg etkisi" olarak tanımlanmaktadır (Pavlova & Thompson, 2016). KD uygulamasıyla kan glikoz düzeylerinin düşürülmesi, tümör hücrelerinin hem glikoza erişimini hem de glikoza bağımlı sinyal iletimini olumsuz etkilemektedir (Seyfried vd., 2003).

Klinik çalışmalar kapsamında değerlendirildiğinde, 8 haftalık KD uygulanan çocuklarda PET görüntülemesiyle tümör bölgesindeki glikoz alımında ortalama %21,8 oranında azalma saptanmıştır. Glioblastom hastalarında MAD uygulamasını inceleyen bir çalışmada ise 16 haftalık diyet müdahalesinin ardından dört hastanın stabil ya da iyileşmiş klinik tablo sergilediği bildirilmiştir (Tan-Shalaby vd., 2016). Ayrıca KD'nin PI3K inhibitörleri ve anti-PD-1/PD-L1 immünoterapisiyle sinerjik etki

gösterdiği bildirilmektedir (Dai vd., 2021; Ferrere vd., 2021 ,Hopkins vd., 2018).

Polikistik Over Sendromu (PKOS) Üzerindeki Etkileri

Polikistik Over Sendromu (PKOS); insülin direnci, hiperandrogenizm ve anormal gonadotropin dinamikleriyle seyreden bir endokrin-metabolik bozukluktur. KD'nin PKOS üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada, 24 haftalık KD uygulamasının ardından açlık serum insülini 23,5'ten 8,2'ye, LH/FSH oranı 2,23'ten 1,21'e ve serbest testosteron düzeyi 2,19'dan 1,70'e gerilemiştir; ortalama kilo kaybı %12,1 ve VKİ'de ortalama 4,0 kg/m² azalma saptanmıştır. Benzer çalışmalarda da VKİ, glisemi, insülin, LDL-K, HDL-K, trigliserit, LH, testosteron ve DHEA-S düzeylerinde anlamlı düşüşler bildirilmiştir (Gower vd., 2013; Paoli vd., 2020). Bununla birlikte bu çalışmalar küçük örneklem büyüklüğü ve kısa müdahale süresi gibi metodolojik sınırlılıklar taşımaktadır.

Alzheimer Hastalığı Üzerinde Etkileri

Alzheimer hastalığı (AH); bellek kaybı, oryantasyon bozukluğu ve kişilik değişiklikleriyle seyreden bilişsel gerilemeyle karakterizedir (*Alzheimer's disease*, 2019). AH'de beyin glikoz kullanımının bozulması, enerji açığının giderilmesinde keton cisimlerini alternatif bir yakıt kaynağı olarak öne çıkarmaktadır. Hem β -HB hem de asetoasetat, doğrudan Krebs döngüsüne girerek glikolizi devre dışı bırakmakta ve beyinde enerji kullanılabilirliğini artırmaktadır (Cunnane vd., 2016).

Klinik kanıtlar açısından, hafif bilişsel bozukluğu olan 20 katılımcıya MCT verildiğinde β -HB düzeylerinde belirgin artış ve bellek performansında iyileşme gözlemlenmiştir (Reger vd., 2004). Randomize çapraz geçişli bir çalışmada ise KD uygulayan hastalarda 12 haftalık ortalama β -HB düzeyinin $0,95 \pm 0,34$ mmol/L'ye ulaştığı ve ADCS-ADL ile yaşam kalitesi skorlarının olağan diyetle kıyasla

istatistiksel olarak anlamlı biçimde iyileştiği bildirilmiştir (Phillips vd., 2021).

Parkinson Hastalığı Üzerinde Etkileri

Parkinson hastalığı (PH); nigrostriatal dopaminerjik nöronların kaybı ve mitokondriyal solunum yetersizliğiyle kendini gösteren en yaygın hareket bozukluğudur (Samii vd., 2004). KD'nin PH üzerindeki etkileri, büyük ölçüde mitokondriyal homeostaz üzerindeki rolüne bağlanmaktadır. Sıçan modellerinde KD'nin substantia nigradaki IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (X. Yang & Cheng, 2010). β -HB'nin ise MPTP'ye maruz kalan dopaminerjik hücrelerde Bcl-2/Bax oranını artırarak apoptozu inhibe ettiği bildirilmiştir (Cheng vd., 2007).

Klinik düzeyde, KD'ye uyan 5 PH hastasında 28 günlük gözlem süresince Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Skalası'nda (UPDRS) belirli iyileşmeler saptanmıştır (VanItallie vd., 2005). Pilot randomize kontrollü bir çalışmada ise KD uygulayan grubun, düşük yağlı diyet grubuna kıyasla motor olmayan semptomlarda daha belirgin düzeyde iyileşme sergilediği bildirilmiştir (Phillips vd., 2018).

Ketojenik Diyetin Yan Etkileri, Dikkat Edilmesi Gerekenler ve Kontrendikasyonlar

Yan Etkiler

Ketojenik diyetin yan etkileri, şiddet ve süre açısından önemli farklılıklar göstermekte olup en sık karşılaşılan sorunlar gastrointestinal, metabolik ve beslenmeye bağlı alanlarda kendini göstermektedir. Kısa vadede ortaya çıkabilen bulgular arasında mide bulantısı, kusma, kabızlık, ishal, ağız kokusu, baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi ve geçici hipoglisemi sayılabilir (Daley vd., 2026). Bu tablo, diyete geçişin başlangıç döneminde belirginleşmekte ve

çoğunlukla birkaç gün ile birkaç hafta arasında kendiliğinden gerileme eğilimi taşımaktadır. Halk arasında "keto gribi" olarak bilinen bu semptom kümesinin; karbonhidrat kısıtlaması, sıvı-elektrolit dengesindeki dalgalanmalar ve organizmanın ketozise adaptasyon süreciyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Kang vd., 2004; Luong vd., 2022; Meng vd., 2024; Sepehrar vd., 2025). Tablonun şiddeti ve seyri bireyden bireye farklılık gösterse de vücut yeni metabolik duruma alıştıkça semptomlar büyük ölçüde hafiflemeye başlar. Genel olarak yeterli sıvı tüketimi ve elektrolit desteğiyle yönetilebilir düzeyde seyreden bu belirtilerin yanı sıra; dehidratasyon, elektrolit bozuklukları ve hipoglisemiye bağlı gelişebilecek daha ağır tablolar zaman zaman acil servis başvurusuna ve hastaneye yatışa yol açabilmektedir (Armeno vd., 2018; Guzel vd., 2019; Włodarek, 2019).

Gastrointestinal yakınmalar, ketojenik diyetle başlayan hastaların yaklaşık yarısında görülmekte ve diyetin erken sonlandırılması ya da değiştirilmesinde önemli bir etken olarak öne çıkmaktadır. Yukarıda belirtilen semptomlara ek olarak karın ağrısı ve reflü de tabloya eşlik edebilmektedir. Söz konusu şikayetlerin büyük bölümü; yeterli sıvı alımının sağlanması, diyet lifi miktarının optimize edilmesi ve gerektiğinde müshil, dışkı yumuşatıcı, antiemetik veya asit baskılayıcı ajanlar gibi destekleyici tedavilerin uygun zamanda devreye sokulmasıyla kontrol altına alınabilmektedir (Sepehrar vd., 2025).

Uzun vadeli güvenlik profili henüz yeterince aydınlatılamamış olsa da ketojenik diyetin kronik kullanımıyla ilişkili komplikasyonlar arasında dislipidemi, hepatik steatoz, kardiyomiyopati, hiperkalsüri ve nefrolitiazis, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve pediatrik popülasyonda büyüme geriliği yer almaktadır (Ruiz Herrero vd., 2020). İlaç dirençli epilepsili çocukları kapsayan bir çalışmada, ketojenik diyet uygulanan grubun 2 yıllık takip sonunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük boy, vücut

ağırlığı ve vücut kitle indeksi değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (Kang vd., 2004; Menzies vd., 2023). Uzun süreli kullanım; vitaminler, mineraller ve fitokimyasallar başta olmak üzere çok sayıda mikro besin ögesinin yetersizliğinin yanı sıra hipoproteinemi ile de ilişkilendirilmekte olup bu durumların tümü böbrek ve iskelet sistemi komplikasyonlarının gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Bu nedenle ketojenik diyet uygulayan bireylerin rutin vitamin ve mineral takviyesinden yararlanması önerilmektedir (Luong vd., 2022; O'Neill & Raggi, 2020).

Metabolik komplikasyonların ötesinde, ketojenik diyetle ilişkili bir diğer önemli endişe kaynağı kardiyovasküler risk artışıdır. Bu riskin temelinde yüksek doymuş yağ tüketimi ve yetersiz diyet lifi alımı yatmakta olup her iki faktörün de lipid profili ve endotel fonksiyonu üzerinde olumsuz etkiler doğurabileceği düşünülmektedir. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeylerine yönelik etkiler açısından mevcut bulgular tutarlı bir tablo ortaya koymamakta; bir kısım çalışma bu değerlerde yükselme olduğuna işaret etmektedir. Kardiyometabolik risk faktörlerinin diğer göstergeleri üzerindeki olası yararlı etkilere dair ise henüz yeterli ve güvenilir kanıt bulunmamaktadır (Kirkpatrick vd., 2019).

Dikkat Edilmesi Gerekenler ve Kontrendikasyonlar

İnsülin veya sülfonilüre grubu oral antidiyabetik ilaç kullanan hastalarda ketojenik diyete geçiş, ciddi hipoglisemi açısından belirgin bir risk taşımaktadır. Bu nedenle söz konusu bireylerin ilaç rejimlerinin, yakın klinik izlem eşliğinde ve kademeli doz azaltımı ilkesiyle yeniden düzenlenmesi gerekmektedir. Hipogliseminin asıl mekanizması, karbonhidrat alımındaki ani düşüşün kan glikoz düzeylerini hızla azaltması ve buna bağlı olarak insülin gereksiniminin önemli ölçüde gerilemesiyle açıklanmaktadır (Buehler vd., 2021). Sodyum-glikoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörü kullanan diyabetli bireyler ise ketojenik diyet

uygulanmasından kaçınılmalıdır; zira bu kombinasyonun öglisemik diyabetik ketoasidoz (DKA) riskini belirgin biçimde artırdığı bilinmektedir. Yaşamı tehdit edebilecek bu komplikasyon, kan glikoz düzeyleri normal ya da yalnızca hafif yüksek seyrettiği durumlarda dahi ortaya çıkabilmektedir. SGLT2 inhibitörleri; glukagon salgısını artırarak, insülin düzeylerini düşürerek ve lipolizi hızlandırarak keton üretimini uyarmaktadır (Daley vd., 2026). Ketojenik diyetin getirdiği karbonhidrat kısıtlaması bu etkiyi daha da pekiştirmekte ve her iki mekanizmanın bir arada işlev görmesi, tanısı güç seyreden bir DKA tablosunun zeminini hazırlamaktadır. Bu tablonun özellikle oruç, akut hastalık ya da karbonhidrat alımının belirgin şekilde kısıtlandığı dönemlerde tetiklenme olasılığı daha yüksektir (ElSayed vd., 2025).

Ketojenik diyet; akut veya kronik pankreatit, karaciğer yetmezliği, yağ metabolizması bozuklukları (primer karnitin eksikliği, karnitin palmitoiltransferaz eksikliği ve karnitin translokaz eksikliği dahil), porfiriler ve piruvat kinaz eksikliği tanısı olan bireylerde kontrendikedir. Bu kısıtlamaların temelinde, söz konusu hasta gruplarında yağın enerji substratı olarak kullanılamaması ya da hayati tehlike taşıyan metabolik dekompanasyon gelişme riski yatmaktadır (Scholl-Bürgi vd., 2015; Watanabe vd., 2020).

Şiddetli karbonhidrat kısıtlamasının fetal gelişimi olumsuz etkileyebileceği, gebeliğe özgü besin gereksinimlerinin karşılanmasını güçleştirebileceği ve bu popülasyonda güvenliğinin henüz yeterince kanıtlanmadığı göz önüne alındığında, ketojenik diyetin gebelik döneminde önerilmediği açıktır. Öte yandan yeme bozukluğu öyküsü olan hastalarda da bu diyet uygun görülmemektedir; zira katı besin kısıtlamaları ve hızlı vücut ağırlığı değişimleri, bozuk yeme davranışlarının yeniden alevlenmesine ya da mevcut tablonun ağırlaşmasına zemin hazırlayabilmektedir (Daley vd., 2026). Nadir de olsa, ketojenik diyet uygulayan bireylerde nefes alkol testinde yanlış pozitif sonuç elde edilebildiği

rapor edilmektedir. Bu durumun, ketozis sürecinde üretilen bir keton cismi olan asetonun karaciğer alkol dehidrojenaz enzimi aracılığıyla izopropanole dönüştürülmesi ve bazı ölçüm cihazları tarafından etanol ya da izopropanol olarak yanlış kodlanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Günümüzde kullanılan kolluk kuvvetleri ve klinik nefes alkol ölçerlerinin, ketozisle ilişkili nefes asetonunu alkol olarak hatalı yorumlama ihtimali eski nesil cihazlara kıyasla çok daha düşük düzeyde kalmaktadır (Reinhart, 2019; Watterson, 2009).

Sonuç ve Öneriler

Ketojenik diyet, bir asrı aşan klinik geçmişi ve son on yılda hızla genişleyen araştırma altyapısıyla beslenme biliminin en ayrıntılı biçimde incelenen konularından biri olmayı sürdürmektedir. Bu derleme, KD'nin biyokimyasal mekanizmalarını, diyet türlerini, makro-mikro besin yönetimini, klinik kullanım alanlarını, yan etkilerini ve güncel araştırmaları sistematik bir perspektifle incelenmiştir. Ulaşılan bulgular, KD'nin tek bir hasta profiline veya tek bir hastalık alanına indirgenemeyecek kadar çok katmanlı bir klinik araç olduğunu; ancak aynı zamanda etkinliği ve güvenliğinin büyük ölçüde uygulama kalitesine, bireysel metabolik profile ve klinisyen denetimine bağlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Mevcut yüksek kaliteli kanıtlar, KD'nin trigliserid düzeylerini düşürme ve nöbet sıklığını azaltma konularında güçlü bir etkinlik profili sergilediğini doğrulamaktadır. Bununla birlikte, literatürdeki çalışmaların medyan takip süresinin yalnızca 13 hafta olduğu ve medyan örneklem büyüklüğünün 42 kişide kaldığı dikkate alındığında, uzun vadeli klinik sonuçlara dair ayrıntılı ve güvenilir bir kanıt tabanının henüz oluşturulamadığı anlaşılmaktadır. Bu durum, KD'nin klinik kullanımında kararlara kanıt temelli bir ihtiyat ilkesinin rehberlik etmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Ketojenik diyetin güvenli ve etkin biçimde uygulanabilmesi, yalnızca makrobesin oranlarının belirlenmesinden ibaret değildir; bireyin metabolik durumunun, ilaç rejiminin, mikro besin gereksinimlerinin ve diyete uzun vadeli uyum kapasitesinin bir bütün olarak değerlendirilmesini gerektirmektedir. Bu nedenle diyetin başlatılması, sürdürülmesi ve gerektiğinde sonlandırılması süreçleri bir klinik diyetisyen ve hekim iş birliğiyle yürütülmelidir.

Klinik diyetisyen; diyetin başlangıcında detaylı biyokimyasal değerlendirme yapmalı (lipid profili, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolit ve kemik belirteçleri), diyet süresince bu parametreleri düzenli aralıklarla izlemeli, gerekli durumlarda vitamin, mineral ve elektrolit takviyesi önermelidir. Özellikle diyetin ilk haftalarında ortaya çıkabilen elektrolit kayıpları ve keto gripi semptomlarının yönetimi, bireyselleştirilmiş sıvı ve elektrolit desteğiyle büyük ölçüde kontrol altına alınabilmektedir. Ayrıca sosyal yemek ortamları ve pratik hazırlık güçlükleri nedeniyle zorlu olabilen uzun vadeli diyete uyumun desteklenmesi için detaylı beslenme eğitiminin sağlanması, klinik diyetisyenlik pratiğinin ayrılmaz bir parçasını oluşturmaktadır

Kaynakça

2. Classification and Diagnosis of Diabetes. (2017). *Diabetes Care*, 40(Supplement_1), S11-S24. <https://doi.org/10.2337/dc17-S005>

Albanese, A., Prevedello, L., Markovich, M., Busetto, L., Vettor, R., & Foletto, M. (2019). Pre-operative Very Low Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) vs. Very Low Calorie Diet (VLCD): Surgical Impact. *Obesity Surgery*, 29(1), 292-296. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3523-2>

Alzheimer's disease (ss. 231-255). (2019). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3>

Andrews, Z. B., Diano, S., & Horvath, T. L. (2005). Mitochondrial uncoupling proteins in the cns: in support of function and survival. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(11), 829-840. <https://doi.org/10.1038/nrn1767>

Armeno, M., Araujo, C., Sotomontesano, B., & Caraballo, R. H. (2018). [Update on the adverse effects during therapy with a ketogenic diet in paediatric refractory epilepsy]. *Revista de neurologia*, 66(6), 193-200.

Aubert, G., Martin, O. J., Horton, J. L., Lai, L., Vega, R. B., Leone, T. C., Koves, T., Gardell, S. J., Krüger, M., Hoppel, C. L., Lewandowski, E. D., Crawford, P. A., Muoio, D. M., & Kelly, D. P. (2016). The Failing Heart Relies on Ketone Bodies as a Fuel. *Circulation*, 133(8), 698-705. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017355>

Batch, J. T., Lamsal, S. P., Adkins, M., Sultan, S., & Ramirez, M. N. (2020). Advantages and Disadvantages of the Ketogenic Diet: A Review Article. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.9639>

Becker, A., Gaballa, D., Roslin, M., Gianos, E., & Kane, J. (2021). Novel Nutritional and Dietary Approaches to Weight Loss for the Prevention of Cardiovascular Disease: Ketogenic Diet, Intermittent Fasting, and Bariatric Surgery. *Current Cardiology Reports*, 23(7), 85. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01515-1>

Bedi, K. C., Snyder, N. W., Brandimarto, J., Aziz, M., Mesaros, C., Worth, A. J., Wang, L. L., Javaheri, A., Blair, I. A., Margulies, K. B., & Rame, J. E. (2016). Evidence for Intramyocardial Disruption of Lipid Metabolism and Increased Myocardial Ketone Utilization in Advanced Human Heart Failure. *Circulation*, 133(8), 706-716. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017545>

Bergqvist, A. G. C., Schall, J. I., Gallagher, P. R., Cnaan, A., & Stallings, V. A. (2005). Fasting versus Gradual Initiation of the Ketogenic Diet: A Prospective, Randomized Clinical Trial of Efficacy. *Epilepsia*, 46(11), 1810-1819. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00282.x>

Best, T. H., Franz, D. N., Gilbert, D. L., Nelson, D. P., & Epstein, M. R. (2000). Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology*, 54(12), 2328-2330. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.12.2328>

Browning, J. D., Baker, J. A., Rogers, T., Davis, J., Satapati, S., & Burgess, S. C. (2011). Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(5), 1048-1052. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.007674>

Brucci, A., Tuccinardi, D., Tozzi, R., Balena, A., Santucci, S., Frontani, R., Mariani, S., Basciani, S., Spera, G., Gnessi, L., Lubrano, C., & Watanabe, M. (2020). Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A Safe and Effective Tool for Weight Loss in Patients with

Obesity and Mild Kidney Failure. *Nutrients*, 12(2), 333. <https://doi.org/10.3390/nu12020333>

Buehler, L. A., Noe, D., Knapp, S., Isaacs, D., & Pantalone, K. M. (2021). Ketogenic diets in the management of type 1 diabetes: Safe or safety concern? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 88(10), 547-555. <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.20121>

Bueno, N. B., de Melo, I. S. V., de Oliveira, S. L., & da Rocha Ataíde, T. (2013). Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*, 110(7), 1178-1187. <https://doi.org/10.1017/S0007114513000548>

Calderón, N., Betancourt, L., Hernández, L., & Rada, P. (2017). A ketogenic diet modifies glutamate, gamma-aminobutyric acid and agmatine levels in the hippocampus of rats: A microdialysis study. *Neuroscience Letters*, 642, 158-162. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.02.014>

Calimag, A. P. P., Chlebek, S., Lerma, E. V., & Chaiban, J. T. (2023). Diabetic ketoacidosis. *Disease-a-Month*, 69(3), 101418. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2022.101418>

Castaldo, G., Palmieri, V., Galdo, G., Castaldo, L., Molettieri, P., Vitale, A., & Monaco, L. (2016). Aggressive nutritional strategy in morbid obesity in clinical practice: Safety, feasibility, and effects on metabolic and haemodynamic risk factors. *Obesity Research & Clinical Practice*, 10(2), 169-177. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.05.001>

Cervenka, M. C., Henry, B. J., Felton, E. A., Patton, K., & Kossoff, E. H. (2016). Establishing an Adult Epilepsy Diet Center: Experience, efficacy and challenges. *Epilepsy & Behavior*, 58, 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.02.038>

Cheng, B., Yang, X., Hou, Z., Lin, X., Meng, H., Li, Z., & Liu, S. (2007). d-β-hydroxybutyrate inhibits the apoptosis of PC12 cells induced by 6-OHDA in relation to up-regulating the ratio of Bcl-2/Bax mRNA. *Autonomic Neuroscience*, *134*(1-2), 38-44. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2007.02.002>

Choi, Y. J., Jeon, S.-M., & Shin, S. (2020). Impact of a Ketogenic Diet on Metabolic Parameters in Patients with Obesity or Overweight and with or without Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, *12*(7), 2005. <https://doi.org/10.3390/nu12072005>

Cohen, C. W., Fontaine, K. R., Arend, R. C., Alvarez, R. D., Leath, C. A., Huh, W. K., Bevis, K. S., Kim, K. H., Straughn, J. M., & Gower, B. A. (2018). A Ketogenic Diet Reduces Central Obesity and Serum Insulin in Women with Ovarian or Endometrial Cancer. *The Journal of Nutrition*, *148*(8), 1253-1260. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy119>

Cohen, C. W., Fontaine, K. R., Arend, R. C., & Gower, B. A. (2020). A Ketogenic Diet Is Acceptable in Women with Ovarian and Endometrial Cancer and Has No Adverse Effects on Blood Lipids: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrition and Cancer*, *72*(4), 584-594. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1645864>

Cunnane, S. C., Courchesne-Loyer, A., St-Pierre, V., Vandenberghe, C., Pierotti, T., Fortier, M., Croteau, E., & Castellano, C. (2016). Can ketones compensate for deteriorating brain glucose uptake during aging? Implications for the risk and treatment of Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1367*(1), 12-20. <https://doi.org/10.1111/nyas.12999>

Dahlin, M., Månsson, J.-E., & Åmark, P. (2012). CSF levels of dopamine and serotonin, but not norepinephrine, metabolites are influenced by the ketogenic diet in children with epilepsy. *Epilepsy*

Research, 99(1-2), 132-138.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.11.003>

Dai, X., Bu, X., Gao, Y., Guo, J., Hu, J., Jiang, C., Zhang, Z., Xu, K., Duan, J., He, S., Zhang, J., Wan, L., Liu, T., Zhou, X., Hung, M.-C., Freeman, G. J., & Wei, W. (2021). Energy status dictates PD-L1 protein abundance and anti-tumor immunity to enable checkpoint blockade. *Molecular Cell*, 81(11), 2317-2331.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.03.037>

Daley, S. F., Masood, W., Annamaraju, P., & Khan Suheb, M. Z. (2026). *The Ketogenic Diet: Clinical Applications, Evidence-based Indications, and Implementation*.

Dashti, H. M., Mathew, T. C., Hussein, T., Asfar, S. K., Behbahani, A., Khoursheed, M. A., Al-Sayer, H. M., Bo-Abbas, Y. Y., & Al-Zaid, N. S. (2004). Long-term effects of a ketogenic diet in obese patients. *Experimental and clinical cardiology*, 9(3), 200-205.

Dhillon, K. K., & Gupta, S. (2025). *Biochemistry, Ketogenesis*.

ElSayed, N. A., McCoy, R. G., Aleppo, G., Balapattabi, K., Beverly, E. A., Briggs Early, K., Bruemmer, D., Echouffo-Tcheugui, J. B., Eichorst, B., Ekhlaspour, L., Garg, R., Hassanein, M., Khunti, K., Lal, R., Lingvay, I., Matfin, G., Middelbeek, R. J. W., Pandya, N., Pekas, E. J., ... Bannuru, R. R. (2025). 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, 48(Supplement_1), S86-S127. <https://doi.org/10.2337/dc25-S005>

Feinman, R. D., & Fine, E. J. (2007). Nonequilibrium thermodynamics and energy efficiency in weight loss diets. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 4(1), 27. <https://doi.org/10.1186/1742-4682-4-27>

Feinman, R. D., Pogozelski, W. K., Astrup, A., Bernstein, R. K., Fine, E. J., Westman, E. C., Accurso, A., Frassetto, L., Gower, B. A., McFarlane, S. I., Nielsen, J. V., Krarup, T., Saslow, L., Roth, K. S., Vernon, M. C., Volek, J. S., Wilshire, G. B., Dahlqvist, A., Sundberg, R., ... Worm, N. (2015). Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. *Nutrition*, *31*(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.06.011>

Ferrannini, E., Mark, M., & Mayoux, E. (2016). CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care*, *39*(7), 1108-1114. <https://doi.org/10.2337/dc16-0330>

Ferrere, G., Tidjani Alou, M., Liu, P., Goubet, A.-G., Fidelle, M., Kepp, O., Durand, S., Iebba, V., Fluckiger, A., Daillère, R., Thelemaque, C., Grajeda-Iglesias, C., Alves Costa Silva, C., Aprahamian, F., Lefevre, D., Zhao, L., Ryffel, B., Colomba, E., Arnedos, M., ... Zitvogel, L. (2021). Ketogenic diet and ketone bodies enhance the anticancer effects of PD-1 blockade. *JCI Insight*, *6*(2). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.145207>

Fine, E. J., & Feinman, R. D. (2004). Thermodynamics of weight loss diets. *Nutrition & Metabolism*, *1*(1), 15. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-1-15>

Freedland, S. J., Howard, L., Allen, J., Smith, J., Stout, J., Aronson, W., Inman, B. A., Armstrong, A. J., George, D., Westman, E., & Lin, P.-H. (2019). A lifestyle intervention of weight loss via a low-carbohydrate diet plus walking to reduce metabolic disturbances caused by androgen deprivation therapy among prostate cancer patients: carbohydrate and prostate study 1 (CAPS1) randomized controlled trial. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, *22*(3), 428-437. <https://doi.org/10.1038/s41391-019-0126-5>

Gower, B. A., Chandler-Laney, P. C., Ovalle, F., Goree, L. L., Azziz, R., Desmond, R. A., Granger, W. M., Goss, A. M., & Bates, G. W. (2013). Favourable metabolic effects of a eucaloric lower-carbohydrate diet in women with <scp>PCOS</scp>. *Clinical Endocrinology*, 79(4), 550-557. <https://doi.org/10.1111/cen.12175>

Graff, E. C., Fang, H., Wanders, D., & Judd, R. L. (2016). Anti-inflammatory effects of the hydroxycarboxylic acid receptor 2. *Metabolism*, 65(2), 102-113. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.001>

Guzel, O., Uysal, U., & Arslan, N. (2019). Efficacy and tolerability of olive oil-based ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: A single center experience from Turkey. *European Journal of Paediatric Neurology*, 23(1), 143-151. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.11.007>

Haghighatdoost, F., Salehi-Abargouei, A., Surkan, P. J., & Azadbakht, L. (2016). The effects of low carbohydrate diets on liver function tests in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of Research in Medical Sciences*, 21(1). <https://doi.org/10.4103/1735-1995.187269>

Hernández, F. (2021). Glycolysis and gluconeogenesis: A teaching view. *Journal of Biological Chemistry*, 296, 100016. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2020.100016>

Hopkins, B. D., Pauli, C., Du, X., Wang, D. G., Li, X., Wu, D., Amadiume, S. C., Goncalves, M. D., Hodakoski, C., Lundquist, M. R., Bareja, R., Ma, Y., Harris, E. M., Sboner, A., Beltran, H., Rubin, M. A., Mukherjee, S., & Cantley, L. C. (2018). Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. *Nature*, 560(7719), 499-503. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0343-4>

Horton, J. L., Davidson, M. T., Kurishima, C., Vega, R. B., Powers, J. C., Matsuura, T. R., Petucci, C., Lewandowski, E. D.,

Crawford, P. A., Muoio, D. M., Recchia, F. A., & Kelly, D. P. (2019). The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI Insight*, 4(4). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124079>

Hussain, T. A., Mathew, T. C., Dashti, A. A., Asfar, S., Al-Zaid, N., & Dashti, H. M. (2012). Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. *Nutrition*, 28(10), 1016-1021. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.01.016>

Ivan, C. R., Messina, A., Cibelli, G., Messina, G., Polito, R., Losavio, F., Torre, E. La, Monda, V., Monda, M., Quiete, S., Casula, E., Napoli, N., & Defeudis, G. (2022). Italian Ketogenic Mediterranean Diet in Overweight and Obese Patients with Prediabetes or Type 2 Diabetes. *Nutrients*, 14(20), 4361. <https://doi.org/10.3390/nu14204361>

Jagadish, S., Payne, E. T., Wong-Kisiel, L., Nickels, K. C., Eckert, S., & Wirrell, E. C. (2019). The Ketogenic and Modified Atkins Diet Therapy for Children With Refractory Epilepsy of Genetic Etiology. *Pediatric Neurology*, 94, 32-37. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.12.012>

Johnstone, A. M., Horgan, G. W., Murison, S. D., Bremner, D. M., & Lobley, G. E. (2008). Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger, appetite, and weight loss in obese men feeding ad libitum. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(1), 44-55. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.1.44>

Kalra, S., Jain, A., Ved, J., & Unnikrishnan, A. (2016). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and health benefits: The Robin Hood effect. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(5), 725. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.183826>

Kang, H. C., Chung, D. E., Kim, D. W., & Kim, H. D. (2004). Early- and Late-onset Complications of the Ketogenic Diet for

Intractable Epilepsy. *Epilepsia*, 45(9), 1116-1123.
<https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.10004.x>

Kim, J. A., Yoon, J., Lee, E. J., Lee, J. S., Kim, J. T., Kim, H. D., & Kang, H. (2016). Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*, 57(1), 51-58. <https://doi.org/10.1111/epi.13256>

Kim, J. M. (2017). Ketogenic diet: Old treatment, new beginning. İçinde *Clinical Neurophysiology Practice* (C. 2, ss. 161-162). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2017.07.001>

Kim, S. H., Kang, H.-C., Lee, E. J., Lee, J. S., & Kim, H. D. (2017). Low glycemic index treatment in patients with drug-resistant epilepsy. *Brain and Development*, 39(8), 687-692. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.03.027>

Kirkpatrick, C. F., Bolick, J. P., Kris-Etherton, P. M., Sikand, G., Aspry, K. E., Soffer, D. E., Willard, K.-E., & Maki, K. C. (2019). Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *Journal of Clinical Lipidology*, 13(5), 689-711.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.08.003>

Kolb, H., Kempf, K., Röhling, M., Lenzen-Schulte, M., Schloot, N. C., & Martin, S. (2021). Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel. *BMC Medicine*, 19(1), 313. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02185-0>

Kong, C., Yan, X., Liu, Y., Huang, L., Zhu, Y., He, J., Gao, R., Kalady, M. F., Goel, A., Qin, H., & Ma, Y. (2021). Ketogenic diet alleviates colitis by reduction of colonic group 3 innate lymphoid cells through altering gut microbiome. *Signal Transduction and*

Targeted Therapy, 6(1), 154. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00549-9>

Kossoff, E. H., Zupec-Kania, B. A., Auvin, S., Ballaban-Gil, K. R., Christina Bergqvist, A. G., Blackford, R., Buchhalter, J. R., Caraballo, R. H., Cross, J. H., Dahlin, M. G., Donner, E. J., Guzel, O., Jehle, R. S., Klepper, J., Kang, H., Lambrechts, D. A., Liu, Y. M. C., Nathan, J. K., Nordli, D. R., ... Wirrell, E. C. (2018). Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*, 3(2), 175-192. <https://doi.org/10.1002/epi4.12225>

Laeger, T., Metges, C. C., & Kuhla, B. (2010). Role of β -hydroxybutyric acid in the central regulation of energy balance. *Appetite*, 54(3), 450-455. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2010.04.005>

LaFountain, R. A., Miller, V. J., Barnhart, E. C., Hyde, P. N., Crabtree, C. D., McSwiney, F. T., Beeler, M. K., Buga, A., Sapper, T. N., Short, J. A., Bowling, M. L., Kraemer, W. J., Simonetti, O. P., Maresh, C. M., & Volek, J. S. (2019). Extended Ketogenic Diet and Physical Training Intervention in Military Personnel. *Military Medicine*, 184(9-10), e538-e547. <https://doi.org/10.1093/milmed/usz046>

Li, Z., & Heber, D. (2020). Ketogenic Diets. *JAMA*, 323(4), 386. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.18408>

Liu, H., Yang, Y., Wang, Y., Tang, H., Zhang, F., Zhang, Y., & Zhao, Y. (2018). Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open*, 3(1), 9-17. <https://doi.org/10.1002/epi4.12098>

Long, B., Lentz, S., Koyfman, A., & Gottlieb, M. (2021). Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and

management. *The American Journal of Emergency Medicine*, 44, 157-160. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.02.015>

Luong, T. V., Abild, C. B., Bangshaab, M., Gormsen, L. C., & Søndergaard, E. (2022). Ketogenic Diet and Cardiac Substrate Metabolism. *Nutrients*, 14(7), 1322. <https://doi.org/10.3390/nu14071322>

Ma, S., Huang, Q., Tominaga, T., Liu, C., & Suzuki, K. (2018). An 8-Week Ketogenic Diet Alternated Interleukin-6, Ketolytic and Lipolytic Gene Expression, and Enhanced Exercise Capacity in Mice. *Nutrients*, 10(11), 1696. <https://doi.org/10.3390/nu10111696>

Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M.-R., ... Patel, R. S. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 41(1), 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

Mardinoglu, A., Wu, H., Bjornson, E., Zhang, C., Hakkarainen, A., Räsänen, S. M., Lee, S., Mancina, R. M., Bergentall, M., Pietiläinen, K. H., Söderlund, S., Matikainen, N., Ståhlman, M., Bergh, P.-O., Adiels, M., Piening, B. D., Granér, M., Lundbom, N., Williams, K. J., ... Borén, J. (2018). An Integrated Understanding of the Rapid Metabolic Benefits of a Carbohydrate-Restricted Diet on Hepatic Steatosis in Humans. *Cell Metabolism*, 27(3), 559-571.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.01.005>

Martin, K., Jackson, C. F., Levy, R. G., & Cooper, P. N. (2016). Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy.

Cochrane Database of Systematic Reviews.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub3>

Martin-McGill, K. J., Lambert, B., Whiteley, V. J., Wood, S., Neal, E. G., Simpson, Z. R., & Schoeler, N. E. (2019). Understanding the core principles of a 'modified ketogenic diet': a <scp>UK</scp> and Ireland perspective. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 32(3), 385-390.
<https://doi.org/10.1111/jhn.12637>

Masino, Susan. (2017). *Ketogenic diet and metabolic therapies : expanded roles in health and disease*. Oxford University Press.

McAllister, M. J., Waldman, H. S., Rentería, L. I., Gonzalez, A. E., Butawan, M. B., & Bloomer, R. J. (2020). Acute coffee ingestion with and without medium-chain triglycerides decreases blood oxidative stress markers and increases ketone levels. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 98(4), 194-200. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0458>

Meng, Y., Sun, J., & Zhang, G. (2024). Take the bull by the horns and tackle the potential downsides of the ketogenic diet. *Nutrition*, 125, 112480. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2024.112480>

Menzies, J., Sundararaj, A., Cardamone, M., McHarg, A., Leach, S., & Krishnan, U. (2023). Ketogenic Diets in Children With Intractable Epilepsy and its Effects on Gastrointestinal Function, Gut Microbiome, Inflammation, and Quality of Life. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 77(5), 679-685. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003928>

Mohorko, N., Černelič-Bizjak, M., Poklar-Vatovec, T., Grom, G., Kenig, S., Petelin, A., & Jenko-Pražnikar, Z. (2019). Weight loss, improved physical performance, cognitive function, eating behavior, and metabolic profile in a 12-week ketogenic diet in

obese adults. *Nutrition Research*, 62, 64-77.
<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.11.007>

Mooli, R. G. R., & Ramakrishnan, S. K. (2022). Emerging Role of Hepatic Ketogenesis in Fatty Liver Disease. *Frontiers in Physiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.946474>

Mundi, M. S., Mohamed Elfadil, O., Patel, I., Patel, J., & Hurt, R. T. (2021). Ketogenic diet and cancer: Fad or fabulous? *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 45(S2). <https://doi.org/10.1002/jpen.2226>

Na, J.-H., Lee, H., & Lee, Y.-M. (2025). Clinical Efficacy and Safety of the Ketogenic Diet in Patients with Genetic Confirmation of Drug-Resistant Epilepsy. *Nutrients*, 17(6), 979. <https://doi.org/10.3390/nu17060979>

Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. (2008). *Diabetes Care*, 31(Supplement_1), S61-S78. <https://doi.org/10.2337/dc08-S061>

OK, J. H., LEE, H., CHUNG, H.-Y., LEE, S. H., CHOI, E. J., KANG, C. M., & LEE, S. M. (2018). The Potential Use of a Ketogenic Diet in Pancreatobiliary Cancer Patients After Pancreatectomy. *Anticancer Research*, 38(11), 6519-6527. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13017>

O'Neill, B., & Raggi, P. (2020). The ketogenic diet: Pros and cons. *Atherosclerosis*, 292, 119-126. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.021>

Paoli, A., Bianco, A., & Grimaldi, K. A. (2015). The Ketogenic Diet and Sport. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 43(3), 153-162. <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000050>

Paoli, A., Bianco, A., Grimaldi, K., Lodi, A., & Bosco, G. (2013). Long Term Successful Weight Loss with a Combination

Biphasic Ketogenic Mediterranean Diet and Mediterranean Diet Maintenance Protocol. *Nutrients*, 5(12), 5205-5217. <https://doi.org/10.3390/nu5125205>

Paoli, A., Grimaldi, K., Bianco, A., Lodi, A., Cenci, L., & Parmagnani, A. (2012). Medium term effects of a ketogenic diet and a Mediterranean diet on resting energy expenditure and respiratory ratio. *BMC Proceedings*, 6(S3), P37. <https://doi.org/10.1186/1753-6561-6-S3-P37>

Paoli, A., Mancin, L., Giacona, M. C., Bianco, A., & Caprio, M. (2020). Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02277-0>

Paoli, A., Rubini, A., Volek, J. S., & Grimaldi, K. A. (2013). Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *European Journal of Clinical Nutrition*, 67(8), 789-796. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.116>

Pavlova, N. N., & Thompson, C. B. (2016). The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metabolism*, 23(1), 27-47. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.006>

Perna, S., Ferraris, C., Guglielmetti, M., Alalwan, T. A., Mahdi, A. M., Guido, D., & Tagliabue, A. (2022). Effects of Classic Ketogenic Diet in Children with Refractory Epilepsy: A Retrospective Cohort Study in Kingdom of Bahrain. *Nutrients*, 14(9). <https://doi.org/10.3390/nu14091744>

Phillips, M. C. L., Deprez, L. M., Mortimer, G. M. N., Murtagh, D. K. J., McCoy, S., Mylchreest, R., Gilbertson, L. J., Clark, K. M., Simpson, P. V., McManus, E. J., Oh, J.-E., Yadavaraj, S., King, V. M., Pillai, A., Romero-Ferrando, B., Brinkhuis, M., Copeland, B. M., Samad, S., Liao, S., & Schepel, J. A. C. (2021). Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in

Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 13(1), 51.
<https://doi.org/10.1186/s13195-021-00783-x>

Phillips, M. C. L., Murtagh, D. K. J., Gilbertson, L. J., Asztely, F. J. S., & Lynch, C. D. P. (2018). Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Movement Disorders*, 33(8), 1306-1314.
<https://doi.org/10.1002/mds.27390>

Puchalska, P., & Crawford, P. A. (2017). Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metabolism*, 25(2), 262-284.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.022>

Reger, M. A., Henderson, S. T., Hale, C., Cholerton, B., Baker, L. D., Watson, G. S., Hyde, K., Chapman, D., & Craft, S. (2004). Effects of β -hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiology of Aging*, 25(3), 311-314.
[https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(03\)00087-3](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00087-3)

Reinhart, J. (2019). Early Detection of Diabetic Ketoacidosis by Breathalyzer in a Sailor Reporting for Duty. *Military Medicine*, 184(11-12), e951-e952. <https://doi.org/10.1093/milmed/usz127>

Rizza, R. A. (2010). Pathogenesis of Fasting and Postprandial Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: Implications for Therapy. *Diabetes*, 59(11), 2697-2707.
<https://doi.org/10.2337/db10-1032>

Roehl, K., Falco-Walter, J., Ouyang, B., & Balabanov, A. (2019). Modified ketogenic diets in adults with refractory epilepsy: Efficacious improvements in seizure frequency, seizure severity, and quality of life. *Epilepsy & Behavior*, 93, 113-118.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.010>

Ruiz Herrero, J., Cañedo Villarroya, E., García Peñas, J. J., García Alcolea, B., Gómez Fernández, B., Puerta Macfarland, L. A.,

& Pedrón Giner, C. (2020). Safety and Effectiveness of the Prolonged Treatment of Children with a Ketogenic Diet. *Nutrients*, 12(2), 306. <https://doi.org/10.3390/nu12020306>

Rusek, M., Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., & Czuczwar, S. J. (2019). Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(16), 3892. <https://doi.org/10.3390/ijms20163892>

Samii, A., Nutt, J. G., & Ransom, B. R. (2004). Parkinson's disease. *The Lancet*, 363(9423), 1783-1793. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16305-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16305-8)

Schiavo, L., Pierro, R., Asteria, C., Calabrese, P., Di Biasio, A., Coluzzi, I., Severino, L., Giovanelli, A., Pilone, V., & Silecchia, G. (2022). Low-Calorie Ketogenic Diet with Continuous Positive Airway Pressure to Alleviate Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Patients with Obesity Scheduled for Bariatric/Metabolic Surgery: a Pilot, Prospective, Randomized Multicenter Comparative Study. *Obesity Surgery*, 32(3), 634-642. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05811-1>

Scholl-Bürgi, S., Höller, A., Pichler, K., Michel, M., Haberlandt, E., & Karall, D. (2015). Ketogenic diets in patients with inherited metabolic disorders. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 38(4), 765-773. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9872-2>

Sepehrar, S., Sadeghi, T., Kossoff, E., Nikoonya, M., Zarei, M., Toosi, M. B., & Talebi, S. (2025). Short and long-term side effects of the Classic Ketogenic Diet in pediatric epilepsy treatment: A systematic review of clinical trials. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 131, 382-390. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2025.08.005>

Seyfried, T. N., Sanderson, T. M., El-Abbadi, M. M., McGowan, R., & Mukherjee, P. (2003). Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer. *British Journal of Cancer*, 89(7), 1375-1382. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601269>

Sharma, S., Goel, S., Jain, P., Agarwala, A., & Aneja, S. (2016). Evaluation of a simplified modified Atkins diet for use by parents with low levels of literacy in children with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Research*, 127, 152-159. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.09.002>

Sondhi, V., Agarwala, A., Pandey, R. M., Chakrabarty, B., Jauhari, P., Lodha, R., Toteja, G. S., Sharma, S., Paul, V. K., Kossoff, E., & Gulati, S. (2020). Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet Among Children With Drug-Resistant Epilepsy. *JAMA Pediatrics*, 174(10), 944. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2282>

Sumithran, P., Prendergast, L. A., Delbridge, E., Purcell, K., Shulkes, A., Kriketos, A., & Proietto, J. (2013). Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *European Journal of Clinical Nutrition*, 67(7), 759-764. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.90>

Tagliabue, A., Bertoli, S., Trentani, C., Borrelli, P., & Veggiotti, P. (2012). Effects of the ketogenic diet on nutritional status, resting energy expenditure, and substrate oxidation in patients with medically refractory epilepsy: A 6-month prospective observational study. *Clinical Nutrition*, 31(2), 246-249. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.09.012>

Takeishi, J., Tatewaki, Y., Nakase, T., Takano, Y., Tomita, N., Yamamoto, S., Mutoh, T., & Taki, Y. (2021). Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: The Use of MCT Oil and a Ketogenic

Diet. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 12310.
<https://doi.org/10.3390/ijms222212310>

Tan-Shalaby, J. L., Carrick, J., Edinger, K., Genovese, D., Liman, A. D., Passero, V. A., & Shah, R. B. (2016). Modified Atkins diet in advanced malignancies - final results of a safety and feasibility trial within the Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System. *Nutrition & Metabolism*, 13(1), 52.
<https://doi.org/10.1186/s12986-016-0113-y>

Ułamek-Kozioł, M., Czuczwar, S. J., Januszewski, S., & Pluta, R. (2019). Ketogenic Diet and Epilepsy. *Nutrients*, 11(10), 2510. <https://doi.org/10.3390/nu11102510>

VanItallie, T. B., Nonas, C., Di Rocco, A., Boyar, K., Hyams, K., & Heymsfield, S. B. (2005). Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: A feasibility study. *Neurology*, 64(4), 728-730. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152046.11390.45>

Veldhorst, M., Smeets, A., Soenen, S., Hochstenbach-Waelen, A., Hursel, R., Diepvens, K., Lejeune, M., Luscombe-Marsh, N., & Westerterp-Plantenga, M. (2008). Protein-induced satiety: Effects and mechanisms of different proteins. *Physiology & Behavior*, 94(2), 300-307.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.01.003>

Volek, J. S., Sharman, M. J., & Forsythe, C. E. (2005). Modification of Lipoproteins by Very Low-Carbohydrate Diets. *The Journal of Nutrition*, 135(6), 1339-1342.
<https://doi.org/10.1093/jn/135.6.1339>

Watanabe, M., Tuccinardi, D., Ernesti, I., Basciani, S., Mariani, S., Genco, A., Manfrini, S., Lubrano, C., & Gnessi, L. (2020). Scientific evidence underlying contraindications to the ketogenic diet: An update. *Obesity Reviews*, 21(10).
<https://doi.org/10.1111/obr.13053>

Watterson, J. H. (2009). Assessment of Response of the Intoxilyzer(R) 8000C to Volatiles of Forensic Relevance In Vitro, Part I: Acetone, Isopropanol, and Methanol. *Journal of Analytical Toxicology*, 33(2), 109-117. <https://doi.org/10.1093/jat/33.2.109>

Weinshenker, D. (2008). The contribution of norepinephrine and orexigenic neuropeptides to the anticonvulsant effect of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 49(s8), 104-107. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01850.x>

Westerterp-Plantenga, M. S., Nieuwenhuizen, A., Tomé, D., Soenen, S., & Westerterp, K. R. (2009). Dietary Protein, Weight Loss, and Weight Maintenance. *Annual Review of Nutrition*, 29(1), 21-41. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-080508-141056>

Williams, T. J., & Cervenka, M. C. (2017). The role for ketogenic diets in epilepsy and status epilepticus in adults. *Clinical Neurophysiology Practice*, 2, 154-160. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2017.06.001>

Włodarek, D. (2019). Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Nutrients*, 11(1), 169. <https://doi.org/10.3390/nu11010169>

Xu, S., Tao, H., Cao, W., Cao, L., Lin, Y., Zhao, S.-M., Xu, W., Cao, J., & Zhao, J.-Y. (2021). Ketogenic diets inhibit mitochondrial biogenesis and induce cardiac fibrosis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 54. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00411-4>

Yang, X., & Cheng, B. (2010). Neuroprotective and Anti-inflammatory Activities of Ketogenic Diet on MPTP-induced Neurotoxicity. *Journal of Molecular Neuroscience*, 42(2), 145-153. <https://doi.org/10.1007/s12031-010-9336-y>

Yang, Z., Mi, J., Wang, Y., Xue, L., Liu, J., Fan, M., Zhang, D., Wang, L., Qian, H., & Li, Y. (2021). Effects of low-carbohydrate

diet and ketogenic diet on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetic mice. *Nutrition*, 89, 111230. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111230>

Yannakoulia, M., & Scarmeas, N. (2024). Diets. *New England Journal of Medicine*, 390(22), 2098-2106. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2211889>

Ye, F., Li, X.-J., Jiang, W.-L., Sun, H.-B., & Liu, J. (2015). Efficacy of and Patient Compliance with a Ketogenic Diet in Adults with Intractable Epilepsy: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Neurology*, 11(1), 26. <https://doi.org/10.3988/jcn.2015.11.1.26>

Yellen, G. (2008). Ketone bodies, glycolysis, and KATP channels in the mechanism of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 49 Suppl 8(Suppl 8), 80-82. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01843.x>

Youm, Y.-H., Nguyen, K. Y., Grant, R. W., Goldberg, E. L., Bodogai, M., Kim, D., D'Agostino, D., Planavsky, N., Lupfer, C., Kanneganti, T. D., Kang, S., Horvath, T. L., Fahmy, T. M., Crawford, P. A., Biragyn, A., Alnemri, E., & Dixit, V. D. (2015). The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nature Medicine*, 21(3), 263-269. <https://doi.org/10.1038/nm.3804>

Yuan, X., Wang, J., Yang, S., Gao, M., Cao, L., Li, X., Hong, D., Tian, S., & Sun, C. (2020). Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition & Diabetes*, 10(1), 38. <https://doi.org/10.1038/s41387-020-00142-z>

Zare, M., Okhovat, A. A., Esmailzadeh, A., Mehvari, J., Najafi, M. R., & Saadatnia, M. (2017). Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. *Iranian journal of neurology*, 16(2), 72-77.

Zhang, X., Qin, J., Zhao, Y., Shi, J., Lan, R., Gan, Y., Ren, H., Zhu, B., Qian, M., & Du, B. (2016). Long-term ketogenic diet contributes to glycemic control but promotes lipid accumulation and hepatic steatosis in type 2 diabetic mice. *Nutrition Research*, 36(4), 349-358. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.12.002>

Zhu, H., Bi, D., Zhang, Y., Kong, C., Du, J., Wu, X., Wei, Q., & Qin, H. (2022). Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. *İçinde Signal Transduction and Targeted Therapy (C. 7, Sayı 1)*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00831-w>

DIYETETİKTE GÜNCEL YAKLAŞIM: ARALIKLI ORUÇ

MELIKE GÜR¹

Giriş

Oruç tutmak, Hristiyanlık, İslam, Budizm, Jainizm, Hinduizm, Yahudilik ve Taoizm gibi tüm inançlarda yer alan; dünya genelinde en eski geleneklerden biri olarak binlerce yıldır atalarımız tarafından dini, kültürel ve sağlıkla ilgili çeşitli nedenlerle uygulanan bir pratiktir. (Alnasser & Almutairi, 2022; Trabelsi vd., 2022; Vasim vd., 2022). Bununla birlikte oruç, yalnızca dini bir ritüel olmayıp, insanlık tarihinin erken dönemlerinden itibaren fizyolojik bir adaptasyon süreci olarak da varlığını sürdürmüştür. Avcı-toplayıcı toplumlarda besin kaynaklarının süreklilik göstermemesi nedeniyle bireyler doğal olarak uzun süreli açlık dönemlerine maruz kalmış, bu durum metabolik esneklik ve enerji kullanım mekanizmalarının gelişmesine katkı sağlamıştır (Mattson vd., 2017).

Tarihsel süreç incelendiğinde, antik çağlardan itibaren orucun sağlık üzerindeki etkilerine dikkat çekildiği görülmektedir. Antik Yunan'da Hippokrates hastalıkların tedavisinde besin alımının

¹ Lisans Öğrencisi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID: 0009-0006-9267-1638

sınırlandırılmasını önermiş, Platon ve Aristoteles ise orucun zihinsel ve fiziksel sağlık üzerindeki olumlu etkilerini vurgulamıştır (Longo & Mattson, 2014).

Orta Çağ ve sonrasında da oruç hem dini bir uygulama hem de tedavi edici bir yöntem olarak farklı toplumlarda yaygın biçimde kullanılmaya devam etmiştir. Orucun sağlığa faydalı olduğu düşüncesi, 1908 yılında Linda B. Hazzard'ın enfeksiyonlar, baş ağrıları ve hatta cinsel işlev bozuklukları dâhil tüm fonksiyonel hastalıkların oruçla tedavi edilebileceğini savunduğu “Hastalıkların Tedavisi İçin Oruç Tutmak” adlı kitabının yayımlanmasından bu yana uzun bir geçmişe sahiptir. (Reddy vd. 2024). Son dönemlerde aralıklı oruç, yeniden artan bir ilgi görmüş ve bu yöntemin çeşitli sağlık yararlarını inceleyen çok sayıda araştırma yapılmıştır (Elias vd., 2023). Aralıklı oruç (intermittent fasting), bireylerin belirli aralıklarla düzenli beslenmenin ardından uzun süreler boyunca çok az veya hiç enerji almadıkları, böylece oruç dönemleri yoluyla haftalık toplam enerji alımını azaltmayı amaçlayan bir beslenme stratejisidir (Gu vd. 2022, Liuvd., 2023). Genellikle günde 16 saat oruç, dönüşümlü günlerde 24 saatlik oruç veya haftada iki gün ardışık olmayan günlerde enerji kısıtlaması (5:2 diyeti) şeklinde oluşur (Shalabi vd., 2023).

Aralıklı orucun kilo vermeye yardımcı olması, bağıışıklığı güçlendirmesi, diyabet, kanser ve kardiyovasküler hastalık risklerini azaltması ve yaşlanma sürecini yavaşlatması gibi birçok faydası; oksidatif stresi azaltma, sirkadiyen ritimleri düzenleme ve ketogenez gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkabilir (Dong vd. 2020; Reddy vd., 2024). Stekovic ve arkadaşları, sağlıklı ve obez olmayan bireylerde yürütülen 6 aylık bir ADF (Alternate Day Fasting) (Gün Aşırı Oruç) çalışmasında, kontrol grubuna kıyasla toplam kolesterol, LDL (yüksek plazma düşük yoğunluklu lipoprotein), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve trigliserit düzeylerinde azalma gözlemlenmiştir (Stekovic vd. 2019). Bir

başka çalışmada Heilbronn ve Ravussin, 3 haftalık ADF uygulamasının obez olmayan kadınlarda glikoz toleransını azalttığını, buna karşın obez olmayan erkeklerde insülin duyarlılığını artırdığını ortaya koymuştur (Heilbronn & Ravussin, 2005).

Bu derleme, aralıklı orucun insan sağlığını iyileştirmeye yönelik etkilerini kapsamlı biçimde ele alarak, bu beslenme modelinin fizyolojik, metabolik ve klinik açıdan potansiyel faydalarını ortaya koyan güncel bilimsel kanıtları bir araya getirmektedir.

Aralıklı Oruç Türleri ve Uygulama Modelleri

Aralıklı Oruç Tanımı ve Temel Türleri

Aralıklı oruç (IF), belirli zaman aralıklarında yemek yenilen ve oruç tutulan dönemlerin planlı bir şekilde uygulandığı bir beslenme yaklaşımıdır (Nye vd., 2024). Bu yönüyle, enerji alımını düzenleyip metabolik dengeyi destekleyerek yetersiz beslenmeyi önlemek amacıyla terapötik bir yaklaşım olarak kullanılabilir. Kilo kaybını desteklemesi, bağışıklık sistemini güçlendirmesi; diyabet, kanser ve kardiyovasküler hastalık risklerini azaltması ile yaşlanma sürecini yavaşlatması, başlıca faydaları arasında yer almaktadır (Reddy vd. 2024). Birçok kişi uzun süreli oruç düzenlerine uyum sağlamakta zorlanabilir ve bazı bireylerde oruç, yeme bozukluklarının artmasına neden olabilir. Ayrıca, oruç sürecinde kilo veren bireyler sonrasında tekrar kilo alarak “yo-yo etkisi” yaşayabilirler. Bu nedenle, oruç uygulayan kişilerin yeterli sıvı alımını sağlaması ve elektrolit dengesini koruyabilmesi için izlenmeleri önem taşır (Reddy vd., 2024). Bununla birlikte, IF uygulamalarının farklı yaş grupları ve cinsiyetler üzerindeki olası yan etkileri ile sınırlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durum, yöntemin sağlık üzerindeki etkinliğinin ve güvenilirliğinin daha sistematik bir çerçevede incelenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır (Liu vd. 2023). Literatürde en yaygın şekilde incelenen

aralıklı oruç modelleri arasında zaman kısıtlı beslenme (TRE) alternatif gün orucu (gün aşırı oruç), 5:2 diyeti protokolleri öne çıkmaktadır (Carvajal vd., 2023).

Zaman Kısıtlı Beslenme (Tre)

Zaman kısıtlı beslenme (TRE); besin içeriği ve enerji miktarında herhangi bir modifikasyon yapmaksızın, günlük kalori alımının günün aktif evresindeki 6 ila 10 saatlik belirli bir zaman dilimiyle sınırlandırılması esasına dayanan bir beslenme modelidir (Regmi & Heilbronn, 2020). En yaygın uygulaması gün içinde 8 saatlik bir zaman diliminde besin tüketilip kalan 16 saat boyunca oruç tutulan 16:8 modelidir. Bu model, günün geri kalanında uygulanan açlık süresi aracılığıyla metabolik süreçlerin düzenlenmesini amaçlar. ((Longo & Panda, 2016); (Regmi & Heilbronn, 2020)). Ayrıca, insülin duyarlılığı, kilo kontrolü ve genel metabolik sağlık üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği bildirilmektedir (Anton vd. 2018) ; (Moon vd., 2020)). Bununla birlikte, sirkadiyen ritimle uyumlu beslenmeyi destekleyerek fizyolojik dengenin korunmasına katkıda bulunur. Ayrıca TRE, metabolik olarak aktif yağsız kütleyi artırırken yağ kütlesi birikimini azaltarak enerji depolanma süreçlerini de etkiler (Panda, 2016) Bu nedenle, son yıllarda metabolik hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde potansiyel bir beslenme stratejisi olarak dikkat çekmektedir.

Gün Aşırı Oruç (Adf)

Gün aşırı oruç diğer adıyla alternatif gün orucu “yemek yeme günleri” (normal beslenme ya da gereksinimin %125–150’si kadar enerji alımı) ve “oruç günleri” (24 saatlik açlık veya enerji alımının %25 ve altına düşürülmesi) olmak üzere iki aşamadan oluşur; toplam kalori alımını kısıtlamaktan ziyade yalnızca beslenme sıklığını düzenler (Liu vd. 2023). Alternatif gün orucu protokollerinin vücut ağırlığı, yağ kütlesi ve lipid profili gibi metabolik parametreler

üzerinde olumlu etkiler sağladığı sistematik derlemelerle desteklenmiştir; örneğin ADF uygulayan bireylerde toplam kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinde azalmalar ile vücut ağırlığı ve yağ kütlelerinde önemli düşüşler raporlanmıştır (Cui vd. 2020). Bir çalışmada, 2 aylık ADF, dinlenme kalp hızında ve dolaşımdaki glikoz, insülin ve homosistein seviyelerinde azalmalara yol açmıştır; bunların hepsi kardiyovasküler hastalık riski açısından olumlu sonuçlardır (Klempel vd. 2012). Bir diğer çalışmada 2 aylık ADF, yağ kütlelerini, toplam kolesterolü, LDL kolesterolü ve trigliserit konsantrasyonlarını azaltmıştır (Varady vd., 2015). Ayrıca, “oruç günlerinde” hissedilen açlık ve buna bağlı sinirlilik gibi subjektif rahatsızlıkların devam etmesinin, bireylerin bu uygulamayı uzun süre sürdürmesini zorlaştırabileceği bildirilmiştir (örn. bazı katılımcılar uyum güçlüğü, iritabilite ve dayanması zor açlık semptomları rapor etmiştir) (Heilbronn vd., 2005)

5:2 Diyeti

5:2 diyeti, aralıklı oruç kapsamında yer alan bir aralıklı enerji kısıtlaması (Intermittent Energy Restriction, IER) modelidir. Bu yaklaşımda bireyler haftanın 5 günü normal (veya alışılmış) şekilde beslenirken, birbirini izlemeyen 2 günde enerji alımını yaklaşık %70 oranında azaltarak (genellikle 500–600 kcal/gün) beslenirler (Gao vd. 2022). Ancak klasik “gün aşırı oruç” (alternate-day fasting) ile aynı değildir; 5:2 diyetinde kısıtlı günlerin ardışık olmaması önerilir (örneğin pazartesi–perşembe). Bu günlerde enerji alımı düşük olsa da besin kalitesi önemlidir; protein, liften zengin sebzeler ve düşük glisemik indeksli besinler tercih edilerek tokluk hissi artırılabilir. Yeterli sıvı alımı sağlanmalı ve elektrolit dengesi korunmalıdır. Normal beslenme günlerinde ise aşırı enerji alımından kaçınılmalı, aksi takdirde oluşturulan enerji açığı dengelenerek diyetin etkinliği azalabilir (Anton vd., 2018; Harvie & Howell, 2017; Patterson & Sears, 2017). Enerji kısıtlı günlerde glikojen depolarının azalmasıyla birlikte lipoliz ve ketogenez artar, böylece enerji üretiminde yağ

asitleri ve keton cisimleri ön plana çıkar; bu süreç, insülin duyarlılığında artış, açlık glukozunda azalma ve yağ kütlelerinde kayıp ile ilişkilidir (Anton vd. 2018; Patterson & Sears, 2017). Ayrıca, 5:2 diyeti trigliserid düzeylerinde azalma, HDL kolesterolde iyileşme, inflamatuvar belirteçlerde düşüş ve oksidatif stresin azalması gibi metabolik faydalar sağlayabilir; ancak yetersiz protein alımı kas kütlelerinde kayba yol açabileceğinden protein alımına dikkat edilmelidir (Anton vd., 2018; Harvie & Howell, 2017). Dikkat edilmesi gerekenler arasında bireysel toleransın değerlendirilmesi diyabet, gebelik, emzirme, yeme bozukluğu öyküsü olan bireylerde profesyonel gözetim altında uygulanması yer almaktadır.

Aralıklı Oruçta Fizyolojik ve Metabolik Mekanizmalar

Enerji Metabolizmasındaki Değişiklikler

Enerji metabolizması, vücudun yaşamını sürdürebilmesi için gerekli enerjiyi besinlerden sağlama, depolama ve kullanma süreçlerini kapsar. Bu süreçler; karbonhidrat, yağ ve proteinlerin oksidasyonu, glikojen depolarının kullanımı, yağ asitleri ve keton cisimlerinin enerji üretiminde devreye girmesi ve hormonlarla (insülin, glukagon, leptin) düzenlenmesini içerir (Patterson & Sears, 2017). Vücut için birincil enerji kaynağı glikozdur ve özellikle beyin ve kaslar için hızlı kullanılabilir enerji sağlar. Aralıklı oruç (intermittent fasting), enerji alımını belirli zamanlarla sınırlayarak metabolik bir “anahtar” oluşturur ve glikozdan yağ asidi ile keton metabolizmasına geçişi tetikler (Mattson vd. 2018; Patterson & Sears, 2017). Oruç süresince insülin azalır, glukagon artar ve glikojen depoları parçalanır; depolar tükendiğinde lipoliz artar ve karaciğerde keton cisimleri üretilir, bu da beyin ve kaslar için alternatif enerji sağlar (Brasse vd. 2025; Mattson vd. 2018). Oruç günlerinde ketonlar yükselirken glikoz düşük, yemek günlerinde keton düşük, glikoz ise artar. Metabolik açıdan oruç süreci üç ana

aşamada gerçekleşir: 6-24 saat süren ilk aşamada (emilim sonrası faz), vücut öncelikle glikojen depolarını kullanırken lipoliz ve ketogenez başlar; 1-10 gün arası süren ikinci aşamada (glukoneogenez fazı), MSS'ye glikoz sağlamak için protein yıkımı artarken diğer dokular yağ ve ketonlara yönelir; 10 günü aşan son aşamada ise (protein koruma fazı) protein katabolizması minimuma indirilerek temel enerji kaynağı olarak yağ asitleri ve ketonlar kullanılır, böylece tüm metabolik süreçler sabit bir platoda dengelenir. Bu adaptasyonlar enerji kullanımını esnek hâle getirir ve insülin duyarlılığını iyileştirerek kardiyometabolik sağlığa potansiyel fayda sağlar (Mattson vd. 2018; Vasim vd. 2022).

Oksidatif Stres ve Hücresel Onarım Mekanizmaları

Oksidatif stres, reaktif oksijen ve azot türlerinin (ROS/RNS) oluşumu ile organizmanın bunlara karşı antioksidatif savunma sistemleri aracılığıyla koyabildiği yanıt arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır (Pisoschi & Pop, 2015). ROS üretimi, inflamatuvar yanıt süreçlerine katkıda bulunur; bu süreçler adiposit boyutunda artışa yol açar, adipogenez ve lipogenez teşvik eder ve adiposit farklılaşmasını destekler (Pérez-Torres vd. 2021). Çalışmalar, yağ birikiminin, artan oksidatif strese yol açan obeziteye bağlı metabolik sendromun erken tetikleyicisi ve temel nedenlerinden biri olduğunu göstermiştir. Adipositlerin ROS'a uzun süreli maruz kalması, insülin aracılı PI3-kinaz ve Akt yolaklarının aktivasyonuna yol açarak adacık fonksiyonunun bozulmasına ve glikoz taşıyıcı 4'ün (GLUT4) translokasyonunun etkilenmesine neden olur (Furukawa vd. 2004; Rudich vd. 1998).

Aralıklı oruç, enerji alımını sınırlayarak metabolik stres yanıtını tetikler ve mitokondriyal fonksiyonları iyileştirerek ROS üretimini azaltabilir; bu süreç hücresel onarım mekanizmalarını, otofaji ve DNA onarım yollarını aktive eder (Longo & Mattson, 2014; Mattson vd. 2018). Düzenli kısa süreli enerji kısıtlaması,

inflatuvar belirteçlerin azalmasına ve antioksidan enzimlerin (ör. süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) aktivitesinin artmasına katkıda bulunur; böylece hücrel yaşlanma ve oksidatif hasar riski azalır (de Cabo & Mattson, 2019).

Glikoz Metabolizması ve İnsülin Duyarlılığı

Glikoz metabolizması, glikozun hücreler tarafından enerji üretimi için kullanılması, depolanması ve gerektiğinde yeniden sentezlenmesini kapsayan temel bir süreçtir. Bu sürecin düzenlenmesinde insülin hormonu merkezi rol oynarken, insülin direnci dokuların insüline yanıtının azalması sonucu glikozun hücre içine yeterince alınmaması ile karakterizedir (ElSayed vd. 2023).

Aralıklı oruç, glikoz metabolizmasını düzenleyici ve insülin duyarlılığını artırıcı etkileri ile öne çıkan bir beslenme modelidir. IF, özellikle açlık süresinin uzamasıyla insülin düzeylerini azaltarak metabolik bir yeniden programlama oluşturur; bu süreçte glikoz kullanımından yağ asidi oksidasyonuna geçiş teşvik edilir ve hücrel düzeyde glikoz alımı yeniden düzenlenir (Patterson & Sears, 2017). Bu mekanizmalar sayesinde IF, insülin direncini azaltarak glikozun daha etkin kullanılmasını sağlar ve metabolik dengeyi destekler (ElSayed vd. 2023). En yaygın diyabet türü olan Tip 2 Diyabet (T2DM), diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturmakta olup pankreas β -hücrelerinde insülin salgı kusuru ve hedef dokularda insülin duyarlılığının azalması ile karakterizedir (DeFronzo vd. 2015). T2DM'nin gelişimi ayrıca inflamatuvar sitokinlerde artış ve oksidatif stres ile yakından ilişkilidir. Bu bağlamda IF, metabolik süreçler üzerinde düzenleyici etkiler göstererek hastalığın yönetiminde potansiyel bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (DeFronzo vd. 2015; Patterson & Sears, 2017).

T2DM hastalarında aralıklı oruç tedavisinin uygulanmasında potansiyel belirsizliklerin göz önünde bulundurulması ve olası yan

etkilerin dikkatle izlenmesi gerekmektedir. Aralıklı orucun, hipoglisemik ilaç kullanan T2DM hastalarında hipoglisemi riskini artırabileceği bildirilmiştir. Nitekim Corley ve ark. (Corley vd. 2018) ilaç dozunda azaltım yapılmasına rağmen oruç sırasında hipoglisemik olay riskinin yaklaşık iki kat arttığını göstermiştir. Bununla birlikte, hipoglisemi riskinin oruç modelinden ziyade bireysel özelliklerle daha yakından ilişkili olduğu ve bu olayların genellikle düşük ve kabul edilebilir düzeylerde seyrettiği belirtilmektedir. Ayrıca alternatif gün orucu, T2DM hastalarında vücut ağırlığı ve glisemik kontrol üzerinde olumlu etkiler sağlayabilmektedir (Arnason vd. 2017).

Kardiyovasküler Sağlık Üzerine Etkileri

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), küresel ölçekte en önemli mortalite nedenleri arasında yer almakta olup, Birleşmiş Milletler tarafından önemli bir küresel sağlık yükü olarak tanımlanmaktadır (Roth vd. 2017). Kardiyovasküler hastalıklar büyük ölçüde aterosklerozun patofizyolojik sürecinden kaynaklanmaktadır. Ateroskleroz, arter duvarında lipid birikimi ile karakterize olan; immün hücre infiltrasyonunu tetikleyen ve devamında vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile fibröz kapak oluşumuna yol açan kronik inflamatuvar bir süreçtir (Bergheanu vd. 2017). Sedarer yaşam tarzı, sigara kullanımı, tuz, yağ asitleri ve şeker açısından zengin beslenme alışkanlıkları, aşırı kilo/obezite, yetersiz lipid kontrolü LDL ve toplam kolesterol düzeyleri), hipertansiyon ve diyabet gibi çok sayıda faktör, kardiyovasküler hastalık gelişme riskini artırmaktadır (Piepoli vd. 2016).

Aralıklı oruç, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin azaltılmasında potansiyel bir strateji olarak öne çıkmaktadır. IF uygulamaları, glukoz kullanımından yağ asidi ve keton cisimciklerine doğru metabolik geçişi teşvik ederek; toplam

kolesterol, trigliserid ve LDL düzeylerinde azalma ile ilişkili lipid profilinde iyileşmeler sağlayabilmektedir (Allaf vd. 2021; Billingsley vd. 2023; Dong vd. 2020; Malinowski vd. 2019). İnflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri incelendiğinde, IF protokollerinin C-reaktif protein (CRP), TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar mediyatörlerde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Dwaib vd. 2021; Faris vd. 2020)

Bu etkilerin aterosklerotik süreçlerin yavaşlatılmasına ve kardiyovasküler riskin düşürülmesine katkı sağladığı belirtilmektedir (Allaf vd. 2021; Malinowski vd. 2019).

IF'in kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkileri, uygulanan protokole bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Örneğin, 16:8 yöntemi, günlük 16 saatlik açlık ve 8 saatlik beslenme penceresi ile vücut ağırlığı ve abdominal yağ kütlesinde azalma sağlayarak obeziteye bağlı kardiyovasküler riskleri azaltabilir. Bu protokol ayrıca LDL ve trigliserid düzeylerinde azalma ve HDL'de artış ile ilişkilidir(Anton vd. 2018; Tinsley & Horne, 2018). 5:2 diyeti, haftanın 2 günü düşük kalorili beslenme ile uygulanmakta olup, glukoz metabolizmasını iyileştirerek insülin direncini azaltmakta ve total kolesterol ile LDL'yi düşürürken HDL'i artırıp trigliseridleri azaltmaktadır(Allaf vd. 2021; Patterson & Sears, 2017)Daha uzun açlık periyotları içeren Alternatif Gün Orucu (ADF) ise metabolik esnekliği artırarak yağ asidi oksidasyonu ve keton üretimini destekler; bu sayede lipid profili iyileşir ve ateroskleroz riski azalır (Dong vd. 2020; Varady vd. 2021) Gözlemsel araştırmalar, iskemik kardiyomiyopati öyküsü bulunan Müslüman bireylerde, Ramazan ayında yılın diğer dönemlerine kıyasla akut dekompanse kalp yetmezliği görülme sıklığının azaldığını göstermektedir (Salim vd. 2013). Bu bulgular, aralıklı orucun kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkilerinin daha detaylı, uzun süreli ve randomize kontrollü çalışmalarda incelenmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Kanser ve Hücresel Yaşlanma Süreci

Kanser, hücre döngüsünün kontrolsüz hale gelmesi, anormal hücre proliferasyonu ve metastaz potansiyeli ile karakterize kompleks bir hastalık grubudur. Bu süreçte genetik ve epigenetik değişiklikler, hücresel sinyal yollarının bozulmasına ve tümör gelişimine zemin hazırlar ((Hanahan & Weinberg, 2011). Aralıklı oruç uygulamalarının, kanser gelişimi ve progresyonu üzerinde etkili olabilecek çeşitli moleküler mekanizmaları modüle ettiği bildirilmektedir. IF'nin temel etkilerinden biri, hücre büyümesi ve proliferasyonunda önemli rol oynayan insülin/IGF-1 sinyal yolu aktivitesini azaltmasıdır. Azalan insülin ve IGF-1 düzeyleri, tümör hücrelerinin büyümesini sınırlayarak antiproliferatif etki oluşturabilir (Fontana vd. 2010; Longo & Mattson, 2014). Ayrıca IF, hücresel hasarın giderilmesinde kritik rol oynayan otofaji sürecini artırarak kanserleşmeye zemin hazırlayan hasarlı bileşenlerin uzaklaştırılmasını destekler (Levine & Kroemer, 2008; Madeo vd. 2019). Bununla birlikte IF'nin oksidatif stres düzeylerini azaltarak DNA hasarını ve mutasyon riskini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu etki, reaktif oksijen türlerinin üretiminin azalması ve antioksidan savunma sistemlerinin güçlenmesi ile ilişkilidir (Anton vd. 2018; Longo & Mattson, 2014). Ayrıca IF'nin, kanser hücrelerini metabolik strese daha duyarlı hale getirirken sağlıklı hücreleri koruyabildiği ve bu sayede tedaviye yanıtı artırabileceği belirtilmektedir (de Groot vd. 2019; Nencioni vd. 2018). Hücresel yaşlanma açısından IF, yaşlanma ile ilişkili moleküler yolları düzenleyerek koruyucu etkiler gösterebilir. Özellikle enerji kısıtlaması, sirtuinler aktivitesini artırarak DNA onarımını destekler ve hücresel dayanıklılığı artırır (Bonkowski & Sinclair, 2016; Guarente, 2013). Sonuç olarak IF, kanser gelişimini baskılayıcı ve hücresel yaşlanmayı yavaşlatıcı etkiler gösterebilen umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir; ancak bu etkilerin klinik

düzyeyde netleşmesi için daha fazla uzun dönemli çalışmaya ihtiyaç vardır (de Cabo & Mattson, 2019; Longo & Panda, 2016).

Bağışıklık Sistemi ve İnflamasyon

Bağışıklık sistemi, organizmayı patojenlere ve hüresel hasara karşı koruyan kompleks bir savunma ağı olup, doğuştan gelen (innate) ve kazanılmış (adaptif) yanıtları içermektedir. Bu sistemin aktivasyonu sırasında ortaya çıkan inflamasyon, enfeksiyonlara karşı koruyucu olmakla birlikte kronik hale geldiğinde metabolik hastalıklar, kanser ve yaşlanma süreçleri ile ilişkilendirilmektedir (Franceschi vd. 2018; Medzhitov, 2008). Bu bağlamda, beslenme modellerinin inflamatuvar yanıt üzerindeki düzenleyici etkileri giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Aralıklı oruç, bağışıklık sistemi fonksiyonlarını ve inflamatuvar süreçleri modüle edebilen bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. IF uygulamalarının, proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle TNF- α , IL-6) düzeylerini azaltarak sistemik inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (Anton vd. 2018d; Mattson vd. 2017). Bu durum, kronik düşük düzey inflamasyonun (inflammaging) azaltılmasına katkı sağlayarak hem bağışıklık sisteminin daha dengeli çalışmasına hem de yaşa bağılı hastalık riskinin düşmesine yardımcı olmaktadır (Franceschi vd. 2018).

Bununla birlikte IF'nin, oksidatif stres ile inflamasyon arasındaki etkileşimi düzenlediği de bilinmektedir. Azalan oksidatif stres düzeyleri, inflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonunu sınırlandırarak hüresel hasarı azaltır (Anton vd. 2018; Mattson vd. 2017). Ayrıca IF'nin bağışıklık hücrelerinin metabolik yeniden programlanmasını destekleyerek immün yanıtın etkinliğini artırabileceği belirtilmektedir (de Cabo & Mattson, 2019). Aralıklı oruç aynı zamanda bağırsak mikrobiyotası üzerinde de etkili olarak bağışıklık sistemini dolaylı yoldan düzenlemektedir. Mikrobiyota kompozisyonundaki olumlu değişiklikler, bağırsak bariyer

fonksiyonunu güçlendirerek endotoksin geçişini azaltmakta ve sistemik inflamasyonun düşürülmesine katkı sağlamaktadır (Cignarella vd. 2018; Li vd. 2017).

IF, inflamatuvar süreçleri baskılayıcı ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarını düzenleyici etkileri sayesinde metabolik ve kronik hastalıkların önlenmesinde potansiyel bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu etkilerin bireysel farklılıklar ve uygulanan protokollere bağlı olarak değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (de Cabo & Mattson, 2019).

Kilo Yönetimi ve Vücut Kompozisyonu

Kilo yönetimi ve vücut kompozisyonu, enerji dengesi, hormonal düzenleme ve metabolik adaptasyonların etkileşimi ile belirlenen önemli sağlık göstergeleridir. Vücut kompozisyonu; yağ kütlesi, yağsız kütle ve toplam vücut suyu gibi bileşenlerden oluşmakta olup, özellikle artmış yağ kütlesi obezite ve ilişkili metabolik hastalıklar açısından risk oluşturmaktadır (Hall & Kahan, 2018; Heymsfield vd. 2016).

Aralıklı oruç, enerji alımının zamanla kısıtlanması yoluyla kilo kaybını destekleyen etkili bir strateji olarak öne çıkmaktadır. IF uygulamaları, toplam enerji alımında azalmaya yol açarak negatif enerji dengesi oluşturmakta ve bu durum yağ kütlesinde azalma ile sonuçlanmaktadır (Harris vd. 2018). Bununla birlikte IF'nin, metabolik esnekliği artırarak vücudun enerji kaynağı olarak glikozdan yağ asitlerine geçişini kolaylaştırdığı ve böylece lipolizi artırdığı bildirilmektedir (Anton vd. 2018; Mattson vd. 2017).

IF'nin vücut kompozisyonu üzerindeki etkileri yalnızca yağ kütlesi ile sınırlı değildir. Uygun planlandığında, yağsız vücut kütlelerinin korunmasına yardımcı olabileceği ve kas kaybını sınırlayabileceği gösterilmiştir (Tinsley & La Bounty, 2015; Varady vd. 2015). Bu durum, özellikle protein alımının yeterli olması ve

fiziksel aktivite ile desteklenmesi halinde daha belirgin hale gelmektedir. Ayrıca IF'nin insülin duyarlılığını artırması, yağ depolanmasını azaltarak vücut kompozisyonunun iyileştirilmesine katkı sağlamaktadır (de Cabo & Mattson, 2019).

IF, kilo kaybını destekleyen, yağ kütleini azaltan ve uygun koşullarda yağsız kütlei koruyabilen bir beslenme yaklaşımıdır. Ancak bireysel farklılıklar, uygulanan protokol, besin içeriği ve fiziksel aktivite düzeyi gibi faktörler, elde edilen sonuçlar üzerinde belirleyici olmaktadır (de Cabo & Mattson, 2019).

Aralıklı Oruçta Cinsiyet ve Bireysel Farklılıklar

Kadın ve Erkeklerde Metabolik Yanıt Farklılıkları

Kadın ve erkeklerde metabolik yanıt farklılıkları; hormonal yapı, vücut kompozisyonu ve enerji metabolizmasındaki cinsiyete özgü düzenleyici mekanizmalar ile ilişkilidir. Kadınlarda östrojenin, erkeklerde ise testosteronun baskın olması; yağ dağılımı, insülin duyarlılığı ve enerji kullanımını farklı şekillerde etkilemektedir (Mauvais-Jarvis, 2015; Tramunt vd. 2020). Aralıklı oruç uygulamalarına verilen metabolik yanıtlar da kadın ve erkekler arasında farklılık gösterebilmektedir. Erkeklerde IF'nin genellikle daha belirgin kilo kaybı ve yağ kütleinde azalma ile ilişkili olduğu, bunun ise daha yüksek bazal metabolik hız ve yağ oksidasyon kapasitesi ile bağlantılı olduğu bildirilmektedir (Harris vd. 2018; Varady vd. 2015). Buna karşılık kadınlarda enerji kısıtlamasına adaptasyonun daha koruyucu olduğu ve yağ depolarını muhafaza etmeye yönelik fizyolojik yanıtların daha belirgin olabileceği ifade edilmektedir (Trepanowski vd. 2017).

Hormonal yanıtlar da bu farklılıkların temel belirleyicilerindedir. IF'nin kadınlarda leptin, ghrelin ve tiroid hormonları üzerinde daha belirgin değişikliklere yol açabileceği ve bazı durumlarda adet döngüsü üzerinde etkili olabileceği

belirtilmektedir (Gabel vd. 2018; Heilbronn vd. 2005). Erkeklerde ise IF'nin insülin duyarlılığı üzerinde daha olumlu etkiler gösterdiği ve glukoz metabolizmasının daha hızlı iyileştiği rapor edilmiştir ((Halberg vd. 2005; Sutton vd. 2018).

Bunun yanı sıra, kadın ve erkeklerde yağ oksidasyonu ve substrat kullanımı farklılık göstermektedir. Kadınların egzersiz ve açlık durumlarında daha fazla yağ oksidasyonuna yönelme eğiliminde olduğu, erkeklerin ise karbonhidrat kullanımına daha yatkın olduğu belirtilmektedir (Mauvais-Jarvis, 2015; TARNOPOLSKY, 2008). Bu durum IF'ye adaptasyon sürecinde enerji kullanım stratejilerinin cinsiyete göre değişmesine neden olmaktadır. Aralıklı oruç uygulamalarının metabolik etkileri kadın ve erkeklerde farklılık gösterebilmekte olup, bu farklılıklar hormonal denge, enerji metabolizması ve fizyolojik adaptasyon mekanizmaları ile ilişkilidir. Bu nedenle IF protokollerinin planlanmasında cinsiyete özgü yaklaşımların dikkate alınması, daha etkili ve sürdürülebilir sonuçlar elde edilmesi açısından önem taşımaktadır (de Cabo & Mattson, 2019; Tramunt vd. 2020).

Yaş-vücut Kitle İndeksi ve Yaşam Tarzi Faktörleri

Yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve yaşam tarzı faktörleri, aralıklı orucun metabolik etkilerini belirleyen önemli değişkenlerdir. Yaşlanma ile bazal metabolizma hızında azalma, kas kütlesinde düşüş ve yağ kütlesinde artış gözlenmekte, bu durum enerji dengesini ve kilo kontrolünü zorlaştırmaktadır (Kuk vd. 2009; St-Onge & Gallagher, 2010). Yüksek VKİ ise insülin direnci ve kronik inflamasyon ile ilişkili olup metabolik hastalık riskini artırmaktadır (Hall & Kahan, 2018).

Aralıklı orucun etkileri bireyin başlangıç VKİ düzeyine göre değişmekte; fazla kilolu ve obez bireylerde kilo kaybı ve metabolik iyileşmelerin daha belirgin olduğu bildirilmektedir (Harris vd. 2018). Ayrıca fiziksel aktivite, uyku düzeni ve beslenme kalitesi gibi

yaşam tarzı faktörleri, IF'nin etkinliğini doğrudan etkilemekte ve sağlıklı alışkanlıklarla birlikte uygulandığında daha sürdürülebilir sonuçlar sağlamaktadır (de Cabo & Mattson, 2019).

Sonuç olarak yaş, VKİ ve yaşam tarzı faktörleri; aralıklı orucun metabolik etkilerini şekillendiren önemli değişkenlerdir. Bu nedenle IF uygulamaları bireyselleştirilmeli ve kişinin fizyolojik özelliklerine uygun şekilde planlanmalıdır (de Cabo & Mattson, 2019).

Aralıklı Oruç ve Potansiyel Riskleri

Uzun Süreli Aralıklı Oruç Uygulamalarında Karşılaşılan Sorunlar

Uzun süreli aralıklı oruç uygulamaları, metabolik sağlık üzerinde olumlu etkiler sağlasa da bazı zorluklar ve riskler barındırmaktadır. Uzun süreli enerji kısıtlaması, yorgunluk, baş dönmesi ve konsantrasyon güçlüğü gibi geçici semptomlara yol açabilir (Anton vd. 2018). Ayrıca besin alımının yetersiz ve dengesiz olması durumunda vitamin ve mineral eksiklikleri gelişebilir, bu da genel sağlık üzerinde olumsuz etki yaratabilir (de Cabo & Mattson, 2019). Hormonal denge, özellikle kadınlarda, uzun süreli IF ile etkilenebilir. Leptin, ghrelin ve tiroid hormonlarında değişiklikler görülebilir ve bu durum adet düzensizlikleri veya enerji metabolizmasında değişiklikler ile sonuçlanabilir (Heilbronn & Ravussin, 2005; Trepanowski vd. 2017). Aşırı enerji kısıtlaması ayrıca kas kütlesi kaybı ve bazal metabolizma hızında düşüşe yol açarak uzun vadede kilo yönetimini zorlaştırabilir (Tinsley & La Bounty, 2015).

Metabolik açıdan, uzun süreli açlık bazı bireylerde hipoglisemi riskini artırabilir; özellikle diyabet hastaları veya düzensiz beslenen bireylerde kan glukoz dalgalanmaları görülebilir (Mattson vd. 2017). Ayrıca bazı kişilerde aşırı yeme atakları ve yeme

davranışında bozulmalar ortaya çıkabilir, bu da IF'nin sürdürülebilirliğini azaltabilir (Harris vd. 2018).

Psikolojik etkiler de göz önünde bulundurulmalıdır; sürekli besin kısıtlaması stres, irritabilite ve sosyal yaşamda kısıtlanma hissine neden olabilir (Patterson & Sears, 2017). Bu nedenle uzun süreli IF uygulamaları bireyin sağlık durumu, beslenme yeterliliği ve yaşam tarzı göz önünde bulundurularak planlanmalı ve gerektiğinde uzman kontrolünde uygulanmalıdır (de Cabo & Mattson, 2019).

Aralıklı Oruç ve Besin Eksiklikleri

Aralıklı oruç uygulamaları genellikle metabolik sağlık ve kilo yönetimi açısından fayda sağlasa da uzun süreli veya yanlış planlanmış uygulamalarda besin eksiklikleri riski bulunmaktadır. Enerji alımının kısıtlanması, özellikle vitamin, mineral ve protein açısından yetersiz beslenmeye yol açabilir; bu durum kemik sağlığı, kas kütlesi ve bağışıklık fonksiyonları üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir (de Cabo & Mattson, 2019; Patterson & Sears, 2017).

Bazı IF protokollerinde öğün sayısının azaltılması, yeterli mikro besin alımını zorlaştırmakta ve özellikle demir, kalsiyum, D vitamini, B12 ve omega-3 yağ asidi eksikliklerine neden olabilmektedir (Anton vd. 2018; Harris vd. 2018). Ayrıca protein alımının yetersizliği, kas kütlesinde kayıp ve bazal metabolizma hızında azalma riskini artırmaktadır (Tinsley & La Bounty, 2015).

Besin eksikliklerini önlemek için IF sırasında öğünlerin dengeli ve besleyici olması büyük önem taşımaktadır. Yeterli protein, vitamin ve mineral alımının sağlanması, taze sebze-meyve, tam tahıl ve sağlıklı yağların dâhil edilmesi ile eksikliklerin önüne geçilebilir. Bu yaklaşım, IF'nin hem metabolik hem de sağlık açısından sürdürülebilirliğini artırmaktadır (de Cabo & Mattson, 2019).

Sonuç ve Öneriler

Aralıklı oruç, metabolik sağlık, kilo kontrolü ve inflamasyon üzerinde olumlu etkiler sağlayabilen bir beslenme yaklaşımıdır. Ancak bu etkiler bireyler arasında farklılık gösterebilmekte ve uygulamanın sonuçları; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve yaşam tarzı gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Uzun süreli veya dengesiz uygulamalarda besin eksiklikleri, hormonal değişiklikler ve bazı metabolik riskler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle aralıklı oruç, her birey için uygun bir yöntem olarak değerlendirilmemeli ve dikkatli planlanmalıdır. Uygulamanın güvenli ve sürdürülebilir olması için beslenme düzeninin dengeli olması, yeterli makro ve mikro besin öğelerinin sağlanması önemlidir. Ayrıca gerekli durumlarda uzman kontrolünde uygulanması önerilmektedir.

Sonuç olarak bakıldığında aralıklı oruç uygun koşullarda fayda sağlayabilen bir yöntem olmakla birlikte, bireysel farklılıklar dikkate alınarak planlanmalı ve kontrollü şekilde uygulanmalıdır.

Kaynakça

Allaf, M. Elghazaly, H. Mohamed, O. G. Fareen, M. F. K. Zaman, S. Salmasi, A.-M. Tsilidis, K. & Dehghan, A. (2021). Intermittent fasting for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013496.pub2>

Alnasser, A. & Almutairi, M. (2022). Considering intermittent fasting among Saudis: insights into practices. *BMC Public Health*, 22(1), 592. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12908-4>

Anton, S. D. Moehl, K. Donahoo, W. T. Marosi, K. Lee, S. A. Mainous, A. G. Leeuwenburgh, C. & Mattson, M. P. (2018). Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity*, 26(2), 254-268. <https://doi.org/10.1002/oby.22065>

Arnason, T. G. Bowen, M. W. & Mansell, K. D. (2017). Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. *World Journal of Diabetes*, 8(4), 154. <https://doi.org/10.4239/wjd.v8.i4.154>

Bergheanu, S. C. Bodde, M. C. & Jukema, J. W. (2017). Pathophysiology and treatment of atherosclerosis. *Netherlands Heart Journal*, 25(4), 231-242. <https://doi.org/10.1007/s12471-017-0959-2>

Billingsley, H. E. Toldo, S. & Abbate, A. (2023). Fast Today, Feast Tomorrow. *JACC: Basic to Translational Science*, 8(3), 255-257. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2023.01.002>

Bonkowski, M. S. & Sinclair, D. A. (2016). Slowing ageing by design: the rise of NAD⁺ and sirtuin-activating compounds. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 17(11), 679-690. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.93>

Brasse, P. Zerdka, J. Staszkievicz, K. Staszkievicz, K. K. Piszka, M. Kwapien, E. Bartkowski, J. Kubicka, M. & Czarnecki, F. (2025). Intermittent Fasting: Efficacy, Safety, and Its Impact on Body Weight, Glucose Metabolism, and Gut Microbiota. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.97773>

Carvajal, V. Marín, A. Gihardo, D. Maluenda, F. Carrasco, F. & Chamorro, R. (2023). El ayuno intermitente y sus efectos en la salud metabólica en humanos. *Revista médica de Chile*, 151(1), 81-100. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872023000100081>

Cignarella, F. Cantoni, C. Ghezzi, L. Salter, A. Dorsett, Y. Chen, L. Phillips, D. Weinstock, G. M. Fontana, L. Cross, A. H. Zhou, Y. & Piccio, L. (2018). Intermittent Fasting Confers Protection in CNS Autoimmunity by Altering the Gut Microbiota. *Cell Metabolism*, 27(6), 1222-1235.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.006>

Corley, B. T. Carroll, R. W. Hall, R. M. Weatherall, M. Parry-Strong, A. & Krebs, J. D. (2018). Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabetic Medicine*, 35(5), 588-594. <https://doi.org/10.1111/dme.13595>

Cui, Y. Cai, T. Zhou, Z. Mu, Y. Lu, Y. Gao, Z. Wu, J. & Zhang, Y. (2020). Health Effects of Alternate-Day Fasting in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Nutrition*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.586036>

De Cabo, R. & Mattson, M. P. (2019). Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *New England Journal of Medicine*, 381(26), 2541-2551. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1905136>

De Groot, S. Pijl, H. van der Hoeven, J. J. M. & Kroep, J. R. (2019). Effects of short-term fasting on cancer treatment. *Journal of*

Experimental & Clinical Cancer Research, 38(1), 209.
<https://doi.org/10.1186/s13046-019-1189-9>

DeFronzo, R. A. Ferrannini, E. Groop, L. Henry, R. R. Herman, W. H. Holst, J. J. Hu, F. B. Kahn, C. R. Raz, I. Shulman, G. I. Simonson, D. C. Testa, M. A. & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15019.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>

Dong, T. A., Sandesara, P. B., Dhindsa, D. S., Mehta, A., Arneson, L. C., Dollar, A. L., Taub, P. R., & Sperling, L. S. (2020). Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern? *The American Journal of Medicine*, 133(8), 901-907.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.030>

Dwaib, H. S. AlZaim, I. Eid, A. H. Obeid, O. & El-Yazbi, A. F. (2021). Modulatory Effect of Intermittent Fasting on Adipose Tissue Inflammation: Amelioration of Cardiovascular Dysfunction in Early Metabolic Impairment. *Frontiers in Pharmacology*, 12.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.626313>

Elias, A. Padinjakara, N. & Lautenschlager, N. T. (2023). Effects of intermittent fasting on cognitive health and Alzheimer's disease. *Nutrition Reviews*, 81(9), 1225-1233.
<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad021>

ElSayed, N. A. Aleppo, G. Aroda, V. R. Bannuru, R. R. Brown, F. M. Bruemmer, D. Collins, B. S. Cusi, K. Das, S. R. Gibbons, C. H. Giurini, J. M. Hilliard, M. E. Isaacs, D. Johnson, E. L. Kahan, S. Khunti, K. Kosiborod, M. Leon, J. Lyons, S. K. ... Gabbay, R. A. (2023). Introduction and Methodology: *Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care*, 46(Supplement_1), S1-S4.
<https://doi.org/10.2337/dc23-Sint>

Faris, 'Mo'ez Al-Islam' E. Jahrami, H. A. Alsibai, J. & Obaideen, A. A. (2020). Impact of Ramadan diurnal intermittent

fasting on the metabolic syndrome components in healthy, non-athletic Muslim people aged over 15 years: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, 123(1), 1-22. <https://doi.org/10.1017/S000711451900254X>

Fontana, L. Partridge, L. & Longo, V. D. (2010). Extending Healthy Life Span—From Yeast to Humans. *Science*, 328(5976), 321-326. <https://doi.org/10.1126/science.1172539>

Franceschi, C. Garagnani, P. Parini, P. Giuliani, C. & Santoro, A. (2018). Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(10), 576-590. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>

Furukawa, S. Fujita, T. Shimabukuro, M. Iwaki, M. Yamada, Y. Nakajima, Y. Nakayama, O. Makishima, M. Matsuda, M. & Shimomura, I. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 114(12), 1752-1761. <https://doi.org/10.1172/JCI21625>

Gabel, K. Hoddy, K. K. Haggerty, N. Song, J. Kroeger, C. M. Trepanowski, J. F. Panda, S. & Varady, K. A. (2018). Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutrition and Healthy Aging*, 4(4), 345-353. <https://doi.org/10.3233/NHA-170036>

Gao, Y. Tsintzas, K. Macdonald, I. A. Cordon, S. M. & Taylor, M. A. (2022). Effects of intermittent (5:2) or continuous energy restriction on basal and postprandial metabolism: a randomised study in normal-weight, young participants. *European Journal of Clinical Nutrition*, 76(1), 65-73. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00909-2>

Gu, L. Fu, R. Hong, J. Ni, H. Yu, K. & Lou, H. (2022). Effects of Intermittent Fasting in Human Compared to a Non-intervention Diet and Caloric Restriction: A Meta-Analysis of Randomized

Controlled Trials. *Frontiers in Nutrition*, 9.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.871682>

Guarente, L. (2013). Calorie restriction and sirtuins revisited. *Genes & Development*, 27(19), 2072-2085.
<https://doi.org/10.1101/gad.227439.113>

Halberg, N. Henriksen, M. Söderhamn, N. Stallknecht, B. Ploug, T. Schjerling, P. & Dela, F. (2005). Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *Journal of Applied Physiology*, 99(6), 2128-2136.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00683.2005>

Hall, K. D. & Kahan, S. (2018). Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity. *Medical Clinics of North America*, 102(1), 183-197.
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.012>

Hanahan, D. & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646-674.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

Harris, L. Hamilton, S. Azevedo, L. B. Olajide, J. De Brún, C. Waller, G. Whittaker, V. Sharp, T. Lean, M. Hankey, C. & Ells, L. (2018). Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*, 16(2), 507-547. <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-2016-003248>

Harvie, M. & Howell, A. (2017). Potential Benefits and Harms of Intermittent Energy Restriction and Intermittent Fasting Amongst Obese, Overweight and Normal Weight Subjects—A Narrative Review of Human and Animal Evidence. *Behavioral Sciences*, 7(1), 4. <https://doi.org/10.3390/bs7010004>

Heilbronn, L. K. & Ravussin, E. (2005). Calorie Restriction Extends Life Span— But Which Calories? *PLoS Medicine*, 2(8), e231. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020231>

Heilbronn, L. K. Smith, S. R. Martin, C. K. Anton, S. D. & Ravussin, E. (2005). Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism^{1,2}. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 69-73. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.69>

Heymsfield, S. B. Peterson, C. M. Thomas, D. M. Heo, M. & Schuna, J. M. (2016). Why are there race/ethnic differences in adult body mass index–adiposity relationships? A quantitative critical review. *Obesity Reviews*, 17(3), 262-275. <https://doi.org/10.1111/obr.12358>

Klempel, M. C. Kroeger, C. M. Bhutani, S. Trepanowski, J. F. & Varady, K. A. (2012). Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women. *Nutrition Journal*, 11(1), 98. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-98>

Kuk, J. L. Saunders, T. J. Davidson, L. E. & Ross, R. (2009). Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Research Reviews*, 8(4), 339-348. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2009.06.001>

Levine, B. & Kroemer, G. (2008). Autophagy in the Pathogenesis of Disease. *Cell*, 132(1), 27-42. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.12.018>

Li, G. Xie, C. Lu, S. Nichols, R. G. Tian, Y. Li, L. Patel, D. Ma, Y. Brocker, C. N. Yan, T. Krausz, K. W. Xiang, R. Gavrilo, O. Patterson, A. D. & Gonzalez, F. J. (2017). Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by

Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metabolism*, 26(4), 672-685.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.019>

Liu, S., Zeng, M., Wan, W., Huang, M., Li, X., Xie, Z., Wang, S., & Cai, Y. (2023). The Health-Promoting Effects and the Mechanism of Intermittent Fasting. *Journal of Diabetes Research*, 2023, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2023/4038546>

Longo, V. D. & Mattson, M. P. (2014). Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Cell Metabolism*, 19(2), 181-192. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.12.008>

Longo, V. D. & Panda, S. (2016). Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metabolism*, 23(6), 1048-1059. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.001>

Madeo, F. Carmona-Gutierrez, D. Hofer, S. J. & Kroemer, G. (2019). Caloric Restriction Mimetics against Age-Associated Disease: Targets, Mechanisms, and Therapeutic Potential. *Cell Metabolism*, 29(3), 592-610. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.01.018>

Malinowski, B., Zalewska, K., Węsierska, A., Sokołowska, M. M., Socha, M., Liczner, G., Pawlak-Osińska, K., & Wiciński, M. (2019). Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders—An Overview. *Nutrients*, 11(3), 673. <https://doi.org/10.3390/nu11030673>

Mattson, M. P. Longo, V. D. & Harvie, M. (2017). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Research Reviews*, 39, 46-58. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>

Mattson, M. P., Moehl, K., Ghena, N., Schmaedick, M., & Cheng, A. (2018). Intermittent metabolic switching, neuroplasticity

and brain health. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(2), 81-94.
<https://doi.org/10.1038/nrn.2017.156>

Mauvais-Jarvis, F. (2015). Sex differences in metabolic homeostasis, diabetes, and obesity. *Biology of Sex Differences*, 6(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s13293-015-0033-y>

Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428-435.
<https://doi.org/10.1038/nature07201>

Moon, S. Kang, J. Kim, S. H. Chung, H. S. Kim, Y. J. Yu, J. M. Cho, S. T. Oh, C.-M. & Kim, T. (2020). Beneficial Effects of Time-Restricted Eating on Metabolic Diseases: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 12(5), 1267.
<https://doi.org/10.3390/nu12051267>

Nencioni, A. Caffa, I., Cortellino, S., & Longo, V. D. (2018). Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nature Reviews Cancer*, 18(11), 707-719.
<https://doi.org/10.1038/s41568-018-0061-0>

Nye, K., Cherrin, C., & Meires, J. (2024). Intermittent Fasting: Exploring Approaches, Benefits, and Implications for Health and Weight Management. *The Journal for Nurse Practitioners*, 20(3), 104893.
<https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2023.104893>

Panda, S. (2016). Circadian physiology of metabolism. *Science*, 354(6315), 1008-1015.
<https://doi.org/10.1126/science.aah4967>

Patterson, R. E., & Sears, D. D. (2017). Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annual Review of Nutrition*, 37(1), 371-393.
<https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064634>

Pérez-Torres, I., Castrejón-Téllez, V., Soto, M. E., Rubio-Ruiz, M. E., Manzano-Pech, L., & Guarner-Lans, V. (2021). Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1786. <https://doi.org/10.3390/ijms22041786>

Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M.-T., Corrà, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D. R., Løchen, M.-L., Löllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., ... Verschuren, W. M. M. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 37(29), 2315-2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>

Pisoschi, A. M., & Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 55-74. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>

Reddy, B. L., Reddy, V. S., & Saier Jr., M. H. (2024). Health Benefits of Intermittent Fasting. *Microbial Physiology*, 34(1), 142-152. <https://doi.org/10.1159/000540068>

Regmi, P., & Heilbronn, L. K. (2020). Time-Restricted Eating: Benefits, Mechanisms, and Challenges in Translation. *iScience*, 23(6), 101161. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101161>

Roth, G. A., Johnson, C., Abajobir, A., Abd-Allah, F., Abera, S. F., Abyu, G., Ahmed, M., Aksut, B., Alam, T., Alam, K., Alla, F., Alvis-Guzman, N., Amrock, S., Ansari, H., Ärnlöv, J., Asayesh, H., Atey, T. M., Avila-Burgos, L., Awasthi, A., ... Murray, C. (2017). Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(1), 1-25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.052>

Rudich, A., Tirosh, A., Potashnik, R., Hemi, R., Kanety, H., & Bashan, N. (1998). Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*, *47*(10), 1562-1569. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.10.1562>

Salim, I., Al Suwaidi, J., Ghadban, W., Alkilani, H., & Salam, A. M. (2013). Impact of religious Ramadan fasting on cardiovascular disease: a systematic review of the literature. *Current Medical Research and Opinion*, *29*(4), 343-354. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.774270>

Shalabi, H., Hassan, A. S., AL-Zahrani, F. A., Alarbeidi, A. H., Mesawa, M., Rizk, H., & Aljubayri, A. A. (2023). Intermittent Fasting: Benefits, Side Effects, Quality of Life, and Knowledge of the Saudi Population. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.34722>

Stekovic, S., Hofer, S. J., Tripolt, N., Aon, M. A., Royer, P., Pein, L., Stadler, J. T., Pendl, T., Prietl, B., Url, J., Schroeder, S., Tadic, J., Eisenberg, T., Magnes, C., Stumpe, M., Zuegner, E., Bordag, N., Riedl, R., Schmidt, A., ... Madeo, F. (2019). Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans. *Cell Metabolism*, *30*(3), 462-476.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.07.016>

St-Onge, M.-P., & Gallagher, D. (2010). Body composition changes with aging: The cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation? *Nutrition*, *26*(2), 152-155. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.07.004>

Sutton, E. F., Beyl, R., Early, K. S., Cefalu, W. T., Ravussin, E., & Peterson, C. M. (2018). Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metabolism*, *27*(6), 1212-1221.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.010>

TARNOPOLSKY, M. A. (2008). Sex Differences in Exercise Metabolism and the Role of 17-Beta Estradiol. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 40(4), 648-654. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31816212ff>

Tinsley, G. M., & Horne, B. D. (2018). Intermittent Fasting and Cardiovascular Disease: Current Evidence and Unresolved Questions. *Future Cardiology*, 14(1), 47-54. <https://doi.org/10.2217/fca-2017-0038>

Tinsley, G. M., & La Bounty, P. M. (2015). Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutrition Reviews*, 73(10), 661-674. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv041>

Trabelsi, K., Ammar, A., Boujelbane, M. A., Puce, L., Garbarino, S., Scoditti, E., Boukhris, O., Khanfir, S., Clark, C. C. T., Glenn, J. M., Alhaj, O. A., Jahrami, H., Chtourou, H., & Bragazzi, N. L. (2022). Religious fasting and its impacts on individual, public, and planetary health: Fasting as a “religious health asset” for a healthier, more equitable, and sustainable society. *Frontiers in Nutrition*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1036496>

Tramunt, B., Smati, S., Grandgeorge, N., Lenfant, F., Arnal, J.-F., Montagner, A., & Gourdy, P. (2020). Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia*, 63(3), 453-461. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05040-3>

Trepanowski, J. F., Kroeger, C. M., Barnosky, A., Klempel, M. C., Bhutani, S., Hoddy, K. K., Gabel, K., Freels, S., Rigdon, J., Rood, J., Ravussin, E., & Varady, K. A. (2017). Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults. *JAMA Internal Medicine*, 177(7), 930. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0936>

Varady, K. A., Cienfuegos, S., Ezpeleta, M., & Gabel, K. (2021). Cardiometabolic Benefits of Intermittent Fasting. *Annual Review of Nutrition*, 41(1), 333-361. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-052020-041327>

Varady, K. A., Dam, V. T., Klempel, M. C., Horne, M., Cruz, R., Kroeger, C. M., & Santosa, S. (2015). Effects of weight loss via high fat vs. low fat alternate day fasting diets on free fatty acid profiles. *Scientific Reports*, 5(1), 7561. <https://doi.org/10.1038/srep07561>

Vasim, I., Majeed, C. N., & DeBoer, M. D. (2022). Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients*, 14(3), 631. <https://doi.org/10.3390/nu14030631>

BESLENMEYE FONKSİYONEL YAKLAŞIM: JAPON ÇAYLARI

SUDENUR ŞİMŞEK¹

GİRİŞ

Latince adı *Camellia sinensis* olan çay, Asya'ya özgü subtropikal bir bitkidir, ancak günümüzde dünya çapında yetiştirilmektedir. (Zohora & Arefin, 2022) Çay dünyada sudan sonra en çok tüketilen içecektir. Eşsiz tadı aroması ve kültürel değeri nedeniyle birçok topluma derinlemesine entegre olmuştur.(Kochman vd. 2020; Sokary vd. 2023) Çay bitkisi, Asya'nın büyük bir bölümünde doğal olarak yetişir ve küçük aile bahçelerinden binlerce dönümlük arazileri kaplayan dev arazilere kadar çeşitli ortamlarda yetiştirilir.(Zohora & Arefin, 2022) Popülaritesi sadece ferahlatıcı tadından değil, aynı zamanda yüzyıllardır bilinen sayısız sağlık geliştirici özelliğinden de kaynaklanmaktadır.(Korn vd., 2024)Çay genel olarak üç gruba ayrılır: yeşil çay (fermente edilmemiş), Oolong çayı (kısmen fermente edilmiş) ve siyah çay (tam fermente edilmiş).(Zohora & Arefin, 2022)Yeşil çay ağırlıklı olarak Japonya'da, oolong çayı Çin

¹ Lisans Öğrencisi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID: 0009-0009-7364-859X

ve Güneydoğu Asya'da ve siyah çay ise tüm dünyada, özellikle Avrupa ve Asya'da içilir. Bu nedenle çay günlük yaşamın vazgeçilmez bir parçasıdır.(Hasegawa vd., 2016)

Yeşil çay, dünyanın en eski içeceklerinden biridir.(Shrivastava vd. 2018) Fermente edilmemiş bir çay türü olan yeşil çay, antioksidan kapasitesi, antibakteriyel özellikleri ve potansiyel kanser karşıtı etkilerinin yanı sıra kardiyovasküler sağlığı, bilişsel işlevi ve kilo yönetimini iyileştirmesi nedeniyle özellikle beğenilmektedir.(Korn vd., 2024) Yeşil çay, her biri yetiştirildiği bölgenin kültürü, iklimi ve işleme teknikleriyle şekillenen birçok çeşide sahiptir.(Rovaldi vd., 2025) Japonya'da yüzyıllardır kültürel ve ruhsal bir simge olarak tüketilen yeşil çay, yalnızca geleneksel "chanoyu" törenlerinin değil, aynı zamanda sağlıklı yaşam anlayışının da merkezinde yer alır. (Kochman vd. 2020; Unno vd., 2025) Japonya'da yeşil çay, tavada pişirilmek yerine buharda pişirilir ve bu da ona karakteristik çimenli, bitkisel ve umami açısından zengin bir tat verir. En yaygın tür, Shizuoka, Uji (Kyoto) ve Kagoshima gibi bölgelerde yetiştirilen Sencha'dır. (Rovaldi vd. 2025) Uygun işlemiden sonra, Sencha çayından Bancha, Matcha ve Gyokuro türleri elde edilir. (Musial vd. 2020) Diğer önemli Japon yeşil çayları arasında dallardan ve saplardan oluşan Kukicha, kavrulmuş kahverengi pirinçle yeşil çayın harmanlanmasıyla elde edilen, findıksı ve kızarmış bir profil oluşturan Genmaicha, çay yapraklarının kavrulmasıyla sıcak, karamel benzeri bir aroma ve lezzet yaratılmasını içeren benzersiz bir stil olan Hojicha bulunur.(Rovaldi vd., 2025)

Japon Çaylarının Türleri

Sencha

Sencha, Japonya'da en yaygın tüketilen yeşil çay türüdür.(Radeva-Ilieva vd. 2025) Özellikle kadınlar arasında çay saati içeceği olarak popülerdir.(Shrivastava vd., 2018) Sencha,

hasattan hemen sonra yaprakların kısa süreyle buharlanmasıyla (fiksasyon) oksidasyonun durdurulduğu ve taze yeşil renk ile bitkisel-ekşi tat profili korunduğu geleneksel Japon yeşil çay türüdür. (Musial vd. 2020) Sencha, doğrudan güneş ışığında yetişen, kateşinler ve C vitamini açısından zengin olan yeşil çaydır. (Shrivastava vd. 2018; Unno vd., 2025) Sencha, birinci ve ikinci hasat döneminde (birinci veya ikinci yeşil çay hasadı) toplanan yapraklardan yapılır. (Radeva-Ilieva vd. 2025) Sencha genellikle günlük tüketim için uygun, hem orta yoğunlukta tat hem de biyoaktif içerik dengesi sunan bir çay olarak kabul edilir. (Musiał vd., 2020)

Gyokuro

Gyokuro, hasattan önce çay bitkilerinin uzun süre gölgelendirilmesiyle (genellikle birkaç hafta) yetiştirilen ve bu uygulama nedeniyle aminoasit (özellikle L-theanine) ve klorofil içeriğinin arttığı “gölge çayıdır”. (Krahe vd. 2022) Gölgelendirme; fotosentez ürünlerinin yönelmesini değiştirerek umami tadını artıran serbest aminoasitlerin yükselmesine ve aynı zamanda bazı kateşinlerin azalmasına yol açar; bu nedenle Gyokuro demlemede daha düşük sıcaklıklar tercih edilir. (Phuah, 2023) Gyokuro genellikle düşük sıcaklıkta ($\approx 50-60$ °C) kısa süre demlenerek acılık azaltır ve umami/tatlılık öne çıkarılır; bu hazırlama yöntemi tat profilinin hassas korunmasını sağlar. (Kochman vd. 2020)

Matcha

Matcha, dünyada yaygın olarak tüketilen Tencha türünden toz haline getirilmiş bir Japon yeşil çayıdır. (Jakubczyk vd. 2020) Matcha, gölgede yetiştirilen tencha yapraklarının sap ve damarlarından ayrıldıktan sonra taş değirmenlerde öğütülmesiyle elde edilen toz halindeki Japon yeşil çayıdır ve tüm yaprağın tüketilmesiyle diğer demlerden farklı farmakokimyasal maruziyet sağlar. (Sokary vd., 2022) Matcha'nın toz formu ve gölgelendirme nedeniyle L-theanine, klorofil ve bazı aminoasitler bakımından

zengin olması; onun özellikle “odak/stres azaltma” ve güçlü antioksidan kapasite bağlamında çalışmalarda öne çıkmasına yol açmıştır. (Kochman vd. 2020) Laboratuvar karşılaştırmaları matcha tozunun çözeltideki fenolik ve kateşin maruziyetini (yani vücuda geçen miktarı) genellikle yaprak infüzyonlarından daha yüksek bulmuştur; bunun sebebi toz formun tüm yaprağı sunmasıdır. (Rusak vd. 2021) İnsan ve hayvan çalışmaları matcha'nın bileşimindeki theanine-kafein dengesinin stres azaltma ve bilişsel etkiyi belirlediği, etkilerin bileşim oranlarına (ör. CE/TA oranı) bağlı olduğu raporlanmıştır. (Unno vd. 2018)

Hōjicha (kavrulmuş yeşil çay)

Hōjicha, Japon yeşil çaylarından biri olmakla birlikte, klasik yeşil çaylardan farklı olarak “kavurma” işlemine tabi tutulur; bu işlem yapraklara kızarmış, toasty karakter kazandırır. (Zhu vd. 2021) Hōjicha, genellikle Bancha veya kukicha gibi daha olgun yaprak/sap karışımlarının yüksek ısıda kavrulmasıyla elde edilen, kavrulmuş-toasty aroma profiline sahip bir Japon yeşil çayıdır. (Kurosaka vd., 2024) Kavurma süreci uçucu aroma bileşenlerini değiştirir ve tipik yeşil çay tazeliğinden ziyade kavrulmuş, fındıksı ve ceviz-kahve benzeri tonlar oluşturur; ayrıca kavurma genel olarak kafein içeriğini düşürebilir, dolayısıyla gece tüketimine daha uygun olabilir. (Kurosaka vd., 2024) Bazı insan çalışmaları hojicha alımının kısa vadede yorgunluk hissini azaltmaya ve görev performansını desteklemeye yardımcı olduğu; bu etkinin hem aromatik uyarı hem de bileşim farklarından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. (Kurosaka vd., 2024)

Genmaicha (pirinçli yeşil çay)

Genmaicha, yeşil çay yapraklarının kavrulmuş pirinç (genmai) ile karıştırılması sonucu oluşan; dengeli, hafif-toasty ve düşük kafeinli bir tüketim profiline sahip geleneksel bir Japon karışımıdır. (Makiuchi vd. 2016) Genmaicha genellikle günlük içim

için tercih edilir; özellikle güçlü yeşil çay tatlarını tercih etmeyen tüketiciler için daha ılımlı bir alternatif sunar. (Musiał vd., 2020) Pirinç parçacıkları demde hem aroma dengeleyici hem de kafein baskılayıcı etki yapar; bu nedenle genmaicha, hassas mide yapısına sahip veya düşük uyarıcı içecek tercih eden tüketiciler için uygundur. (Musiał vd., 2020)

Diğer Önemli Türler ve Varyantlar

Kukicha (sap çayı): Kukicha, çayın gövdeleri, sapları ve ince dallarından oluşan bir karışımdır ve lezzet profili genellikle hafif, fındıksı-tatlıdır. (Shirai, 2022)

Bancha: Bancha daha olgun, yıllık hasatlardan elde edilen yaprakları içeren günlük tüketim amaçlı bir yeşil çaydır; içerik olarak kateşin ve diğer polifenollere sahip olsa da, sensorial olarak daha düşük yoğunlukta bulunur. (Musiał vd. 2020)

Tencha: Tencha, matcha üretimi için gölgede yetiştirilen, sap ve damarları ayrıldıktan sonra öğütülmek üzere bırakılan yaprak materyalidir ve tek başına infüzyon olarak tüketilmez. (Kochman vd. 2020)

Konacha: Konacha, gyokuro veya sencha işleme sırasında kalan ince yaprak toz ve parçacıklardan oluşur ve güçlü, hızlı dem veren bir profil sergiler; bu parçacıkların fenolik çözünürlüğü yüksek olduğundan kısa demlerde dahi yoğun tat/antioksidan aktivite gösterebilir. (Rusak vd. 2021)

Tamaryokucha (guricha): Tamaryokucha (guricha) gibi yerel varyantlar, bazen farklı kıvrım/fermantasyon/işleme adımları sonucu meyvemsi veya narenciye-vari uçucu profiller gösterebilir ve bu farklılıklar çoğunlukla üretim/kurutma koşullarından kaynaklanır. (Phuah, 2023)

Japon Yeşil Çaylarının Kimyasal Bileşimi ve Biyoaktif İçeriği

Japon yeşil çaylarının fizyolojik etkileri, içerdiği kompleks fitokimyasal bileşenlerin sinerjik etkileşimi ile açıklanmaktadır. (Chacko vd. 2010) Bu içecekler, özellikle polifenoller, flavonoidler, alkaloidler ve aminoasitlerden oluşan zengin bir biyoaktif profil sergilemektedir.(Khan & Mukhtar, 2013)

Yeşil çayın oksidasyona uğramadan işlenmesi, bu bileşiklerin yapısal stabilitesini koruyarak biyolojik etkinliğini artırmaktadır. (Younes vd. 2018)

Kateşinler

Kateşinler, yeşil çayın en baskın polifenolik bileşenleri olup toplam kuru ağırlığın önemli bir kısmını oluşturur.(Chacko vd. 2010) Bu bileşikler arasında en yüksek biyolojik aktiviteye sahip olan epigallokateşin gallat (EGCG), güçlü antioksidan kapasitesi ile öne çıkmaktadır.(Pervin vd., 2018) EGCG, reaktif oksijen türlerini doğrudan nötralize ederek hücrel oksidatif stresi azaltmaktadır.(Ahmed, 2010) Bu süreç, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarını sınırlayarak hücrel bütünlüğü korumaktadır. (Yang vd. 2009)

Kateşinlerin etkisi yalnızca antioksidan aktivite ile sınırlı değildir, aynı zamanda hücrel sinyal iletim yollarını da düzenlemektedir. NF- κ B, AP-1 ve MAPK gibi inflamasyonla ilişkili yolların baskılanması, kronik inflamasyonun azaltılmasında önemli rol oynamaktadır. (Musial vd. 2020)

Bu moleküler etkiler, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom gibi kronik hastalıkların önlenmesinde kritik öneme sahiptir. (Khan & Mukhtar, 2013) Bununla birlikte, kateşinlerin biyoyararlanımı sınırlı olup intestinal metabolizma ve hızlı eliminasyon gibi faktörlerden etkilenmektedir. (Pervin vd. 2018) Bu nedenle matcha gibi tüm yaprağın tüketildiği formlar,

biyoyararlanım açısından daha avantajlı kabul edilmektedir. (Rusak vd. 2021)

L-Theanin

L-theanin, Japon yeşil çaylarının karakteristik aminoasitlerinden biri olup özellikle gölgelendirme işlemi uygulanan çaylarda yüksek düzeyde bulunmaktadır. (Unno vd. 2018) Ayrıca L-theanin, alfa dalga aktivitesini artırarak zihinsel gevşeme ve odaklanma arasında dengeli bir durum sağlamaktadır. (Haskell vd. 2008) Bu özellik, Japon çaylarının “sakin uyanıklık” etkisini açıklayan temel mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmektedir. (Haskell vd. 2008)

Kafein

Kafein, çayda bulunan temel alkaloid bileşen olup merkezi sinir sistemi üzerinde uyarıcı etki göstermektedir. (Jakubczyk vd. 2020) Kafeinin adenosin reseptörlerini antagonize etmesi, uyanıklık düzeyinin artmasına katkı sağlamaktadır. (Korn vd. 2024)

Yeşil çayda kafein miktarı kahveye kıyasla daha düşük olmasına rağmen, L-theanin ile birlikte alındığında daha dengeli bir uyarıcı etki ortaya çıkmaktadır. (Unno vd. 2018) Bu kombinasyon, ani uyarılma yerine daha sürdürülebilir bir zihinsel performans sağlamaktadır. (Kochman vd., 2020)

Mikroblesinler ve Ek Fitokimyasallar

Japon çayları yalnızca polifenoller değil, aynı zamanda çeşitli vitamin ve mineraller açısından da zengindir. C vitamini, E vitamini ve B grubu vitaminleri bu içecekte önemli miktarda bulunmaktadır. (Cabrera vd. 2006) Ayrıca flor, manganez ve potasyum gibi mineraller metabolik süreçlerde rol oynamaktadır. (Khan & Mukhtar, 2013)

Polifenoller ayrıca gastrointestinal mukus yapısı ile etkileşime girerek bağırsak bariyer fonksiyonunu etkileyebilmektedir. Bu durum, bağırsak sağlığı ve mikrobiyota kompozisyonu üzerinde potansiyel etkiler oluşturabilir. (Kong vd. 2022)

Japon Çaylarının Üretim Özellikleri

Bölgelerin iklim ve toprak özellikleri çayın aroma ve besin içeriğini doğrudan etkilemektedir. (Kochman vd. 2020) Üretim süreci, çayın kimyasal yapısını doğrudan etkileyerek sağlık üzerindeki potansiyel etkilerini belirlemektedir. (Musial vd. 2020)

Buharlama (Steaming) Yöntemi

Japon çay üretiminde en önemli aşama, hasattan hemen sonra uygulanan buharlama işlemidir. (Musial vd. 2020) Buharlama yöntemi, Çin çaylarında yaygın olan kuru ısı işlemlerinden farklı olarak daha nemli bir ortamda gerçekleşmektedir. (Graham, 1992)

Buharlama süresi çayın kalitesini doğrudan etkiler. Kısa süreli buharlama (asamushi), daha berrak ve hafif tatlı bir içim sağlarken; daha uzun buharlama (fukamushi), yaprak yapısını parçalayarak daha yoğun renk ve gövdeye sahip bir dem elde edilmesine neden olur. (Sang, 2014) Bu fark, Japon çaylarında daha belirgin bitkisel ve umami karakteristiklerinin oluşmasına katkı sağlar. (Kochman vd. 2021) Ayrıca bu işlem kateşinlerin korunmasına katkı sağlayarak antioksidan kapasitenin yüksek kalmasına yardımcı olur. (Cabrera vd. 2006)

Japon Çay Kültürü ve Tören Geleneği

Japon çayı, yalnızca bir içecek değil aynı zamanda kültürel ve ruhsal bir ritüelin parçasıdır. (Kochman vd. 2020) Çay seremonisi, Japon toplumunda sosyal etkileşim, saygı ve disiplinin sembolü olarak görülür. Tören sırasında kullanılan ekipmanlar,

ortam düzeni ve hareketler belirli kurallara bağlıdır ve bu durum çayın sadece beslenme değil, aynı zamanda psikolojik rahatlama ve zihinsel odaklanma üzerindeki etkilerini de destekler. (Unno vd. 2018) “Chanoyu” olarak bilinen çay seremonisi, sadelik, uyum ve farkındalık ilkelerine dayanmaktadır. (Unno vd. 2025) Bu törende kullanılan matcha çayı, özel hazırlama teknikleriyle sunulur ve içim süreci bir meditasyon pratiği olarak kabul edilir. (Kochman vd. 2020)

Üretim Bölgeleri

Japonya’da çay üretimi belirli bölgelerde yoğunlaşmış durumdadır. (Graham, 1992) Bu bölgelerin iklim ve toprak özellikleri çayın kalitesini belirleyen önemli faktörlerdir. (Cabrera vd. 2006)

Shizuoka bölgesi Japonya’nın en büyük çay üretim alanlarından biridir. (Graham, 1992) Bu bölge özellikle sencha üretimi ile öne çıkmaktadır. (Kochman vd. 2021) Kyoto’da yer alan Uji bölgesi yüksek kaliteli çay üretimi ile bilinmektedir. (Graham, 1992) Bu bölgede uygulanan gölgelendirme teknikleri aminoasit içeriğini artırmaktadır. Artan aminoasit miktarı çayın umami tadını güçlendirmektedir. (Kochman vd. 2021) Kagoshima gibi bölgelerde modern üretim teknikleri yaygın olarak kullanılmaktadır. (Cabrera vd., 2006)

Bölgesel farklılıklar çayın kimyasal bileşimi ve aroma özellikleri üzerinde belirleyici olmaktadır. (Cabrera vd. 2006) Farklı bölgelerde yetiştirilen çaylar, “teruar” etkisi nedeniyle aroma, renk ve kimyasal içerik bakımından farklılık gösterir ve bu durum Japon çaylarının çeşitliliğini artırır. (Sang, 2014)

Yeşil Çayın Tüketim Formları

İnfüzyon yöntemi ile hazırlanan çaylarda bileşenlerin yalnızca bir kısmı ekstrakte edilirken, toz formda tüketimde tüm

bileşenler alınmaktadır. (Jakubczyk vd. 2020) Demleme süresi ve sıcaklığı da fenolik bileşiklerin ekstraksiyonunu doğrudan etkilemektedir. (Kochman vd. 2020)

Yaprak Form

Yeşil çayın en geleneksel tüketim şekli kurutulmuş yaprakların demlenmesidir. (Cabrera vd. 2006) Yaprak çay, özellikle sencha ve gyokuro gibi türlerde tercih edilir ve aroma kontrolü açısından en esnek tüketim yöntemlerinden biridir. (Musial vd., 2020) Yaprak formda tüketilen çaylar infüzyon yöntemi ile hazırlanır. (Musial vd. 2020) Bu yöntemde su sıcaklığı ve demleme süresi çayın bileşenlerini doğrudan etkiler. (Kochman vd. 2021) Bazı biyoaktif bileşenler demleme süresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. (Kochman vd. 2020) Düşük sıcaklıkta yapılan demleme aminoasitlerin korunmasına katkı sağlar. (Kochman vd. 2021) Yaprak form özellikle geleneksel tüketim alışkanlıklarında önemli bir yer tutmaktadır. (Graham, 1992) Ayrıca tekrar demleme (müльтиpleks infusion) imkânı sunarak aynı yapraktan birden fazla kez faydalanılabilir

Çay Poşeti

Çay poşetleri modern tüketim ihtiyaçlarına uygun olarak geliştirilmiştir. Bu formda çay daha küçük parçacıklar halinde sunulmaktadır. (Cabrera vd. 2006) Partikül boyutunun küçük olması nedeniyle ekstraksiyon verimi daha yüksek olabilir. (Jakubczyk vd. 2020) Ancak bu formda kullanılan yaprak parçacıkları genellikle daha düşük kalite sınıftan seçildiği için aroma ve biyoaktif bileşen yoğunluğu yaprak çaya kıyasla daha düşük olabilir. (Kochman vd. 2020)

Buna rağmen kullanım kolaylığı önemli bir avantajdır. Standart porsiyon sunması tüketim kontrolünü kolaylaştırmaktadır. (Cabrera vd. 2006)

Toz Form

Toz formun en önemli avantajı biyoaktif bileşen alımını artırmaktadır. (Jakubczyk vd. 2020) Dezavantajı ise kafein içeriğinin daha yüksek olması nedeniyle hassas bireylerde dikkatli tüketilmesi gerekliliğidir. (Unno vd., 2018) Toz formdaki yeşil çayların en bilinen örneği matcha'dır. Bu formda çay yapraklarının tamamı tüketilmektedir. (Jakubczyk vd. 2020)

Matcha su ile karıştırılarak doğrudan tüketilmektedir. Bu nedenle infüzyon yerine süspansiyon şeklinde tüketim gerçekleşir. (Kochman vd. 2021)

Japon Çaylarının Beslenme Üzerine Etkisi

Japon yeşil çaylarının beslenme üzerindeki etkileri, içerdiği biyoaktif bileşenlerin metabolik, hormonal ve hücresel düzeyde oluşturduğu çok yönlü etkileşimler ile açıklanmaktadır. (Chacko vd. 2010) Bu etkiler yalnızca tek bir mekanizmaya bağlı olmayıp antioksidan kapasite, enzim aktivitesi düzenlenmesi, hormonal yanıtlar ve mikrobiyota değişimleri gibi farklı süreçlerin birleşimiyle ortaya çıkmaktadır. (Khan & Mukhtar, 2013)

Bu nedenle Japon çayları günümüzde fonksiyonel gıda kategorisinde değerlendirilmekte ve beslenme biliminde önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır. (Pervin vd. 2018)

Antioksidan Etkiler ve Oksidatif Stres Üzerine Rolü

Oksidatif stres, serbest radikaller ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. (Yang vd. 2009) Yeşil çay kateşinleri, özellikle EGCG, bu dengenin yeniden sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. (Chacko vd., 2010) EGCG, serbest radikallerle doğrudan etkileşime girerek onları stabilize etmekte ve hücresel hasarı önlemektedir. (Musiał vd. 2020)

Bunun yanı sıra, kateşinler endojen antioksidan enzimlerin aktivitesini artırarak dolaylı koruma sağlamaktadır. (Khan & Mukhtar, 2013) Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimlerin aktivitesindeki artış, hücrel savunmayı güçlendirmektedir. (Pervin vd. 2018) Bu mekanizmalar sayesinde lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonu gibi süreçler baskılanmaktadır. (Yang vd. 2009) Ayrıca antioksidan etkilerin yaşlanma sürecinin yavaşlatılması ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. (Chacko vd. 2010) Bu durum özellikle kronik hastalıkların önlenmesi açısından önemli bir biyolojik avantaj sağlamaktadır. (Khan & Mukhtar, 2013)

Antiinflamatuvar Etkiler ve Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkiler

Kronik inflamasyon, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalığın temelinde yer almaktadır. (Chacko vd. 2010) Yeşil çay polifenolleri, inflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılayarak bu süreci modüle edebilmektedir. (Musiał vd. 2020) Özellikle TNF- α , IL-6 ve CRP gibi belirteçlerin düzeyinde azalma gözlemlenmiştir. (Khan & Mukhtar, 2013) Kateşinlerin NF- κ B sinyal yolunu inhibe etmesi, inflamasyonun moleküler düzeyde baskılanmasını sağlamaktadır. (Musiał vd. 2020) Bu durum bağışıklık sisteminin aşırı yanıt vermesini engelleyerek homeostazın korunmasına katkı sağlamaktadır. (Pervin vd. 2018)

Ayrıca yeşil çayın immün sistemi güçlendirdiği ve enfeksiyonlara karşı koruyucu etkiler oluşturabileceği bildirilmektedir. (Kong vd. 2022)

Kardiyovasküler Sağlık ve Lipid Metabolizması

Kardiyovasküler hastalıklar dünya genelinde en önemli mortalite nedenlerinden biridir. (Wolfram, 2007) Kateşinler LDL kolesterolün oksidasyonunu engelleyerek ateroskleroz gelişimini

yavaşlatmaktadır. (Wolfram, 2007) Ayrıca HDL kolesterol düzeylerini artırıcı etkiler de bildirilmiştir. (Khan & Mukhtar, 2013)

Yeřil ayın kan basıncını dūřürücü etkisi, damar genişlemesini sağlayan nitrik oksit üretimini artırması ile açıklanmaktadır. Bu durum endotelial fonksiyonların iyileştirilmesine katkı sağlamaktadır. (Khalesi vd. 2014)

Glukoz Metabolizması ve Diyabet Üzerine Etkiler

Tip 2 diyabet, insülin direnci ve glukoz metabolizmasındaki bozukluklarla karakterizedir. (Chacko vd. 2010) Yeşil ay kateşinleri, insülin duyarlılığını artırarak glukoz kullanımını optimize edebilmektedir. (Khan & Mukhtar, 2013) Bu etki, glukoz taşıyıcı proteinlerin (GLUT4) ekspresyonunun artırılması ile ilişkilidir. (Pervin vd. 2018) Ayrıca karaciğerde glukoneogenez süreçlerinin baskılanması da bu mekanizmaya katkı sağlamaktadır. (Chacko vd. 2010)

Epidemiyolojik alışmalar, düzenli yeşil çay tüketiminin diyabet riskini anlamlı şekilde azaltabileceğini göstermektedir. (Iso vd. 2006)

Vücut Ağırlığı, Enerji Dengesi ve Obezite

Obezite, enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkmaktadır. Yeşil ay, termogenez ve yağ oksidasyonunu artırarak enerji harcamasını desteklemektedir. (Hursel vd. 2009) Kateşinler, özellikle karın bölgesindeki yağ dokusu üzerinde etkili olabilmektedir. (Khan & Mukhtar, 2013) Ayrıca lipaz enzimi aktivitesini etkileyerek yağ emilimini azaltabileceği öne sürölmektedir. (Pervin vd. 2018) Bu etkilerin uzun süreli ve düzenli tüketim ile daha belirgin hale geldiği belirtilmektedir. (Hursel vd., 2009)

Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Etkiler

Son yıllarda yapılan çalışmalar, yeşil çay polifenollerinin bağırsak mikrobiyotası üzerinde önemli etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. (Cardona vd. 2013) Bu bileşiklerin, bağırsak ortamında yararlı bakterilerin çoğalmasını destekleyebileceği ve zararlı mikroorganizmaların büyümesini baskılayabileceği bildirilmektedir. Yeşil çay kateşinlerinin bağırsak bakterileri tarafından metabolize edilmesi sonucu ortaya çıkan biyotransformasyon ürünlerinin, sistemik sağlık üzerinde ek faydalar sağlayabileceği düşünülmektedir. (Sang, 2014)

Bu süreç, polifenollerin biyoyararlanımını artırarak metabolik etkilerini güçlendirebilir. (Cardona vd. 2013) Bununla birlikte, insan çalışmalarında yeşil çayın mikrobiyota kompozisyonu üzerindeki etkilerinin sınırlı veya bireysel farklılıklara bağlı olabileceği de belirtilmektedir. (Janssens vd. 2016) Bu durum, diyet, yaşam tarzı ve genetik faktörlerin mikrobiyota üzerindeki etkisinin karmaşıklığı ile açıklanmaktadır. (Cardona vd., 2013)

Bağırsak mikrobiyotasındaki bu değişimlerin, metabolik sağlık, bağışıklık sistemi ve inflamasyon süreçleri üzerinde dolaylı etkiler oluşturabileceği düşünülmektedir. (Khan & Mukhtar, 2013)

Nörolojik Etkiler, Bilişsel Fonksiyon ve Ruh Sağlığı

Yeşil çayın nörolojik etkileri, içerdiği L-theanin ve kafein kombinasyonu ile açıklanmaktadır. Bu bileşikler dikkat, hafıza ve öğrenme süreçlerini olumlu yönde etkileyebilmektedir. (Haskell vd. 2008) Bu etkiler, kortizol düzeylerinin düzenlenmesi ile ilişkilendirilmektedir. (Unno vd. 2018)

Kanser Önleyici Potansiyel ve Hücresel Mekanizmalar

Yeşil çay kateşinleri, kanser gelişiminde rol oynayan birçok biyolojik süreci etkileyebilmektedir. (Yang vd. 2009) EGCG, hücre proliferasyonunu baskılayarak tümör büyümesini yavaşlatmaktadır. (Ahmed, 2010) Ayrıca apoptoz mekanizmalarını aktive ederek

kanser hücrelerinin eliminasyonunu sağlamaktadır. (Musiał vd. 2020) Anjiyogenez ve metastaz süreçlerinin inhibisyonu da bu etkilere katkı sağlamaktadır. (Yang vd., 2009).

Doz ve Tüketim Önerileri

Yeşil çay genel olarak güvenli bir içecek olarak kabul edilmektedir. Ancak yüksek dozda kateşin alımı bazı bireylerde karaciğer toksisitesine yol açabilir. (Younes vd. 2018) Günlük 3–5 fincan tüketim genellikle güvenli ve faydalı olarak değerlendirilmektedir. (Chacko vd. 2010) Takviye formunda tüketim ise dikkatli değerlendirilmelidir. (Younes vd. 2018)

Sonuç ve Öneriler

Japon yeşil çayları, zengin biyoaktif bileşen içeriği sayesinde beslenme ve sağlık açısından önemli fonksiyonel özellikler sunmaktadır. Özellikle kateşinler, L-theanin ve kafein gibi bileşenler metabolik ve nörolojik sağlık üzerinde olumlu etkiler göstermektedir.

Düzenli ve dengeli tüketim, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve obezite gibi kronik hastalıkların önlenmesine katkı sağlayabilir. Ancak aşırı tüketimin kafein kaynaklı yan etkilere yol açabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle bireysel ihtiyaçlara uygun, dengeli tüketim önerilmektedir.

Kaynakça

Ahmed, S. (2010). Green tea polyphenol EGCG. *Arthritis Research & Therapy*, 12(2). <https://doi.org/10.1186/ar2982>

Cabrera, C. Artacho, R. & Giménez, R. (2006). Beneficial effects of green tea—A review. *Journal of the American College of Nutrition*, 25(2), 79–99. <https://doi.org/10.1080/07315724.2006.10719518>

Cardona, F., Andrés-Lacueva, C., Tulipani, S., Tinahones, F. J., & Queipo-Ortuño, M. I. (2013). Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(8), 1415–1422. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.05.001>

Chacko, S. M., vd. (2010). Beneficial effects of green tea. *Chinese Medicine*. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-13>

Chen, H., & Sang, S. (2014). Biotransformation of tea polyphenols by gut microbiota. *Journal of Functional Foods*, 7, 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.02.010>

EFSA. (2018). Green tea catechins safety. *EFSA Journal*. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5239>

Graham, H. N. (1992). Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. *Preventive Medicine*, 21(3), 334–350. [https://doi.org/10.1016/0091-7435\(92\)90041-F](https://doi.org/10.1016/0091-7435(92)90041-F)

Haskell, C. F., vd. (2008). L-theanine and caffeine. *Biological Psychology*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.09.008>

Hursel, R., vd. (2009). Green tea and weight loss. *International Journal of Obesity*. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.135>

Iso, H., vd. (2006). Green tea and diabetes. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-8-200604180-00005>

Jakubczyk, K., Kochman, J., Kwiatkowska, A., Kałduńska, J., Dec, K., Kawczuga, D., & Janda, K. (2020). Antioxidant properties and nutritional composition of matcha green tea. *Molecules*, 25(1), 85. <https://doi.org/10.3390/molecules25010085>

Janssens, P. L. H. R., Penders, J., Hursel, R., Budding, A. E., Savelkoul, P. H. M., & Westerterp-Plantenga, M. S. (2016). Long-term green tea supplementation does not change the human gut microbiota. *PLOS ONE*, 11(4), e0153134. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153134>

Khalesi, S., vd. (2014). Green tea and blood pressure. *European Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0720-1>

Khan, N., & Mukhtar, H. (2013). Tea and health. *Current Pharmaceutical Design*. <https://doi.org/10.2174/1381612811319340008>

Kochman, J., Jakubczyk, K., Antoniewicz, J., Mruk, H., & Janda, K. (2020). Health benefits and chemical composition of matcha green tea: A review. *Molecules*, 25(1), 85. <https://doi.org/10.3390/molecules25010085>

Kong, C., vd. (2022). EGCG antimicrobial effects. *Journal of Oral Microbiology*. <https://doi.org/10.1080/20002297.2022.2131117>

Musiał, C., vd. (2020). Green tea catechins. *IJMS*. <https://doi.org/10.3390/ijms21051744>

Pervin, M., vd. (2018). Catechins and neurodegeneration. *Molecules*. <https://doi.org/10.3390/molecules23061297>

Unno, K., Tanida, N., Sugimoto, A., Morita, A., Takeo, T., & Nakamura, Y. (2007). Anti-stress effect of theanine on humans. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 87(3), 362–368. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.05.004>

Wolfram, S. (2007). Green tea and cardiovascular health. *JACN*. <https://doi.org/10.1080/07315724.2007.10719626>

Yang, C. S., vd. (2009). Cancer prevention by tea. *Nature Reviews Cancer*. <https://doi.org/10.1038/nrc2641>

Jakubczyk, K., Kochman, J., Kwiatkowska, A., Kałdunska, J., Dec, K., Kawczuga, D., & Janda, K. (2020). Antioxidant properties and nutritional composition of matcha green tea. *Foods*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/foods9040483>

Kochman, J., Jakubczyk, K., Antoniewicz, J., Mruk, H., & Janda, K. (2020). Health Benefits and Chemical Composition of Matcha Green Tea: A Review. In *Molecules* (Basel, Switzerland) (Vol. 26, Number 1). NLM (Medline). <https://doi.org/10.3390/molecules26010085>

Korn, A., Jędrzejczyk, J., Łopacińska, O., Stańczyk, K., Czarnecka, K., Wójcik, E., Korczak, A., Szewczyk, O., Olek, E., & Burda, K. (2024). Exploring the Health Benefits of Matcha: A Comprehensive Review. *Journal of Education, Health and Sport*, 68, 51235. <https://doi.org/10.12775/jehs.2024.68.51235>

Musiał, C., Kuban-Jankowska, A., & Gorska-Ponikowska, M. (2020). Beneficial properties of green tea catechins. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5). <https://doi.org/10.3390/ijms21051744>

Radeva-Ilieva, M., Stoeva, S., Hvarchanova, N., & Georgiev, K. D. (2025). Green Tea: Current Knowledge and Issues. In *Foods* (Vol. 14, Number 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/foods14050745>

Rovaldi, E., Di Donato, V., Paolino, G., Bruno, M., Medei, A., Nisticò, S. P., Pellacani, G., Kiss, N., Azzella, G., Banvolgyi, A., & Cantisani, C. (2025). Epigallocatechin-Gallate (EGCG): An Essential Molecule for Human Health and Well-Being. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 26, Number 18). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms26189253>

Sokary, S., Al-Asmakh, M., Zakaria, Z., & Bawadi, H. (2023). The therapeutic potential of matcha tea: A critical review on human and animal studies. In *Current Research in Food Science* (Vol. 6). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2022.11.015>

Unno, K., Ikka, T., Yamashita, H., Kameoka, Y., & Nakamura, Y. (2025). Stress-Relieving Effects of Japanese Green Tea: Evaluation Using the Molar Ratio of Caffeine and Epigallocatechin Gallate to Theanine and Arginine as an Indicator. *Foods*, 14(1). <https://doi.org/10.3390/foods14010103>

Zohora, K. F. T., & Arefin, Md. R. (2022). Tea and Tea Product Diversification: A Review. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, 10(12), 2334–2353. <https://doi.org/10.24925/turjaf.v10i12.2334-2353.5280>

Rishi Raj Shrivastava, R. R. S., Pradeep Pateriya, P. P., & Mahendra Singh, M. S. (2018). Green tea - A short review. *International Journal of Indigenous Herbs and Drugs*, 12-21. Retrieved from <https://saapjournals.org/index.php/herbsanddrugs/article/view/70>

Hasegawa, T., Shimada, Y., Saito, H., Fujihara, T., Haraguchi, K., Takahashi, A., & Nakajima, K. (2016). Characteristic Aroma Features of Tencha and Sencha Green Tea Leaves Manufactured by Different Processes. *Natural product communications*, 11(8), 1171–1173.

Haskell, C. F., Kennedy, D. O., Milne, A. L., Wesnes, K. A., & Scholey, A. B. (2008). The effects of l-theanine, caffeine and their combination on cognition and mood. *Biological Psychology*, 77(2), 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.09.008>

Rusak, G., Ola, I. S. ˇ, Vujčić, V., & Vujčić´bok, V. (2021). *Matcha and Sencha green tea extracts with regard to their phenolics pattern and antioxidant and antidiabetic activity during in vitro digestion*. <https://doi.org/10.1007/s13197>

Sang, S. (2014). Bioavailability and metabolism of bioactive food components. *Journal of Functional Foods*, 7, 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.02.010>

Shrivastava, R. R., Pateriya, P., & Singh, M. (2018). Green tea-A short review. In *Int J Ind Herbs Drugs* (Vol. 3, Number 2).

Younes, M., Aggett, P., Aguilar, F., Crebelli, R., Dusemund, B., Filipič, M., Frutos, M. J., Galtier, P., Gott, D., Gundert-Remy, U., Lambré, C., Leblanc, J., Lillegaard, I. T., Moldeus, P., Mortensen, A., Oskarsson, A., Stankovic, I., Waalkens-Berendsen, I., Woutersen, R. A., ... Wright, M. (2018). Scientific opinion on the safety of green tea catechins. *EFSA Journal*, 16(4). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5239>

