



BAZI POPÜLER DİYETLERİN İMMÜNİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

Emre ADIGÜZEL^{1*}, Şeyma Nur KILIÇ¹, Almina YILMAZ¹, Gizem YURDAKUL¹, Ülkü Didar BİLEN¹, Ahsen TENİL¹, İrem YILMAZ¹

¹Karamanoğlu Mehmetbey University, Faculty of Health Science, Department of Nutrition and Dietetics, 70100, Karaman, Türkiye

Özet: İmmünite organizmanın hastalık etkenlerine karşı kendini savunmak için geliştirdiği mekanizmalar bütünüdür. İmmünite ve beslenme arasındaki etkileşim oldukça karmaşıktır. İmmün yanıtın her aşamasında birçok makro ve mikro besin ögesi ile biyoaktif bileşen kilit rol oynar. Yapılan çalışmalar neticesinde amino asitler, yağ asitleri, vitaminler ve mineraller gibi immün yanıtı etkileyen birçok besin ögesi saptanmıştır. Beslenme paternlerinin immünite üzerine etkisi doğal ve adaptif immün sistem, mukoz ve mikrobiyom düzeyinde olabilir. Yetersiz ve dengesiz beslenme sonucu vücuda enfeksiyon girişi kolaylaşır ve hastalık etkenlerine yanıt olarak gelişen immün mekanizmalar sekteye uğrar. Başta obezite olmak üzere çeşitli sağlık problemleri ve estetik kaygılar nedeniyle yaygınlığı artan popüler diyetler sağlık etkileri yönünden tartışılmaktadır. Özellikle, akdeniz diyeti ve aralıklı açlık gibi popüler diyetlerin immünite ile ilişkisi birçok araştırmaya konu olmuştur. Ancak, literatürde farklı popüler diyet türlerinin immün fonksiyon üzerine etkilerini derleyen makalelere rastlanmamıştır. Çalışmalar daha çok besin desteklerinin immünite ile ilişkisine odaklanmıştır. Bu çalışmada ketojenik diyet, vejetaryenizm/veganizm, glutensiz diyet, akdeniz diyeti, aralıklı açlık ve detoksifikasyon diyetleri gibi popüler diyet türlerinin immün fonksiyon üzerine etkileri güncel literatür ışığında gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Popüler diyetler, Akdeniz diyeti, Aralıklı açlık, İmmünglobülin, Bağışıklık sistemi

Effects of Some Popular Diets on Immunity

Abstract: Immunity is the set of mechanisms that the organism develops to defend itself against disease agents. The interaction between immunity and nutrition is highly complex. Many macro/micro nutrients and bioactive components play a key role at every stage of the immune response. As a result of the studies, many nutrients that affect the immune response, such as amino acids, fatty acids, vitamins, and minerals have been identified. The effect of dietary patterns on immunity may be at the level of innate and adaptive immune system, mucosa, and microbiome. As a result of inadequate and unbalanced nutrition, the entry of infectious agents into the body becomes easier and immune mechanisms that develop in response to disease agents are interrupted. Popular diets, which have become common due to various health problems, especially obesity, and aesthetic concerns are discussed in terms of their health effects. In particular, the association of popular diets such as mediterranean diet and intermittent fasting with immunity has been the subject of many studies. However, there is no article in the literature reviewing the effects of different popular diet types on immune function. Studies have mostly focused on the association between dietary supplements and immunity. In this study, the effects of popular diet types such as ketogenic diet, vegetarianism/veganism, gluten-free diet, mediterranean diet, intermittent fasting, and detoxification diets on immune function were reviewed in the light of current literature.

Keywords: Popular diets, Mediterranean diet, Intermittent fasting, Immunoglobulin, Immune system

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Karamanoğlu Mehmetbey University, Faculty of Health Science, Department of Nutrition and Dietetics, 70100, Karaman, Türkiye

E mail: adiguzlemre@gmail.com (E. ADIGÜZEL)

Emre ADIGÜZEL <https://orcid.org/0000-0002-9041-8990>
Şeyma Nur KILIÇ <https://orcid.org/0000-0002-9167-8612>
Almina YILMAZ <https://orcid.org/0000-0002-2135-6319>
Gizem YURDAKUL <https://orcid.org/0000-0001-9956-6976>
Ülkü Didar BİLEN <https://orcid.org/0000-0003-2379-1784>
Ahsen TENİL <https://orcid.org/0000-0002-2506-4137>
İrem YILMAZ <https://orcid.org/0000-0003-3134-3631>

Gönderi: 26 Ekim 2022

Kabul: 14 Kasım 2022

Yayınlanma: 01 Ocak 2023

Received: October 26, 2022

Accepted: November 14, 2022

Published: January 01, 2023

Cite as: Adigüzel E, Kılıç ŞN, Yılmaz A, Yurdakul G, Bilen ÜD, Tenil A, Yılmaz İ. 2023. Effects of some popular diets on immunity. BSJ Health Sci, 6(1): 201-212.

1. Giriş

Başta obezite olmak üzere çeşitli sağlık problemleri nedeniyle farklı diyetlerin uygulanması sadece gelişmiş ülkelerde değil, gelişmekte olan ülkelerde de büyük bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Son zamanlarda, toplumun geniş kesimleri obezite ile ilişkili sağlık problemlerinin yanı sıra estetik kaygılar nedeniyle hızlı ağırlık kaybı sağlamak için popüler diyetlere başvurmaktadır (Matarese ve Pories, 2014). Popüler diyetleri destekleyen yayınlarda kullanılan karmaşık

bilimsel dil bu diyetlerin uygulanmasını teşvik etmektedir. Ayrıca toplum tarafından empoze edilen beden algısının ve medyanın da popüler diyetlerin bu denli yaygın olmasının başat nedenlerinden olduğu bildirilmiştir (Ercan ve Arslan, 2013).

Estetik kaygıların ve daha iyi hissetme arzusunun popüler diyetlere olan itibarı ziyadesiyle artırması (Küçük ve Yıbar, 2021), bu diyetlerin uzun vadede sağlık üzerine etkilerini tartışmaya açmıştır. Bazı beslenme paternlerinin immünite ile ilişkisi de farklı çalışmalarda

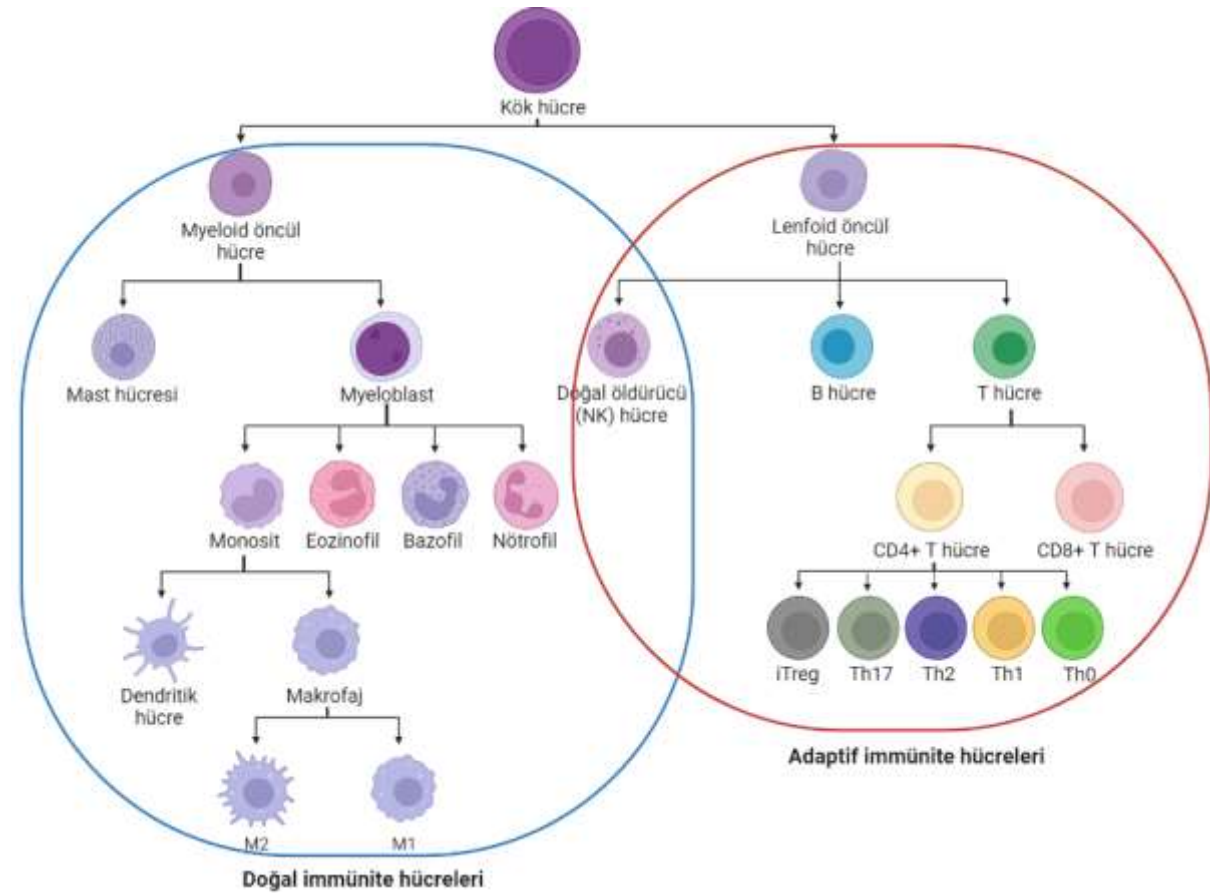


ele alınmıştır (De Palma ve ark., 2009; Faris ve ark., 2012; Greenhill, 2020; Barrea ve ark., 2021). Beslenme durumu doğal ve adaptif immüneyi etkileyen kilit bir faktördür (Bilal ve Altuner, 2019). Bu derlemede, güncel literatür ışığında, toplumun geniş kesimleri tarafından yaygın bir şekilde uygulanan bazı popüler diyetlerin (ketojenik, vejetaryen/vegan, glutensiz, akdeniz, aralıklı açlık ve detoksifikasyon diyetleri) immüneye üzerine olası etkileri ele alınmıştır.

2. İmmün Sisteme Genel Bakış

İmmün sistem fonksiyonel olarak doğuştan gelen ve daha sonradan edinilen olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. İlk savunma hattı, istilacı mikroorganizmalara ve patojenlere karşı doğuştan gelen immün yanittir. Doğuştan gelen immün yanıt (doğal

immüneye), deri ve mukoza gibi mekanik engellerin yanı sıra monositler (makrofaj ve dendritik hücreler), eozinofiller, bazofiller, nötrofiller ve mast hücreleri gibi konakçıya ait savunma mekanizmalarını da kapsar (Wolowczuk ve ark., 2008). Doğal immüneye travma, beslenme durumu, genetik faktörler ve stres gibi birçok etmenin etkisiyle güçlenir veya zayıflar. Edinilmiş immün yanıt olarak tanımlanan adaptif immüneye ise hücresel bileşenler (T ve B lenfositler) ile ilişkili mekanizmalar sayesinde istilacı ajanların spesifik olarak tanınmasını sağlayacak immünolojik hafızayı içerir. Bu immünolojik hafıza bir antijenle ilk kez tanışan insan vücudunun aynı antijene daha sonra maruz kaldığında spesifik ve daha hızlı yanıt verme kabiliyeti kazanmasını sağlar. Patojen ajanlara karşı iyi bir savunma sisteminin temeli iyi bir immün yanittir (Bilal ve Altuner, 2019). Doğal ve adaptif immüneyenin hücresel bileşenleri Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. Doğal ve adaptif immün sistemin hücresel bileşenleri (Torang ve ark., 2019).

Bir patojen olgunlaşmamış bir dendritik hücre tarafından yutulduğunda adaptif immün yanıt başlar. İmmün yanıt elemanları, T ve B lenfosit yüzeylerinde eksprese edilen antijene özgü reseptörlerde klonal lenfosit seleksiyonu ile üretilirler. T hücreleri, sitotoksik T ve yardımcı T (Thelper, Th) hücrelerine ayrılır. Diğer bir lenfosit grubu ise antikor veya immünglobülin (Ig) üretiminden sorumlu olan B hücreleridir. Beş farklı Ig grubu vardır: IgM, IgD, IgG, IgA ve IgE. Bunlardan IgA'nın besin antijenlerini nötralize etmede ve gıda alerjilerini önlemede kilit rol oynadığı bilinmektedir (Childs ve ark., 2019). Doğal ve adaptif

immün sistemlerin koordinasyonu için bazı iletişim mekanizmaları gereklidir. Bu iletişim hücre-hücre etkileşiminin yanı sıra tümör nekroz faktör (TNF), interlökin (IL) türleri ve interferon (IFN) gibi sitokinlerin sentezi ile gerçekleşir (Barrea ve ark., 2021). İnflamasyon, konağı enfeksiyonlardan koruyan immün yanıtın sonucudur ve travma gibi akut durumlarda geçici bir reaksiyon olarak yarar sağlar. Buna karşın, kronik, sistematik, düşük dereceli inflamasyon ile ilgili bazı endişeler söz konusudur (Calder ve ark., 2011). Kötü beslenme alışkanlıkları kronik inflamasyona neden olan

faktörlerin başında gelmektedir. Uzun süreli yetersiz beslenme ve mikro besin ögesi eksikliği sitokin yanıtını etkiler. Kronik inflamasyon ve yetersiz beslenme kombinasyonu immün yanıtı bozar. Yetersiz beslenmenin yanı sıra obezite de sistemik dolaşımda yüksek inflamatuvar belirteç düzeyleri ve kronik düşük dereceli inflamasyon ile karakterizedir. İmmün hücrelerin yağ asidi bileşimi immün yanıtın düzenlenmesinde etkindir. Dolayısıyla, obez bireylerde T-lenfosit yanıtının değişmesi ve TNF- α üretiminin artması yaygın görülen bir tablodur (Cunningham-Rundles ve ark., 2005).

3. İmmün Sistem ve Beslenme

İmmün fonksiyon ve beslenme arasındaki ilişki neonatal olgunlaşmanın kritik dönemlerinde ve adaptif antikor ve hücrel immün yanıtı etkileyen süten kesilme döneminde başlamaktadır. Pasif bağışıklık antijene özgü immünglobülinlerin doğumdan önce plasenta yoluyla ve doğumdan sonra maternal kolostrum ve süt yoluyla iletilmesi sonucu kazanılır. Anne sütündeki primer immünglobülin ticari bebek formülalarında bulunmayan IgA'dır (Niewiesk, 2014; Barrea ve ark., 2021).

Suboptimal beslenme immün aracılı kronik hastalık riskini artırmaktadır (Childs ve ark., 2019). Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası da immünolojik etkiye aracılık edebilir (Şekil 2). Beslenme durumunun bağırsak mukoza membranını, mikrobiyomu ve dolayısıyla doğal ve adaptif immüniteyi etkileyebileceği belirtilmiştir (Venter ve ark., 2020). Özellikle batılı toplumlarda immün aracılı hastalıkların insidansı yüksektir. Tam tahıllar, sebzeler, meyveler ve deniz ürünleri gibi omega-3 yağ asidi kaynaklarından zengin diyetlerin düşük inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Calder ve ark., 2011). Diyetin yağ asidi içeriği inflamatuvar süreçlerde etkin role sahiptir. Omega-3 yağ asitleri gibi çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) hücre membranının akışkanlığını düzenler. İmmün hücrelerin plazma membranlarında da yüksek oranda ÇDYA bulunduğundan lipit peroksidasyonuna daha duyarlıdır (Li ve ark., 2019). Yağ asitleri ayrıca sitokin ve kemokinlerin üretimi ve fagositoz kapasitesi gibi makrofaj fonksiyonları üzerinde de etkilidir (Gutierrez ve ark., 2019).

Bazı mikro besin ögelerinin yetersiz alımı ciddi bir immün yetmezlik tablosu ile sonuçlanabilir. İlk savunma hattı

vücudun iç ve dış yüzeylerinde görev yapar ve düzgün çalışması için iyi bir yapıya sahip olması gerekir. Bu ilk bariyerde mukozal hücrelerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü sürdürebilmesi için bazı vitamin (A, C, D, E, B₆, B₁₂ vitaminleri ile folat) ve minerallere (demir ve çinko) gereksinim vardır. Demir, epitel dokunun farklılaşması ve büyümesi için gereklidir. A vitamini ve çinko, deri ve mukozanın yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü için elzemdir. A vitamini yetersizliği bağırsaktaki T ve B hücre fonksiyonlarını sekteye uğratar. Çinko yetersizliğinde serum timülin aktivitesi azalır. Böylece T lenfosit olgunlaşması baskılanarak timik hormon düzeyleri düşer (Barrea ve ark., 2021). Epitel dokuda kollajen sentezini indükleyen C vitamini (Gombart ve ark., 2020), solunum patlaması ve inflamatuvar yanıt sırasında oluşan reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı etkili bir antioksidandır. Hücre proliferasyonunda görev alan D vitamini, monositlerin makrofajlara farklılaşmasını artırarak doğal immüniteyi güçlendirir. Enfeksiyöz hastalıklar ile diyabet ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalık risklerinin D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Folat yetersizliği enfeksiyonlara karşı direncin, dolaşımdaki lenfosit miktarının ve proliferasyonun azalmasına neden olur. Ayrıca, artmış CD4+/CD8+ oranı, azalmış doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesi ve zayıf Th1 yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (Maggini ve ark., 2018).

Protein enerji malnütrisyonu hücrel immüniteyi doğrudan etkiler. Primer malnütrisyon lenfoid organların atrofisine, T-lenfosit eksikliğine, patojenlere karşı duyarlılığın artmasına ve viral enfeksiyonların reaktivasyonuna yol açar. Protein enerji malnütrisyonunun neden olduğu timik atrofi, leptin düşüklüğü ve kortizol yüksekliği gibi bazı hormonal dengesizliklerle ilişkilidir. Timik atrofi aynı zamanda mikro besin ögesi yetersizlikleri (çinko, magnezyum, selenyum, bakır, demir ve A vitamini) ile de ilişkili bulunmuştur (Cunningham-Rundles ve ark., 2005). Makro ve mikro besin ögesi yetersizliklerinin her ikisi de immün yanıtta azalma ile doğrudan ilişkilidir. Bununla birlikte, dozaj ve kombinasyonlara dayalı spesifik besin ögesi müdahalelerinin, klinikte immün fonksiyon üzerine etkisi daha çok önemsenen ve odaklanılan bir konu haline gelmiştir (Maggini ve ark., 2018; Venter ve ark., 2020; Gombart ve ark., 2020).



Şekil 2. Beslenme yetersizliğini immün aracılı hastalıklar ile ilişkilendiren faktörler (Calder, 2021).

Beslenme ve immün sistem ilişkisi kapsamında obeziteye de değinmek gerekir. Artmış abdominal yağ kütlesi; artmış adezyon molekülü, protrombotik molekül ve inflamatuvar sitokin konsantrasyonları ile ilişkilidir (Synniewska, 2007). Obez bireylerde proinflamatuvar medyatörlerin sistemik konsantrasyonları sağlıklı bireylere göre daha yüksektir. Obezite, postprandiyal inflamatuvar yanıtın bir belirleyicisi olarak kabul edilir. Artan postprandiyal inflamatuvar yanıt ağırlık kaybından sonra iyileşebilir (Thomas ve Apovian, 2017). Olgun adipositlerin inflamatuvar medyatörleri eksprese ettiği in vitro olarak gösterilmiştir. Birçok medyatör konsantrasyonu bakımından obez ve sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında yaklaşık 10 kat farklılık olduğu gösterilmiştir (Calder ve ark., 2011). Artmış basit şeker ve doymuş yağ alımı ile karakterize olan batı tarzı diyetin obezite için ciddi bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu tür sağlıksız diyetler inflamasyon ve oksidatif stresi artıran primer risk faktörleridir. Oksidatif hasar immün hücrelerde membran bütünlüğünü bozabilir; membran akışkanlığını ve farklı immün hücreler arasında sinyal iletimini değiştirebilir (Thomas ve Apovian, 2017).

3.1. Ketojenik Diyet ve İmmün Sistem

Ketojenik diyet tipik olarak düşük karbonhidrat ve yüksek yağ içeren diyet olarak tanımlanır (Harvey ve ark., 2019). Daha kapsamlı olarak, karaciğerde keton cisimleri (aseton, asetoasetat ve β -hidroksibütirat) sentezini arttırıp aynı zamanda kullanımını sağlayan bir beslenme şeklidir (Longo ve ark., 2019). Klasik ketojenik diyetle birim miktar cinsinden yağın diğer makro besin öğelerine oranı 4:1'dir. Böylece diyetin enerji içeriğinin %90'ı yağlardan sağlanır. Çocuklarda ve infantlarda büyüme ve gelişme için yeterli protein alımının sağlanması amacıyla 3:1 (enerjinin %86'sı yağlardan sağlanır) ve 2:1 (enerjinin %83'ü yağlardan sağlanır) oranları tercih edilebilir (Özata-Uyar ve Şanlıer, 2018). Klasik ketojenik diyet 1920'lerde epilepsi nöbetlerinin kontrolü üzerinde uzun süreli etkilere sahip olduğu gösterilen açlığın etkilerini taklit etmek için planlanmıştır (Freeman ve ark., 1996). Epilepsi çoğu hastada antiepileptik ilaç tedavisi ile başarılı bir şekilde kontrol edilebilir. İyi seçilmiş ve iyi dozlanmış antiepileptik ilaç tedavilerine yeterince yanıt vermeyen epilepside ketojenik diyet endikedir. Temel enerji kaynağı olan yağ asitleri mitokondride okside olur ve büyük miktarlarda asetil-CoA üretimiyle sonuçlanır. Asetil-CoA birikimi, esas olarak karaciğerde keton cisimlerinin sentezinin ve dolaşımdaki miktarlarının artmasına neden olur. Beyinde alternatif enerji kaynağı olarak kullanılan keton cisimleri burada asetil-CoA'ya dönüştürülür. Akabinde beyin mitokondrilerinde trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne girerek adenosin trifosfat (ATP) üretimi ile sonuçlanır. Keton cisimlerinin antikönlüzan mekanizmaları hala tam olarak anlaşılammış olsa da hipotezler nörotransmitterlere, beyin enerji metabolizmasına, oksidatif strese ve iyon kanallarına odaklanmıştır (Calderon ve ark., 2017; Ulamek-Kozioł ve ark., 2019; Barzegar ve ark., 2021).

Ketojenik diyetin adipoz dokuda yerleşik immün kompartmanı değiştirdiğine ilişkin veriler mevcuttur. Goldberg ve ark. (2020) influenza virüsüne maruz kalan farelerde ketojenik diyetin T hücre immün fonksiyonu üzerine etkisini incelemiştir. İnfluenza virüsüne maruziyetten önce ketojenik diyet ile *ad libitum* beslenen farelerin yüksek kalorili non-ketojenik diyet ile beslenen farelere göre gamma/delta ($\gamma\delta$) T hücre düzeylerinin arttığı belirtilmiştir. Araştırmacılar ketojenik diyet ile artan $\gamma\delta$ T hücre proliferasyonunun β -hidroksibütiratın metabolizması ile doğrudan ilişkili olmadığını, daha ziyade yağ asidi oksidasyonunun $\gamma\delta$ T hücre düzeylerini artırdığını bildirmişlerdir. Aynı araştırma grubu tarafından başka bir çalışmada ketojenik diyet aracılı metabolik adaptasyonun bazı enfeksiyon hastalıklarını önleyebileceği veya hafifletebileceği belirtilmiştir (Goldberg ve ark., 2019).

Ketojenik diyetin $\gamma\delta$ T hücre proliferasyonu aracılığı ile immünitelyi etkileyebileceği hipotezi söz konusu olsa da, sağlıklı bireylerde uzun süre ketojenik diyetle beslenmenin sürdürülebilirliği ve sağlık üzerine etkileri tartışmalıdır.

3.2. Vejetaryenizm/Veganizm ve İmmün Sistem

Popülerliğini uzun zamandır koruyan vejetaryen diyet günden güne daha geniş kitleler tarafından benimsenen bir beslenme modeli olmuştur. Canlı, sağlıklı, mutlu anlamlarına gelen *vegetus* sözcüğünden türeyen vejetaryen kelimesi çoğunlukla bitki bazlı besin tüketimini esas alan bir beslenme şeklidir (Akpınar ve ark., 2019). Hayvanları ve ekolojiyi koruma içgüdüğü, etik ve inanç gibi faktörler vejetaryenizmin temel ilkelerini oluşturmaktadır (Tunçay, 2018). Vejetaryen beslenen bireyler bitkisel besinlerin tamamını ve hayvansal besinlerden yumurta, bal ve süt ürünlerinin bir kısmını veya tamamını tüketmektedirler (Demir ve Seran, 2017). Vejetaryen diyet tüketilen besin türlerine göre gruplara ayrılmaktadır (Özcan ve Baysal, 2016). Lakto-ovo vejetaryen diyet, Budizm ve Jainizm inancında yer alan hayvanları öldürmenin etik olmaması ve yaşamın kutsal olması temeline dayanır (Baysal, 1995). Hiçbir öldürülmüş hayvandan elde edilen et ürünlerinin tüketilmediği fakat hayvanın canlı iken ürettiği besinlerin tüketildiği vejetaryen diyet türüdür (Baysal, 1995; Tunçay, 2018). Lakto vejetaryen diyetle et ve et ürünleri ile yumurta tüketilmez. Ancak bal, süt ve süt ürünleri tüketiminde sınırlama yoktur (Özcan ve Baysal, 2016). Ovo vejetaryen diyetle ise bitkisel ürünlerin yanında yumurtadan başka hiçbir hayvansal ürün tüketilmemektedir (Tunçay, 2018). Pesko-vejetaryen bireyler hayvansal kaynaklı et grubundan sadece deniz ürünlerini tüketebilmektedirler. Ayrıca yumurta, süt ve süt ürünlerinin tüketilmesinde de sınırlama yoktur (Özcan ve Baysal, 2016; Tunçay, 2018). Polo-vejetaryen diyet bitkisel besinlere ek olarak sadece kanatlı hayvan etlerinin tüketildiği beslenme şeklidir (Özcan ve Baysal, 2016). Son olarak, vejetaryenliğe geçiş diyeti olarak kabul edilen semi-vejetaryen diyetle kırmızı et ve et ürünleri

dışındaki birçok hayvansal besin tüketilebilmektedir (Özcan ve Baysal, 2016; Tunçay, 2018).

Veganizm, vejetaryenizmden farklı olarak hayvansal ürünlerin tamamının tüketimini reddetmektedir. Bu tercihin temelinde hayvansal gıda üretimi sırasında ortaya çıkan çevre kirlilikleri, hayvan haklarına olan saygı ve hayvansal besinlerin tüketimi ile oluşan alerji problemleri gibi nedenler bulunmaktadır (Akpınar ve ark., 2019). Vegan bireyler hayvansal besinleri tüketmemelerinin yanı sıra hayvandan elde edilen deri, ipek ve yün gibi malzemelerin kullanılmasını da etik bulmazlar (Karaduman, 2015). Vegan diyet; fruitarian, zenmakrobiyotik ve ravist diyet olmak üzere üç gruba ayrılır. Fruitarian diyetinde sadece domates, biber, salatalık gibi botanik olarak meyve grubuna giren sebzeler ve tüm meyveler tüketilirken; zenmakrobiyotik diyet kapsamında taneli bitkiler ve tahıllar tercih edilmektedir. Ravist vegan bireyler ise besinlerin pişirilmesine karşı olup çığ olarak tüketmektedirler (Özcan ve Baysal, 2016; Akpınar ve ark., 2019).

Vegan diyetlerin insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) aktivitesini down-regüle ederek timositlerde apoptoz mekanizması üzerindeki baskıyı azaltabileceği ve böylece otoimmün hastalıklar üzerine olumlu etkili olabileceği bildirilmiştir. Özellikle omega-3 yağ asitlerinin eşlik ettiği yarı vegan diyetlerde bu olumlu tablonun daha da iyi olabileceği belirtilmiştir (McCarty, 2001). Yarı vegan diyetle beslenen toplumlarda otoimmün hastalık insidansının oldukça düşük olması ve hayvansal gıda/doymuş yağ tüketiminin multipl skleroz mortalitesi riski ile ilişkili bulunması bu tezi desteklemektedir (Trowell ve Burkitt, 1981; Esparza ve ark., 1995). Ayrıca vegan ve vejetaryen diyetlerin romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tedavisinde yararlı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (McCarty, 2001).

Meyve, sebze ve tam tahıllarda yüksek oranda bulunan posanın bağırsaklarda kısa zincirli yağ asidi (KZYA) üretimini arttırarak patojenlere karşı vücudun savunma sistemini güçlendirdiği ifade edilmiştir (Ayyıldız ve Yıldırım, 2019). Posa, intestinal epitel bariyer fonksiyonunu güçlendirerek patojenlerin neden olduğu sitotoksisteyi engeller ve bağırsaklarda homeostazi sağlar. Posa içeriği yüksek olan vegan/vejetaryen diyetler başta kolon kanseri olmak üzere birçok kanser türü riskini düşürmektedir (Venter ve ark., 2020). Vegan/vejetaryen beslenen bireylerde *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus* ve *Roseburia* gibi cinslerde ve *E. Rectale* türünde artış, *Clostridium* ve *Enterococcus* türlerinde ise azalmalar olduğu gözlemlenmiştir. Bitkisel kaynaklarda sık bulunan polifenoller, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi cinslerin göreceli bolluğunu arttırarak anti-inflamatuvar etki oluşturmaktadır (Costabile ve ark., 2008; Wu ve ark., 2011; Tomova ve ark., 2019).

Vegan ve vejetaryen diyetler; karbonhidrat, diyet posası, folik asit, E ve C vitamini, karotenoidler, flavonoidler, polifenoller, magnezyum ve omega-6 yağ asitleri bakımından zengindir. Ancak protein, omega-3 yağ

asitleri ve B₁₂ vitamini bakımından zayıftır (Akpınar ve ark., 2019; Aljadani, 2021). Yukarıda da belirtildiği üzere meyve ve sebze içeriği zengin olan diyetlerin immünite üzerine pozitif etkili olduğu bilinmektedir. Bitkisel ağırlıklı beslenmenin antioksidan aktiviteyi ve immüniteyi iyileştirerek sağlık üzerine etkili olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (Lampe, 1999). Ancak bazı immün sistem bileşenlerinin vegan/vejetaryen beslenen bireylerde düşük bulunması iyi bir savunma mekanizması için kaliteli protein kaynaklarının da önemli olduğuna işaret etmektedir. Nazarewicz (2007) tarafından yapılan bir çalışmada vejetaryen bireylerde omnivor beslenen bireylere göre daha düşük lökosit düzeyleri ve nötrofit yüzdesi gözlenmiştir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte vejetaryen beslenen bireylerde eritrosit, hemoglobin, hematokrit ve platelet düzeyleri de düşük bulunmuştur. Yüksek kaliteli proteinden yetersiz olan vejetaryen beslenme bu olumsuz tablodan sorumlu tutulmuştur. Haddad ve ark. (1999) ise vegan ve normal beslenen 45 erişkin üzerinde yaptıkları bir çalışmada hematolojik ve immün bulguları incelemiştir. Lökosit ve lenfosit seviyeleri vegan grupta anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Nötrofil monosit, eozinofil, bazofil ve platelet seviyeleri bakımından da vegan grup aleyhine düşük düzeyler söz konusu olup istatistiksel farkın anlamlı olmadığı rapor edilmiştir. Gorczyca ve ark. (2013) tarafından yapılan bir çalışmaya 2-18 yaş arası 22 vejetaryen ve 18 normal beslenen birey dahil edilmiştir. IgA, IgM ve IgG düzeyleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Vejetaryen grupta demir yetersizliği olan bireylerin demir yetersizliği olmayan bireylere göre anlamlı düzeyde daha düşük serum immünglobülin seviyelerine sahip olduğu belirtilmiştir. Vejetaryenizmin serum immünglobülin düzeylerini düşürerek immün sistemi etkileyebileceği ifade edilmiştir.

Zhang ve ark. (2018)'ın vejetaryen diyetin bağırsak mikrobiyotası ve immüniteye etkisini inceledikleri çalışmalarında üç ay vejetaryen diyet ile beslenen bireylerin kontrol (normal beslenen) grubuna göre kan IgM düzeyleri yüksek, IgG ve IgE düzeyleri düşük bulunmuştur. Buna karşın, IgA ekspresyon seviyesi ile ilişkili bir dizi bakteri türü tanımlamışlardır. Link ve ark. (2008) ise 1-3 hafta çığ vegan diyet ile beslenen katılımcıların kan CD4+, CD8+ ve NK hücre düzeylerinin azaldığını bildirmiştir. Çalışmalar immün sistem bileşenlerinin yeterli düzeyde üretilebilmesi için iyi kalite protein kaynaklarına dikkat çekmektedir. Çeşitli biyoaktif bileşenlerden ve liften zengin olan bitkisel bazı diyetlere iyi kalite protein kaynaklarının eklenmesi güçlü bir immüniteyi destekleyecektir.

3.3. Glutensiz Diyet ve İmmün Sistem

Glutensiz diyet; başta arpa, buğday, çavdar dahil olmak üzere gluten içeren besin kaynaklarının diyetten çıkarılmasıyla karakterize bir beslenme şeklidir. Çölyak hastalığı ve buğday alerjisi gibi gluten ilişkili hastalıkların tıbbi beslenme tedavisinde endikedir. Bunun dışında kanıta dayalı olmamakla birlikte ağırlık kaybı ve sağlığın

korunması konularında popüler hale gelmiştir (Ayyıldız ve Yıldırım, 2019). Gluten içeren ekmek, bulgur, makarna, un ve unlu mamuller gibi besinlerin diyetten dışlanmasına dayanır. Tahıl ürünlerini ikame etmek için pirinç, karabuğday, amarant ve kinoa gibi gluten içermeyen psödo-tahıllar ya da glutensiz özel besinler tercih edilmektedir (Kutlu, 2019). Zenginleştirilmemiş glutensiz özel besinleri sık tüketen bireylerde A, D ve bazı B grubu vitaminler ile demir, çinko, kalsiyum ve magnezyum gibi bazı mineraller açısından yetersiz alım riski söz konusudur. Üstelik, genellikle beslenme durumunun niteliğinden ziyade, buğdayın ana proteini olan glutenden kaçınmaya odaklanıldığından başta protein olmak üzere makro besin ögesi yetersizlikleri de ortaya çıkmaktadır (Vici ve ark., 2016). Bu durumu önlemek için diyetle kaliteli protein kaynağı olan et ve yumurta gibi besinlerin yeterli ve dengeli tüketimi önem arz eder. Ayrıca, genellikle nişasta ve/veya rafine unlarla yapılan glutensiz ürünlerin sık tüketilmesinden dolayı diyet posası alımında azalma görülmektedir. Posadan yetersiz ve diğer makro ve mikro besin ögeleri bakımından dengesiz bir glutensiz diyet, konakçı ile bağırsak mikrobiyomu arasındaki hassas dengenin bozulmasını destekleyerek disbiyozu neden olabilir (Alpat ve Dumlu-Bilgin, 2018; İpek ve Öngün-Yılmaz, 2018).

Glutensiz diyet kapsamında çölyak hastalığına da değinmek gerekir. Çölyak; buğday, çavdar ve arpada bulunan gluten peptitlerine karşı gelişen inflamatuvar yanıtla karakterize otoimmün bir hastalıktır. İnce bağırsağın iç yüzeyinde yer alan epitel dokunun lümene bakan villus kısımlarında atrofi ve bazı antikorların varlığı (anti-gliadin, anti-endomisyum ve anti-transglutaminaz) çölyak göstergesidir. Dolayısıyla, T hücre aracılı bu otoimmün süreçler için gluten peptitlerinin diyetten çıkarılması dışında alternatif bulunmamaktadır (Adıgüzel, 2019). Son zamanlarda başta ağırlık kaybı olmak üzere uyku ve cilt sağlığını olumlu etkilediğine ilişkin iddialar glutensiz beslenme trendinin hızla yayılmasına neden olmuştur (Marcason, 2011). Doksanlı yılların sonlarından itibaren tartışılmalı, yazılı ve görsel medyanın da etkisiyle popüleritesini artırmıştır. Ancak otoimmün hastalık, alerji ve duyarlılık olmaksızın glutenli besinleri diyetten dışlamanın insan sağlığı üzerine etkileri netlik kazanmamıştır (Newberry ve ark., 2017). Özellikle sağlıklı bireylerde glutensiz beslenmenin immün sistem üzerine etkileri ile ilgili literatür verisi oldukça sınırlıdır. De Palma ve ark. (2009) sağlıklı yetişkinlerde bir aylık glutensiz diyet uygulamasının bağırsak mikrobiyotası ve immünite üzerine etkisini incelemişlerdir. Glutensiz diyet müdahalesinden sonra bağırsak toplam bakteri popülasyonu azalmıştır. Diyetin polisakkarit içeriğinin azalmasına bağlı olarak bazı taksonlarda (*Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türleri) düşüş, bazılarında ise (*E. coli* ve toplam *Enterobacteriaceae*) artış gözlenmiştir. Ayrıca, kolonik içeriğin sitokin (TNF- α ve IFN- γ) ve kemokin (IL-8) düzeylerindeki anlamlı düşüşler glutensiz diyetin bağırsaktaki pro-inflamatuvar sinyalleri azaltabileceğini gösterse de anti-inflamatuvar IL-10 üretimi de azalmıştır.

Bakteri indüklü in vitro sitokin üretimindeki bu genel düşüşün lümen bakteri yükündeki genel bir azalmanın sonucu olabileceği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada glutensiz diyetin azalmış anti-tetanoz IgG yanıtı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Glutensiz diyet dalakta düzenleyici T hücre (Treg) fraksiyonlarını ve CD4+ T hücre aktivasyonunu artırmıştır (Kihl ve ark., 2022). Diyabetik farelerde glutensiz diyet müdahalesinin hem mikrobiyota aracılı hem de mikrobiyotadan bağımsız bir şekilde otoinflamasyonu azalttığı ve sistemik immün sistemi modüle ettiği bildirilmiştir (Hansen ve ark., 2022). Başka bir çalışma yine obez olmayan diyabetik farelerde 13 haftalık glutensiz diyet müdahalesinin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) reseptörlerinden VEGFR2'yi down-regüle ederek tükürük bezlerinde monosit/makrofaj ve T hücrelerinin infiltrasyonunu ve pankreas adacıklarındaki inflamasyonu azalttığını bildirmiştir (Haupt-Jorgensen ve ark., 2022). Bu tablo, tip 1 diyabet ve Sjögren sendromunun glutensiz diyet tedavisi ile hafif seyredebileceğine işaret etmektedir. Steroide dirençli nefrotik sendromu olan çocuklarda dört haftalık glutensiz ve süt ürünleri içermeyen diyet tedavisinin hem protein hem de hücresel düzeyde Treg/Th17 oranını dört kat artırdığı ve bağırsakta *Bacteroides*, *Lachnospira* ve *Faecalibacterium* gibi taksonların göreceli bolluklarını artırarak uygun mikrobiyom modülasyonu sağladığı bildirilmiştir (Perez-Saez ve ark., 2021).

Bu verilerin aksine glutenin immüneyi güçlendirdiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Sağlıklı yetişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada 6 gün boyunca 3 g/gün buğday gluten hidrolizatu alımının deneklerin tümünde NK hücre aktivitesini anlamlı düzeyde artırdığı bildirilmiştir (Horiguchi ve ark., 2005). Ayrıca yaklaşık %40'ının glutaminden oluşması nedeniyle gluten peptidinin immün fonksiyonlara destek sunabileceği gibi görüşler de savunulmaktadır (Gaesser ve Angadi, 2012). Glutensiz beslenmenin immün bileşenler üzerine etkisi ileri araştırmalara muhtaç bir konudur. Özellikle gluten ile mukozal immünite arasındaki ilişki kapsamlı çalışmalarla desteklenmelidir.

3.4. Akdeniz Diyeti ve İmmün Sistem

Akdeniz diyeti; yüksek düzeyde bitkisel besin tüketimi (tahıllar, sebzeler, meyveler, kurubaklagiller, sert kabuklu meyveler, tohumlar ve zeytin), orta düzeyde süt ve türevleri, yumurta (haftada en fazla dört kez) ve balık tüketimi, düşük düzeyde şekerli besin ve kırmızı et tüketimi ve ılımlı düzeyde alkol (çoğunlukla kırmızı şarap) tüketimi ile karakterizedir. Ayrıca bu diyetin temel yağ kaynağı biyoaktif bileşenlerden zengin sızma zeytinyağıdır (Mazzocchi ve ark., 2019). Akdeniz diyetinin kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, nörodejeneratif hastalıklar, kronik inflamatuvar cilt hastalıkları, endokrin bozukluklar ve bazı kanser türlerine karşı koruyucu etkinlik gösterdiğini rapor eden onlarca çalışma vardır (Barrea ve ark., 2021). Akdeniz diyeti; tekli doymamış yağ asitleri, omega-3 yağ asitleri, polifenoller, flavonoidler, fitosteroller, vitaminler (β -karoten, C vitamini ve E vitamini) ve mineraller

(selenyum) gibi antioksidan ve anti-inflamatuar aktiviteye sahip ögeler açısından zengindir (Di Daniele ve ark., 2017). Bu biyoaktif bileşenler ve besin ögelerinin kendi içinde oluşturduğu sinerjistik etkinin anti-inflamatuar ve immünmodülatör aktiviteyi artırdığı ve bu durumun sağlıklı ve uzun bir yaşam üzerindeki en önemli belirleyicilerden biri olduğu düşünülmektedir (Soldati ve ark., 2018; Tosti ve ark., 2018; Lacatusu ve ark., 2019).

Antioksidan, anti-inflamatuar ve immünmodülatör maddelerden ve polifenoller, fitosteroller, tokoferoller ve pigmentler gibi sabunlaşmayan fraksiyon bileşenlerinden zengin sızma zeytin yağı akdeniz diyetinin yağ içeriğinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (Aparicio-Soto ve ark., 2016). Tirozol, hidroksitirozol, oleokantal, oleoresin, ligstrozid ve oleuropein zeytin yağında bulunan önemli polifenollerdir (Barrea ve ark., 2021). Antioksidan polifenoller pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe ederek, metabolik gen ekspresyonunu indükleyerek veya kronik inflamasyonu antagonize eden transkripsiyon faktörlerini aktive ederek inflamasyonu azaltabilir (Bonaccio ve ark., 2017). Örneğin, oleokantal prostaglandinlerin sentezini katalize eden siklooksijenaz (COX) 1 ve 2 gibi inflamatuvar süreçte yer alan enzimlerin aktivitesini inhibe eder. Ayrıca, IL-1 β , IL-6, makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1 α , TNF- α ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) dahil olmak üzere pro-inflamatuar sinyal moleküllerinin lipopolisakkarit aracılı up-regülasyonunu da inhibe eder (Scotece ve ark., 2012; Parkinson ve Keast, 2014). Obez bireyler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışma üç ay boyunca günlük 40 g sızma zeytinyağı içeren akdeniz diyetinin laktik asit bakterilerinin çoğalması başta olmak üzere bağırsak mikrobiyotasının bileşimini modüle edebildiğini göstermiştir. Sızma zeytinyağı tüketiminin miyeloperoksidaz (inflamasyon ve endotel disfonksiyon belirteci), 8-hidroksi-2-deoksi-guanozin (oksidatif DNA hasar belirteci), TNF- α ve IL-6 düzeylerini azalttığı ve akdeniz diyetinin anti-inflamatuar etkinliğine içeriğindeki zeytinyağı bileşiminin büyük katkı sağladığı bildirilmiştir (Luisi ve ark., 2019).

Diyet polifenol içeriğinin immün hücre sayısını ve farklılaşmasını etkilediği rapor edilmiştir (Yahfoufi ve ark., 2018). Akdeniz diyetinin içeriğinde önemli yer tutan iki polifenol olan epigallokateşin gallat ve resveratrolün immünite üzerindeki etkinliği bu duruma örnek verilebilir. Wang ve ark. (2013) epigallokateşin gallatın, farelerde CD4+ T hücrelerinin bazı otoimmün hastalıkların gelişiminde rol oynayan Th1, Th17 ve Th9'a farklılaşmasını inhibe ettiğini ve IL-6 indüklü Treg hücre baskılanmasını önlediğini bildirmiştir. Resveratrolün de doğal ve adaptif immüniteyi doza bağlı olarak etkilediği belirtilmiştir (Malaguarnera, 2019).

Akdeniz diyeti batı tarzı diyetten iki kat daha yüksek lif alımı ile karakterizedir (Barrea ve ark., 2021). Yüksek diyet lifi alımı, bağırsak mikrobiyotası aracılığı ile immün fonksiyonu ve inflamatuvar yolları düzenleyen metabolitlerin üretimini modüle eder. Diyet lifinin bağırsak mikrobiyotasında fermentasyonu sonucu asetat,

propiyonat ve bütirat gibi KZYA'lar oluşur. KZYA'lar, immün hücre kemotaksisini, ROS ve sitokin salınımını modüle ederler (Tan ve ark., 2014). Pagliai ve ark. (2020) mikrobiyom bileşenleri üzerine etkisi bakımından akdeniz ve vejetaryen diyetleri karşılaştırmıştır. Üç aylık diyet müdahaleleri sonunda iki grup arasında fekal propiyonik asit düzeyleri bakımından anlamlı farklılıklar bulunduğunu, vejetaryen diyet ile beslenen bireylerde başlangıca göre %10 azalma, akdeniz diyeti ile beslenen bireylerde ise %28 artış olduğunu saptamışlardır. Ayrıca, akdeniz diyeti ile beslenen grupta KZYA varyasyonlarının VEGF, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), IL-17, CXCL motif kemokin ligand-10 (CXCL-10) ve IL-12 gibi bazı pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin değişiklikleri ile negatif ilişkili bulunduğunu belirtmişlerdir.

Balık ve sebze gibi kaynakları önemli bir alan tuttuğu akdeniz diyeti yüksek miktarda omega-3 çoklu doymamış yağ asidi alımı sağlar. Böylece, omega-6 yağ asidi alımının daha fazla olduğu, pro-inflamatuar sitokinlerin ve prokoagulan faktörlerin üretimini artıran batı tarzı diyetle göre çok daha dengeli bir omega-6/omega-3 alım oranı sağlar (O'Mahoney ve ark., 2018; Marklund ve ark., 2019; Schwingshackl ve ark., 2020). Diyet omega-3 yağ asitleri lökosit kemotaksisi, adezyon molekülü ekspresyonu, lökosit-endotel yapışması, araşidonik asitten prostaglandin ve lökotrienlerin üretimi ve IL-1 β ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimi gibi süreçleri etkileyerek inflamasyon sürecini azaltır (Calder, 2017). Ayrıca, Th1 ve Th17 gibi hücrelerin farklılaşmasını engelleyerek veya monosit/makrofaj ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerin işlevini engelleyerek T hücre işlevini de modüle edebilir (Wu ve ark., 2018).

Görüldüğü üzere, akdeniz diyetinin özellikle polifenoller, diyet lifi ve omega-3 yağ asitleri gibi bileşenlerinin ayrı ayrı immünmodülatör potansiyele sahip olduğu vurgulanmıştır. Bu durum, akdeniz diyetinin geçerli olan en sağlıklı beslenme modeli olduğu savını destekler niteliktedir.

3.5. Aralıklı Açlık ve İmmün Sistem

Aralıklı açlık, temelde enerji kısıtlayarak ve besin alım süresini değiştirerek insülin seviyesini düşürme stratejisi güden, birbirini takip eden açlık ve yeme paternlerinden oluşan bir diyet türüdür (Antoni ve ark., 2017; Brandhorst ve ark., 2015). Aralıklı açlık sadece obezitede endike değildir; ideal ağırlıktaki bireyler tarafından da hastalıklardan korunmak ve optimal sağlık koşullarını sağlamak amacıyla tercih edilmektedir (Tatar ve Acar-Tek, 2020). Kan glukoz düzeyinin regülasyonu, yağ asidi mobilizasyonu ve keton cisimlerinin oluşumu, kanda leptin düzeyinin azalması ve adiponektin düzeyinin artması aralıklı açlığın neden olduğu temel metabolik değişiklikler olarak sıralanabilir (Harvie ve ark., 2011; Johnson ve ark., 2007; Akpınar ve Akbulut, 2019). Bu metabolik değişiklikler başta kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet olmak üzere birçok hastalığın önlenmesinde etkindir (Persynaki ve ark., 2017; Tatar ve Acar-Tek, 2020).

Sağlık yararının yanı sıra farklı amaçlarla da aralıklı açlık uygulanabilmektedir. Haftanın belirli günlerinde Hristiyanlar tarafından geleneksel olarak tutulan oruç ve Ramazan ayında Müslümanlar tarafından güneşin doğuşundan batışına kadar tutulan oruç gibi ibadet amacı da güdebilmektedir (Persynaki ve ark., 2017).

Aralıklı açlık çeşitli yöntemlerle uygulansa da genel kabul gören üç uygulama şekli vardır. Bunlardan ilki haftanın beş günü normal, iki günü kısıtlı (kadınlar için <500 kcal/gün, erkekler için <600 kcal/gün) beslenmenin uygulandığı 5:2 diyetidir. Haftanın beş gününde herhangi bir kısıtlama ve yasak yoktur (Harris ve ark., 2018). İkincisi besinlerin belirli bir zaman dilimi içinde alınımı hedefleyen zaman kısıtlı beslenmedir; günlük besin alımı sekiz saat ile sınırlıdır (Mattson ve ark., 2017). Üçüncüsü ise dönüşümlü olarak *ad libitum* beslenme günleri ile enerji gereksiniminin %0-25'inin karşılandığı açlık günlerinden oluşan dönüşümlü açlık modelidir (Harris ve ark., 2018).

Aralıklı açlığın immünite ile doğrudan ilişkili olan oksidatif stresi, inflamasyonu, metabolizmayı ve vücut kompozisyonunu etkilediği bildirilmiştir (Faris ve ark., 2020; Ealey ve ark., 2021). Ayrıca immünojenik belleği etkileyerek immün yanıtı aracılık ettiği düşünülmektedir (Okawa ve ark., 2020). Aralıklı açlık tekrarlı enfeksiyonlara karşı koruma sağlayan CD8+ T hücrelerinin işlevini güçlendirir (Collins ve ark., 2019). Aralıklı açlığın dolaşımdaki IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerini düşürdüğü, önemli düzeyde ağırlık kaybı sağladığı ve glukoz metabolizmasını iyileştirdiği rapor edilmiştir (Faris ve ark., 2012; Almeneessier ve ark., 2019). Benzer şekilde farelerde kalori kısıtlamasının *ad libitum* beslenmeye göre dolaşımda ve yağ dokusunda IL-6, TNF- α , IGF-1 ve leptin düzeylerini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Doğan ve ark., 2017). Açlığın obezite, metabolik sendrom ve otoimmünite dahil düzensiz leptin sinyalizasyonu ile ilişkili immün bozuklukları düzelttiği gösterilmiştir (Longo ve Mattson, 2014; Kim ve ark., 2017; Cignarella ve ark., 2018). Kronik inflamatuvar hastalık üzerine gerçekleştirilen deneysel bir çalışma, model öncesinde altı haftalık gün aşırı açlığın model oluşumu sırasında proinflamatuvar monosit sayılarını ve monositlerde IL-1 β , TNF- α , CXCL-2 ve CXCL-10 gen ekspresyonlarını azalttığını bildirmiştir (Jordan ve ark., 2019). Başka bir çalışmada kalori kısıtlı diyetin sekonder enfeksiyonda bellek T hücrelerinin mobilize oldukları kemik iliği nişinde yerleşmesini ve mikrobiyal disbiyozun önlenmesini sağladığı belirtilmiştir (Collins ve ark., 2019). Cheng ve ark. (2014) 48 saatlik uzamış açlık döngülerinin hematopoetik kök hücrelerde yenilenme ve dolaşımdaki IGF-1 düzeylerinde azalma sağladığını göstermiştir.

Aralıklı açlığın sağlık üzerine etkisi söz konusu olduğunda otofajik mekanizmalara mutlaka değinilmelidir. Otofaji; hücre homeostazı korumak için öldürücü ve mutant biyomolekülleri, organelleri ve istilacı patojenleri parçalayan ve geri dönüştüren lizozom bağımlı süreç olarak tanımlanır (Levine ve Klionsky, 2004; Galluzzi ve

ark., 2017; Rahman ve ark., 2020). Otofaji, T ve B lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar ve NK hücreler dahil immün bileşenleri modüle eder (Jiang ve ark., 2019). Doğal ve adaptif immün reaksiyonlarda homeostazi, proliferasyonu, aktivasyonu ve farklılaşmayı uyarır. Ayrıca, immün aracılı hücrelerin, antikorların ve sitokinlerin serbest kalmasını destekler (Wu ve ark., 2016). Doğal immün yanıt sürecinde üretilen sitokinler T hücrelerinin farklılaşma sürecini etkiler. Örneğin, ortamda IL-12 ve IFN- γ varlığında naif T hücreleri Th1 yönünde, IL-4 varlığında Th2 yönünde farklılaşır (Hirahara ve Nakayama, 2016). Otofajinin Th1 hücrelerinin farklılaşmasını aktive edici rolü olduğu bildirilmiştir (Kabat ve ark., 2016). Otofaji B hücre gelişiminde de önemli rol oynar. Bozulmuş otofajiye sahip B hücreleri, antikor ve sitokin üretemez. Otofaji, antijen sunumunu artırarak plazma hücre farklılaşmasını ve spesifik antikor üretimini düzenler (Jiang ve ark., 2019). Aralıklı açlığın immüniteyi iyileştirici etkilerinden bir kısmı otofajik yolları aktive etmesi ile gerçekleşir (Hannan ve ark., 2020). Otofaji, yakıt kaynağı makromoleküllerin geri dönüştürülmesi yoluyla hücrelere enerji sağlar. Bu rolü nedeniyle stres ve açlık dönemlerinde oldukça önem arz eder (Bento ve ark., 2016). Ortamdaki besin seviyelerini algılayabilen rapamisininin memeli hedefi (mTOR) tarafından düzenlenen Unc-51 benzeri kinaz (ULK) kompleksinin aktivasyonu ile başlar (Hansen ve ark., 2018; Sohn ve ark., 2017). mTOR besin açısından zengin koşullarda ULK1/2'yi fosforile ederek otofajinin inhibisyonuna neden olur. Açlık koşullarında ise ULK kompleksinden ayrılarak otofajiyi aktive eder (Hansen ve ark., 2018). Kalori kısıtlama özellikle AMP ile aktifleşen protein kinazın (AMPK) mTOR'u negatif regüle etmesi yoluyla otofajiyi artırır (Hannan ve ark., 2020). Ayrıca, açlık Atg6, Atg7, Atg8, LC3-II, Beclin1, p62, Sirt1, LAMP2 ve ATG101 gibi diğer otofaji ile ilgili proteinleri de up-regüle eder ve böylece otofajiyi modüle eder. Birçok organ ve dokunun fonksiyonel homeostazında açlık aracılı otofajinin yararları bildirilmiştir (Bagherniya ve ark., 2018). Otofaji, nihai olarak, hücrelerin metabolik tamponlama kapasitesini artırır ve böylece çeşitli stresörlere karşı hücre direnci güçlendirir (Hannan ve ark., 2020).

3.6. Detoksifikasyon Diyetleri ve İmmün Sistem

Özellikle hazır besin tüketiminin artması ve hazır besin sektöründe global sanayileşme, bu besinler yoluyla maruz kalınan kimyasal madde yükünde belirgin bir artışa neden olmuştur. Buradaki "toksik" terimi, sentetik maddeler ve ağır metaller gibi potansiyel zararlı kimyasalları ifade etmektedir. Kimyasal organik kirleticiler, fitatlar ve bisfenol A (BPA) bu kimyasallara örnek verilebilir. Detoksifikasyon diyetleri sağlığı korumak amacıyla bu toksinlerin vücuttan uzaklaştırılması prensibine dayanan kısa süreli beslenme müdahaleleridir (Küçük ve Yıbar, 2021). Detoksifikasyon diyetlerinde alkol, kafein, sodyum içeriği yüksek rafine besinler, doymuş yağ, rafine karbonhidrat, laksatif ve diüretik alımının sınırlandırılması, buna karşın taze sebze ve meyve, posa,

tam tahıl ürünleri, esansiyel yağ asitleri ve bazı esansiyel besin öğeleri (vitamin, mineraller, glukozamin, vs.) ile sıvı tüketiminin artırılması söz konusudur (Fowler, 2019). Dünya genelinde yaygın olarak uygulanan ticari detoksifikasyon diyetlerinden bazıları; ana temizleyici/limon detoks diyeti, karaciğer temizleyici diyet, Martha's vineyard detoks diyeti®, Clean cleanse diyeti®, Dr. Öz'ün 48 saatlik hafta sonu diyeti, BluePrint Cleanse® diyeti, Fat Flush® diyet ve Hubbard'ın arınma süreci olarak sıralanabilir (Klein ve Kiat, 2015).

Literatürde detoksifikasyon diyetlerinin immün sistem bileşenleri üzerine etkisine ilişkin herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte bu diyetlerin sağlık üzerine etkisini rapor eden çalışmaların sayısı da oldukça sınırlıdır. Kim ve ark. (2015) tarafından 84 premenopozal hafif şişman kadın katılımcı ile yapılan bir çalışmada 11 günlük limon detoks programının insülin direnci ve serum yüksek duyarlı CRP (hs-CRP) düzeylerine etkisi incelenmiştir. Limon detoks programı uygulayan grup için 11 günlük beslenme programı; ilk 7 gün organik akçaağaç, palm şurubu ve limon suyundan oluşan çok düşük kalorili bir diyet, akabindeki 4 gün ise geçiş besinlerden oluşan bir diyet şeklinde planlanmıştır. Kontrol grubu ise 11 gün boyunca diyet sınırlaması olmaksızın normal bir şekilde beslenmiştir. Müdahale süreci sonunda limon detoks diyeti uygulayan grubun serum hs-CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunduğu bildirilmiştir. Buna karşın kanıta dayalı olmayan detoksifikasyon diyetlerinin yan etkileri de söz konusu olabilmektedir. Bazı detoksifikasyon diyetlerinde aşırı su tüketiminin yanı sıra gıda takviyeleri ve diüretikler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bir vaka çalışmasında marihuana ve ekstazi (3,4-metiledioksimetamfetamin) kullanım alışkanlığı olan genç yetişkin bir bireyin detoksifikasyon için iki gün boyunca 50 mg'lık triptofan tableti (4-5 defa) ve birkaç defa sarı kantaron tableti kullandığı bildirilmiştir. İkinci günün sonunda konfüzyon, ajitasyon ve zihin bulanıklığı gibi nöropsikiyatrik bulgular ile karakterize serotonin sendromu geliştiği rapor edilmiştir (Bryant ve Kolodchak, 2004). Sanchez ve ark. (2012) tarafından bildirilen bir başka vakada ise karaciğer temizleyici diyet (çeşitli bitki çayları ve Epsom tuzu (magnezyum sülfat) tüketimi ile karakterize proteinsiz bir diyet) uygulayan 50 yaşında bir erkek bireyin manganez zehirlenmesinden yaşamını yitirdiği belirtilmiştir. Bu vaka çalışmalarından hareketle özellikle medya yoluyla yaygınlaşan bazı detoksifikasyon diyetlerinin immün faaliyetleri sekteye uğratabileceği ve vücudun savunma mekanizmalarını etkisiz hale getirebileceği düşünülmektedir.

Detoksifikasyon diyetlerine ilişkin klinik veriler oldukça sınırlıdır. Farklı detoksifikasyon diyetlerinin immünite üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. Sonuç ve Öneriler

Aralıklı açlık ve akdeniz diyeti gibi diyet türlerinin immünite ile ilişkisi iyi açıklanmıştır. Ketojenik diyet,

glutensiz diyet ve detoksifikasyon diyetleri gibi bazı popüler diyet türleri ise immün fonksiyon açısından araştırılmaya muhtaçtır. Diyet lifi, omega-3 yağ asitleri, vitaminler, mineraller, polifenoller ve diğer biyoaktif bileşenler bakımından zengin olan akdeniz diyetinin immüniteyi güçlendirici etkisi birçok çalışma ile doğrulanmıştır. Kanıta dayalı sağlıklı bir beslenme modeli olan akdeniz diyeti, çevresel ve ekonomik etkileri yönüyle de "sürdürülebilir" niteliktedir. Bu nedenle "bağışıklık dostu" beslenme alışkanlıklarının edinilmesinde akdeniz diyetine uyumun önem arz ettiği düşünülmektedir. Diğer diyetler ise uzun vadede etkileri bakımından dikkate alınmalıdır.

Katkı Oranı Beyanı

Yazar(lar)ın katkı yüzdesi aşağıda verilmiştir. Tüm yazarlar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

	E.A.	Ş.N.K.	A.Y.	G.Y.	Ü.D.B.	A.T.	İ.Y.
K	40	10	10	10	10	10	10
T	40	10	10	10	10	10	10
Y	40	10	10	10	10	10	10
KT	40	10	10	10	10	10	10
YZ	40	10	10	10	10	10	10
KI	40	10	10	10	10	10	10
GR	40	10	10	10	10	10	10

K= kavram, T= tasarım, Y= yönetim, KT= kaynak tarama, YZ= Yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon.

Çalışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

- Adıgüzel E. 2019. Siyez buğdayı (*Triticum monococcum*) çölyak hastaları için alternatif olabilir mi? Sağlık Bil Derg, 28: 27-32.
- Akpınar A, Erk G, Seven A. 2019. Vegan ve vejeteryan beslenmede probiyotik bitkisel bazı süt ürünlerinin yeri. Gıda, 44: 453-462.
- Akpınar Ş, Akbulut G. 2019. Aralıklı açlık diyetlerinin ağırlık denetimi ve sağlık çıktıları üzerindeki etkisi. Süleyman Demirel Üniv Sağlık Bil Derg, 10: 177-183.
- Aljadani H. 2021. Impact of different dietary patterns and micronutrients on the immune system and COVID-19 infection. Cur Res Nutri Food Sci, 9: 127.
- Almeneessier AS, BaHammam AA, Alzogaibi M, Olaish AH, Nashwan SZ, BaHammam AS. 2019. The effects of diurnal intermittent fasting on proinflammatory cytokine levels while controlling for sleep/wake pattern, meal composition and energy expenditure. PLoS One, 14: e0226034.
- Alpat İ, Dumlu-Bilgin G. 2018. Glutensiz diyet: trend mi yoksa tedavi yöntemi mi? Int Peer-Rev J Nutri Res, 2018: 83-116.
- Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. 2017. Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism. Proc Nutr Soc, 76: 361-368.
- Aparicio-Soto M, Sanchez-Hidalgo M, Rosillo MA, Castejon ML, Alarcon-de-la-Lastra C. 2016. Extra virgin olive oil: a key functional food for prevention of immune-inflammatory diseases. Food Funct, 7: 4492-4505.
- Ayyıldız F, Yıldırım H. 2019. Farklı diyet modellerinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi. Bes Diy Derg, 47: 77-86.
- Bagherniya M, Butler AE, Barreto GE, Sahebkar A. 2018. The effect

- of fasting or calorie restriction on autophagy induction: A review of the literature. *Ageing Res Rev*, 47: 183-197.
- Barrea L, Muscogiuri G, Frias-Toral E, Laudisio D, Pugliese G, Castellucci B, Garcia-Velasquez E, Savastano S, Colao A. 2021. Nutrition and immune system: from the mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 61: 3066-3090.
- Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi Khamaneh S, Raeisi S. 2021. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutr Neurosci*, 24: 307-316.
- Baysal A. 1995. Vejetaryen beslenme: beslenme ve sağlık yönünden değerlendirme. *Beslenme Diyet Derg*, 24: 181-194.
- Bento CF, Renna M, Ghislat G, Puri C, Ashkenazi A, Vicinanza M, Menzies FM, Rubinsztein DC. 2016. Mammalian autophagy: how does it work? *Annu Rev Biochem*, 85: 685-713.
- Bilal T, Altınar A. 2019. Beslenmeye bağlı stres faktörlerinin bağımsızlığı üzerine etkisi. Demirel G, editör. *Hayvanlarda Beslenme ve Bağımsızlık İlişkisi*, 1. Baskı. Türkiye Klinikleri, Ankara, Türkiye, pp: 68-80.
- Bonaccio M, Pounis G, Cerletti C, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G, Investigators M-SS. 2017. Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: results from the MOLI-SANI study. *Br J Clin Pharmacol*, 83: 107-113.
- Brandhorst S, Choi IY, Wei M, Cheng CW, Sedrakyan S, Navarrete G, Dubeau L, Yap LP, Park R, Vinciguerra M, Di Biase S, Mirzaei H, Longo VD. 2015. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. *Cell Metab*, 22: 86-99.
- Bryant SM, Kolodchak J. 2004. Serotonin syndrome resulting from an herbal detox cocktail. *Am J Emerg Med*, 22: 625-626.
- Calder PC. 2017. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans*, 45: 1105-1115.
- Calder PC. 2021. Nutrition and immunity: lessons for COVID-19. *Eur J Clin Nutr*, 75: 1309-1318.
- Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, Esposito K, Jonsson LS, Kolb H, Lansink M, Marcos A, Margioris A, Winkhofer-Roob BM. 2011. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr*, 106 Suppl 3: S5-78.
- Calderon N, Betancourt L, Hernandez L, Rada P. 2017. A ketogenic diet modifies glutamate, gamma-aminobutyric acid and agmatine levels in the hippocampus of rats: a microdialysis study. *Neurosci Lett*, 642: 158-162.
- Cheng CW, Adams GB, Perin L, Wei M, Zhou X, Lam BS, Da Sacco S, Mirisola M, Quinn DI, Dorff TB, Kopchick JJ, Longo VD. 2014. Prolonged fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic-stem-cell-based regeneration and reverse immunosuppression. *Cell Stem Cell*, 14: 810-823.
- Childs CE, Calder PC, Miles EA. 2019. Diet and immune function. *Nutrients*, 11(8): 1933.
- Cignarella F, Cantoni C, Ghezzi L, Salter A, Dorsett Y, Chen L, Phillips D, Weinstock GM, Fontana L, Cross AH, Zhou Y, Piccio L. 2018. Intermittent fasting confers protection in CNS autoimmunity by altering the gut microbiota. *Cell Metab*, 27: 1222-1235.
- Collins N, Han SJ, Enamorado M, Link VM, Huang B, Moseman EA, Kishton RJ, Shannon JP, Dixit D, Schwab SR, Hickman HD, Restifo NP, Belkaid Y. 2019. The bone marrow protects and optimizes immunological memory during dietary restriction. *Cell*, 178: 1088-1101.
- Costabile A, Klinder A, Fava F, Napolitano A, Fogliano V, Leonard C, Gibson GR, Tuohy KM. 2008. Whole-grain wheat breakfast cereal has a prebiotic effect on the human gut microbiota: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Br J Nutr*, 99: 110-120.
- Cunningham-Rundles S, McNeely DF, Moon A. 2005. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*, 115: 1119-1128.
- De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. 2009. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr*, 102: 1154-1160.
- Demir H, Seran SC. 2017. Vejetaryenlerde enerji alımı. *İnsan Topik Bil Araş Derg*, 6: 3193-3202.
- Di Daniele N, Noce A, Vidiri MF, Moriconi E, Marrone G, Annicchiarico-Petruzzelli M, D'Urso G, Tesaro M, Rovella V, De Lorenzo A. 2017. Impact of mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget*, 8: 8947-8979.
- Doğan S, Ray A, Cleary MP. 2017. The influence of different calorie restriction protocols on serum pro-inflammatory cytokines, adipokines and IGF-I levels in female C57BL6 mice: short term and long term diet effects. *Meta Gene*, 12: 22-32.
- Ealey KN, Phillips J, Sung HK. 2021. COVID-19 and obesity: fighting two pandemics with intermittent fasting. *Trends Endocrinol Metab*, 32: 706-720.
- Ercan A, Arslan S. 2013. Günümüzdeki moda diyetlerin enerji ve besin öğeleri açısından değerlendirilmesi. *Bes Diy Derg*, 41: 50-57.
- Esparza ML, Sasaki S, Kesteloot H. 1995. Nutrition, latitude, and multiple sclerosis mortality: an ecologic study. *Am J Epidemiol*, 142: 733-737.
- Faris MA, Kacimi S, Al-Kurd RA, Fararjeh MA, Bustanji YK, Mohammad MK, Salem ML. 2012. Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects. *Nutr Res*, 32: 947-955.
- Faris MAE, Salem ML, Jahrami HA, Madkour MI, BaHammam AS. 2020. Ramadan intermittent fasting and immunity: an important topic in the era of COVID-19. *Ann Thorac Med*, 15: 125-133.
- Fowler GC. 2019. Pfenninger and Fowler's procedures for primary care. Elsevier, e-book, pp: 1728.
- Freeman JM, Kelly MT, Freeman JB. 1996. The epilepsy diet treatment: an introduction to the ketogenic diet. *Demos Vermande*, New York, US, pp: 185.
- Gaesser GA, Angadi SS. 2012. Gluten-free diet: imprudent dietary advice for the general population? *J Acad Nutr Diet*, 112: 1330-1333.
- Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, Boya P, Bravo-San Pedro JM, Cecconi F, Choi AM, Chu CT, Codogno P, Colombo MI, Cuervo AM, Debnath J, Kroemer G. 2017. Molecular definitions of autophagy and related processes. *EMBO J*, 36: 1811-1836.
- Goldberg EL, Molony RD, Kudo E, Sidorov S, Kong Y, Dixit VD, Iwasaki A. 2019. Ketogenic diet activates protective gammadelta T cell responses against influenza virus infection. *Sci Immunol*, 4(41). DOI: 10.1126/sciimmunol.aav2026.
- Goldberg EL, Shchukina I, Asher JL, Sidorov S, Artyomov MN, Dixit VD. 2020. Ketogenesis activates metabolically protective gammadelta T cells in visceral adipose tissue. *Nat Metab*, 2: 50-61.
- Gombart AF, Pierre A, Maggini S. 2020. A review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*, 12(1): 236.
- Gorczyca D, Prescha A, Szeremeta K. 2013. Impact of vegetarian diet on serum immunoglobulin levels in children. *Clin Pediatr*, 52: 241-246.
- Greenhill C. 2020. Ketogenic diet affects immune cells in mice. *Nat Rev Endocrinol*, 16: 196-197.
- Gutierrez S, Svahn SL, Johansson ME. 2019. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *Int J Mol Sci*, 20(20): 5028.
- Haddad EH, Berk LS, Kettering JD, Hubbard RW, Peters WR. 1999.

- Dietary intake and biochemical, hematologic, and immune status of vegans compared with nonvegetarians. *Am J Clin Nutr*, 70: 586S-593S.
- Hannan MA, Rahman MA, Rahman MS, Sohag AAM, Dash R, Hossain KS, Farjana M, Uddin MJ. 2020. Intermittent fasting, a possible priming tool for host defense against SARS-CoV-2 infection: crosstalk among calorie restriction, autophagy and immune response. *Immunol Lett*, 226: 38-45.
- Hansen CHF, Larsen CS, Zachariassen LF, Mentzel CMJ, Laigaard A, Krych L, Nielsen DS, Gobbi A, Haupt-Jorgensen M, Buschard K, Hansen AK. 2022. Gluten-free diet reduces autoimmune diabetes mellitus in mice across multiple generations in a microbiota-independent manner. *J Autoimmun*, 127: 102795.
- Hansen M, Rubinsztein DC, Walker DW. 2018. Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 19: 579-593.
- Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, De Brun 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. *JBIG Database System Rev Implement Rep*, 16: 507-547.
- Harvey KL, Holcomb LE, Kolwicz SC, Jr. 2019. Ketogenic diets and exercise performance. *Nutrients*, 11(10): 2296.
- Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, Cuzick J, Jebb SA, Martin B, Cutler RG, Son TG, Maudsley S, Howell A. 2011. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes*, 35: 714-727.
- Haupt-Jorgensen M, Groule V, Reibel J, Buschard K, Pedersen AML. 2022. Gluten-free diet modulates inflammation in salivary glands and pancreatic islets. *Oral Dis*, 28: 639-647.
- Hirahara K, Nakayama T. 2016. CD4+ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *Int Immunol*, 28: 163-171.
- Horiguchi N, Horiguchi H, Suzuki Y. 2005. Effect of wheat gluten hydrolysate on the immune system in healthy human subjects. *Biosci Biotechnol Biochem*, 69: 2445-2449.
- İpek KD, Öngün-Yılmaz H. 2018. Diyetin ve karbonhidrat içeriğinin mikrobiyotaya etkisi. *Cumhuriyet Üniv Sağlık Bil Enst Derg*, 3: 29-39.
- Jiang GM, Tan Y, Wang H, Peng L, Chen HT, Meng XJ, Li LL, Liu Y, Li WF, Shan H. 2019. The relationship between autophagy and the immune system and its applications for tumor immunotherapy. *Mol Cancer*, 18: 17.
- Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, Dixit VD, Pearson M, Nassar M, Telljohann R, Maudsley S, Carlson O, John S, Mattson MP. 2007. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med*, 42: 665-674.
- Jordan S, Tung N, Casanova-Acebes M, Chang C, Cantoni C, Zhang D, Wirtz TH, Naik S, Rose SA, Brocker CN, Gainullina A, Hornburg D, Merad M. 2019. Dietary intake regulates the circulating inflammatory monocyte pool. *Cell*, 178: 1102-1114.
- Kabat AM, Harrison OJ, Riffelmacher T, Moghaddam AE, Pearson CF, Laing A, Abeler-Dorner L, Forman SP, Grecis RK, Sattentau Q, Simon AK, Pott J, Maloy KJ. 2016. The autophagy gene Atg16l1 differentially regulates Treg and TH2 cells to control intestinal inflammation. *Elife*, 5: e12444.
- Karaduman T. 2015. Düzce'de yaşayan yetişkin bireylerin popüler diyetleri öğrendikleri kaynaklar, popüler diyetler hakkındaki bilgileri ve yanlış uygulamaları. Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye, pp: 85.
- Kihl P, Krych L, Deng L, Hansen LH, Buschard K, Skov S, Nielsen DS, Kornerup Hansen A. 2022. Effect of gluten-free diet and antibiotics on murine gut microbiota and immune response to tetanus vaccination. *PLoS One*, 17: e0266719.
- Kim KH, Kim YH, Son JE, Lee JH, Kim S, Choe MS, Moon JH, Zhong J, Fu K, Lenglin F, Yoo JA, Bilan PJ, Sung HK. 2017. Intermittent fasting promotes adipose thermogenesis and metabolic homeostasis via VEGF-mediated alternative activation of macrophage. *Cell Res*, 27: 1309-1326.
- Kim MJ, Hwang JH, Ko HJ, Na HB, Kim JH. 2015. Lemon detox diet reduced body fat, insulin resistance, and serum hs-CRP level without hematological changes in overweight Korean women. *Nutr Res*, 35: 409-420.
- Klein AV, Kiat H. 2015. Detox diets for toxin elimination and weight management: a critical review of the evidence. *J Hum Nutr Diet*, 28: 675-686.
- Kutlu T. 2019. Glutensiz diyet: gerçekten her zaman yararlı mı? *Türk Pediatri Ars*, 54: 73-75.
- Küçük SC, Yıbar A. 2021. Popüler diyet akımlarının vücut ağırlığı ve sağlık üzerine etkileri. *Akad Gıda*, 19: 98-107.
- Lacatusu CM, Grigorescu ED, Floria M, Onofriescu A, Mihai BM. 2019. The mediterranean diet: from an environment-driven food culture to an emerging medical prescription. *Int J Environ Res Public Health*, 16(6): 942.
- Lampe JW. 1999. Health effects of vegetables and fruit: assessing mechanisms of action in human experimental studies. *Am J Clin Nutr*, 70: 475S-490S.
- Levine B, Klionsky DJ. 2004. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell*, 6: 463-477.
- Li X, Bi X, Wang S, Zhang Z, Li F, Zhao AZ. 2019. Therapeutic potential of omega-3 polyunsaturated fatty acids in human autoimmune diseases. *Front Immunol*, 10: 2241.
- Link LB, Hussaini NS, Jacobson JS. 2008. Change in quality of life and immune markers after a stay at a raw vegan institute: a pilot study. *Complement Ther Med*, 16: 124-130.
- Longo R, Peri C, Cricri D, Coppi L, Caruso D, Mitro N, De Fabiani E, Crestani M. 2019. Ketogenic diet: a new light shining on old but gold biochemistry. *Nutrients*, 11(10): 2497.
- Longo VD, Mattson MP. 2014. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*, 19: 181-192.
- Luisi MLE, Lucarini L, Biffi B, Rafanelli E, Pietramellara G, Durante M, Vidali S, Provensi G, Madiari S, Gheri CF, Masini E, Ceccherini MT. 2019. Effect of mediterranean diet enriched in high quality extra virgin olive oil on oxidative stress, inflammation and gut microbiota in obese and normal weight adult subjects. *Front Pharmacol*, 10: 1366.
- Maggini S, Pierre A, Calder PC. 2018. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients*, 10(10): 1531.
- Malaguarnera L. 2019. Influence of resveratrol on the immune response. *Nutrients*, 11(5): 946.
- Marcason W. 2011. Is there evidence to support the claim that a gluten-free diet should be used for weight loss? *J Am Diet Assoc*, 111: 1786.
- Marklund M, Wu JHY, Imamura F, Del Gobbo LC, Fretts A, de Goede J, Shi P, Tintle N, Wennberg M, Aslibekyan S, Chen TA, de Oliveira Otto MC, Outcomes Research C. 2019. Biomarkers of dietary omega-6 fatty acids and incident cardiovascular disease and mortality. *Circulation*, 139: 2422-2436.
- Matarese LE, Pories WJ. 2014. Adult weight loss diets: metabolic effects and outcomes. *Nutr Clin Pract*, 29: 759-767.
- Mattson MP, Longo VD, Harvie M. 2017. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev*, 39: 46-58.

- Mazzocchi A, Leone L, Agostoni C, Pali-Scholl I. 2019. The secrets of the mediterranean diet: does [only] olive oil matter? *Nutrients*, 11(12): 2941.
- McCarty MF. 2001. Upregulation of lymphocyte apoptosis as a strategy for preventing and treating autoimmune disorders: a role for whole-food vegan diets, fish oil and dopamine agonists. *Med Hypotheses*, 57: 258-275.
- Nazarewicz R. 2007. The effect of vegetarian diet on selected biochemical and blood morphology parameters. *Rocz Panstw Zakl Hig*, 58: 23-27.
- Newberry C, McKnight L, Sarav M, Pickett-Blakely O. 2017. Going gluten free: the history and nutritional implications of today's most popular diet. *Curr Gastroenterol Rep*, 19: 54.
- Niewiesk S. 2014. Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies. *Front Immunol*, 5: 446.
- O'Mahoney LL, Matu J, Price OJ, Birch KM, Ajjan RA, Farrar D, Tapp R, West DJ, Deighton K, Campbell MD. 2018. Omega-3 polyunsaturated fatty acids favourably modulate cardiometabolic biomarkers in type 2 diabetes: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*, 17: 98.
- Okawa T, Nagai M, Hase K. 2020. Dietary intervention impacts immune cell functions and dynamics by inducing metabolic rewiring. *Front Immunol*, 11: 623989.
- Özata-Uyar G, Şanlıer N. 2018. Çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde ketojenik diyet uygulamalarının etkisi. *Türk Nörol Derg*, 24: 216-225.
- Özcan T, Baysal S. 2016. Vejetaryen beslenme ve sağlık üzerine etkileri. *Uludağ Üniv Zir Fak Derg*, 30: 101-116.
- Pagliai G, Russo E, Niccolai E, Dinu M, Di Pilato V, Magrini A, Bartolucci G, Baldi S, Menicatti M, Giusti B, Marcucci R, Rossolini GM, Amedei A. 2020. Influence of a 3-month low-calorie mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: the CARDIVEG study. *Eur J Nutr*, 59: 2011-2024.
- Parkinson L, Keast R. 2014. Oleocanthal, a phenolic derived from virgin olive oil: a review of the beneficial effects on inflammatory disease. *Int J Mol Sci*, 15: 12323-12334.
- Perez-Saez MJ, Uffing A, Leon J, Murakami N, Watanabe A, Borges TJ, Sabbisetti VS, Cureton P, Kenyon V, Keating L, Yee K, Fernandes Satiro CA, Riella LV. 2021. Immunological impact of a gluten-free dairy-free diet in children with kidney disease: a feasibility study. *Front Immunol*, 12: 624821.
- Persynaki A, Karras S, Pichard C. 2017. Unraveling the metabolic health benefits of fasting related to religious beliefs: a narrative review. *Nutrition*, 35: 14-20.
- Rahman MA, Saha SK, Rahman MS, Uddin MJ, Uddin MS, Pang MG, Rhim H, Cho SG. 2020. Molecular insights into therapeutic potential of autophagy modulation by natural products for cancer stem cells. *Front Cell Dev Biol*, 8: 283.
- Sanchez B, Casalo-Casado J, Quintana S, Arroyo A, Martin-Fumado C, Galtes I. 2012. Fatal manganese intoxication due to an error in the elaboration of epsom salts for a liver cleansing diet. *Forensic Sci Int*, 223: e1-4.
- Schwingshackl L, Morze J, Hoffmann G. 2020. Mediterranean diet and health status: active ingredients and pharmacological mechanisms. *Br J Pharmacol*, 177: 1241-1257.
- Scotece M, Gomez R, Conde J, Lopez V, Gomez-Reino JJ, Lago F, Smith AB, Gualillo O. 2012. Further evidence for the anti-inflammatory activity of oleocanthal: inhibition of MIP-1alpha and IL-6 in J774 macrophages and in ATDC5 chondrocytes. *Life Sci*, 91: 1229-1235.
- Sohn M, Kim K, Uddin MJ, Lee G, Hwang I, Kang H, Kim H, Lee JH, Ha H. 2017. Delayed treatment with fenofibrate protects against high-fat diet-induced kidney injury in mice: the possible role of AMPK autophagy. *Am J Physiol Renal Physiol*, 312: F323-F334.
- Soldati L, Di Renzo L, Jirillo E, Ascierio PA, Marincola FM, De Lorenzo A. 2018. The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. *J Transl Med*, 16: 75.
- Sypniewska G. 2007. Pro-inflammatory and prothrombotic factors and metabolic syndrome. *EJIFCC*, 18: 39-46.
- Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. 2014. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol*, 121: 91-119.
- Tatar T, Acar-Tek N. 2020. Aralıklı açlık ve ilişkili bazı etmenler. *Cumhuriyet Üniv Sağlık Bil Enst Derg*, 5: 91-100.
- Thomas D, Apovian C. 2017. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism*, 72: 120-143.
- Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, Kahleova H. 2019. The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Front Nutr*, 6: 47.
- Torang A, Gupta P, Kinke DJ. 2019. An elastic-net logistic regression approach to generate classifiers and gene signatures for types of immune cells and T helper cell subsets. *BMC Bioinformatics*, 20: 433.
- Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. 2018. Health benefits of the mediterranean diet: metabolic and molecular mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 73: 318-326.
- Trowell HC, Burkitt DP. 1981. Treatment and prevention: a note on autoimmune disease in sub-Saharan Africans. In *Western diseases: their emergence and prevention*. Harvard University Press Cambridge, MA, US, pp: 436-443.
- Tunçay GY. 2018. Sağlık yönüyle vegan/vejetaryenlik. *Avrasya Sağlık Bil Derg*, 1: 25-29.
- Ulamak-Koziol M, Czuczwar SJ, Januszewski S, Pluta R. 2019. Ketogenic diet and epilepsy. *Nutrients*, 11(10): 2510.
- Venter C, Eyerich S, Sarin T, Klatt KC. 2020. Nutrition and the immune system: a complicated tango. *Nutrients*, 12(3): 818.
- Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. 2016. Gluten free diet and nutrient deficiencies: a review. *Clin Nutr*, 35: 1236-1241.
- Wang J, Pae M, Meydani SN, Wu D. 2013. Green tea epigallocatechin-3-gallate modulates differentiation of naive CD4(+) T cells into specific lineage effector cells. *J Mol Med*, 91: 485-495.
- Wolowczuk I, Verwaerde C, Viltart O, Delanoye A, Delacre M, Pot B, Grangette C. 2008. Feeding our immune system: impact on metabolism. *Clin Dev Immunol*, 2008: 639803.
- Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. 2018. Nutritional modulation of immune function: analysis of evidence, mechanisms, and clinical relevance. *Front Immunol*, 9: 3160.
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Lewis JD. 2011. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334: 105-108.
- Wu TT, Li WM, Yao YM. 2016. Interactions between autophagy and inhibitory cytokines. *Int J Biol Sci*, 12: 884-897.
- Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. 2018. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. *Nutrients*, 10(11): 1618.
- Zhang C, Bjorkman A, Cai K, Liu G, Wang C, Li Y, Xia H, Sun L, Kristiansen K, Wang J, Han J, Hammarstrom L, Pan-Hammarstrom Q. 2018. Impact of a 3-months vegetarian diet on the gut microbiota and immune repertoire. *Front Immunol*, 9: 908.