
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

MATERNAL YÜKSEK YAĞLI DİYETİN YAVRU RATLARIN VÜCUT BİLEŞİMİ VE LİPOGENİK GEN EXPRESYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Sabriye ARSLAN

DOKTORA TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HAZİRAN 2022

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Sabriye ARSLAN

27/06/2022

MATERNAL YÜKSEK YAĞLI DİYETİN YAVRU RATLARIN VÜCUT BİLEŞİMİ VE LİPOGENİK GEN EXPRESYONU ÜZERİNE ETKİSİ

(Doktora Tezi)

Sabriye ARSLAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2022

ÖZET

Bu çalışma, gebelik ve laktasyon dönemlerinde uygulanan yüksek yağlı diyetin (YYD) yavru ratların vücut ağırlığına, biyokimyasal parametrelerine, yağ dokusu morfolojisi ile gen ekspresyonlarına (FAS, PPAR-γ ve SREBP-1c) etkilerini saptamak amacıyla Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde yürütülmüştür. Daha önce çiftleşmemiş 12 dişi Wistar rat adaptasyon döneminden sonra çiftleştirilmiştir. Gebe ratların yarısı (n:6) gebelik döneminde YYD ile (enerjinin yağdan gelen oranı %45) yarısı (n:6) ise standart yemle (Kontrol diyeti:KD) beslenmiştir. Laktasyon döneminde ise her iki gruptaki anneler tekrar iki gruba ayrılmış, yarısı KD ile yarısıysa YYD ile beslenmiştir. Böylece KD-KD grubu, KD-YYD grubu, YYD-KD grubu, YYD-YYD grubu olmak üzere dört grup elde edilmiştir. Laktasyon sonunda (3 hafta sonunda) tüm anne ratlar ile yavruların yarısı sakrifiye edilmiştir. Yavru ratların diğer yarısıysa sütten kesildikten sonraki beş hafta boyunca standart yemle beslenip sekizinci haftanın sonunda sakrifiye edilmiştir. KD grubu yavru ratların ortalama doğum ağırlığı YYD grubundan daha az bulunmuştur ($p<0,05$). Erkek yavru ratlarda üçüncü haftada en düşük vücut ağırlığı KD-KD grubunda iken en yüksek vücut ağırlığı YYD-YYD grubunda belirlenmiştir ($p<0,05$). Üç haftalık ratlar arasında serum glukoz ve trigliserit düzeyleri gruplar arasında farklı iken ($p<0,05$), sekiz haftalık ratlarda bu farklılık görülmemiştir. Üç haftalık yavru ratlarda adipoz doku miktarı en yüksek KD-YYD grubunda, en düşük ise YYD-KD grubunda belirlenmiştir. Gen ekspresyon düzeyleri gruplar arasında benzerdir ($p>0,05$). Histolojik bulgulara göre en dejeneratif değişimler sekiz haftalık YYD-YYD grubu yavrularda belirlenmiştir. Bu çalışma sonucunda laktasyon döneminde maternal YYD ile beslenmenin yavru ratlarda özellikle sütten kesme döneminde adipoziteyi artırabileceği ve bununla ilişkili değişikliklere yol açabileceğini düşündürmektedir.

Bilim Kodu	:	1007
Anahtar Kelimeler	:	Gebelik, Laktasyon, Maternal beslenme, Yüksek yağlı diyet, Glukoz intoleransı, Adipozite
Sayfa Adedi	:	157
Danışman	:	Prof. Dr. Hilal YILDIRAN

THE EFFECT OF MATERNAL HIGH FAT DIET ON BODY COMPOSITION AND LIPOGENIC GENE EXPRESSION OF OFFSPRING RATS

(Ph.D. Thesis)

Sabriye ARSLAN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

June 2022

ABSTRACT

This study was carried out in Gazi University Experimental Animal Production and Research Center to determine the effects of maternal high fat diet (HFD) on body weight, biochemical parameters, adipose tissue, gene expressions (FAS, PPAR-γ and SREBP-1c) of offspring. 12 female Wistar rats that were not mated before were mated after the adaptation period. Half of pregnant rats were fed with HFD and half with standard chow (Control diet:CD). During lactation period, dams in both groups were again divided into two groups, half of whom were fed with CD and other with HFD. Four groups were obtained:CD-CD, CD-HFD, HFD-CD, HFD-HFD. At end of lactation, all dams and half of the puppies were euthanized. The other half of rats were fed with CD for five weeks after weaning and euthanized at end of the eighth week. The mean birth weight of the CD rats was found to be lower than the HFD($p<0.05$). In male rats at third week, the lowest body weight was found in the CD-CD, while the highest body weight was found in the HFD-HFD($p<0.05$). While glucose and triglyceride levels were different between the groups($p<0.05$) among the three-week-old rats, this difference was not observed in eight-week-old rats. In three-week-old rats, the highest amount of adipose tissue was observed in CD-HFD, the lowest in HFD-CD. Gene expression levels were similar between groups($p>0.05$). As a result of this study, it is thought that feeding with maternal HFD during the lactation may increase adiposity and related changes in offspring, especially during weaning period.

Science Code : 1007
Key Words : Pregnancy, Lactation, Maternal nutrition, High fat diet, Glucose intolerance, Adiposity
Page Number : 157
Supervisor : Prof. Dr. Hilal YILDIRAN

TEŞEKKÜR

Doktora eğitim dönemimin her aşamasında ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, hoşgörüsü, anlayışı ve içtenliğiyle her zaman yanımda olan, tezimin planlanmasından, sonlanmasına kadar her aşamasında kıymetli tecrübe ve önerileriyle bana yol gösteren, desteğini asla esirgemeyen saygıdeğer danışmanım, çok değerli hocam Prof. Dr. Hilal YILDIRAN'a,

Tezimin planlanmasında ve şekillenmesinde çok değerli tecrübeleri ile yol gösteren çok kıymetli tez izleme komitesi üyeleri hocalarım Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ'a ve Prof. Dr. F. Gülhan SAMUR'a,

Çalışmanın histolojik analizlerinin gerçekleştirilmesinde desteğini esirgemeyen Doç. Dr. C. Merve SEYMEN'e, deneylerin yürütülmesinde tecrübeleri ve desteği ile yanımda olan Vet. Dr. Şeyda DİKER'e ve Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi çalışanlarına, çalışmanın gen ekspresyonları analizlerinin gerçekleştirilmesindeki desteği için Uzm. Biyolog Ünal SEVİNÇ'e, tez sürecimde her zaman yanımda olan arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Merve Şeyda KARAÇİL ERMUMCU ve Dr. Emine KOÇYİĞİT'e ve çalışma arkadaşlarıma,

Sonsuz sevgi ve anlayışlarıyla hep yanımda olan, beni bugünlere getiren anneme, babama ve kardeşime; ikinci ailem olarak beni her zaman destekleyen ARSLAN ailesine,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez sürecimde de eşsiz sabrı, sınırsız sevgisi ve anlayışıyla yanımda olan, her düştüğümde elimden tutup kaldıran, her zorluğu birlikte aştığımız hayat arkadaşım eşime ve her daim yüzümü güldüren, hayatımı aydınlatan ve anlamlandıran canım kızım ve canım oğluma,

Doktora eğitimim süresince sağladığı 2211-E bursu ile beni destekleyen TÜBİTAK'a,

Tez çalışmama maddi destek sağlayan Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimine teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 47/2020-0 proje kodu ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR vi

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ x

ŞEKİLLERİN LİSTESİ xii

RESİMLERİN LİSTESİ xiv

SİMGELER VE KISALTMALAR xv

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. Hastalık ve Sağlığın Gelişimsel Temelleri (DOHaD) 5

2.2. Maternal Yetersiz Beslenme 7

2.3. Maternal Aşırı Beslenme 8

3. GEREÇ VE YÖNTEM 21

3.1. Araştırma Yeri ve Süresi 21

3.2. Çalışmanın Genel Planı 21

3.3. Deney Hayvanlarının Temini, Bakımı, Çiftleştirme, Doğum ve Laktasyon Süreci 22

3.3.1. Deney hayvanlarının yem bileşimi 23

3.3.2. Ratların vücut ağırlıkları ile yem tüketimlerinin ölçülmesi 25

3.3.3. Ratların kan örneklerinin alınması ve değerlendirilmesi 25

3.3.4. Yavru ve anne ratlarda glukoz toleransının değerlendirilmesi 26

3.3.5. Ratlarda insülin direncinin ve obezite durumunun değerlendirilmesi 27

3.3.6. Yavru ratların adipoz dokusunun histolojik değerlendirmesi 28

3.3.7. Yavru ratların gen ekspresyonu analizlerinin değerlendirilmesi 28

Sayfa

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi 29

3.5. Çalışmada Karşılaşılan Zorlukluklar ve Çalışmanın Sınırlılığı 29

4. BULGULAR 31

4.1. Maternal Bulgular 31

4.1.1. Anne ratların gebelik ve laktasyon döneminde ağırlık değişimine ait bulgular 31

4.1.2. Anne ratların gebelik ve laktasyon döneminde maternal yem tüketimi, günlük enerji ve makro besin ögesi alımına ilişkin bulgular 34

4.1.3. Anne ratlarda biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi 37

4.2. Fetal Bulgular 40

4.2.1. Yavru ratların vücut ağırlığı, vücut ağırlık değişimi ve obezite durumunun değerlendirilmesi 40

4.2.2. Sekiz haftalık yavru ratların haftasına, cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarları 50

4.2.3. Yavru ratların insülin direnci ve diğer biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi 59

4.2.4. Yavru ratların adipoz dokularının değerlendirilmesi 69

4.3. Maternal Diyetin Yavru Ratlarda Gen Ekspresyonu Üzerine Etkileri 76

4.4. Maternal Diyete Göre Yavru Ratların Adipoz Dokularına Ait Histolojik Bulgular 82

5. TARTIŞMA 93

5.1. Maternal Bulguların Değerlendirilmesi 93

5.1.1. Anne ratların yem tüketimi, enerji, besin ögesi alımları ve ağırlık kazanımının değerlendirilmesi 93

5.1.2. Anne ratların maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi 97

5.2. Fetal Bulguların Değerlendirilmesi 99

5.2.1. Maternal diyetin yavruların doğum ağırlığı, vücut ağırlığı, besin tüketimi ve adipoz doku üzerine etkilerinin değerlendirilmesi 99

Sayfa

5.2.2. Maternal diyete göre yavru ratların besin tüketiminin, vücut ağırlığının ve adipoz dokunun değerlendirilmesi 103

5.2.3. Maternal diyetin yavrularda insülin direnci ve diğer biyokimyasal bulgular üzerine etkilerinin değerlendirilmesi 109

5.2.4. Maternal diyetin yavrularda gen ekspresyonu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi..... 118

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 121

KAYNAKLAR 127

EKLER..... 143

EK-1. Etik Kurul Onay Belgesi 144

EK-2. Çalışma Sırasında Kullanılan Malzemelerin Listesi 148

EK-3. Yüksek Yağlı Yemin Özellikleri..... 149

EK-4. ELISA Analizlerinin Uygulama Prensipleri 150

EK-5. Adipoz Dokuda Gen Ekspresyonu Analizlerinin Uygulama Prensipleri 153

ÖZGEÇMİŞ 155

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 3.1. Yüksek yağlı yemin bileşimi 24

Çizelge 3.2. Standart yemin içeriği 24

Çizelge 3.3. Anne ratların gebelik ve laktasyon dönemi yem özellikleri 25

Çizelge 3.4. Anne ve yavru ratlara uygulanan sakrifikasyon zamanı 25

Çizelge 4.1. Gebelik döneminde uygulanan diyete göre maternal özelliklerin değerlendirilmesi 31

Çizelge 4.2. Maternal diyet özelliklerine göre laktasyon döneminde ağırlık değişimi .. 32

Çizelge 4.3. Maternal diyet grubuna göre gebelik süresince yem tüketimi değişimi 34

Çizelge 4.4. Maternal diyet grubuna göre laktasyon süresince yem tüketimi değişimi . 35

Çizelge 4.5. Gebelik döneminde anne ratların maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarları 37

Çizelge 4.6. Laktasyon döneminde anne ratların maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarları 37

Çizelge 4.7. Anne ratların maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi 38

Çizelge 4.8. Anne ratların diyet özelliklerine göre oral glukoz tolerans testi kan glukoz değerlerinin değerlendirilmesi 39

Çizelge 4.9. Anne ratların maternal diyet özelliklerine göre insülin duyarlılığının değerlendirilmesi 40

Çizelge 4.10. Yavru ratların maternal diyete göre laktasyon döneminde haftalık vücut ağırlıkları 41

Çizelge 4.11. Yavru ratların cinsiyete ve maternal diyete göre laktasyon dönemindeki haftalık vücut ağırlıkları 43

Çizelge 4.12. Sekiz haftalık yavru ratların maternal diyete göre sütten kesme sonrası haftalık vücut ağırlıkları 44

Çizelge 4.13. Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyete göre sütten kesme sonrası haftalık vücut ağırlıkları 45

Çizelge 4.14. Yavru ratların maternal diyet özelliklerine göre cinsiyete ve haftasına göre vücut ağırlık değişimi ve obezitenin değerlendirilmesi 49

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 4.15. Yavru ratların haftasına, cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre obezite durumunun değerlendirilmesi 50

Çizelge 4.16. Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarlarının değerlendirmesi 51

Çizelge 4.17. Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre haftalara göre enerji alımının değerlendirmesi 52

Çizelge 4.18. Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre haftalara göre yağ alımının değerlendirmesi 54

Çizelge 4.19. Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre haftalara göre protein alımının değerlendirmesi 56

Çizelge 4.20. Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre haftalık karbonhidrat alımının değerlendirmesi 58

Çizelge 4.21. Yavru ratların haftasına ve maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi 61

Çizelge 4.22. Üç ve sekiz haftalık ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi 63

Çizelge 4.23. Yavru ratların haftasına ve maternal diyet özelliğine göre insülin direncinin değerlendirilmesi 64

Çizelge 4.24. Üç haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre oral glukoz tolerans testi kan glukoz değerlerinin değerlendirilmesi 65

Çizelge 4.25. Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre oral glukoz tolerans testi kan glukoz değerlerinin değerlendirilmesi 67

Çizelge 4.26. Üç haftalık ratların maternal diyete ve cinsiyete göre gen ekspresyon düzeyleri 77

Çizelge 4.27. Sekiz haftalık ratların maternal diyete ve cinsiyete göre gen ekspresyon düzeyleri 80

Çizelge 4.28. Yavru ratların maternal diyet özelliklerine göre adipoz dokularına ait dejenerasyon kriterleri 91

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 3.1. Deney çalışma süreçleri..... 22

Şekil 4.1. Maternal diyet özelliklerine göre gebelik dönemi boyunca maternal vücut ağırlığı değişimi..... 32

Şekil 4.2. Maternal diyet özelliklerine göre laktasyon dönemi boyunca maternal vücut ağırlığı değişimi..... 33

Şekil 4.3. Gebelik dönemi süresince anne ratların günlük ortalama besin tüketimi 34

Şekil 4.4. Laktasyon dönemi süresince anne ratların günlük ortalama besin tüketimi .. 35

Şekil 4.5. Gebelik ve laktasyon dönemi süresince maternal besin tüketiminde meydana gelen değişim 36

Şekil 4.6. Anne ratların oral glukoz tolerans test sonuçlarına göre kan glukoz değerlerinin değişimi..... 39

Şekil 4.7. Maternal diyete göre yavru ratların ortalama doğum ağırlığı 40

Şekil 4.8. Yavru ratların haftalık vücut ağırlığı değişimleri..... 46

Şekil 4.9. Erkek yavru ratların haftalık vücut ağırlığı değişimleri 47

Şekil 4.10. Dişi yavru ratların haftalık vücut ağırlığı değişimleri..... 47

Şekil 4.11. Erkek yavru ratların haftalara göre enerji alımındaki değişim..... 53

Şekil 4.12. Dişi yavru ratların haftalara göre enerji alımındaki değişim..... 53

Şekil 4.13. Erkek yavru ratların haftalara göre yağ alımındaki değişim 54

Şekil 4.14. Dişi yavru ratların haftalara göre yağ alımındaki değişim..... 55

Şekil 4.15. Erkek yavru ratların haftalara göre protein alımındaki değişim 56

Şekil 4.16. Dişi yavru ratların haftalara göre protein alımındaki değişim 57

Şekil 4.17. Erkek yavru ratların haftalara göre karbonhidrat alımındaki değişim 58

Şekil 4.18. Dişi yavru ratların haftalara göre karbonhidrat alımındaki değişim 59

Şekil 4.19. Üç haftalık erkek yavru ratların OGTT sonucu kan glukoz değerlerinin değişimi 67

Şekil 4.20. Üç haftalık dişi yavru ratların OGTT sonucu kan glukoz değerlerinin değişimi 68

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.21. Sekiz haftalık erkek yavru ratların OGTT sonucu kan glukoz değerlerinin değişimi 69

Şekil 4.22. Sekiz haftalık dişi yavru ratların OGTT sonucu kan glukoz değerlerinin değişimi 69

Şekil 4.23. Üç haftalık yavru ratların maternal diyet özelliğine göre beyaz yağ dokusu miktarı 70

Şekil 4.24. Üç haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliğine göre beyaz yağ dokusu miktarı 71

Şekil 4.25. Sekiz haftalık yavru ratların maternal diyet özelliğine göre beyaz yağ dokusu miktarı 72

Şekil 4.26. Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliğine göre beyaz yağ dokusu miktarı 73

Şekil 4.27. Üç haftalık yavru ratların rölatif adipoz doku ağırlıklarının maternal diyet özelliğine göre dağılımı 74

Şekil 4.28. Üç haftalık erkek ve dişi yavru ratların rölatif adipoz doku ağırlıklarının maternal diyet özelliğine göre dağılımı 74

Şekil 4.29. Sekiz haftalık yavru ratların rölatif adipoz doku ağırlıklarının maternal diyet özelliğine göre dağılımı 75

Şekil 4.30. Sekiz haftalık erkek ve dişi yavru ratların rölatif adipoz doku ağırlıklarının maternal diyet özelliğine göre dağılımı 76

Şekil 4.31. Üç haftalık yavru ratların maternal diyetlerine göre gen ekspresyon düzeyleri 78

Şekil 4.32. Üç haftalık erkek yavru ratların maternal diyetlerine göre gen ekspresyon düzeyleri 78

Şekil 4.33. Üç haftalık dişi yavru ratların maternal diyet özelliklerine göre gen ekspresyon düzeyleri 79

Şekil 4.34. Sekiz haftalık yavru ratların maternal diyetlerine göre gen ekspresyon düzeyleri 81

Şekil 4.35. Sekiz haftalık erkek yavru ratların maternal diyet özelliklerine göre gen ekspresyon düzeyleri 81

Şekil 4.36. Sekiz haftalık dişi yavru ratların maternal diyetlerine göre gen ekspresyon düzeyleri 82

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim **Sayfa**

Resim 3.1. Deney süresince kullanılan yüksek yağlı diyet yemi 24

Resim 3.2. Yüksek yağlı diyet grubu yavru ratın sakrifikasyon işlemi 26

Resim 4.1. Kontrol diyeti-kontrol diyeti grubu üç haftalık ratlara ait adipoz doku incelemeleri 83

Resim 4.2. Kontrol diyeti-yüksek yağlı diyet grubu üç haftalık ratlara ait adipoz doku incelemeleri 84

Resim 4.3. Yüksek yağlı diyet-kontrol diyeti grubu üç haftalık ratlara ait adipoz doku incelemeleri 85

Resim 4.4. Yüksek yağlı diyet-yüksek yağlı diyet grubu üç haftalık ratlara ait adipoz doku incelemeleri 86

Resim 4.5. Kontrol diyeti-Kontrol diyeti grubu sekiz haftalık ratlara ait adipoz doku incelemeleri 87

Resim 4.6. Kontrol diyeti-yüksek yağlı diyet grubu sekiz haftalık ratlara ait adipoz doku incelemeleri 88

Resim 4.7. Yüksek yağlı diyet-kontrol diyeti grubu sekiz haftalık ratlara ait adipoz doku incelemeleri 89

Resim 4.8. Yüksek yağlı diyet-yüksek yağlı diyet grubu sekiz haftalık ratlara ait adipoz doku incelemeleri 90

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	**Açıklamalar**
%	Yüzde
χ^2	Kikare
cm	Santimetre
dL	Desilitre
g	Gram
h	Hafta
kg	Kilogram
kkal	Kilokalori
L	Litre
m^2	Metrekare
mL	Mililitre
mmol	Milimol
n	Örneklem sayısı
ng	Nanogram
µIU	Mikro İnternasyonel Ünite

Kısaltmalar	**Açıklamalar**
AgRP	Agouti İlişkili Protein (Agouti-Related Peptide)
ARC	Arkuat Nükleus (Arcuate Nucleus)
BAD	Beyaz Adipoz Doku
BAP	Bilimsel Araştırma Projeleri
BKİ	Beden Kütle İndeksi
cDNA	Tamamlayıcı DNA (Complementary DNA)
COSİ-TUR	Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DoHAD	Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri Teoris (Developmental Origins of Health and Disease)

Kısaltmalar	Açıklamalar
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	Enzim-Bağlı İmmünosorbent Tayini (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)
FAS	Yağ Asidi Sentaz (Fatty Acid Synthase)
GÜDAM	Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi
HOMA-IR	İnsülin Direnci Tespiti İçin Homeostatik Model Değerlendirme (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance)
KD	Kontrol Diyeti
mRNA	Mesajcı RNA (Messenger RNA)
NPY	Nöropeptid Y (Neuropeptide Y)
OB-Rb	Uzun Leptin Reseptörü (The Long Form of the Leptin Receptor)
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
POMC	Proopiomelanokortin (Proopiomelanocortin)
PPAR-α	Peroksizom Proliferatör Reseptör Alfa (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha)
PPAR-β	Peroksizom Proliferatör Reseptör Beta (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Beta)
PPAR-γ	Peroksizom Proliferatör Reseptör Gama (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma)
RT-qPCR	Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction)
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı
SREBP1	Sterol Regulatör Element Bağlayıcı Protein 1 (Sterol regulatory element-binding protein 1)
SREBP1-a	Sterol Regulatör Element Bağlayıcı Protein-1a (Sterol regulatory element-binding protein-1a)
SREBP1-c	Sterol Regulatör Element Bağlayıcı Protein-1c (Sterol regulatory element-binding protein-1c)
TBSA	Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
TÜBER	Türkiye Beslenme Rehberi

Kısaltmalar	**Açıklamalar**
VA	Vücut Ağırlığı
VAA	Vücut Ağırlığı Artışı
YYD	Yüksek Yağlı Diyet

1. GİRİŞ

Dünya çapında 1975'ten bu yana yaklaşık olarak üç kat artmış olan obezite global bir epidemi olarak kabul edilmektedir [1, 2]. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2016'da 18 yaş ve üstü yetişkinlerin %39'u fazla kilolu, %13'ü ise obezdir [1]. Artan obezite prevalansı doğurganlık çağındaki kadınları da etkilemektedir. Ülkemizde yapılan Türkiye Nüfüs ve Sağlık Araştırması-2013 sonuçlarına göre doğurganlık çağındaki kadınların %55,2'si fazla kilolu ve obezdir [3]. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA)-2010 verilerine göre ise 19-30 yaş arası kadınların %36'sı fazla kilolu ve obezken, 31-50 yaş arasındaki kadınların ise %76,6'sı fazla kilolu ve obezdir [4]. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2017 verilerine göre ise 19-64 yaş grubundaki kadınların %2,3'ü zayıf, %30,0'ı normal, %28,5'i fazla kilolu, %33,1'i obez ve %6,2'si ise morbid obezdir [5]. Bu popülasyonda, özellikle gebelik ve laktasyon döneminde artan obezite prevalansı ve komplikasyonlarının, gelişim aşamasında fetüsün besin teminindeki dengesizliğine neden olarak sağlığı olumsuz etkileyebileceği konusunda endişelere yol açmıştır [6]. Gebelik döneminde obezite hem tromboembolik komplikasyonlar, gestasyonel diyabet, hipertansiyon, maternal kanama ve enfeksiyon vb. maternal risklerde hem de spontan düşük, fetal malformasyonlar, fetal makrozomi, ölü doğum ve erken doğum riskinde artışa yol açmaktadır [7].

Ülkemizde de diyetle artan bir yağ alımı mevcut olup TBSA 2017'de TBSA-2010'na göre hem toplam yağ hem de katı yağ alımında artış olduğu saptanmıştır [5]. Hem gebelerin hem de laktasyon dönemindeki kadınların günlük enerji alımının yaklaşık %35'i yağlardan gelmektedir. Batı diyetinin bir özelliği olan artan yağ alımı, obezite, tip II diyabet, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik bozuklukların ana tetikleyici faktörü olarak kabul edilir. Ratlarda yapılan çalışmalar gebelik ve laktasyon döneminde yüksek yağlı bir diyetin yavru vücut kompozisyonu, metabolik sendrom riski [8] ve hem erken yaşta hem de yetişkinlikte obezite gelişimi üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu göstermektedir [9]. Ayrıca, yüksek yağlı bir diyetin neden olduğu hafif maternal aşırı beslenmenin bile yavrularda aşırı yağlanma, glukoz intoleransı ve beyin iştah düzenleyicilerinin değişmesine yol açtığı gösterilmiştir [10].

Gelişmekte olan fetüs, maternal beslenme ortamına bağlıdır ve bu nedenle, sınırlı veya aşırı besin ögesi mevcudiyeti fetal hücresel ve organ gelişimini, gen ekspresyonunu ve/veya sonuçta metabolizmayı ve işlevi değiştirebilen epigenomu etkiler. Barker ve arkadaşlarının

[8] ilk çalışmaları, yetersiz beslenmenin yetişkin hastalıkları üzerindeki etkisine dair kanıt sağlamış ve gelişimsel programlama kavramına yol açmıştır. 'Fetal Programlama' ya da 'Yetişkin Sağlığının ve Hastalıklarının Gelişimsel Orjinleri' olarak da adlandırılan hipoteze göre optimal olmayan rahim içi çevre fetüsün gelişim aşamalarında spesifik değişikliklere neden olarak yaşamın ileri dönemlerinde kronik hastalıkların gelişim sürecini etkileyebilmektedir. İlk çalışmalar gebelik dönemindeki yetersiz beslenme ile fetal büyüme parametrelerinin olumsuz etkilendiğini ve bu etkilenme sonucunda koroner kalp hastalıklarının programlandığını bildirmiştir [11]. Bununla birlikte, metabolik gelişimsel programlama yetersiz beslenmeyle sınırlı değildir, yakın zamanda yapılan çalışmalar gelecekteki yavru sağlığını şekillendirmede maternal aşırı enerji alımı, maternal düşük protein alımı, spesifik besin/besin ögelerinin artırılması/azaltılması (folik asit, B_{12} vitamini, kolin ve diğer metil donörleri, balık yağı, n-3 yağ asitleri) ve yüksek yağlı diyetin de etkili olduğunu göstermiştir [11-13].

Deneysel kemirgen ve insan dışı primat modellerinde maternal yüksek yağlı diyetin (YYD) sonuçları karaciğer fonksiyon bozukluğu, tiroid disregülasyonu, insülin direnci, yüksek kan basıncı ve artmış adipoziteyi içeren metabolik hastalıklara yatkınlıkla beraber olumsuz metabolik olayları ve zayıf fetal büyümeyi kapsamaktadır [10,13-15]. Hayvan araştırmalarında, yüksek yağlı diyetle beslenen annelerin insan metabolik sendromuna benzeyen bir fenotip ile yavrular doğurduğu ve yavrularda hiperleptinemi, hiperinsülinemi, insülin direnci, hiperfaji ve hiperlipidemiye neden olduğu gösterilmiştir [10, 13]. Moleküler düzeyde maternal YYD yavrularda hipertansiyon, insülin direnci ve hiperlipidemiye yol açan Deoksiribonükleik Asit (DNA) hipermetilasyonunun aracılık ettiği adipositokin genlerinin ekspresyonunun azalmasına neden olmaktadır [14]. Olası mekanizmalar arasında YYD ile fetüse yağ geçişinin artması, preadipozitlerin farklılaşmasının artması ve lipogenik genlerin ekspresyonunun artması, diyetle indüklenen obeziteye yatkınlığın artması ve yavruda yağ depolanmasının artması da yer almaktadır [15].

Obezite genellikle Batı tarzı, yüksek yağlı diyete ve azalan aktiviteye atfedilse de, şimdi bunun kısmen maternal aşırı beslenme maruziyetine bağlı gelişimsel programlama etkilerinden kaynaklandığına dair ikna edici kanıtlar mevcuttur [16]. İnsan ve hayvan çalışmaları, maternal obezite ve yüksek yağlı diyetin çocukluk ve yetişkin dönemde obezite riskinde artışa neden olduğunu göstermektedir [8,15]. Obezitenin potansiyel programlama etkileri kısmen, azalmış tokluk nöropeptitleri veya nöronlar ile artan iştahın bir sonucu

olarak ortaya çıkan hiperfajiye atfedilmiştir [17]. Ancak laktasyon döneminde annenin beslenme durumuna bağlı olarak, obez annelerden doğan çocuklarda programlanmış hiperfaji ve obezite şiddetlenebilir veya önlenebilir. Bu fenomenin altında yatan mekanizma muhtemelen iştah düzenleme merkezinin esnekliğini/plastisitesini içerir ve bu nedenle beslenme ve tokluk düzenlemesini modüle etme ve obezite döngüsünü kırma fırsatı sunar [16].

Literatürde maternal diyetin laktasyon ya da gebelik dönemindeki etkilerini değerlendiren çalışmalarda YYD ile beslenen annelerden doğan yavruların kontrol diyetiyle beslenen anneler tarafından emzirildiği ya da tam tersi şekilde yapılan çalışmalar (cross-fostering-çapraz besleme) mevcuttur [8,15-17]. Bu tarz çalışmalar, prenatal ve postnatal çevresel maruziyetlerin açıkça ayrılmasını mümkün kılmakla beraber bu yaklaşımın bir sınırlılığı bu yöntemin kendisinin yavrulardaki metabolik sonuçları etkileyebileceğidir [15]. Bu nedenle bu çalışmada, gebelik ve laktasyon dönemindeki maternal diyetlerin yavrular üzerindeki etkisini değerlendirmek için gebelik ve laktasyon döneminde annelerin diyetlerinin değiştirilmesi tercih edilmiştir. Bu açıdan yapılan bu çalışma, özellikle gebelik öncesi maternal ve laktasyon sonrası koşullara müdahale etmeksizin, laktasyon ve gebelik dönemindeki maternal yüksek yağlı diyete maruziyetin yavrular üzerindeki etkilerinin değerlendirmesi açısından önemlidir. Çalışma sonuçlarından elde edilen bulgular gebelik ve laktasyon dönemindeki diyet değişikliklerinin yavrular üzerindeki etkilerinin anlaşılması için yol gösterici olabilir. Elde edilen bulgular insanlarla yapılacak çalışmalara ışık tutabilir ve insanlara yönelik öneriler geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Bunun yanısıra bugüne kadar yapılan çalışmalarda genel olarak yavrularda sütten kesme sonrası annenin diyet türüne devam edilmiş olması maternal diyet etkisinin anlaşılmasını güçleştirmektedir. Bu çalışmada sütten kesme sonrasında yavrulara standart yem verilmesi maternal diyet etkilerini incelemeyi mümkün kılmasının yanısıra kontrol diyetine geçişle yavrulardaki programlamanın değişip değişmediğini göstermeye yardımcı olabilir.

Bu çalışmanın amacı gebelik ve laktasyon dönemlerindeki yüksek yağlı diyetin yavruların vücut ağırlığını, biyokimyasal parametrelerini, adipoz doku morfolojisini ve lipogenik gen ekspresyonunu nasıl etkilediğini araştırmaktır. Çalışma sonucunda gebelik ve laktasyon döneminde diyette yapılan değişikliklerin yavru ratların metabolizmasını ne şekilde

değiştirdiği ve fetal programlama açısından kritik öneme sahip olan gebelik ve laktasyon döneminde yapılacak diyet değişikliklerinin etkinliği değerlendirilmiştir.

Çalışmanın hipotezleri

Laktasyon ve/veya gebelikte maternal yüksek yağlı diyete maruziyet,

- Yavruların doğum ağırlıklarını ve takip edildikleri süre boyunca ağırlık kazanımını artırır.
- Yavruların adipoz dokularında adipozit sayı ve hacmini artırır.
- Yavruların serum glukoz, insülin, trigliserit, total-kolesterol ve leptin düzeylerini artırır.
- Yavruların Yağ Asidi Sentaz (FAS), Sterol Regulatör Element Bağlayıcı Protein-1c (SREBP-1c) ve Peroksizom Proliferatör Reseptör Gama (PPAR-γ) gen expresyonu düzeylerinde farklılık yaratır.

2. GENEL BİLGİLER

Dünya genelinde obezite prevalansı, özellikle çocuklarda ve adölesanlarda endişe verici bir şekilde artmıştır. Giderek artan fazla kiloluluk ve obezite, doğurganlık çağındaki kadınlar da dahil olmak üzere her yaştan her iki cinsi de etkileyen dünya çapında bir sağlık sorunudur [2]. Obez annelerden doğan bebeklerin sayısı obez kadınların artışına bağlı olarak artmış olup bu durumu takiben çocukluk çağında fazla kiloluluk ve obezite riski de yükselmiştir [18]. Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması-2016 (COSI-TUR-2016) çalışması verilerine göre ilkokul 2. sınıf öğrencisi çocuklarının %9,9'u obez, %14,6'sı fazla kilolu olarak tespit edilmiş olup [19] Türkiye Çocukluk Çağı (7-8 yaş) Şişmanlık Araştırması-2013 (COSI-2013) çalışması ile karşılaştırıldığında obez ve fazla kilolu bireylerin arttığı görülmektedir [20]. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 obezite raporu incelendiğinde Türkiye'nin obezite sıklığında Avrupa bölgesi için en yüksek değerlere sahip olduğu bildirilmiştir [21].

Son zamanlarda, batı diyetinin (yüksek enerji, yağ ve karbonhidrat bakımından zengin) artan tüketimi obezitenin erken oluşumuna olan ilgiyi artırmıştır [22]. Fazla kiloluluk gebe olan kadınların %40'ında önceden var olan bir durumdur [22]. Dünya Sağlık Örgütü, mevcut eğilimlerin devam etmesi halinde fazla kilolu bebeklerin ve küçük çocukların sayısının 2025 yılına kadar 70 milyona çıkacağını tahmin etmektedir [1]. Obezojenik ortamda gebelik ve fetal yetersiz beslenmeye maruz kalma, gelecekte hem gebe kadınlar hem de yavruları için metabolik komplikasyon gelişme riskinin artmasına neden olur [23].

2.1. Hastalık ve Sağlığın Gelişimsel Temelleri (DOHaD)

David Barker ve ark. [11] 1989'da sağlığın ve hastalığın gelişimsel kökenleri kavramını tanımlamışlardır. Yaşamın erken döneminde büyüme ve gelişmeyi bozan çevresel faktörlerin, artan iskemik kalp hastalığı riskini belirleyebileceğini göstermiştir [11]. O zamandan beri, hayvan çalışmalarından ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, bu kavramın kapsamını, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklardan bilişsel bozukluklara, üreme anormallikleri ve kansere kadar uzanan çok çeşitli kronik hastalıkları içerecek şekilde genişletmiştir [15]. Sağlığın ve hastalığın gelişimsel kökenleri teorisi, gebelik ve laktasyon dönemlerinde elverişsiz bir ortama maruz kalmanın fetüs veya yenidoğan metabolizmasında değişikliğe neden olduğu bunun da yetişkin yaşamında

hastalık geliştirme risklerini artırdığı fikrini aktarmaktadır. Barker ve arkadaşları [11] tarafından ortaya atılan, sağlık ve hastalığın gelişimsel kökenleri teorisi (DOHaD), daha önce fetal orjinler hipotezi olarak adlandırılırken şu anda fetal programlama olarak anılmaktadır. Bu teori intrauterin ortamda zarar verici bir duruma maruz kalmanın yavru yaşamının erken dönemlerinde metabolik hastalıkların gelişimi için kritik bir risk faktörü olduğunu savunmaktadır. Barker ve arkadaşları [11] çocuklarda kardiyovasküler bozukluklar (örn., hipertansiyon) ve düşük doğum ağırlığını kötü anne sağlığı ile ilişkilendirmişlerdir. Sağlık ve hastalığın gelişimsel kökenleri teorisi gebelik ve laktasyon dönemi boyunca maternal yaşam tarzı, hastalıklar, bağımlılıklar ve beslenmeyi içeren dış bileşenlerin fetal gelişimi nasıl etkileyebileceğini daha ayrıntılı olarak açıklamaktadır. Sonuç olarak, intrauterin ve postnatal gelişim sırasında çevresel faktörlerle birlikte genetik yatkınlık, besin ögesiyle düzenlenmiş gen ekspresyonu ve epigenetik modifikasyonlar, yetişkin hastalıklarının gelişiminde önemli bir rol oynar [23]. İlk fetal programlama hipotezi temel olarak yetersiz beslenme ile ilgili olsa da son epidemiyolojik çalışmalar ve hayvan çalışmaları, fetal gelişim sırasında aşırı beslenmenin etkilerini ve sonraki yavruların kronik hastalık geliştirme riskini incelemiştir [24].

Orijinal DOHaD kavramı oluşan değişikliklerin kalıcı etkiler olduğunu savunmaktaydı ancak o zamandan beri, programlama etkilerinin ortaya çıksın veya çıkmasın yaşam boyunca değiştiği kabul edilmiştir [25]. Bu nedenden dolayı, gelişimsel programlama genellikle "yaşam boyunca süren sağlık etkileriyle gelişimin yörüngesini değiştiren kritik bir gelişimsel zaman penceresinde memeli organizmasında belirli bir zorluğa verilen yanıt" olarak tanımlanır. Programlama ile ilgili çoğu deneysel çalışma gebelik sırasında belirli bir zorluğun etkilerini gözlemlemek için yürütülmüş bunun tersine laktasyon dönemindeki gelişim zorluklarının programlama sonuçlarına etkilerine çok daha az dikkat gösterilmiştir [26]. Laktasyon, yenidoğan beslenmesinin önemli bir dönemidir ve gelişimin erken aşamalarındaki beslenme faktörleri önemli çevresel etkilerdir [25]. Laktasyon evresi, anneye ilişkin genetik faktörler, bebeğin sağlık durumu, bebeğin cinsiyeti, annenin sosyoekonomik durumu, anne yaşı, çevresel faktörler ve annenin sağlık durumu gibi birçok faktörün sütün besin ögesi bileşimini etkilediği bilinmektedir [27]. Laktasyon döneminde birçok organda gelişim, olgunlaşma ve farklılaşmanın temel aşamaları meydana gelir [28]. Perikonsepsiyonel, embriyonik ve fetal dönemlere ek olarak neonatal/laktasyon döneminin programlamada önemli bir rol oynadığı gösterildiğinden, bu kavram gelişimsel programlamayı içerecek şekilde genişletilmiştir [29]. Bu nedenle, daha kapsamlı bir isim

olan Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri günümüzde zorlukların gelişimsel programlamaya yol açabileceği erken yaşamın daha geniş penceresini tanımlamak için sıklıkla kullanılmaktadır.

Laktasyon, annenin beslenme ve çevresel zorluklarının anne sütü bileşimini ve dolayısıyla erken doğum sonrası dönemde yavrularda organ farklılaşmasını, yapısını ve işlevini etkilediği kritik bir dönemdir [25]. Bugüne kadar elde edilen kanıtlar, laktasyonun geçici hasarların kalıcı etkilere sahip olabileceği ve yetişkin yaşamındaki yavrularda sağlık sonuçlarının değişmesine neden olabileceği savunmasız bir zaman dilimi olduğunu göstermektedir [25]. Yenidoğan yaşamının değişikliklere açık bu döneminde ortaya çıkan gelişimsel programlamanın önemine rağmen, laktasyon sırasında zorlukların/müdahalelerin (özellikle anneyle ilgili) kapsamlı incelemeleri oldukça azdır [25].

Gebelik/laktasyon öncesi ve/veya boyunca yüksek yağlı beslenme modelleri mevcut küresel obezite salgınında insanların karşılaştığı durumu yansıtmak için kullanılmıştır. Bu çalışmalar maternal fazla kiloluluk/obezitenin yavrularının sağlığı üzerindeki uzun vadeli etkisinin anlaşılmasında anahtar olmuştur [30, 31]. Maternal diyet etkilerini gözlemleyebilmek için çapraz besleme yöntemi kullanılmakla birlikte bu yöntemin yavrularda yüksek stres tepkisine neden olması sonuçları yorumlarken olası bir karıştırıcı faktör olabilir [32].

2.2. Maternal Yetersiz Beslenme

Epidemiyolojik çalışmalar, erken beslenme ortamı ile yetişkin metabolik sonuçları arasında güçlü bir bağlantı olduğunu sürekli olarak göstermiştir. Örneğin, düşük doğum ağırlığı, bireyleri obezite, hipertansiyon ve diyabet dahil olmak üzere bir dizi olumsuz sağlık koşullarına yatkın hale getirir. Bu durum ilk olarak II. Dünya Savaşı'nın sonunda gebeliğin son 2 ayında kıtlık koşullarına maruz kalan annelerin yetişkin çocuklarında bildirilmiştir. Bu çocuklar yetişkin olduklarında obez olmuşlar ve gebelik sırasında besin ögesi eksikliğinin ve bunun sonucunda düşük doğum ağırlığının çocuklar kıtlık olmayan koşullarda yaşayan yetişkinler haline geldikten sonra bir "yakalama" büyümesi durumuna yol açtığı hipotezi üretilmiştir [33].

İyi beslenen popülasyonlarda (İkinci Dünya Savaşı'nda Hollanda ve 1950'lerde Büyük Sıçrayış'ta Çin kırsalında) kıtlık dönemleri maternal diyetinin yavrularda kısa ve uzun vadeli sağlık sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmek için değerli veriler sağlamaktadır. Hollanda Kıtlığı Doğum Kohort Çalışması İkinci Dünya Savaşı sırasında yaşanan maternal yetersiz beslenmenin çocuk sağlığında kardiyovasküler hastalık, obezite, diyabet ve akciğer hastalığı gibi kronik zararlara yol açtığını göstermiştir [34]. Ayrıca beslenme yetersizliklerinin erken doğum ve intrauterin büyüme geriliği ile sonuçlandığı gösterilmiştir [35]. Meydana gelen olumsuz etkiler kıtlığın gebelik sırasında ne zaman ortaya çıktığına da bağlı olarak değişmektedir. Organogenez katı bir zaman çizelgesi boyunca gerçekleştiğinden gebeliğin erken dönemindeki besin ögesi eksiklikleri organ gelişiminin bozulmasına neden olabilirken, gebeliğin sonraki dönemlerindeki eksiklikler normal organ fonksiyonuna sahip düşük doğum ağırlıklı bir bebeğe yol açabilir [7].

2.3. Maternal Aşırı Beslenme

Hayvan modelleri maternal diyetin yavru sağlığı üzerindeki etkilerinin altında yatan potansiyel nedensel mekanizmaların aydınlatılmasında vazgeçilmez olmuştur. Bunlardan kemirgen modelleri maternal aşırı beslenmeyi ve/veya maternal obeziteyi modellemek ve etkilerini bir veya daha fazla nesil boyunca incelemek için yaygın olarak kullanılmıştır [32]. Kemirgenlerde obezite oluşumunu sağlamak için kullanılan en önemli diyetler YYD ile kafetarya diyetidir [36, 37]. Yüksek yağlı diyetle programlama, fetal ve/veya erken postnatal yaşam sırasında sağlığı tehdit eden metabolik ve fizyolojik değişiklikleri indükleyen YYD devamlılığı olarak tanımlanır. Özellikle, yüksek yağlı programlama maternal beslenme yoluyla fetal ve/veya laktasyon dönemi boyunca yavruların yüksek doymuş yağ asidi içeren bir diyete maruz kalmasını ifade eder [15]. Mevcut literatürde YYD terimi yağdan gelen enerji yüzdesinin çoğunlukla %39 ve üzeri olan çeşitli yağ asitleri bileşimleri ile karakterize edilen çok çeşitli deneysel diyetleri içerir. Bununla birlikte, diyet bileşenlerine bağlı olarak enerjinin %30'unun yağdan geldiği diyetlerde de bazı programlama etkileri gözlemlenebilir. Test diyetlerinin çoğunda hem doymuş hem de tekli doymamış yağ asitleri açısından zengin olan bir yağ kaynağı olarak domuz yağı kullanmıştır. Ayrıca hayvansal kaynaklardan (ör. domuz yağı, sığır donyağı, balık yağı) bitkisel kaynaklara (ör. mısır, soya fasulyesi, zeytin) kadar önemli bir çeşitlilik de ticari diyetlerle sağlanmaktadır. Kontrol diyetlerinde ise genellikle yağdan gelen enerji oranı %5-19 oranındadır [22]. Diğer makro besin ögelerinin oranları diyetlerdeki yağ içeriğindeki artış nedeniyle değişir. Bununla birlikte protein içeriği

genellikle protein eksikliğinin olumsuz programlama etkilerinden kaçınmak için yeterince yüksek seviyededir (yaklaşık enerjinin %15'i) [15]. Kemirgenlerde obeziteyi indüklemek için kullanılan bir başka model ise "kafeterya diyeti" veya "abur cubur diyeti"dir. Bu modelde hayvana normal diyetine ad libitum erişim ile çok lezzetli insan besinlerinin (patates cipsi, kurabiye, çikolata, peynir vb.) bir kombinasyonu verilir [38]. Yüksek yağlı diyet ve maternal obezite hızlı doğum sonrası büyümeye ve ardından hiperfaji ve yetişkin obezitesine yol açabilmektedir [39].

Annenin aşırı beslenmesi ve obezitenin yavruların metabolik sağlığı üzerindeki zararlı etkileri insanlarda ve hayvan çalışmalarında iyi bir şekilde belirlenmiştir. Bununla birlikte, çoğu çalışma genç erişkin, yetişkin ve hatta yaşlı yavrularda zararlı metabolik etkilere odaklanmıştır. Yavru obezite fenotipinin varlığı, maternal obezitenin gebelik, laktasyon öncesi ve dönemini kapsadığı çalışmalarda bile her zaman ortaya çıkmayabilir. Maternal ve yavru diyetinin bileşimindeki farklılıklar, yavruların daha az sayıda doğması, büyümeyi yakalamış olması, yavrunun yaşı bu varyasyona katkıda bulunabilir. Örneğin, Samuelsson ve ark. [40] çalışmasında maternal obeziteye maruz kalmanın 12 haftalık hem erkek hem de dişi yavrularda obezite ile sonuçlanırken, Wankhade ve arkadaşlarının [41] çalışmasında ise yavrular 17 haftalıkken yavru adipozitesinde herhangi bir farklılık gözlemlenmemiştir. Ancak bu sonuç yavruların metabolik olarak risk taşımadığı anlamına gelmemektedir. Beslenme müdahalesinin gebe kalmadan kısa bir süre önce veya doğum gününde başlatıldığı çalışmalar insanlardaki durumu kesin olarak yansıtmayabilir ancak yavrular üzerinde maternal yüksek yağlı beslenmenin daha akut etkilerini incelemek için yararlı bir modeldir. Gebelik döneminin yanı sıra laktasyon dönemi de yavru metabolizmasında oldukça önemlidir. Yüksek yağlı diyetle ilişkili metabolitler, laktasyon sırasında süt üretiminin kalitesi veya miktarındaki değişiklikler yoluyla doğrudan yavrulara aktarılır [42].

Değişen maternal beslenme koşullarından (beslenme yetersizliği, düşük protein diyeti, aşırı beslenme, yüksek yağlı diyet) kaynaklanan perinatal olarak programlanmış iştah mekanizmaları, yavru hiperfajisini etkileyen çoklu etkileşen faktörleri/yolları içerebilir. Bunlar değişmiş hipotalamik arkuat nükleus (ARC) nöropeptitleri, biyokimyasal parameterleri, enerji sensörlerini, adipoziteyi ve epigenetiği içermektedir [39]. Maternal obezite oluşumunda da YYD kullanımı mevcut olması nedeniyle bundan sonraki kısımda hem YYD hem de maternal obezite modellerinin kullanımının anne ve yavru metabolizmasına etkileri maternal aşırı beslenme başlığı ile ele alınacaktır.

Maternal aşırı beslenme ve iştah düzenlenmesi

Fetal yaşam veya yenidoğan döneminde aşırı beslenme, sırasıyla ARC gelişimini ve yeniden şekillenmeyi değiştirebilirken, bunlardan biri veya her ikisi de programlanmış hiperfajiye neden olurken, neonatal ARC yeniden modelleme, ARC anatomisini ve iştah ve tokluk dengesini normalleştirmek ve yavru obezitesini önlemek için benzersiz bir erken yaşam fırsatı sağlar [17].

Maternal aşırı beslenme ortamında ARC gelişimi doğumda programlanmış hiperfajiye neden olur [8]. Çalışmalar, maternal obezitenin oreksijenik dürtüyü artırdığını göstermektedir; yani, artan yavru besin alımı ve ağırlık artışı oreksijenik ve anoreksijenik nöronal sayı arasındaki oran ve oreksijenikten anoreksijenik peptit ekspresyonu ve sinyallemesinde artışa neden olur [16]. Obez annelerin yenidoğanlarında Nöropeptid Y (NPY) ve Agouti ilişki peptitin (AgRP) hipotalamik ekspresyonu artarken, proopiomelanakortin (POMC) ekspresyonu azalır [43]. Artmış NPY ve azalmış POMC ekspresyonu ile uyumlu olarak POMC ekspresyonunu destekleyen nörojenik düzenleyicileri azalmıştır [44]. Önemli olarak, maternal obezite aynı zamanda embriyonik hipotalamusta nöroprogenitör hücre proliferasyonunun uyarılması ve oreksijenik nöronlarda artış ile yavru nörojenezini de etkiler [45]. Sütten kesilme sonrası YYD uygulaması ARC NPY sinyalini artırmış ve POMC ekspresyonunu azaltarak doğum sonrası beslenmenin ilave bir etkisi olduğunu düşündürmüştür [46].

Maternal aşırı beslenmenin yavrulardaki biyokimyasal parametreler ve hormonlar üzerindeki etkisi

Gebelik sırasında maternal obezitenin, gelişmekte olan fetüste metabolitleri ve hormonal ortamı belirgin şekilde etkilediği ve böylece yaşamın ilerleyen dönemlerinde metabolik hastalık riskini potansiyel olarak artırdığı iyi bilinmektedir. Maternal obeziteden etkilenen önemli metabolitler arasında glukoz ve lipitler bulunurken kortizol, insülin ve leptin, maternal obezitenin çoğu hayvan modelinde yaygın olarak araştırılan hormonlardan bazılarıdır [47]. Maternal kafeterya diyetinin laktasyon ve gebelik boyunca uygulandığı bir rat modelinde cinsel olarak dimorfik bir glukoz ve insülin sekresyonu paterni belirlenmiş olup erkek yavrular normal glisemi ve hiperinsülinemi sergilerken dişi yavrular hiperglisemik olup normal insülin seviyeleri sergilemiştir [48]. Bununla birlikte, kafeterya diyetiyle beslenen annelerin hem erkek hem de dişi yavrularında trigliserit ve kolesterolün

yükseldiği belirlenirken serum lipit seviyeleri için cinsiyet farklılıkları belirgin bulunmamıştır. Aynı çalışmada dişi yavruların perirenal yağ yastıkçıklarında leptin gen ekspresyonu erkek yavrulara göre daha fazla tespit edilmiştir [48]. Başka bir çalışmada YYD ile beslenen annelerin yavrularının, doğum sonrası ikinci günde kontrol grubu annelerin yavrularına kıyasla daha düşük plazma insülin ve leptin konsantrasyonları sergilediği bildirilirken bu paternler daha sonra yetişkinlikte tersine dönmüştür (doğum sonrası 160. gün). Plazma glukozu, YYD annelerden gelen yetişkin erkek yavrularda da daha yüksekken dişilerde bu durum tespit edilmemiştir [49].

Birkaç hayvan çalışması, maternal aşırı beslenme/obezitenin, fetal pankreasın gelişimini bozarak hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz algılaması ve β-hücre disfonksiyonu ile sonuçlandığını göstermiştir [49-51]. Hafif derecede maternal aşırı beslenmenin bile, gebelik öncesi obezite seviyesinden bağımsız olarak glukoz intoleransını ve hiperinsülinemiyi indüklediği gösterilmiştir [10, 49]. Ayrıca, YYD annelerinin yavruları ya oral glukoz bolusu ya da intraperitoneal glukoz bolusu sonrasında sütten kesmede azalmış glukoz toleransı sergilediği bildirilmiştir [9].

Safra asitleri lipit emiliminde ve kolesterol katabolizmasında önemli bir işleve sahiptir, glukozun metabolik düzenlenmesinde, glukoz metabolizması ve lipit homeostazının düzenleyicileri olarak görev yapar [52]. Anneleri YYD tüketen yavruların artmış serum kolesterol, serum glukoz ve hepatik toplam trigliserit seviyeleri dahil olmak üzere yetişkinlikte safra asidi ve lipit metabolizmasında değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir [53]. Ayrıca kolesterol ve safra asidi metabolizmasıyla bağlantılı genler araştırılmış ve YYD tüketiminin yavrularda safra asidi alım taşıyıcılarının hepatik mesajcı RNA (mRNA) ekspresyonunu etkilediğini göstermiştir [52].

İlginç bir şekilde, diyetle indüklenen obeziteyi geliştirmek için genetik yatkınlığı olan ratlar da merkezi insülin duyarlılığında önceden var olan bir azalmaya sahiptir ve YYD'ler insüline duyarlılığı daha da azaltır [39].

Leptin esas olarak beyaz adipozitler tarafından salgılanır ve hipotalamustaki uzun leptin reseptörüne (OBRb) bağlanır, iştahı azaltır ve Janus tirozin kinaz 2 sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3 (STAT3) yolağı aktivatörü aracılığıyla enerji harcamasını uyarır [54]. Serum leptin düzeyi, adipozite ile pozitif ilişkilidir. Bununla birlikte, obez insanlar ve

hayvanlar, hipotalamusta leptin direnci gelişmesi nedeniyle genellikle leptinin anoreksijenik etkisine yanıt vermezler [55].

Yetişkin ve fetal yağ dokusunun yanı sıra plasenta leptin üretiminin önemli bir bölgesidir [56]. Ayrıca leptin, implantasyonda, plasental endokrin fonksiyonunda ve fetal gelişimde rol oynayabilir [56]. Ayrıca hem insülin hem de leptin adipogenezi de aktive edebilir [23]. Bu nedenle maternal obezite ve yüksek insülin ve leptin dolaşım seviyeleri adipogenezi ve lipogenezi artırabilir, bu da daha yüksek beyaz yağ dokusu kütlesi ve yavrularda adipozit hipertrofisi ile sonuçlanır [57]. Bu kavramla uyumlu olarak, makrozomik fetüslerde artmış dolaşımdaki leptin seviyeleri ve büyümesi kısıtlı fetüslerde azalmış leptin seviyeleri bildirilmiştir [58].

Leptin seviyeleri yenidoğan gelişimi sırasında yetişkinliğe kıyasla yükselse de yenidoğanlarda beslenme üzerinde leptinin çok az etkisi vardır veya hiç etkisi yoktur [59, 60]. Bunun yerine, leptinin bu süre zarfında nöronal gelişimi desteklediği bildirilmiştir [61]. Leptin, embriyonik gün 14.5'te fare embriyolarında bulunur ancak bu gelişim aşamasında çok az beyaz yağ dokusu olduğu düşünüldüğünde şaşırtıcıdır [62]. Bunun yerine leptinin fetal gelişim sırasında karaciğer, kıkırdak ve kemik gibi diğer periferik dokular tarafından üretilebileceği düşünülmektedir [62]. Doğum sonrası gelişim sırasında, yenidoğan fare ve ratlarda dolaşımdaki leptin seviyeleri yetişkinlere kıyasla yükselir [59] ve leptin yaşamın ilk 10 günü boyunca ARC'de metabolik peptitler NPY ve POMC'nin ekspresyonunu düzenleyebilse de besin alımı üzerinde etkisi yoktur. Bunun yerine leptin bu gelişim döneminde en belirgin şekilde nörotrofik bir faktör olarak görev yapar [61]. Yapılan bir çalışmada, maternal YYD ile beslenmenin yavrulardaki plazma leptin düzeylerini postnatal onuncu güne kadar erken bir tarihte artırdığını göstermiştir [63]. Üç haftalıkken YYD yavruları, kontrolle beslenen yavrulardan önemli ölçüde daha fazla ağırlık kazanmış ve daha yüksek oranda yağ kütlesi, daha yüksek leptin seviyeleri ile leptin direnci göstermiş ve bunların tümü yetişkinlik boyunca devam etmiştir [8, 63].

Maternal aşırı beslenmenin anneler üzerindeki etkileri

Birçok türde, yavrular ilk çevrelerine öncelikle anne aracılığıyla maruz kalırlar. Bu nedenle erken ortamların yavruları nasıl etkilediğini anlamak için yavru gelişimini etkileyen çevresel faktörlerin annede etkilerinin incelenmesi gerekir. Yavru gelişimi sırasında bu diyete maruz kalma süresinin etkisini incelemek ve maternal obezitenin etkileri ile diyetin kendisi arasında ayrım yapmak için geliştirilmiş bir dizi YYD maruziyeti paradigması vardır. Maternal obezitenin kemirgenlerde modellenmesinin bir yolu, dişileri gebelikten en az 4 hafta önce YYD ile beslemek ve gebelik ve laktasyon boyunca devam etmektir [38]. Pregestasyonel YYD'ye maruziyet, dişilerin vücut ağırlığında ve enerji alımlarında bir artışa yol açar [38, 64, 65]. Ayrıca, kandaki glukoz seviyelerinde bir artış ve insülin direncinin geliştiğine dair kanıtlar vardır [64]. Gebe kaldıktan sonra hala YYD'ye devam eden anneler daha fazla ağırlık kazanmaya ve daha fazla enerji almaya devam etmektedir [66]. Bazı çalışmalarda ise obez annelerin laktasyon döneminde ağırlık kaybettiğini bildirilmiştir [67, 68]. Bazı çalışmalar obez annelerin süt bileşimindeki farklılık dolayısıyla bu değişimin gerçekleştiğini öne sürmektedir. Süt bileşiminin incelendiği araştırmalarda anne sütünün kontrol diyetindekilere kıyasla obez annelerde daha yüksek yağ ve protein içeriği ile birlikte sağladığı enerjinin de daha yüksek olduğu bulunmuştur [69, 70]. Bir çalışmada ise YYD annelerinin laktasyon sırasında sirkadiyen döngünün karanlık fazında daha aktif olduğunu bildirmiş bu nedenle karanlık faz sırasında lokomotor aktivitedeki artışın, kısmen obez annelerde gözlenen ağırlık kaybını açıklayabileceği düşünülmektedir [38]. Ayrıca, geç gebelik ve laktasyon döneminde anneler, laktasyonun taleplerini karşılamak için hiperfajik hale gelir, viseral yağ biriktirir ve bu durum kısmen bu dönemde süt üretimi için anahtar bir hormon olan prolaktin artışıyla düzenlenir [71].

Maternal aşırı beslenmenin adipoz doku ve lipogenik gen ekspresyonu üzerine etkileri

Adipoz doku, yalnızca besin maddelerinin sağlanmasına ve farklı hormonal sistemlerden gelen sinyallere pasif bir yanıt vermekle kalmaz, aynı zamanda önemli endokrin fonksiyonlara sahip farklı faktörleri (adipokinler) salgılayan ve eksprese eden önemli bir endokrin organ olarak görev yapar [23]. Artmış serbest yağ asitleri ve visseral yağdan portal vene karaciğere doğru salınan proinflamatuvar faktörlerin, obez bireylerde insülin direnci için önemli bir rol oynadığı varsayılmıştır [72].

Beyaz adipoz doku (BAD) maternal obezitenin neden olduğu metabolik programlamanın ana hedefini temsil edebilir. Perinatal besin ögesi arzındaki bozulmalar adipozit gelişimini etkileyerek sayılarında ve fonksiyonel özelliklerinde kalıcı değişikliklere yol açabilir [72, 73]. Obez annelerden doğan yavrularda adipogenez ve BAD metabolizmasının uzun süreli bozulmasını açıklayabilecek programlama mekanizmaları hakkında çok az şey bilinmektedir. Özellikle konsepsiyon programlarındaki maternal obezite, fetal dönemden yetişkinliğe kadar adipogenezi ve lipogenezi arttırmış, daha yüksek BAD kütlesine ve daha büyük adipozitlere neden olmuştur [57]. Laktasyon ve/veya sütten kesme sonrası dönemlerde aşırı beslenme/YYD büyümenin hızlanmasına neden olur, adipogenez ve lipogenez programlamasını kötüleştirir [16, 74].

Fetüslerde ve yenidoğanlarda adipozit kök hücreleri hala farklılaşabilir ve maternal faktörlere karşı potansiyel olarak hassastır [75]. İnsanlarda adipozit sayısı yaşamın erken dönemlerinde belirlenir ve yetişkinlikte yağ kütlesinin önemli bir belirleyicisidir [76]. Türler arasında farklılık gösteren yağ dokusu gelişiminin zamanlaması, potansiyel olumsuz ortama karşı zayıflık penceresini belirler. Kemirgenlerde adipoz doku büyümesi ve adipogenez esas olarak gebeliğin son haftasında gerçekleşir ve laktasyon döneminde hızlanırken, daha büyük memelilerde bu süreçler doğumdan önce gerçekleşir [23]. Bununla birlikte, adipogenezin yaşam boyu meydana geldiğine dair ikna edici kanıtlar bulunmaktadır [77]

Yağ dokusu adipozitlerin yanı sıra stromal hücreler, bağışıklık hücreleri, endotel hücreleri, kan damarları ve adipozit öncülerinden oluşur [78]. Memelilerde iyi karakterize edilmiş iki yağ dokusu türü bir arada bulunur: beyaz ve kahverengi yağ dokusu. Beyaz yağ dokusu çoğunlukla büyük bir uniloküler lipit damlası içeren adipozitlerden oluşur [23]. Kahverengi yağ dokusu enerji harcamasında özelleşmiş olup adipozitleri mitokondri bakımından zengindir ve çok sayıda küçük (multiloküler) lipit damlacıkları içerir [79]. Son zamanlarda, üçüncü bir yağ dokusu türü tanımlanmıştır: "brite"/"bej", "esmerleşme" veya indüklenmiş kahverengi yağ dokusu olarak da adlandırılan uyarılabilir "kahverengi benzeri" adipozit [23]. Beyaz yağ dokusu subkütanöz ve viseral adipoz doku olarak tanımlanan ayrı anatomik depolarda düzenlenmiştir; ilki deri altına dağılmışken, insanlarda ve farelerde viseral yağ dokusu gövde boşluğunda yer almaktadır [79].

Tüm adipogenik kök hücreler ve adipozitler, adipogenez sırasında aynı şekilde davranmazlar [77]. Her yağ deposu benzersiz bir gelişimsel gen ekspresyonu imzasına sahiptir. Yağ

hücresi embriyonik kökeni, gelişimi, genetik ve hormonal duyarlılığındaki farklılıklar, yavruları daha yüksek yağlanmaya yatkın hale getirebilecek depoya özgü programlama etkilerine neden olabilir. Yağ kök hücreleri, deponun anatomik konumundan ve/veya hormonal mikro çevreden, ayrıca yaşlanma, cinsiyet ve metabolik sağlıktan etkilenir [80]. Adipogenik potansiyel, gen ekspresyon profili, büyüme hızı ve biyolojik özellikler (yani hormon duyarlılığı) ile visseral ve subkutan yağ pedleri arasında farklılar ile sonuçlanır [81]. Farklı adipozit öncülerinin spesifik yağ yastıklarının gelişimini ve işlevini belirleyebilmesi gerçeği, her bir beyaz yağ deposunun ayrı bir mini organ olarak kabul edilebileceği fikrine yol açmıştır [82]. Programlama mekanizmaları arasında, perinatal dönemde uygun olmayan hormon seviyeleri, yeni nesilde enerji homeostazının kalıcı olarak deregüle edilmesine yol açan kilit bir faktördür [81]. Yetişkin yavrularda plazma hormon seviyelerinde kalıcı değişikliklerle uzun süreli yağ genişlemesine neden olabilir. Bu düşünceyle tutarlı olarak maternal obezite yavrulardaki plazma leptin artışını cinsiyete özgü bir şekilde uzatmış ve güçlendirmiştir [63, 74].

Maternal obezite, adipogenez sırasında epigenetik mekanizmaları da etkileyebilir. Bu modifikasyonlar kalıcı olabilir; adipogenik ve lipogenik genlerin ekspresyonu üzerinde uzun vadeli etkilere sahip olabilir [23]. Maternal obezitenin, yavruların enerjisini ve epigenetik mekanizmanın enzimatik bileşenlerinin hormonal durumunu değiştirme aktivitesini etkilediği varsayılmaktadır [81]. Yavruların yağ dokusunu yeniden programlayan epigenetik değişikliklere neden olabilir.

Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptörler (PPAR) ve sterol düzenleyici element bağlayıcı protein (SREBP'ler), lipit metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonunu düzenlediği bilinen başlıca transkripsiyon faktörleri arasındadır. PPAR'lar, PPAR-α, β ve γ olmak üzere üç alt tipten oluşan bir nükleer reseptör ailesini temsil eder [83]. PPAR-α esas olarak karaciğer, böbrek ve kalpte; PPAR-β her yerde eksprese edilirken PPAR-γ esas olarak adipoz doku, dalak ve meme bezleri tarafından eksprese edilir [84]. PPAR-γ'nin aktivasyonu, adipoz dokusu lipoprotein lipaz aktivitesini arttırır, bu da daha yüksek yağ asidi dağıtımına ve trigliseritlerin adipoz dokuda depolanmasına yol açar, böylece plazmada düşük serbest yağ asitleri seviyelerine ve artan insülin duyarlılığına neden olur [85]. Bunun yanısıra her üç PPAR izoformunun da periferik dokulardan artan kolesterol akışına yol açtığı bilinmektedir [86]. Anahtar adipojenik faktör PPAR-γ programlı yukarı regülasyonu, obez annelerin yavrularında yağ genişlemesinin karakteristik özelliklerinden biridir [8, 40, 87]. Ana

fetüs/neonatal yağ deposunda PPAR-γ'nin artan mRNA ekspresyonu, hem gebelik ve laktasyon döneminde abur cubur diyeti ile beslenen anne ratların yavrularında geç gebelikte rapor edilmiştir [88]. Adipozit farklılaşmasına ek olarak, PPAR-γ olgun adipozitlerde lipitlerin alımı ve depolanmasının ana düzenleyicisidir. Fetal koyunlarda maternal aşırı beslenmeye yanıt olarak PPAR-γ mRNA ekspresyonundaki artış, aynı yağ depolarında lipoprotein lipaz dahil olmak üzere anahtar lipojenik genlerin yukarı regülasyonu ile de ilişkilendirilmiştir [87]. Obez annelerden doğan obeziteye eğilimli yavru ratlar da BAD içinde modifiye yağ asidi bileşimi sergilemiştir [89]. Bununla birlikte, kemirgenlerde, az sayıda çalışma, yavruların BAD'ında maternal obezitenin depo ve cinsiyete özgü sonuçlarını incelemiştir ve aralarında çok az tutarlılık söz konusudur [77]. Genel olarak, mevcut kanıtlar, obezitenin maternal beslenme fazlalığı (özellikle abur cubur diyetleri) tarafından programlanmasının, adipoz dokudaki doğumdan sonra devam eden ve yağ dokusu içindeki hem başlangıçta oluşan adipozitlerin sayısı ve hem de bu adipozitlerin lipit depolama kapasitesinde artış sağlayan anahtar düzenleyici faktörlerin değiştirilmiş ifadesinin bir sonucu olduğunu göstermektedir [89].

Sterol düzenleyici eleman bağlayıcı proteinler (SREBP) ise inaktive edilmiş öncüler olarak endoplazmik retikulumun zarlarına bağlanan bazik-sarmal-ilmek-sarmal-lösin fermuar transkripsiyon faktörleridir [83]. Aktivasyon üzerine endoplazmik retikulum bağlantılı SREBP öncüsü, SREBP'nin nükleer formu olarak belirlenen aktif alanı serbest bırakmak için sıralı iki aşamalı bir bölünme sürecinden geçer. SREBP'nin nükleer formu, promotörde bulunan sterol düzenleyici element bağlayıcı DNA dizisine bağlanma yoluyla yağ asitleri ve kolesterol metabolizmasında yer alan birçok genin ekspresyonunu destekler [90]. SREBP ailesinin üç üyesi memeli türlerinde tanımlanmıştır: SREBP-la ve SREBP-lc ve SREBP-2. Her izoformun farklı düzenleyici mekanizması vardır [83]. SREBP-la'nın SREBP-lc'den daha güçlü bir transkripsiyonel aktivatör olduğu bilinmektedir, ancak SREBP-lc karaciğer, yağ dokusu, iskelet kası, adrenal bez ve beyinde eksprese edilen baskın izoformdur. SREBP-la ve SREBP-lc'nin, asetil CoA karboksilaz, yağ asidi sentaz ve steroil CoA desatüraz gibi yağ asidi sentezinde yer alan genleri düzenlediği bilinmektedir [91]. Aşırı beslenmeye bağlı olarak SREBP-lc'nin kronik aktivasyonu, obezite ile ilgili problemlerle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca SREBP-lc'nin kronik aktivasyonu nedeniyle karaciğer ve pankreas gibi çeşitli organlarda artan trigliserit sentezi ve lipit birikiminin, karaciğer yağlanması meydana getirdiği bildirilmiştir [92, 93]. SREBP'ler ayrıca karaciğerdeki ana insülin sinyal molekülü olan insülin reseptörü substrat-2'yi de baskılayarak hepatik insülin direncine neden olabilir

[94]. Ayrıca SREBP-lc'nin farelerde adipoz dokuda trigliserit farklılaşmasını ve depolanmasını desteklediği bilinmektedir, bu da onun obezite gelişimine dahil olduğunu düşündürmektedir [94].

Yağ asidi sentaz (FAS) yağ asitlerinin de novo sentezinin son aşamasını katalize eder [95]. Bir dizi hormonal ve diyetsel faktörden etkilenen doku FAS konsantrasyonu, bir dokunun de novo yol ile yağ asitlerini sentezlemedeki maksimum kapasitesi için anahtar bir belirleyicidir. Karaciğerde FAS uzun zamandır bir housekeeping proteini olarak sınıflandırılmıştır ve besin ögeleri fazla miktarda mevcut olduğunda enerjinin depolanması için yağ üretir [96]. Yağ asidi sentaz aktivitesinde hızlı değişikliklere dair raporlar ve FAS proteininin translasyon sonrası modifikasyonlarının bulguları, transkripsiyona ek olarak dinamik olayların FAS düzenlemesini etkilediği fikrini desteklemektedir [96]. FAS mRNA bolluğundaki adaptif değişiklikler esas olarak hepatik ve adipoz dokularda meydana geliyor gibi görünmektedir; diğer doku tiplerinde FAS ekspresyonu beslenme ve hormonal manipülasyona dirençlidir [95].

Besin tüketiminin arttığı ve/veya enerji harcamasının azaldığı zamanlarda, fazla enerji nötral triasilgliserol formunda beyaz yağ dokusunda verimli bir şekilde biriktirilir. Besin azlığı olduğunda ve/veya enerji harcama gereksinimleri arttığında enerji üretimi için yakıt sağlamak üzere lipit rezervleri açığa çıkar. Adipoz dokudan gelen triasilgliserol kanda yağ asidi oksidasyonunda kullanıldıkları karaciğere, kaslara ve kahverengi yağ dokusuna taşınan gliserol ve yağ asitlerine ayrılır [23]. Bu nedenle beyaz yağ dokusu, yalnızca verimli enerji depolamasını sağlayarak değil, aynı zamanda sinir sistemi arasında koordineli bir endokrin düzenleme yoluyla periferik talepleri sağlamak için lipitleri hızla mobilize ederek de önemli bir rol oynar [97]. Yağ dokusunun hücresel genişlemesi hipertrofi (boyutta artış) ve hiperplazi (sayıdaki artış, "adipogenez") ile ilişkilidir [23, 82]. Her iki fenomen de yaşam boyunca normal büyümede ve obezite gelişimi sırasında ortaya çıkar [75]. Adipogenez yeni adipozitlerin adipoz dokudaki öncül hücrelerden farklılaşmasının sonucudur [23]. Adipogenez adipozit farklılaşmasının 'ana düzenleyicisi' olan nükleer PPAR-γ'yi içeren bir transkripsiyonel kaskad tarafından düzenlenen birkaç adımı içerir. Hem kahverengi hem de beyaz adipozitler gelişmeye rahimde başlar. Bununla birlikte yağ dokusu oluşumunun zamanlaması ve hızı türler arasında bir miktar değişiklik gösterir [77].

Yağ dokusu, oto-, para- ve endokrin şekillerde hareket eden çok sayıda peptit, hormon ve molekülü (adipokin olarak adlandırılır) salgılar [23]. Adipokinler beyin, karaciğer, pankreas, vaskülatür, kas ve diğer dokulardaki hücreleri hedeflemek için yağ dokusunun fonksiyonel durum sinyallemesine katılır [98]. Adipokinler yağ dokusunda ve sistemik düzeyde çeşitli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesine katılır [23]. Başta leptin ve adiponektin olmak üzere adipokin salgılanması iştahı, yakıt metabolizmasını, doğuştan gelen bağışıklık fonksiyonunu ve üremeyi düzenler. Ayrıca anormal adipokin salgılanması obezite ile ilişkili hastalıkların bir yelpazesine katkıda bulunur [99]. Obezite epidemisi nedeniyle dikkatler maternal obezitenin potansiyel etkilerine ve yavrularda hastalık riskine yönelmiştir. Maternal obezite ve diyabet artan doğum ağırlığı, yenidoğanlarda aşırı beslenme ve yavruları yağ birikimine yatkın hale getiren hızlı "yakalama büyümesi" ile ilişkilidir [13].

Gelişim sırasında tüketilen besin ögelerinin adölesan dönemde fenotipi değiştirebileceği ve sağlık için uzun vadeli etkilere yol açabileceği mekanizmaların tam olarak anlaşılamamasına rağmen, maternal diyet fetal programlamayı etkileyen anahtar bir faktör gibi görünmektedir. Beslenmenin epigenetikteki rolü beslenme faktörlerinin, genlerin ekspresyonu ile ilişkili epigenetik mekanizmaları indükleyerek metabolik özellikleri değiştirebileceğini gösteren artan sayıda çalışma ile desteklenmektedir [31, 100, 101]. YYD'nin epigenetik mekanizmalar üzerindeki doğrudan etkisinin bir örneği modifikasyonların yapıldığı kolesterolden zengin bir diyetle beslenen domuzlarda karaciğer miRNA'larında gözlenmiş olup YYD ile beslenen domuzların kontrol grubundan daha fazla vücut ağırlığına sahip olduğu gözlenmiştir bu durum da miRNA değişikliklerinin obezitedeki rolünü vurgulamaktadır [102].

Epigenetik modifikasyonlar, orijinal DNA sekansındaki değişiklikleri temsil etmeyen, gen ekspresyonunda ve hücresel fonksiyonda stabil ve kalıtsal değişiklikler olarak tanımlanır [103]. Gelişimin erken aşamalarında, farklı hücre tiplerinin farklılaşması ve gelişimi, kromatin yapısını modüle etmede rol oynayan epigenetik mekanizmalar tarafından düzenlenir [101]. Ayrıca epigenetik düzenleme, organizmaların gen ekspresyonlarını ve fonksiyonlarını çevreye yanıt olarak uyarlamalarına izin veren fenotip plastisitesinin sağlanmasında anahtar rol oynar [104]. Bu nedenle, her hücre türünün genotipi, gelişimsel geçmişi ve çevresel etkileri yansıtan kendi epigenetik imzası vardır. Bu sonuçta hücre ve organizmanın fenotipine yansır. Memelilerde erken embriyogenez, epigenomun oluşması için kritik bir dönemdir; konsepsiyon ve implantasyon arasındaki dönemde, genomun de-

metilasyonu ve ardından implantasyondan kısa bir süre sonra yeniden metilasyon dalgası görülür [105]. Bu nedenle bu dönem, embriyonun DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve mikroRNA'lar gibi epigenetik işaretlerin oluşumunu bozan çevresel ve/veya beslenme ipuçlarına karşı savunmasız olduğu, gelişimdeki kritik pencereyi temsil eder [106].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

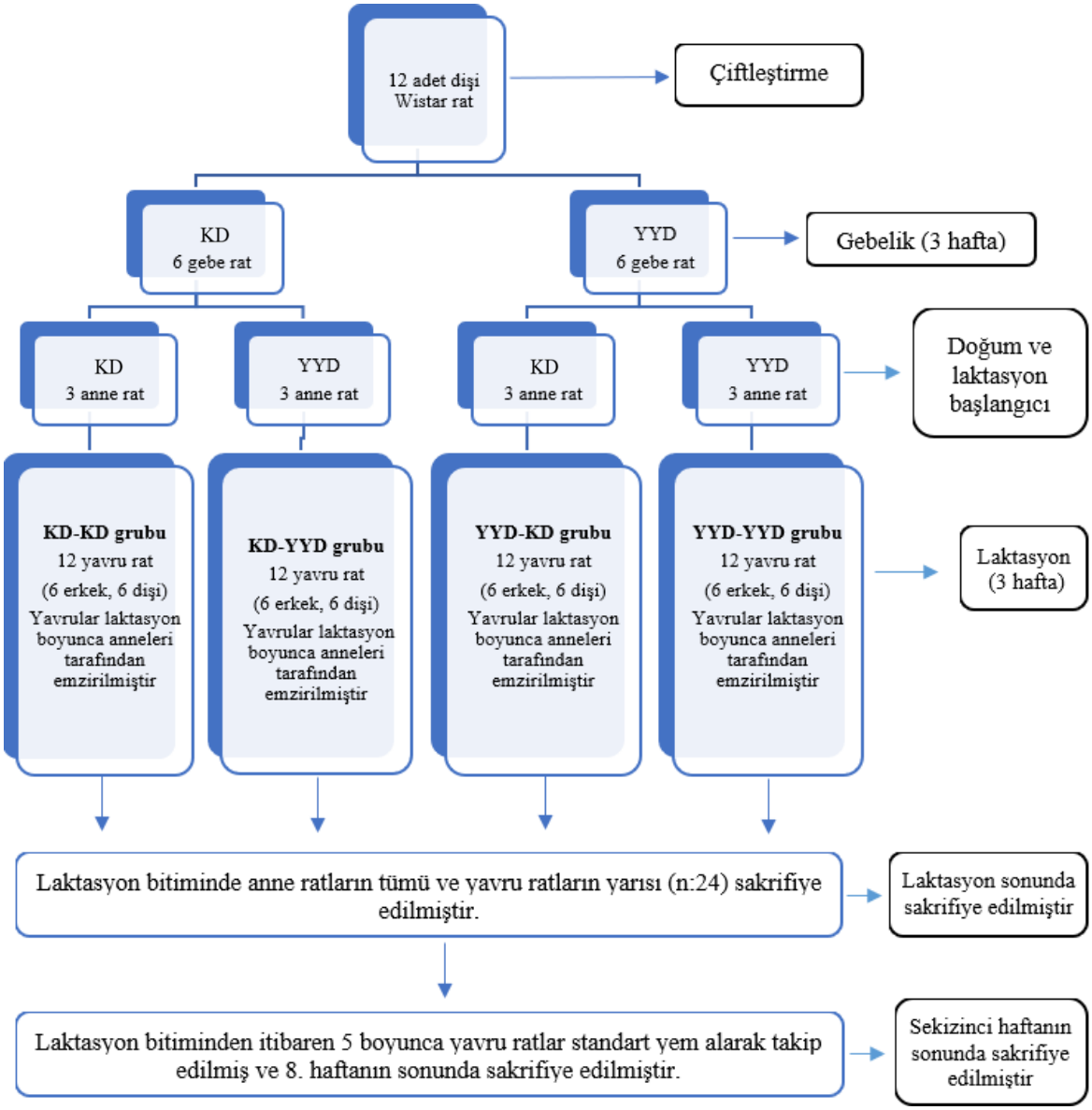
Bu araştırma Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 08.07.2019 tarihinde G.Ü.ET-19.039 kayıt numaralı araştırma projesi olarak onaylanmıştır (EK 1). Çalışmanın tüm aşamalarında Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu esaslarına uygun çalışılmıştır. Araştırmanın bütçesi Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi'nden karşılanmıştır (Proje Kod No: 47/2020-01).

3.1. Araştırma Yeri ve Süresi

Bu çalışma Ağustos 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM)'da Wistar türü ratlarla yürütülmüştür. Araştırmaya dahil edilen anne ratların gebelik öncesi, çiftleştirme, gebelik sırası, laktasyon dönemi süresince ve yavru ratların ise takip edildikleri sekiz hafta boyunca bakımları ve bu dönemlerdeki diyet müdahaleleri ile sakrifikasyon ve anestezi altında kan alma işlemleri GÜDAM'da gerçekleştirilmiştir. Ratlardan alınan kan ve serum örnekleri Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde saklanmıştır. Ratlara ait biyokimyasal ve gen ekspresyonu analizleri özel bir laboratuvarda; histolojik analizler ise Gazi Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.2. Çalışmanın Genel Planı

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen 12 adet Wistar türü dişi rat dahil edilmiştir (kontrol grubu vücut ağırlığı ortalaması: 193,8±5,23 g ve yüksek yağlı diyet grubu: 198±6,22 g, $p>0,05$). Dişi ratlar adaptasyon sürecinden sonra çiftleştirilmiş ve gebe kalan ratlar gebelik boyunca standart laboratuvar yemi (chow) (Kontrol diyeti: KD) veya yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenmiştir. Laktasyon döneminde ise her grup tekrar iki gruba ayrılmış ve yarısı KD (n:3) ile yarısı YYD (n:3) ile beslenmiştir. Laktasyon dönemi sonunda (3 hafta) anne ratlar ile yavru ratların yarısı sakrifiye edilmiş, kalan yavrular ise sekiz haftalık olana kadar KD ile beslenerek takip edilmiş ve sekizinci haftanın sonunda sakrifiye edilmiştir. Çalışma süresince izlenen yol Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet.

Şekil 3.1. Deney çalışma süreçleri

Çalışmada kullanılan GÜDAM ile Gazi Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Laboratuvarları'nda bulunan ve Gazi Üniversitesi BAP biriminden sağlanan destekle alınan malzemelerin listesi EK 2'de yer verilmiştir.

3.3. Deney Hayvanlarının Temini, Bakımı, Çiftleştirme, Doğum ve Laktasyon Süreci

Çalışmada kullanılan Wistar türü dişi ratlar, Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Çalışmaya 8-10 haftalık daha önce çiftleşmemiş aynı soydan gelen dişi ratlar dahil edilmiştir. Teslim alınan ratlar 0,1 grama duyarlı hassas terazi ile ölçülerek kafeslerine yerleştirilmiştir. Oda sıcaklığı 21±2ºC, bağıl nemi %35-40,

kafes içi ışık şiddeti 40 lüks, ışık periyodu 12 saat aydınlık/12 saat karanlık, gürültü düzeyi 85 dB'in altında kalacak şekilde kontrollü ve hava değişimini 10-16/saat olacak şekilde sağlayabilen havalandırma sisteminin mevcut olduğu bir ortamda barındırılmıştır.

Dişi ratlar (12 rat) iki haftalık alışma sürecinden sonra çiftleştirilmiştir. Çiftleştirme işlemi için 4 adet Wistar türü erkek rat kullanılmıştır. Vajinal plak gözlenen dişi ratlarda çiftleşmenin gerçekleştiği kabul edilmiş ve gebeliğin sıfırıncı günü olarak alınmıştır ve annelerin her biri ayrı kafeslere konmuştur. Çiftleşme sonrası erkek ratlar başka çalışmaların ön çalışmasında kullanılmak üzere GÜDAM'a bırakılmıştır. Gebelik süresi 20-22 gün arasında değişmiştir. Yavrular vücut ağırlıklarının takibi ve biyokimyasal bulgularının analizinin yapılabilmesi için laktasyon dönemi sonuna kadar anneleriyle birlikte tutulmuştur. Bu araştırmada laktasyon süresi ortalama üç hafta sürmüştür. Laktasyon dönemi sonunda tüm anneler sakrifiye edilmiştir. Laktasyon dönemi sonunda her batından iki erkek ve iki dişi olmak üzere dört yavru ayrılmıştır. Ayrılan yavruların yarısı laktasyon döneminin sonunda (üçüncü hafta) diğer yarısı ise sekizinci haftanın sonunda sakrifiye edilmiştir. Sekizinci hafta ratların adölesan dönemden yetişkin döneme geçiş aşaması olması nedeniyle tercih edilmiştir. Çalışmaya toplamda 12 anne ve 48 yavru olmak üzere 60 rat dahil edilmiştir.

3.3.1. Deney hayvanlarının yem bileşimi

Çalışmaya dahil edilen anne ratlara diyet müdahalesinin öncesinde, iki hafta boyunca aynı içme suyu ve standart laboratuvar yemi ad libitum olarak verilmiştir. Gebe kalan ratlar randomize bir şekilde kontrol ve deney grubu olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Kontrol ve deney gruplarındaki tüm gebe ratların diyet müdahalesinin yapıldığı süre boyunca ad libitum beslenmeleri sağlanmıştır. Gebelik boyunca her iki gruba ad libitum olarak su ve deney grubuna enerjinin %45'inin yağdan geldiği (domuz yağı ve soya yağı) YYD (D12451, Research Diets), kontrol grubuna ise standart laboratuvar yemi (KD) verilmiştir. Laktasyon döneminde ise her grupta yer alan anneler rastgele ikişer gruba daha ayrılarak KD veya YYD ile beslenmiştir. Böylece 1.grup: gebelik ve laktasyon döneminde standart diyetle (KD-KD), 2.grup: gebelik döneminde standart diyetle laktasyon döneminde yüksek yağlı diyetle (KD-YYD), 3.grup: gebelik döneminde yüksek yağlı diyetle laktasyon döneminde standart diyetle (YYD-KD), 4.grup: gebelik ve laktasyon döneminde yüksek yağlı diyetle (YYD-YYD) beslenmiştir. Yavru ratlara sütten kesme sonrası takip edildikleri süre boyunca Gazi

Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen standart yemle ad libitum olarak beslenmeleri sağlanmış ve su verilmiştir. Deney sürecinde kullanılan YYD içeriği Çizelge 3.1'de, standart yemin içeriği ise Çizelge 3.2'de verilmiştir. Resim 3.1'de deney süresince kullanılan YYD yem gösterilmiştir. Anne ratların gruplara göre gebelik ve laktasyon döneminde tükettikleri yem türleri Çizelge 3.3'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Yüksek yağlı yemin bileşimi

D12451 Yüksek yağlı yem	kkal %	g/100 g
Protein	20	24
Yağ	45	24
Karbonhidrat	35	41
Enerji yoğunluğu		4.7 kkal/g

Çizelge 3.2. Standart yemin içeriği

İçindekiler	kkal %	g/100 g
Protein	24,6	23,5
Yağ	7,7	3.25
Karbonhidrat	67,7	64,7
Enerji yoğunluğu		3,8 kkal/g



Resim 3.1. Deney süresince kullanılan yüksek yağlı diyet yemi

Çizelge 3.3. Anne ratların gebelik ve laktasyon dönemi yem özellikleri

Grup	Gebelik dönemi	Laktasyon dönemi
Grup 1: KD*-KD	Standart diyet	Standart diyet
Grup 2: KD-YYD**	Standart diyet	Yüksek yağlı diyet
Grup 3: YYD-KD	Yüksek yağlı diyet	Standart diyet
Grup 4: YYD-YYD	Yüksek yağlı diyet	Yüksek yağlı diyet

*KD: Kontrol diyeti, **YYD: Yüksek yağlı diyet

3.3.2. Ratların vücut ağırlıkları ile yem tüketimlerinin ölçülmesi

Gebelik ve laktasyon dönemi boyunca annelerin haftalık aynı saatte (08.30-10.00) vücut ağırlıkları ve yem tüketimleri 0,1 grama duyarlı mutfak terazisiyle ölçülmüştür. Gebelik sonunda batın sayısı kaydedilmiştir. Tüm yavruların doğum ağırlıkları ise hassas teraziyle ölçülmüştür. Laktasyon döneminin sonuna kadar anneleri ile bakılan yavruların vücut ağırlıkları her hafta hassas terazi ile ölçülmüştür. Laktasyon dönemi (üç hafta) sonunda her batından 2 erkek 2 dişi olarak ayrılan yavrular ayrı kafeslerde barındırılmıştır. Yavruların yarısı (n:24) laktasyon dönemi sonunda sakrifiye edilirken diğer yarısının (n:24) laktasyon dönemi sonrasında beş hafta boyunca haftalık aynı gün ve saatte (08.30-10.00) yem tüketimi ve vücut ağırlıkları tartımı 0,1 grama duyarlı mutfak terazisiyle yapılmıştır.

3.3.3. Ratların kan örneklerinin alınması ve değerlendirilmesi

Laktasyon sonunda tüm annelere ve yavruların yarısına (n:24); doğumdan sonra sekiz hafta boyunca (n:24) takip edilen yavru ratlara ise sekizinci haftanın sonunda ortalama 16 saatlik açlık sonrası derin anestezi altında intrakardiyak kan alınarak sakrifikasyon işlemi uygulanmıştır. Ratlara uygulanan sakrifikasyon zamanı Çizelge 3.4'te gösterilmiştir. Resim 3.2.'de YYD grubu bir yavru rata ait sakrifikasyon işlemi gösterilmiştir.

Çizelge 3.4. Anne ve yavru ratlara uygulanan sakrifikasyon zamanı

Anne ve Yavru Ratlara Uygulanan Sakrifikasyon Zamanı	
Grup	Sakrifikasyon zamanı
Anne ratlar	Laktasyon döneminin sonunda (n:12)
Yavru ratlar (n:48)	
1. grup (n:24)	3. haftanın sonunda
2. grup (n:24)	8. haftanın sonunda



Resim 3.2. Yüksek yağlı diyet grubu yavru ratın sakrifikasyon işlemi

Alınan kan örnekleri Selecta-Centronic-BL model santrifüj cihazı ile 2500 rpm'de 20 dk. santrifüj edilmiştir. Ayrılan serum örnekleri 1.5 mL'lik ependorf tüplere alınarak biyokimyasal analizi yapılana kadar GÜDAM'da -80°C'de korunmuştur. Ratlara ait biyokimyasal parametrelerin analizi özel bir laboratuvar merkezinde araştırmacı tarafından yapılmıştır. Analizlerde kantitatif Enzim-Bağlı İmmünosorbent Tayini (Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA) yöntemi ile anne ve yavru ratlarda serum insülin, glukoz, trigliserit, total kolesterol ve leptin parametreleri ticari kitler kullanılarak değerlendirilmiştir. ELISA kitleri kullanılarak yapılan analizlerin tümünde üretici firmanın talimatları takip edilmiştir. Analizlerin gerçekleştirilmesinde Rat Glukoz ELISA kiti (Biossay Technology Laboratory, China), Rat İnsulin ELISA kiti (Biossay Technology Laboratory, China), Rat Leptin ELISA kiti (Biossay Technology Laboratory, China), Rat Kolesterol ELISA kiti (Biossay Technology Laboratory, China) ve Rat Trigliserit ELISA kiti (Biossay Technology Laboratory, China) kullanılmıştır. Tüm biyokimyasal analizler uygun yöntemlerle yapılmıştır (EK 4).

3.3.4. Yavru ve anne ratlarda glukoz toleransının değerlendirilmesi

Yavru ratların yarısına doğumdan sonra üçüncü haftanın sonunda ve diğer yarısına ise sekizinci haftanın sonunda, anne ratlara ise laktasyon dönemi sonunda 4 saatlik açlık

sonrasında gavaj yoluyla 2 g/kg glukoz verilmiş oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanmıştır [107]. Sıfırıncı, 15., 30., 60., 90., ve 120. dakikalarda kuyruk veninden kan alınarak glukometre (Roche Accu-chek Performa Nano) aracılığıyla kan glukoz düzeylerine bakılmıştır.

3.3.5. Ratlarda insülin direncinin ve obezite durumunun değerlendirilmesi

Anne ve yavru ratlarda insülin direncini saptamak için HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) formülü kullanılmıştır [108]. Kemirgenlerde HOMA-IR için net bir kesişim noktası olmaması nedeniyle kontrol grubu ile kıyaslama yapılması tercih edilmiştir.

$$HOMA\text{-}IR = Açlık\ serum\ insülin\ düzeyi\ (\mu U/mL)\ x\ Açlık\ serum\ glukoz\ düzeyi\ (mg/dL)\ /405 \quad (3.1)$$

Yavru ratlarda vücut ağırlık artışı, doğum ağırlığı, laktasyon sonu vücut ağırlığı ve çalışma sonundaki vücut ağırlıkları kullanılarak hesaplanmıştır.

Üçüncü hafta için:

$$Vücut\ Ağırlık\ Artış\ (VAA)\ Miktarı = Laktasyon\ sonu\ vücut\ ağırlığı\ (g) - Doğum\ ağırlığı\ (g) \quad (3.2)$$

Sekizinci hafta için:

$$Vücut\ Ağırlık\ Artış\ (VAA)\ Miktarı = Çalışma\ sonu\ vücut\ ağırlığı\ (g) - Doğum\ ağırlığı\ (g) \quad (3.3)$$

Yavru ratların vücut ağırlıkları sakrifikasyon işlemi öncesinde tartılmıştır. Sakrifikasyon işleminin hemen ardından ise burun-anüs arasındaki mesafe esnemeyen mezurla ölçülerek boy uzunluğu belirlenmiştir. Yavru ratların obezite değerlendirilmesinde insanlarda kullanılan Beden Kütle İndeksinin eşdeğeri olan Lee indeksi hesaplanmıştır. Lee indeksi 0,3'ten büyük olan ratların obez olduğu kabul edilmiştir [109].

$$Lee\ indeksi = [(vücut\ ağırlığı^{1/3}\ (g)/burun–anüs\ uzunluğu\ (mm)]\ x10 \quad (3.4)$$

3.3.6. Yavru ratların adipoz dokusunun histolojik değerlendirmesi

Adipoz dokunun histomorfometrik analizi için beyaz yağ dokusu elde edilmiştir. Formalinde fikse edilip parafine gömülen dokular analizlerin yapılacağı güne dek eksi 80°C'de saklanmıştır. Adipozitlere ait tüm doku örnekleri ışık mikroskobik incelemesi için ilk olarak %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edilmiştir. Tespit işleminden sonra doku örnekleri kasetlere konularak akar su altında 24 saat süresince yıkanmıştır. Suyun uzaklaştırılması için dokular artan derecelerde alkol serilerinden (%70, %80, %90, %100) geçirilmiştir. Sonrasında dokular parlatılmaları amacıyla ksilolden geçirilmiş ve ardından erimiş parafine gömülmüştür. Hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 4 mikron kalınlığındaki kesitlere tüm gruplar için Hematoksilen-Eozin boyaması uygulanmıştır. Kesitler Leica DCM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, LAS programında değerlendirilip, kesitlerin resimleri çekilmiştir. Histolojik incelemelere ait analizler Gazi Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Hematoksilen – eozin boyama yöntemi

Deney gruplarından alınan kesitler 57°C etüvde 60 dakika bekletildikten sonra, 2x15 dakika ksilole alınarak parafinden arındırılmaları sağlanmıştır. Daha sonra lamlar sırasıyla azalan alkol serilerinden geçirilip (%100, %96, %80, %70, %50) havada kurutulmuştur. 10 dakika akar suda yıkandıktan sonra, Harris Hematoksilen' de 10-15 dakika boyanmış ve 10 dakika akar suda yıkanmıştır. Yüzde 70 alkol + 2-3 damla glasiyel asidik asit karışımına batırılıp tekrar 10 dakika akar suda yıkanmıştır. Lamlar 5-10 dakika Eozin de bekletilip 10 dakika daha akar suda yıkandıktan sonra artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek (%50, %70, %80, %96, %100), 2x15 dakika ksilole alınmış ve entellan ile kapatılmıştır.

Hematoksilen-Eozin boyama ile yapılan değerlendirmeler sonucunda Dejenerasyon Kriterleri tablosu oluşturulmuş ve bu tablo için "0=Hiç Yok, 1=Zayıf, 2=Orta Dereceli, 3=En Güçlü" sayısal veriler olarak kabul edilmiştir (Çizelge 4.29).

3.3.7. Yavru ratların gen ekspresyonu analizlerinin değerlendirilmesi

Adipoz dokuda FAS, PPAR-γ, SREBP-1c gen ekspresyonunun analizi özel bir firmada gerçekleştirilmiştir. Adipoz doku örnekleri dublike olarak alınmıştır. Alınan örnekler ependorf tüplere aktarılıp sıvı nitrojende dondurulmuş, uygun şekilde, numune

taşınmasından sorumlu personel tarafından soğuk zincirde laboratuvara ulaştırılmıştır. mRNA gen ekspresyon çalışması kapsamında 48 adet rat adipoz doku numunesinin total RNA ekstraksiyonları ve FAS, PPAR-γ ve SREBP-1c genlerinin gerçek zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction, PCR) analizleri yapılmıştır. Deney uygulamalarında normalizatör olarak housekeeping geni olarak beta aktin kullanılmıştır. Analiz aşamalarının detayları EK 5'te verilmiştir.

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 24.0 paket programında değerlendirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle incelenmiştir. Anne ve yavru ratların kontrol ve deney gruplarına göre, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı artışı, tüketilen yem miktarları, enerji ve besin ögesi alımı, biyokimyasal bulgular ve diğer nicel verilerin ortalama ve standart sapma değerlerinin verilmesinde normal dağılım gösteren veriler için one-way ANOVA kullanılmıştır. Varyansların homojenliğinin değerlendirilmesinde Levene testi kullanılmıştır. Post-hoc test olarak normal dağılan veriler için Tukey, normal dağılıma sahip olmayanlar için ise Bonferoni testi kullanılmıştır. Parametrik olmayan veriler için ise Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. İkili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmış ve Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Tekrarlı ölçümlerin analizinde ise parametrik veriler için iki yönlü karma ANOVA testi, parametrik olmayan verilerde ise Friedman testi uygulanmıştır. Friedmandaki post hoc test olarak Wilcoxon testi Boferroni düzeltmesi ile kullanılmıştır. Gen ekspresyonu analizi için istatistik analizler normal dağılımları onaylanan grupların çoklu grup kıyaslamalarının birlikte değerlendirilmesi için ANOVA testi uygulanmıştır. Post-hoc test olarak Tukey seçilmiştir. Normal dağılımları onaylanan grupların grup içi istatistikleri için t-test analizi yapılmıştır. Grafiklerin oluşturulmasında ise SPSS 24.00 ve Graph Pad Prism programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %95'lik güven aralığı içerisinde $p<0,05$ düzeyinde kabul edilmiştir.

3.5. Çalışmada Karşılaşılan Zorlukluklar ve Çalışmanın Sınırlılığı

Çalışmada karşılaşılan zorluklar arasında COVID-19 pandemisi dolayısıyla çalışmaya başlama süresinin ve yurtdışından ithal edilen yemin temininde gecikme söz konusu olmuştur. Çiftleştirme işlemi amacıyla kullanılan Wistar türü erkek ratların bazıları dişi ratlarla çiftleşememiş olması çalışma süresinin uzamasına neden olmuştur. Çiftleşemeyen

erkek ratların yerine GÜDAM'dan başka erkek rat temin edilerek dişilerin çiftleştirilmesi sağlanmıştır. Ayrıca gebe ratlarda abort kaybını artırması nedeniyle ağırlık takibi günlük olarak yapılamamıştır. Laktasyon dönemi sonunda sakrifiye edilen ratlardan alınabilen kan miktarının yetersiz olması nedeniyle analizi yapılması planlanan serbest yağ asitleri, ghrelin, adiponektin, interlökin-1 ve interlökin-6 çalışma planı dışında bırakılmıştır. Laktasyonun devam etmesi nedeniyle annelere ait biyokimyasal parametreler gebeliğin hemen sonunda alınamamış; annelere laktasyon dönemi bitiminde sakrifikasyon işlemi uygulanmıştır. Annelerde gebelik dönemindeki diyet müdahalesinin özellikle anneler üzerine etkilerini değerlendirecek çalışmalarda annelere ait biyokimyasal bulguların gebelik döneminin hemen sonunda değerlendirilmesi uygun olabilir. Deneyde az sayıda anne ratın olması maternal özelliklerin sonuçlarının dikkatle yorumlanmasını gerektirir. Benzer şekilde erkek ve dişi rat sayısının artırılması çalışmayı güçlendirebilir. Özel bir olarak üretilmiş kontrol yemi yerine farklı mikro besin ögesi ve vitamin konsantrasyonlarına sahip standart bir yemin kontrol diyeti olarak kullanılması da çalışmanın sınırlılıkları arasında yer almaktadır.

4. BULGULAR

4.1. Maternal Bulgular

4.1.1. Anne ratların gebelik ve laktasyon döneminde ağırlık değişimine ait bulgular

Çalışmada kullanılan maternal ratlara ilişkin ortalama gebeliğe başlangıç ağırlığı, gebelik süresince toplam ağırlık kazanımı ve batın sayısı Çizelge 4.1'de gösterilmiştir. Gebeliğe başlangıç ağırlıkları açısından KD ve YYD grubu anne ratlar (KD: 205,8±6,62 g; YYD: 207,0±5,76 p>0.05) arasında istatiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır. Kontrol diyeti alan anne ratların gebelik süresince toplam ağırlık kazanımı YYD grubu anne ratlardan daha düşük olup (KD: 68,5±10,58 g; YYD: 69,3±5,5 g, p>0.05) gruplar arası farkın istatistiksel açıdan önemli olmadığı belirlenmiştir. Batın sayısı açısından KD ve YYD grubu anneler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir. Batın sayısı ortalaması KD grubu annelerde 7,67±2,33 iken, YYD grubu annelerde 8,17±1,60 olup, gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark belirlenmemiştir (p>0.05).

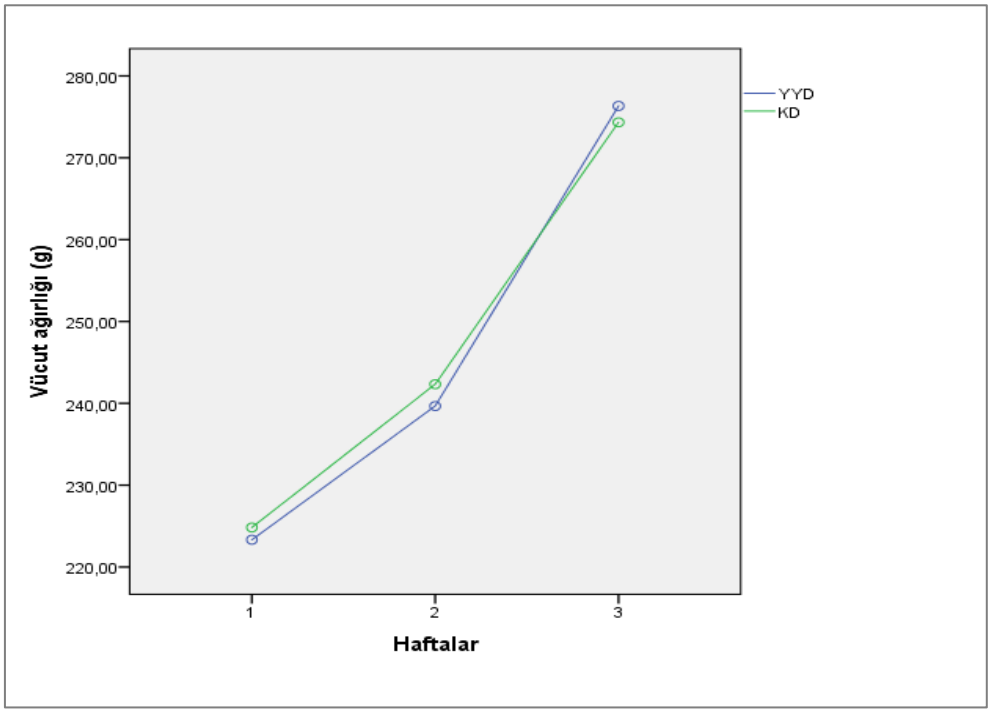
Çizelge 4.1. Gebelik döneminde uygulanan diyete göre maternal özelliklerin değerlendirilmesi

Maternal özellikler	KD		YYD		
	x̄±SS	Alt-Üst	x̄±SS	Alt-Üst	p
Gebeliğe başlangıç ağırlığı (g)	205,8±6,62	198,0-215,0	207,0±5,76	202,0-217,0	0,751
Gebelik süresince ağırlık kazanımı (g)	68,5±10,58	52,0-80,0	69,3±5,5	64,0-78,0	0,867
Batın sayısı	7,67±2,33	5-11	8,17±1,60	6-10	0,675

Bağımsız T testi, KD: Kontrol diyeti, YYD: Yüksek yağlı diyet

Kontrol ve YYD grubu annelerin maternal diyet özelliklerine göre gebelik dönemi boyunca maternal vücut ağırlığı değişimi Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Gebeliğin birinci haftasında kontrol ve YYD grubu annelerin ortalama vücut ağırlığı benzer seyretmiştir (KD:224,8±7,49 g; YYD:223,3±6,47 g, p>0,05). Gebeliğin ikinci haftasında KD grubu anne ratların vücut ağırlığının YYD grubu ratlardan fazla olduğu belirlenmiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (KD:242,3±7,6 g; YYD:239,7±10,01 g, p>0,05). Gebeliğin son haftasında KD grubu anneler YYD grubu annelerden daha düşük ortalama vücut ağırlığına sahipken, gruplar arasındaki fark istatiksel olarak önemli değildir (KD:274,3±12,9 g, YYD:276,3±5,68 g, p>0,05). Gebelik boyunca maternal ratların ağırlık değişimleri için karma ANOVA analizi

sonucunda gebelik döneminde zaman etkisininin anlamlı (p<0,001) olduğu, diyet grubu ve zaman*diyet grubu etkisinin ise anlamlı olmadığı (p>0,05) belirlenmiştir.



KD: Kontrol diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.1. Maternal diyet özelliklerine göre gebelik dönemi boyunca maternal vücut ağırlığı değişimi

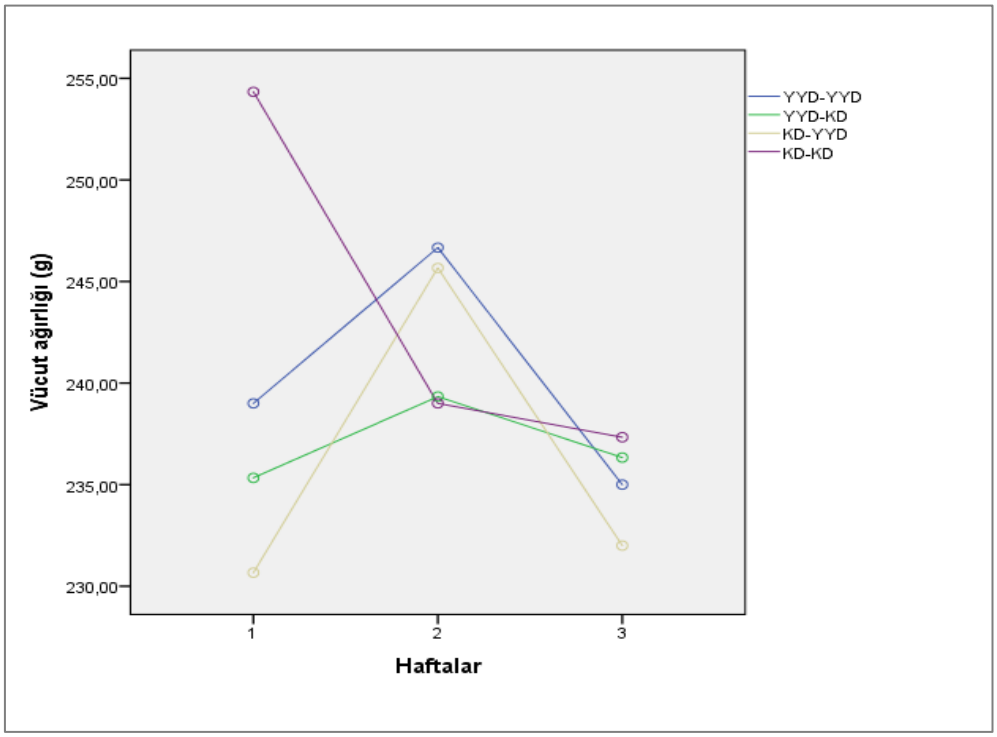
Laktasyon dönemindeki ağırlık değişimi Çizelge 4.2'de gösterilmiştir. Laktasyon dönemindeki ağırlık değişimi değerlendirildiğinde YYD-YYD grubu anne ratlar -4,0±4,58 g, KD-KD grubu anne ratlar ise -17,0±4,36 g ağırlık kaybetmiş iken YYD-KD grubu anneler 1,0±6,00 g, KD-YYD grubu anneler 1,3±6,66 g ağırlık kazanmıştır. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında KD-KD grubu anne ratların ağırlık değişimi YYD-KD ve KD-YYD grubu anneleri ile kıyaslandığında anlamlı olarak farklıdır (p<0,05).

Çizelge 4.2. Maternal diyet özelliklerine göre laktasyon döneminde ağırlık değişimi

	KD-KD	KD-YYD	YYD-KD	YYD-YYD	
	x̄±SS (Alt-Üst)	x̄±SS (Alt-Üst)	x̄±SS (Alt-Üst)	x̄±SS (Alt-Üst)	p
Ağırlık değişimi (g)	-17,0±4,36[a] (-20,0-12,0)	1,3±6,66[b] (-6,0-7,0)	1,0±6,00[b] (-5,0-7,0)	-4,0±4,58[a] (-8,0-1,0)	0,011*

Kruskal-Wallis testi, KD: Kontrol diyeti, YYD: Yüksek yağlı diyet, *p<0,05

Kontrol ve YYD grubu anne ratların laktasyon süresince vücut ağırlığındaki değişimler Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Laktasyon boyunca maternal ratların ağırlık değişimleri için yapılan Friedman analizi sonucunda laktasyon döneminde zaman etkisinin anlamlı olduğu ($p<0,05$) belirlenmiştir. Laktasyon döneminin ilk haftasında KD-KD grubu annelerinin ortalama vücut ağırlığı diğer gruplara kıyasla daha yüksek olup (KD-KD:254,3±19,86 g; KD-YYD:230,67±7,02 g; YYD-KD:235,3±11,01 g; YYD-YYD:239,0±8,00 g) istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Laktasyon döneminin ikinci haftasında ise YYD-YYD grubu annelerin ortalama vücut ağırlığı diğer annelerden daha fazladır ancak istatistiksel olarak önemli değildir (YYD-YYD: 246,7±9,YYD-KD: 239,33±14,57 g; KD-YYD: 245,67±9,50 g; KD-KD: 239,0±6,93 g, $p>0,05$). Laktasyon döneminin üçüncü haftasında ise YYD-YYD grubu annelerin ortalama vücut ağırlığı diğer annelerden daha fazladır ancak istatistiksel olarak önemli değildir (KD-KD: 237,3±17,93 g; KD-YYD:232,00±8,54 g; YYD-KD: 236,3±12,06 g; YYD-YYD: 235,0±6,08 g, $p>0,05$).



KD: Kontrol diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.2. Maternal diyet özelliklerine göre laktasyon dönemi boyunca maternal vücut ağırlığı değişimi

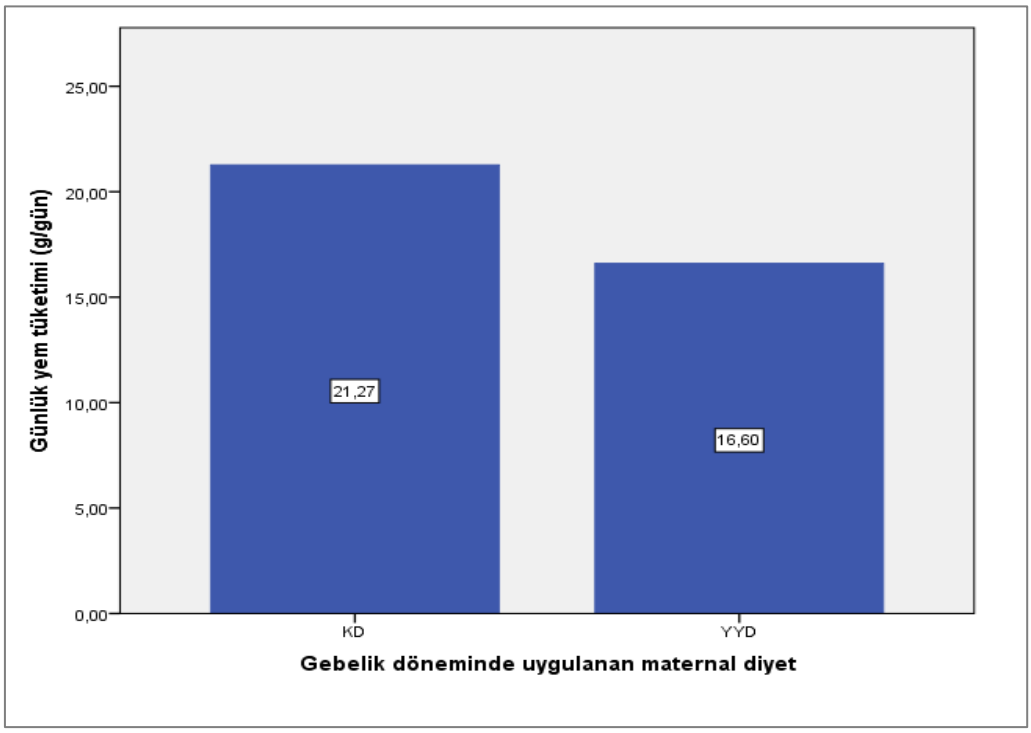
4.1.2. Anne ratların gebelik ve laktasyon döneminde maternal yem tüketimi, günlük enerji ve makro besin ögesi alımına ilişkin bulgular

Maternal diyet grubuna göre gebe ratların gebelik haftasına göre yem tüketimleri Çizelge 4.3'te gösterilmiştir. Birinci hafta ve ikinci hafta yem tüketimleri KD grubu annelerde anlamlı şekilde YYD grubu annelerden yüksek iken ($p<0,05$) üçüncü haftada gruplar arasında benzer olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$). Kontrol diyeti ve YYD alan anne ratların gebelik süresince günlük ortalama yem tüketimleri Şekil 4.3'te gösterilmiştir. Gebelik dönemi boyunca anne ratların günlük ortalama yem tüketimi değerlendirildiğinde; KD grubu annelerinin günlük ortalama besin tüketiminin (KD: 21,3±0,86 g) YYD grubu annelerinden (YYD: 16,6±1,79 g) istatiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Çizelge 4.3. Maternal diyet grubuna göre gebelik süresince yem tüketimi değişimi

Gebelik haftası	KD		YYD		
	x̄±SS	Alt-Üst	x̄±SS	Alt-Üst	p
1. Hafta	19,2±1,73	17,0-22,0	11,8±1,60	10,0-14,0	<0,001*
2. Hafta	20,1±1,47	18,0-22,0	15,7±1,63	14,0-18,0	0,001*
3. Hafta	24,3±1,37	22,0-26,0	22,3±1,37	18,0-26,0	0,197

Bağımsız T testi, KD: Kontrol diyeti, YYD: Yüksek yağlı diyet, *p<0,05



KD: Kontrol Diyeti YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.3. Gebelik dönemi süresince anne ratların günlük ortalama besin tüketimi

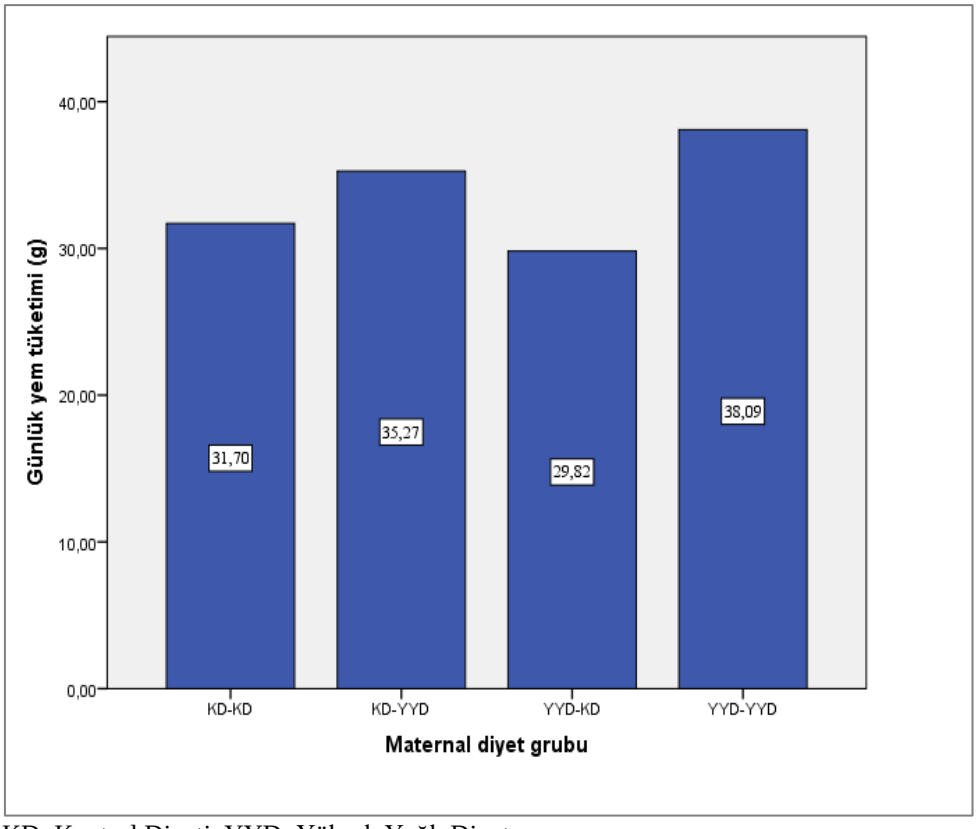
Laktasyon süresince haftalara göre anne ratların yem tüketimleri Çizelge 4.4'te gösterilmiştir. Üç hafta boyunca en yüksek yem tüketiminin YYD-YYD grubunda saptanmakla beraber gruplar arasında anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir (p>0,05).

Çizelge 4.4. Maternal diyet grubuna göre laktasyon süresince yem tüketimi değişimi

Laktasyon haftası	KD-KD		KD-YYD		YYD-KD		YYD-YYD		p
	x̄±SS	Alt-Üst	x̄±SS	Alt-Üst	x̄±SS	Alt-Üst	x̄±SS	Alt-Üst	
1. Hafta	25,7±4,07	21,0-28,1	27,6±5,97	21,1-32,8	17,9±3,04	14,5-20,4	29,3±9,76	19,8-39,3	0,113
2. Hafta	33,9±3,57	30,1-37,2	33,1±7,77	24,1-37,8	27,9±1,29	26,5-29,0	39,8±11,61	27,8-51,0	0,392
3. Hafta	35,5±7,33	28,9-43,4	45,1±1,57	43,4-46,5	43,7±3,80	39,3-46,3	45,2±7,77	39,4-54,0	0,280

KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

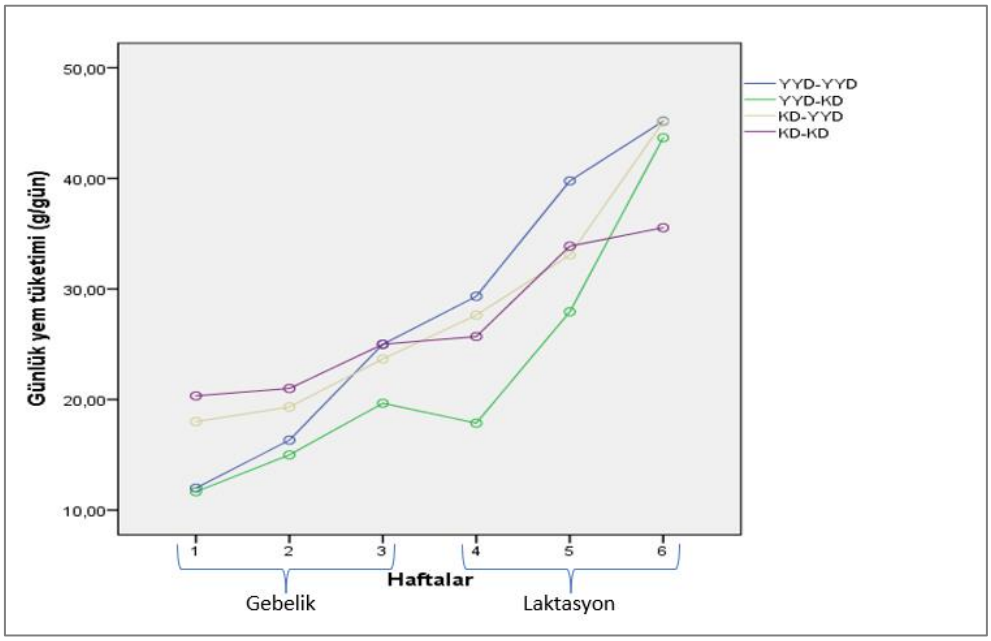
Anne ratların maternal diyet grubuna göre laktasyon süresince günlük ortalama yem tüketimleri Şekil 4.4'te gösterilmiştir Maternal diyete göre anne ratların laktasyon süresince günlük ortalama yem tüketiminin en fazla YYD-YYD grubu anne ratlarda olduğu belirlenirken; gruplar arasında istatiksel olarak önemli bir fark olmadığı bulunmuştur (p>0,05).



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.4. Laktasyon dönemi süresince anne ratların günlük ortalama besin tüketimi

Anne ratların gebelik ve laktasyon dönemi süresince yem tüketiminde meydana gelen değişim Şekil 4.5'te gösterilmiştir. Maternal ratların gebelik ve laktasyon dönemlerindeki yem tüketimine ilişkin yapılan analiz sonucunda zaman etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).



KD: Kontrol Diyeti YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.5. Gebelik ve laktasyon dönemi süresince maternal besin tüketiminde meydana gelen değişim

Gebelik döneminde anne ratların maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarları Çizelge 4.5'te gösterilmiştir. Kontrol diyeti ve YYD grubu gebelerinin enerji alımları arasında anlamlı fark belirlenmezken; YYD grubu annelerinin yağ alımının (YYD:3,9±0,43 g/gün) KD grubuna (KD:0,6±0,04 g/gün) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($p<0,05$); KD grubu annelerinin ise karbonhidrat alımının (KD:13,8±0,56 g/gün) ise YYD grubu annelere (YYD: 6,8±0,75 g/gün) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol ve YYD grubu anneler arasında protein alımı açısından anlamlı farklılık mevcuttur (KD:5,0±0,20 g; YYD:3,9±0,43 g, $p<0,05$).

Çizelge 4.5. Gebelik döneminde anne ratların maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarları

Enerji ve Besin Ögeleri	KD		YYD		
	x̄±SS	Alt-Üst	x̄±SS	Alt-Üst	p
Enerji (kkal/gün)	80,8±3,26	77,1-84,7	78,0±8,41	65,8-87,9	0,469
Yağ (g/gün)	0,6±0,04	0,6-0,7	3,9±0,43	3,4-4,5	<0,001*
Protein (g/gün)	5,0±0,20	4,8-5,3	3,9±0,43	3,4-4,5	<0,001*
Karbonhidrat (g/gün)	13,8±0,56	13,1-14,4	6,8±0,75	5,7-7,7	<0,001*

*p<0,05, Student T-test, KD: Kontrol diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Laktasyon döneminde anne ratların maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarları Çizelge 4.6'da gösterilmiştir. En yüksek enerji ve yağ alımının YYD-YYD grubu anne ratlarda olduğu belirlenmiş olup gruplar arası kıyaslamalar incelendiğinde YYD-YYD ile YYD-KD ve KD-KD grubu annelerin, YYD-KD ile KD-YYD grubu annelerin enerji değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir (p<0,05). Benzer şekilde en yüksek yağ alımı da YYD-YYD grubunda saptanmış olup gruplar arası karşılaştırma sonuçlarına göre YYD-YYD ile KD-KD ve YYD-KD grupları, KD-KD ile KD-YYD grupları anlamlı şekilde farklıdır (p<0,05). En az enerji ve protein alımı YYD-KD grubu annelerde sırasıyla 113,3±8,35 kkal/gün ve 7,0±0,52 g/gün olduğu saptanmıştır; ancak gruplar arası farklılık anlamlı değildir (p>0,05).

Çizelge 4.6. Laktasyon döneminde anne ratların maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarları

Enerji ve Besin Ögeleri	KD-KD	KD-YYD	YYD-KD	YYD-YYD	
	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	p
Enerji (kkal/gün)	121,4±11,05^{a}	165,5±11,50^{a}	113,3±8,35^{a}	179,2±25,16^{a,b}	0,036*
Yağ (g/gün)	1,02±0,11^{a,b}	8,5±0,48^{a}	1,1±0,12^{a}	9,1±1,29^{a,b}	0,033*
Protein (g/gün)	7,4±0,79	8,5±0,48	7,0±0,52	9,1±1,24	0,079
Karbonhidrat (g/gün)	20,3±2,15	14,5±0,82	19,3±1,43	15,6±2,2	0,053

*p<0,05, Kruskal-Wallis Test, ^{a,b,c} Farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05
KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

4.1.3. Anne ratlarda biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Çalışma sonunda anne ratların maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi Çizelge 4.7'de gösterilmiştir. Anne ratların ortalama açlık kan glukoz değerleri YYD-YYD grubunda KD-KD ve YYD-KD gruplarına göre

anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,05). Anne ratların serum insülin, trigliserit, total-kolesterol ve leptin düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Çizelge 4.7. Anne ratların maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Biyokimyasal parametreler	KD-KD	KD-YYD	YYD-KD	YYD-YYD	p
	x̄±SS (Alt-Üst)	x̄±SS (Alt-Üst)	x̄±SS (Alt-Üst)	x̄±SS (Alt-Üst)	
Glukoz (mg/dL)	87,2±2,00[a,c] (85,30-89,30)	92,1±2,57[c] (90,50-95,10)	89,4±5,08[b,c] (86,40-95,30)	116,1±5,25[c] (110,20-120,20)	0,049*
İnsülin (μU/L)	6,10±0,30 (5,80-6,40)	6,53±1,89 (4,90-8,60)	6,07±0,35 (5,70-6,40)	5,17±0,45 (4,70-5,60)	0,196
Trigliserit (mmol/L)	503,6±12,10 (490,90-515,00)	480,6±38,35 (437,20-510,00)	477,6±36,39 (439,30-511,70)	453,5±12,8 (441,30-467,00)	0,347
Total-kolesterol (mmol/L)	1,60±0,10 (1,50-1,70)	1,57±0,06 (1,50-1,60)	1,43±0,12 (1,30-1,50)	1,33±0,15 (1,20-1,50)	0,081
Leptin (ng/mL)	2,13±0,12 (2,00-2,20)	2,27±0,32 (1,80-2,40)	2,25±0,23 (2,00-2,45)	1,73±0,06 (1,70-1,80)	0,092

*p<0,05, Kruskal-Wallis Test, [a,b,c] Farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05
KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

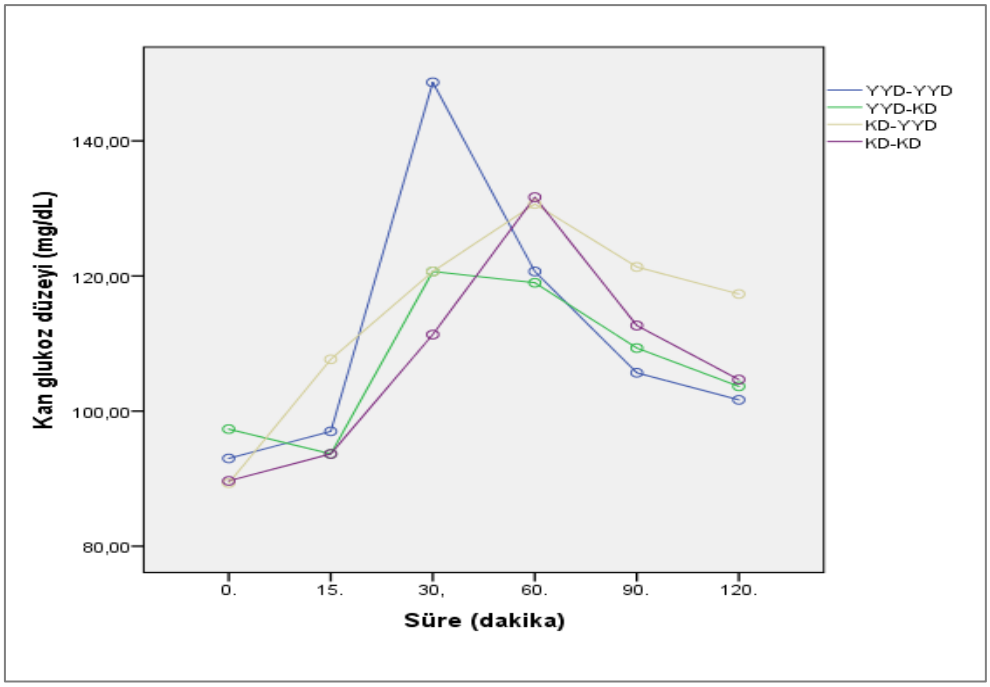
Anne ratların oral glukoz tolerans test sonuçlarına göre kan glukoz değerleri Çizelge 4.8'de gösterilmiştir. Yüksek yağlı diyet-yüksek yağlı diyet grubu annelerinin başlangıç (KD-KD: 89,6±11,02 mg/dL; KD-YYD: 89,3±15,37 mg/dL; YYD-KD: 97,3±12,06 mg/dL; YYD-YYD: 113,0±8,72 mg/dL) ve 15. dakikadaki kan glukoz değerlerinin (KD-KD: 111,3±8,74 mg/dL; KD-YYD: 120,7±17,50 mg/dL; YYD: 120,7±21,20 mg/dL; YYD-YYD: 148,7±8,33 mg/dL) diğer gruplardan daha yüksek olduğu saptanmakla beraber bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). Otuzuncu dakikada en yüksek kan glukoz değeri KD-KD grubu annelerde (131,7±6,11 mg/dL) belirlenirken 60., 90. ve 120. dakikalarda en yüksek kan glukoz düzeyleri ise KD-YYD grubu annelerde (sırasıyla 121,3±2,08; 117,3±9,61; 107,7±3,05) belirlenmiştir ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

Çizelge 4.8. Anne ratların diyet özelliklerine göre oral glukoz tolerans testi kan glukoz değerlerinin değerlendirilmesi

Kan glukozu (mg/dL)	KD-KD	KD-YYD	YYD-KD	YYD-YYD	
	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	p
OGTT-0. Dakika (mg/dL)	89,6±11,02	89,3±15,37	97,3±12,06	113,0±8,72	0,154
OGTT-15. dakika (mg/dL)	111,3±8,74	120,7±17,50	120,7±21,20	148,7±8,33	0,089
OGTT-30. dakika (mg/dL)	131,7±6,11	130,7±6,11	119,0±19,67	130,7±2,52	0,816
OGTT-60. dakika (mg/dL)	112,7±5,69	121,3±2,08	109,3±15,50	105,7±2,08	0,219
OGTT-90. dakika (mg/dL)	104,7±6,51	117,3±9,61	103,7±14,36	101,7±3,51	0,253
OGTT-120. dakika (mg/dL)	93,7±7,02	107,7±3,05	93,7±8,14	97,0±5,57	0,086

Kruskal-Wallis Test, KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Laktasyon sonunda anne ratlara uygulanan oral glukoz tolerans test sonuçlarına göre kan glukoz değerlerinin değişimi Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Oral glukoz test sonuçlarına göre kan glukoz değerleri için gruplar arası farklılık anlamlı bulunmazken ($p>0,05$) zaman etkisi istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) bulunmuştur.



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.6. Anne ratların oral glukoz tolerans test sonuçlarına göre kan glukoz değerlerinin değişimi

Anne ratların maternal diyet özelliklerine göre insülin duyarlılığının değerlendirilmesi Çizelge 4.9'da gösterilmiştir. En düşük HOMA-IR düzeyi KD-KD grubu annelerinde belirlenmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir (p>0,05).

Çizelge 4.9. Anne ratların maternal diyet özelliklerine göre insülin duyarlılığının değerlendirilmesi

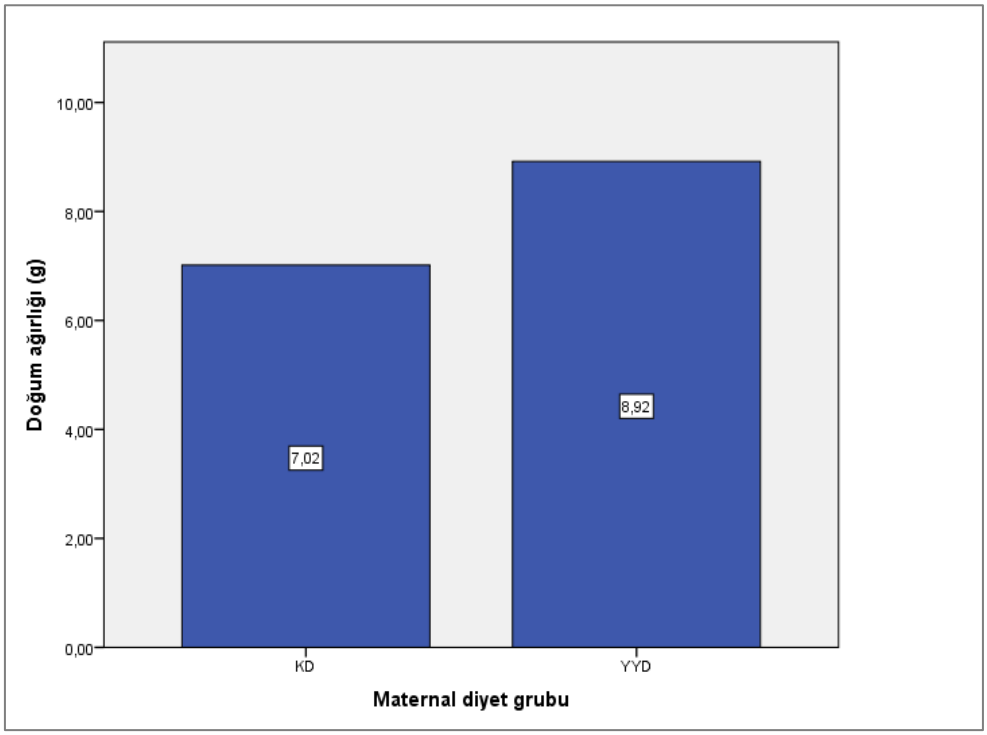
İnsülin Duyarlılığı	KD-KD	KD-YYD	YYD-KD	YYD-YYD	
	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	p
HOMA-IR	1,31±0,08	1,48±0,40	1,34±0,11	1,48±0,07	0,333

Kruskal-Wallis Testi, KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

4.2. Fetal Bulgular

4.2.1. Yavru ratların vücut ağırlığı, vücut ağırlık değişimi ve obezite durumunun değerlendirilmesi

Yavru ratların maternal beslenme durumuna göre doğum ağırlıkları Şekil 4.7'de verilmiştir. Kontrol grubu annelerin yavrularının ortalama doğum ağırlığının YYD grubu annelerin yavrularından daha düşük olduğu belirlenmiştir (p<0,05).



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.7. Maternal diyete göre yavru ratların ortalama doğum ağırlığı

Yavrular ratların maternal diyet gruplarına göre laktasyon dönemindeki ortalama vücut ağırlıkları değişimi Çizelge 4.10'da verilmiştir. Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi sonucunda zaman ($p<0,001$) ve zaman*diyet etkisi ($p<0,001$) anlamlı bulunmuştur. Haftalar arası ölçümler incelendiğinde YYD-YYD grubu KD-YYD ile KD-KD grubundan anlamlı olarak farklıdır ($p<0,05$); KD-YYD grubu YYD-KD ile KD-KD gruplarından anlamlı olarak farklıdır ($p<0,05$).

Birinci hafta vücut ağırlıkları kıyaslandığında KD-KD grubu ratlar YYD-YYD, YYD-KD ve KD-YYD grubu ratlarından anlamlı olarak daha düşük vücut ağırlığına sahiptir ($p<0,05$). İkili karşılaştırmalar incelendiğinde YYD-YYD grubu KD-YYD ve KD-KD gruplarından anlamlı şekilde farklıdır ($p<0,05$).

İkinci hafta için en yüksek vücut ağırlığı YYD-YYD grubu yavru ratlarda belirlenmiş olup gruplar arası karşılaştırmalar incelendiğinde KD-YYD grubu ile YYD-YYD, YYD-KD, KD-KD grupları arasında anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,05$).

Üçüncü haftada ise en yüksek vücut ağırlığı KD-YYD grubu yavrularda en düşük ise KD-KD grubu yavru ratlarda belirlenmiş olup ikili karşılaştırmalar incelendiğinde YYD-YYD grubu ile KD-YYD grubu, YYD-KD ile KD-YYD grubu, KD-YYD ile YYD-YYD, YYD-KD, KD-KD grupları arasında anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,05$).

Çizelge 4.10. Yavru ratların maternal diyete göre laktasyon döneminde haftalık vücut ağırlıkları

Maternal diyet grubu	1. hafta sonu	2. hafta sonu	3. hafta sonu	
	$\bar{x}$±SS	$\bar{x}$±SS	$\bar{x}$±SS	P*
KD-KD	11,7±1,74^{ac}	23,0±3,20	45,9±2,34	<0,001***
KD-YYD	16,6±0,88^{ab}	29,5±2,14^{ab,cd}	55,0±1,92	<0,001***
YYD-KD	16,4±1,45^{a}	25,5±2,43^{c}	50,7±4,28	<0,001***
YYD-YYD	15,8±1,14^{a}	30,2±4,11^{a}	54,4±2,27	<0,001***
p**	<0,001***	<0,001***	<0,001***	

*Tekrarlı ölçümlerde ANOVA testi, **One-way ANOVA testi, , ***p<0,05, ^{a,b,c} Her sütun için farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05, K: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Yavru ratların haftalara, cinsiyete ve maternal diyet gruplarına göre laktasyon dönemindeki ortalama vücut ağırlıkları Çizelge 4.11'de verilmiştir.

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi sonucunda laktasyon döneminde erkek yavru ratlarda vücut ağırlığı incelendiğinde zaman ($p<0,001$) ile zaman*diyet ($p<0,001$) etkisi anlamlı bulunmuştur. Gruplar arası kıyaslamalar incelendiğinde KD-YYD grubu YYD-KD ve KD-KD gruplarından anlamlı olarak farklıdır ($p<0,05$).

Vücut ağırlıkları açısından erkek yavru ratların vücut ağırlıkları incelendiğinde birinci haftada gruplar arası anlamlı farklılık tespit edilmiş olup ($p<0,05$), KD-KD grubu erkek ratlar YYD-KD ve KD-YYD grubu ratlarından anlamlı olarak daha düşük vücut ağırlığına sahiptir ($p<0,05$). İkinci haftada ise erkeklerde en düşük vücut ağırlığı KD-KD grubu yavru ratlarda, en yüksek ise YYD-YYD grubu yavru ratlarda belirlenmiş olup KD-KD ile KD-YYD grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Erkek yavru ratlarda üçüncü haftada da benzer şekilde en düşük vücut ağırlığı KD-KD grubunda iken en yüksek vücut ağırlığı ortalaması YYD-YYD grubunda belirlenmiştir. Gruplar arası kıyaslamalara göre YYD-KD grubu yavru ratlar ile KD-YYD grubu yavru ratlar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi sonucunda laktasyon dönemindeki vücut ağırlıkları incelendiğinde dişi yavru ratlarda zaman ($p<0,001$) ile zaman*diyet etkisi ($p<0,05$) anlamlı bulunmuştur.

Vücut ağırlıkları açısından dişi yavru ratlar incelendiğinde birinci haftada gruplar arası anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Birinci hafta vücut ağırlıkları kıyaslandığında KD-KD grubu dişi ratlar, YYD-KD ve KD-YYD grubu ratlarından anlamlı olarak daha düşük vücut ağırlığına sahiptir ($p<0,05$). İkinci hafta dişi ratlarda en yüksek vücut ağırlığı KD-YYD grubu yavru ratlarda belirlenmiştir olup ikili grup karşılaştırmaları incelendiğinde KD-YYD grubu ile YYD-YYD, YYD-KD ve KD-KD grubu yavru ratlar arasında anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Üçüncü hafta için ise en yüksek vücut ağırlığı ortalaması KD-YYD grubu dişi yavrularda saptanmıştır. İkili karşılaştırmalar incelendiğinde KD-YYD grubu yavru ratlar ile YYD-YYD, YYD-KD ve KD-KD grubu ratlar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).

Çizelge 4.11. Yavru ratların cinsiyete ve maternal diyete göre laktasyon dönemindeki haftalık vücut ağırlıkları

Maternal diyet grubu	1. hafta sonu	2. hafta sonu	3. hafta sonu	
	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	p*
Erkek				
KD-KD	12,4±1,71[a]	25,3±2,60[a]	46,4±1,28	<0,001***
KD-YYD	16,0±0,45[b]	28,4±2,69[b]	54,5±1,34[a]	<0,001***
YYD-KD	17,0±1,89[b]	27,2±2,33	52,7±3,38[b]	<0,001***
YYD-YYD	16,7±0,65[b]	32,2±4,90	55,0±3,00	<0,001***
p**	0,022***	0,022***	0,04***	
Dişi				
KD-KD	10,9±1,72[a]	20,6±1,60[b]	45,3±3,35[b]	<0,001***
KD-YYD	17,3±0,58[b]	30,6±0,86[a]	55,6±2,55[a]	<0,001***
YYD-KD	15,8±0,69[b]	23,8±1,01[b]	48,7±4,75[b]	<0,001***
YYD-YYD	15,0±0,87	28,2±2,61[b]	53,9±1,73[b]	<0,001***
p**	<0,001***	<0,001***	<0,001***	

*Tekrarlı ölçümlerde ANOVA testi, **One-way ANOVA testi, *** p<0,05, [a,b,c] Her sütun için farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05, KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Yavru ratların maternal diyet gruplarına göre sütten kesme sonrası dördüncü haftadan itibaren sekizinci haftaya kadar ortalama vücut ağırlıkları Çizelge 4.12'de verilmiştir.

Yapılan iki yönlü ANOVA testi sonucuna göre hem zaman (p<0,001) hem de diyet*zaman (p<0,05) etkisi anlamlı bulunmuştur. Tüm gruplarda haftalar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır, vücut ağırlığı giderek artış göstermektedir (p<0,001).

Dördüncü haftadaki vücut ağırlıkları incelendiğinde YYD-KD grubunun en yüksek vücut ağırlığına sahip olduğu belirlenmiş olup gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). Beşinci, altıncı, yedinci ve sekizinci haftalarda en yüksek vücut ağırlığı ortalaması YYD-YYD grubu yavru ratlarda saptanmakla beraber farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.12. Sekiz haftalık yavru ratların maternal diyete göre sütten kesme sonrası haftalık vücut ağırlıkları

Maternal diyet grubu	4. hafta sonu	5. hafta sonu	6. hafta sonu	7. hafta sonu	8. hafta sonu	
	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	p*
KD-KD	69,5±6,76	92,0±5,64	120,3±8,18	133,4±6,66	159,0±11,64	<0,001***
KD-YYD	77,5±3,23	106,8±18,11	141,3±35,10	169,4±48,36	200,0±61,37	<0,001***
YYD-KD	78,2±6,03	105,0±14,90	129,5±20,53	163,0±22,60	201,8±32,71	<0,001***
YYD-YYD	76,7±7,07	107,7±13,34	144,1±9,98	181,5±24,28	226,5±39,11	<0,001***
p**	0,069	0,199	0,221	0,061	0,061	

*Tekrarlı ölçümlerde ANOVA testi, ** One-way ANOVA testi, ***p<0,05, KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet gruplarına göre sütten kesme sonrası dördüncü haftadan itibaren sekizinci haftaya kadar ortalama vücut ağırlıkları Çizelge 4.13'te verilmiştir. Tüm gruplarda haftalar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır, vücut ağırlığı giderek artış göstermektedir (p<0,001). Yapılan Friedman testi sonucu hem sekiz haftalık erkek yavru ratlarda hem de dişi ratlarda 4. hafta ile 6.,7.,8. hafta vücut ağırlıkları; 5. hafta ile 7.ve 8. hafta; 6. hafta ile 8. hafta vücut ağırlıkları anlamlı olarak farklıdır (p<0,05).

Dördüncü haftadaki vücut ağırlıkları incelendiğinde YYD-KD grubu erkek ratların en yüksek vücut ağırlığına sahip olduğu belirlenmekle beraber gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur (p>0,05). Dördüncü hafta dişi ratlarda ise en yüksek vücut ağırlığı ortalaması en yüksek KD-YYD grubunda belirlenmişir ancak gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). Beşinci haftada erkek yavrularda en yüksek ortalama KD-YYD grubunda olmakla birlikte farklılık anlamlı değildir (p>0,05). Dişi ratlar incelendiğinde ise en yüksek vücut ağırlığı YYD-YYD grubunda belirlenirken gruplar arası farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Altıncı haftada erkek ratlar arasında en yüksek vücut ağırlığı ortalaması KD-YYD grubu yavru ratlarda belirlenirken; dişi ratlarda ise en yüksek KD-KD grubunda belirlenmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir (p>0,05). Yedinci haftada en yüksek vücut ağırlığı erkek ratlarda KD-YYD grubunda saptanmış olup gruplar istatistiksel olarak anlamlı değildir; dişilerde ise en yüksek YYD-YYD grubunda olup KD-YYD ve KD-KD grupları ile arasında anlamlı farklılık mevcuttur (p<0,05). Sekizinci hafta vücut ağırlıkları değerlendirildiğinde ise erkek yavru ratlarda en yüksek KD-YYD grubu ratlarda belirlenmekle birlikte gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildir

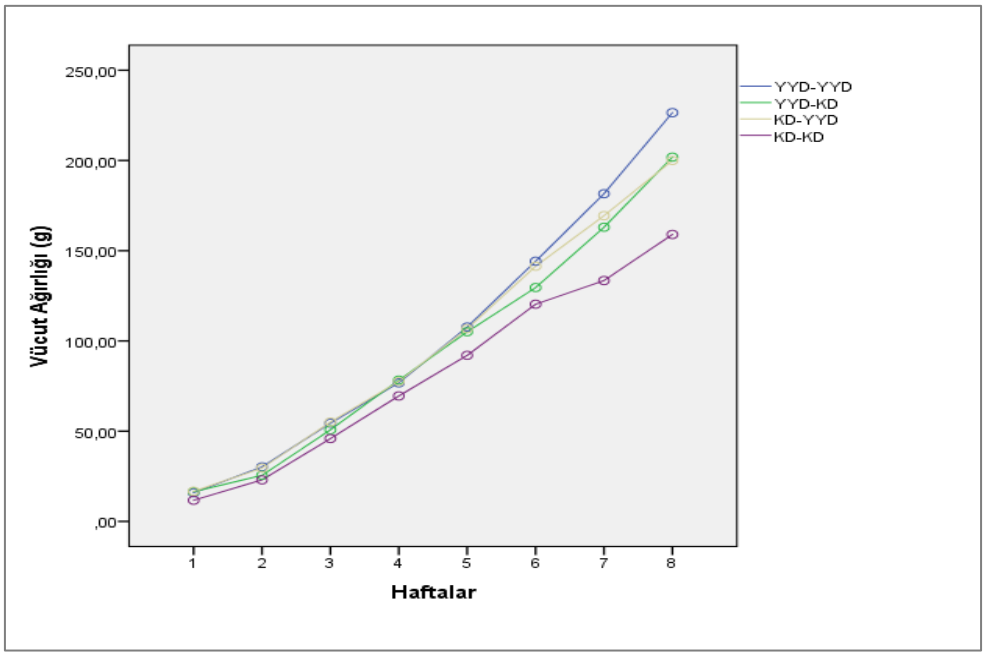
(p>0,05); dişi ratlarda ise YYD-YYD grubu en yüksek vücut ağırlığı ortalamasına sahip olup kıyaslama yapıldığında KD-YYD grubu ile arasında anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur (p<0,05).

Çizelge 4.13. Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyete göre sütten kesme sonrası haftalık vücut ağırlıkları

Maternal diyet grubu	4. hafta sonu	5. hafta sonu	6. hafta sonu	7. hafta sonu	8. hafta sonu	
	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	p*
Erkek						
KD-KD	73,7±6,29	95,6±2,70	123,2±10,89	133,9±10,01	165,3±13,57	<0,001***
KD-YYD	79,4±2,65	118,6±19,85	168,3±29,83	209,6±30,98	255,6±10,40	<0,001***
YYD-KD	81,7±7,01	111,5±19,48	138,6±26,50	179,3±16,01	219,0±33,15	<0,001***
YYD-YYD	79,1±8,34	100,1±13,07	143,3±15,30	188,3±30,66	232,0±47,75	<0,001***
p**	0,459	0,361	0,282	0,066	0,066	
Dişi						
KD-KD	65,3±4,72	88,4±5,81	145,0±3,60	132,9±3,16^{b}	152,6±5,85^{a}	<0,001***
KD-YYD	75,6±2,85	94,9±1,90	120,5±10,21	129,1±5,34^{c}	144,3±3,51^{a}	<0,001***
YYD-KD	74,8±2,43	98,6±7,24	114,4±3,50	146,6±14,84^{a}	184,6±26,31^{a}	<0,001***
YYD-YYD	74,4±6,23	115,2±10,12	117,4±4,84	174,8±19,93^{a}	221,0±38,11^{b}	<0,001***
p**	0,147	0,055	0,077	0,039***	0,026***	

*Friedman testi, ** Kruskal Wallis testi, ***p<0,05, ^{a,b,c} Her sütun için farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05, K: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

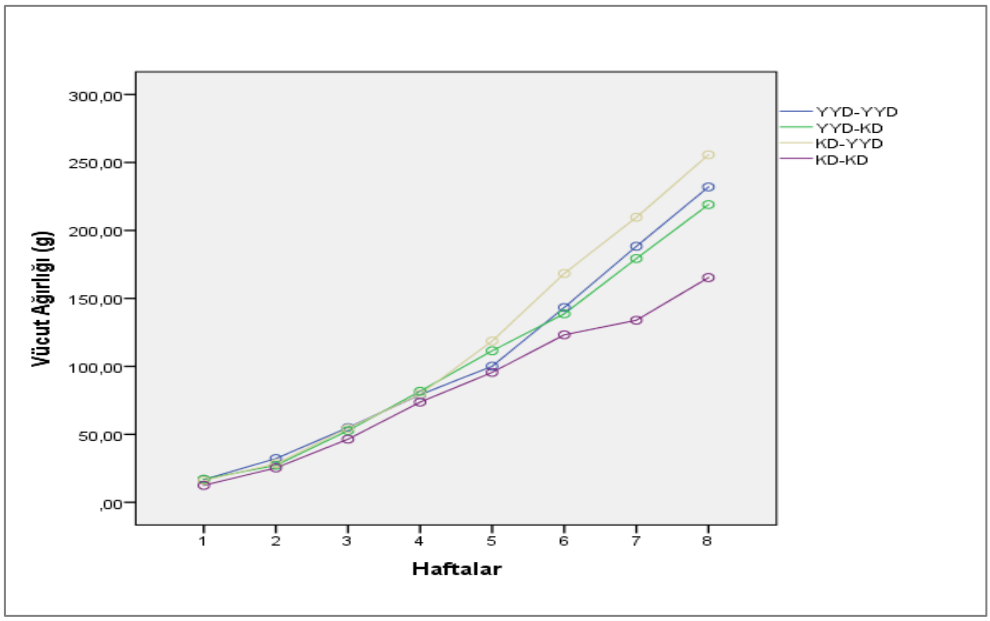
Yavruların haftalara göre ortalama vücut ağırlığı değişimleri Şekil 4.8'de gösterilmiştir. Üçüncü haftanın sonuna kadar tüm yavru ratların (n:48), üçüncü haftadan sekizinci haftanın sonuna kadar ise kalan yavru ratların (n:24) ortalama vücut ağırlıklarının değişimi değerlendirilmiştir. Yavru ratların vücut ağırlık değişiminde zaman (p<0,001) etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tüm gruplarda haftalar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır, vücut ağırlığı giderek artış göstermektedir (p<0,001). Aynı zamanda diyet*zaman etkisi de anlamlıdır (p<0,001).



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

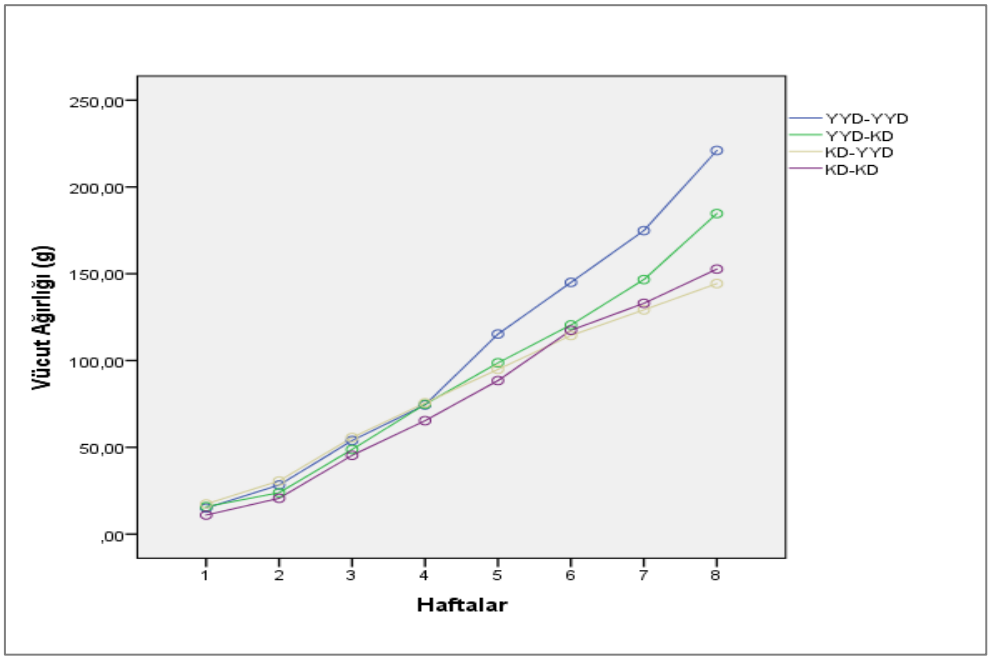
Şekil 4.8. Yavru ratların haftalık vücut ağırlığı değişimleri

Yavruların haftalara ve cinsiyete göre ortalama vücut ağırlığı değişimleri Şekil 4.9 ve Şekil 4.10'da gösterilmiştir. Erkek yavru ratların vücut ağırlık değişimi için uygulanan iki yönlü karma ANOVA testi sonucunda; zaman ($p<0,001$) ve zaman*diyet grup etkisi ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı bulunurken yalnızca diyet grup etkisi anlamlı bulunmamıştır ($p<0,05$). Dişi yavru ratların vücut ağırlık değişimi için uygulanan iki yönlü karma ANOVA testi sonucunda; zaman ($p<0,001$) ve diyet grup ($p<0,05$) etkisi ve zaman*diyet grup etkisi ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.9. Erkek yavru ratların haftalık vücut ağırlığı değişimleri



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.10. Dişi yavru ratların haftalık vücut ağırlığı değişimleri

Yavru ratların maternal diyet özelliklerine göre vücut ağırlık değişimi ve obezite değerlendirilmesi Çizelge 4.14'te gösterilmiştir.

Vücut ağırlık artışları incelendiğinde üç haftalık ratlarda gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmiş olup ($p<0,05$) gruplar arası farklılıklar incelendiğinde KD-KD grubu ile YYD-

YYD grubu ve YYD-KD grubu; KD-YYD grubu ile YYD-YYD ve YYD-KD grubu arasında anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Üç haftalık erkek yavru ratlarda vücut ağırlık artışı için YYD-KD ile KD-YYD grupları arasında anlamlı farklılık söz konusudur ($p<0,05$). Benzer şekilde üç haftalık dişi ratlarda YYD-KD ile KD-YYD grupları arasında anlamlı farklılık söz konusudur ($p<0,05$).

Sekiz haftalık yavru ratlarda vücut ağırlığı artışına göre incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$). Sekiz haftalık erkek yavru ratların vücut ağırlık artışları incelendiğinde anlamlı farklılık mevcut değildir ($p>0,05$). Sekiz haftalık dişi yavru ratların vücut ağırlık artışları incelendiğinde KD-YYD ile YYD-YYD grupları arasında anlamlı farklılık söz konusudur ($p<0,05$).

Lee indeks değerlerine göre üç haftalık ratlar arasında anlamlı farklılık mevcut olup ($p<0,05$) gruplar arası farklılılık incelendiğinde KD-KD grubu ile YYD-YYD ve YYD-KD grupları arasında anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Lee indeksi cinsiyetlere göre incelendiğinde ise üç haftalık hem dişi hem de erkek ratlarda benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Sekiz haftalık yavru ratlar arasında Lee indeksi değerlerinde gruplar arasında farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$). Sekiz haftalık hem erkek hem de dişi ratlarda Lee indeks gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Üç haftalık erkek ve dişi ratlarda VAA ve Lee indeks değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$). Sekiz haftalık erkek ve dişi ratlarda VAA ve Lee indeks değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.14. Yavru ratların maternal diyet özelliklerine göre cinsiyete ve haftasına göre vücut ağırlık değişimi ve obezitenin değerlendirilmesi

	KD-KD	KD-YYD	YYD-KD	YYD-YYD	
	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	p
Üç haftalık ratlar					
VAA**	51,2±4,97[a,c]	52,2±4,50[a,c]	37,6±2,10[b,c]	38,8±2,36[b,c]	<0,001*
Lee-indeks**	0,26±0,004[a]	0,28±0,225[a]	0,30±0,008[a,b]	0,29±0,008[a,b]	0,001*
Erkek (n:6)**					
VAA-3h (g)	51,7±11,74[a]	57,0±14,15[b]	40,1±4,84[bc]	42,1±3,97[a]	0,021*
Lee indeks-3h	0,27±0,005	0,27±0,02	0,30±0,01	0,29±0,01	0,190
Dişi (n:6)**					
VAA-3h (g)	42,3±7,71[a]	49,9±6,68[b]	37,5±4,61[bc]	42,5±7,25[d]	0,033*
Lee indeks-3h	0,27±0,000	0,29±0,011	0,30±0,005	0,29±0,005	0,056
Sekiz haftalık ratlar					
VAA**	152,9±11,72	189,9±58,9	191,9±31,30	214,0±36,89	0,081
Lee-indeks**	0,30±0,017	0,31±0,005	0,29±0,05	0,30±0,005	0,146
Erkek (n:3) ***					
VAA-8h (g)	159,4±13,45	243,2±10,03	207,8±31,74	218,4±45,27	0,082
Lee indeks-8h	0,31±0,010	0,30±0,005	0,29±0,005	0,31±0,005	0,122
Dişi (n:3)***					
VAA-8h (g)	146,3±5,90	136,5±3,91	176,0±26,17[a]	209,7±36,00[b]	0,026*
Lee indeks-8h (g)	0,29±0,017	0,31±0,005	0,29±0,005	0,30±0,005	0,120

VAA: Vücut ağırlığı artış miktarı, h: hafta *p<0,05, ** Tek yönlü Anova, *** Kruskal-Wallis Test,
[a,b,c] Farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05, KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Yavru ratların haftasına, cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre obezite durumunun değerlendirilmesi Çizelge 4.15'te gösterilmiştir.

Üç haftalık yavru ratlar incelendiğinde KD-KD, KD-YYD ve YYD-YYD gruplarının hem erkek hem dişi ratlarının tümünün normal ağırlıkta olduğu; YYD-KD grubundaki hem erkek hem de dişi yavruların %33,3'ü obez olduğu belirlenmekle birlikte gruplar arasında önemli bir fark olmadığı saptanmıştır (p>0.05). Üç haftalık ratlarda Lee indeksi sınıflamasına göre her grup için dişi ve erkek ratlar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık belirlenmemiştir (p<0,05).

Sekiz haftalık ratlarda Lee indeksi sınıflaması incelendiğinde ise hem KD-KD grubundaki hem de YYD-YYD grubundaki erkek ratların %66,7'sinin, KD-YYD grubundaki erkek

ratların ise %33,3'ünün obez olduğu belirlenmiştir. Sekiz haftalık dişi ratlar incelendiğinde ise YYD-KD grubundaki ratların tamanının normal, KD-KD, KD-YYD, YYD-YYD gruplarının %66,7'sinin obez olduğu belirlenmekle birlikte gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0.05). Lee indeksi sınıflamasına göre sekiz haftalık ratlarda her grup için dişi ve erkek ratlar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık belirlenmemiştir (p<0,05).

Çizelge 4.15. Yavru ratların haftasına, cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre obezite durumunun değerlendirilmesi

	KD-KD		KD-YYD		YYD-KD		YYD-YYD		
	n	%	n	%	n	%	*n*	*%*	X^2; p
Erkek-3 haftalık (n:3)									
Normal (Lee indeks ≤0,3)	3	100	3	100	2	66,7	3	100	X^2:3,273
Obez (Lee indeks >0,3)	-	-	-	-	1	33,3	-	-	p:0,351
Dişi-3 haftalık (n:3)									
Normal (Lee indeks≤0,3)	3	100	3	100	2	66,7	3	100	X^2:3,273
Obez (Lee indeks >0,3)	-	-	-	-	1	33,3	-	-	p:0,351
Erkek-8 haftalık (n:3)									
Normal (Lee indeks ≤0,3)	1	33,3	2	66,7	3	100	1	33,3	X^2:3,771
Obez (Lee indeks >0,3)	2	66,7	1	33,3	-	-	2	66,7	p:0,287
Dişi-8 haftalık (n:3)									
Normal (Lee indeks ≤0,3)	1	33,3	1	33,3	3	100	1	33,3	X^2:4,889
Obez (Lee indeks >0,3)	2	66,7	2	66,7	-	-	2	66,7	p: 0,180

Ki-kare, KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

4.2.2. Sekiz haftalık yavru ratların haftasına, cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarları

Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarlarının değerlendirmesi Çizelge 4.16'da gösterilmiştir.

Sekiz haftalık yavru erkek ve dişi ratların ortalama enerji alım miktarları KD-YYD grubu yavrularında en yüksek olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Yağ alımı incelendiğinde ise erkek ratlar içinde en düşük alımın KD-KD grubunda olduğu dişi ratlarda ise YYD-KD grubunda olduğu belirlenmiş olup gruplar arası farklılık anlamlı değildir (p>0,05). Hem erkek ratlar hem de dişi ratlar içinde en yüksek protein alımı KD-YYD grubunda olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı belirlenmiştir

(p>0,05). Karbonhidrat tüketimlerine göre ise hem erkek ratlar hem dişi ratlar içinde en yüksek alım miktarı KD-YYD grubunda saptanmıştır ancak gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Sekiz haftalık ratlarda gruplar içinde haftalık yem ve besin ögesi alım miktarları cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında YYD-YYD grubu ve KD-YYD grupları için tüketilen yem, alınan enerji, yağ, protein, karbonhidrat miktarları erkek ratlarda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p>0,05).

Çizelge 4.16. Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarlarının değerlendirmesi

	KD-KD	KD-YYD	YYD-KD	YYD-YYD	
	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	p
Erkek (n:3)					
Tüketilen yem miktarı (g)	17,6±2,60	20,2±0,50	17,0±2,34	19,2±1,29	0,203
Enerji (kkal/gün)	67,1±9,88	76,9±1,96	64,63±8,88	73,2±4,90	0,203
Yağ (g/gün)	0,53±0,08	0,62±0,02	0,55±0,08	0,62±0,04	0,203
Protein (g/gün)	4,2±0,61	4,8±0,12	3,9±0,55	4,5±0,30	0,203
Karbonhidrat (g/gün)	11,4±1,68	13,1±0,33	10,1±1,51	12,5±0,83	0,203
Dişi (n:3)					
Tüketilen yem miktarı (g)	16,4±0,76	19,2±3,99	15,7±0,65	17,9±1,41	0,218
Enerji (kkal/gün)	62,3±2,87	72,9±15,1	59,5±2,47	68,0±5,36	0,218
Yağ (g/gün)	0,53±0,25	0,62±0,13	0,51±0,02	0,59±0,05	0,218
Protein (g/gün)	3,9±0,18	4,5±0,94	3,7±0,15	4,2±0,33	0,218
Karbonhidrat (g/gün)	10,6±0,49	12,4±2,59	10,1±0,42	11,6±0,91	0,218

*p<0,05, Kruskal-Wallis Test, K: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre haftalara göre yem tüketiminin değerlendirmesi Çizelge 4.17'de gösterilmiştir. Dişi ve erkek ratların enerji alım miktarındaki değişim grafikleri ise Şekil 4.11 ve Şekil 4.12'de verilmiştir. Gruplar arasında zaman etkisi (p<0,001) anlamlı bulunmuştur.

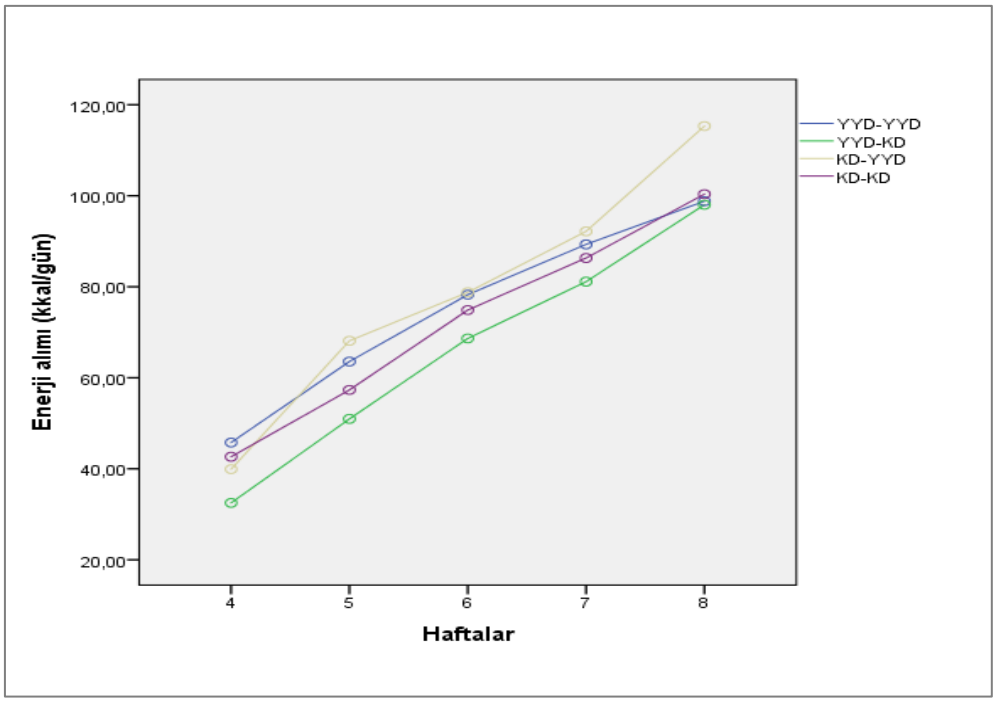
Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre haftalara göre enerji alımının değerlendirmesi Çizelge 4.17'de gösterilmiştir. Dişi ve erkek ratların enerji alım miktarındaki değişim grafikleri ise Şekil 4.11 ve Şekil 4.12'de verilmiştir. Gruplar arasında zaman etkisi (p<0,001) anlamlı bulunmuştur. Dördüncü haftadan sekizinci haftaya

kadar erkek yavru ratların enerji alımları incelendiğinde yalnızca dördüncü haftada YYD-YYD ile YYD-KD grupları arasında anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Dördüncü haftadan sekizinci haftaya kadar dişi yavru ratların enerji alımları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.17. Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre haftalara göre enerji alımının değerlendirmesi

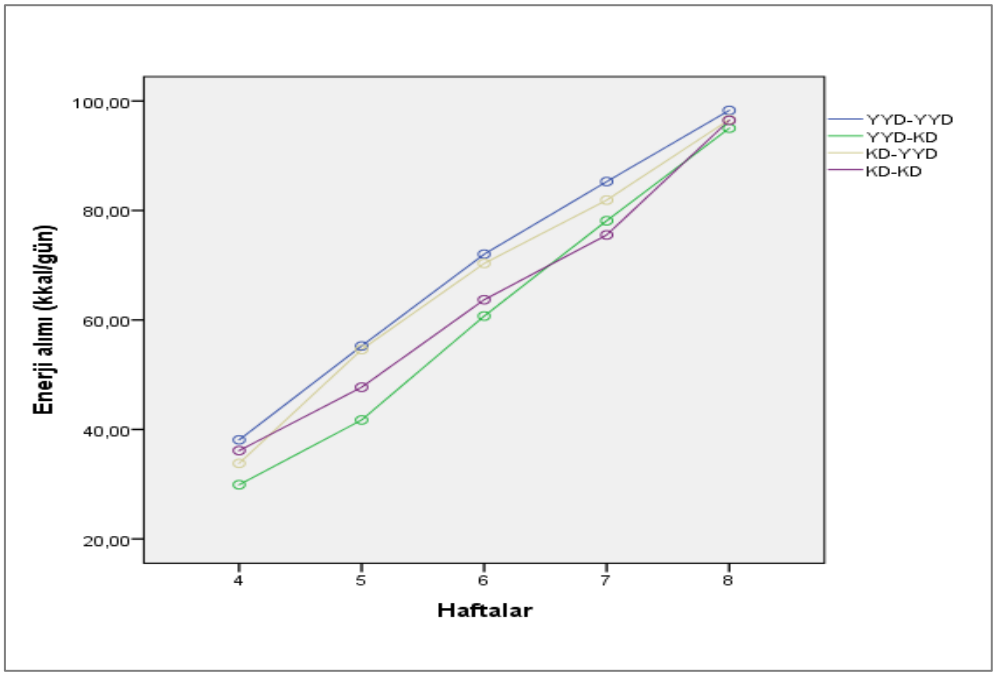
Maternal diyet grubu	4. hafta sonu	5. hafta sonu	6. hafta sonu	7. hafta sonu	8. hafta sonu	p*
	x̄±SS (kkal/gün)	x̄±SS (kkal/gün)	x̄±SS (kkal/gün)	x̄±SS (kkal/gün)	x̄±SS (kkal/gün)	
Erkek						
KD-KD	41,5±3,88[a]	55,8±4,32	72,9±6,96	84,1±7,97	97,8±4,95	<0,001***
KD-YYD	38,9±2,09[a]	66,3± 2,47	76,8± 2,31	89,8±8,64	112,3±15,05	<0,001***
YYD-KD	31,7±1,57[b]	49,7±9,19	66,8±13,82	79,0±12,21	95,0±10,42	<0,001***
YYD-YYD	44,6±2,09[b,c]	61,9±7,33	76,3±5,65	87,02±4,38	96,3± 8,36	<0,001***
p**	0,039***	0,082	0,789	0,617	0,313	
Dişi						
KD-KD	37,1±1,54	46,5±1,58	62,1±3,51	73,6±5,17	93,9±3,73	<0,001***
KD-YYD	32,93±1,95	53,8±2,95	68,5±7,05	79,8±11,12	94,1±12,15	<0,001***
YYD-KD	29,1±10,32	40,7±7,9	59,2±5,18	76,1±11,54	92,6±9,51	<0,001***
YYD-YYD	37,1±1,54	53,8±2,95	70,2±6,8	83,1±6,27	95,7±11,41	<0,001***
p**	0,408	0,081	0,106	0,506	0,859	

* Friedman testi, **Kruskal Wallis testi, [a,b,c] Her sütun için farklı harflere ait gruplar için $p<0,05$, aynı harflere ait gruplar için $p>0,05$, K: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.11. Erkek yavru ratların haftalara göre enerji alımındaki değişim



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.12. Dişi yavru ratların haftalara göre enerji alımındaki değişim

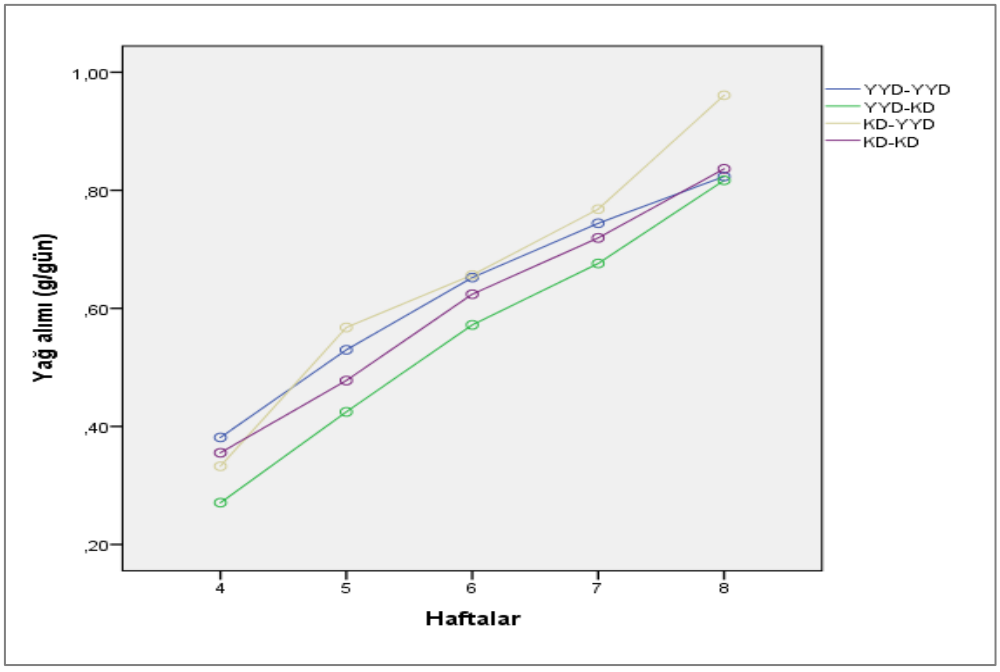
Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre haftalara göre yağ alımının değerlendirmesi Çizelge 4.18'de gösterilmiştir. Sekiz haftalık erkek ve dişi yavru ratların haftalara göre yağ alım miktarlarındaki değişim sırasıyla Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'te

gösterilmiştir. Yağ alımı incelendiğinde hem erkek hem dişi ratlarda yalnızca zaman etkisi anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Haftalar içinde ise erkek ratlarda yağ alımının dördüncü haftada YYD-YYD grubu ile YYD-KD arasında anlamlı şekilde farklı olduğu belirlenmiştir (p<0,05). Dişi ratlarda ise gruplar arasında anlamlı fark belirlenmemiştir (p>0,05).

Çizelge 4.18. Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre haftalara göre yağ alımının değerlendirmesi

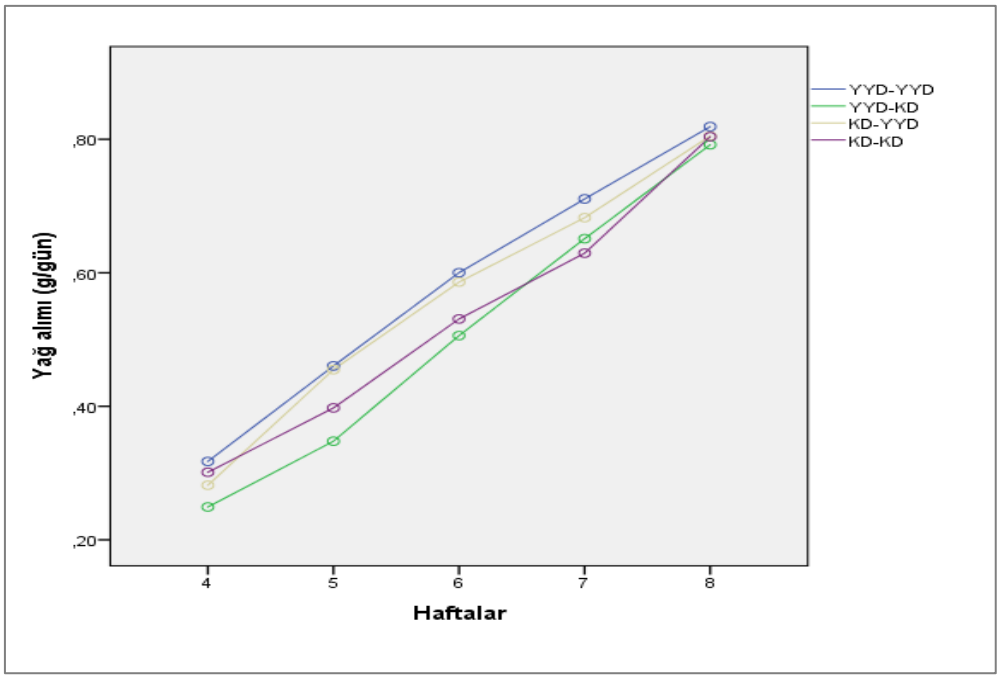
Maternal diyet grubu	4. hafta sonu	5. hafta sonu	6. hafta sonu	7. hafta sonu	8. hafta sonu	
	x̄±SS (g/gün)	x̄±SS (g/gün)	x̄±SS (g/gün)	x̄±SS (g/gün)	x̄±SS (g/gün)	p*
Erkek						
KD-KD	0,3±0,03[a]	0,4±0,03	0,6±0,05	0,7±0,06	0,8±0,04	<0,001***
KD-YYD	0,3±0,01[a]	0,5±0,02	0,6±0,01	0,7±0,07	0,9±0,12	<0,001***
YYD-KD	0,2±0,01[b]	0,4±0,07	0,5±0,11	0,6±0,10	0,8±0,08	<0,001***
YYD-YYD	0,3±0,01[b,c]	0,5±0,06	0,6±0,04	0,7±0,03	0,8±0,07	<0,001***
p**	0,039***	0,082	0,789	0,617	0,313	
Dişi						
KD-KD	0,3±0,02	0,3±0,01	0,5±0,03	0,6±0,04	0,8±0,03	<0,001***
KD-YYD	0,2±0,01	0,4±0,07	0,5±0,06	0,6±0,09	0,8±0,10	<0,001***
YYD-KD	0,2±0,08	0,3±0,06	0,5±0,04	0,6±0,09	0,7±0,08	<0,001***
YYD-YYD	0,3±0,01	0,4±0,02	0,6±0,05	0,7±0,05	0,8±0,09	<0,001***
p**	0,408	0,081	0,106	0,506	0,859	

* Friedman testi, **Kruskal Wallis testi,***p<0,05, [a,b,c] Her sütun için farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05, K: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.13. Erkek yavru ratların haftalara göre yağ alımındaki değişim



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

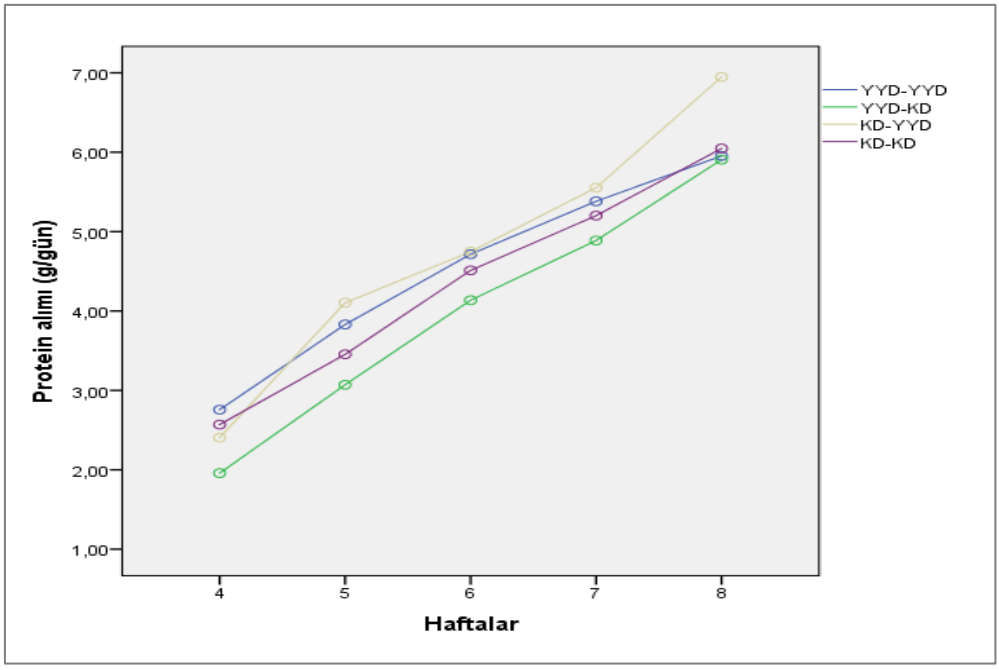
Şekil 4.14. Dişi yavru ratların haftalara göre yağ alımındaki değişim

Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre haftalara göre günlük protein alımının değerlendirmesi Çizelge 4.19'da gösterilmiştir. Sekiz haftalık erkek ve dişi yavru ratların haftalara göre protein alım miktarlarındaki değişim sırasıyla Şekil 4.15 ve Şekil 4.16'da gösterilmiştir. Erkek ratlarda dördüncü haftada YYD-YYD ile YYD-KD grubu anlamlı şekilde farklıdır ($p<0,05$). Erkek ratlarda diğer haftalardaki protein alımları gruplar arasında benzerdir ($p>0,05$). Dişi ratlarda ise tüm haftalarda gruplar arası farklılık söz konusu değildir ($p>0,05$). Protein alımında hem erkek hem dişiler için yalnızca zaman etkisi anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 4.19. Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre haftalara göre protein alımının değerlendirmesi

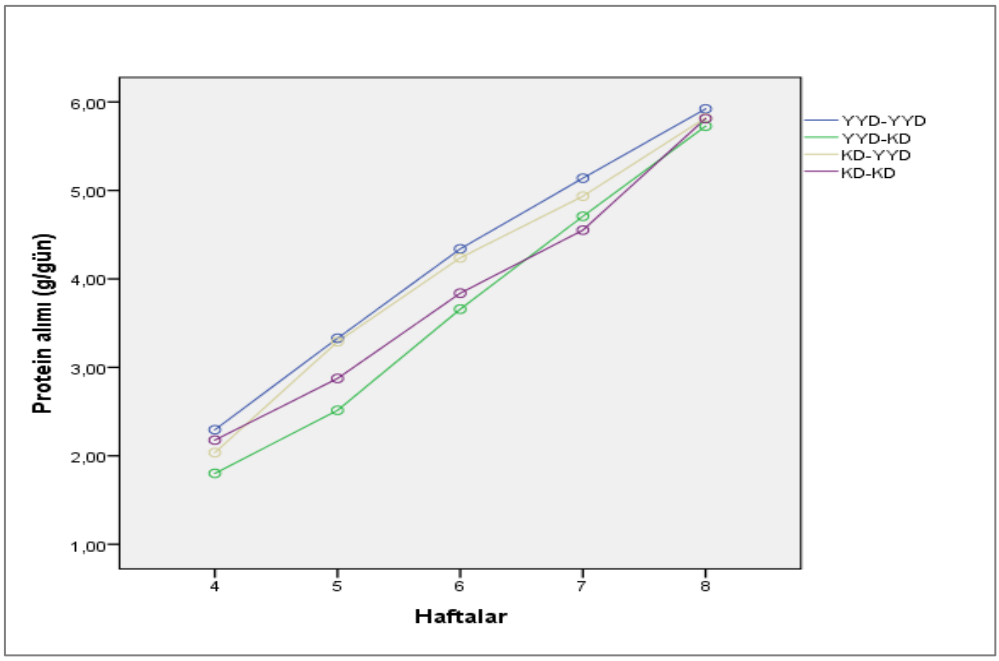
Maternal diyet grubu	4. hafta sonu	5. hafta sonu	6. hafta sonu	7. hafta sonu	8. hafta sonu	
	x̄±SS (g/gün)	x̄±SS (g/gün)	x̄±SS (g/gün)	x̄±SS (g/gün)	x̄±SS (g/gün)	p*
Erkek						
KD-KD	2,5±0,24[a]	3,4±0,26	4,5±0,43	5,2±0,49	6,0±0,30	<0,001***
KD-YYD	2,4±0,12[a]	4,1±0,15	4,7±0,14	5,5±0,53	6,9±0,90	<0,001***
YYD-KD	1,9±0,09[a,b]	3,0±0,56	4,1±0,85	4,8±0,75	5,9±0,64	<0,001***
YYD-YYD	2,7±0,12[c]	3,8±0,45	4,7±0,34	5,3±0,27	6,0±0,52	<0,001***
p**	0,039***	0,082	0,789	0,617	0,313	
Dişi						
KD-KD	2,1±0,19	2,8±0,09	3,8±0,21	4,5±0,31	5,8±0,23	<0,001***
KD-YYD	2,0±0,12	3,2±0,56	4,2±0,43	4,9±0,69	5,8±0,75	<0,001***
YYD-KD	1,8±,64	2,5±0,49	3,6±0,32	4,7±0,71	5,7±0,58	<0,001***
YYD-YYD	2,2±0,09	3,3±0,18	4,3±0,42	5,1±0,38	5,9±0,70	<0,001***
p**	0,408	0,081	0,106	0,506	0,859	

* Friedman testi, **Kruskal Wallis testi [a,b,c] Her sütun için farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05, ***p<0,05, KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.15. Erkek yavru ratların haftalara göre protein alımındaki değişim



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

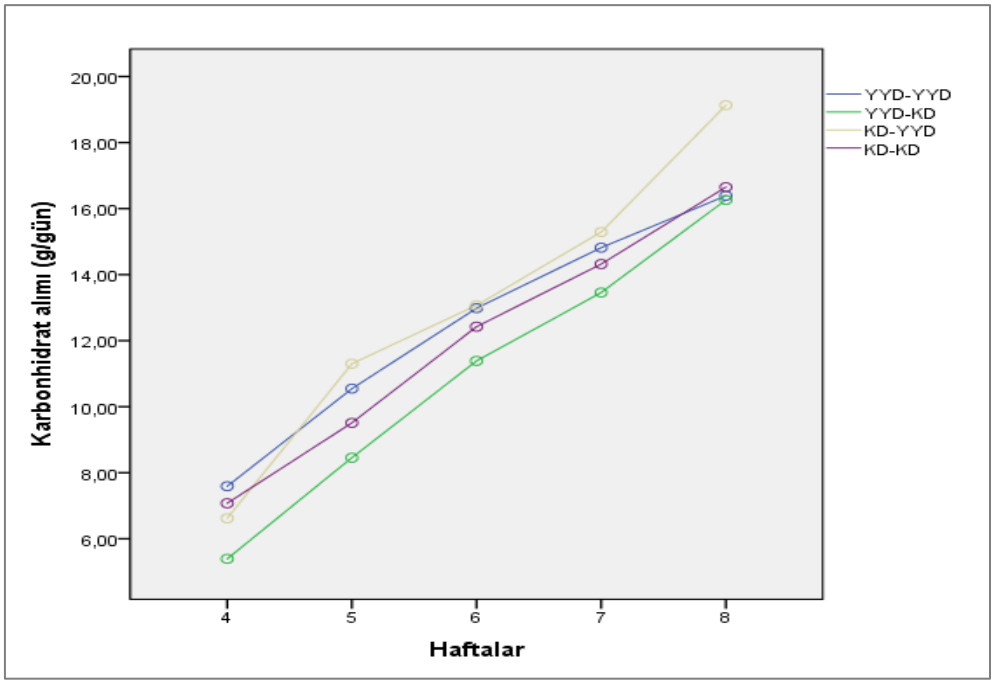
Şekil 4.16. Dişi yavru ratların haftalara göre protein alımındaki değişim

Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre haftalara göre karbonhidrat alımının değerlendirmesi Çizelge 4.20'de gösterilmiştir. Sekiz haftalık erkek ve dişi yavru ratların haftalara göre karbonhidrat alım miktarlarındaki değişim sırasıyla Şekil 4.17 ve Şekil 4.18'de gösterilmiştir. Tekrarlı ölçümlerin varyans analizi sonucuna göre karbonhidrat alımında hem erkek hem dişi ratlarda zaman etkisi anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Erkek ratlarda dördüncü haftada YYD-YYD ile YYD-KD grubu anlamlı şekilde farklıdır ($p<0,05$). Erkek ratlarda diğer haftalardaki karbonhidrat alımları gruplar arasında benzerdir ($p>0,05$). Dişi ratlarda ise tüm haftalarda gruplar arası farklılık söz konusu değildir ($p>0,05$).

Çizelge 4.20. Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre haftalık karbonhidrat alımının değerlendirmesi

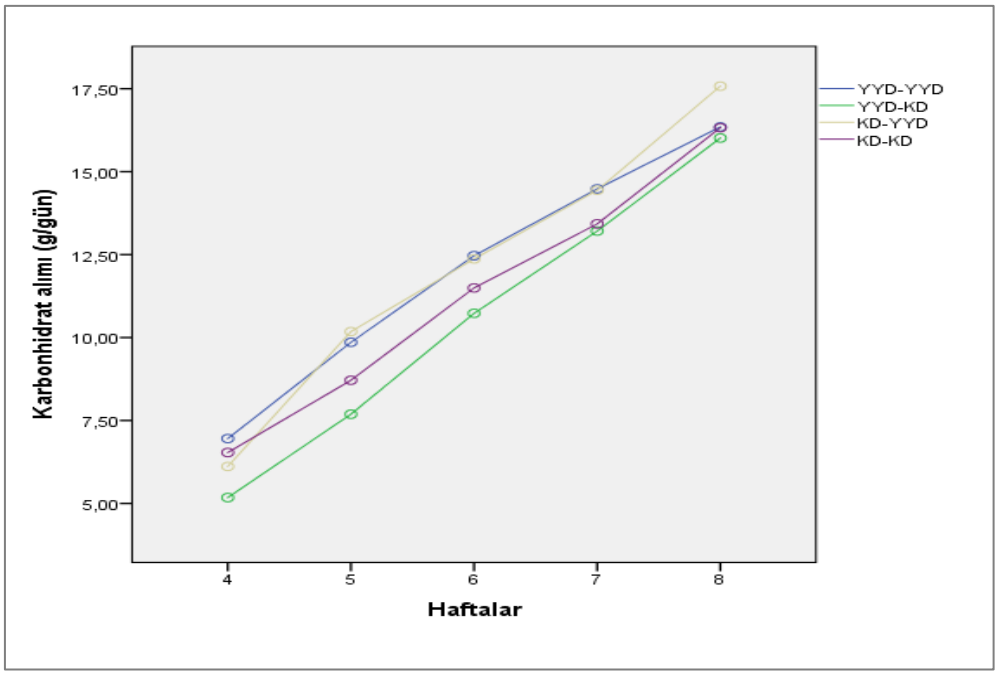
Maternal diyet grubu	4. hafta sonu	5. hafta sonu	6. hafta sonu	7. hafta sonu	8. hafta sonu	
	x̄±SS (g/gün)	x̄±SS (g/gün)	x̄±SS (g/gün)	x̄±SS (g/gün)	x̄±SS (g/gün)	p*
Erkek						
KD-KD	7,0±0,66[a]	9,5±0,73	12,4±1,18	14,3±1,35	16,6±0,84	<0,001***
KD-YYD	6,6±0,35[a]	11,3±0,42	13,0±0,39	15,2±1,47	19,1±2,49	<0,001***
YYD-KD	5,3±0,26[a,b]	8,4±1,56	11,3±2,35	13,4±2,07	16,2±1,77	<0,001***
YYD-YYD	7,5±0,35[c]	10,5±1,24	12,9±0,93	14,8±0,74	16,3±1,42	<0,001***
p**	0,039***	0,082	0,789	0,617	0,313	
Dişi						
KD-KD	5,9±0,55	7,9±0,26	10,5±0,59	12,5±0,88	16,0±0,63	<0,001***
KD-YYD	5,6±0,33	9,0±1,55	11,6±1,20	13,5±1,90	16,0±2,06	<0,001***
YYD-KD	4,9±1,75	6,9±1,35	10,0±0,88	12,9±1,96	15,7±1,61	<0,001***
YYD-YYD	6,3±0,26	9,1±0,50	11,9±1,16	14,1±1,06	16,3±1,94	<0,001***
p**	0,408	0,081	0,106	0,506	0,859	

* Friedman testi, **Kruskal Wallis testi, ***p<0,05, [a,b,c] Her sütun için farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05, KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.17. Erkek yavru ratların haftalara göre karbonhidrat alımındaki değişim



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.18. Dişi yavru ratların haftalara göre karbonhidrat alımındaki değişim

4.2.3. Yavru ratların insülin direnci ve diğer biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Yavru ratların haftasına ve maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi Çizelge 4.21'de gösterilmiştir.

Üç haftalık yavru ratların serum glukoz değeri en yüksek YYD-YYD grubunda (103,9±8,26 mg/dL) ve en düşük KD-KD (88,4±5,83 mg/dL) olduğu bulunmuş olup YYD-YYD grubu ile KD-KD grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Sekiz haftalık ratlar arasında ise en yüksek glukoz seviyesi en yüksek KD-YYD grubunda (94,9±7,42 mg/dL) ve en düşük YYD-KD (92,1±4,39 mg/dL) grubunda saptanmıştır ancak bu farklılık anlamlı değildir ($p>0,05$).

Üç haftalık yavru ratların plazma insülin düzeyi en yüksek grubun YYD-KD (6,5±1,42 mlU/L) ve en düşük grubun KD-KD grubu ratlar (5,5±0,50 mlU/L) olduğu saptanmıştır. Ancak insülin değerlerinde gözlenen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Sekiz haftalık ratlarda ise en yüksek insülin düzeyi YYD-KD grubunda (6,4± 1,01 mlU/L) belirlenmiştir. Gruplar arası kıyaslamalar incelendiğinde insülin değerleri YYD-

YYD grubu ile YYD-KD grubu arasında; YYD-KD grubu ile KD-YYD grubu arasında anlamlı farklılık söz konusudur ($p<0,05$).

Üç haftalık yavru ratların plazma trigliserit değerleri incelendiğinde en yüksek değerin KD-KD grubunda (494,0±26,24 mmol/L) ve en düşük değerin ise YYD-YYD grubunda (439,3±27,31 mmol/L) olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Üç haftalık yavru ratlarda trigliserit düzeyi YYD-YYD ile KD-KD grubu ratlar arasında anlamlı olarak farklıdır ($p<0,05$). Sekiz haftalık ratlar incelendiğinde ise gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Üç haftalık yavru ratların kolesterol değeri en yüksek KD-YYD grubunda (1,7±0,12 mmol/L) olduğu bulunmuştur. Ancak kolesterol değerinde gözlenen farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Sekiz haftalık ratlar incelendiğinde ise kolesterol değerinin en yüksek KD-KD grubunda (1,5±1,63 mg/dL) ve en düşük KD-YYD grubunda (1,3±1,88 mmol/L) olduğu bulunmuştur ($p>0,05$).

Üç haftalık yavru ratların plazma leptin düzeyi en yüksek KD-YYD grubunda (2,3±0,18 ng/L) ve en düşük KD-KD grubu ratlarında (1,9±,24014 ng/L) olduğu gösterilmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildir ($p>0,05$). Sekiz haftalık yavru ratlarda ise leptin düzeyleri benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Çizelge 4.21. Yavru ratların haftasına ve maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

	KD-KD	KD-YYD	YYD-KD	YYD-YYD	
	x̄±SS (Alt-Üst) (n:6)	x̄±SS (Alt-Üst) (n:6)	x̄±SS (Alt-Üst) (n:6)	x̄±SS (Alt-Üst) (n:6)	p
3 haftalık ratlar					
Glukoz (mg/dL)	88,4±5,83 (81,0-98,20)	99,7±2,77 (95,10-102,40)	98,3±9,65 (85,1-113,1)	103,9±8,26 (94,1-114,6)	0,009*
İnsülin (mlU/L)	5,53±0,50 (4,80-6,30)	5,88±1,25 (4,90-8,30)	6,45±1,42 (5,40-8,60)	5,63±0,61 (5,00-6,50)	0,429
Trigliserit (mmol/L)	494,0±26,24[a] (447,4-528,2)	478,4±25,39[b] (443,3-511,7)	472,2±20,01[b] (443,4-478,4)	439,3±27,31[c] (404,3-483,7)	0,009*
Total-kolesterol (mmol/L)	1,58±0,08 (1,50-1,70)	1,67±0,12 (1,50-1,80)	1,58±0,21 (1,30-1,80)	1,60±0,21 (1,40-2,00)	0,794
Leptin (ng/L)	1,98±0,24 (1,50-2,10)	2,27±0,18 (2,00-2,50)	2,20±0,21 (1,90-2,40)	2,15±0,18 (1,90-2,40)	0,126
8 haftalık ratlar					
Glukoz (mg/dL)	92,3±5,31 (86,2-99,0)	94,9±7,42 (87,80-104,50)	92,1±4,39 (88,30-98,10)	93,5±4,47 (87,30-99,30)	0,811
İnsülin (mlU/L)	5,93±0,49[b] (4,60-6,20)	5,25±0,62[a] (4,60-6,20)	6,42± 1,01[c] (5,20-8,20)	5,25±0,37[c] (4,80-5,90)	0,016*
Trigliserit (mmol/L)	500,8±25,88 (455,4-521,7)	487,5±19,74 (472,7-524,9)	466,9±29,38 (426,6-501,4)	469,8±18,6 (443,4-490,9)	0,066
Total-kolesterol (mmol/L)	1,53±1,63 (1,30-1,70)	1,35±1,88 (1,10-1,60)	1,47±0,22 (1,20-1,80)	1,42±1,48 (1,20-1,60)	0,368
Leptin (ng/L)	2,07±0,12 (1,90-2,20)	1,68±0,39 (1,90-2,20)	1,77±0,27 (1,40-2,00)	1,82±0,22 (1,50-2,10)	0,116

One-way ANOVA *p<0,05, [a,b,c] Farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05, KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Yavru ratların haftasına, cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi Çizelge 4.22'de gösterilmiştir.

Üç haftalık erkek yavru ratların glukoz değeri en yüksek YYD-YYD grubunda (104,3±9,03 mg/dL) ve en düşük KD-KD (88,9±0,51 mg/dL) olduğu bulunmuş olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Benzer şekilde üç haftalık dişi ratların glukoz değeri en yüksek YYD-YYD grubunda bulunmuştur ancak gruplar arası farklılık anlamlı değildir (p>0,05). Sekiz haftalık erkek ratların glukoz değeri en yüksek KD-YYD grubunda (99,6±8,09 mg/dL) ve en düşük KD-KD (90,3±2,87 mg/dL) olduğu bulunmuş olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Sekiz haftalık dişi ratların glukoz değerleri benzer bulunmuştur (p>0,05).

Üç haftalık erkek yavru ratların plazma insülin düzeyi en yüksek grubun YYD-KD (7,3±1,68 mlU/L) ve en düşük grubun KD-KD (5,2±0,32 mlU/L) olduğu saptanmıştır. Ancak insülin değerlerinde gözlenen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Üç haftalık dişi ratların insülin değerlerinin gruplar arasında benzer olduğu bulunmuştur ($p>0,05$). Sekiz haftalık erkek yavru ratların plazma insülin düzeyi en yüksek grubun YYD-KD (6,4±0,30 mlU/L) ve en düşük grubun YYD-YYD (5,0±0,2 mlU/L) olduğu saptanmıştır. Ancak insülin değerlerinde gözlenen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Sekiz haftalık dişi ratların insülin değerlerinin gruplar arasında benzer olduğu bulunmuştur ($p>0,05$).

Üç haftalık erkek ve dişi yavru ratların plazma trigliserit değerleri gruplar arasında benzerdir ($p>0,05$). Üç haftalık dişi ratların trigliserit değeri en yüksek KD-KD grubunda bulunmuştur (KD-KD: 509,8±16,15 mmol/L, KD-YYD: 480,6±27,99 mmol/L, YYD-KD: 479,8±14,47 mmol/L, YYD-YYD: 422,5±20,93 mmol/L, ($p>0,05$). Sekiz haftalık dişi ve erkek yavru ratların trigliserit düzeyleri benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Üç ve sekiz haftalık dişi ve erkek yavru ratların kolesterol değerleri gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Üç ve sekiz haftalık dişi ve erkek yavru ratların plazma leptin düzeyleri gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Üç haftalık ve sekiz haftalık ratlarda gruplar içinde erkek ve dişi ratlar kıyaslandığında anlamlı farklılığın olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.22. Üç ve sekiz haftalık ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

	KD-KD	KD-YYD	YYD-KD	YYD-YYD	
	x̄±SS (n:3)	x̄±SS (n:3)	x̄±SS (n:3)	x̄±SS (n:3)	**p**
Erkek-3 haftalık					
Glukoz (mg/dL)	88,9±0,51	99,0±3,48	102,6±9,46	104,3±9,0	0,088
İnsülin (µU/L)	5,17±0,32	5,53±0,49	7,30±1,68	5,63±0,60	0,092
Trigliserit (mmol/L)	478,2±26,69	476,3±28,52	464,6±22,86	456,1±24,1	0,699
Total-kolesterol (mmol/L)	1,53±0,06	1,73±0,12	1,67±0,15	1,70±0,26	0,510
Leptin (ng/L)	1,87±0,32	2,37±0,15	2,30±0,10	2,27±0,15	0,057
Dişi-3 haftalık					
Glukoz (mg/dL)	87,8±9,15	100,3±2,44	93,9±9,33	103,5±9,40	0,166
İnsülin (µU/L)	5,90±0,35	6,23±1,81	5,60±0,17	5,63±0,75	0,854
Trigliserit (mmol/L)	509,8±16,15	480,6±27,99	479,8±14,47	422,5±20,93	0,054
Total-kolesterol (mmol/L)	1,63±0,06	1,60±0,10	1,50±0,26	1,50±0,10	0,629
Leptin (ng/L)	2,10±0,00	2,17±0,15	2,10±0,26	2,03±0,12	0,802
Erkek- 8 haftalık					
Glukoz (mg/dL)	90,3±2,87	99,6±8,09	94,5±5,39	93,9±3,61	0,408
İnsülin (µU/L)	5,73±0,23	5,63±0,67	6,40±0,30	5,00±0,2	0,059
Trigliserit (mmol/L)	507,6±10,04	498,0±24,68	465,7±26,52	464,2±18,08	0,077
Total-kolesterol (mmol/L)	1,50±0,10	1,30±0,10	1,37±0,15	1,53±0,06	0,098
Leptin (ng/L)	2,00±0,10	1,60±0,56	1,70±0,30	1,90±0,20	0,528
Dişi- 8 haftalık					
Glukoz (mg/dL)	94,3±7,07	90,2±2,26	89,8±1,58	92,9±6,03	0,847
İnsülin (µU/L)	6,13±0,67	4,87±0,25	6,43±1,57	5,50±0,35	0,065
Trigliserit (mmol/L)	494,0±34,47	477,0±5,88	468,1±38,08	475,3±21,04	0,681
Total-kolesterol (mmol/L)	1,56±0,23	1,4±00,26	1,57±0,25	1,30±0,10	0,368
Leptin (ng/L)	2,13±0,12	1,77±0,23	1,83±0,29	1,73±0,25	0,125

Kruskal-Wallis Test, KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Yavru ratların haftasına ve maternal diyet özelliğine göre insülin direncinin değerlendirilmesi Çizelge 4.23'te gösterilmiştir.

Üç haftalık ratların HOMA-IR değerleri gruplar arasında benzer bulunmuştur. Üç haftalık erkek ratlar arasında en yüksek HOMA-IR düzeyi YYD-KD grubunda (1,86±0,53) en düşük ise KD-KD grubunda (1,13±0,07) belirlenmekle birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$). Üç haftalık dişi ratlar arasında en yüksek HOMA-IR düzeyi KD-YYD grubunda (1,55±0,46) en düşük KD-KD grubunda (1,28±0,21) belirlenmiştir ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Sekiz haftalık ratların HOMA-IR değerleri incelendiğinde de gruplar arası farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Sekiz haftalık erkek ratların HOMA-IR

değerleri en yüksek YYD-KD (1,49±0,11) en düşük ise YYD-YYD grubunda (1,16±0,09) belirlenmiş olup YYD-YYD grubu ile YYD-KD arasında anlamlı farklılık söz konusudur (p<0,05). Sekiz haftalık dişi ratların HOMA-IR değerleri benzerdir (p>0,05).

Çizelge 4.23. Yavru ratların haftasına ve maternal diyet özelliğine göre insülin direncinin değerlendirilmesi

HOMA-IR	KD-KD	KD-YYD	YYD-KD	YYD-YYD	p
	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	x̄±SS	
3 haftalık ratlar (n:6/6/6/6)**	1,21±0,16	1,45±0,33	1,58±0,47	1,45±0,23	0,053
Erkek- 3 haftalık (n:3/3/3/3)***	1,13±0,07	1,36±0,16	1,86±0,53	1,46±0,28	0,053
Dişi- 3 haftalık (n:3/3/3/3)***	1,28±0,21	1,55±0,46	1,30±0,14	1,44±0,23	0,751
8 haftalık ratlar (n:6/6/6/6)**	1,35±0,19	1,23±0,20	1,46±0,23	1,21±0,10	0,080
Erkek-8 haftalık (n:3/3/3/3)***	1,28±0,17[a]	1,38±0,19[a]	1,49±0,11[b]	1,16±0,09[c]	0,033*
Dişi- 8 haftalık (n:3/3/3/3)***	1,42±0,12	1,08±0,03	1,43±0,35	1,26±0,11	0,070

*p<0,05, **One-way ANOVA testi, ***Kruskal-Wallis Testi, [a,b,c] Farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05, KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Üç haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre oral glukoz tolerans testi kan glukoz değerlerinin değerlendirilmesi Çizelge 4.24'te verilmiştir.

Üç haftalık erkek ratların OGTT sonucu kan glukoz değerleri incelendiğinde 15. dakikadaki kan glukoz değeri en düşük KD-KD grubunda (107,3±11,59 mg/dL) en yüksek ise YYD-YYD grubunda (124,3±13,28 mg/dL) belirlenmiştir (p<0,05). Altmışıncı dakikadaki kan glukoz değerleri incelendiğinde en yüksek YYD-KD grubunda (135,3±9,45 mg/dL) en düşük ise KD-KD grubunda (111,0±5,29 mg/dL) belirlenmiş olup KD-KD ile YYD-YYD ve YYD-KD grupları arasında anlamlı farklılık söz konusudur (p<0,05). Doksanıncı dakikada en yüksek kan glukoz düzeyi YYD-YYD grubunda (128,7±24,42.mg/dL) en düşük ise KD-YYD grubunda (102,3±3,06 mg/dL) belirlenmiştir. Yüzyirminci dakikadaki kan glukoz düzeyi en yüksek YYD-YYD grubunda (116,0±22,11) en düşük ise KD-YYD grubunda (91,7±6,43 mg/dL) saptanırken KD-YYD ile YYD-KD grubu arasında anlamlı farklılık belirlenmiştir (p<0,05).

Üç haftalık dişi ratların kan glukoz değerleri incelendiğinde başlangıçta en yüksek kan glukozu YYD-KD grubunda (120,0±12,28 mg/dL) en düşük ise KD-KD grubunda

(100,6±5,69 mg/dL) belirlenmiş olup KD-KD ile KD-YYD ve YYD-YYD grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05). On beşinci dakika kan glukoz değerleri incelendiğinde en yüksek kan glukozu YYD-YYD grubunda (139,3±10,07 mg/dL) en düşük ise KD-KD grubunda (110,0±3,61 mg/dL) saptanmış olup KD-KD grubu ile YYD-YYD grubu arasında anlamlı farklılık söz konusudur (p<0,05). Otuzuncu dakikadaki kan glukoz değerleri incelendiğinde en yüksek kan glukozu YYD-YYD grubunda (144,7±14,74 mg/dL) en düşük ise KD-KD grubunda (122,6±4,04 mg/dL) belirlenmekle birlikte KD-KD ile YYD-YYD arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Altmışıncı dakikadaki kan glukoz değerleri incelendiğinde en yüksek kan glukozu YYD-YYD grubunda (127,3±15,53 mg/dL), en düşük kan glukozu ise KD-KD grubunda (112,6±9,07 mg/dL) belirlenmiş olup KD-KD ile YYD-YYD arasında anlamlı farklılık söz konusudur (p<0,05). Doksanıncı dakikadaki kan glukoz değerleri incelendiğinde ise en yüksek kan glukozu YYD-YYD grubunda (116,3±15,63.mg/dL) en düşük ise KD-KD grubunda (107,3±9,29 mg/dL) saptanmış olup KD-KD ile YYD-YYD arasında anlamlı farklılık belirlenmiştir (p<0,05). Yüzyirminci dakikadaki kan glukoz değerleri incelendiğinde ise en yüksek kan glukozu YYD-YYD grubunda (115,0±10,15 mg/dL) en düşük ise KD-KD grubunda (92,7±2,52 mg/dL) belirlenmiştir (p<0,05).

Çizelge 4.24. Üç haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre oral glukoz tolerans testi kan glukoz değerlerinin değerlendirilmesi

	KD-KD	KD-YYD	YYD-KD	YYD-YYD	
	x̄±SS (n:3)	x̄±SS (n:3)	x̄±SS (n:3)	x̄±SS (n:3)	p
Erkek					
OGTT-0. dakika (mg/dL)	99,0±10,82	104,7±6,51	111,7±4,62	124,3±13,28	0,202
OGTT-15. dakika (mg/dL)	107,3±11,59	112,0±7,0	123,7±6,66	144,7±12,5	0,035*
OGTT-30. dakika (mg/dL)	128,3±11,02	130,3±2,31	138,3±8,39	152,0±15,39	0,080
OGTT-60. dakika (mg/dL)	111,0±5,29	112,7±4,73	135,3±9,45	133,0±15,13	0,038*
OGTT-90. dakika (mg/dL)	102,6±5,13	102,3±3,06	122,3±3,51	128,7±24,42	0,040*
OGTT-120. Dakika (mg/dL)	97,3±5,51	91,7±6,43	104,7±2,89	116,0±22,11	0,076
Dişi					
OGTT-0. dakika (mg/dL)	100,6±5,69	116,7±14,01	120,0±12,28	118,7±6,43	0,038*
OGTT-15. dakika (mg/dL)	110,0±3,61	119,7±12,58	121,3±15,95	139,3±10,07	0,026*
OGTT-30. dakika (mg/dL)	122,6±4,04	135,3±11,93	130,0±16,52	144,7±14,74	0,043*
OGTT-60. dakika (mg/dL)	112,6±9,07	123,7±10,69	125,3±4,73	127,3±15,53	0,044*
OGTT-90. dakika (mg/dL)	107,3±9,29	108,3±5,03	113,0±2,65	116,3±15,63	0,043*
OGTT-120. dakika (mg/dL)	92,7±2,52	102,0±5,57	106,7±5,86	115,0±10,15	0,031*

Kruskal-Wallis Test, *p<0,05, KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre oral glukoz tolerans testi kan glukoz değerlerinin değerlendirilmesi Çizelge 4.25'te verilmiştir. Sekiz haftalık yavru erkek ratlarda 0., 15., 30., 60., 90. dakikalardaki kan glukoz düzeyleri benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Sekiz haftalık erkek ratların 120. dakikadaki kan glukoz düzeyleri incelendiğinde en yüksek kan glukoz düzeyinin YYD-YYD grubunda (113,7±15,01 mg/dL), en düşük ise KD-YYD grubunda (97,3±6,66 mg/dL) olduğu belirlenmiş olup KD-KD ile YYD-YYD grupları arasında anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Sekiz haftalık dişi ratlarda ise 0. dakika kan glukoz değerleri incelendiğinde en yüksek kan glukozu YYD-YYD grubunda (131,0±11,36 mg/dL) en düşük ise KD-KD grubunda (90,7±8,14 mg/dL) belirlenmiş olup KD-KD grubu KD-YYD ile YYD-YYD grupları anlamlı şekilde farklıdır ($p<0,05$). Sekiz haftalık dişi ratlarda 15., 30., 60. ve 90. dakikalardaki kan glukoz değerleri benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Sekiz haftalık dişi yavru ratlarda 120. dakika kan glukoz değerleri incelendiğinde en yüksek kan glukozu YYD-YYD grubunda (131,0±18,19 mg/dL) en düşük ise KD-KD grubunda (97,7±8,08 mg/dL) belirlenmiştir ($p<0,05$).

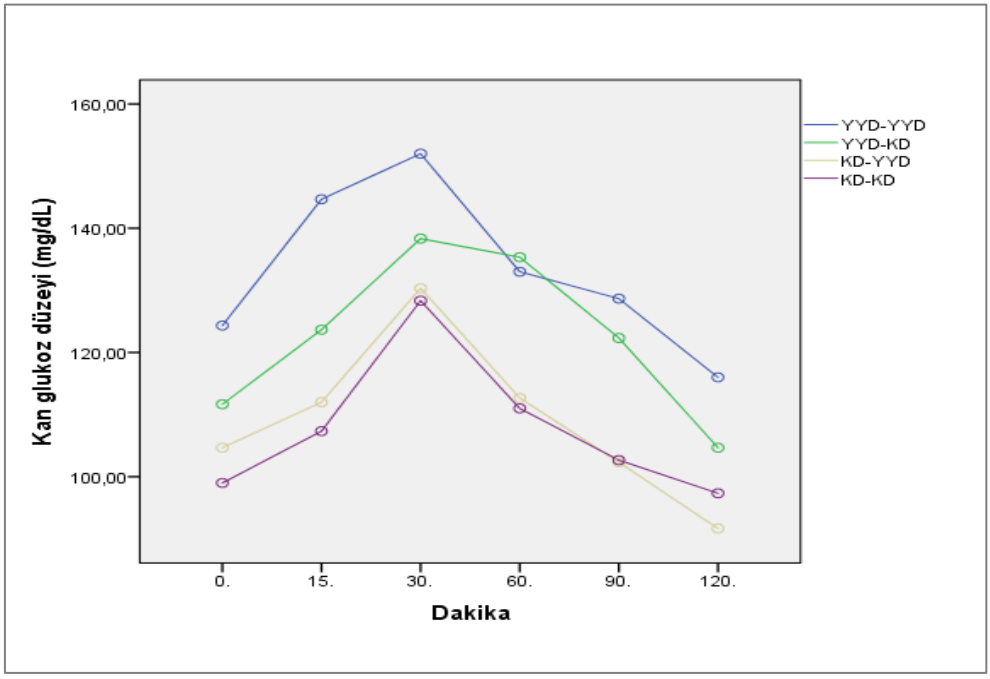
Üç haftalık erkek yavru ratlar için OGTT sonucu kan glukoz değerlerinin zamanla değişimi Şekil 4.20'de verilmiştir. Üç haftalık erkek yavru ratlar için yapılan iki yönlü ANOVA analizinde zaman ($p<0,001$), diyet grubu ($p<0,05$) ve zaman*diyet grubu ($p<0.05$) etkileri anlamlı bulunmuştur.

Üç haftalık dişi yavru ratlar için OGTT sonucu kan glukoz değerlerinin zamanla değişimi Şekil 4.21'de verilmiştir. Üç haftalık dişi yavru ratlar için yapılan iki yönlü ANOVA analizinde zaman ($p<0,001$) etkisi anlamlı bulunurken; diyet grubu ($p>0,05$) ve zaman*diyet grubu ($p>0.05$) etkileri anlamlı bulunmamıştır.

Çizelge 4.25. Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre oral glukoz tolerans testi kan glukoz değerlerinin değerlendirilmesi

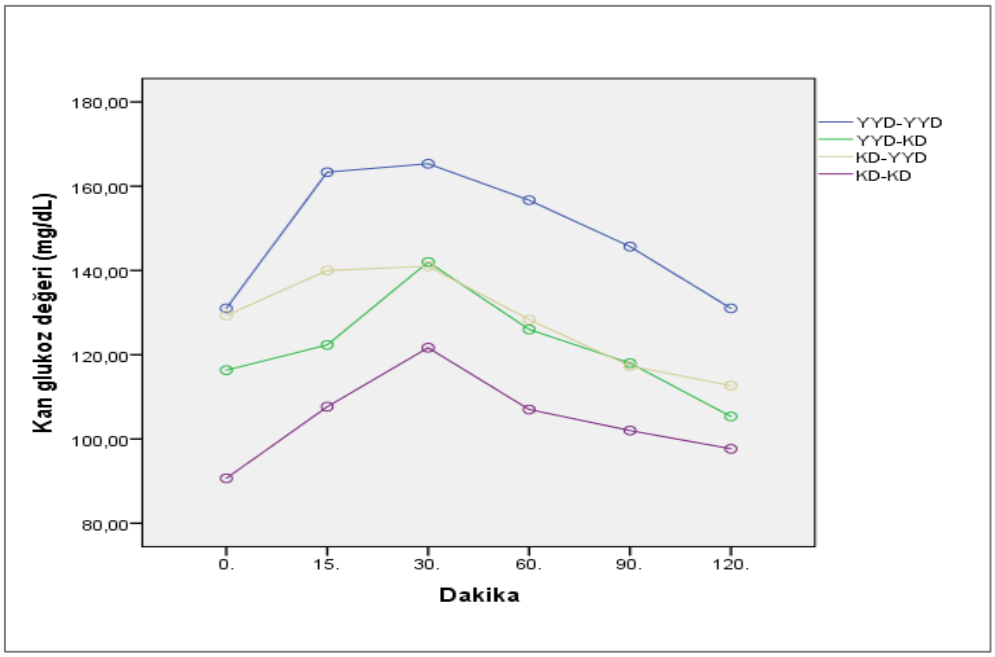
Kan glukoz değerleri (mg/dL)	KD-KD x̄±SS (n:3)	KD-YYD x̄±SS (n:3)	YYD-KD x̄±SS (n:3)	YYD-YYD x̄±SS (n:3)	p
Erkek					
OGTT-0. dakika (mg/dL)	92,7±7,51	102,3±3,51	115,0±9,64	123,0±6,25	0,206
OGTT-15. dakika (mg/dL)	113,0±13,23	115,0±5,29	124,3±4,73	146,7±16,26	0,159
OGTT-30. dakika (mg/dL)	118,3±6,43	130,3±4,04	125,0±8,72	147,0±25,06	0,236
OGTT-60. dakika (mg/dL)	108,0±7,21	120,7±**5**,58	123,7±7,09	132,7±17,79	0,442
OGTT-90. dakika (mg/dL)	109,0±9,54	109,3±6,51	117,3±5,03	123,0±20,42	0,735
OGTT-120. dakika (mg/dL)	102,0±12,77	97,3±6,66	107,7±3,21	113,7±15,01	0,044*
Dişi					
OGTT-0. dakika (mg/dL)	90,7±8,14	129,3±8,02	116,3±4,51	131,0±11,36	0,038*
OGTT-15. dakika (mg/dL)	107,7±7,57	140,0±7,21	122,3±9,50	163,3±23,71	0,053
OGTT-30. dakika (mg/dL)	121,7±4,04	141,0±13,53	142,0±7,55	165,3±17,95	0,242
OGTT-60. dakika (mg/dL)	107,0±3,00	128,3±18,50	126,0±8,72	156,7±18,88	0,098
OGTT-90. dakika (mg/dL)	102,0±7,21	117,3±12,10	118,0±1,73	145,7±20,98	0,478
OGTT-120. dakika (mg/dL)	97,7±8,08	112,7±8,14	105,3±2,52	131,0±18,19	0,033*

Kruskal-Wallis Test, *p<0,05, KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.19. Üç haftalık erkek yavru ratların OGTT sonucu kan glukoz değerlerinin değişimi

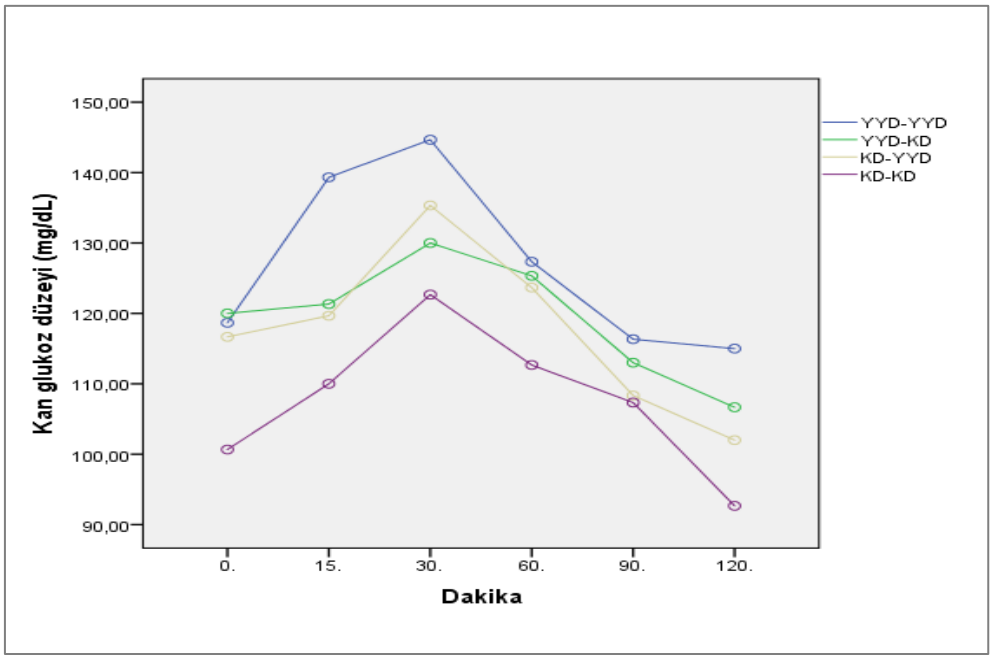


KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.20. Üç haftalık dişi yavru ratların OGTT sonucu kan glukoz değerlerinin değişimi

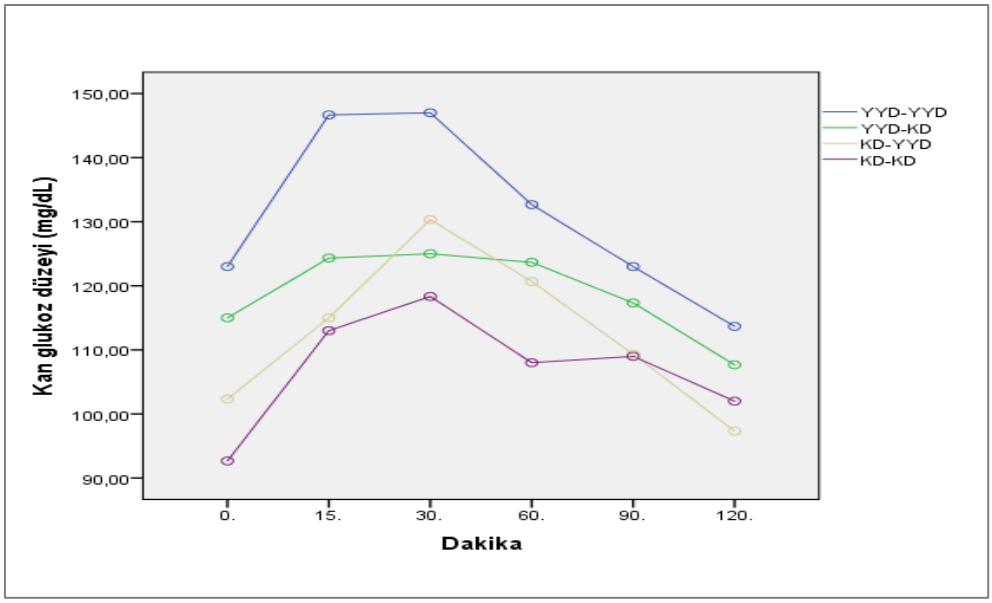
Sekiz haftalık erkek yavru ratlar için OGTT sonucu kan glukoz değerlerinin zamanla değişimi Şekil 4.22'de verilmiştir. Sekiz haftalık erkek yavru ratlar için yapılan iki yönlü ANOVA analizinde zaman ($p<0,001$) etkisi anlamlı bulunurken; diyet grubu ($p>0,05$) ve zaman*diyet grubu ($p>0.05$) etkileri anlamlı bulunmamıştır.

Sekiz haftalık dişi yavru ratlar için OGTT sonucu kan glukoz değerlerinin zamanla değişimi Şekil 4.23'te verilmiştir. Sekiz haftalık dişi yavru ratlar için yapılan iki yönlü ANOVA analizinde zaman ($p<0,001$) etkisi anlamlı bulunurken; diyet grubu ($p>0,05$) ve zaman*diyet grubu ($p>0.05$) etkileri anlamlı bulunmamıştır.



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.21. Sekiz haftalık erkek yavru ratların OGTT sonucu kan glukoz değerlerinin değişimi



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

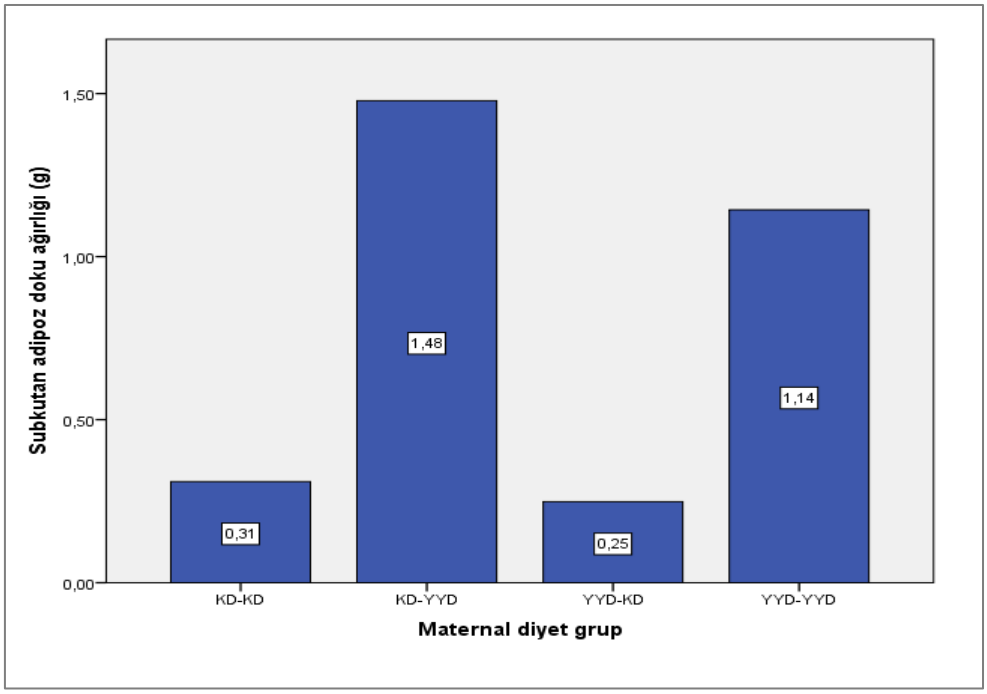
Şekil 4.22. Sekiz haftalık dişi yavru ratların OGTT sonucu kan glukoz değerlerinin değişimi

4.2.4. Yavru ratların adipoz dokularının değerlendirilmesi

Üç haftalık yavru ratların maternal diyet özelliğine göre beyaz yağ dokusu miktarı Şekil 4.23'te gösterilmiştir. Üç haftalık yavru ratlar arasında en yüksek adipoz doku miktarı KD-

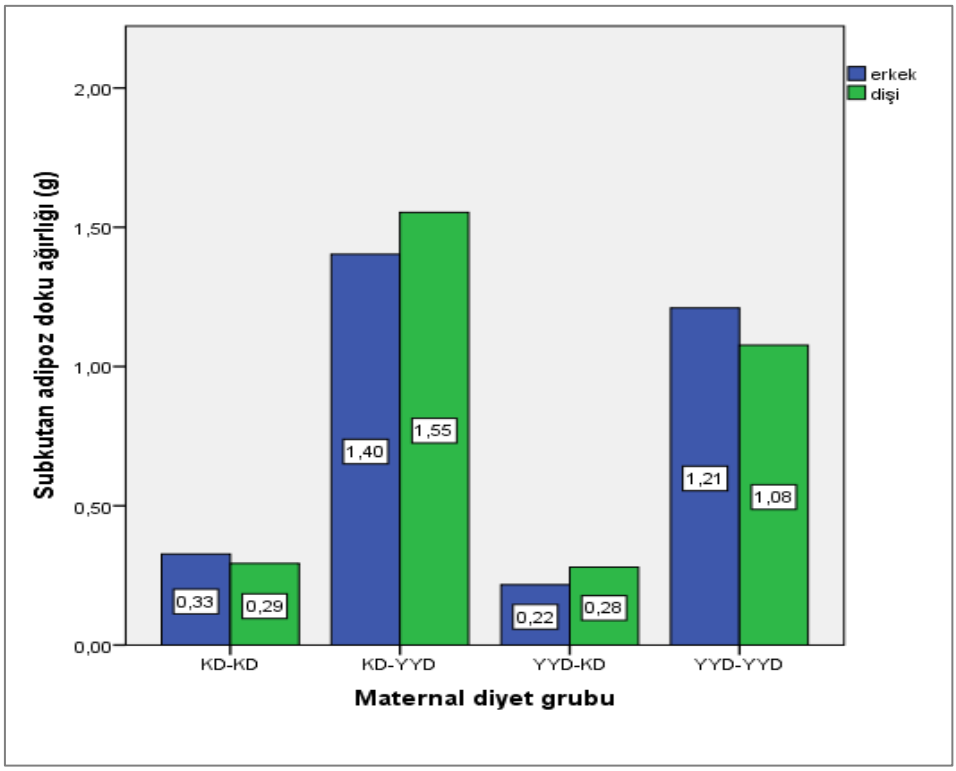
YYD grubunda en düşük adipoz doku miktarı ise YYD-KD grubunda saptanmıştır. Gruplar arası kıyaslamalara göre YYD-YYD ile diğer gruplar arasındaki; KD-YYD ile YYD-KD ve KD-KD grubu yavru ratlar arasındaki fark anlamlıdır ($p<0,05$).

Üç haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliğine göre beyaz yağ dokusu miktarı Şekil 4.24'te verilmiştir. Üç haftalık erkek yavru ratlar arasında en yüksek adipoz doku miktarı KD-YYD grubunda en düşük adipoz doku miktarı ise YYD-KD grubunda saptanmıştır. YYD-YYD ile diğer gruplar arasında; KD-YYD ile YYD-KD ve KD-KD grubu yavru ratlar arasındaki fark anlamlıdır ($p<0,05$). Üç haftalık dişi ratların adipoz doku miktarları incelendiğinde YYD-YYD ile diğer gruplar arasında ve KD-YYD ile YYD-KD ve KD-KD grup yavruları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

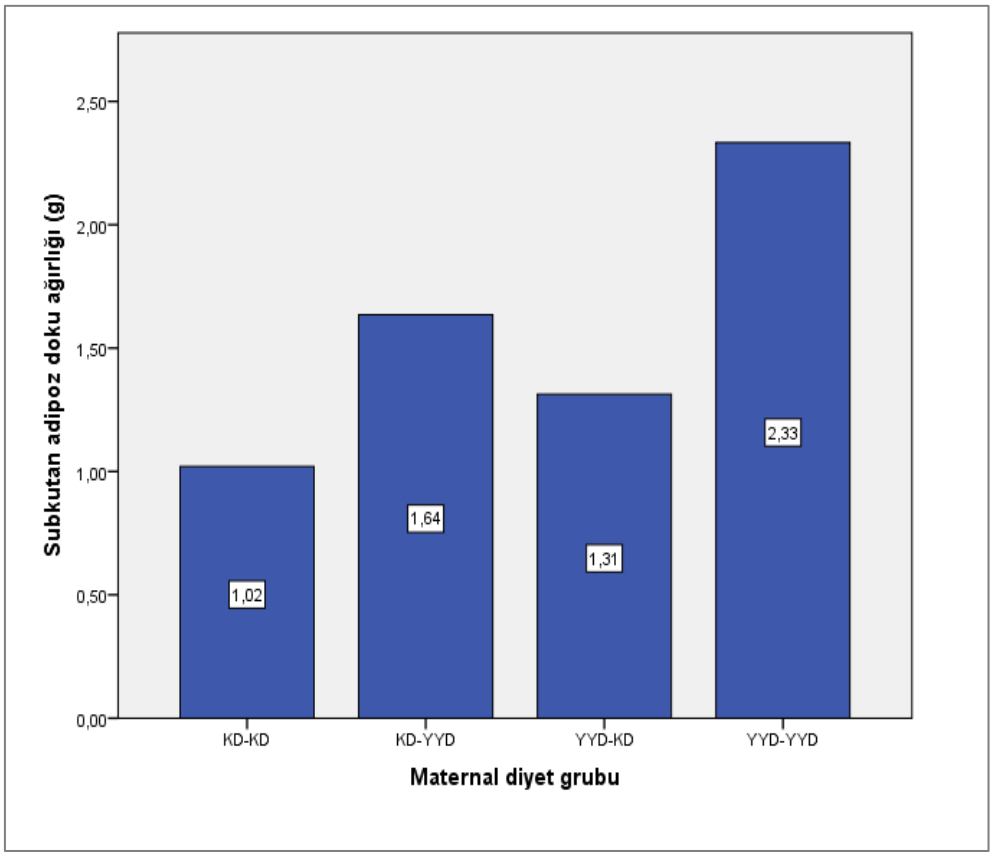
Şekil 4.23. Üç haftalık yavru ratların maternal diyet özelliğine göre beyaz yağ dokusu miktarı



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.24. Üç haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliğine göre beyaz yağ dokusu miktarı

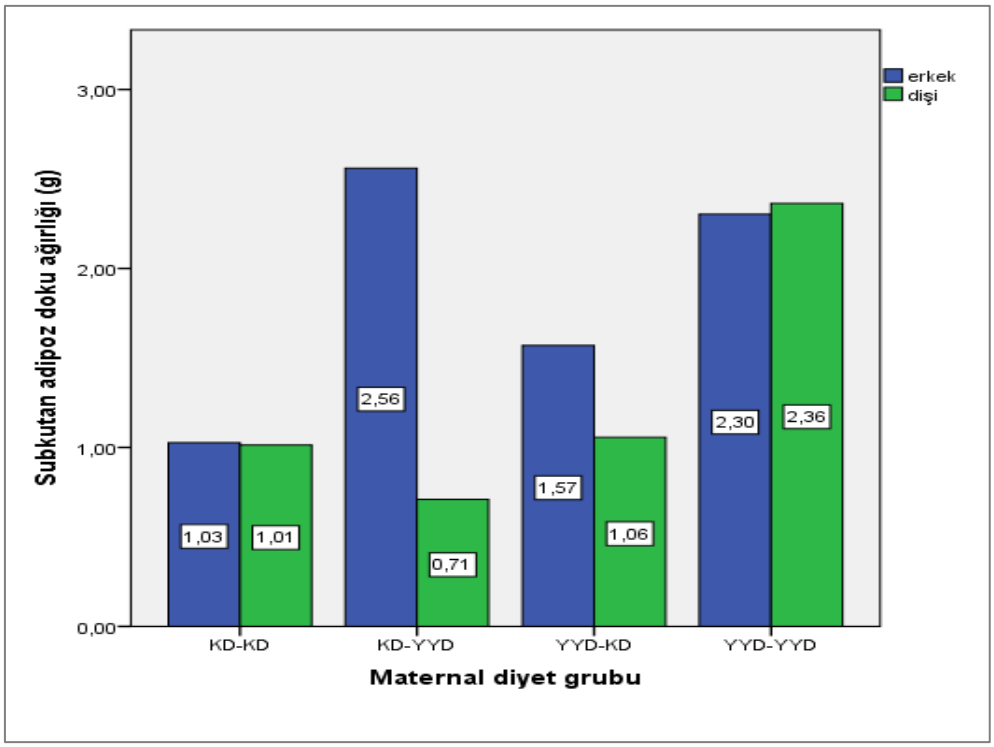
Sekiz haftalık yavru ratların maternal diyet özelliğine göre beyaz yağ dokusu miktarı Şekil 4.25'te verilmiştir. En yüksek yağ dokusu YYD-YYD grubunda en düşük yağ dokusu ise KD-KD grubunda saptanmış olup; YYD-YYD ile KD-KD grubu yavruları arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$).



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.25. Sekiz haftalık yavru ratların maternal diyet özelliğine göre beyaz yağ dokusu miktarı

Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet grubuna göre beyaz yağ dokusu miktarı Şekil 4.26'da verilmiştir. Sekiz haftalık erkek ratların adipoz doku miktarları incelendiğinde en fazla adipoz dokunun KD-YYD grubunda en düşük adipoz dokunun ise KD-KD grubunda olduğu belirlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar incelendiğinde KD-KD grubu ile YYD-YYD ve KD-YYD grupları arasında anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$). Sekiz haftalık dişi ratların adipoz doku miktarları incelendiğinde en yüksek miktarın YYD-YYD grubu yavru ratlarda, en düşük miktarın ise KD-YYD gurubunda olduğu saptanmıştır. İkili grup karşılaştırmaları incelendiğinde YYD-YYD grubu ile KD-YYD grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

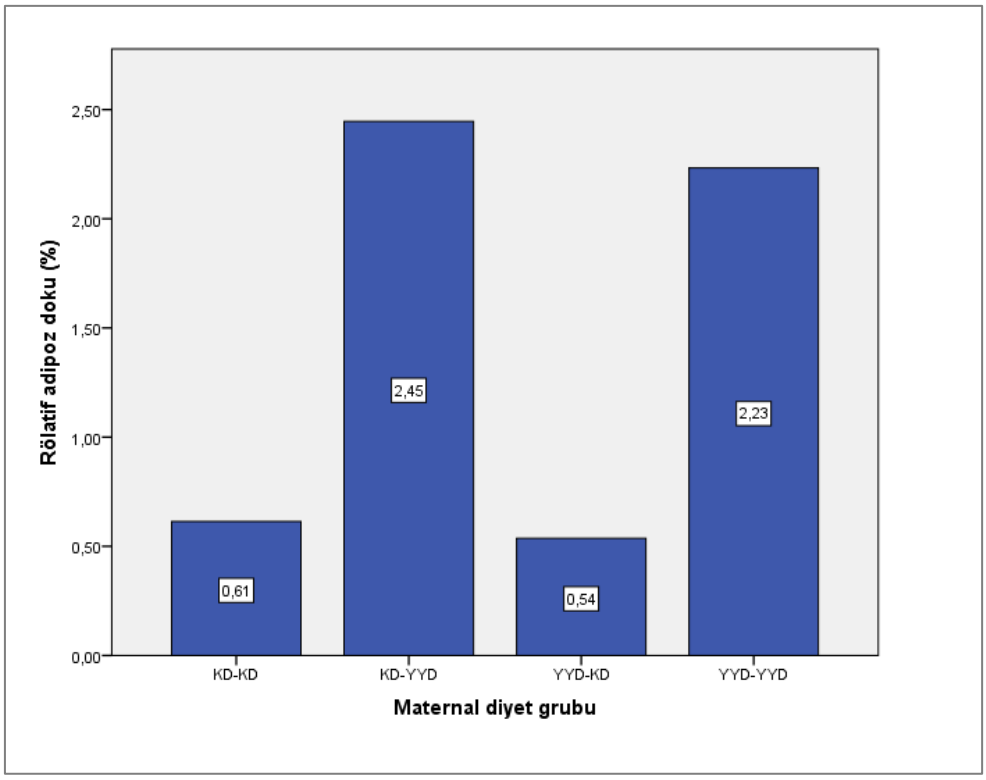


KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.26. Sekiz haftalık yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliğine göre beyaz yağ dokusu miktarı

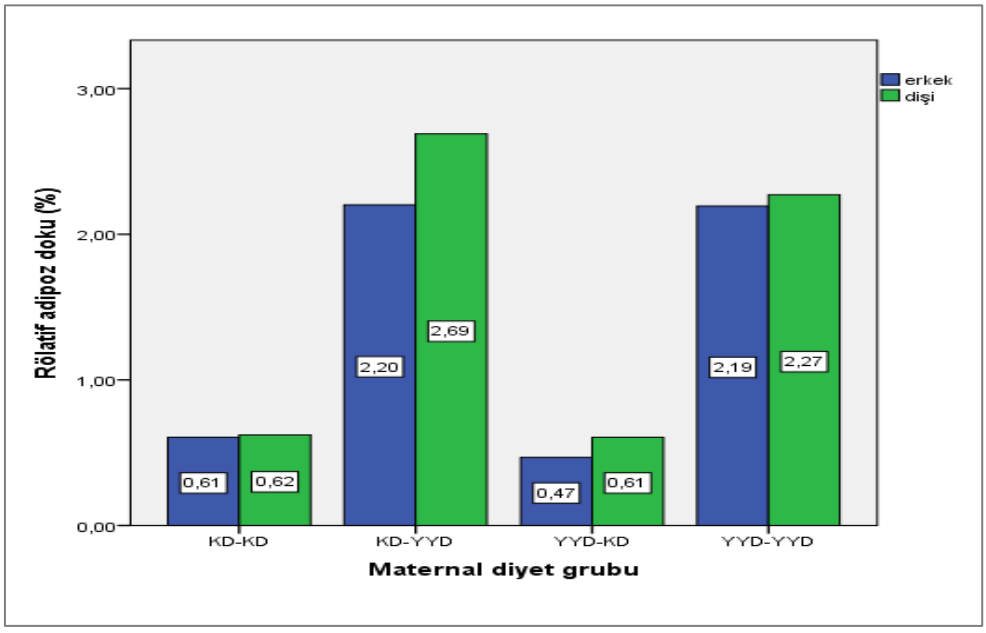
Üç haftalık yavru ratların rölatif adipoz doku oranları (adipoz doku ağırlığı/vücut ağırlığı *100) maternal diyet özelliğine göre dağılımı Şekil 4.27'de gösterilmiştir. En yüksek rölatif adipoz doku oranı KD-YYD grubunda iken en düşük oran YYD-KD grubunda saptanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar incelendiğinde YYD-YYD grubu ile YYD-KD ve KD-KD grubu; KD-YYD ile YYD-KD ve KD-KD arasında anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,05$).

Üç haftalık erkek ve dişi yavru ratların rölatif adipoz doku ağırlıklarının maternal diyet özelliğine göre dağılımı Şekil 4.28'de gösterilmiştir. Üç haftalık erkek ratlar arasında en yüksek rölatif adipoz doku oranı KD-YYD iken en düşük YYD-KD grubu yavrularda belirlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar incelendiğinde YYD-YYD ile YYD-KD ve KD-KD grupları yavruları; KD-YYD grubu ile YYD-KD ve KD-KD grubu yavruları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). Üç haftalık dişi ratlar arasında ise rölatif adipoz doku en yüksek KD-YYD grubu yavrularda en düşük ise YYD-KD grubunda belirlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar incelendiğince ise YYD-YYD ile YYD-KD ve KD-KD grubu yavruları; KD-YYD ile YYD-KD ve KD-KD grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.27. Üç haftalık yavru ratların rölatif adipoz doku ağırlıklarının maternal diyet özelliğine göre dağılımı

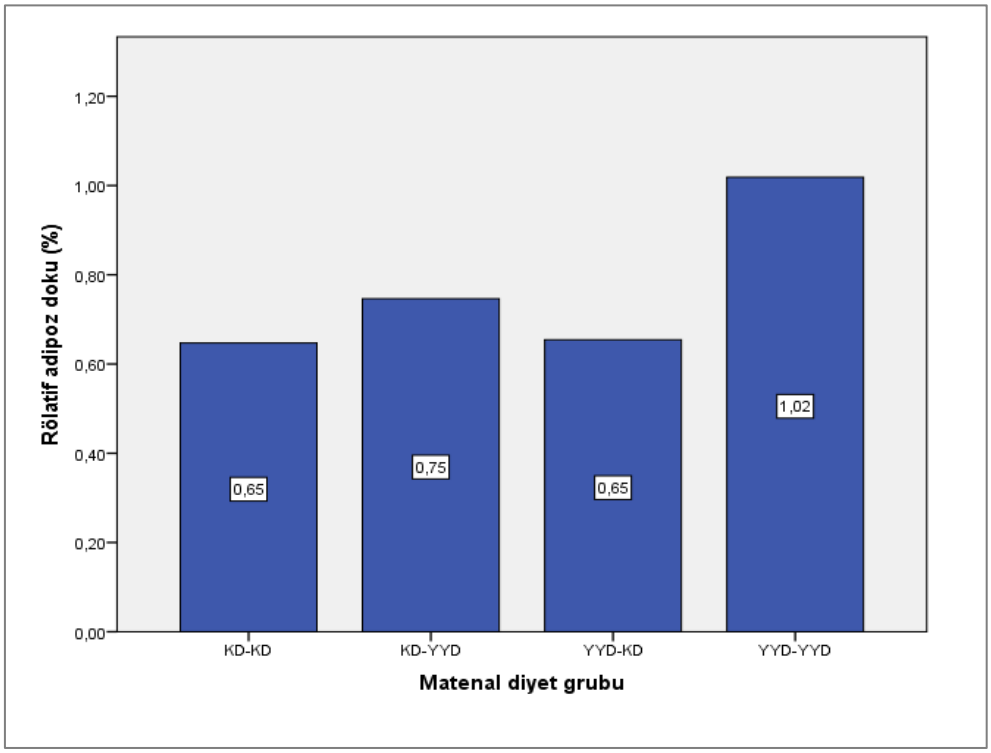


KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.28. Üç haftalık erkek ve dişi yavru ratların rölatif adipoz doku ağırlıklarının maternal diyet özelliğine göre dağılımı

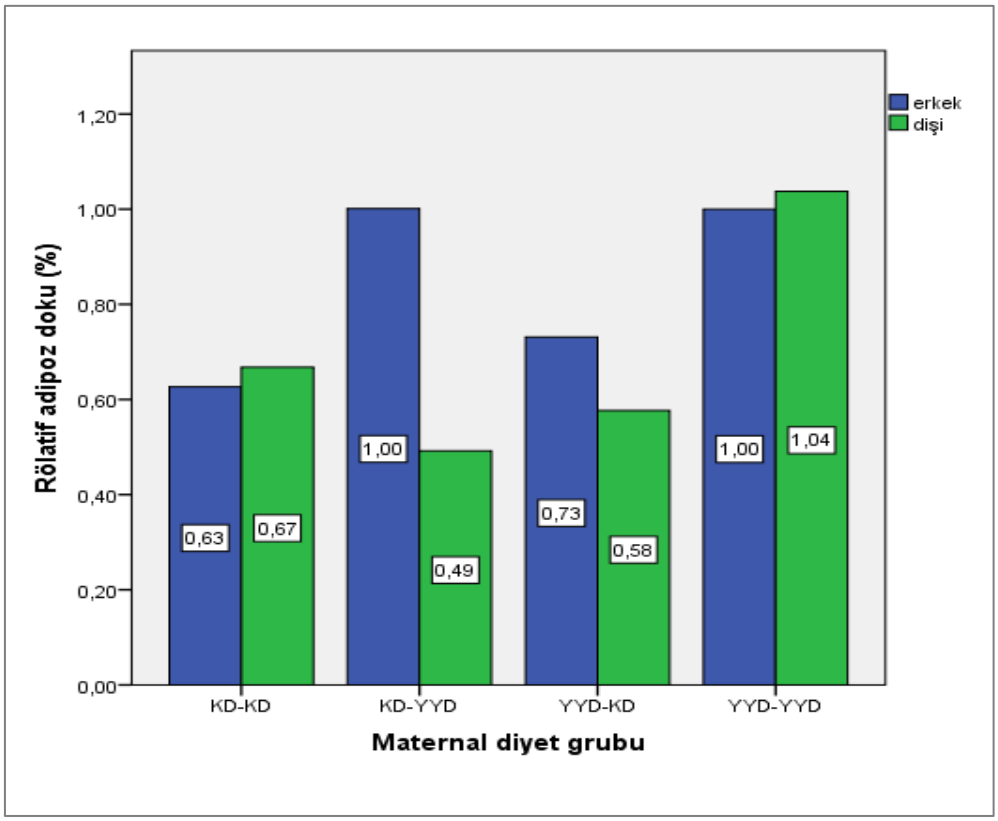
Sekiz haftalık yavru ratların rölatif adipoz doku ağırlıklarının maternal diyet özelliğine göre dağılımı Şekil 4.29'da gösterilmiştir. Rölatif adipoz doku oranı en yüksek olan grup YYD-YYD grubu yavrularıdır. İkili grup karşılaştırmaları incelendiğinde YYD-YYD ile KD-KD grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Sekiz haftalık erkek ve dişi yavru ratların rölatif adipoz doku ağırlıklarının maternal diyet özelliğine göre dağılımı Şekil 4.30'da gösterilmiştir. Sekiz haftalık erkek yavru ratların rölatif adipoz doku ağırlıklarının maternal diyet özelliğine göre dağılımı incelendiğinde gruplar arası rölatif adipoz doku oranının benzer olduğu bulunmuştur ($p>0,05$). Sekiz haftalık dişi yavru ratların rölatif adipoz doku ağırlıklarının maternal diyet özelliğine göre dağılımı incelendiğinde en yüksek oranın YYD-YYD grubunda en düşük oranın ise KD-YYD grubunda olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalara göre YYD-YYD ile KD-YYD arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.29. Sekiz haftalık yavru ratların rölatif adipoz doku ağırlıklarının maternal diyet özelliğine göre dağılımı



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.30. Sekiz haftalık erkek ve dişi yavru ratların rölatif adipoz doku ağırlıklarının maternal diyet özelliğine göre dağılımı

4.3. Maternal Diyetin Yavru Ratlarda Gen Ekspresyonu Üzerine Etkileri

Adipoz dokuda lipogenez ile ilgili olarak FAS, SREBP-1c ve PPAR-γ genlerinin üç haftalık ratlarda maternal diyete ve cinsiyete göre gen ekspresyon düzeyleri (fold change) Çizelge 4.26'da verilmiştir. Üç haftalık yavru ratların maternal diyet özelliklerine göre adipoz dokularındaki rölatif gen ekspresyon düzeyleri grafik olarak Şekil 4.31'de, üç haftalık erkek ratların gen ekspresyon düzeyleri Şekil 4.32'de, üç haftalık dişi ratların gen ekspresyon düzeyleri ise Şekil 4.33'te gösterilmiştir.

Üç haftalık ratların FAS rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek KD-KD grubunda ve en düşük YYD-KD grubunda olduğu gözlenmiştir ancak gruplar arası anlamlı bir farklılık mevcut değildir ($p<0,05$). Üç haftalık ratların SREBP-1c ve PPAR-γ rölatif gen ekspresyonu düzeyinin gruplar arasında benzer olduğu saptanmıştır ($p>0,05$).

Üç haftalık erkek ratların FAS rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek KD-KD grubunda ve en düşük YYD-KD grubunda olduğu belirlenmekle birlikte gruplar arasında

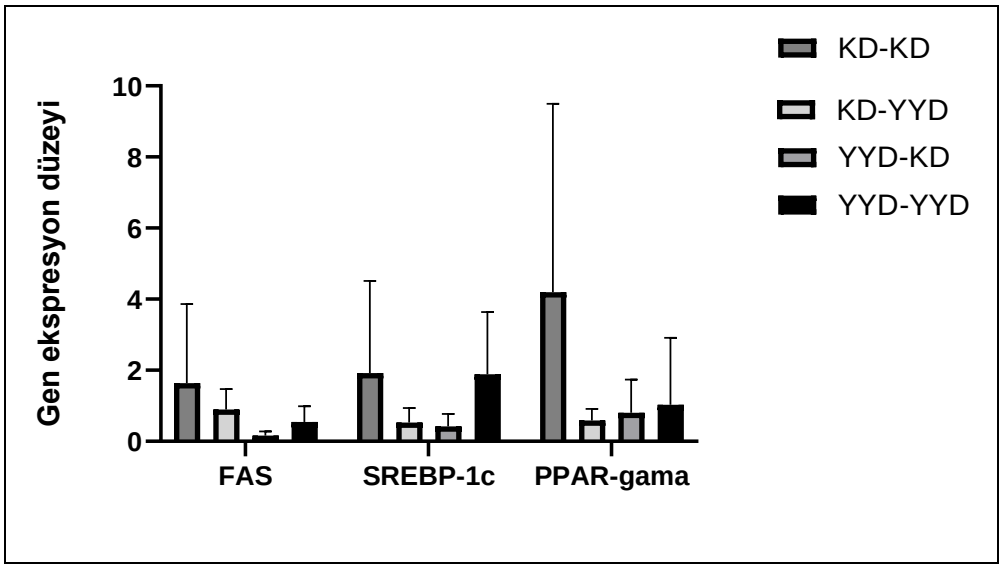
anlamlı farklılık belirlenmemiştir (p>0,05). Üç haftalık erkek ratların SREBP-1c rölatif gen ekspresyonu düzeyinin gruplar arasında benzer olduğu gözlenmiştir (p>0,05). Üç haftalık erkek ratların PPAR-γ rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek KD-KD grubunda ve en düşük KD-YYD grubunda olduğu gözlenmekle beraber gruplar arası farklılık anlamlı değildir (p>0,05).

Üç haftalık dişi ratların FAS rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek KD-YYD grubunda ve en düşük YYD-KD grubunda saptanmıştır ancak gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildir (p>0,05). Üç haftalık dişi ratların SREBP-1c rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek YYD-YYD grubunda ve en düşük KD-YYD grubunda olduğu gözlenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemiştir (p>0,05). Üç haftalık dişi ratların PPAR-γ rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek KD-KD grubunda ve en düşük YYD-YYD grubunda olduğu saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.26. Üç haftalık ratların maternal diyete ve cinsiyete göre gen ekspresyon düzeyleri

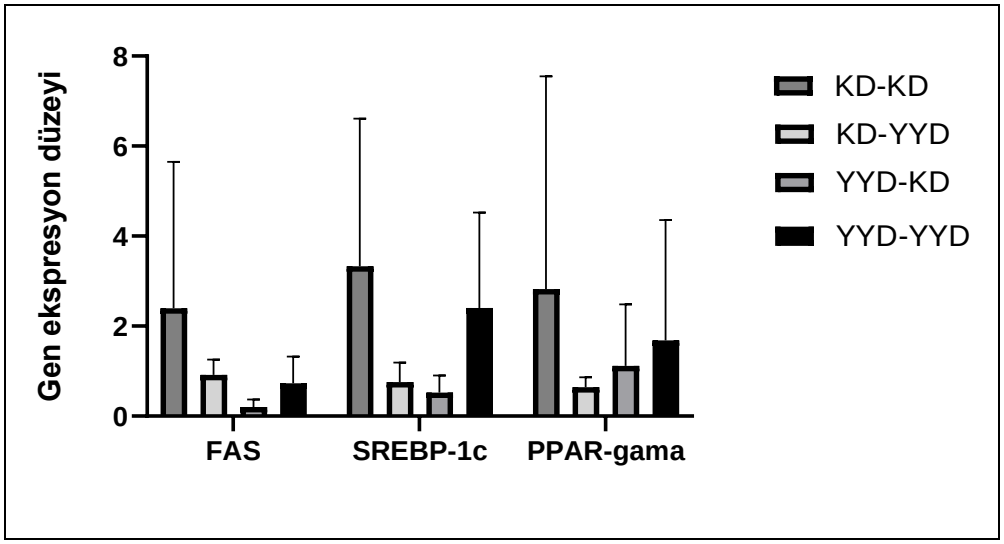
Gen expresyon düzeyleri	KD-KD x̄±SS	KD-YYD x̄±SS	YYD-KD x̄±SS	YYD-YYD x̄±SS	p
3 haftalık ratlar					
FAS	1,634±2,226	0,898±0,571	0,158±0,121	0,547±0,440	0,195
SREBP-1c	1,919±2,597	0,530±0,405	0,417±0,352	1,884±1,756	0,217
PPAR-γ	4,197±5,295	0,584±0,327	0,800±0,940	1,028±1,882	0,127
Erkek-3 haftalık					
FAS	2,395±3,255	0,921±0,339	0,204±0,166	0,730±0,594	0,460
SREBP-1c	3,330±3,284	0,758±0,431	0,523±0,378	2,403±2,122	0,316
PPAR-γ	2,826±4,720	0,646±0,220	1,122±1,363	1,682±2,676	0,799
Dişi-3 haftalık					
FAS	0,873±0,244	0,876±0,835	0,112±0,052	0,364±1,745	0,363
SREBP-1c	0,508±0,324	0,304±0,265	0,310±0,365	1,365±1,548	0,825
PPAR-γ	5,568±6,495	0,523±0,456	0,478±0,208	0,373±0,640	0,176

*One-way Anova Testi, FAS: Yağ asit sentaz, SREBP1-c: Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1-c, PPAR-γ: Peroksizom proliferatör aktive reseptör-gama, KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet



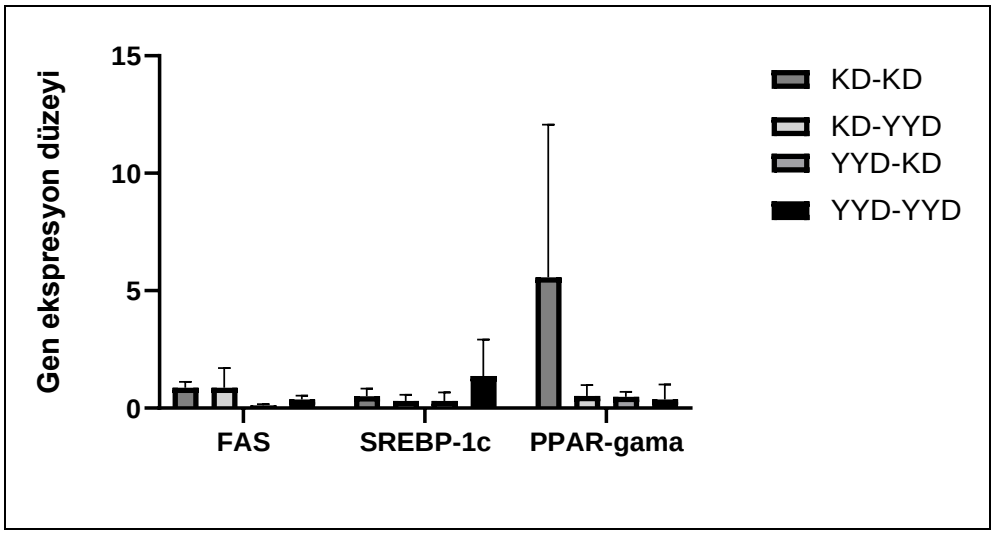
KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.31. Üç haftalık yavru ratların maternal diyetlerine göre gen ekspresyon düzeyleri



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.32. Üç haftalık erkek yavru ratların maternal diyetlerine göre gen ekspresyon düzeyleri



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.33. Üç haftalık dişi yavru ratların maternal diyet özelliklerine göre gen ekspresyon düzeyleri

Sekiz haftalık yavru ratlarda FAS, SREBP-1c ve PPAR-γ genlerinin maternal diyet özellikleri ve cinsiyete göre adipoz dokularındaki rölatif gen ekspresyon düzeyleri Çizelge 4.27'de verilmiştir. Sekiz haftalık yavru ratların gen ekspresyon düzeyleri şekil olarak Şekil 4.34'te, sekiz haftalık erkek ratların gen ekspresyon düzeyleri Şekil 4.35'te ve sekiz haftalık dişi ratların gen ekspresyon düzeyleri Şekil 4.36'da gösterilmiştir.

Sekiz haftalık ratların FAS rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek KD-YYD grubunda ve en düşük KD-KD grubunda olduğu gözlenmiştir ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Sekiz haftalık ratların SREBP-1c rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek YYD-KD grubunda ve en düşük KD-YYD grubunda olduğu gözlenmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildir ($p>0,05$). Sekiz haftalık ratların PPAR-γ rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek YYD-KD grubunda ve en düşük KD-YYD grubunda olduğu gözlenmekle beraber gruplar arasındaki farklılık anlamlı değildir ($p>0,05$).

Sekiz haftalık erkek ratların FAS rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek YYD-YYD grubunda ve en düşük YYD-KD grubunda olduğu gözlenmiş olup gruplar arasında anlamlı fark belirlenmemiştir ($p>0,05$). Sekiz haftalık erkek yavru ratların SREBP-1c rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek KD-KD grubunda ve en düşük YYD-YYD grubunda olduğu gözlenmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Sekiz haftalık erkek yavru ratların PPAR-γ rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek YYD-

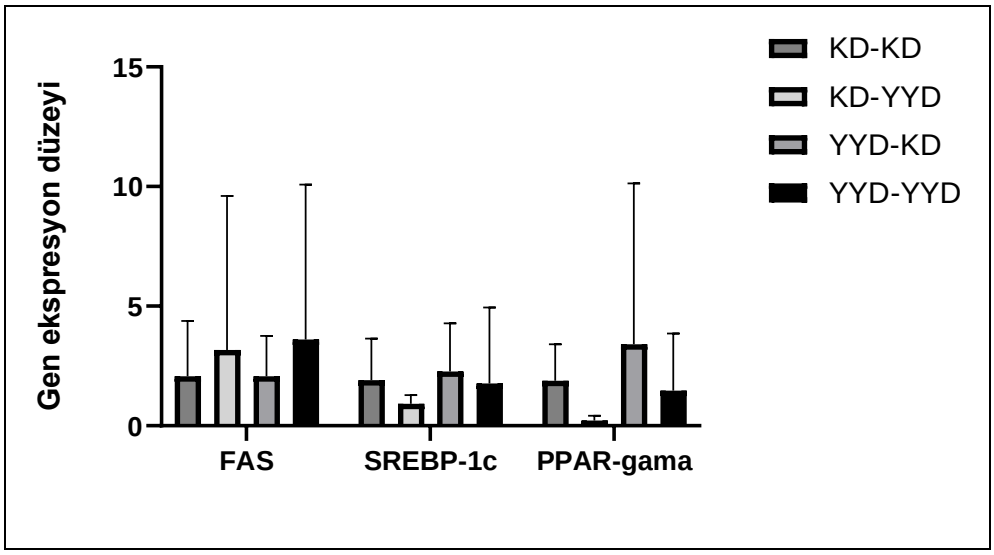
YYD grubunda ve en düşük KD-YYD olduğu gözlenmiş olup gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

Sekiz haftalık dişi yavru ratların FAS rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek YYD-KD grubunda ve en düşük KD-YYD grubunda olduğu saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildir (p>0,05). Sekiz haftalık dişi yavru ratların SREBP-1c rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek YYD-D grubunda ve en düşük KD-YYD grubunda olduğu belirlenmiş olup gruplar arasındaki farklılık anlamlı değildir (p>0,05). Sekiz haftalık dişi yavru ratların PPAR-γ rölatif gen ekspresyonu düzeyinin en yüksek YYD-KD grubunda ve en düşük KD-YYD grubunda olduğu olup gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir (p>0,05).

Çizelge 4.27. Sekiz haftalık ratların maternal diyete ve cinsiyete göre gen ekspresyon düzeyleri

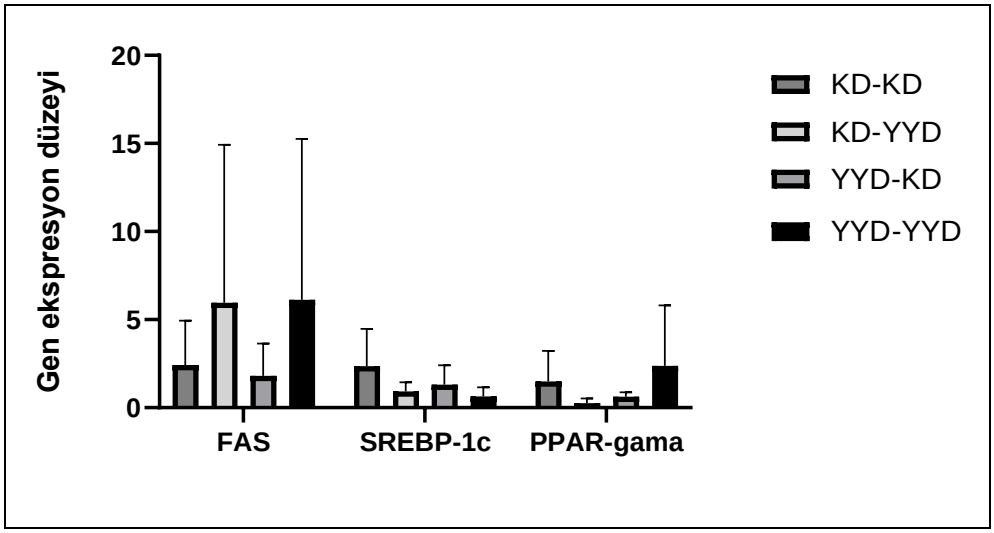
Gen expresyon düzeyleri	KD-KD x̄±SS	KD-YYD x̄±SS	YYD-KD x̄±SS	YYD-YYD x̄±SS	p
8 haftalık ratlar					
FAS	2,063±2,313	3,171±6,437	2,073±1,683	3,603±6,477	0,922
SREBP-1c	1,909±1,735	0,918±0,364	2,265±2,01	1,768±3,175	0,718
PPAR-γ	1,878±1,528	0,220±0,197	3,409±6,725	1,465±2,390	0,520
Erkek-8 haftalık					
FAS	2,426±2,518	5,960±8,958	1,809±1,837	6,123±9,142	0,164
SREBP-1c	2,357±2,119	0,927±0,524	1,313±1,100	0,642±0,521	0,393
PPAR-γ	1,496±1,728	0,261±0,260	0,628±2,413	2,369±3,437	0,220
Dişi-8 haftalık					
FAS	1,701±2,576	0,383±0,132	2,338±1,870	1,084±1,509	0,591
SREBP-1c	1,462±1,561	0,909±0,236	3,217±2,492	2,894±2,492	0,695
PPAR-γ	2,261±1,552	0,181±0,157	6,191±9,477	0,561±0,157	0,448

One-way Anova Testi, p*<0,05, FAS: Yağ asit sentaz, SREBP1-c: Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1-c, PPAR-γ: Peroksizom proliferatör aktive reseptör-gama, KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet



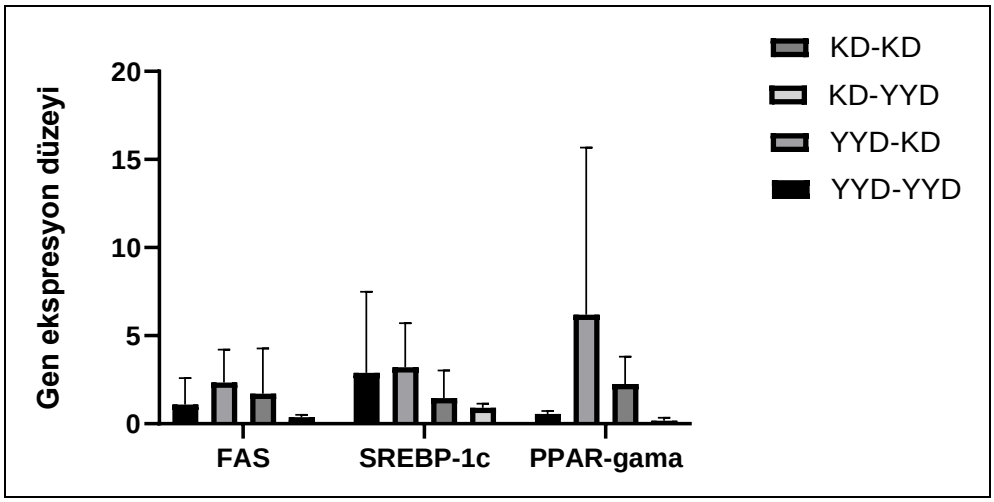
KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.34. Sekiz haftalık yavru ratların maternal diyetlerine göre gen ekspresyon düzeyleri



KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.35. Sekiz haftalık erkek yavru ratların maternal diyet özelliklerine göre gen ekspresyon düzeyleri

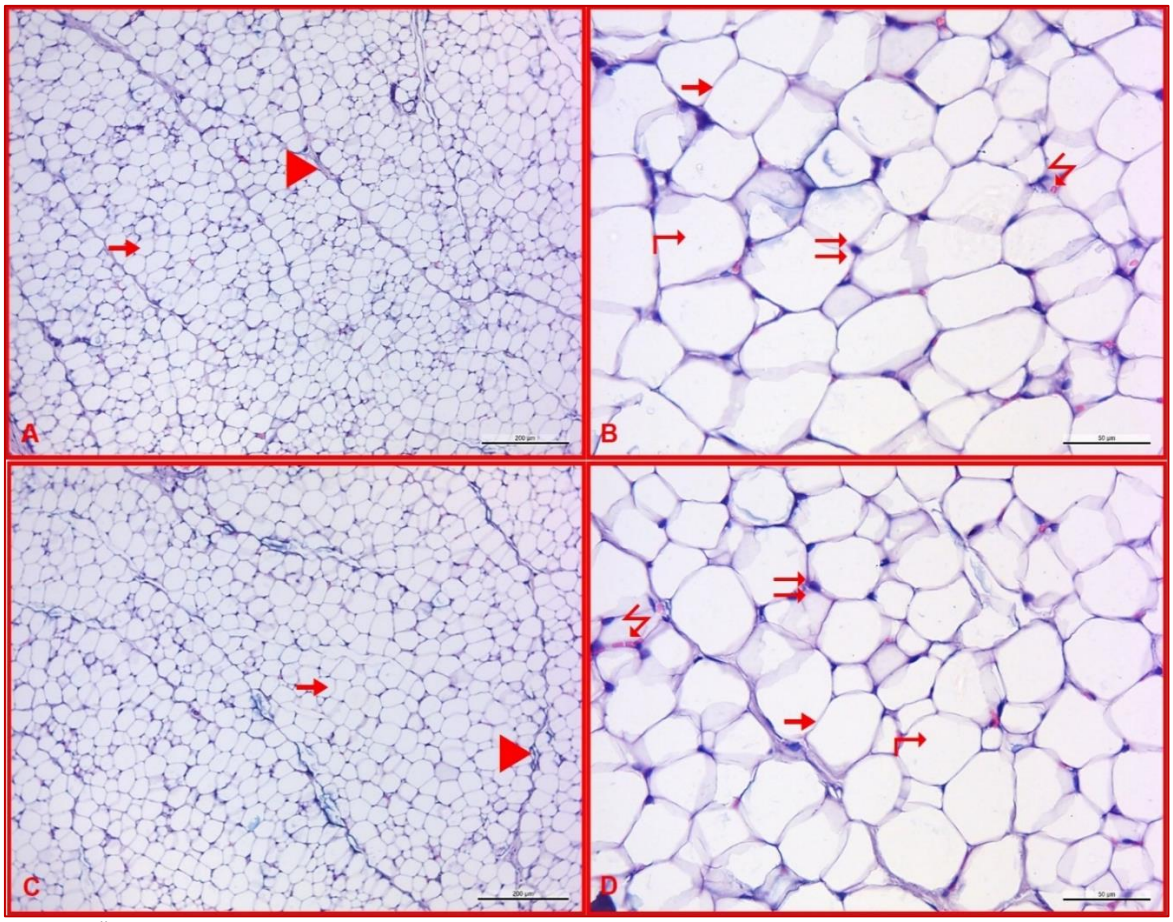


KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Şekil 4.36. Sekiz haftalık dişi yavru ratların maternal diyetlerine göre gen ekspresyon düzeyleri

4.4. Maternal Diyete Göre Yavru Ratların Adipoz Dokularına Ait Histolojik Bulgular

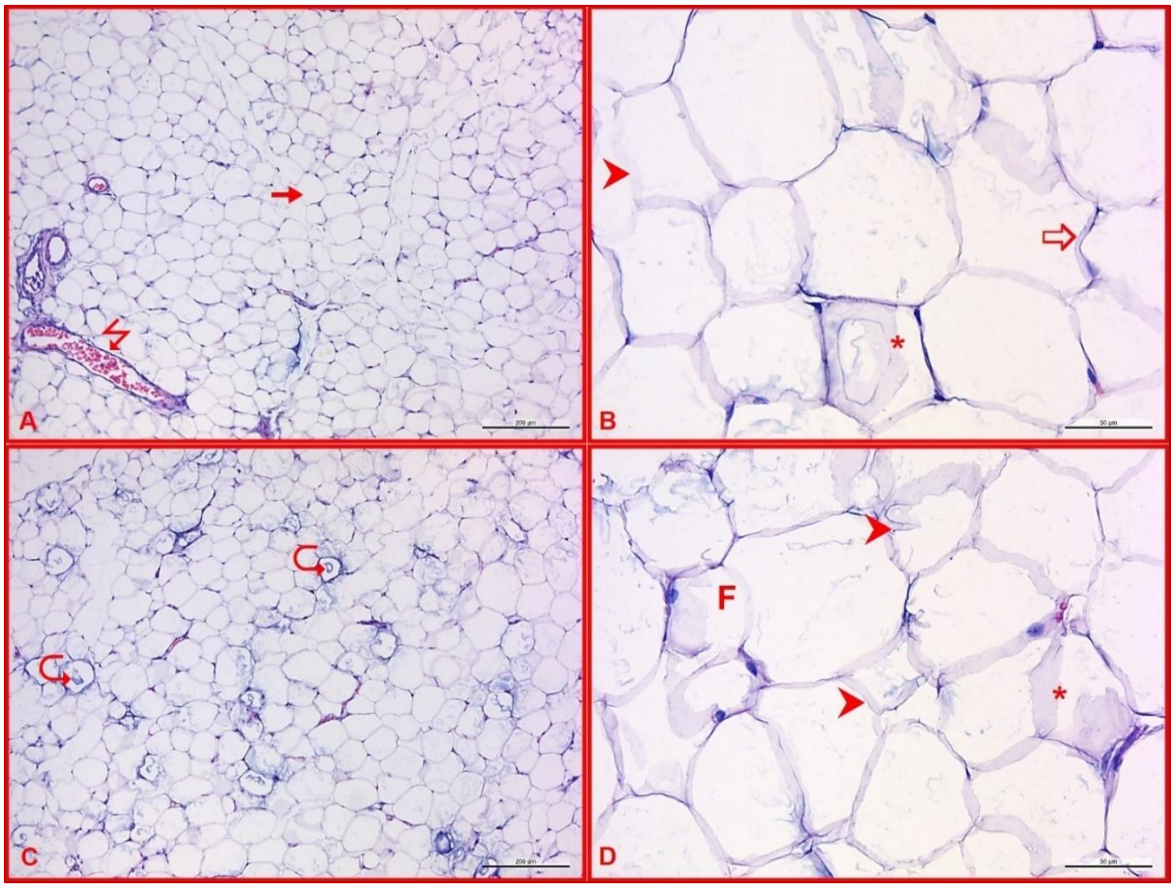
Gebelik ve laktasyon dönemlerinde standart diyet ile beslenen deneklere ait üç haftalık yavruların (KD-KD 3 hafta) yağ pakeleri ile yapılan Hematoksilen-Eozin boyamalar sonucundaki küçük ve büyük büyültmeli incelemeler Resim 4.1'de gösterilmiştir. Yağ dokusunun beyaz yağ hücreleri ve aralarında yer yer ince bağ dokusu elemanları ile normal görünümlerinde oldukları ayırt edilmiştir. Yağ dokusuna ait hücreler eş boyutları, düzgün kontürleri, univakuoler olmaları dolayısı ile hücre kenarında yerleşim gösteren yassı hücre çekirdekleri ile belirgin olduğu görülmüştür. Ara bağ dokuda yer yer normal boyutlarında kan damarları izlenmiştir. Adipozitlerin homojen görüntüde olması, lipit içeriklerinde bir bozulma meydana gelmediğini düşündürmüştür (Resim 4.1).



KD-KD Üç hafta grubuna ait kesitlerde ➙: beyaz yağ doku hücreleri, ▶: bağ doku, ⇉: nukleus, ↯: kan damarı ve ↱: homojen görüntüdeki adipozitler izleniyor (A, B: Dişi, C, D: Erkek) (Hematoksilen Eozin x100 [A, C], x400 [B, D]). KD: Kontrol Diyeti

Resim 4.1. Kontrol diyeti-kontrol diyeti grubu üç haftalık ratlara ait adipoz doku incelemeleri

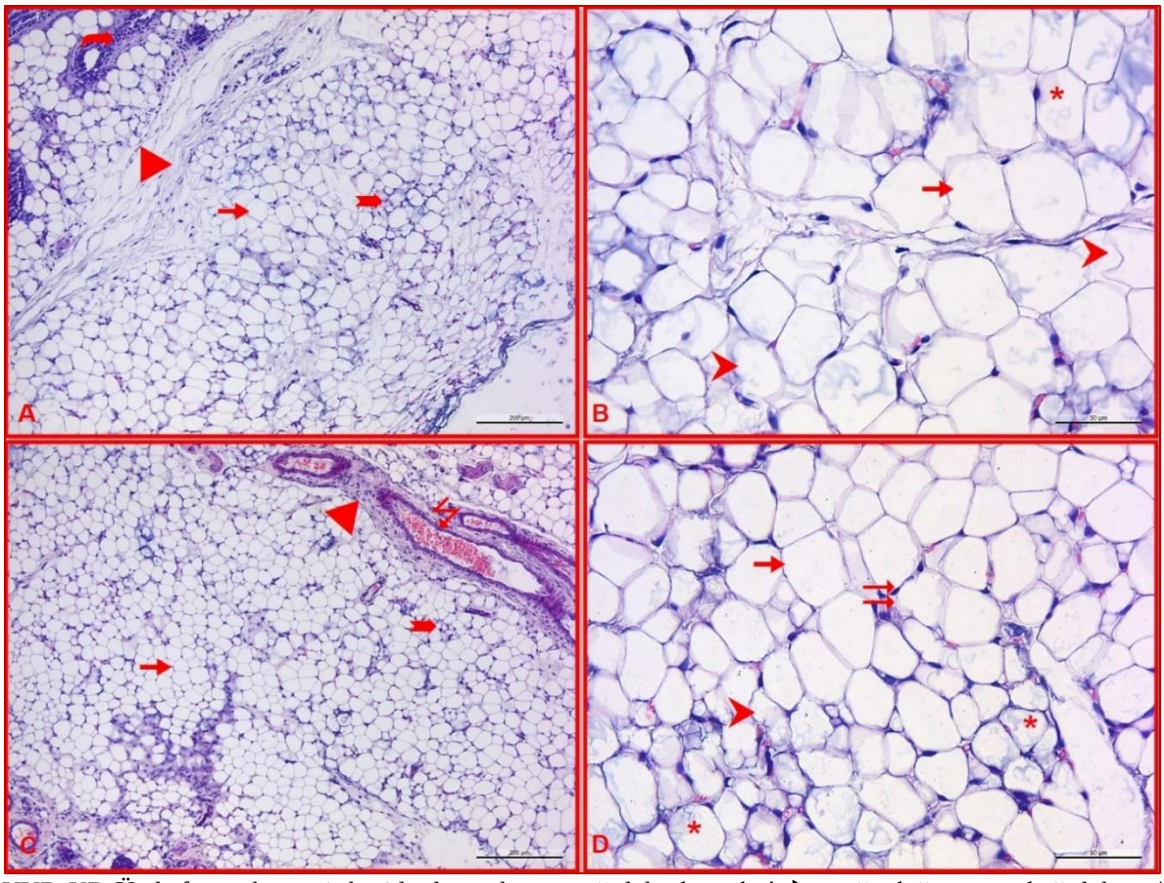
Gebelik dönemlerinde standart diyet ve laktasyon dönemlerinde yüksek yağlı diyet ile beslenen deneklere ait üç haftalık yavruların (KD-YYD Üç Hafta) yağ pakeleri ile yapılan Hematoksilen-Eozin boyamalar sonucundaki küçük ve büyük büyültmeli incelemeler Resim 4.2'de gösterilmiştir. Genel olarak diğer gruplara nazaran daha deforme bir görünüm izlenmiştir. Dilate damarlar yer yer belirginken, YYD-KD grubunda şiddetli derecede izlenen bağ doku artışı bu grupta tespit edilmemiştir. Bazı adipozitlerin lipit içeriğinde bozulmaya bağlı olarak miyelin benzeri figür içerdikleri ve genel olarak heterojen görünüm sergiledikleri ayırt edilmiştir. Hücrelerde ciddi deformasyon ve buna bağlı ondülasyon görüntüsü tespit edilmiştir. Yer yer füzyona uğramakta olan adipozitler ayırt edilirken, adipozitlerde diğer gruplara karşın hacim artışı meydana geldiği görülmüştür (Resim 4.2).



KD-YYD Üç hafta grubuna ait kesitlerde ➝: beyaz yağ doku hücreleri, ↯: dilate kan damarı, *: adipozitlerde heterojen görünüm, ➤: deforme adipozitler, ⇨: ondülasyon, ↻: miyelin figür ve F: füzyon izleniyor (A, B: Dişi, C, D: Erkek) (Hematoksilen Eozin x100 [A, C], x400 [B, D]). KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Resim 4.2. Kontrol diyeti-yüksek yağlı diyet grubu üç haftalık ratlara ait adipoz doku incelemeleri

Gebelik dönemlerinde yüksek yağlı diyet ve laktasyon dönemlerinde standart diyet ile beslenen deneklere ait üç haftalık yavruların (YYD-KD Üç Hafta) yağ pakeleri ile yapılan Hematoksilen-Eozin boyamalar sonucundaki küçük ve büyük büyültmeli incelemeler Resim 4.3'te gösterilmiştir. Bağ doku miktarındaki artış, infiltrasyon, kan damarlarındaki dilatasyon ve yer yer kahverengi yağ dokuya ait hücrelerin varlığı en dikkat çekici bulgu olarak nitelendirilmiştir. Bu grupta gözlemlenen kahverengi yağ dokusu varlığının, infiltrasyon görülen alanlarda proinflamatuvar hücreleri azaltarak inflamasyonu düzenlemek görevini üstlendiği düşünülmüştür. Bu grupta bazı adipozitlerde deformasyon ve heterojen görünüm tespit edilmiştir. Deforme adipozitlerin hücre çekirdeklerinin net olarak ayırt edilemedikleri izlenmiştir (Resim 4.3).

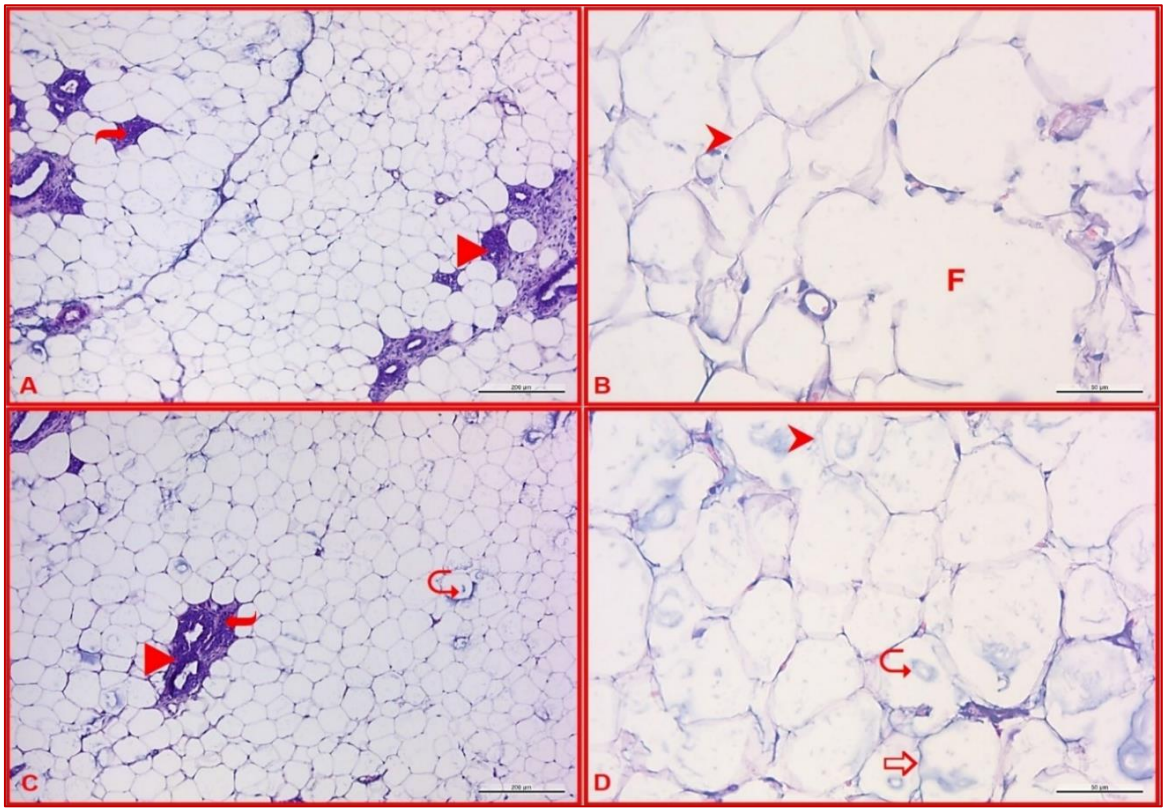


YYD-KD Üç hafta grubuna ait kesitlerde ➞: beyaz yağ doku hücreleri, ▶: yoğunluğu artmış bağ doku, ⇉: nukleus, ⇳: dilate kan damarı, ➦: infiltrasyon, ➸: kahverengi yağ doku hücreleri, *: adipozitlerde heterojen görünüm ve ➤: deforme adipozitler görülüyor (A, B: Dişi, C, D: Erkek) (Hematoksilen Eozin x100 [A, C], x400 [B, D]). KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Resim 4.3. Yüksek yağlı diyet-kontrol diyeti grubu üç haftalık ratlara ait adipoz doku incelemeleri

Gebelik ve laktasyon dönemlerinde yüksek yağlı diyet ile beslenen deneklere ait üç haftalık yavruların (YYD-YYD Üç Hafta) yağ pakeleri ile yapılan Hematoksilen-Eozin boyamalar sonucundaki küçük ve büyük büyültmeli incelemeler Resim 4.4'te gösterilmiştir. Üç haftalık gruplar arasındaki en dejeneratif bulguların bu grupta olduğu tespit edilmiştir. Gebelik döneminde yüksek yağlı diyet ile beslenmeye bağlı olduğu düşünülen bağ doku artışı bu grupta da izlenmiştir. Bu alanlarda infiltrasyon varlığı tespit edilmiştir. Adipozitlerde yer yer miyelin figür olşumu görülürken, adipozitlerin füzyona uğradıkları, hücre bütünlüklerini kaybederek dejeneratif görüntü sergiledikleri ayırt edilmiştir. Adipozitlerin şekil bozukluğu ve ondülasyon görüntüsü bu grupta da izlenmiştir. Füzyona uğrayan adipozitler hariç tutulmak kaydı ile diğer adipozitler hacimsel olarak değerlendirildiğinde, bir önceki gruba nazaran hacimsel artışın yoğun olarak izlenmediği ayırt edilmiştir. Her ne kadar hem gebelik ve hem de laktasyon döneminde yüksek yağlı diyet uygulansa da, bir önceki gruptaki gibi

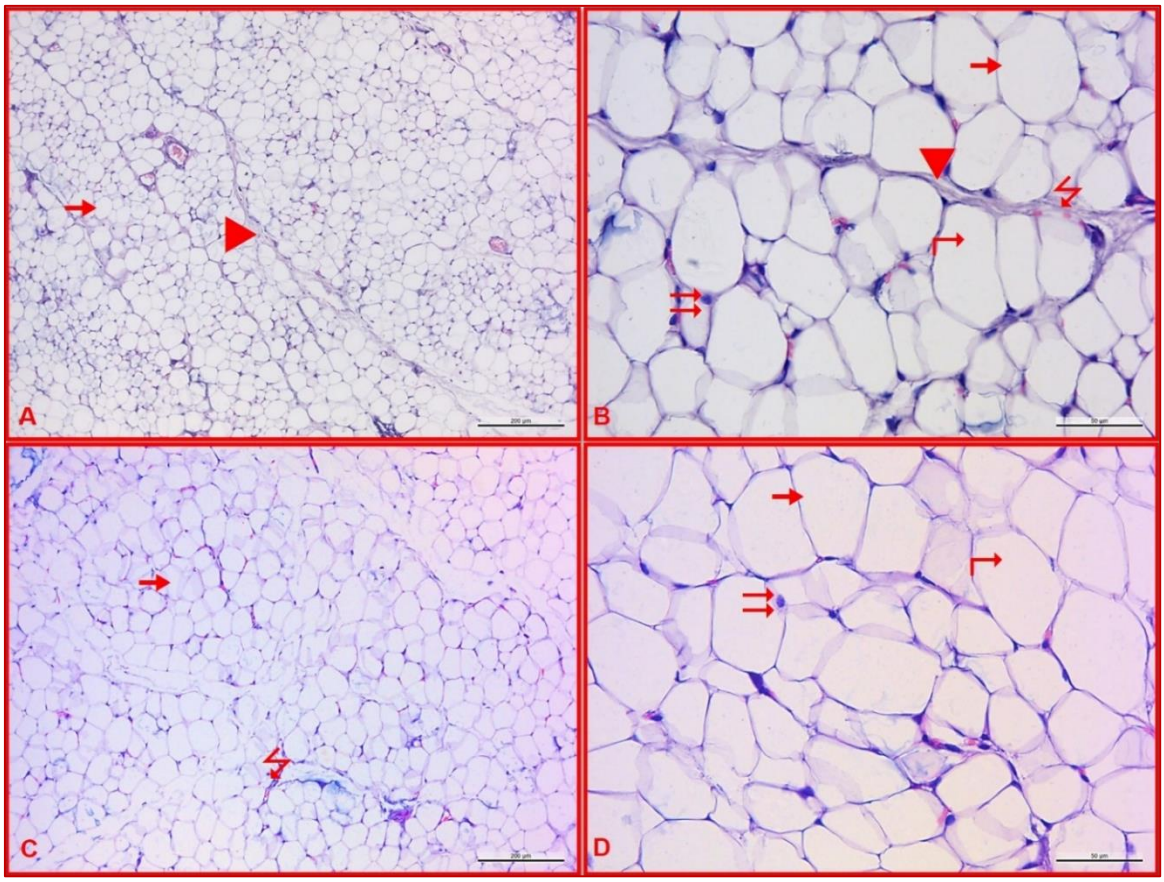
standart diyetten yüksek yağlı diyete geçiş yerine bu grupta sabit bir beslenme profilinin söz konusu olması, bu durumun sebebi olarak düşünülmüştür (Resim 4.4).



YYD-YYD Üç hafta grubuna ait kesitlerde ▶: yoğunluğu artmış bağ doku, ➦: infiltrasyon, ➤: deforme adipozitler, ⇨: ondülasyon, ↪: miyelin figür ve F: füzyon görülüyor (A, B: Dişi, C, D: Erkek) (Hematoksilen Eozin x100 [A, C], x400 [B, D]). KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Resim 4.4. Yüksek yağlı diyet-yüksek yağlı diyet grubu üç haftalık ratlara ait adipoz doku incelemeleri

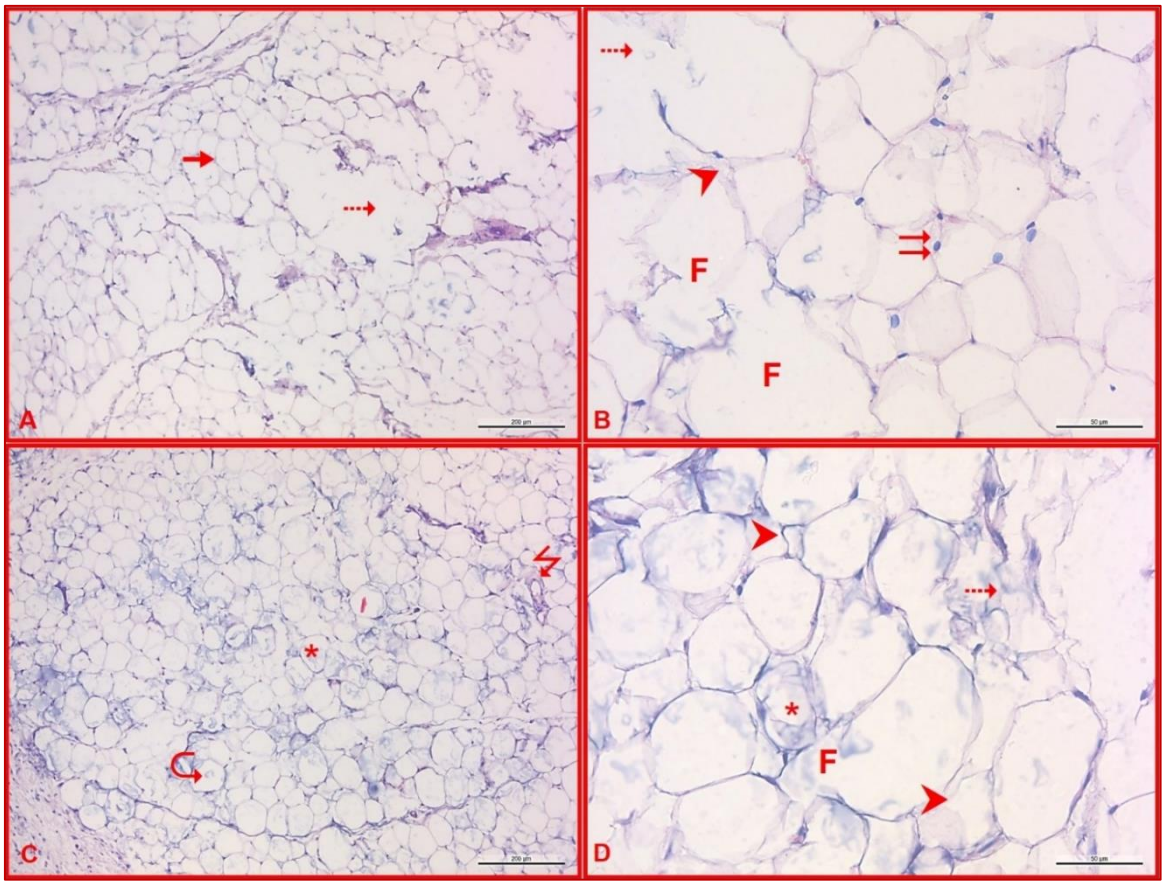
Gebelik ve laktasyon dönemlerinde standart diyet ile beslenen deneklere ait sekiz haftalık yavruların (KD-KD Sekiz Hafta) yağ pakeleri ile yapılan Hematoksilen-Eozin boyamalar sonucundaki küçük ve büyük büyültmeli incelemelerde; yağ dokusu üç haftalık kontrol grubunda olduğu gibi normal histolojik görüntüsünde izlenmiştir (Resim 4.5).



KD-KD Sekiz hafta grubuna ait kesitlerde ➞: beyaz yağ doku hücreleri, ▶: bağ doku, ⇉: nukleus, ↯: kan damarı ve ⮡: homojen görüntüdeki adipozitler izleniyor (A, B: Dişi, C, D: Erkek) (Hematoksilen Eozin x100 [A, C], x400 [B, D]). KD: Kontrol Diyeti

Resim 4.5. Kontrol diyeti-Kontrol diyeti grubu sekiz haftalık ratlara ait adipoz doku incelemeleri

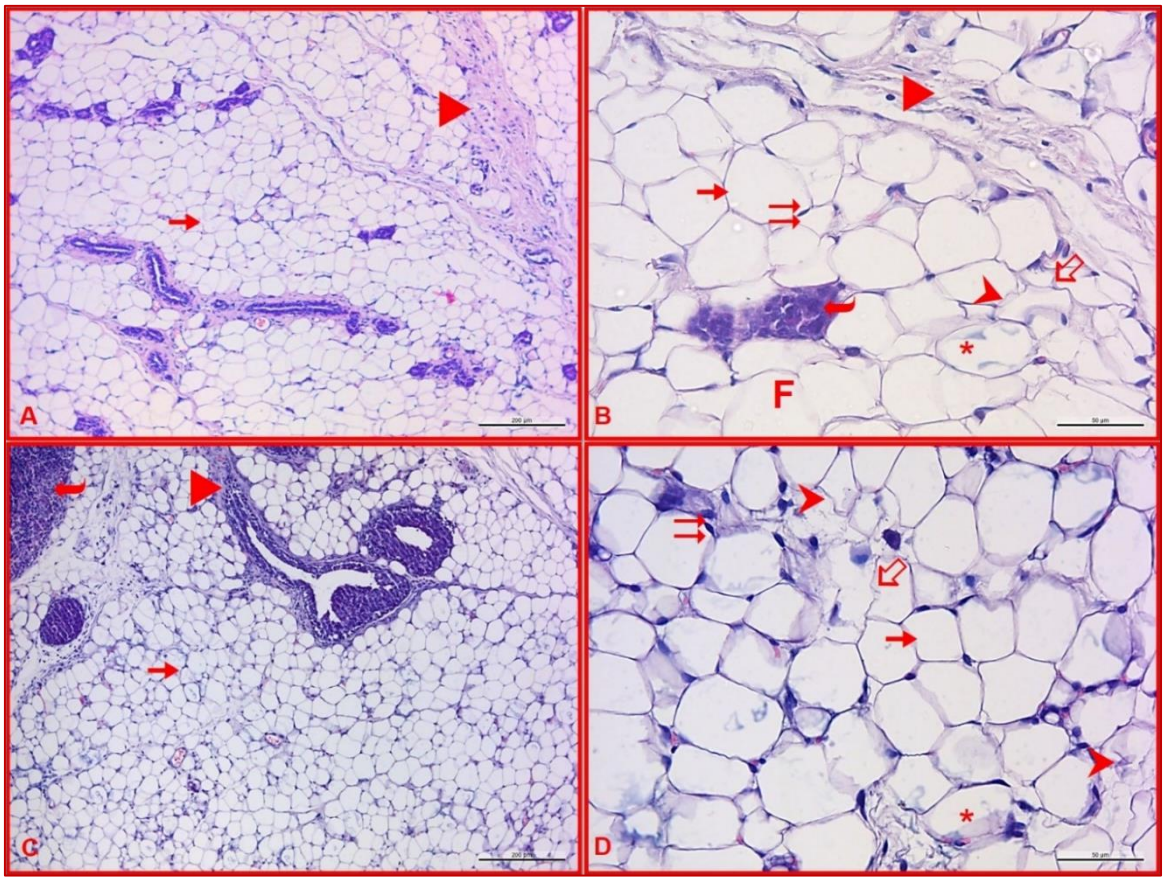
Gebelik dönemlerinde standart diyet ve laktasyon dönemlerinde yüksek yağlı diyet ile beslenen deneklere ait sekiz haftalık yavruların (KD-YYD Sekiz Hafta) yağ pakeleri ile yapılan Hematoksilen-Eozin boyamalar sonucundaki küçük ve büyük büyültmeli incelemeler Resim 4.6'da gösterilmiştir. Doku bütünlüğünün bazı alanlarda kaybolduğu dikkati çekmiştir. Adipozitlerde füzyon, miyelin figür oluşumu ve hacimsel artış izlenmiştir. Füzyon gösteren adipozitler haricinde tamamen deforme ve sınırları net olarak ayırt edilemeyen hücreler de dikkati çekmektedir (Resim 4.6).



KD-YYD Sekiz hafta grubuna ait kesitlerde ➞: beyaz yağ doku hücreleri, ⇉: nukleus, ↯: kan damarı, *: adipozitlerde heterojen görünüm, ➤: deforme adipozitler, ↳: miyelin figür, ⇢: doku bütünlüğünü kaybetmiş alanlar ve F: füzyon izleniyor (A, B: Dişi, C, D: Erkek) (Hematoksilen Eozin x100 [A, C], x400 [B, D]). KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Resim 4.6. Kontrol diyeti-yüksek yağlı diyet grubu sekiz haftalık ratlara ait adipoz doku incelemeleri

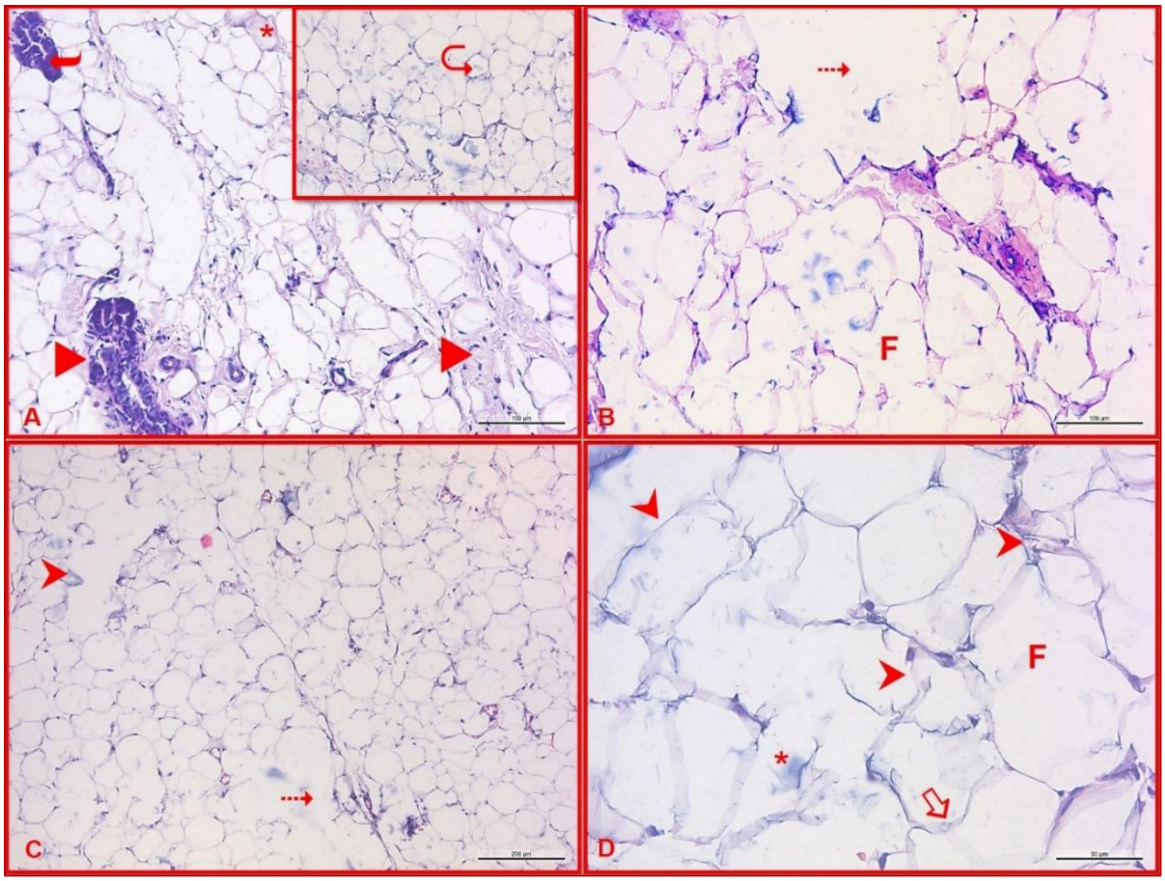
Gebelik dönemlerinde yüksek yağlı diyet ve laktasyon dönemlerinde standart diyet ile beslenen deneklere ait sekiz haftalık yavruların (YYD-KD Sekiz Hafta) yağ pakeleri ile yapılan Hematoksilen-Eozin boyamalar sonucundaki küçük ve büyük büyültmeli incelemeler Resim 4.7'de gösterilmiştir. Uygulamanın üç haftalık grubuna benzer şekilde en dikkat çekici bulgunun bağ doku yoğunluğundaki artış ve infiltrasyon olduğu izlenmiştir. Yine bazı deneklerde kahverengi yağ doku varlığı ayırt edilmiştir. Adipozitlerde heterojen görünüm, deformasyon ve ondülasyon görüntüsü ile füzyon yer yer ayırt edilmiştir (Resim 4.7).



YYD-KD Sekiz hafta grubuna ait kesitlerde ➞: beyaz yağ doku hücreleri, ▶: yoğunluğu artmış bağ doku, ⇉: nukleus, ➦: infiltrasyon, *: adipozitlerde heterojen görünüm, F: füzyon, ⇨: ondülasyon ve ➤: deforme adipozitler görülüyor (A, B: Dişi, C, D: Erkek) (Hematoksilen Eozin x100 [A, C], x400 [B, D]). KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Resim 4.7. Yüksek yağlı diyet-kontrol diyeti grubu sekiz haftalık ratlara ait adipoz doku incelemeleri

Gebelik ve laktasyon dönemlerinde yüksek yağlı diyet ile beslenen deneklere ait 8 haftalık yavruların (YYD-YYD Sekiz Hafta) yağ pakeleri ile yapılan Hematoksilen-Eozin boyamalar sonucundaki küçük ve büyük büyültmeli incelemeler Resim 4.8'de gösterilmiştir. Yine gebelik dönemindeki yüksek yağlı diyet ile beslenmeye bağlı olduğu düşünülen bağ doku artışı izlenmiştir. Deforme ve heterojen görünüm sergileyen adipozitler ayırt edilmiştir. Miyelin figür oluşumu bu grupta da görülmüştür. Bazı alanlarda doku bütünlüğünün bozulduğu tespit edilirken, adipozitlerdeki füzyon bu grupta da tespit edilmiştir (Resim 4.8).



YYD-YYD Sekiz hafta grubuna ait kesitlerde ▶: yoğunluğu artmış bağ doku, ⇀: infiltrasyon, ➤: deforme adipozitler, ⇨: ondülasyon, ↪: miyelin figür, *: adipozitlerde heterojen görünüm ve F: füzyon görülüyor (A ve A-Inset, B: Dişi, C, D: Erkek) (Hematoksilen Eozin x100 [A ve A-Inset, C], x400 [B,D]). KD: Kontrol Diyeti, YYD: Yüksek Yağlı Diyet

Resim 4.8. Yüksek yağlı diyet-yüksek yağlı diyet grubu sekiz haftalık ratlara ait adipoz doku incelemeleri

Tüm histolojik bulgular dişi ve erkek denekler arasındaki farklılıklar göz önünde bulundurularak değerlendirildiğinde, bazı dişi deneklerin erkek deneklere nazaran daha dejeneratif görünüm sergiledikleri ancak tüm denekler göz önünde bulundurulduğunda, uygulanan yüksek yağlı diyetin erkek ve dişi deneklerin adipoz dokularına yansımalarında anlamlı bir farklılık yaratmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; tüm gruplar arasında adipoz dokuda izlenen en dejeneratif değişimlerin sekiz haftalık deneklerde olduğu tespit edilmiştir. Yüksek yağlı diyet/standart diyet geçişleri yapılan gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde; gebelik döneminde yüksek yağlı diyet uygulanıp laktasyon döneminde standart diyete geçilen gruplarda da ciddi dejenerasyonlar görülse de gebelik döneminde standart diyet uygulanıp laktasyon döneminde yüksek yağlı diyete geçilen gruplarda adipoz dokunun daha dejeneratif bulgular sergilediği ayırt

edilmiştir. Ancak en dejeneratif bulguların hem gebelik ve hem de laktasyon döneminde yüksek yağlı diyet ile beslenme sonucunda ortaya çıktığı kanısına varılmıştır (Çizelge 4.28).

Çizelge 4.28. Yavru ratların maternal diyet özelliklerine göre adipoz dokularına ait dejenerasyon kriterleri

	KD-KD	KD-YYD	YYD-KD	YYD-YYD	KD-KD	KD-YYD	YYD-KD	YYD-YYD
	3 Hafta	3 Hafta	3 Hafta	3 Hafta	8 Hafta	8 Hafta	8 Hafta	8 Hafta
Adipozitlerde deformasyon		++	+	++		+++	+	+++
Adipozitlerde füzyon		+		++		++	+	+++
Adipozitlerin lipit içeriğinde bozulma ve myelin figür oluşumu		++	+	++		++	+	+++
Kahverengi yağ doku hücrelerinin yoğunluğu			+				+	
Bağ dokuda artış			++	++			+++	++
Damarlarda dilastasyon		+	++	+		++	++	+++
İnfiltrasyon			++	++			++	++

KD: Kontrol diyeti, YYD: Yüksek yağlı diyet

5. TARTIŞMA

Dünya çapında obezite, çocuklarda ve adölesanlarda endişe verici bir düzeyde artmakta ve bunun sonucunda komorbid hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Gebelik ve laktasyon sırasındaki maternal ortam obezitede önemli bir rol oynar ve metabolik disfonksiyonların nesiller arası geçişine katkıda bulunmaktadır [28,110-112]. Maternal YYD'nin prenatal ve postnatal dönemdeki etkileri daha açık olmakla birlikte ayrı ayrı gelişimsel dönemlerdeki göreceli etkileri henüz açık değildir. Oysa son yıllarda ileri sürülen laktasyonel programlama kavramı ve dolayısıyla laktasyon dönemi yavruların sağlık sonuçları açısından oldukça önemli bir fırsat penceresidir [28]. Yapılan bu çalışmada, gebelikten önceki maternal diyet koşullarına veya yavruların sütten kesilmesinden sonraki diyet koşullarına müdahale etmeden sadece gebelik ve laktasyon dönemindeki YYD'nin etkilerini göreceli olarak kıyaslamak amaçlanmıştır. Bununla birlikte literatürde bu konuda yapılan çoğu çalışmada uzun vadeli paradigmaları inceleyen hayvan modelleri kullanılmıştır. Araştırmacılar çoğunlukla maternal gebelikten önce değişen sürelerde, gebelik ve laktasyon dönemlerinde YYD uygulamışlar ve laktasyon döneminden sonra da yavruları farklı sürelerde (8-36 hafta) YYD ile beslemişlerdir [81]. Bu nedenle literatürdeki çoğu çalışma maternal YYD'nin yavrular üzerindeki uzun vadeli değişikliklerini kapsamaktadır. Bu açıdan bakıldığında yapılan bu araştırma, maternal YYD'nin hem sütten kesme dönemindeki yavru ratlarda hem de geç adölesandan yetişkinliğe geçiş döneminde olan yavrulardaki etkileri gözlemlemesi açısından oldukça önemlidir.

5.1. Maternal Bulguların Değerlendirilmesi

5.1.1. Anne ratların yem tüketimi, enerji, besin ögesi alımları ve ağırlık kazanımının değerlendirilmesi

Gebelik dönemi normal metabolizmaya ek olarak fetal büyümenin eklendiği, laktasyon dönemi ise bebeğin sağlıklı olarak büyüme ve gelişmesi için enerji ve besin ögesi ihtiyacının arttığı bir dönemdir. Gebelik ve laktasyon dönemlerinde yeterli enerji ve besin ögesinin alınması, yenidoğanın büyüme, gelişmesi ve yetişkinlik döneminde ortaya çıkabilecek kronik hastalıkların önlenmesinde oldukça önemlidir [113]. Literatürde maternal YYD'nin yavrular üzerine etkilerini ele alan birçok [18, 74, 81] olmakla birlikte maternal YYD'nin gebe ve laktasyon dönemindeki anneler üzerine etkileri daha sınırlı çalışılmıştır [17, 114, 115].

Çiftleştirme öncesi dört hafta boyunca anne ratlara YYD veya KD ile beslenmenin uygulandığı çapraz besleme tasarıma sahip bir çalışmada YYD ile beslenen gebe farelerin gebeliğin 20. gününde ortalama vücut ağırlığı KD ile beslenen gebe farelerinkinden önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur [74]. Başka bir araştırmada gebelik dönemi boyunca YYD ile beslenen anneler normal diyet ile beslenen annelere kıyasla önemli ölçüde daha düşük ağırlık artışı göstermiştir [116]. Yapılan bir çalışmada ise laktasyonun sonunda (annelerde on haftalık YYD maruziyetinden sonra) iki anne grubunda ağırlık artışı benzer bulunmuştur [116]. Dişi Sprague Dawley ratların çiftleşmeden 3 hafta önce KD (yağdan gelen enerji %12) veya YYD (yağdan gelen enerji %43) grubuna ayrıldığı bir çalışmada çiftleşme döneminde, gebelik boyunca ve postnatal 10. günde çalışmanın sonuna kadar ilgili diyetlere devam edilmiştir. Yüksek yağlı diyet grubu annelerinin KD annelerine kıyasla üç haftalık diyet sırasında önemli ağırlık artışı gösterdiği ancak gebelikte ve laktasyon sırasında vücut ağırlığında farklılık göstermediği bildirilmiştir. Postnatal onuncu günde YYD annelerde yağ kütlesinde veya yağsız kütlede önemli bir artış gözlemlenmemiştir [117]. Yapılan bu araştırmada ise KD grubu anne ratlar ile YYD grubu anne ratların ortalama vücut ağırlıkları ve gebelik süresince toplam ağırlık kazanımını benzer bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 4.1). Bunun nedeni olarak anne ratların ilk hafta YYD yemini daha az tüketmiş olmaları düşünülebilir; ilerleyen haftalarda anne ratların YYD tüketimleri artmasına rağmen her iki grup arasında enerji alımı açısından farkın olmaması YYD ve KD grubu gebelerinin benzer şekilde ağırlık kazanmasına neden olmuş olabilir. Gebelik öncesi YYD müdahalesinin bu araştırmada başlamamış olması bu sonuçların ortaya çıkışında önemli bir yer tutmaktadır.

Yapılan bu araştırmada laktasyon döneminin de gebelik dönemine benzer şekilde annelerinin ortalama vücut ağırlıkları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (Şekil 4.2). Ancak yapılan bir çalışmada ise dişi farelerin çiftleşmeden dört hafta önce başlayarak gebelik ve laktasyon döneminde YYD veya KD ile beslendiği bir çalışmada YYD grubu anneler KD grubu annelere kıyasla önemli ölçüde yüksek vücut yağ kütlesi ve ağırlık artışı ile artan adipoziteye sahip bulunmuştur [116]. Söz konusu çalışmada, YYD ile beslenmeye çiftleşme öncesinde başlanmış olması bizim araştırmamızda ise diyet müdahalesinin gebe kalma itibariyle başlamış olması dolayısıyla maruziyet süresinin gebelik öncesi müdahaleye başlayan çalışmalara göre daha düşük olması çalışma sonuçlarının birbirinden farklı olmasına neden olmuş olabilir. Çiftleşme öncesi YYD maruziyeti annede obezite oluşumuna yol açarak annenin ağırlığını ve adipozitesini etkilemiştir ancak bizim çalışmamızda çiftleşme öncesi YYD müdahalesi olmadığı için annelerde obezite

görülmemiştir bu durum annelerin vücut ağırlıklarının benzer seyretmesine yol açmış olabilir.

Yapılan bir çalışmada çiftleşme öncesi üç hafta ve gebelik sırasında YYD tüketen annelerin KD annelerine kıyasla önemli ölçüde daha yüksek ortalama günlük enerji alımına sahip olduğu ancak laktasyon sırasında farkın olmadığı belirlenmiştir. Bunun sebebi olarak yazarlar gebelik öncesinde üç hafta boyunca elde edilen vücut ağırlığı verilerinin tüm dişi yetişkin ratları kapsaması (daha sonra gebe kalmayanları bile), daha sonraki haftalarda ise sadece başarılı gebelikleri olan ratların veri analizlerine dahil edilmiş olmasını öne sürmektedir [117]. Bizim çalışmamızda ise diyet müdahalesi ratların gebe kalması itibariyle başlamış olup gebelik öncesinde bir müdahale söz konusu değildir bu nedenle YYD'nin ağırlık kazanımına etkisi daha sınırlı kalmıştır. Benzer şekilde yapılan bu çalışmada gebelikte gruplar arasında enerji alımı açısından anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 4.3). Yapılan bu araştırmada gebelik döneminde ağırlık kazanımı gruplar arasında benzer iken laktasyon dönemindeki ağırlık değişimi değerlendirildiğinde ise KD-KD grubu annelerin ağırlık değişimi anlamlı olarak KD-YYD ve YYD-YYD gruplardan farklıdır ($p<0,05$) (Çizelge 4.2). Bunun nedeni olarak laktasyon döneminde diğer grupların YYD tüketimine bağlı olarak yem ve enerji alımının KD-KD grubuna göre fazla olması düşünülebilir. Gebelik ve/veya laktasyonda maternal obezite ve YYD'nin yavrular üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada gebelik öncesi 11 haftadan başlayarak gebelik ve laktasyon boyunca K veya YYD uygulanmış, doğumda yavrular çapraz beslenmeye geçmiştir. Gebelik sırasında ve laktasyonun sonunda YYD alan annelerde belirgin şekilde yüksek vücut yağı seviyeleri gözlenmiştir. Bunun nedeni YYD'nin gebelik öncesi dönemde başlamış olmasıdır. Bununla birlikte, doğumdan sonra kontrol grubu önemli ölçüde daha fazla ağırlık kaybı yaşamıştır [8].

Çiftleştirmeden altı hafta önce başlayan, gebelik ve laktasyon dönemi boyunca devam eden şekilde dişi ratlara YYD ya da standart yem diyetinin verildiği bir çalışmada çiftleşme sırasında, YYD ile beslenen annelerin vücut ağırlığı, yağ kütlesi, karaciğer kütlesi ve besin alımının standart yemle beslenen annelere kıyasla önemli ölçüde daha fazla olduğu belirlenmiş olup annelerin yüksek adipozite durumları yavrular sütten kesilene kadar devam etmiştir [118]. Annelerin laktasyon boyunca KD veya YYD ile beslendiği başka bir çalışmada ise annelerin vücut ağırlığında hiçbir fark gözlenmemiştir [119].

Kontrol diyeti ve batı diyeti uygulanan bir çalışmada ise gebelik döneminde batı diyeti besinlerine maruz kalan dişiler, ilk iki-üç gün boyunca standart diyete maruz kalan dişilere göre daha fazla besin tüketmişlerdir. Üç-dört gün sonra batı diyeti ile beslenen anneler kontrolle beslenen annelere göre miktar olarak daha düşük besin tüketimi ile alımlarını düzenlemiştir. Bu nedenle de sekizinci günden itibaren batı diyeti ile beslenen anneler kontrol anneleriyle aynı miktarda enerji almıştır [74]. Yapılan bu çalışmada gebelik dönemi boyunca anne ratların günlük ortalama yem tüketimi değerlendirildiğinde; KD grubu annelerinin günlük ortalama yem tüketiminin YYD annelerinden istatiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Şekil 4.3). Bunun nedeni olarak gebelik öncesi KD alan dişi ratların gebe kalmayla birlikte YYD tüketmeye başladıklarında tüketimlerinin KD grubuna göre daha az olması öne sürülebilir. Yapılan bu çalışmada laktasyon süresince günlük ortalama yem tüketimi en fazla YYD-YYD grubu anne ratlarda belirlenmekle beraber gruplar arasında istatiksel olarak önemli bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 4.4). Yapılan bir çalışmada da benzer şekilde laktasyon döneminde batı diyetiyle beslenen annelerin benzer besin alımına sahip olduğu bildirilmiştir [74]. Zheng ve ark. [51] tarafından yapılan bir çalışmada YYD ile beslenen anneler ile standart diyetle beslenen anneler arasında besin alımında önemli bir fark saptanmamıştır.

Laktasyon döneminde, annelerin bebek büyümesini desteklemek için enerji gereksinimleri artmaktadır [120]. Yapılan bir çalışmada laktasyon döneminde batı diyetiyle beslenen annelerde enerji alımı kontrol diyeti alan annelere kıyasla benzer besin alımına rağmen daha yüksek bulunmuştur [74]. Gebelik ve laktasyon dönemindeki maternal YYD uygulamasının etkilerini değerlendiren bir çalışmada maternal vücut ağırlığı çiftleşme gününde (pregestasyonel ağırlık), gebeliğin 7, 14 ve 20. günlerinde ve laktasyonun 14 ve 21. günlerinde gruplar arasında önemli farklılıklar kaydedilmemiştir [114]. Gestasyonel ağırlık artışında gebelik sırasında YYD veya KD grubu anneler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Gebeliğin 20. gününde ve laktasyonun 16. gününde ölçülen maternal günlük enerji alımında farklılık gözlenmemiştir [114]. Yapılan bir çalışmada karbonhidrat, yağ ve protein alımı değerlendirildiğinde YYD grubu anneler hem gebelik hem de laktasyon döneminde yüksek yağ alımı nedeniyle KD grubu annelerine kıyasla daha fazla enerji ve daha düşük karbonhidrat tüketirken protein alımı seviyeleri benzer bulunmuştur. YYD grubu yavruları emziren YYD grubu anneler ile KD yavrularını emziren YYD grubu annelerde laktasyonun son kısmında besin alımının önemli ölçüde daha fazla olduğu belirlenmiştir [8].

Yapılan bu çalışmada, KD ve YYD gebelerinin enerji alımları arasında anlamlı fark belirlenmezken; YYD grubu annelerinin yağ alımının kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu, KD grubu annelerinin ise protein ve karbonhidrat alımının YYD grubu annelere kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.5). Maternal diyet grupları arasında en az enerji alımı YYD-KD grubu annelerde saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 4.6). Yüksek yağlı diyetten kontrol diyetine geçen annelerin KD yemini hem daha az tüketmiş olmaları hem de KD'nin enerji yoğunluğunun YYD göre daha düşük olması bu gruptaki annelerin enerji alımını azaltmış olabilir. Laktasyon döneminde en yüksek enerji ve yağ alımının YYD-YYD grubu anne ratlarda olduğu ve diğer grup annelerinden anlamlı olarak farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.5). Bunun nedeni YYD-YYD grubu annelerin hem gebelik hem de laktasyonda YYD yemi tüketmiş olması ve dolayısıyla daha yüksek enerji ve yağ tüketmiş olmasıdır.

Çiftleşmeden üç hafta önce diyet uygulamasına başlanan bir çalışmada YYD annelerinde artan vücut ağırlığı değişikliği YYD'den ziyade daha yüksek günlük enerji alımına bağlanmıştır. Gebelik sırasında artan enerji alımına rağmen YYD anneleri gebelik sırasında vücut ağırlığında önemli bir değişiklik göstermemiştir. Yazarlar gebelik sırasında ağırlık değişikliklerinin dişinin taşıdığı yavru sayısına göre etkilenebileceğini, gruplar arasında vücut ağırlığında farklılıklara yol açabileceğini belirtmiş; bu durumun YYD'nin gebelik sırasında vücut ağırlığı değişiklikleri üzerindeki etkisini maskeleyebileceği bildirilmiştir. Çalışmada YYD annelerinin laktasyon sırasında enerji alımlarının kontrol annelerine benzer seviyeye indiği belirlenmiştir bu durum da besin alımlarının azaldığını göstermektedir [117]. Yapılan başka bir çalışmada KD grubu annelerin laktasyon döneminin başında ve sonunda daha düşük enerji alımına sahip olma eğiliminde olduğu bulunmuştur [119].

5.1.2. Anne ratların maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Yağ dokusundan türetilen ve enerji depolarıyla orantılı olarak salgılanan 16 kDa'lık bir peptit hormonu olan leptin, enerji durumu ile ilgili çevresel bilgileri metabolizma ve yiyecek ödülü ile ilgili beyin bölgelerine iletir [121, 122]. Yetişkinlikte leptin besin tüketimini azaltmak için çeşitli hipotalamik çekirdeği ve mezolimbik dopamin sistemini düzenler [121]. Leptin beyaz yağ dokusunda eksprese edilir ve dolaşımdaki leptin düzeylerinin artan vücut yağlanması ile arttığı belirlenmiştir [123]. Sprague Dawley ratlarla yapılan bir çalışmada

çiftleşmeden üç hafta önce ratlar KD veya YYD (yağdan gelen enerji %43) grubuna ayrılmış ve anneler çiftleşme dönemi, gebelik boyunca ve postnatal onuncu günde çalışmanın sonuna kadar ilgili diyetlere devam etmiştir. Üç haftalık diyet ve gebelik döneminde, postnatal onuncu günde YYD anneleri artmış plazma leptin konsantrasyonu sergilemiştir. Yüksek yağlı diyet grubu annelerinin artmış plazma leptin düzeylerine rağmen, iki diyet grubu arasında yağ kütlesinde fark tespit edilmemiştir. Bu durum vücut yağındaki küçük artışların artmış plazma leptin kaynağı olabileceğini*;* belki de bu yağın kütle birimi başına daha fazla endokrin aktivite gösterdiğini düşündürmektedir [117]. Yapılan bu araştırmada ise laktasyon dönemi sonunda değerlendirilen leptin düzeyinin anne ratlarda gruplar arasında benzer olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$) (Çizelge 4.7). Bunun sebebi olarak YYD ile beslenmeye gebe kalındığında başlanmış olması dolayısıyla YYD'ye maruz kalınan sürenin daha kısa olması gösterilebilir. Ayrıca leptinin gebelik sonunda ya da laktasyonun erken haftalarında değerlendirilmeyip laktasyon sonunda değerlendirilmiş olması da leptin düzeylerini etkilemiş olabilir. Gebeliğin 20. gününde KD grubu anneleriyle karşılaştırıldığında YYD ile beslenen annelerde önemli ölçüde daha yüksek trigliserit ve leptin seviyeleri belirlenmiştir [74].

Obeziteden bağımsız olarak yüksek yağlı beslenmenin kendisinin bozulmuş glukoz toleransına ve insülinin kan şekerini düşürücü etkisine karşı duyarsızlığa katkıda bulunduğu düşünülmektedir [124, 125]. Yüksek yağlı diyetlerle obezite, hiperinsülinemi ve insülin direncinin oluşum mekanizmaları arasında insülin reseptörlerinde, glukoz taşınmasında ve metabolizmasında azalmanın, ayrıca karaciğer ve kas glikojen sentaz aktivitesinde azalmanın ve glukozun glikojen olarak depolanmasının yer aldığı öne sürülmektedir [125]. Bu anormallikler yağ alımı toplam enerjinin %40'ından fazla olduğunda ortaya çıkar [126]. Yavru fareler sütten kesildiğinde annelere insülin tolerans testi uygulanmış ve YYD annelerinde bozulmuş glukoz toleransı ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, insülin toleransını gösteren kan glukoz seviyeleri gruplar arasında benzer bulunmuştur [51]. Yapılan bir çalışmada postnatal onuncu günde YYD annelerinin düşük kan glukozu düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir [117]. Başka bir çalışmada ise YYD ile beslenen anneler, önemli ölçüde yüksek açlık kan glukozu seviyelerine sahip olup tip 2 diyabet fenotipleri göstermiştir [116]. Gebelik ve laktasyon dönemlerinde YYD'nin uygulandığı bir çalışmada açlık glukozunun YYD ve kontrol grubu annelerde benzer olduğu bulunmuştur [114]. Yapılan bu araştırmada anne ratların ortalama açlık kan glukoz değerleri YYD-YYD grubunda KD-KD ve YYD-KD gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p<0,05$); serum insülin

değeri YYD-YYD grubu annelerinde en düşük olduğu bulunmuştur (p>0,05) (Çizelge 4.7). Anne ratların HOMA-IR düzeyleri de gruplar arasında benzer olmakla birlikte YYD-YYD ve KD-YYD grubu anne ratlarda daha yüksek seviyelere sahip olduğu gözlenmiştir (p>0,05) (Çizelge 4.9). Bu durum hem gebelik hem de laktasyon döneminde YYD alan anne ratların glukoz intoleransı mevcut olmasa da maruziyet süresinin artmasıyla ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Maternal YYD'nin uygulandığı bir çalışmada sütten kesmede KD ve YYD anneler arasında kan glukozu ve trigliserit seviyelerinde hiçbir fark belirlenmezken anne sütü trigliserit ve insülin seviyeleri YYD annelerinde yükselmiştir [119]. Yapılan bu araştırmada annelerinin serum trigliserit ve kolesterol düzeyleri benzer bulunmuştur (p>0,05) (Çizelge 4.7). Gebelik öncesi 11 hafta boyunca YYD ile beslenmenin uygulandığı bir çalışmada YYD ve KD grubu annelerin benzer plazma leptin, plazma trigliserit ve kan glukoz seviyelerine sahip olmakla birlikte YYD grubu annelerde artmış kolesterol seviyeleri belirlenmiştir [8]. Yine bu artışın sebebi YYD grubu annelerin uzun dönem YYD maruziyetinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

5.2. Fetal Bulguların Değerlendirilmesi

Maternal parametrelerin yavru sağlığına nasıl katkıda bulunduğunu tam olarak anlamak için, anne diyetinin ve metabolik ortamının bileşenlerinin yeni doğan fenotiplerine göreceli katkılarını incelemek gerekir. Hedeflenen müdahaleleri geliştirmek için perikonsepsiyonel, gestasyonel ve laktasyon dönemlerinde maternal fizyolojik durumun yavrulardaki metabolik sonuçlarına ayrı katkısını belirlemek oldukça önemlidir.

5.2.1. Maternal diyetin yavruların doğum ağırlığı, vücut ağırlığı, besin tüketimi ve adipoz doku üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

Çok sayıda çalışma vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu ve tip 2 diyabet fenotipleri açısından maternal YYD maruziyetinin yetişkinlikteki metabolik sonuçlarını anlamaya odaklanmıştır [17, 114, 127]. Erken bebeklik döneminde beslenmenin, obezite ve metabolik sendrom gibi daha sonraki çocuk sağlığı sonuçlarını etkileyebileceği gösterilmiştir [74]. Fazla kiloluluk ve obezitenin artan prevalansı, çocuklar da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında küresel bir salgın olarak kabul edilmiştir. Kritik bir dönemde beslenme müdahalesine maruz kalan çocuklarda patolojik sonuçları anlamak, daha sonraki yaşamlarında obezite ve metabolik hastalıkları önlemek için müdahaleler geliştirmek açısından önemlidir [128]

Maternal YYD'nin fetal büyüme üzerine etkileri çelişkilidir [18, 81, 129, 130]. Gebelik ve laktasyon öncesinde ve sırasında YYD kullanılan bir rat modelinde obez annelerin yeni doğan yavruları normotrof olarak bulunmuştur [81]. Maternal YYD maruziyetini takiben 57 çalışmada erkeklere, 14 çalışmada da dişilere ait doğum ağırlığı verileri elde edildiği bir metanalizde maternal diyete maruziyetin doğum ağırlığı üzerinde genel bir etkisi olmamıştır [129]. Bununla birlikte, türler dikkate alındığında, maternal YYD maruziyeti erkek farelerde doğum ağırlığını arttırırken, erkek ratlarda zıt yönde bir eğilim bulunmuştur. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına rağmen dişi fare ve ratlarda da benzer eğilim gözlenmiştir. Erkek ve dişi yavru verilerini birlikte rapor eden 14 çalışmada ise anlamlı bir etki bulunmamıştır [130]. Gebelik ve laktasyon boyunca batı tarzı diyetle beslenen annelerin erkek ya da dişi yavrularının doğum ağırlığı üzerinde bir etki bulunmamıştır [18].

Maternal obezitenin yavrular üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada obez ve zayıf annelerden doğan yavruların doğum ağırlığı arasında önemli bir fark saptanmamıştır [131]. Çapraz besleme dizaynına sahip bir çalışmada doğumdan sonraki 0.5 günde YYD ile beslenen gebe farelerin yenidoğan yavrularının ağırlıkları K ile beslenen gebe farelerin yenidoğanlarınkinden önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur [74]. Yapılan bu çalışmada da benzer şekilde YYD grubu annelerden doğan yavruların doğum ağırlıkları daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 4.7). Yapılan bir çalışmada ratlar çiftleşmeden üç hafta önce YYD veya KD verilen bir çalışmada KD grubu annelerin yavruları ile karşılaştırıldığında YYD grubu annelerinin yavrularının postnatal birinci, beşinci ve onuncu günde vücut ağırlığının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Cinsiyetin vücut ağırlığı üzerinde etkisi bulunmamıştır. Maternal YYD grubunun yavrularında postnatal 10.günde yavrularda artan vücut uzunluğu, ağırlık ve adipozite gözlemlenmiştir [117]. Bir çalışmada YYD ile beslenen annelerin yavruları kontrol grubu annelerinin yavrularına kıyasla doğum sonrası 7. günde daha fazla vücut ağırlığı kazanmış ve bu fark laktasyon boyunca devam etmiştir [119]. Yapılan başka bir çalışmada laktasyon sırasında toplam vücut ağırlığı artışı batı diyeti ile beslenen annelerden doğan ve beslenen erkek yavrular için KD ile beslenen annelerden doğan erkek yavrularda %30 daha yüksek bulunmuştur. Batı diyeti ile beslenen annelerden doğan ve beslenen dişi yavruların laktasyon sırasındaki toplam vücut ağırlığı artışı K ile beslenen annelerin dişi yavrularına göre %35 daha yüksek bulunmuştur [132].

Yapılan bir çalışmada YYD'ye maruz kalan annelerden doğan yenidoğanlar, kemirgenlerde yağ dokusu gelişiminin önemli bir dönemi olan laktasyon sırasında hızlı bir vücut ağırlığı

artışı sergilerken erkek yavrularda sütten kesmede artan vücut ağırlığı üç aylık olana kadar devam etmiştir [81]. Maternal obeziteye maruz kalan erkek ve dişi ratlar sütten kesme sonrası yavruların vücut ağırlığı kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek iken yalnızca obeziteye maruz kalan dişi yetişkinler önemli ölçüde daha fazla bulunmuştur [131]. Yapılan başka bir çalışmada ise sütten kesmede YYD ile beslenen annelerin erkek yavrularının KD ile beslenen annelerin yavrularına kıyasla önemli ölçüde daha yüksek vücut ağırlığı sergilediği bildirilmiştir [51]. Yapılan bir çalışmada doğum sonrası yirmi birinci günde YYD grubu annelerin yavruları daha fazla ağırlık kazanmış olup bu tüm vücut yağ kütlesindeki ve yağsız kütledeki önemli artışlardan kaynaklanmıştır [116]. Yapılan bir meta-regresyon analizinde maternal YYD maruziyeti hem erkek hem de dişi yavrularda sütten kesme döneminde artan vücut ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur [130]. Yapılan bu çalışmada da benzer şekilde sütten kesme döneminde YYD-YYD grubu ile KD-YYD grubunun diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek vücut ağırlığına sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.10). Bu araştırmada sütten kesmede görülen ağırlık farklılığı hem dişi hem de erkek ratlarda mevcuttur. Sütten kesmede belirlenen gruplar arası ağırlık farklılığın sebebi olarak laktasyon döneminde uygulanan YYD'nin hiperfajiye yol açarak daha fazla süt tüketimine neden olmuş olabileceği düşünülebilir. Yapılan bir çalışmada maternal YYD'ye maruz kalan yavruların daha büyük olduğu bulunmuş ve bu nedenle kontrol yavrularına kıyasla daha yüksek enerji gereksinimlerine sahip olmaları ve bu gereksinimleri karşılamak için potansiyel olarak daha fazla süt tüketmeleri beklenebileceği bildirilmiştir [117]. Başka bir çalışmada YYD maruz kalan annelerin bebeklerini laktasyon ve bakım sağlamak için daha fazla zaman harcadıklarını, yavrularının ise süt tüketimini artırdığını göstermiştir [69]. Bununla birlikte, Samuelsson ve ark. [40] obez annelerin üç haftalık yavrularında hiperfaji ve fiziksel hareketsizlik bildirmiştir. Bunun yanısıra YYD'nin süt bileşimini etkileyerek sütün enerji bileşimini de değiştirmiş olabileceği düşünülebilir. Laktasyon döneminde YYD uygulanan bir çalışmada YYD grubu anne ratların anne sütü bileşiminin kontrol grubu annelerin sütlerine kıyasla daha yüksek yağ ve enerji içerdiği bildirilmiştir [133]. Yapılan bu araştırmanın sonuçlarına göre laktasyon döneminde veya hem gebelik hem laktasyon döneminde YYD'ye maruz kalmanın hem erkek hem de dişi yavrularda sütten kesme ağırlığını etkileyen güçlü bir belirleyici olduğu düşünülmektedir. Maternal diyetin anne sütü bileşimi üzerindeki etkisi bazı sonuçları açıklayabilir. Yapılan bir çalışmada laktasyon sırasında tüketilen maternal diyet lipitlerinin kalitesinin salgılanan sütün beslenme profili ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [26]. Purcell ve arkadaşları [69] YYD ile beslenen ratların postnatal onuncu günde sütünün enerji ve yağ oranının daha yüksek olduğunu belirlemiştir.

Benzer şekilde yapılan bir çalışmada YYD ile beslenen ratların sütünün bileşimi incelenmiş; yağ ve toplam enerji miktarının kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve bu nedenle daha fazla ağırlık kazanımına katkıda bulunabileceği bulunmuştur [26]. Dikkate alınması gereken bir diğer önemli husus da alınan sütün miktarıdır. Purcell ve arkadaşları [69] yaptıkları çalışmada YYD ile beslenen genç ratların daha fazla anne sütü tükettiğini göstermiştir. Bu nedenle, sonuçlara daha yüksek miktarda süt alımı da katkıda bulunmuş olabilir.

Yapılan bir meta-regresyon analizi sonuçlarına göre erkek ve dişi yetişkin vücut ağırlığının maternal YYD'ye maruziyet ile arttığı bildirilmiştir [130]. Farelere gebelik ve laktasyon dönemlerinde KD ve YYD verilen bir çalışmada erkek yavrular üç haftalıkken sütten kesilip yedi haftalık olana kadar KD ile ve yedinci haftadan onbirinci haftaya kadar KD veya YYD ile beslenmiş olup sütten kesmedeki yavruların vücut ağırlığı maternal YYD ile önemli ölçüde artmışken on birinci haftada bu etki görülmemiştir [134]. Masuyama ve ark. [74] tarafından yapılan bir çalışmada erkek yavrularda kontrol grubu annelerden doğan ve YYD grubu anneler tarafından emzirilen yavrularının ortalama ağırlıkları 14 haftalıktan itibaren kontrol grubu annelerden doğan ve kontrol grubu annelerin emzirdiği yavrulardan önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Gebelik öncesi, sırası ve sonrasında maternal YYD'ye maruziyetin uzun vadeli etkilerini belirlemek için YYD yavruları ve kontrol grubu yavru fareler on hafta boyunca standart yem diyeti ile beslenmiş olduğu bir çalışmada doğum sonrası yetmişinci güne kadar YYD grubu ve kontrol grubu farelerin benzer vücut ağırlıkları gösterdiği bildirilmiştir [116]. Ancak başka bir çalışmada YYD ile beslenen annelerin yavru farelerinin altı haftalık olana kadar daha az vücut ağırlığına sahip olduğu belirlenmiştir [135]. Gebelik dönemi boyunca YYD'ye maruz kalan annelerin 12 haftalık erkek yavrularında vücut ağırlığında anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir [30]. Maternal YYD'nin uzun vadeli etkilerini analiz etmek için KD ve YYD annelerinin yavrularının sütten kesildikten sonra 16 haftalık olana kadar normal yem ile beslendiği bir çalışmada, YYD grubu annelerinin yavruları kontrol grubuna kıyasla daha fazla vücut ağırlığına sahip olmaya devam etmiştir [119]. Yapılan başka bir çalışmada ise doğumda, sütten kesmede veya doğum sonrası 70. günde veya doğum sonrası 90. günde yavrularda vücut ağırlığında hiçbir fark kaydedilmemiştir [114]. Yapılan bu araştırmada ise sekiz haftalık erkek ratlar arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$) (Çizelge 4.13), laktasyon döneminde YYD'ye maruz kalan yavru dişi ratların sekiz haftalık olduğunda da anlamlı farklılığın mevcut olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.13). Bu sonuç dişi yavruların maternal değişikliklere daha

duyarlı olabileceğini düşündürmüştür. Önceki bazı araştırmalar da dişi yavruların diyete bağlı obeziteye daha duyarlı olabileceğini vurgulamaktadır [48, 138], öteyandan genellikle çalışmalar erkek ratlarla yapıldığı için dişi ratlarla ilgili veriler daha sınırlıdır. Bu açıdan dişi ve erkek yavrulardaki etkilerin karşılaştırılacağı çalışmaların yapılması önemli olabilir. Yapılan bir metaanalizde çalışma sonuçlarının farklılıkları için önemli bir heterojenitenin mevcut olduğu vurgulanmıştır. Kontrol ve YYD yemleri arasındaki bağıl protein, karbonhidrat ve yağ düzeylerinin etkileri, gebelik ve laktasyon döneminde maruziyet, kullanılan türler ve maternal ağırlık kazanımı bu faktörler arasında yer almaktadır [130].

5.2.2. Maternal diyete göre yavru ratların besin tüketiminin, vücut ağırlığının ve adipoz dokunun değerlendirilmesi

Maternal diyet yavrularda enerji harcamasını ya da metabolik sonuçları etkileyebilirken yavruların anne sütü alımı ve sütten kesme sonrası yem tüketimleri de vücut ağırlığını önemli şekilde etkiler [52].

Yapılan bir çalışmada maternal YYD yavruların doğum ağırlığını etkilemese de sütten kesme sırasında YYD grubu yavrularında vücut ağırlığı ve adipozite kontrol grubu yavrularına göre artış göstermiştir [83]. Sütten kesmede YYD ile beslenen annelerin yavruları K ile beslenen annelerin yavrularından önemli ölçüde daha fazla vücut ağırlığı göstermiştir [118]. Sütten kesme sırasında YYD yavru farelerinin vücut ağırlığındaki erken artışın, laktasyon yoluyla yüksek yağ alımının kesilmesi ile sütten kesme sonrası standart bir diyete geçtikten sonra iki hafta içinde hızla normale döndüğü gösterilmiştir. Sütten kesmeden 10 haftalık olana kadar yapılan ağırlık takibine dayalı olarak, YYD ile beslenen annelerin erkek yavrularının normal diyetle beslenen annelerin yavrularına kıyasla daha yüksek yağ kütlesi ile vücudun yağ oranlarında kalıcı bir değişiklik gösterilmiştir. Bununla birlikte, tüm vücut yağ kütlesindeki (1 g'dan az) bu küçük farkın glukoz metabolizmasındaki obezite aracılı değişikliklerden sorumlu olmadığını belirtmek önemlidir [30]. Ayrıca KD grubu annelerden doğan ve YYD grubu annelerin emzirdiği yavruların yağ kütlesi artışı, KD grubu annelerden doğan ve KD grubu annelerin emzirdiği 14 haftalık farelerinkinden önemli ölçüde daha yüksek; YYD annelerinden doğan ve YYD annelerinin emzirdiği farelerin yağ kütlesi artışı KD grubu annelerden doğan ve YYD grubu annelerin emzirdiği 8 haftalık farelerden daha yüksek; KD annelerinden doğan ve YYD annelerinin emzirdiği farelerin yağ kütlesi artışı KD grubu annelerden doğan ve KD grubu annelerin 16 haftalık yavrularından

daha yüksek bulunmuştur. Dişi yavrularda, erkek yavrulara kıyasla vücut ağırlığı, enerji alımı, yağ kütlesi/vücut ağırlığı oranı üzerinde YYD'nin neden olduğu maternal obezitenin hafif etkileri tespit edilmiştir [74]. YYD yavruları, yağ kütlesi yüzdesinde (yağsız kütleye göre) önemli bir artış göstermiştir [117]. Tutarlı bir şekilde, yağ pedi ağırlığı ve bireysel yağ ağırlığının YYD yavrularının vücut ağırlığına oranları da daha yüksek olup yetişkinlikte YYD yavrularında adipozitenin daha fazla olduğunu göstermektedir [119]. YYD yavrularının inguinal ve epididimal adipoz doku adipozit boyutları kontrol grubu yavrularından daha büyük olarak belirlenmiştir [119].

Yapılan bir çalışmada YYD ve kontrol grubu yavrularının günlük ortalama enerji alımının farklı olmadığı bildirilmiştir [114]. Çapraz besleme dizaynına sahip bir çalışmada ise sekiz haftalıktan itibaren YYD annelerinden doğan ve YYD annelerinin emzirdiği farelerin enerji alımları YYD annelerden doğan ve kontrol grubu annelerinin emzirdiği yavrulardan daha yüksek; benzer şekilde KD grubu annelerden doğan ve YYD grubu annelerin emzirdiği yavruların enerji alımları kontrol grubu annelerden doğan ve KD grubu annelerin emzirdiği yavrulardan daha yüksek bulunmuştur [74]. Yapılan bu araştırmada sekiz haftalık yavru erkek ve dişi ratların ortalama enerji alım miktarları KD-YYD grubu yavrularında en yüksek olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.17). Benzer şekilde yapılan bu çalışmada sekiz haftalık ratlarda en fazla yem tüketimi KD-YYD sonrasında ise YYD-YYD grubunda belirlenmiştir ancak gruplar arasındaki farklılık anlamlı değildir. Bu durum sekiz hafta için anlamlı olmamakla birlikte laktasyon döneminde YYD'ye maruz kalmanın yaşamın ilerleyen dönemlerinde iştahı artırma eğilimi yaratabileceğini düşündürmektedir. Saengnipanthkul ve ark. [116] tarafından yapılan, çiftleşmeden dört hafta önce, gebelik ve laktasyon döneminde YYD veya K ile beslenmenin uygulandığı bir çalışmada ise doğum sonrası altmışıncı günde gruplar arasında günlük besin alımı, fiziksel aktivite veya enerji harcamasında önemli bir fark bulunmamıştır.

Yapılan bu çalışmada ise dördüncü haftadan sekizinci haftaya kadar erkek yavru ratların enerji alımları incelendiğinde yalnızca dördüncü haftada gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu belirlenmiş olup yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda KD-KD ile KD-YYD ve YYD-YYD grupları arasında; YYD-KD grubu ile ise KD-YYD ve YYD-YYD grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır (Çizelge 4.17). Erkek ratlar için enerji alımı değerlendirildiğinde ise beşinci, altıncı, yedinci ve sekizinci haftalarda en fazla enerji alımının KD-YYD grubunda olduğu belirlenmekle birlikte bu farklılık istatistiksel olarak

anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.17). Dördüncü haftadan sekizinci haftaya kadar dişi yavru ratların enerji alımları incelendiğinde ise enerji alımları gruplar arasında benzerdir ($p<0,05$). Yapılan bu çalışmada sekiz haftalık erkek ve dişi yavru ratların haftalara göre protein, yağ ve karbonhidrat alım miktarlarındaki gruplar arası farklılık söz konusu değildir ($p>0,05$).

Yapılan bir meta-analizde gebelik sırasında maternal obezojenik diyetin, tüketilen yem miktarından bağımsız olarak yavrularda artan ağırlık kazanımıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [136]. Bunun aksine YYD'nin anne vücut yağını arttırdığını ve bu ek enerjinin laktasyon sırasında yavrulara aktarıldığını, çünkü annelerin sütten kesildiğine normal yağ dokusuna sahip olduğunu ve yavruların ise obez olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada yazarlar anne sütündeki daha yüksek yağ ve protein konsantrasyonlarının YYD yavrularında erken aşırı beslenmeye neden olabileceğini ileri sürmektedir [83]. Yapılan bu araştırmada ise maternal diyet grubuna göre yavru ratların obezite durumu değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.15) Ancak Lee indeks değerleri kıyaslandığında Lee indeks değerlerine göre üç haftalık ratlar arasında anlamlı farklılık mevcut olup ($p<0,05$) gruplar arası farklılılık incelendiğinde KD-KD grubu ratların daha düşük Lee indekse sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.14). Lee indeksi cinsiyetlere göre incelendiğinde ise üç haftalık hem dişi hem de erkek ratlarda benzer bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 4.14). Benzer şekilde sekiz haftalık yavru ratlar arasında hem dişi hem de erkek ratlarda Lee indeksi değerleri ve sınıflaması açısından gruplar arasında farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 4.14 ve Çizelge 4.15). Sütten kesme döneminden sonra KD ile beslenmiş olan yavru ratlardaki bu sonuçlar maternal YYD etkilerinin sütten kesme sonrası normal yağlı bir beslenme düzenine geçilmesi ile kompanse edilebileceğini düşündürmekle birlikte takip süresinin sekiz hafta ile sınırlı olması nedeniyle bu yorumu net olarak yapmak mümkün olmamaktadır.

Beyaz yağ dokusu, maternal obezitenin neden olduğu metabolik programlamanın ana hedefini temsil edebilir [73]. Beyaz yağ dokusunun glukoz alımında iskelet kasından daha küçük bir rolü olmasına rağmen, visseral yağ dokusu, gonadal ve perirenal depolar dahil olmak üzere insülin direncinin patogenezinde özellikle önemlidir. Gebelik sırasında maternal obeziteye maruz kalma, fetal büyümede azalma ile ilişkilendirilirken, laktasyon sırasında maruz kalma, 2 haftalıkken erkek yavrularda daha fazla yağlanma ile ilişkili

bulunmuştur. Laktasyon döneminde maternal obeziteye maruz kalan dişi yavrular, yetişkinlikte daha fazla gonadal yağlanma olduğuna dair kanıtlar sergilemiştir [132].

Yapılan bir çalışmada vücut ağırlığı ve enerji alımında hiçbir fark olmamasına rağmen YYD grubu erişkin erkek yavrularının visseral depo adipoz doku birikimine yatkın olduğu bildirilmiş olup tüm vücut yağ kütlesinin YYD farelerinde kontrol farelerine kıyasla 10 haftalıkken daha yüksek kaldığı belirlenmiştir. Çiftleşmeden dört hafta önce, gebelik ve laktasyon döneminde YYD veya normal yem ile beslenmenin uygulandığı bir çalışmada YYD farelerinin sütten kesmeden itibaren normal farelerle karşılaştırıldığında doğum sonrası yetmişinci güne kadar orta derecede ama önemli ölçüde daha yüksek tüm vücut yağ kütlesine sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışma aynı zamanda genç yetişkin yavrularda perinatal aşırı beslenmenin sonuçlarını da vurgulanmıştır. Yüksek yağlı diyet grubu fareleri doğum sonrası 70 gün boyunca süren daha yüksek tüm vücut yağ kütlesi oranı göstermiştir [116]. Dişi farelerin 14 haftalık üreme öncesi ve gebelik/laktasyon döneminde ya YYD ya da KD ile beslendiği ve laktasyon dönemi sonrasında da aynı diyete devam edildiği bir çalışmada dişilerde cinsiyetle eşleştirilmiş kontrollere kıyasla yetişkinlikte ağırlık ve vücut yağ yüzdesi önemli ölçüde artmıştır [131]. Yapılan bir çalışmada örneklenen yağ dokularının (retroperitoneal, gonadal ve mezenterik) YYD ile beslenen annelerin yavrularında, standart yemle beslenen annelerinkine kıyasla önemli ölçüde daha fazla bulunmuştur [118]. Maternal YYD ile beslenmenin yavrularda adipoz doku üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada vücut ağırlığının ile oranlanan yağ kütlesi YYD yavrularında daha yüksek bulunmuştur [83].

Maternal obeziteye maruz yetişkin dişi yavruların cinsiyet uyumlu kontrollere kıyasla vücut yağ yüzdesi önemli ölçüde artarken maternal obeziteye maruz kalan erkek yavruların farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Maternal obeziteye maruz kalan erkek yavrular cinsiyet uyumlu kontrollerine kıyasla önemli ölçüde daha düşük yağsız vücut kütlesi yüzdesine sahip bulunmuştur [131]. Sütten kesme sırasında, YYD yavrularında kontrol yavrularına kıyasla daha büyük inguinal beyaz yağ dokusu ve epididimal beyaz yağ doku kütlesi ve vücut ağırlığına göre daha yüksek yağ ağırlığı olduğu saptanmıştır. Daha büyük inguinal ve epididimal yağ kütlesi ile uyumlu olarak, beyaz adipozitlerin YYD yavrularında hipertrofiye uğradığı görülmüştür [119]. Çalışmada YYD yavrularının oksijen tüketimindeki azalma ve enerji alımında etkilenme olmaksızın daha fazla vücut ağırlığına sahip olmaya devam etmesi YYD yetişkin yavrularının yağ dokusunun, büyük olasılıkla

bozulmuş kahverengi adipoz doku işleviyle ilişkili olarak birincil olarak azaltılmış enerji harcamasından kaynaklandığını düşündürmektedir [119]. Yapılan bu araştırmada adipoz dokuda yapılan histolojik inceleme sonucunda en dejeneratif değişimler sekiz haftalık YYD-YYD grubu yavrularda belirlenmiştir (Resim 4.8 ve Çizelge 4.28). Gebelik döneminde KD uygulanıp laktasyon döneminde YYD'ye geçilen gruplarda da adipoz doku dejeneratif bulgular sergilemektedir. Bunun sebebi olarak doğum öncesi ve doğum sonrası maternal besin ögesi temininde uyuşmazlık olabilir. Histolojik bulgular açısından bazı dişi denekler erkek deneklere nazaran daha dejeneratif görünüm sergileseler de genel olarak uygulanan maternal YYD'nin erkek ve dişi yavruların adipoz dokularına yansımalarında anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır (Çizelge 4.28).

Kafetarya veya KD'nin uygulandığı bir çalışmada maternal obeziteye maruz kalan dört ve on iki haftalık erkek yavrular, dişi yavrulardan daha fazla perirenal yağ kütlesine sahipken, dişi yavrularda daha fazla gonadal yağlanmanın varlığı belirlenmiştir. Laktasyon sırasında maternal obeziteye maruz kalan 12 haftalık dişi yavrular, bu dönemde kontrol diyetine maruz kalan yavrulardan %26 daha fazla gonadal yağlanma göstermiştir [132].

Yapılan bu araştırmada tüm üç haftalık yavru ratlar arasında hem de üç haftalık erkek ve dişi ratlarda en yüksek adipoz doku miktarı KD-YYD grubunda en düşük adipoz doku miktarı ise YYD-KD grubunda saptanmıştır (Şekil 4.23). Benzer şekilde üç haftalık yavru ratların rölatif adipoz doku oranları incelendiğinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 4.27). Sekiz haftalık yavru ratlarda en yüksek yağ dokusu YYD-YYD grubunda en düşük yağ dokusu ise KD-KD grubunda saptanmış olup; YYD-YYD ile KD-KD grubu yavruları arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$) (Şekil 4.25). Rölatif adipoz doku oranları da bu sonuçlara benzerdir (Şekil 4.29). Sekiz haftalık erkek ratların adipoz doku miktarları incelendiğinde en fazla adipoz dokunun KD-YYD grubunda, en düşük adipoz dokunun ise KD-KD grubunda olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.26). Ancak rölatif adipoz doku oranı incelendiğinde ise gruplar arası değerin benzer olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.29). Sekiz haftalık dişi ratların adipoz doku miktarları incelendiğinde en yüksek miktarın YYD-YYD grubu yavru ratlarda, en düşük miktarın ise KD-YYD grubunda olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Şekil 4.26). Rölatif adipoz doku oranları incelendiğinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 4.30). Rölatif olarak adipoz doku oranı değerlendirdiğinde sekiz haftalık ratlarda anlamlı farklılığın görülmemiş olması yavru ratların sütten kesme sonrasında KD ile beslenmesine bağlanabilir.

Yapılan bir çalışmada da daha önce sadece laktasyon döneminde maternal obeziteye maruz kalan iki haftalık erkek yavruların artmış perirenal yağlanma gösterdiği bildirilirken mevcut bulgular bunun yetişkinlik döneminde kaybolduğunu vurgulamaktadır [132]. Bu erken dönem geçici viseral obezite fenotipi önceki bazı araştırmalarda da gösterilmiştir [70, 137]. Bu bulgular beslenme açısından dengeli bir standart diyete geçmenin erkeklerde yağ birikimini hafifletebileceğini düşündürmektedir [132]. Önceki araştırmalar ayrıca dişi yavruların diyete bağlı obeziteye daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir [48, 138].

Dokuz haftalık Sprague Dawley cinsi dişi ratlar rastgele iki gruba ayrılmış ve 6 hafta boyunca KD ya da YYD ile beslenmiş ve sonra erkek ratlar ile çiftleştirilmiştir. Doğum ve laktasyon sonrası her iki gruptaki erkek rat yavruları 22 haftalık olana kadar YYD ya da KD ile beslenerek dört alt gruba ayrıldığı bir çalışmada subkutan ve epididimal adipozit alanı ortalaması diyeti değişen erkek yavrularda daha fazla bulunmuştur. Perirenal yağ dokusunda hem anne hem de yavruların yüksek yağlı beslendikleri grupta en yüksek adipozit sayısı tespit edilmiştir [77]. Yapılan bu çalışmada adipoz doku örneklerinin histolojik incelemesi sonucunda tüm gruplar arasında adipoz dokuda izlenen en dejeneratif değişimlerin 8 haftalık deneklerde ve YYD-YYD grubunda olduğu belirlenmiştir. Ancak bununla birlikte KD-YYD grubunda adipozitlerde hacim artışı ve dejeneratif değişimler de izlenmiştir. Bu sonuç en güçlü etkinin hem gebelik hem de laktasyonda YYD maruziyetiyle oluştuğunu bildirmekle beraber yalnızca laktasyon döneminde YYD maruziyetinin de obezite gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Farelere gebelik ve laktasyon dönemlerinde KD ve YYD verilmiş sütten kesme sonrası erkek yavrular yedi haftalık olana kadar K ile beslenmiş ve yedi haftalık olduktan sonra 11 haftalık olana kadar K veya YYD ile beslendiği bir çalışmada maternal YYD ile yavrunun YYD ile beslenmesi beyaz adipoz dokuda artışa ve adipozit hipertrofisine neden olmuştur. Bununla ilgili altta yatan mekanizmanın yavrularda beyaz adipoz dokuda lipoprotein lipaz ekspresyonunda artış ve hormon duyarlı lipaz ekspresyonunda azalmanın olduğu belirtilmiştir [133]. Laktasyon döneminde maternal YYD alımının erkek yavrularda obezite riski üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada YYD'nin yavrularda beyaz yağ dokusunda lipit birikimini indüklediği ve bu lipit birikimininin laktasyon sırasında annelerde YYD alımı ile önemli ölçüde teşvik edildiği bulunmuştur. Maternal YYD ayrıca beyaz yağ dokusunda adipozit hipertrofisini indüklemiş ve bu hipertrofi laktasyon sırasında annelerde YYD tarafından da önemli ölçüde desteklenmiştir. Bu sonuçlar, laktasyonda annelerde YYD

uygulanmasının yavrularda diyete bağlı adipozite gelişimini desteklediğini göstermektedir. Sütten kesme döneminde beyaz yağ dokusu ağırlığı maternal YYD alımı ile önemli ölçüde artmıştır.

5.2.3. Maternal diyetin yavrularda insülin direnci ve diğer biyokimyasal bulgular üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

İnsülin, tokluk sinyallerini düzenleyerek yeme davranışının kontrolünde rol oynar. İnsülin, oreksijenik NPY ve AgRP'yi doğrudan inhibe eder ve anoreksik POMC ve Kokain ve amfetamin ile ilişkili hormon nöronlarını uyarır. İnsüline duyarlılığın azalması besin tüketiminin artmasına ve dürtüsel yeme ve obeziteye katkıda bulunur [145]. Maternal YYD etkilerini gözlemlemek için yapılan bir çalışmada YYD grubu yavrularda insülin direncini düşündüren daha yüksek adipozite varlığına rağmen hiperglisemi gözlenmemiş ve serum insülini, adiponektin veya serbest yağ asitlerinde değişiklik tespit edilmemiştir [83]. Yapılan bir çalışmada YYD-YYD grubundaki serum glukoz seviyesi, KD-KD grubundan önemli ölçüde daha yüksek bulunmuş olup bu durum yavrularda ve annelerde YYD tüketiminin yavrulardaki serum glukoz seviyesi üzerinde bir etkisi olduğunu göstermektedir [133]. Ancak insülin ve HOMA-IR düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Annenin YYD ile beslenmesinin yavruların glisemik kontrolü üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla yapılan sistematik bir derleme maternal YYD'ye maruz kalan erkek yavrularda tip 2 diyabet ve obezite riskini tanımlamaktadır. Plazma insülin seviyeleri ile uyumlu olarak maternal YYD gruplarının yavruları yüksek kan şekeri seviyeleri göstermiştir [8]. Yavrularda zayıf glisemik kontrol, maternal obezite, doğum ağırlığı veya sütten kesme sonrası makro besin ögesi alımından bağımsız görünmektedir. Bununla birlikte, çalışmalar arasındaki tutarsızlıklar, aşırı beslenmeye ilişkin hayvan modellerinde bu hastalıkların gelişimsel kökenine yönelik mekanizmaları belirleme kapasitesini sınırlandırmaktadır [50].

Laktasyon sırasında maternal farelerin normal bir diyet veya YYD ile beslendiği bir çalışmada yavrular 12 haftalık olana kadar normal bir diyete almıştır ve yarısı 12 hafta boyunca YYD ile yeniden beslenmiştir. Laktasyon döneminde YYD'ye maruz kalan erkekler yetişkinlerde insülin direnci ve glukoz intoleransının mevcut olduğu saptanmış, YYD'ye yeniden başlandıktan sonra erkeklerde ağırlık artışı artmış, insülin direnci ve hiperglisemi kötüleşmiştir [139].

Sadece YYD ile beslenen annelerin dişi yavrularında glukoz konsantrasyonları ve insülin düzeyi önemli ölçüde artmıştır [18]. Bu bulgular, intrauterin ve doğum sonrası dönemlerde YYD maruziyeti ile artan doğum ağırlığı, ağırlık artışı, yağ kütlesi ve yavrularda tip 2 diyabet fenotiplerinin prevalansı arasındaki önemli ilişki hakkındaki önceki raporlarla tutarlıdır [130]. Krause ve ark. [135] yaptığı bir çalışmada ise altı haftalık iken vücut ağırlığında farklılık tespit edilmesine rağmen yavrular 26 haftalık olduğunda adipozite, açlık kan glukozu ve insülin seviyelerinde anlamlı bir farklılık gözlemlenmediği gösterilmiştir [135].

Birtakım çalışmalarda maternal YYD'nin yavrularda glukoz metabolizmasını programlayabildiği gösterilmiştir [51, 140]. Bununla birlikte, yalnızca gebelik ve laktasyon döneminde tüketilen maternal YYD'yi inceleyen çalışmalar çoğunlukla yavrularda glukoz veya insülin seviyelerinde önemli bir değişiklik bildirmemiştir [141, 142]. Öte yandan bir çalışma, gebelik ve laktasyon döneminde anneleri YYD ile beslenen yetişkin ratlarda kan glukozu düzeylerinin arttığını gösterirken [8], başka bir çalışma yalnızca genç erkek yavrularda kan glukozu düzeylerinin düştüğünü bildirmiştir. Gebelik ve laktasyon döneminde maternal YYD''ye maruz kalan ratlarda insülin seviyeleri doğumda ve adölesan dönemde azalmıştır [141].

Çapraz besleme tasarımına sahip bir çalışmada 24 haftalıkken YYD annelerinden doğan ve YYD annelerin emzirdiği erkek fareler KD grubu annelerinden doğan ve KD grubu annelerinin emzirdiği farelere, YYD annelerinden doğan ve KD grubu annelerin emzirdiği farelere kıyasla önemli ölçüde daha kötü glukoz toleransı ve insülin duyarlılığı sergilemiştir. Dişi yavrular erkek yavrularla karşılaştırıldığında maternal YYD'nin insülin toleransı ve insülin duyarlılığı üzerinde benzer ancak daha hafif etkilerinin mevcut olduğu belirlenmiştir. YYD annelerinden doğan ve YYD annelerin emzirdiği erkek fareler hem 12 hem de 24 haftalıkken KD annelerinden doğan ve KD annelerinin emzirdiği farelere kıyasla önemli ölçüde artmış HOMA-IR değerleri sergilemiştir ve diğer üç grup arasında HOMA-IR'de 12 haftalıkken önemli değişiklikler saptanmazken 24 haftalıkken önemli farklılıklar tespit edilmiştir [74]. Yapılan başka bir çalışmada ise yalnızca gebelik dönemi boyunca YYD'ye maruz kalan annelerin 12 haftalık erkek yavrularında ise açlık insülin seviyeleri ve glukoz toleransında anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir [30]. Yapılan bu çalışmada ise üç haftalık yavru ratların glukoz değeri en yüksek YYD-YYD grubunda ve en düşük KD-KD grubunda bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.21). Sekiz haftalık ratlar arasında glukoz seviyesi en

yüksek KD-YYD grubunda ve en düşük YYD-KD grubunda saptanmıştır ancak bu farklılık anlamlı değildir ($p>0,05$) (Çizelge 4.21). Üç haftalık yavru ratların plazma insülin düzeyi en yüksek grubun YYD-KD ve en düşük grubun KD-KD grubu ratlar olduğu saptanmıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.21). Sekiz haftalık ratlarda ise en yüksek insülin düzeyi YYD-KD grubunda belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.21). YYD ile beslenen annelerin yavrularına 10-12 haftalıkken uygulanan oral glukoz tolerans testi sırasında açlık kan glukozu seviyelerinde, glukoz yanıtında ve tüm vücut insülin duyarlılığında farklılık gözlenmemiştir [100]. Bununla birlikte YYD farelerinin açlık hiperglisemisi veya hiperinsülinemi göstermemesine rağmen bireysel organlarda insülin duyarlılığının değiştiğini belirtmek önemlidir. İnsülin duyarlılığını ölçmek için altın standart bir yöntem olan hiperinsülinemik-öglisemik klamptan elde edilen veriler 10 haftalık YYD farelerinin hepatik insülin etkisinde ve insülin ile uyarılan glukoz alımında önemli azalmalara bağlı olarak iskelet kası ve kahverengi yağ dokusunda sistemik insülin direnci geliştirdiğini göstermiştir [116]. Hayvan modellerinde annenin aşırı beslenmesi hücre sayısı, hacmi ve insülin salgılama kapasitesindeki bir azalmadan kaynaklanan bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkilendirilmiştir [143, 144]. Doğum sonrası 21. günde glukoz metabolizmasının ve glukoneojenik gen ekspresyon seviyelerinin dramatik şekilde normalleşmesi YYD farelerinde laktasyon yoluyla YYD'ye maruz kalmanın kesilmesinden kaynaklanmıştır [116]. Yapılan başka bir çalışmada ise YYD yavrularında daha yüksek kan glukozu ve trigliserit seviyeleri tespit edilmiştir. Birlikte ele alındığında, laktasyon sırasında annenin YYD ile beslenmesi vücut ağırlığı artışını hızlandırmış ve sütten kesme sırasında yavruların kan profillerini değiştirmiştir [119].

Maternal ve sütten kesme sonrası diyet değişikliğinin obezite, insülin direnci ve yetişkinlikte yavrularda hipotalamik iştah tepkilerini nasıl etkilediğini araştıran bir çalışmada gebe dişi ratlar laktasyonun sonuna kadar ya YYD ya da KD rastgele olarak ayrılmıştır. Sütten kesildikten sonra 4 hafta boyunca yavru ratların yarısı K ile yarısı YYD ile beslenmiştir. Maternal YYD ve sütten kesme sonrası dönemde YYD alan grubun KD-KD grubuna kıyasla hipotalamik oreksijenik genlerde önemli artışlar yoluyla obezite ve insülin direncine yol açtığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, sütten kesmeden sonra diyet değişiklikleri bu sonuçları kısmen değiştirmiştir. Bu sonuçlar, maternal ve sütten kesme sonrası diyet koşullarının, leptinin enerji homeostazını düzenlemesi için gerekli olan hipotalamik nöronal sinyali potansiyel olarak bozabileceğini ve gelecekteki metabolik bozukluklara karşı yavrunun riskini artırabileceğini göstermektedir [145].

Leptin esas olarak vücut yağ içeriği ile orantılı olarak adipozitlerden salgılanır ve hem beyinde hem de periferik dokularda etkilidir [55]. Leptin ayrıca uzun vadeli tokluk ve enerji dengesinden sorumlu anahtar sinyal molekülüdür. Leptin hipotalamusa etki ederek besin alımını ve enerji harcamasını düzenler [145]. Adipozite artışı olan bireylerde adipoz dokularından dolaşıma salınan leptin düzeyi artar [123]. Leptinin hipotalamik nöronlardaki leptin reseptörlerine bağlanması, oreksijenik nöropeptitlerin AgRP ve NPY'nin aşağı regülasyonunu ve ayrıca anoreksijenik POMC yukarı regülasyonunu sağlar [118]. Sonuç olarak hiperfaji sınırlanır. Maternal obezitenin rat modellerinde yapılan araştırmalar, maternal ve doğum sonrası YYD maruz kalan yavrularda, hipotalamusta oreksijenik peptit eksprese eden nöronların yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir [45]. Ayrıca oreksijenik nöropeptitlerin hipotalamik mRNA ekspresyonu, kontrol yavrularına kıyasla açlığa aşırı tepki verir [146, 147]. Bu sonuçlar, hipotalamik homeostatik devrenin düzensizliğinin, maternal YYD tüketiminin hiperfaji ve adipoziteye yol açan anahtar bir faktör olduğunu göstermektedir [118]. Ek olarak adipozit hipertrofisinin serum leptin düzeyinde artışa neden olduğu bildirilmiştir [148]. Bu bulgu serum leptin düzeylerinin maternal YYD'den önemli ölçüde etkilendiğini göstermektedir. Plazma leptin seviyeleri, vücut yağ birikimini yansıtan vücut kütlesi ve diyet alımı ile yakından ilişkilidir [134].

Yapılan bir çalışmada laktasyon döneminde YYD'ye maruz kalan annelerin hem 12 hem de 24 haftalık erkek ve dişi yavru ratlarının trigliserit ve leptin seviyeleri kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak 12 ve 24 haftalıkken trigliserit ve 24 haftalıkken leptin açısından önemli cinsiyet farklılıkları tespit edilmiştir. Laktasyon sırasında maternal YYD gebelik sırasındaki beslenme durumundan bağımsız olarak yavrularında leptin dalgalanmasını artırmış ve uzatmıştır. Bu veriler hem gebelik hem de laktasyon dönemindeki YYD ve obezitenin, yetişkinlikteki yavrularının metabolik fenotipinde bazı önemli roller oynayabileceğini öne sürmektedir [51]. Ayrıca yapılan bir çalışmada alınan leptinin rat yenidoğanda leptin dalgalanması üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı gösterildiğinden yavruların adipoz dokusunun anne sütünden ziyade uzun süreli serum leptin artışının başlıca kaynağı olabileceğini düşündürmektedir [63]. Birkaç çalışmada da laktasyon sırasında maternal YYD'nin glukoz, trigliserit, serbest yağ asidi ve kolesterol dahil olmak üzere anne sütü bileşimini etkileyebileceği, sütteki yağ asidi ve glukozun, hipotalamik gen ekspresyonlarını ve gelişimini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebileceğini göstermiştir [63, 149, 150], bu nedenle laktasyon döneminde anne

diyetinin anne endokrin işlevi ve süt bileşimi üzerindeki etkisi hakkında ayrıntılı olarak daha fazla analiz yapılması gerekmektedir

Maternal YYD'nin laktasyon sırasında, ancak gebelik sırasında değil, yavru metabolizmasındaki cinsiyet farklılıkları üzerinde büyük bir etkisi olduğu yenidoğan döneminde leptin dalgalanmasının zirvesinin erkek ve kadın arasında farklı olduğunu gözlemlenmiştir. Adipozitokin genlerinde cinsiyete göre epigenetik değişikliklerde anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir. Doğum sonrası leptin dalgalanması, uzun vadeli leptin duyarlılığını etkileyebilir ve yetişkinlik döneminde enerji homeostazını kontrol edebilir, bu nedenle laktasyon sırasında maternal YYD altında leptin dalgalanmasının cinsiyet farklılıkları yavru metabolizmasını farklı şekilde etkileyebilir. Gebelik sırasında, laktasyon döneminde anne diyeti ve yavru metabolizmasında cinsiyet dahil olmak üzere çeşitli faktörler arasındaki etki ve etkileşimi göstermek için daha fazla analiz gerekecektir. Ek olarak, nöral yolların gelişimi kemirgende doğum sonrası, ancak insanda intrauterin ortamda ve kemirgende laktasyon dönemi meydana geldiğinden, muhtemelen insanda en iyi üçüncü trimestere eşit olduğundan, üçüncü trimesterdeki beslenme durumu insanda daha önemli olabilir [51].

Maternal yüksek yağlı bir diyet, yüksek yağlı beslenen dişilerde obeziteyi şiddetlendirmiş ve bu durum daha fazla adipoziteye sahip olmalarına ve yetişkinlerde daha yüksek serum leptin seviyelerine sahip olmalarına neden olmuştur, buna karaciğerlerinde ve kalplerinde birçok gen ekspresyonu ile DNA metilasyon değişikliği eşlik etmiştir. Diyetin doğrudan etkisinin diyetin maternal etkisinden daha kapsamlı olduğu belirlenmiştir. Maternal beslenme dişi obezite özelliklerini etkilerken, erkek çocukları etkilememiştir. YYD ile beslenen dişi yavrular yetişkinlikte daha fazla vücut ağırlığına, daha yüksek serum leptin seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur [151]. YYD grubu annelerinin düşük yağ ile beslenen dişi yavruları serumlarında en yüksek serbest yağ asidi seviyelerine sahipken maternal YYD trigliserit ve glukoz seviyelerini düşürmüştür. Maternal yüksek yağlı diyetin fenotipik ve epigenetik etkilerini araştırırken yavru cinsiyetini hesaba katmak bu nedenle önemlidir. Yapılan bir metanalizde YYD maruziyetinin sadece dişilerde hiperglisemi ile ilişkili olduğu gösterilmektedir [130].

Erkek yavrularda glukoz homeostazı ile ilgili 82 çalışmadan elde edilen veriler, erkek yavrularda maternal YYD maruziyetinin glukoz seviyeleri üzerine bir etkisi olmadığını

göstermiştir. Buna karşılık dişi yavruları içeren 42 çalışmada maternal YYD maruziyeti hiperglisemi ile ilişkili bulunmuştur [130]. Yapılan bir çalışmada YYD yavruları bozulmuş metabolik fonksiyona sahip olduğunu gösteren yüksek kan glukozu ve dolaşımdaki plazma leptini sergilemiştir [117]. Yapılan bu araştırmada üç ve sekiz haftalık dişi ve erkek yavru ratların plazma leptin düzeyleri gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 4.22). Önceki çalışmalar, anne diyetinin cinsiyete özgü etkisini bildirmiştir [152-154] ancak bu çalışmada plazma leptin ve kan glukoz konsantrasyonu üzerine diyet ve cinsiyet arasında anlamlı bir etkileşim gözlemlenmemiştir, bu da anneye ait YYD'nin bu erken zaman noktasında yavruların metabolik profili üzerinde cinsiyete özgü bir etkiye sahip olmadığını düşündürmüştür.

Maternal YYD'nin yavrularda hiperkolesterolemi riskini arttırdığı bilinmektedir. Maternal YYD ile programlanan kolesterol seviyelerindeki artışlardan sorumlu mekanizma bilinmemektedir. Maternal YYD ayrıca yenidoğan ratlarda viseral yağlanma ve serum kolesterol düzeylerini artırır. Ayrıca metabolik homeostazı düzenleyen aktif bir endokrin organ olarak da görev yaparlar [22]. Laktasyon döneminde maternal YYD ya da KD diyeti uygulanan sütten kesme sonrası ise yavrularda YYD ya da KD uygulandığı bir çalışmada yavrularda sütten kesme sonrası YYD alımı ile serum trigliserit ve total kolesterol düzeyleri artmıştır. Kontrol-YYD ve YYD-YYD gruplarında serum fosfolipit düzeylerindeki artışların serumdaki trgliserit ve total kolesterol seviyelerindeki artışlara eşlik eden serum lipoproteinindeki artıştan kaynaklandığını düşündürmektedir. Bununla birlikte bu seviyeler annenin laktasyon dönemindeki diyetine bağlı olarak önemli ölçüde farklılık göstermemiştir. Bu nedenle laktasyon döneminde YYD uygulanmasının yavrularda serum lipit parametreleri üzerinde çok az etkisi olduğu bulunmuştur [133]. YYD-YYD yavrularında total kolesterol ve plazma seviyeleri her iki cinsiyette de KD-KD yavrularından daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte trigliserit, serbest yağ asidi ve yüksek dansiteli lipoprotein seviyelerinde anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Üç haftalıkken, plazma kolesterol seviyelerinde hiçbir fark olmamasına rağmen sütten kesme sonrası YYD uygulaması ile yavrularda plazma trigliserit seviyeleri önemli ölçüde artırmıştır [8]. Gebelik ve laktasyon döneminde KD ya da YYD uygulanan bir çalışmada maternal YYD yenidoğan ratların visseral yağlanmasını ve serum kolesterolünü arttırmıştır [127]. YYD ile beslenen annelerin erkek yavrularında lipit profillerinin bir meta-analizi, trigliserit ve kolesterol seviyelerinde önemli bir artış ortaya çıkarmıştır [130]. Bununla tutarlı olarak, gebelik ve laktasyon döneminde annenin aşırı beslenmesinin hepatik lipit metabolizmasını etkilediği gözlemlenmiştir. Anormal şekilde

artan de novo yağ asidi sentaz oranı, trigliserit seviyelerinde değil ancak plazma kolesterolünde önemli bir artışa katkıda bulunmuştur [116]. Kontrollere kıyasla YYD yavru farelerinde daha büyük bir adipoz dokusu kütlesi, daha fazla insülin direnci ve daha yüksek kolesterol ve trigliserit seviyeleri gösteren daha önceki Benatti ve ark çalışması [155] ile uyumludur. Bizim çalışmamızda ise üç haftalık yavru ratların plazma trigliserit değerleri incelendiğinde en yüksek değerin KD-KD grubunda ve en düşük değerin ise YYD-YYD grubunda olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.21). Sekiz haftalık ratlar incelendiğinde ise gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$) (Çizelge 4.21). Üç ve sekiz haftalık dişi ve erkek yavru ratların kolesterol değerleri gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 4.22). Yapılan bir çalışmada maternal obeziteye maruz kalan yetişkin erkeklerin cinsiyet uyumlu kontrollere göre açlık kolesterolü önemli ölçüde daha düşük olduğu ve cinsiyet uyumlu kontrollere kıyasla düşük trigliseritlere sahip olmasına rağmen bu bulgu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Dişi yavrularda ise gruplar arasında lipitler açısından önemli bir farklılık belirlenmiştir [131]. Ratlara verilen diyetin besinsel bileşimi, özellikle doymuş yağ asitleri miktarı bu sonuçlara katkıda bulunmuş olabilir. Yüksek yağlı diyet tüketen annelerin süt yağ asidi profili anne diyetinin profiline benzemektedir. Bu nedenle, sütteki yağ asitlerinin bileşimi, yavruların kolesterol seviyelerinin yükselmesini etkilemiş olabilir. Ancak maternal YYD uygulamasından ziyade sütten kesme sonrası dönemde YYD uygulamasının kan lipitleri açısından daha önemli olması yapılan bu çalışmada özellikle sekiz haftalık yavru ratların kan lipitlerinin benzer olmasını sağlamış olabilir.

Yapılan bir meta-analizde, YYD'ye maruz kalan kadınların hem erkek hem de dişi yavrularında trigliserit ve kolesterol düzeylerinde anlamlı bir artış olmuştur. Bu etki YYD maruziyetinin gebelikten laktasyon dönemine kadar uzandığı çalışmalarda daha belirgin bulunmuştur. Dişi yavru lipit profilleri, karbonhidrat oranına göre etki kanıtı göstermesine rağmen çalışma sonuçlarının heterojenliği diyetlerin makro besin ögesi içeriği veya deneysel tasarımda veya randomizasyon kullanımı ile açıklanmamıştır. Maternal ağırlık artışı göz önüne alındığında, erkek yavru trigliserit sonuçlarındaki heterojenliğin çoğunu azaltmıştır [130]. Maternal YYD maruziyeti hem erkek hem de dişi yavrularda sütten kesilme ve yetişkinlikte artan vücut ağırlığının yanı sıra artan adipozite ve kan lipit seviyeleri ile sonuçlanmıştır [18]. Saengnipanthkul ve ark. [116] tarafından yapılan, çiftleşmeden dört hafta önce, gebelik ve laktasyon döneminde YYD veya normal yem ile beslenmenin uygulandığı çalışmanın verilerine göre YYD'ye maternal maruziyetin, erkek yavru farelerde

sütten kesmede adipozite, açlık glukoz ve insülin seviyelerinde erken bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Normal vücut ağırlığına rağmen, YYD grubu yavrular hepatik insülin etkisinde, iskelet kası ve kahverengi yağda insülin ile uyarılan glukoz alımında kusurlarla birlikte insülin direnci geliştirmiş ve bu metabolik etkiler hepatik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir [116].

Uyumsuz sonuçlar araştırmamız ile karşılaştırıldığında bu araştırmada daha kısa YYD maruziyet süresi ile sütten kesme sonrasında yavru ratların KD ile beslenmeleri sonuçların farklılaşmasına neden olmuş olabilir. Yapılan bir çalışmada sütten kesildikten sonra yavruların KD ile beslenmesi enerji alımı, vücut yağ miktarı, plazma insülin ve leptin seviyeleri, insülin direnci ve iştah arttırıcı genlerde azalma ile iştah baskılayıcı genlerin ve leptin sinyalinin artması ile sonuçlanmıştır. Aksine sütten kesme sonrası YYD uygulanması KD ile görülene zıt bir model oluşturmuştur. Erken yaşam sırasında aşırı beslenmiş bir ortama maruz kalma, oreksijenik peptitin ve belki de nöronların gelişimini ve ekspresyonunu güçlendirir, muhtemelen hiperfaji ve obeziteyi teşvik eder. Bu, yaşamın erken evrelerinde yüksek enerjili besinlere maruz kalmanın daha büyük bir etkiye sahip olduğu anlamına gelir. Maternal yüksek yağlı diyete maruz kalma, bu programlama riskini artırır ve bu risk, sütten kesme sonrası yüksek yağlı diyet tüketimi ile daha da şiddetlenir [145]. Bu durum sütten kesme sonrası diyetin de maternal diyetle gebelik ve laktasyon dönemlerinde oluşan hipotalamik programlamayı bir miktar değiştirebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte sütten kesme sonrası kontrol diyetinin tüketilmesi iyileştirici etkiler gösterse de maternal beslenmenin yol açtığı hipotalamik programlamadaki değişikliklerin çoğunu iyileştirmek için yeterli olmayabilir. Ayrıca maternal YYD sütten kesme sonrası yüksek yağlı diyetten kontrol diyetine geçen yavruların enerji dengesini sürekli olarak etkileyebilir [145]. Yüksek yağlı diyetle beslenen annelerden doğan yavruların, sütten kesmede önemli ölçüde artan vücut ağırlığı ve glukoz intoleransı, adipozite ve plazma trigliserit seviyesi gösterdiği gösterilmiştir [118].

Maternal obeziteye maruz kalan ve anne karnında ve laktasyon döneminde yüksek yağlı bir diyete maruz kalan, sütten kesmenin hemen ardından enerjinin %10'unun yağdan karşılandığı KD'ne geçen ve yaşam boyu devam eden yetişkin yavrular, zayıflığa maruz kalan ve kontrol diyetine devam eden yavrulara kıyasla metabolik parametreleri (her iki cinsiyetten yavrularda glukoz toleransı ve insülin duyarlılığı ile erkek yavrularda gelişmiş açlık kolesterolü) iyileştirmiştir [131]. Prenatal yüksek yağlı ve postnatal düşük yağlı ortam

arasındaki uyumsuzluk metabolik bir avantaj sağlayabilir. Yavruların düşük yağlı diyete sıkı sıkıya bağlı kalmasıyla zararlı metabolik programlamanın iyileştirilmesi mümkün olabilir [131].

Anne sütünün bileşimi çocuklukta obezitenin gelişiminde çok önemli bir faktör olabilir, çünkü ağırlık tüm çalışmalarda yavrular sütten kesildikten sonra (yaklaşık olarak doğum sonrası 21. gün) ölçülmüştür; YYD'ye maruz kalan yavruların vücut ağırlığı kontrol grubuna kıyasla artmıştır. Bu gözlem tokluk mekanizmalarıyla ilgili olabilir ve yetişkin yaşamda bir model oluşturabilir. Bu sonuçlar farklı yağ asitlerinin yavrular üzerinde farklı etkilere sahip olabileceğini vurgulamaktadır [52]. Bu tür etkileri aydınlatmayı amaçlayan araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Gebelik veya laktasyon döneminde veya her iki dönemde maternal YYD'ye maruz kalan yavrular, yaşamları boyunca serumda artmış leptin seviyelerine doğru eğilimler göstermektedir [52]. Bu durum bu tür yavruların vücut bileşimindeki yağ oranının arttığını gösterebilir [55]. Ayrıca maternal YYD'ye maruz kalan yavrularda özellikle yavruların erken yaşlarında değişmemiş leptin seviyelerine ilişkin sınırlı raporlar mevcuttur [19, 21, 141]. Yetişkinlikte yağ ve şeker oranı yüksek bir prenatal diyete maruziyet leptin seviyeleri önemli ölçüde değiştirir. Çalışmalar leptin düzeylerinin yetişkinlikte (doğum sonrası 150-210. gün) arttığını göstermektedir [8, 142]. Ayrıca benzer yaştaki YYD'ye maruz kalan hayvanlarda vücut ağırlığında artış gözlenmemiştir; bu durum yüksek leptin düzeylerinin yaşamın bu döneminde iştahı azalttığını düşündürebilir [142]. Öte yandan leptin düzeylerinin uzun süreli yükselmesi leptin kaynaklı leptin direncine neden olabilir ve bu da besin alımında artışa, adipoz dokusu birikimine ve obeziteye yol açabilir [55].

YYD ile beslenen annelerin hem erkek hem de dişi yavruları, altı haftalıkken yağ yastığı ağırlığını ve açlık hiperinsülinemisini artırmıştır. Dahası, erkek yavrular da bu yaşta açlık hiperglisemisi göstermiştir [156]. Bu metabolik savunmasızlık, erkek yavrularda yaşla birlikte kötüleşirken dişi yavrularda bu durum gerçekleşmemiştir. Bu nedenle erkeklerin erken gelişim sırasında akut değişikliklere karşı daha savunmasız olma olasılığını artırmıştır. Bununla birlikte 14 hafta boyunca bir YYD ile beslendiğinde hem erkek hem de dişi yavrularda artan adipozite, açlık hiperglisemisi ve glukoz intoleransı meydana gelmiştir [156]. Bu cinsiyet farklılıklarını yönlendirmeye dahil olan mekanizmalar henüz belirlenmemiştir ve bu alanda kritik bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir. İlginç bir

olasılık, seks hormonlarının rolü olup östrojenin anti-diyabetik etkilere sahip olduğu ve hedeflenen östrojen iletiminin diyetle indüklenen obez erkek farelerde metabolik sendromun özelliklerini tersine çevirebildiği gösterilmiştir [157]. Ayrıca erkekler kadınlardan daha hızlı yaşlanır ve intrauterin ortamda daha yüksek bir büyüme oranına sahiptir, bu da onları intrauterin ortamın yetersizliğine karşı daha savunmasız hale getirebilir; intrauterin ortamda daha hızlı büyüyen bir fetüsün, maruz kalma süresi boyunca daha az hücre döngüsüne maruz kalan birinden daha etkili bir şekilde müdahaleye maruz kaldığı düşünülebilir [158].

5.2.4. Maternal diyetin yavrularda gen ekspresyonu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

Son çalışmalar DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu gibi epigenetik mekanizmaların yavru sağlığı üzerine önemli rol oynadığını göstermektedir [12, 159, 160]. Örneğin, DNA metilasyonu lipit metabolizması ile ilgili genlerin mRNA seviyesini etkiler ve yüksek diyetsel yağ alımının DNA metilasyonunu değiştirir [134]. Ayrıca, gebelik ve laktasyon sırasında annenin beslenme durumu, yavrularda lipit metabolizması ile ilgili genlerin metilasyonunu etkileyebilir [101].

Yapılan bir çalışmada yağ asidi biyosentezini destekleyen FAS'ın mRNA seviyesi yavrularda sütten kesme sonrası YYD alımı ile önemli ölçüde artmıştır. Aynı zamanda FAS için bir transkripsiyon faktörü olan SREBP-1c'nin maternal YYD ve maternal KD uygulamasını takiben sütten kesme sonrasında YYD ile beslenen gruplardaki mRNA seviyeleri maternal KD uygulanan ve sütten kesme sonrasında KD ile beslenmeye devam eden gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur [133]. Yapılan bu araştırmada ise hem üç haftalık hem de sekiz haftalık ratların FAS rölatif gen ekspresyonu düzeyleri gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 4.26). Benzer şekilde üç haftalık hem erkek hem dişi ratların FAS rölatif gen ekspresyonu düzeyi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Çizelge 4.26). Yapılan bu araştırmadaki farklılığın en önemli sebebinin sütten kesme sonrasında YYD yerine KD ile beslenmiş olması olasıdır. Ayrıca gebelik öncesi dönemde annelere YYD uygulanmamış olması da sonuçları etkilemiş olabilir.

Yapılan bir çalışmada SREBP-1c mRNA ekspresyonunun doğumdan önce maternal obeziteye maruz kalan yavrularda, bu dönemde kontrol diyetine maruz kalan yavrulara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur [132]. Hücre proliferasyonunu destekleyen, lipit

ve karbonhidrat metabolizması ile ilgili birçok gen için bir transkripsiyon faktörü olan, adipozitlerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu kontrol eden PPAR-γ'nın mRNA seviyesi, maternal YYD ve sütten kesme sonrasında YYD alan grupta diğer gruplara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur [133]. Bu durum artan PPAR-γ ekspresyonunun yavrularda adipozit hipertrofisi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, laktasyon sırasında maternal YYD'nin adipozitlere lipit alımını, adipozitlerde lipit ve karbonhidrat metabolizmasını desteklediğini ve kana lipit salgılanmasını engellediğini göstermektedir. Ayrıca laktasyonda yavruların yüksek yağ asidi içeren ve yüksek enerjili süt ile beslenmeleri sonucu bu yavrularda yüksek non-esterifiye yağ asitleri ve insülin seviyelerine yol açması PPAR-γ'daki artışın nedeni olabilir [133]. Çünkü non-esterifiye yağ asitleri PPAR-γ ekspresyon seviyesini artıran PPAR-γ agonistidir [161]. İnsülin de insülin adipozit farklılaşması ve gelişimi için gerekli olup bir PPAR-γ aktivatörüdür [162].

Yapılan bir çalışmada maternal YYD maruziyeti artmış SREBP1-c ve FAS ile azalmış PPAR-γ mRNA seviyeleri sergilemiştir [81]. Buna karşılık maternal YYD dişi yavrularda çok az metabolik varyasyona yol açmıştır. Bu nedenle, maternal obezite ve laktasyon sırasında hızlanmış büyüme, yavruları cinsiyete özgü bir şekilde visseral adipoz dokunun transkripsiyonel değişiklikleri yoluyla daha yüksek adipozite için programlar [81]. Bizim araştırmamızda ise erkek ve dişi ratlardaki SREBP-1c ve PPAR-γ gen ekspresyon seviyeleri benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Hem üç haftalık hem de sekiz haftalık ratların SREBP-1c ve PPAR-γ rölatif gen ekspresyonu düzeylerinin gruplar arasında benzer olduğu saptanmıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.26 ve Çizelge 4.27). Yukarıda FAS ekspresyonu için belirtildiği gibi sütten kesme sonrasında KD ile beslenmenin maternal YYD etkilerini bir miktar kompanse etmiş olabileceği düşünülmektedir. Bu sonuçlar maternal dönemdeki YYD ile beslenmekten ziyade sütten kesme dönemi sonrasında YYD ile beslenmenin lipit metabolizmasındaki gen ekspresyonunu daha fazla etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Verilerin yorumlanmasında ele alınması gereken diğer bir husus ise cinsiyete özgü etkilerdir. Yapılan bir meta-analizde yavru cinsiyetinin metabolik sonuçlar üzerinde etkili olduğu gözlenmiştir [130]. Metabolik sonuçlarda seksüel dimorfizm literatürde yaygın bir bulgudur. Kadın fizyolojisinin gebelik ve laktasyona dayanacak şekilde optimize edilmesi gerekirken, erkeklerin sadece germ hücreleri ve eş üretebilmeleri gerekir. Bu nedenle, türlerin genel

hayatta kalma şansını en üst düzeye çıkarmak için dişi yavruların fonksiyonel olarak optimal olmayan çevresel koşullara uyum sağlamaları daha önemli olabilir [158]. Bununla birlikte, en büyük etki büyüklüklerinin genellikle erkek yavrularda gözlendiği göz önüne alındığında yapılan metaanalizdeki bulgular bu hipotezi büyük ölçüde desteklememektedir.

Elde edilen verilerin yorumlanmasında bulgularla birlikte anne sütünün incelenmesi olası mekanizmaların açıklanmasına katkıda bulunabilir. Gebelik öncesi ve sırasında ve laktasyon dönemindeki YYD tüketimi anne sütündeki trigliseritlerini azaltır, süt yağı içeriğini artırır, su içeriğini azaltır, karbonhidrat, eikosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit konsantrasyonlarını düşürür, leptin ve araşidonik asit düzeylerini artırır [25]. Fetal ve laktasyon dönemindeki beslenme arasındaki uyumsuzluğu önlemek için özen gösterilmelidir. Uyumsuzluğun daha sonraki yaşamda olumsuz etkilere neden olduğu gösterilmiştir [163]. Süt bileşimindeki değişiklikler, yavrularda birden fazla organın gelişim yörüngesini programlayarak yetişkin yaşamında değişen sonuçlara yol açabilir [25]. Laktasyon, tüm yaşam boyunca yavrular için çok çeşitli önemli sağlık yararları sağlar. Değişen süt kalitesi ve miktarının etkisinin daha derin bir şekilde anlaşılması, erken anne yaşam tarzı müdahalelerinin geliştirilmesine olanak tanıyacak, yeni doğan çocuklara uzun vadeli sağlıklarını optimize etmek ve önemli kronik hastalıklara yatkınlıklarını azaltmak için kişiselleştirilmiş beslenme müdahaleleri sağlayacaktır.

Çalışmalar değerlendirilirken ele alınması gereken hususlardan biri de kullanılan YYD yeminin içeriğindeki yağ asidi bileşimidir. Diyetteki yağın miktarı ve türü çeşitli hastalıkların gelişimini etkilemektedir [164]. Genellikle YYD'lerde doymuş yağ asidi kullanılmakla birlikte yüksek n-6 ve n-3 içeren YYD diyetler de mevcuttur. Maternal diyetteki yağların, yavruların organ sistemlerinde epigenetik programlamayı, gen ekspresyonunu ve moleküler sinyal yollarını nasıl etkilediğini inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hayvan çalışmaları ile ilgili önemli noktalardan biri ise insanlara uygulanabilirliğidir. Her ne kadar maternal diyetin yavru metabolizması üzerinde önemli etkileri gösterilmiş olsa da, bunların insanlara ne ölçüde uyarlanabileceği belirsizdir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hem gebelik hem de laktasyon döneminde maternal beslenme fetal sağlığı yakından etkilemektedir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Kontrol grubu anne ratların gebelik süresince toplam ağırlık kazanımı YYD grubu anne ratlardan daha düşük olup gruplar arası farkın istatistiksel açıdan önemli olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).
- Gebelikte KD grubu annelerin günlük ortalama yem tüketiminin YYD grubu annelerden istatiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).
- Laktasyonun ilk haftasında KD-KD grubu annelerinin ortalama vücut ağırlığı diğer gruplara kıyasla daha yüksekken, laktasyonun ikinci ve üçüncü haftasında ise YYD-YYD grubu annelerin ortalama vücut ağırlığı diğer annelerden daha fazladır ($p>0,05$).
- Laktasyonda KD-KD grubu anne ratlar diğer grup annelerinden daha fazla ağırlık kaybetmiştir ($p<0,05$).
- Anne ratların laktasyonda günlük ortalama yem tüketimi en fazla YYD-YYD grubunda belirlenmiş olup gruplar arasında istatiksel olarak önemli bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).
- Kontrol diyeti ve YYD grubu gebelerin enerji alımları arasında anlamlı fark belirlenmezken; YYD grubu annelerinin yağ alımının kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($p<0,05$); KD grubu annelerinin ise karbonhidrat alımının YYD grubu annelerine kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).
- Laktasyon döneminde en yüksek enerji ve yağ alımının YYD-YYD grubu anne ratlarda olduğu ve diğer grup annelerinden anlamlı olarak farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0,05$). Anne ratlar arasında arasında en az enerji ve protein alımı YYD-KD grubu annelerde saptanmıştır.
- Anne ratların ortalama açlık kan glukoz değerleri YYD-YYD grubunda KD-KD ve YYD-KD gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$). Anne ratların serum insülin, trigliserit, total kolesterol ve leptin düzeyleri benzerdir. Anne ratlar arasında en düşük HOMA-IR düzeyi KD-KD grubu annelerinde belirlenmekle birlikte gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildir ($p>0,05$).

- KD grubu yavru ratların ortalama doğum ağırlığının YYD grubu yavru ratlardan daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).
- Yavru ratların laktasyon dönemindeki vücut ağırlığı takibi incelendiğinde zaman ($p<0,001$) ve zaman*diyet etkisi ($p<0,005$) anlamlı bulunmuştur.
- Yavru ratlarda sütten kesmede en yüksek vücut ağırlığı KD-YYD grubu yavrularda en düşük ise KD-KD grubu yavru ratlarda belirlenmiştir ($p<0,05$).
- Laktasyon döneminde hem erkek hem de dişi yavru ratlarda vücut ağırlığı incelendiğinde zaman ($p<0,001$) ile zaman*diyet ($p<0,05$) etkisi anlamlı bulunmuştur. Erkek yavru ratlarda sütten kesmede en düşük vücut ağırlığı KD-KD grubunda iken en yüksek vücut ağırlığı ortalaması YYD-YYD grubunda belirlenmiştir ($p<0,05$). Dişi ratlarda ise en yüksek vücut ağırlığı ortalaması KD-YYD grubunda saptanmıştır ($p<0,05$).
- Sütten kesme döneminden itibaren sekizinci haftaya kadar yavru ratların vücut ağırlığı takibine göre tüm gruplarda haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır, vücut ağırlığı giderek artış göstermektedir ($p<0,01$). Sekizinci hafta vücut ağırlıkları değerlendirildiğinde en yüksek vücut ağırlığı ortalaması erkek yavru ratlarda KD-YYD grubunda ($p>0,05$); dişi ratlarda ise YYD-YYD grubunda ($p<0,05$) bulunmuştur.
- Vücut ağırlık artışları incelendiğinde üç haftalık erkek yavru ratlarda vücut ağırlık artışı için YYD-KD ile KD-YYD grupları arasında anlamlı farklılık söz konusudur ($p<0,05$). Üç haftalık dişi ratlarda da benzer şekilde YYD-KD ile KD-YYD grupları arasında anlamlı farklılık söz konusudur ($p<0,05$). Sekiz haftalık erkek yavru ratların vücut ağırlık artışları incelendiğinde anlamlı farklılık mevcut değildir ($p>0,05$). Sekiz haftalık dişi yavru ratların vücut ağırlık artışları incelendiğinde KD-YYD ile YYD-YYD grupları arasında anlamlı farklılık söz konusudur ($p<0,05$)
- Lee indeksi üç haftalık hem dişi hem de erkek yavru ratlarda benzerdir ($p>0,05$).
- Lee indeksi sınıflamasına göre üç haftalık yavru ratlarda KD-KD, KD-YYD ve YYD-YYD gruplarının hem erkek hem dişi ratların tümü normal ağırlık grubunda yer alırken YYD-KD grubundaki hem erkek hem de dişi yavruların %33,3'ünün obez olduğu bulunmuştur ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).
- Sekizinci haftanın sonunda ise hem KD-KD grubundaki hem de YYD-YYD grubundaki erkek ratların %66,7'sinin, KD-YYD grubundaki erkek ratların ise %33,3'ünün obez olduğu belirlenmiştir. Sekizinci haftadaki dişi ratlar incelendiğince ise hem KD-KD hem de YYD-KD grubundaki ratların tamanının normal, hem KD-YYD grubunun hem de

YYD-YYD grubunun %66,7'sinin obez olduğu belirlenmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0.05).

- Sekiz haftalık yavru erkek ve dişi ratların ortalama enerji alım miktarları KD-YYD grubu yavrularında en yüksektir (p>0,05). Yağ alımı incelendiğinde erkek ratlar içinde en düşük alımın KD-KD grubunda olduğu (p>0,05); dişi ratlarda ise YYD-KD grubunda olduğu belirlenmiştir (p>0,05). Hem erkek ratlar hem de dişi ratlar içinde en yüksek protein ve karbonhidrat alımı KD-YYD grubundadır ancak gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildir (p>0,05).
- Enerji ve makro besin ögelerinin haftalar arası değişimi incelendiğinde gruplar arasında zaman etkisi (p<0,001) anlamlı iken diyet grubu etkisi (p>0,05) ve zaman*diyet grubu etkisi anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).
- Üç haftalık yavru ratların serum glukoz değerinin en yüksek YYD-YYD grubunda olduğu belirlenmiş olup YYD-YYD grubu ile KD-KD grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Sekiz haftalık ratlar arasında ise en yüksek glukoz seviyesi KD-YYD grubunda ve en düşük YYD-KD grubunda saptanmıştır ancak bu farklılık anlamlı değildir (p>0,05).
- Üç haftalık erkek ve dişi yavru ratların glukoz değeri en yüksek YYD-YYD grubunda bulunmuş olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Sekiz haftalık erkek ve dişi ratların serum glukoz değerleri benzer bulunmuştur (p>0,05).
- Üç haftalık yavru ratların plazma insülin düzeyi en yüksek YYD-KD ve en düşük KD-KD grubu ratlarda belirlenmiştir (p>0,05). Sekiz haftalık ratlarda ise en yüksek insülin düzeyi YYD-KD grubunda belirlenmiştir. Gruplar arası kıyaslamalar incelendiğinde insülin değerleri açısından YYD-YYD grubu ile YYD-KD grubu arasında; YYD-KD grubu ile KD-YYD grubu arasında anlamlı farklılık söz konusudur (p<0,05).
- Üç haftalık hem erkek hem de dişi yavru ratların plazma insülin düzeyleri benzerdir (p>0,05). Benzer şekilde sekiz haftalık erkek ve dişi yavru ratların insülin değerlerinin gruplar arasında benzer olduğu bulunmuştur (p>0,05).
- Üç haftalık yavru ratların plazma trigliserit değerleri incelendiğinde en yüksek değerin KD-KD grubunda ve en düşük değerin ise YYD-YYD grubunda olduğu belirlenmiştir (p<0,05). Sekiz haftalık ratlar incelendiğinde ise gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (p>0,05). Üç haftalık erkek ve dişi yavru ratların

plazma trigliserit değerleri gruplar arasında benzerdir (p>0,05). Sekiz haftalık dişi ve erkek yavru ratların trigliserit düzeyleri benzer bulunmuştur (p>0,05).

- Hem üç haftalık hem de sekiz haftalık yavru ratların kolesterol değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlenmiştir (p>0,05).
- Üç ve sekiz haftalık dişi ve erkek yavru ratların kolesterol değerleri gruplar arasında benzer bulunmuştur (p>0,05).
- Üç ve sekiz haftalık dişi ve erkek yavru ratların plazma leptin düzeyleri gruplar arasında benzer bulunmuştur (p>0,05).
- Üç haftalık ratların HOMA-IR değerlerinin gruplar arasında anlamlı farklılığa sahip olmadığı saptanmıştır (p>0,05). Benzer şekilde sekiz haftalık ratların HOMA-IR değerleri incelendiğinde gruplar arası farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (p>0,05).
- Üç haftalık yavru ratlarda en yüksek adipoz doku miktarı KD-YYD grubunda en düşük adipoz doku miktarı ise YYD-KD grubunda saptanmıştır. Gruplar arası kıyaslamalara göre YYD-YYD ile diğer gruplar arasındaki; KD-YYD ile YYD-KD ve KD-KD grubu yavru ratlar arasındaki fark anlamlıdır (p<0,05).
- Üç haftalık erkek yavru ratlar arasında en yüksek adipoz doku miktarı KD-YYD grubunda en düşük adipoz doku miktarı ise YYD-KD grubunda saptanmıştır. YYD-YYD ile diğer gruplar arasında; KD-YYD ile YYD-KD ve KD-KD grubu yavru ratlar arasındaki fark anlamlıdır (p<0,05).
- Üç haftalık dişi ratların adipoz doku miktarları incelendiğinde YYD-YYD ile diğer gruplar arasında ve KD-YYD ile YYD-KD ve KD-KD grup yavruları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,05).
- Sekiz haftalık yavru ratlarda en yüksek yağ dokusu YYD-YYD grubunda iken en düşük yağ dokusu ise KD-KD grubunda saptanmıştır (p<0,05). Sekiz haftalık erkek ratların adipoz doku miktarları incelendiğinde en fazla adipoz dokunun KD-YYD grubunda en düşük adipoz dokunun ise KD-KD grubunda olduğu belirlenmiş olup gruplar arası karşılaştırmalar incelendiğinde KD-KD grubu ile YYD-YYD ve KD-YYD grupları arasında anlamlı fark mevcuttur (p<0,05). Sekiz haftalık dişi ratların adipoz doku miktarları incelendiğinde en yüksek miktarın YYD-YYD grubu yavru ratlarda, en düşük miktarın ise KD-YYD gurubunda olduğu saptanmıştır (p<0,05).
- Üç haftalık yavru ratlarda, hem üç haftalık erkek hem de üç haftalık dişi ratlarda rölatif adipoz doku oranı en yüksek KD-YYD grubunda iken en düşük YYD-KD grubunda

saptanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar incelendiğinde YYD-YYD grubu ile YYD-KD ve KD-KD grubu; KD-YYD ile YYD-KD ve KD-KD arasında anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,05$).

- Sekiz haftalık yavru ratlarda rölatif adipoz doku oranı en yüksek olan grup YYD-YYD grubu yavruları olup YYD-YYD ile KD-KD grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Sekiz haftalık erkek yavru ratların rölatif adipoz doku oranı benzerdir ($p>0,05$). Sekiz haftalık dişi yavru ratların rölatif adipoz doku ağırlıklarının en yüksek oranın YYD-YYD grubunda en düşük oranın ise KD-YYD grubunda olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).
- Üç haftalık hem dişi hem erkek ratlarda FAS, SREBP-1c ve PPAR-γ rölatif gen ekspresyonu düzeyleri gruplar arasında benzerdir ($p>0,05$).
- Sekiz haftalık hem dişi hem erkek ratlarda FAS, SREBP-1c ve PPAR-γ rölatif gen ekspresyonu düzeyleri gruplar arasında benzerdir ($p>0,05$).
- Adipoz dokunun histolojik analizlerine göre üç haftalık yavru ratlar arasında en dejeneratif bulgulara sahip olan grubun YYD-YYD grubu olduğu belirlenmiştir. Üç haftalık KD-YYD grubu yavrularda adipozitlerde diğer gruplara karşın hacim artışı meydana geldiği görülmüştür.
- Sekiz haftalık yavru ratların adipoz dokularının histolojik incelemesine göre KD-YYD grubunda doku bütünlüğünün bazı alanlarda kaybolduğu belirlenmiş olup adipozitlerde füzyon, miyelin figür oluşumu ve hacimsel artış izlenmiştir. Adipoz doku bulguları genel olarak incelendiğinde tüm gruplar arasında en dejeneratif değişimlerin sekiz haftalık deneklerde ve YYD-YYD grubunda olduğu belirlenmiştir.
- Maternal YYD erkek ve dişi yavruların adipoz dokularına yansımalarında anlamlı bir farklılık yaratmamıştır.

Bu araştırma annelerin çiftleşmeden birkaç hafta öncesine kadar ve tüm gebelik ve laktasyon aşamaları boyunca YYD ile beslendiği maternal obezite modelinden oldukça farklı olup elde edilen araştırma sonuçları oldukça değerlidir. Gebelik ve erken doğum sonrası yaşam, adipoz dokunun programlamasında kritik değişiklik gösterebilen dönemler olup beslenme durumu bu değişiklikleri etkileyen önemli etmenlerden biridir. Yapılan bu çalışma sonucunda erken dönemde özellikle sütten kesme döneminde yavruların kan glukozu, trigliseridi, adipoz doku miktarı ve histolojisinin maternal diyetten etkilendiği belirlenmiştir. Özellikle hem gebelik hem de laktasyon döneminde YYD etkileri daha güçlü olmakla beraber yalnızca laktasyon döneminde YYD

maruziyetinin de adipoziteyi artırma ve adipozit sayısında artış yönünde etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bulgulara istinaden yavru ratlardaki etkiler açısından gebelik dönemindeki maternal diyetin yanısıra laktasyon dönemindeki diyetin etkisinin de oldukça fazla olduğu düşünülmektedir. Bunun yanısıra çalışmamızda laktasyon sonrasında yavru ratların normal yağlı beslenmeye devam etmesi gebelik ve/veya laktasyon dönemindeki maternal diyete bağlı olumsuz etkilerin ortaya çıkışını bir ölçüye kadar engellemiş olabilir. Ancak histolojik boyuttaki değişikliklerin sekiz haftalık ratlarda devam etmesi oldukça dikkat çekici olup; maternal diyetin etkilerinin uzun dönemeye yansıyabileceğini de düşündürmektedir. Bu hususta özellikle laktasyon döneminde anne sütü bileşiminin maternal diyete bağlı olarak nasıl değiştiği ve adipoz doku gelişimine ne şekilde katkıda bulunduğu incelenmelidir. Bunun yanısıra daha fazla erkek ve dişi yavrunun ele alındığı çalışmaların yapılması maternal diyetin cinsiyet sorunlarına etkisindeki farkların daha net değerlendirilmesini sağlayacaktır. Elde edilen bulguların halk sağlığı üzerindeki potansiyel etkisi oldukça önemlidir. Çünkü gebelik ve erken bebeklik dönemi ebeveynlerin yaşam tarzı değişikliklerini benimsemeye en çok istekli oldukları kritik fırsat pencerelerini temsil etmektedir. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalarda spesifik makro ve mikro besin ögelerinin etkisinin değerlendirilmesi, plasentanın fonksiyonun ele alınması, mikrobiyatanın değerlendirilmesi gibi çalışmalar mekanizmaların aydınlatılmasında yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. İnternet: World Health Organization. (2021). *Obesity and overweight fact sheet.* Web: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#:~:text=Of%20these%20over%20650%20million,overweight%20or%20obese%20in%202020 adresinden 18 Haziran 2022'de alınmıştır.

2. Popkin, B. M., Adair, L. S., and Ng, S. W. (2012). Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition Reviews,* 70(1), 3-21.

3. İnternet: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2019). *2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması.* Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, TÜRKİYE. Web: http://fs.hacettepe.edu.tr/hips/dosyalar/Ara%C5%9Ft%C4%B1rmalar%20-%20raporlar/2018%20TNSA/TNSA2018_ana_Rapor_compressed.pdf adresinden 18 Haziran 2022'de alınmıştır.

4. İnternet: Sağlık Bakanlığı. (2010). *Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010*, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Web: http://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf adresinden 18 Haziran 2022'de alınmıştır.

5. İnternet: Sağlık Bakanlığı. (2017). *Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2017*, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Web: http://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/TBSA_RAPOR_KITAP_20.08.pdf adresinden 18 Haziran 2022'de alınmıştır.

6. Oben, J. A., Mouralidarane, A., Samuelsson, A. M., Matthews, P. J., Morgan, M. L., McKee, C., Soeda, J., Fernandez-Twinn, D. S., Martin-Gronert, M. S., Ozanne, S. E., Sigala, B., Novelli, M., Poston, L., and Taylor, P. D. (2010). Maternal obesity during pregnancy and lactation programs the development of offspring non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Journal of Hepatology*, 52(6), 913-920.

7. Lowensohn, R. I., Stadler, D. D., and Naze, C. (2016). Current concepts of maternal nutrition. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 71(7), 413-426.

8. Desai, M., Jellyman, J. K., Han, G., Beall, M., Lane, R. H., and Ross, M. G. (2014). Maternal obesity and high-fat diet program offspring metabolic syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology,* 211(3), 237.e1-237.e13.

9. Chen, H., Simar, D., Lambert, K., Mercier, J., and Morris, M. J. (2008). Maternal and Postnatal Overnutrition Differentially Impact Appetite Regulators and Fuel Metabolism. Endocrinology, 149(11), 5348-5356.Rajia, S., Chen, H., Morris, M. J. (2010). Maternal overnutrition impacts offspring adipozity and brain appetite markers-modulation by postweaning diet. *Journal of Neuroendocrinology*, 22(8), 905-914.

10. Rajia, S., Chen, H., and Morris, M. J. (2010). Maternal overnutrition impacts offspring adipozity and brain appetite markers-modulation by postweaning diet. *Journal of Neuroendocrinology*, 22(8), 905-914.

11. Barker, D. J. (1998). In utero programming of chronic disease. *Clinical Science*, 95(2), 115-128.

12. Vanhees, K., Vonhögen, I. G., van Schooten, F. J., and Godschalk, R. W. (2014). You are what you eat, and so are your children: the impact of micronutrients on the epigenetic programming of offspring. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71(2), 271-285.

13. Shankar, K., Harrell, A., Liu, X., Gilchrist, J. M., Ronis, M. J.,and Badger, T. M. (2008). Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 294(2), R528-R538.

14. Masuyama, H., and Hiramatsu, Y. (2012). Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression. *Endocrinology*, 153(6), 2823-2830.

15. Cerf, M. E., and Herrera, E. (2016). High fat diet administration during specific periods of pregnancy alters maternal fatty acid profiles in the near-term rat. *Nutrients*, 8(1), 25.

16. Desai, M., and Ross, M. G. (2020). Maternal-infant nutrition and development programming of offspring appetite and obesity. *Nutrition Reviews*, 78(2), 25-31.

17. Desai, M., Ferrini, M. G., Han, G., Narwani, K., and Ross, M. G. (2020). Maternal High Fat Diet Programs Male Mice Offspring Hyperphagia and Obesity: Mechanism of Increased Appetite Neurons via Altered Neurogenic Factors and Nutrient Sensor AMPK. *Nutrients*, 12(11),

18. Alexandre-Gouabau, M. C., David-Sochard, A., Royer, A. L., Parnet, P., and Paille, V. (2020). Moderate High Caloric Maternal Diet Impacts Dam Breast Milk Metabotype and Offspring Lipidome in a Sex-Specific Manner. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 5428.

19. İnternet: Sağlık Bakanlığı. (2017). *"Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul 2. Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması - COSI-TUR 2016"* Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Milli Eğitim Bakanlığı, Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1080, Ankara 2017. Web: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/haberler/turkiye-cocukluk-cagi-sismanlik/COSI-TUR-2016-Kitap.pdf adresinden 18 Haziran 2022'de alınmıştır.

20. İnternet: Sağlık Bakanlığı. (2017). *"Türkiye Çocukluk Çağı (7-8 Yaş) Şişmanlık Araştırması (COSI-TUR), 2013",* Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Milli Eğitim Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 920, Ankara 2014.Web: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/cosi-tr.pdf adresinden 18 Haziran 2022'de alınmıştır.

21. İnternet: WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Web: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf adresinden 18 Haziran 2022'de alınmıştır.

22. Gawlinska, K., Gawlinski, D., Filip, M., and Przegalinski, E. (2020). Relationship of maternal high-fat diet during pregnancy and lactation to offspring health. *Nutrition reviews,* 79(6), 709-725.

23. Moreno-Mendez, E., Quintero-Fabian, S., Fernandez-Mejia, C., and Lazo-de-la-Vega-Monroy, M. L. (2020). Early-life programming of adipose tissue. *Nutrition Research Reviews,* 33(2), 244-259

24. Alambert, R. P., and Correia, M. L. d G. (2017). Effects of Fetal Programming on Metabolic Syndrome. In R. Rajendram, V. R. Preedy and V.B. Patel (Eds.) *Diet, Nutrition, and Fetal Programming.* pp.439-452.

25. Rodriguez-Gonzalez, G. L., Bautista, C. J., Rojas-Torres, K. I., Nathanielsz, P. W., and Zambrano, E. (2020). Importance of the lactation period in developmental programming in rodents. *Nutrition Reviews,* 78, 32-47.

26. Bautista, C. J., Bautista, R. J., Montaño, S., Reyes-Castro, L. A., Rodriguez-Peña, O. N., Ibáñez, C. A., Nathanielsz, P. W., and Zambrano, E. (2019). Effects of maternal protein restriction during pregnancy and lactation on milk composition and offspring development. *British Journal of Nutrition,* 122(2), 141-151.

27. Wu, X., Jackson, R. T., Khan, S. A., Ahuja, J., and Pehrsson, P. R. (2018). Human Milk Nutrient Composition in the United States: Current Knowledge, Challenges, and Research Needs. *Current Development in Nutrition,* 2(7), nzy025.

28. Ellsworth, L., Harman, E., Padmanabhan, V., and Gregg, B. (2018). Lactational programming of glucose homeostasis: a window of opportunity. *Reproduction*, 156(2), R23-R42.

29. Zambrano, E., and Nathanielsz, P. W. (2013). Mechanisms by which maternal obesity programs offspring for obesity: evidence from animal studies. *Nutrition Reviews,* 71, 42-54.

30. Chang, E., Hafner, H., Varghese, M., Griffin, C., Clemente, J., Islam, M., Carlson, Z., Zhu, A., Hak, L., Abrishami, S., Gregg, B., and Singer, K. (2019). Programming effects of maternal and gestational obesity on offspring metabolism and metabolic inflammation. *Scientific Reports*, 9(1), 1-15.

31. Şanlı, E., and Kabaran, S. (2019). Maternal Obesity, Maternal Overnutrition and Fetal Programming: Effects of Epigenetic Mechanisms on the Development of Metabolic Disorders. *Current Genomics*, 20(6), 419-427.

32. Nicholas, L. M., and Ozanne, S. E. (2019). Early life programming in mice by maternal overnutrition: mechanistic insights and interventional approaches. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences,* 374(1770), 20180116.

33. Edwards, M. (2017). Famines, Pregnancy and Effect on the Adults. In R. Rajendram, V. R. Preedy and V.B. Patel (Eds.) *Diet, Nutrition, and Fetal Programming,* pp.357-370.

34. Roseboom, T. J., van der Meulen, J. H., Ravelli, A. C., Osmond, C., Barker, D. J., and Bleker, O. P. (2001). Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Twin Research and Human Genetics Mol Cell Endocrinol*, 4(5), 293-298.

35. Wen, L. M., Flood, V. M., Simpson, J. M., Rissel, C., and Baur, L. A. (2010). Dietary behaviours during pregnancy: findings from first-time mothers in southwest Sydney, Australia. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 7(1), 1-7.

36. George, G., Draycott, S. A. V., Muir, R., Clifford, B., Elmes, M. J., and Langley-Evans, S. C. (2019). The impact of exposure to cafeteria diet during pregnancy or lactation on offspring growth and adipozity before weaning. *Scientific Reports*, 9(1), 1-9.

37. Buyukdere, Y., Gulec, A., and Akyol, A. (2019). Cafeteria diet increased adiposity in comparison to high fat diet in young male rats. *PeerJ*, 7, e6656.

38. Abuaish, S., and McGowan, P. O. (2017). Impacts of Maternal High-Fat Diet on Stress-Related Behaviour and the Endocrine Response to Stress in Offspring. In R. Rajendram, V. R. Preedy and V.B. Patel (Eds.) *Diet, Nutrition, and Fetal Programming*, pp. 213-226.

39. Ross, M. G., and Desai, M. (2014). Developmental Programming of Appetite/Satiety. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 64 (36-44).

40. Samuelsson, A. M., Matthews, P. A., Argenton, M., Christie, M. R., McConnell, J. M., Jansen, E. H., Piersma, A. H., Ozanne, S. E., Twinn, D. F., Remacle, C., Rowlerson, A., Poston, L., and Taylor, P. D. (2008). Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adipozity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension*, 51(2), 383-92.

41. Wankhade, U. D., Zhong, Y., Kang, P., Alfaro, M., Chintapalli, S. V., Thakali, K. M., and Shankar, K. (2017). Enhanced offspring predisposition to steatohepatitis with maternal high-fat diet is associated with epigenetic and microbiome alterations. *PLoS One*, 12(4), e0175675.

42. Saben, J. L., Bales, E. S., Jackman, M. R., Orlicky, D., MacLean, P. S., and McManaman, J. L. (2014). Maternal obesity reduces milk lipid production in lactating mice by inhibiting acetyl-CoA carboxylase and impairing fatty acid synthesis. *PLoS One*, 9(5), e98066.

43. Morris, M. J., and Chen, H. (2009). Established maternal obesity in the rat reprograms hypothalamic appetite regulators and leptin signaling at birth. *International Journal of Obesity*, 33(1), 115-22.

44. MacKay, H., and Abizaid, A. (2014). Embryonic development of the hypothalamic feeding circuitry: Transcriptional, nutritional, and hormonal influences. *Molecular Metabolism*, 3(9), 813-822.

45. Chang, G. Q., Gaysinskaya, V., Karatayev, O., and Leibowitz, S. F. (2008). Maternal high-fat diet and fetal programming: increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity. *Journal of Neurosciences,* 28(46), 12107-12119.

46. Chen, H., Simar, D., and Morris, M. J. (2009). Hypothalamic neuroendocrine circuitry is programmed by maternal obesity: interaction with postnatal nutritional environment. *PLoS One*, 4(7), e6259.

47. Ford, S. P. and Odhiambo, J. F. (2017). Maternal Obesity and Implications for Fetal Programming. In R. Rajendram, V. R. Preedy and V.B. Patel (Eds.) *Diet, Nutrition, and Fetal Programming,* pp. 171-184.

48. Bayol, S. A., Simbi, B. H., Bertrand, J. A., and Stickland, N. C. (2008). Offspring from mothers fed a 'junk food' diet in pregnancy and lactation exhibit exacerbated adipozity that is more pronounced in females. *The Journal of Physiology*, 586(13), 3219-3230.

49. Howie, G. J., Sloboda, D. M., Kamal, T., and Vickers, M. H. (2009). Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet. Journal of Physiology,587, 905-915.

50. Ainge, H., Thompson, C., Ozanne, S. E., and Rooney, K. B. (2011). A systematic review on animal models of maternal high fat feeding and offspring glycaemic control. *International Journal of Obesity,* 35(3), 325-335.

51. Zheng, J., Zhang, L., Wang, Z., and Zhang, J. (2020). Maternal high-fat diet regulates glucose metabolism and pancreatic beta cell phenotype in mouse offspring at weaning. *PeerJ,* 8, e9407.

52. Gawlińska, K., Gawliński, D., Filip, M., and Przegaliński, E. (2020). Relationship of maternal high-fat diet during pregnancy and lactation to offspring health. *Nutrition Reviews,* 79(6), 709-725.

53. Tanaka, Y., Ikeda, T., Yamamoto, K., Masuda, S., Ogawa, H., and Kamisako, T. (2018). Gender-divergent expression of lipit and bile acid metabolism related genes in adult mice offspring of dams fed a high-fat diet. *Journal of Biosciences*, 43(2), 329-337.

54. Lagisz, M., Blair, H., Kenyon, P., Uller, T., Raubenheimer, D., and Nakagawa, S. (2015). Little appetite for obesity: meta-analysis of the effects of maternal obesogenic diets on offspring food intake and body mass in rodents. *International Journal of Obesity,* 39(12), 1669-1678.

55. Crujeiras, A. B., Carreira, M. C., Cabia, B., Andrade, S., Amil, M., and Casanueva, F. F. (2015). Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sciences,* 140, 57-63.

56. Henson, M. C., and Castracane, V. D. (2006). Leptin in pregnancy: an update. *Biology of reproduction,* 74(2), 218-229.

57. Murabayashi, N., Sugiyama, T., Zhang, L., Kamimoto, Y., Umekawa, T., Ma, N., and Sagawa, N. (2013). Maternal high-fat diets cause insulin resistance through inflammatory changes in fetal adipose tissue. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology,* 169(1), 39-44.

58. Tessier, D. R., Ferraro, Z. M., and Gruslin, A. (2013). Role of leptin in pregnancy: consequences of maternal obesity. *Placenta,* 34(3), 205-211.

59. Cottrell, E. C., Cripps, R. L., Duncan, J. S., Barrett, P., Mercer, J. G., Herwig, A., and Ozanne, S. E. (2009). Developmental changes in hypothalamic leptin receptor: relationship with the postnatal leptin surge and energy balance neuropeptides in the postnatal rat. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology,* 296(3), R631-R639.

60. Proulx, K., Richard, D., and Walker, C. D. (2002). Leptin regulates appetite-related neuropeptides in the hypothalamus of developing rats without affecting food intake. *Endocrinology,* 143(12), 4683-4692.

61. Bouret, S. G., Bates, S. H., Chen, S., Myers, M. G., Jr., and Simerly, R. B. (2012). Distinct roles for specific leptin receptor signals in the development of hypothalamic feeding circuits. *Journal of Neuroscience,* 32(4), 1244-1252.

62. Udagawa, J., Hashimoto, R., Suzuki, H., Hatta, T., Sotomaru, Y., Hioki, K., Kagohashi, Y., Nomura, T., Minami, Y., and Otani, H. (2006). The Role of Leptin in the Development of the Cerebral Cortex in Mouse Embryos. *Endocrinology,* 147(2), 647-658.

63. Kirk, S. L., Samuelsson, A. M., Argenton, M., Dhonye, H., Kalamatianos, T., Poston, L., Taylor, P. D., and Coen, C. W. (2009). Maternal obesity induced by diet in rats permanently influences central processes regulating food intake in offspring. *PLoS One,* 4(6), e5870.

64. Vogt, M. C., Paeger, L., Hess, S., Steculorum, S. M., Awazawa, M., Hampel, B., Neupert, S., Nicholls, H. T., Mauer, J., Hausen, A. C., Predel, R., Kloppenburg, P., Horvath, T. L., and Brüning, J. C. (2014). Neonatal insulin action impairs hypothalamic neurocircuit formation in response to maternal high-fat feeding. *Cell,* 156(3), 495-509.

65. Bellisario, V., Panetta, P., Balsevich, G., Baumann, V., Noble, J., Raggi, C., Nathan, O., Berry, A., Seckl, J., Schmidt, M., Holmes, M., and Cirulli, F. (2015). Maternal high-fat diet acts as a stressor increasing maternal glucocorticoids' signaling to the fetus and disrupting maternal behavior and brain activation in C57BL/6J mice. *Psychoneuroendocrinology,* 60, 138-150.

66. Sasaki, A., de Vega, W. C., St-Cyr, S., Pan, P., and McGowan, P. O. (2013). Perinatal high fat diet alters glucocorticoid signaling and anxiety behavior in adulthood. *Neuroscience,* 240, 1-12.

67. Wright, T., Langley-Evans, S. C., and Voigt, J. P. (2011). The impact of maternal cafeteria diet on anxiety-related behaviour and exploration in the offspring. *Physiology and Behavior,* 103(2), 164-172.

68. Buonfiglio, D. C., Ramos-Lobo, A. M., Freitas, V. M., Zampieri, T. T., Nagaishi, V. S., Magalhães, M., Cipolla-Neto, J., Cella, N., and Donato Jr, J. (2016). Obesity impairs lactation performance in mice by inducing prolactin resistance. *Scientific Reports,* 6(1), 22421

69. Purcell, R. H., Sun, B., Pass, L. L., Power, M. L., Moran, T. H., and Tamashiro, K. L. (2011). Maternal stress and high-fat diet effect on maternal behavior, milk composition, and pup ingestive behavior. *Physiology and Behavior,* 104(3), 474-479.

70. Sun, B., Purcell, R. H., Terrillion, C. E., Yan, J., Moran, T. H., and Tamashiro, K. L. (2012). Maternal high-fat diet during gestation or suckling differentially affects offspring leptin sensitivity and obesity. *Diabetes,* 61(11), 2833-2841.

71. Woodside, B. (2007). Prolactin and the hyperphagia of lactation. *Physiology and Behavior,* 91(4), 375-382.

72. Lecoutre, S., and Breton, C. (2015). Maternal nutritional manipulations program adipose tissue dysfunction in offspring. *Frontiers in Physiology,* 6, 158.

73. Lukaszewski, M. A., Eberlé, D., Vieau, D., and Breton, C. (2013). Nutritional manipulations in the perinatal period program adipose tissue in offspring. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism,* 305(10), E1195-E11207.

74. Masuyama, H., and Hiramatsu, Y. (2014). Additive effects of maternal high fat diet during lactation on mouse offspring. *PLoS One,* 9(3), e92805.

75. Tang, Q. Q., and Lane, M. D. (2012). Adipogenesis: from stem cell to adipocyte. *Annual Review of Biochemistry,* 81, 715-736.

76. Spalding, K. L., Arner, E., Westermark, P. O., Bernard, S., Buchholz, B. A., Bergmann, O., Blomqvist, L., Hoffstedt, J., Näslund, E., Britton, T., Concha, H., Hassan, M., Rydén, M., Frisén, J., and Arner, P. (2008). Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature,* 453(7196), 783-787.

77. Šnajder, D., Perić Kačarević, Ž., Grgić, A., Bijelić, N., Fenrich, M., Belovari, T., and Radić, R. (2019). Effect of different combination of maternal and postnatal diet on adipose tissue morphology in male rat offspring. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine,* 32(11), 1838-1846.

78. Stephens, J. M. (2012). The fat controller: adipocyte development. *PLoS Biol,* 10(11), e1001436.

79. Sanchez-Gurmaches, J., and Guertin, D. A. (2014). Adipocyte lineages: tracing back the origins of fat. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Diseasea,* 1842(3), 340-351.

80. Williams, L., Seki, Y., Vuguin, P. M., and Charron, M. J. (2014). Animal models of in utero exposure to a high fat diet: a review. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Diseasea,*1842(3), 507-519.

81. Lecoutre, S., Deracinois, B., Laborie, C., Eberlé, D., Guinez, C., Panchenko, P. E., Lesage, J., Vieau, D., Junien, C., Gabory, A., and Breton, C. (2016). Depot- and sex-specific effects of maternal obesity in offspring's adipose tissue. *Journal of Endocrinology*, 230(1), 39-53.

82. Berry, D. C., Stenesen, D., Zeve, D., and Graff, J. M. (2013). The developmental origins of adipose tissue. *Development*, 140(19), 3939-3949.

83. Chechi, K. (2010). Dietary Fat Intake During Pre- And Post-Weaning Time Period and Its Association with the Onset Of Cardiovascular Disease in the Offspring, PhD Thesis, Faculty of Science Memorial University, Canada, 38-41.

84. Braissant, O., Foufelle, F., Scotto, C., Dauça, M., and Wahli, W. (1996). Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology*, 137(1), 354-66.

85. Way, J. M., Harrington, W. W., Brown, K. K., Gottschalk, W. K., Sundseth, S. S., Mansfield, T. A., Ramachandran, R. K., Willson, T. M., and Kliewer, S. A. (2001). Comprehensive Messenger Ribonucleic Acid Profiling Reveals That Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Activation Has Coordinate Effects on Gene Expression in Multiple Insulin-Sensitive Tissues. *Endocrinology*, 142(3), 1269-1277.

86. Chinetti, G., Lestavel, S., Bocher, V., Remaley, A. T., Neve, B., Torra, I. P., Teissier, E., Minnich, A., Jaye, M., Duverger, N., Brewer, H. B., Fruchart, J. C., Clavey, V., and Staels, B. (2001). PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nature Medicine*, 7(1), 53-58.

87. Muhlhausler, B. S., Duffield, J., and McMillen, I. (2007). Increased maternal nutrition stimulates peroxisome proliferator activated receptor-γ, adiponectin, and leptin messenger ribonucleic acid expression in adipose tissue before birth. *Endocrinology*, 148(2), 878-885.

88. Muhlhausler, B. S., Gugusheff, J. R., and Langley-Evans, S. C. (2017). Maternal Junk Food Diets: The Effects on Offspring Fat Mass and Food Preferences. In R. Rajendram, V. R. Preedy and V.B. Patel (Eds.) Diet, Nutrition, and Fetal Programming, pp. 227-238.

89. Benkalfat, N. B., Merzouk, H., Bouanane, S., Merzouk, S. A., Bellenger, J., Gresti, J., Tessier, C., and Narce, M. (2011). Altered adipose tissue metabolism in offspring of dietary obese rat dams. *Clinical Science*, 121(1), 19-28.

90. Brown, M. S., and Goldstein, J. L. (1997). The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell*, 89(3), 331-340.

91. Shimano, H. (2001). Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): transcriptional regulators of lipid synthetic genes. *Progress in Lipid Research*, 40(6), 439-452.

92. Yahagi, N., Shimano, H., Hasty, A. H., Matsuzaka, T., Ide, T., Yoshikawa, T., Amemiya-Kudo, M., Tomita, S., Okazaki, H., Tamura, Y., Iizuka, Y., Ohashi, K., Osuga, J.-i., Harada, K., Gotoda, T., Nagai, R., Ishibashi, S., and Yamada, N. (2002). Absence of Sterol Regulatory Element-binding Protein-1 (SREBP-1) Ameliorates Fatty Livers but Not Obesity or Insulin Resistance in Lepob/Lepob Mice. *Journal of Biological Chemistry*, 277(22), 19353-19357.

93. Takahashi, A., Motomura, K., Kato, T., Yoshikawa, T., Nakagawa, Y., Yahagi, N., Sone, H., Suzuki, H., Toyoshima, H., Yamada, N., and Shimano, H. (2005). Transgenic mice overexpressing nuclear SREBP-1c in pancreatic beta-cells. *Diabetes*, 54(2), 492-499.

94. Shao, W., and Espenshade, P. J. (2012). Expanding roles for SREBP in metabolism. *Cell Metabolism*, 16(4), 414-419.

95. Clarke, S. D. (1993). Regulation of fatty acid synthase gene expression: an approach for reducing fat accumulation. *Journal of Animal Science*, 71(7), 1957-1965.

96. Jensen-Urstad, A. P., and Semenkovich, C. F. (2012). Fatty acid synthase and liver triglyceride metabolism: housekeeper or messenger? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1821(5), 747-753.

97. Sethi, J. K., and Vidal-Puig, A. J. (2007). Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *Journal of Lipid Research*, 48(6), 1253-1262.

98. Demirci, Ş., ve Cennet, G. (2017). Adipoz doku ve adipoz dokudan salgılanan bazı proteinler. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(2), 155-179.

99. Ghaben, A. L., and Scherer, P. E. (2019). Adipogenesis and metabolic health. *Nature reviews Molecular Cell Biology*, 20(4), 242-258.

100. Buckley, A. J., Keserü, B., Briody, J., Thompson, M., Ozanne, S. E., and Thompson, C. H. (2005). Altered body composition and metabolism in the male offspring of high fat-fed rats. *Metabolism*, 54(4), 500-507.

101. Lillycrop, K., and Burdge, G. (2015). Maternal diet as a modifier of offspring epigenetics. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 6(2), 88-95.

102. Cirera, S., Birck, M., Busk, P. K., and Fredholm, M. (2010). Expression profiles of miRNA-122 and its target CAT1 in minipigs (Sus scrofa) fed a high-cholesterol diet. *Comparative Medicine*, 60(2), 136-141.

103. Indrio, F., Martini, S., Francavilla, R., Corvaglia, L., Cristofori, F., Mastrolia, S. A., Neu, J., Rautava, S., Russo Spena, G., and Raimondi, F. (2017). Epigenetic matters: the link between early nutrition, microbiome, and long-term health development. *Frontiers in Pediatrics*, 5, 178.

104. Panchenko, P. E., Voisin, S., Jouin, M., Jouneau, L., Prézelin, A., Lecoutre, S., Breton, C., Jammes, H., Junien, C., and Gabory, A. (2016). Expression of epigenetic machinery genes is sensitive to maternal obesity and weight loss in relation to fetal growth in mice. *Clinical Epigenetics*, 8(1), 1-19.

105. Zhu, Z., Cao, F., and Li, X. (2019). Epigenetic Programming and Fetal Metabolic Programming. *Frontiers in Endocrinology,* 10, 764.

106. Ramírez-Alarcón, K., Sánchez-Agurto, Á., Lamperti, L., and Martorell, M. (2019). Epigenetics, Maternal Diet and Metabolic Programming. *The Open Biology Journal*, 7(1), 45-51.

107. Ghezzi, A. C., Cambri, L. T., Botezelli, J. D., Ribeiro, C., Dalia, R. A., and de Mello, M. A. (2012). Metabolic syndrome markers in wistar rats of different ages. *Diabetology and Metabolic Syndrome,* 4(1), 16.

108. Cacho, J., Sevillano, J., de Castro, J., Herrera, E., and Ramos, M. P. (2008). Validation of simple indexes to assess insulin sensitivity during pregnancy in Wistar and Sprague-Dawley rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology Metabolism,* 295(5), E1269-E1276.

109. Bernardis, L. L., and Patterson, B. D. (1968). Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *Journal of Endocrinology,* 40(4), 527-528.

110. Daniel, Z. C., Akyol, A., McMullen, S., and Langley-Evans, S. C. (2014). Exposure of neonatal rats to maternal cafeteria feeding during suckling alters hepatic gene expression and DNA methylation in the insulin signalling pathway. Genes and nutrition, 9(1), 365.

111. Akyol, A., McMullen, S., and Langley-Evans, S. C. (2012). Glucose intolerance associated with early-life exposure to maternal cafeteria feeding is dependent upon post-weaning diet. The British Journal of Nutrition, 107(7), 964–978.

112. Neri, C., and Edlow, A. G. (2015). Effects of Maternal Obesity on Fetal Programming: Molecular Approaches. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine,* 6(2), a026591.

113. İnternet: Sağlık Bakanlığı. (2016). *"Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER 2015*", Yayın No: 1031, Web: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/rehberler/2015-beslenme-rehberi.pdf adresinden 18 Haziran 2022'de alınmıştır.

114. Mezei, G. C., Ural, S. H., and Hajnal, A. (2020). Differential Effects of Maternal High Fat Diet During Pregnancy and Lactation on Taste Preferences in Rats. *Nutrients*, 12(11), 3553.

115. Miotto, P. M., Castelli, L. M., Amoye, F., LeBlanc, P. J., Peters, S. J., Roy, B. D., and Ward, W. E. (2013). Maternal high fat feeding does not have long-lasting effects on body composition and bone health in female and male Wistar rat offspring at young adulthood. *Molecules,* 18(12), 15094-15109.

116. Saengnipanthkul, S., Noh, H. L., Friedline, R. H., Suk, S., Choi, S., Acosta, N. K., Tran, D. A., Hu, X., Inashima, K., Kim, A. M., Lee, K. W., and Kim, J. K. (2021). Maternal exposure to high-fat diet during pregnancy and lactation predisposes normal weight offspring mice to develop hepatic inflammation and insulin resistance. Physiological Reports, 9(6), e14811.

117. Barrand, S., Crowley, T. M., Wood-Bradley, R. J., De Jong, K. A., and Armitage, J. A. (2017). Impact of maternal high fat diet on hypothalamic transcriptome in neonatal Sprague Dawley rats. *PLoS One*, 12(12), e0189492.

118. Nguyen, L. T., Saad, S., Tan, Y., Pollock, C., and Chen, H. (2017). Maternal high-fat diet induces metabolic stress response disorders in offspring hypothalamus. *Journal of Molecular Endocrinology*, 59(1), 81-92.

119. Liang, X., Yang, Q., Zhang, L., Maricelli, J. W., Rodgers, B. D., Zhu, M. J., and Du, M. (2016). Maternal high-fat diet during lactation impairs thermogenic function of brown adipose tissue in offspring mice. *Scientific Reports*, 6, 1-12.

120. İnternet: Sağlık Bakanlığı. (2017). "Diyetisyenler İçin Hasta İzleme Rehberi/Ağırlık Yönetimi El Kitabı" Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Yayın No:1081," Web: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Haberler/Diyetisyenler-Izlem-Rehberi/Diyetisyenler_icin_hasta_izleme_rehberi.pdf adresinden 18 Haziran 2022'de alınmıştır.

121. Flak, J. N., and Myers, M. G., Jr. (2016). Minireview: CNS Mechanisms of Leptin Action. *Molecular Endocrinology*, 30(1), 3-12.

122. Gao, Q., and Horvath, T. L. (2008). Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus. *American Journal of Physiology-Endocrinology Metabolism*, 294(5), E817-E826.

123. Shah, N. R., and Braverman, E. R. (2012). Measuring adipozity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS One*, 7(4), e33308.

124. Lichtenstein, A. H., and Schwab, U. S. (2000). Relationship of dietary fat to glucose metabolism. *Atherosclerosis*, 150(2), 227-243.

125. Riccardi, G., Giacco, R., and Rivellese, A. A. (2004). Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clinical Nutrition*, 23(4), 447-456.

126. Hariri, N., and Thibault, L. (2010). High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition Research Reviews*, 23(2), 270-299.

127. Lima, M. S., Perez, G. S., Morais, G. L., Santos, L. S., Cordeiro, G. S., Couto, R. D., Deiró, T., Leandro, C. G., and Barreto-Medeiros, J. M. (2018). Effects of maternal high fat intake during pregnancy and lactation on total cholesterol and adipose tissue in neonatal rats. *Brazilian Journal of Biology*, 78(4), 615-618.

128. Elliott-Sale, K. J., Graham, A., Hanley, S. J., Blumenthal, S., and Sale, C. (2019). Modern dietary guidelines for healthy pregnancy; maximising maternal and foetal outcomes and limiting excessive gestational weight gain. European Journal of Sport Science, 19(1), 62-70.

129. Christians, J. K., Lennie, K. I., Wild, L. K., and Garcha, R. (2019). Effects of high-fat diets on fetal growth in rodents: a systematic review. Reproductive biology and endocrinology, 17(1), 39.

130. Ribaroff, G. A., Wastnedge, E., Drake, A. J., Sharpe, R. M., and Chambers, T. J. G. (2017). Animal models of maternal high fat diet exposure and effects on metabolism in offspring: a meta-regression analysis. *Obesity Reviews,* 18(6), 673-686.

131. Kislal, S., Jin, W., Maesner, C., and Edlow, A. G. (2021). Mismatch between obesogenic intrauterine environment and low-fat postnatal diet may confer offspring metabolic advantage. *Obesity Science and Practice,* 7(4), 450-461.

132. George, G., Draycott, S. A. V., Muir, R., Clifford, B., Elmes, M. J., and Langley-Evans, S. C. (2019). Exposure to maternal obesity during suckling outweighs in utero exposure in programming for post-weaning adipozity and insulin resistance in rats. *Scientific Reports,* 9(1), 1-10.

133. Tsuduki, T., Kitano, Y., Honma, T., Kijima, R., and Ikeda, I. (2013). High Dietary Fat Intake during Lactation Promotes Development of Diet-Induced Obesity in Male Offspring of Mice. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 59(5), 384-392.

134. Tsuduki, T., Yamamoto, K., E, S., Hatakeyama, Y., and Sakamoto, Y. (2015). High Dietary Fat Intake during Lactation Promotes the Development of Social Stress-Induced Obesity in the Offspring of Mice. *Nutrients*, 7(7), 5916-5932.

135. Kruse, M., Seki, Y., Vuguin, P. M., Du, X. Q., Fiallo, A., Glenn, A. S., Singer, S., Breuhahn, K., Katz, E. B., and Charron, M. J. (2013). High-fat intake during pregnancy and lactation exacerbates high-fat diet-induced complications in male offspring in mice. *Endocrinology*, 154(10), 3565-3576.

136. Lagisz, M., Blair, H., Kenyon, P., Uller, T., Raubenheimer, D., and Nakagawa, S. (2014). Transgenerational effects of caloric restriction on appetite: a meta-analysis. *Obesity Reviews,* 15(4), 294-309.

137. Vithayathil, M. A., Gugusheff, J. R., Ong, Z. Y., Langley-Evans, S. C., Gibson, R. A., and Muhlhausler, B. S. (2018). Exposure to maternal cafeteria diets during the suckling period has greater effects on fat deposition and Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c (SREBP-1c) gene expression in rodent offspring compared to exposure before birth. *Nutrition and Metabolism*, 15(1), 17.

138. Gugusheff, J. R., Vithayathil, M., Ong, Z. Y., and Muhlhausler, B. S. (2013). The effects of prenatal exposure to a 'junk food' diet on offspring food preferences and fat deposition can be mitigated by improved nutrition during lactation. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 4(5), 348-357.

139. Hafner, H., Chang, E., Carlson, Z., Zhu, A., Varghese, M., Clemente, J., Abrishami, S., Bagchi, D. P., MacDougald, O. A., and Singer, K., Gregg, B. (2019). Lactational High-Fat Diet Exposure Programs Metabolic Inflammation and Bone Marrow Adipozity in Male Offspring. *Nutrients*, 11(6), 1393.

140. Huang, Y. H., Ye, T. T., Liu, C. X., Wang, L., Chen, Y. W., and Dong, Y. (2017). Maternal high-fat diet impairs glucose metabolism, beta-cell function and proliferation in the second generation of offspring rats. *Nutrition and metabolism,* 14(1):1-7.

141. Connor, K. L., Vickers, M. H., Beltrand, J., Meaney, M. J., and Sloboda, D. M. (2012). Nature, nurture or nutrition? Impact of maternal nutrition on maternal care, offspring development and reproductive function. *The Journal of Physiology,* 590(9), 2167-2180.

142. Lépinay, A. L., Larrieu, T., Joffre, C., Acar, N., Gárate, I., Castanon, N., Ferreira, G., Langelier, B., Guesnet, P., Brétillon, L., Parnet, P., Layé, S., and Darnaudéry, M. (2015). Perinatal high-fat diet increases hippocampal vulnerability to the adverse effects of subsequent high-fat feeding. *Psychoneuroendocrinology,* 53, 82-93.

143. Taylor, P. D., McConnell, J., Khan, I. Y., Holemans, K., Lawrence, K. M., Asare-Anane, H., Persaud, S. J., Jones, P. M., Petrie, L., Hanson, M. A., and Poston, L. (2005). Impaired glucose homeostasis and mitochondrial abnormalities in offspring of rats fed a fat-rich diet in pregnancy. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology,* 288(1), R134-R139.

144. Cerf, M. E., Williams, K., Nkomo, X. I., Muller, C. J., Du Toit, D. F., Louw, J., and Wolfe-Coote, S. A. (2005). Islet cell response in the neonatal rat after exposure to a high-fat diet during pregnancy. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology,* 288(5), R1122-R1128.

145. Choi, J. S. (2018). Effects of Maternal and Post-Weaning High-Fat Diet on Leptin Resistance and Hypothalamic Appetite Genes in Sprague Dawley Rat Offspring. *Clinical Nutrition Research,* 7(4), 276-290.

146. Férézou-Viala, J., Roy, A. F., Sérougne, C., Gripois, D., Parquet, M., Bailleux, V., Gertler, A., Delplanque, B., Djiane, J., Riottot, M., and Taouis, M. (2007). Long-term consequences of maternal high-fat feeding on hypothalamic leptin sensitivity and diet-induced obesity in the offspring. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology,* 293(3), R1056-R1062.

147. Page, K. C., Malik, R. E., Ripple, J. A., and Anday, E. K. (2009). Maternal and postweaning diet interaction alters hypothalamic gene expression and modulates response to a high-fat diet in male offspring. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology,* 297(4), R1049-R1057.

148. Takasaki, M., Honma, T., Yanaka, M., Sato, K., Shinohara, N., Ito, J., Tanaka, Y., Tsuduki, T., and Ikeda, I. (2012). Continuous intake of a high-fat diet beyond one generation promotes lipid accumulation in liver and white adipose tissue of female mice. *Nutritional Biochemistry,* 23(6), 640-645.

149. Del Prado, M., Delgado, G., and Villalpando, S. (1997). Maternal lipid intake during pregnancy and lactation alters milk composition and production and litter growth in rats. *Journal of Nutrition,* 127(3), 458-462.

150. Cai, F., Gyulkhandanyan, A. V., Wheeler, M. B., and Belsham, D. D. (2007). Glucose regulates AMP-activated protein kinase activity and gene expression in clonal, hypothalamic neurons expressing proopiomelanocortin: additive effects of leptin or insulin. *Journal of Endocrinology,* 192(3), 605-614.

151. Keleher, M. R., Zaidi, R., Shah, S., Oakley, M. E., Pavlatos, C., El Idrissi, S., Xing, X., Li, D., Wang, T., and Cheverud, J. M. (2018). Maternal high-fat diet associated with altered gene expression, DNA methylation, and obesity risk in mouse offspring. *PLoS One,* 13(2), e0192606.

152. Dearden, L., and Balthasar, N. (2014). Sexual Dimorphism in Offspring Glucose-Sensitive Hypothalamic Gene Expression and Physiological Responses to Maternal High-Fat Diet Feeding. *Endocrinology,* 155(6), 2144-2154.

153. Zheng, J., Xiao, X., Zhang, Q., Yu, M., Xu, J., Wang, Z., and Qi, C., Wang, T. (2015). Maternal and post-weaning high-fat, high-sucrose diet modulates glucose homeostasis and hypothalamic POMC promoter methylation in mouse offspring. *Metabolic Brain Disease,* 30(5), 1129-1137.

154. Robb, J.-L., Messa, I., Lui, E., Yeung, D., Thacker, J., Satvat, E., and Mielke, J. G. (2017). A maternal diet high in saturated fat impairs offspring hippocampal function in a sex-specific manner. *Behavioural Brain Research,* 326, 187-199.

155. Benatti, R. O., Melo, A. M., Borges, F. O., Ignacio-Souza, L. M., Simino, L. A., Milanski, M., Velloso, L. A., Torsoni, M. A., and Torsoni, A. S. (2014). Maternal high-fat diet consumption modulates hepatic lipid metabolism and microRNA-122 (miR-122) and microRNA-370 (miR-370) expression in offspring. *British Journal of Nutrition,* 111(12), 2112-2122.

156. Yokomizo, H., Inoguchi, T., Sonoda, N., Sakaki, Y., Maeda, Y., Inoue, T., Hirata, E., Takei, R., Ikeda, N., Fujii, M., Fukuda, K., Sasaki, H., and Takayanagi, R. (2014). Maternal high-fat diet induces insulin resistance and deterioration of pancreatic β-cell function in adult offspring with sex differences in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism,* 306(10), E1163-E1175.

157. Finan, B., Yang, B., Ottaway, N., Stemmer, K., Müller, T. D., Yi, C. X., Habegger, K., Schriever, S. C., García-Cáceres, C., Kabra, D. G., Hembree, J., Holland, J., Raver, C., Seeley, R. J., Hans, W., Irmler, M., Beckers, J., de Angelis, M. H., Tiano, J. P., Mauvais-Jarvis, F., Perez-Tilve, D., Pfluger, P., Zhang, L., Gelfanov, V., DiMarchi, R. D., and Tschöp, M. H. (2012). Targeted estrogen delivery reverses the metabolic syndrome. *Nature Medicine,* 18(12), 1847-1856.

158. Aiken, C. E., and Ozanne, S. E. (2013). Sex differences in developmental programming models. *Reproduction,* 145(1), R1-R13.

159. Gali Ramamoorthy, T., Allen, T. J., Davies, A., Harno, E., Sefton, C., Murgatroyd, C., and White, A. (2018). Maternal overnutrition programs epigenetic changes in the regulatory regions of hypothalamic Pomc in the offspring of rats. *International Journal of Obesity,* 42(8), 1431-1444.

160. Stevenson, K., Lillycrop, K. A., and Silver, M. J. (2020). Fetal programming and epigenetics. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research,* 13, 1-6.

161. Tontonoz, P., Hu, E., and Spiegelman, B. M. (1994). Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*, 79(7), 1147-1156.

162. Rieusset, J., Andreelli, F., Auboeuf, D., Roques, M., Vallier, P., Riou, J. P., Auwerx, J., Laville, M., and Vidal, H. (1999). Insulin acutely regulates the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in human adipocytes. *Diabetes*, 48(4), 699-705.

163. Ballard, O., and Morrow, A. L. (2013). Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatric Clinics*, 60(1), 49-74.

164. Kereliuk, S. M., Brawerman, G. M., and Dolinsky, V. W. (2017). Maternal macronutrient consumption and the developmental origins of metabolic disease in the offspring. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(7), 1451.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onay Belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 08/07/2019-E.84960

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Doç. Dr. Hilal YILDIRAN
Beslenme ve Diyetetik Bölüm Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Hilal YILDIRAN ve Sabriye ARSLAN'dan oluşan G.Ü.ET-19.039 kod numaralı ve ***"Maternal Yüksek Yağlı Diyetin Yavru Ratların Vücut Bileşimi ve Lipogenik Gen Expresyonu Üzerine Etkisi"*** başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-19.039 and entitled ***"The Effect of Maternal High Fat Diet on Body Composition and Lipogenic Gene Expression of Offspring Rats"*** is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Commitee regulations.

With my best regards.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Hayvan Türü : Rat Wistar
Hayvan Sayısı : 60

Ek: 1 Liste

Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
e-Posta :hadyek@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://hadyek.gazi.edu.tr/
Bilgi için :Ayfer Çekmez
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 18 07

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-1. (devam). Etik Kurul Onay Belgesi

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ :28/06/2019	TOPLANTI SAYISI : 05
ADI-SOYADI	**İMZA**
Prof.Dr.Abdulkadir BEDİRLİ (Başkan)	
Doç.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)	
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU	
Prof.Dr.Tuncay PEKER	
Prof.Dr.Fatma AKAR	
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK	
Prof.Dr.Mecit Orhan ULUDAĞ	
Doç.Dr.Emre BARIŞ	
Doç.Dr.İpek SÜNTAR	
Doç.Dr.Neşet Volkan ASAR	
Öğr.Gör.Dr.Şeyda DİKER	
Öğr.Gör.Dr.Burcu EKİM	
Vet.Hek.Burcu AVCI	
Osman İÇ	

EK-1. (devam). Etik Kurul Onay Belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 13.11.2019-E.143091

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Doç. Dr. Hilal YILDIRAN
Beslenme ve Diyetetik Bölüm Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Daha önce 08.07.2019 tarih ve E.84960 sayılı yazımız ile onay alan, araştırmacı grubu Hilal YILDIRAN ve Sabriye ARSLAN'dan oluşan G.Ü.ET-19.039 kod numaralı ve ***"Maternal Yüksek Yağlı Diyetin Yavru Ratların Vücut Bileşimi ve Lipogenik Gen Expresyonu Üzerine Etkisi"*** başlıklı araştırma öneriniz ile ilgili alınan 01.11.2019 tarihli dilekçe konusu Kurulumuzun **11.11.2019** tarih ve **09** sayılı toplantısında incelenmiş olup,

Henüz deneyleri başlanmamış olan çalışmanızın metodu değişmeksizin, maternal diyetin yavruların ovaryum/testislerinde yol açtığı değişiklikleri histomorfometrik açıdan değerlendirebilmek için ötanazi edilen yavruların ovaryum/testis dokularının çalışmaya dahil edilmesi ile rat dokularının histomorfometrik incelemelerinin sağlanabilmesi için yardımcı araştırmacı olarak C. Merve SEYMEN'in de araştırmacı grubuna katılması ile ilgili talebin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Ek: 1 Liste

Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
e-Posta :hadyek@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://hadyek.gazi.edu.tr/
Bilgi için :Nursel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 20 57

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-1. (devam). Etik Kurul Onay Belgesi

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 11/11/2019	TOPLANTI SAYISI : 09
ADI-SOYADI	İMZA
Prof.Dr.Abdulkadir BEDİRLİ (Başkan)	
Doç.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)	
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU	
Prof.Dr.Tuncay PEKER	
Prof.Dr.Fatma AKAR	
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK	
Prof.Dr.Mecit Orhan ULUDAĞ	
Doç.Dr.Emre BARIŞ	
Doç.Dr.İpek SÜNTAR	
Doç.Dr.Neşet Volkan ASAR	
Öğr.Gör.Dr.Şeyda DİKER	
Öğr.Gör.Dr.Burcu EKİM	
Vet.Hek.Burcu AVCI	
Osman İÇ	

EK-2. Çalışma Sırasında Kullanılan Malzemelerin Listesi

Cerrahi set 7'li
Cerrahi eldiven
Ependorf tüpü (1,5 ml ve 2,0 ml)
Sıvı nitrojen tankı
Enjektör (1,0 ve 5,0 ml)
Vakumlu jelli tüp (8,5ml)
Değişik hacimlerde otomatik pipet
Hayvan ve yem Tartım Terazisi (Precisa)
Glikometre (Accu Chek Performa Nano)
Santrifüj cihazı (Selecta-Centronic-BL)
Çalkalayıcı (Biosan PST-60HL Plate Shaker, Litvanya)
İnkübatör (Memmert EN050 Incubator, Schwabach, Almanya)
Mikroplate yıkama cihazı (Mindray MW-12A Microplate Washer, Çin)
Mikroplate okuyucu (Biotek 800 TS Microplate Reader, ABD).
Rat glukoz ELISA kiti (Biossay Technology Laboratory, China)
Rat trigliserit ELISA kiti (Biossay Technology Laboratory, China)
Rat total cholesterol ELISA kiti (Biossay Technology Laboratory, China)
Rat leptin ELISA kiti (Biossay Technology Laboratory, China)
Rat insulin ELISA kiti (Biossay Technology Laboratory, China)
Oil Red O Boyama Kiti
Harris Hematoksilen (Ready to Use)
Eosin Y (Ready to Use) (Su Bazlı)
Formaldehit
Ksilol
Entellan
Rodajlı Lam
Gazlı Bez
Leica DCM 4000 (Germany)
Real-time PCR
TRIzol Reagent
BrightGreen 2X qPCR MasterMix-No ROX
LightCycler 480

EK-3. Yüksek Yağlı Yemin Özellikleri

Class description	**Ingredients**	**Grams**
Protein	Casein, Lactic, 30 Mesh	200.00 g
Protein	Cystine, L	3.00 g
Carbohydrate	Sucrose, Fine Granulated	176.80 g
Carbohydrate	Lodex 10	100.00 g
Carbohydrate	Starch, Corn	72.80 g
Fiber	Solka Floc, FCC200	50.00 g
Fat	Lard	177.50 g
Fat	Soybean Oil, USP	25.00 g
Mineral	S10026B Mineral Mix Formulation	50.00 g
Vitamin	Choline Bitartrate	2.00 g
Vitamin	V10001C AIN-76A Vitamin Mix	1.00 g
Dye	Dye, Red FD&C #40, Alum. Lake 35-42%	0.05 g
	Total:	858.15 g

EK-4. ELISA Analizlerinin Uygulama Prensipleri

Analizlere başlamadan önce tüm örnekler dondurucudan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri sağlanmıştır. Kolesterol analizi için kullanılan Rat Kolesterol ELISA kitinde (Biossay Technology Laboratory, China) plaka, Rat kolesterol antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numune plakadaki kuyulara eklenmiş ve numune içindeki kolesterol antijeni kuyulardaki kaplanmış antikorlara bağlanmıştır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenmiş ve Biyotinilenmiş Kolesterol antikoruna bağlanmıştır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama basamağı sırasında yıkanmıştır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenmiş ve Rat Kolesterol miktarı ile orantılı olarak renk gelişmiştir. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi ilave edilerek sona erdirilmiş ve absorbans ELISA okuyucuda ölçülmüştür (Biotek 800 TS Microplate Reader, ABD) 450 nm'de ölçülmüştür. ELISA okuyucudan alınan optik yoğunluk değerleri özel bir yazılımla Dikey (Y) eksenine standart, Yatay (X) eksenine konsantrasyon değerleri konarak standart eğrisi oluşturulmuştur. Bu verilere göre numune yoğunluklarını özel yazılım otomatik olarak hesaplamıştır.

Glukoz konsantrasyonalrının dğerlendirilmesinde kullanılan Rat Glukoz ELISA kit (Biossay Technology Laboratory, China) yöntemi Enzime Bağlı İmmünosorbent Testidir (Sandwich ELISA). Plaka, Rat Glukoz antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numune plakadaki kuyulara eklenmiş ve numune içindeki glukoz antijeni kuyulardaki kaplanmış antikorlara bağlanmıştır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenmiş ve Biyotinilenmiş Glukoz antikoruna bağlanmıştır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama basamağı sırasında yıkanmıştır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenmiş ve Rat Glukoz miktarı ile orantılı olarak renk gelişmiştir. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi ilave edilerek sona erdirilmiş ve absorbans ELISA okuyucuda ölçülmüştür (Biotek 800 TS Microplate Reader, ABD) 450 nm'de ölçülmüştür. ELISA okuyucudan alınan optik yoğunluk değerleri özel bir yazılımla Dikey (Y) eksenine standart, Yatay (X) eksenine konsantrasyon değerleri konarak standart eğrisi oluşturulmuştur. Bu verilere göre numune yoğunluklarını özel yazılım otomatik olarak hesaplamıştır.

Rat Insulin ELISA kit (Biossay Technology Laboratory, China) yöntemi bir Enzime Bağlı İmmünosorbent Testidir (Sandwich ELISA). Plaka, Rat Insulin antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numune plakadaki kuyulara eklenmiş ve numune içindeki insülin antijeni

EK-4. (devam) ELISA Analizlerinin Uygulama Prensipleri

kuyulardaki kaplanmış antikorlara bağlanmıştır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenmiş ve Biyotinilenmiş Insulin antikoruna bağlanmıştır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama basamağı sırasında yıkanmıştır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenmiş ve Rat Insulin miktarı ile orantılı olarak renk gelişmiştir. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi ilave edilerek sona erdirilmiştir ve absorbans ELISA okuyucuda ölçülmüştür (Biotek 800 TS Microplate Reader, ABD) 450 nm'de ölçülmüştür. ELISA okuyucudan alınan optik yoğunluk değerleri özel bir yazılımla Dikey (Y) eksenine standart, Yatay (X) eksenine konsantrasyon değerleri konarak standart eğrisi oluşturulmuştur. Bu verilere göre numune yoğunluklarını özel yazılım otomatik olarak hesaplamıştır.

Rat Leptin ELISA kiti (Biossay Technology Laboratory, China) bir Enzime Bağlı İmmünosorbent Testidir (ELISA). Plaka, Rat Leptin antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numune plakadaki kuyulara eklenmiş ve numune içindeki leptin antijeni kuyulardaki kaplanmış antikorlara bağlanmıştır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenmiş ve Biyotinilenmiş Leptin antikoruna bağlanmıştır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama basamağı sırasında yıkanmıştır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenmiş ve Rat Leptin miktarı ile orantılı olarak renk gelişmiştir. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi ilave edilerek sona erdirilir ve absorbans ELISA okuyucuda ölçülmüştür (Biotek 800 TS Microplate Reader, ABD) 450 nm'de ölçülmüştür. ELISA okuyucudan alınan optik yoğunluk değerleri özel bir yazılımla Dikey (Y) eksenine standart, Yatay (X) eksenine konsantrasyon değerleri konarak standart eğrisi oluşturulmuştur. Bu verilere göre numune yoğunluklarını özel yazılım otomatik olarak hesaplamıştır.

Rat Trigliserit ELISA kit yöntemi (Biossay Technology Laboratory, China) bir Enzime Bağlı İmmünosorbent Testidir (Sandwich ELISA). Plaka, Rat Trigliserit antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numune plakadaki kuyulara eklenmiş ve numune içindeki trigliserit antijeni kuyulardaki kaplanmış antikorlara bağlanmıştır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenmiş ve Biyotinilenmiş Cholesterol antikoruna bağlanmıştır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama basamağı sırasında yıkanmıştır. Daha sonra substrat çözeltisi eklenmiş ve Rat Trigliserit miktarı ile orantılı olarak renk gelişmiştir.

EK-4. (devam) ELISA Analizlerinin Uygulama Prensipleri

Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisi ilave edilerek sona erdirilir ve absorbans ELISA okuyucuda ölçülmüştür (Biotek 800 TS Microplate Reader, ABD) 450 nm'de ölçülmüştür. ELISA okuyucudan alınan optik yoğunluk değerleri özel bir yazılımla Dikey (Y) eksenine standart, Yatay (X) eksenine konsantrasyon değerleri konarak standart eğrisi oluşturulmuştur. Bu verilere göre numune yoğunluklarını özel yazılım otomatik olarak hesaplamıştır.

EK-5. Adipoz Dokuda Gen Ekspresyonu Analizlerinin Uygulama Prensipleri

Adipoz dokuda FAS, PPAR-γ, SREBP-1c gen ekspresyonunun analizi içşn aşağıda belirtilen aşamalar gerçekleştirilmiştir.

Total RNA ekstraksiyonu

Adipoz doku numunelerinden yüksek kalitede Total RNA ekstraksiyonu sağlamak için TRIzol Reagent kullanılmıştır. Trizol Reagent kullanılarak yapılan ekstraksiyon işlemleri faz ayrımı ve bir dizi nükleik asit çöktürme yöntemine dayanmaktadır. Total RNA ekstraksiyon işleminden elde edilen numunelere ait nükleik asit yükleri (ng değerleri) çalışmanın sonraki basamaklarda kullanılmak üzere belirli bir ng değerine sabitlenmiştir. Bu işlem qPCR aşamasında tutarsız sonuçların önüne geçilebilmesi için önem arz etmektedir.

Reverse transkriptaz (cDNA) işlemi

mRNA gen ekspresyonu çalışmalarında pre-mRNA ve mature-mRNA yapılarının tespiti için Oligo (dT) ve Random Hexamer primerleri ile Revers Transkriptaz işlemi yapılmıştır. Bu primerler mRNA zincirini uzatarak bir yapıyı kararlı hale getirmektedir. Daha sonra Reverse Transkriptaz enzimi mRNA dizisinin karşı kopyasını sentezler. Elde edilen cDNA, standart PCR için bir şablon olarak kullanılmıştır.

qPCR mRNA gen ekspresyon analizleri

mRNA dizileriyle oluşturulan cDNA zincirleri, relative ekspresyon analizlerinde kullanılmıştır. Deney ve kontrol gruplarında bulunan numunelerin herbiri için, ilgili mRNA ve ona uygun referans genine ait dizilerin real time PCR cihazı ile çoğaltılması sağlanmıştır. İşlem sonucunda cihazdan alınan veriler $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ metodu ile değerlendirilmiştir. Kırk döngü üzerinden yapılan çalışmalarda florasan değerinin eşik değerini geçtiği (Threshold çizgisini kestiği) noktadan alınan eşik değeri (Ct, Cp, Cq) hesaplamalarda kullanılmıştır.

Gen ekspresyon primer tasarım ve bağlanma sıcaklıkları (Tm)

Çalışma kapsamında RT-qPCR yöntemi kullanılarak FAS, PPAR-γ, SREBP-1c ve ACTB genlerinin ekspresyon seviyeleri saptanmıştır. RT-qPCR işleRT-qPCR cihazları her döngü

EK-5. (devam) Adipoz Dokuda Gen Ekspresyonu Analizlerinin Uygulama Prensipleri

sonunda floresan şiddetini saptayan flurometre ve thermal cyclerdan meydana gelmektedir. Reverse transcriptase işlemiyle RNA'lardan çift iplikli yapıya dönüştürülen cDNA zincirleri arasına girerek floresan ışıma veren SYBR Green I boyası, gen ekspresyon analizlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışma kapsamında gen expresyon seviyelerinin belirlenmesi için BrightGreen 2X qPCR MasterMix-No ROX (ABM, Canada) ve RT-qPCR analizleri için LightCycler 480 (Roch, Switzerland) kullanılmıştır. Her bir gen bölgesi için uygun Tm değerinde kurulumlar gerçekleştirilmiş ve döngü eğrileri ve Melting Curve verileri incelenmiştir.

Cihaz kayıtları sonrasında normalizasyon işlemi (livak metod) gerçekleştirilen verilerin aşırı düşük veya yüksek ifadeli gen ekspresyon katsayıları vermeleri istatistik analizlerde veri dağılımlarını etkilemektedir. Normalize edilmiş nispi gen ekspresyon seviyelerinin logaritmik transformasyonları gerçekleştirilerek aşırı ve düşük ifadeli gen ekspresyon seviyelerine eşit ağırlık atfederek veri dağılımları daha simetrik hale getirilmiştir. Böylelikle aykırı değerlerin etkisi büyük ölçüde ortadan kaldırılarak daha sade bir hal alması sağlanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ARSLAN, Sabriye

Uyruğu : T.C.

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı	2015
Lisans	Hacettepe Üniversitesi / Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2012
Lise	İzmir Selçuk Anadolu Lisesi	2008

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2012-devam ediyor	Gazi Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	Araştırma Gör.

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

<u>Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:</u>

1. Karadağ, M. G., Ağagündüz, D., Yıldıran, H., Arslan, S., and Toka, O. (2021). Factors affecting on perception and knowledge of portion size in young adults. *Nutrition and Food Science*, 51(6): 947-958

2. Tek, N., Mortaş, H., Arslan, S., Tatar, T., and Köse, S. (2020). The Physical Activity Level is Low in Young Adults: A Pilot Study from Turkey. *American Journal of Public Health Research,* 8(1), 7–13.

3. Özturan, A., Arslan, S., Kocaadam, B., Elibol, E., İmamoğlu, İ., Karadağ, M.G. (2019). Effect of Inositol and its Derivatives on Diabetes: A Systematic Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 59(7):1124-1136.*

4. Navruz Varlı, S., Köse, S., Tatar, T., Arslan, S., and Köksal, E. (2018). Assessment of dietary calcium intake of university students a pilot study in Turkey. *Archives of Osteoporosis*, *13*(1), 0–0.

5. Arslan, S., Akdevelioğlu, Y. (2018). The Relationship Between Female Reproductive Functions and Vitamin D. *Journal of the American College of Nutrition*, 37(6):546-551.

6. Şanlıer, N., Arslan, S., Büyükgenç, N., and Toka, O. (2018). Are eating behaviors related with by body mass index gender and age. *Ecology of Food and Nutrition*, *57*(4), 372–387.

Diğer indeksler ve ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. Arslan, S., ve Yıldıran, H. (2021). Maternal Beslenmenin Yavrular Üzerine Etkileri: Fetal Programlama ve Epigenetik Mekanizmalar. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 49(1), 67-74.

2. Arslan, S., İmamoğlu, İ. D., ve Yıldıran, H. (2020). Şeker Bağımlılığı: Gerçek mi hayal ürünü mü?. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13(3), 444-456.

3. Arslan, S., Akdevelioğlu Y. (2018). Erkek Reprodüktif Fonksiyonlarda D Vitamininin Rolü. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(1-7).

4. Arslan, S., Şanlıer, N. (2017). Fenilketonüride Beslenme Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Beslenme ve Diyetetik Özel*, 1(1-7).

5. Arslan, S., and Şanlıer, N. (2016). Relationship between daily dietary fructose intake body composition and biochemical parameters patients with type 2 diabetes. *Journal of Human Sciences*, (13), 2642–2655.

6. Arslan, S., Şanlıer, N. (2016). Fruktoz ve Sağlık. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(3) (150-158).

7. Bolluk, S., Yıldıran, H. (2014). Hemodiyaliz Hastalarında İntradiyalitik Parenteral Beslenme. *Türkiye Klinikleri Nefroloji Dergisi*, 9(1) (13-18).

8. Bolluk, S., Şanlıer N. (2014). Çölyak Hastalığının Önlenmesinde Bebek Beslenmesinin Önemi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(1) (15-19).

9. Bolluk, S., Tek Acar, N. (2014). Alzheimer'dan Korunmada Akdeniz Diyeti. *Akad Geriatri*, 6(55-61).

10. Bolluk, S., Akbulut, G. (2013). D Vitamini ve Diabetes Mellitus. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi*, 8(2) (65-72).

11. Bolluk, S., Yıldıran, H. (2013). İnflamatuar Barsak Hastalıkları ve D Vitamini. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Dergisi*, 20(1) (7-12).

Kitap ve kitap bölümü:

1. Arslan, S., Yassıbaş, E., Akbulut, G. (2020). *Çocuk, Yetişkin ve Yaşlılarda Enteral ve Paranteral Beslenme. Bölüm Adı: Pediatrik Hastalıklarda Nütrsiyonel Destek*, Yayın

Yeri: Ankara Nobel Tıp Kitaebleri, Editör: Akbulut G, Basım sayısı:1, ISBN:978-605-7578-47-1.

2. Yassıbaş, E., Şahin G., Arslan, S., Akbulut, G. (2020). *Çocuk, Yetişkin ve Yaşlılarda Enteral ve Paranteral Beslenme. Bölüm Adı: Pediatrik Özel Durumlarda Nütrisyonel Destek,* Yayın Yeri: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, Editör: Akbulut G, Basım sayısı:1, ISBN:978-605-7578-47-1.

3. Şahin, G., Arslan, S., Akbulut, G. (2020). *Çocuk, Yetişkin ve Yaşlılarda Enteral ve Paranteral Beslenme. Bölüm Adı: Enteral Nütrisyon,* Yayın Yeri: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, Editör: Akbulut G, Basım sayısı:1, ISBN:978-605-7578-47-1.

4. Arslan, S., Navruz Varlı, S., Akbulut, G. (2018). *Tıbbi Beslenme Tedavisinde Güncel Uygulamalar: Metabolik stres durumlarında tıbbi beslenme tedavisi: sepsis, travma, ateşli silah yaralanmaları, cerrahi ve yanıklar,* Yayın Yeri: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, Editör: Gamze Akbulut, Basım sayısı:1, ISBN:978-605-9215-48-0

5. Şanlıer, N., Arslan, S. (2019). *Biyolojide Özel Konular*. Bölüm Adı: Yaşlılıkta Sık Görülen Sağlık Sorunları ve Beslenme, Yayın Yeri: Paradiğma, Editör: Gülay Ekici, Basım sayısı:1, Sayfa sayısı:718, ISBN:978-605-2292-49-5, Bölüm Sayfaları:577 -608

6. Arslan, S., Şanlıer, N. (2016). *Anne Çocuk sağlığı ve Beslenmesi- 0-1 Yaş Çocuk Beslenmesi*. Hedef CS Yayıncılık ve Mühendislik.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...