



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**GEBELİK VE EMZİKLİLİK DÖNEMİNDE ANNE RATLARA VE
DOĞUM SONRASI YAVRU RATLARA UYGULANACAK
FAZLA TUZLU VEYA BATI TARZI DİYETİN METABOLİK
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

MERYEM ELİF ÖZTÜRK

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. NURCAN YABANCI AYHAN

ANKARA

2020

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GEBELİK VE EMZİKLİLİK DÖNEMİNDE ANNE RATLARA VE
DOĞUM SONRASI YAVRU RATLARA UYGULANACAK
FAZLA TUZLU VEYA BATI TARZI DİYETİN METABOLİK
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

MERYEM ELİF ÖZTÜRK

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. NURCAN YABANCI AYHAN

ANKARA

2020

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Gebelik ve Emzicilik Döneminde Anne Ratlara ve Doğum Sonrası Yavru Ratlara Uygulanacak Fazla Tuzlu veya Batı Tarzı Diyetin Metabolik Etkisinin Araştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Meryem Elif ÖZTÜRK

Tarih:

İmza:



İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	xi
Çizelgeler	xii
1.GİRİŞ	1
1.1.Fetal Programlama Hipotezi	3
1.1.1. Annenin Yetersiz Beslenmesi	4
1.1.2. Annenin Aşırı Beslenmesi	5
1.1.2.1. Gen Ekspresyonunda Ve Hücrel Mekanizmalarda Değişiklikler	6
1.1.2.2. Hormonal Mekanizmalarda Değişiklikler	10
1.1.2.3. İştah Mekanizmasında Değişiklikler	13
1.1.2.4. Organ İşlevlerinde Değişiklikler	19
1.2. Fazla Tuz Tüketimi Ve Olası Fizyolojik Etkileri	25
1.3. Maternal Fazla Tuz Tüketimin Yavruya Etkisi	26
2. GEREÇ ve YÖNTEM	30
2.1. Araştırma Yeri ve Süresi	30
2.2. Örneklem Sayısı, Hayvanların Temini, Çiftleştirilmesi ve Bakımı	30
2.3. Çalışma Protokolü ve Diyet Müdahalesi	32
2.3.1. Çalışma Protokolü	32
2.3.2. Diyet Müdahalesi	35
2.4. Yavru Ratların Vücut Ağırlık Takibi	36
2.5. Ötenazi ve Kan Alımı	36
2.6. ELİSA ve Biyokimyasal Analizler	36
2.6.1. İnsülin ve Leptin ELİSA testleri	37
2.6.2. Biyokimyasal Analizler	37
2.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	38
3. BULGULAR	39
3.1. Anne Ratlara İlişkin Bulgular	39
3.1.1. Anne Ratların Yem Tüketimine İlişkin Bulgular	39
3.1.2. Anne Ratların Enerji Alımına İlişkin Bulgular	40
3.1.3. Anne Ratların Protein Alımına İlişkin Bulgular	40
3.1.3. Anne Ratların Su Tüketimine İlişkin Bulgular	41
3.1.4. Anne Ratların Vücut Ağırlığı Değişimleri	42
3.2. Yavru Ratlara İlişkin Bulgular	42
3.2.1. Yavru Ratların Yem Tüketimine İlişkin Bulgular	43

3.2.2. Yavru Ratların Enerji Alımına İlişkin Bulgular	44
3.2.3. Yavru Ratların Protein Alımına İlişkin Bulgular	46
3.2.4. Yavru Ratların Su Alımına İlişkin Bulgular	48
3.2.5. Yavru Ratların Vücut Ağırlık Değişimine İlişkin Bulgular	50
3.2.6 Yetişkin Yavru Ratların Kan Parametrelerine İlişkin Bulgular	57
4. TARTIŞMA	59
4.1. Anne Ratlara İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	59
4.1.1. Anne Ratların Günlük Yem Tüketimi ve Enerji Alımına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	59
4.1.2. Anne Ratların Günlük Protein Alımına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	62
4.1.3. Anne Ratların Günlük Su Tüketimlerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	63
4.1.4. Anne Ratların Gebelik ve Emziliklik Döneminde Vücut Ağırlık Kazanımlarının Değerlendirilmesi	64
4.1.5. İkinci Gün Tüm Yavruların Ortalama Vücut Ağırlığının Değerlendirilmesi	68
4.2. Yavru Ratlara İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	69
4.2.1. Yavru Ratların Yem Tüketimine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	69
4.2.2. Yavru Ratların Enerji Alımına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	72
4.2.3. Yavru Ratların Protein Alımına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	74
4.2.4. Yavru Ratların Su Tüketimine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	75
4.2.5. Yavru Ratların Vücut Ağırlık Değişimine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	76
4.2.5.1. Annesi ve/veya Kendisi Batı Tarzı Yemle Beslenen Ratların Vücut Ağırlık Değişimine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	76
4.2.5.2. Annesi ve/veya Kendisi Fazla Tuzlu Yemle Beslenen Ratların Vücut Ağırlık Değişimine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	78
4.2.5.3. Annesi ve/veya Kendisi Hem Batı Tarzı Hem Fazla Tuzlu Yemle Beslenen Ratların Vücut Ağırlık Değişimine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	81
4.2.6. Yetişkin Yavru Ratların Kan Parametrelerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	83
4.2.6.1. Annesi ve/veya Kendisi Batı Tarzı Yemle Beslenen Yavru Ratların Kan Parametrelerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	83
4.2.6.2. Annesi ve/veya Kendisi Fazla Tuzlu Yemle Beslenen Yavru Ratların Kan Parametrelerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	87
4.2.6.3. Annesi ve/veya Kendisi Hem Batı Tarzı Hem Fazla Tuzlu Yemle Beslenen Yavru Ratların Kan Parametrelerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	89
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	92
5.1. Sonuçlar	92
5.2. Öneriler	95

ÖZET	96
SUMMARY	98
KAYNAKLAR	100
EKLER	120
Ek-1a. Etik Kurul Raporu	120
Ek-1b. Etik Kurul Raporu	121
ÖZGEÇMİŞ	122



ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanması sırasında desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve birikimleriyle beni eğiten ve yönlendiren çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Nurcan YABANCI AYHAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tezimin başlangıcından beri her sorumu cevaplandırıp tezin tasarımından analizlerine kadar bana her aşamada destek olan Tez İzleme Komitesi üyesi Doç.Dr. Zeynep GÖKTAŞ'a, Tez İzleme Komitesinde yer alan değerli hocam Prof. Dr. Aslı UÇAR'a, tezime katkı veren Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Pınar ÇAKIROĞLU'na ve Prof. Dr. Gülhan SAMUR'a çok teşekkür ederim. Çalışmamı gerçekleştirdiğim Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney hayvanları laboratuvarında başta Uz. Vet. Atilla İŞGÖREN olmak üzere tüm çalışanlara teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlarken istatistik danışmanlığı yaparak bana yardımcı olan Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi İstatistik Anabilim Dalı'nda görevli Arş.Gör.Dr. Ayfer Ezgi YILMAZ'a teşekkürlerimi sunarım. Veri toplama süresince bana çok yardımcı olan Arş. Gör. Mahmut BODUR'a, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim dalı'nda görevli hocalarım Dr.Ayşegül DURAK'a ve Arş. Gör. Sinan DEĞİRMENCİ'ye ve en zor zamanlarda yardımcı olan Arş. Gör. Betül ŞEREF ve Vet. Yaşar ŞEREF'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tez verilerimi toplarken Covid-19 pandemisi nedeniyle birçok sıkıntı yaşadım. Bu süreçte bana sürekli destek veren yardımcı olan annem Havva ÖZTÜRK'e ve kardeşlerim A.Günhan ÖZTÜRK'e, diğer kardeşlerim Merve NALÇACI, Büşra ÖZTÜRK ve Fatma Gülay ÖZTÜRK'e çok teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AdoMet	S-adenosilmetiyonin
AgRP	Agouti ile ilişkili Peptit
Akt	Protein Kinaz B
AMPK	AMP- aktive Edici Protein Kinaz
ARC	Arkuat çekirdek
AT ₁ R ₁	Anjiyotensin Tip 1 Reseptör
AVP	Arjinin Vazopressin
BKİ	Beden Kütle İndeksi
CART	Kokain Amfetaminle İlgili Transkript
CCK	Kolesistokinin
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DNA	Deoksiribonükleik asit
DNMT1	DNA Metiltransferaz 1
DNMT3B	DNA Metiltransferaz 3 beta
EZH2	Histon-lizin N-metiltransferaz
FoxO1	Forkhead Box O1
g	gram
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptit 1
HAT	Histon Asetil Transferaz
HDAC	Histon Deasetilaz
HDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
IGF-1	İnsülin Büyüme Faktörü-1

IL-1 β	İnterlökin 1 Beta
IOM	Tıp Enstitüsü
IRS-1	İnsülin Reseptör Substrat
JAK2	Janus Aktive Edici Kinaz
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MCH	Melanosit Konsantrasyon Hormonu
MeBP	Metil Sitozin Guanin Bağlanma Proteini
mTORC1	mTOR Kompleks 1
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NF- κ B	Nükleer Faktör-Kappa B
Ngn3	Neurogenin-3
NPY	Nöropeptit Y
NRC	Ulusal Araştırma Konseyi
NOS	Nitrik Oksit Sentetaz
PI3 kinaz	Fosfoinozotid 3-Kinaz
Pol II	DNA Polimeraz II
POMC	Proopiomelanokortin
PP	Pankreatik Polipeptit
PPAR γ	Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör Gamma
PVN	Paraventriküler Çekirdek
RAS	Renin-Anjiyotensin Sistemi
RNA	Ribonükleik Asit
ROS	Reaktif Oksijen Radikalleri
SALTURK	Türk Toplumunda Tuz Tüketimi ve Kan Basıncı Çalışması

SCD1	Stearoil-CoA Desatüraz
SIRT1	Sirtuin1
SREBP-1	Sterol Düzenleyici Eleman Bağlayıcı Protein-1
STAT3	Sinyal Transdüktör ve Transkripsiyon Aktivatörü 3
TF	Transkripsiyon Faktörü
TGF- β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
WHO	Dünya Sağlık Örgütü



ŞEKİLLER

Şekil 1.1 Gen ekspresyonunun epigenetik düzenlenmesinin genel hatları	9
Şekil 1.2 Maternal fazla beslenmenin hücresel mekanizmalara etki yolları	10
Şekil 1.3 Maternal fazla beslenmenin fetal organlarda ve/veya işlevlerinde yol açtığı değişiklikler	19
Şekil 2.1 Çalışma protokolü	33
Şekil 3.1 Erkek yavru ratların protein alımına ilişkin bulgular	45
Şekil 3.2 Dişi yavru ratların protein alımına ilişkin bulgular	46
Şekil 3.3 Annesi kontrol veya batı tarzı yemle beslenen yavru ratların vücut ağırlık değişimleri	52
Şekil 3.4 Annesi kontrol veya tuzlu yemle beslenen yavru ratların vücut ağırlığı değişimleri	52
Şekil 3.5 Annesi kontrol veya hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen yavru ratların vücut ağırlığı değişimleri	53
Şekil 3.6 Annesi ve/veya kendisi fazla tuzlu yemle beslenen erkek ve dişi ratların 4-18.haftalar arası vücut ağırlık kazanımı	56
Şekil 3.7 Annesi ve/veya kendisi batı tarzı yemle beslenen erkek ve dişi ratların 4-18. haftalar arası vücut ağırlık kazanımı	56
Şekil 3.8 Annesi ve/veya kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen erkek ve dişi ratların 4-18.haftalar arası vücut ağırlık kazanımı	56

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1 Ratlara verilen yemlerin içerikleri	34
Çizelge 3.1 Anne ratların günlük yem tüketim durumları	37
Çizelge 3.2 Anne ratların günlük enerji alım durumları	38
Çizelge 3.3 Anne ratların günlük protein alım durumları	39
Çizelge 3.4 Anne ratların günlük su tüketim durumları	39
Çizelge 3.5 Anne ratların vücut ağırlık değişimi ile ilgili bulgular	40
Çizelge 3.6 Erkek yavru ratların yem tüketimine ilişkin bulgular	41
Çizelge 3.7 Dişi yavru ratların yem tüketimine ilişkin bulgular	42
Çizelge 3.8 Yavru ratların enerji alımına ilişkin bulgular	44
Çizelge 3.9 Erkek yavru ratların su alımına ilişkin bulgular	47
Çizelge 3.10 Dişi yavru ratların su alımına ilişkin bulgular	48
Çizelge 3.11 Erkek yavru ratların vücut ağırlığı değişimleri ile ilgili bulgular	50
Çizelge 3.12 Dişi yavru ratların vücut ağırlığı değişimleri ile ilgili bulgular	51
Çizelge 3.13 Yavru ratların kan parametrelerine ilişkin bulgular	55

1.GİRİŞ

Toplumsal yük getiren ve yaşa bağılı yaygın olarak rastlanan çoğu kompleks hastalığın kökeni embriyonik, fetal ve erken postnatal yaşama kadar uzanabilmektedir. Bireysel düzeyde bu hastalıklar, pek çok risk faktörüne (örn, aşırı enerji alımı, enfeksiyon, stresli yaşam tarzı) maruz kalmakla ve bu maruziyetin sürdürülmesi (söz konusu risklere verilen biyolojik yanıtların bireylerarası geniş varyasyonları) ile yıllar içerisinde birikerek ortaya çıkmaktadır. Kronik hastalıklara bireysel yatkınlığın DNA diziliminin varyasyonu ile belirlendiğini iddia eden geleneksel yaklaşımın aksine, araştırmacılara göre bu hastalıklara yatkınlık, özellikle yaşamın erken dönemlerinde genetik yapı ve çevre koşulları arasındaki dinamik etkileşim sonucu meydana gelmektedir. Embriyo/fetüs hassas dönemlerde yalnızca çevresinden besin alır ve çevre koşullarına göre hareket eder. Bu durum embriyonun hücrelerinde, dokularında ve organ sistemlerinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle sonuçlanır. Bu değişiklikler, bireyin yaşamı boyunca sağlıklı olmasını ve hastalıklara yatkınlığını önemli ölçüde etkilemektedir (Entringer ve ark, 2017).

Araştırmacılara göre annenin gebelik döneminde yetersiz beslenmesi de aşırı beslenmesi de yavrunun ilerleyen yaşamında obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklara yakalanma riskini arttırmaktadır (Kwon ve Kim, 2017; Muhlhausler ve ark, 2013).

Annenin gebelik döneminde şeker ve yağ içeriği yüksek ya da sadece yağ içeriği yüksek diyet ile beslendiği ve her iki durumda da yüksek enerji aldığı çalışmalarda yavru da hiperleptinemi ve sonrasında leptin direnci görüldüğü bunun da iştah mekanizmasını olumsuz etkileyip, daha çok besin alımına yönlendirdiği bildirilmiştir (Muhlhausler ve ark, 2013; Ramamoorthy ve ark, 2018). Bruce ve ark (2009), annesi yüksek yağlı yemle beslenen yavru farelerin emziklilikten sonra standart (kontrol)

yemle beslenseler bile toplam vücut yağlarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu, hem annenin hem de yavrunun yüksek yağlı yemle beslendiği durumda ise tablonun daha da ağırlaştığını belirtmiştir. Ayrıca annenin yüksek yağlı yemle beslenmesi yavruda organ ve sistemde değişikliğe neden olmakta, pankreas beta hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna, karaciğer yağlanmasına ve endotel disfonksiyona yol açmakta, sonuç olarak yavrunun ilerleyen yaşamında metabolik sendromla karşılaşma riskini arttırmaktadır (O'Dowd ve Stocker, 2013).

Annenin gebelikte fazla tuzlu beslenmesi de yavrunun sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Annenin gebelikte fazla tuz alımı yavrunun böbrek hücrelerinde gelişim bozukluğuna ve kardiyak fonksiyon bozukluğuna yol açtığı saptanmıştır (Koleganova ve ark, 2011; Maruyama ve ark, 2015). Ancak gebelikte fazla tuzun, yavrunun leptin düzeyine ve iştah mekanizmasına olan etkisi net değildir. Ayrıca gebelik döneminde annenin fazla tuz ile birlikte, fazla yağ ve fazla şeker tüketmesinin, yavrunun ilerleyen yaşamında obezite ve kronik hastalıklarla karşılaşma riskini arttırdığına yönelik yapılan çalışmaların bulguları ise birbiriyle çelişkilidir. Bayol ve ark (2008), anneleri gebelik ve emzicilikte fazla yağ, fazla şeker ve fazla tuzlu yemle beslenen ancak kendileri kontrol yemle beslenen ergenlik yavru ratlarda, kontrol grubuna kıyasla daha fazla adiposite görüldüğünü bildirmiştir. Öte yandan Segovia ve ark (2018), annesi gebelik ve emzicilikte yüksek yağlı yemle beslenen erişkin yavru ratlarda görülen adipozite ve hiperleptineminin, annesi yüksek yağlı ve yüksek tuzlu yemle beslenen rat yavrularında görülmediğini rapor etmiştir.

Bu nedenle bu çalışma gebelik ve emzicilik döneminde anne ratlara ve doğum sonrası yavru ratlara uygulanacak fazla tuzlu ve/veya batı tarzı diyetin metabolik etkilerini göstermek amacıyla planlanmıştır.

1.1. Fetal Programlama Hipotezi

Doku ve organların oluştuğu kritik bir evre olan embriyonik ve fetal dönemde beslenme ve endokrin durumdaki değişiklikler, yavruların fizyolojisini ve metabolizmasını kalıcı olarak değiştiren gelişimsel adaptasyonlarla sonuçlanabilmektedir. Bir başka ifadeyle, fetal dönemde beslenme yetişkin hayatta metabolik, endokrin ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir (Wu ve ark, 2004). Bu olgu fetal programlama hipotezi olarak adlandırılmaktadır. Barker hipotezi adıyla da bilinen fetal programlama hipotezi ilk olarak James Barker tarafından 1998 yılında ortaya konmuştur. Barker, ileri gestasyonel dönemde anneleri yetersiz beslendiği için düşük doğum ağırlığı ile doğan bebeklerin yetişkinlik dönemlerinde koroner kalp hastalığı görölme riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (Barker 1995; Barker, 1998). Fetal programlama hipotezine göre embriyonik-fetal gelişim sırasında aşırı miktarda enerji alımı veya yokluğu, fetüse doğum sonrası potansiyel olumsuz çevre ile yüzleşmesi için gerekli fizyolojik adaptasyonlar sağlamaktadır (Montalvo-Martinez ve ark, 2018).

Fetal programlamanın kesin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak genel olarak, gebelik dönemindeki metabolik bozuklukların ve yanlış beslenme tarzının fetüste ilerleyen dönemde kronik hastalıklara karşı savunmasızlığa yol açan fetal gen ekspresyon değişikliklerini tetiklediği düşünölmektedir (Marciniak ve ark, 2017).

Fetal programlamayı tetikleyen çeşitli faktörler vardır. Bu faktörler: annenin sigara içmesi, sedanter yaşam tarzı, psikososyal strese maruz kalması, nörolojik hastalığının olması, depresyon, anksiyete, enfeksiyon, diyabet gibi endokrin hastalıklara, preeklampsi gibi komplikasyonlara sahip olması, fetüsün fetal hipoksi, nitrozatif ve oksidatif strese maruz kalması gibi durumlardır. Fetüsün fetal hipoksi, nitrozatif ve oksidatif strese maruz kalmasının diğer bir nedeni de plasental

fonksiyonda yetersizlik olduğu için plasentanın fetal programlamada çok büyük rol oynadığı düşünülmektedir (Berry ve ark, 2016; Marciniak ve ark, 2017).

Vücutta makrobesin öğeleri, gazlar ve metabolitler plaseenta tarafından fetal dolaşıma pasif (üre ve karbondioksit çıkışı, yağ asitleri ve oksijen girişi), kolaylaştırıcı difüzyon (glukoz, laktat, yağ asitleri), aktif taşıma (amino asitler) ve endositoz ve ekzositoz yoluyla taşınır. Maternal-fetal ara yüzde bulunan insülin, leptin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptör sinyaller trofoblast hücrelerdeki aminoasit taşınışını aktive eder. Sinyaller bunu fetal dolaşıma geçen besin öğelerinin kullanılabilirliğini değiştirerek yapar. Bu değişiklikler, fetüste veya plasentada uzun dönem metabolik programlama için önemli olan hücresel sinyal yollarını uyarır. Plasentanın bahsedilen etkisi dışında, plasental gen ekspresyonunda değişiklik yapma, downstream fonksiyonu (gende 3' bölgesine doğru uzanan bölgede değişiklik) ve fetal gelişimde sinyalleşme gibi epigenetik süreçlere etkisi de gelişimsel programlamaya etki edecek kadar güçlüdür. Plasentanın 3 ana epigenetik faktör üzerinde etkisi bulunmaktadır. Bunlar: histon modifikasyonları, DNA metilasyonu ve mikroRNA'lar gibi küçük kodlayıcı olmayan RNA'lardır (Nugent ve Bale, 2015).

1.1.1. Annenin Yetersiz Beslenmesi

Annenin yetersiz beslenmesi durumunda, özellikle kritik dönem olarak adlandırılan hızlı gelişim dönemlerinde fetüsün gelişmekte olan organları, yetersiz beslenmeye adaptasyon geliştirir. Bu adaptasyonlar kısa dönemde sağ kalım için avantajlı olsa da sonraki dönemlerde sağlık için zararlı olabilir (Roseboom ve ark, 2006).

Hollanda Açlık Kışı (Eylül 1944-Mayıs 1945), farklı gestasyonel dönemlerde kısıtlanmış maternal beslenmenin bebek üzerindeki uzun dönemde olumsuz etkilerini göstermesi açısından büyük öneme sahiptir. Savaş sebebiyle meydana gelen açlık döneminde, açlık öncesi ortalama günlük 1800 kkal alan bireylerin enerji alımları 400-

800 kkal'ye düşmüş, sonrasında tekrar hızlı bir yükselişle 2000 kkal'ye çıkmıştır. Gebelik süreci bu döneme rastlayan ve kıtlıktan etkilenen kadınların bebeklerinin ilerleyen yaşlarda pek çok kronik hastalığa yatkınlığının daha çok olduğu gözlemlenmiştir. Geç gestasyon döneminde kıtlığa maruz kalan kadınların bebeklerinin yetişkin dönemde glukoz intoleransına, orta gestasyon döneminde kıtlığa maruz kalan kadınların bebeklerinin ise glukoz intoleransı, mikroalbüminemi ve obstrüktif akciğer hastalığına daha yatkın olduğu görülmüştür. Erken gestasyonel dönemde kıtlığa maruz kalan kadınların bebeklerinin ise yetişkin dönemde glukoz intoleransına, akciğer kanserine, koroner kalp hastalığına, obeziteye (sadece kadınlarda) daha yatkın oldukları gözlemlenmiştir. Ayrıca bu bebeklerde yetişkin dönemde aterojenik lipid profili, kan pıhtılaşmasında bozukluk diğer yetişkinlere oranla daha yüksek oranda saptanmıştır (Kwon ve Kim, 2017; Roseboom ve ark, 2006).

1.1.2. Annenin Aşırı Beslenmesi

Günümüzde yaygın olarak görülen maternal obezitenin zayıf intrauterin ortama ve hem anne hem de bebek için olumsuz sonuçlara yol açtığı düşünülmektedir. Maternal aşırı beslenme, fetüste yüksek doğum ağırlığı gelişmesine ve fetüsün yaşamının ilerleyen dönemlerinde obez olmasına; aynı zamanda preterm doğum, konjenital defektler ve perinatal ölüm gibi diğer ciddi olumsuz sonuçlara zemin hazırlayan önemli bir faktördür (Li, 2018). Bu yüzden gelişimsel aşırı beslenme hipotezi gündeme getirilmiştir. Bu hipoteze göre yüksek maternal glukoz, serbest yağ asidi ve amino asit plazma konsantrasyonları gelişen fetüsün iştah kontrolünde, nöroendokrin fonksiyonunda veya enerji metabolizmasında kalıcı değişikliklere neden olur ve böylece fetüste yağ oranının artmasına ve ilerleyen dönemlerde obeziteye yol açmaktadır (Lawlor ve ark, 2008).

Annenin aşırı beslenmesinin yavruya etkisi yönünde pek çok mekanizma ortaya konmuştur. Bunlar gen ekspresyonunda ve hücrel mekanizmalarda değişiklikler,

iştah mekanizmasında değişiklikler, hormonal mekanizmalarda değişiklikler ve organ işlevlerinde değişiklikler olmak üzere dört başlık altında ele alınmaktadır.

1.1.2.1. Gen Ekspresyonunda ve Hücresel Mekanizmalarda Değişiklikler

Fetal programlamada epigenetik modifikasyonların önemi bilinse de net mekanizma tam olarak tanımlanmamıştır. Ancak annenin sağlıklı olmasının fetal gen ekspresyonunu etkilediği ortaya konmuştur. Epigenetik mekanizma gen ekspresyonunu, gen diziliminden bağımsız olarak DNA ve kromatinde kovalent değişiklikler yaparak gerçekleştirir. Epigenetik modifikasyonlar, pozitif ve negatif geri besleme döngüleri ile birbiriyle etkileşime giren çoklu bağlayıcı proteinlerin ve enzimlerin karmaşık koordinasyonu yoluyla gen ekspresyonunda uzun süreli değişikliklere yol açar, sonuçta kromatin yapısının kararlı bir şekilde değişmesine neden olur (Heerwagen ve ark, 2010).

Epigenetik değişiklikler DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve microRNA'lar aracılığıyla gerçekleşmektedir (Şanlı ve Kabaran, 2019).

DNA'nın metilasyonu, DNA metiltransferazlar (DNMT1, DNMT3a ve DNMT3b) tarafından katalize edilir ve ökaryotik genomda geri dönüşümlü bir fizyolojik işlemdir. Bu biyokimyasal olay S-adenosilmetiyonindeki bir metil grubunun fosfodiester bağı ile sisteine bağlı guanin nükleotidindeki 5' pozisyonuna (CpG dinükleotid) bağlanmasını içerir. Yüksek CpG dinükleotid içeriğine sahip bölgeler, promotörler ve güçlendiriciler de dahil olmak üzere birçok genin düzenleyici bölgelerinde bulunurlar. Bu düzenleyici bölgelerdeki varlıklarından dolayı, metilasyon durumundaki değişiklikler bir genin ekspresyonunu kolaylaştırabilir (hipometilasyon) veya inhibe edebilir (hipermetilasyon). Besinlerin ise vücutta S-adenosilmetiyonin (AdoMet) oluşumu için metil gruplarının sayısını doğrudan etkilediği bilinmektedir (örn., metiyonin temini veya sentezi, homosisteinin yeniden metilasyonu, 5-metiltetrahidrofolatın temini, düşük metilenetetrahidrofolat redüktaz enzim

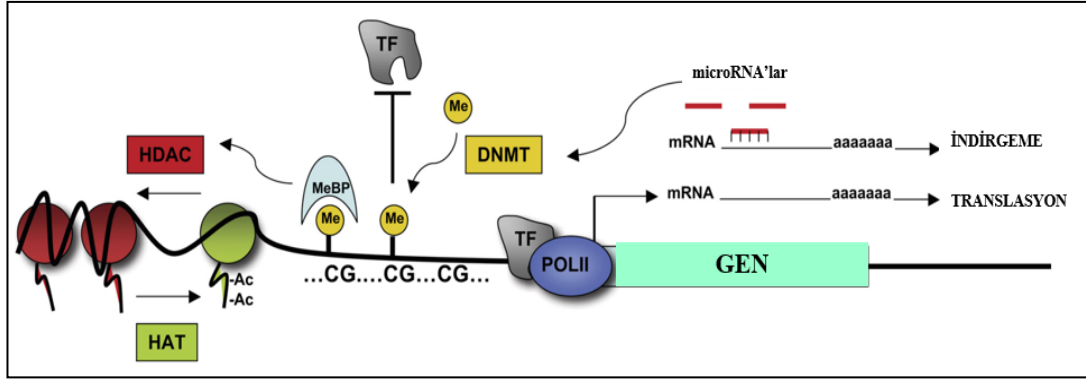
aktivitesinin düzenlenmesi). Ayrıca besinler metiltransferaz aktivitesinde ve DNA demetilasyon aktivitesindeki değişiklikleri içeren mekanizmalar yoluyla metil gruplarının kullanımını da değiştirmektedir. Annede olan bu değişikliklerin çocuğa aktarılabilceğı düşünölmektedir. Çünkü epigenetik bilgi, metiltransferaz, DNMT1'in etkisiyle yeni jenerasyonlara (anneden bebeğı) aktarılabilmektedir (Ramírez-Alarcón ve ark, 2019; Wang ve ark, 2012).

Histonlar, DNA'nın çekirdeğı paketlenmesini ve hücrelerde gen ekspresyonunun düzenlenmesini kolaylaştıran temel proteinlerdir. Histon proteinleri H1, H5, H2A, H2B, H3 ve H4'tür. Her histon proteininin N-terminal kuyruklarına uygulanan modifikasyonlar kromatinin özelliğini ve yapısını değiştirmektedir (Wang ve ark, 2012). Kompleks bir epigenetik mekanizma olan histon modifikasyonları asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, ubikuitinasyon ve sumilasyonu içerir (Ji ve ark, 2015; Ramírez-Alarcón ve ark, 2019). Bu modifikasyonlar gen transkripsiyon düzenlenmesi, DNA onarımı, hücre döngüsü ve metabolik kontrol gibi çeşitli hücrese süreçlerde önemli rol oynamaktadır (Ramírez-Alarcón ve ark, 2019). Farelerde yapılan bir çalışmada maternal yüksek yağlı diyetin fetüste karaciğer hücrelerinde histon modifikasyonlarına yol açtığı ve bu modifikasyonların fetus 5 haftalıkken de devam ettiğı bulunmuştur (Suter ve ark, 2014). Blin ve ark (2020) yaptıkları bir çalışmada ise gebelikte ve emzilikte annesi yüksek yağlı yemle beslenen farelerde DNA metilasyon ve histon modifikasyonlarına bağılı olarak kardiyak değişiklikler olduğı, bu modifikasyonlar sonucu histon-lizin N-metiltransferaz (EZH2) ve DNA-metiltransferaz 3 beta (DNMT3B) enzimlerinin yetersiz salgılandığı ve bu sebeple pro-fibrotik ve pro-hipertrofik genlerin baskılanmasının inhibe edildiğı saptanmıştır.

MicroRNA'lar, genlerin transkripsiyonel işlemlerini etkileyebilen yaklaşık 18-25 nükleotid uzunluğunda küçük protein kodlayıcı olmayan RNA'lardır (Laker ve ark, 2013; Yao ve Chen, 2019). RNA-bazlı mekanizmalarla gen ekspresyonunun epigenetik regölasyonu, hem transkripsiyon sonrası düzeyde hem de kromatin seviyesinde olmaktadır. MicroRNA'lar gen ekspresyonunu susturmak veya arttırmak

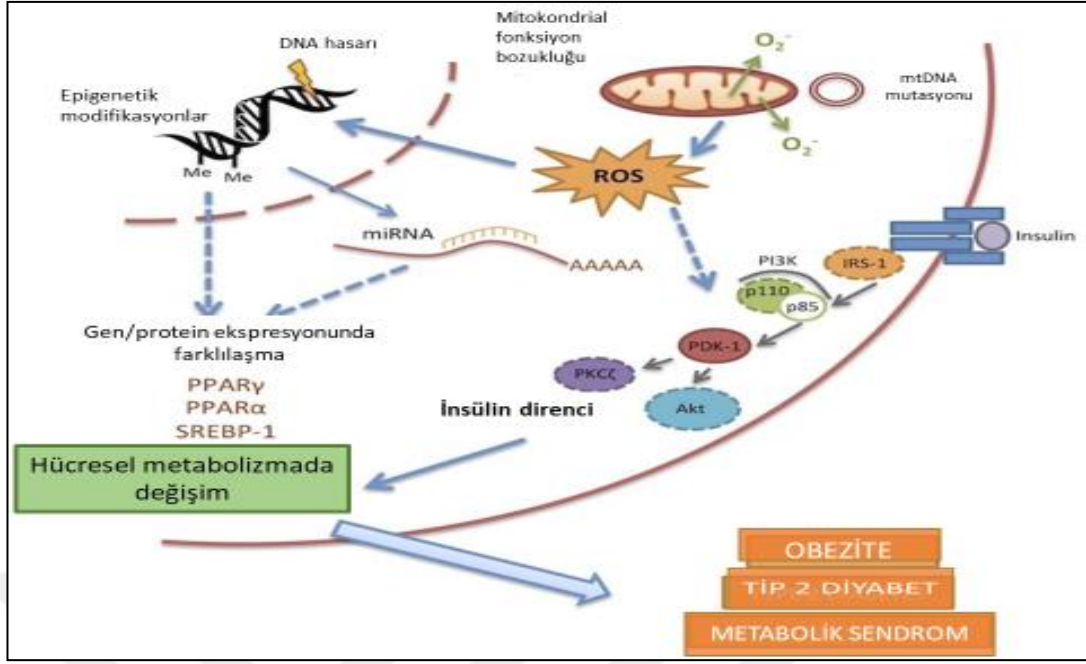
için DNA metilasyonunu veya histon modifikasyonlarını uyarmaktadırlar (Wang ve ark, 2012). MicroRNA'ların, hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptoz ve hematopoez gibi bir dizi biyolojik süreçte önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Yao ve Chen, 2019). Farelerde yapılan çalışmalarda annenin gebelik sırasındaki beslenme şeklinin yavrulardaki microRNA seviyelerini etkilediği saptanmıştır. Benatti ve ark (2014) annesi gebelikte ve laktasyonda yüksek yağlı yemle beslenen yavru farelerin annesi sağlıklı yemle beslenenlere göre hepatik hücrelerinde beta oksidasyonla ilgili genlerin microRNA seviyelerinin daha düşük ve karaciğer yağlanması ile bağlantılı microRNA seviyelerinin (miR-370) daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Farelerde yapılan başka bir çalışmada, annesi yüksek yağlı diyetle beslenenlerin kalp hücrelerinde microRNA'lerden kaynaklı TGF- β yolağında bozukluk olduğu ve bu durumun kalpte fibrosis ve hipertrofiye neden olduğu rapor edilmiştir (Siddeek ve ark, 2019).

Sonuç olarak tüm epigenetik mekanizmalar birbiriyle ilintili olup birbirini tetiklemektedir. Histon kuyruk asetilasyonu, açık-kromatin konformasyonunu teşvik eder ve aktif gen ekspresyonu bölgeleri ile ilişkilidir, histon kuyruğu deasetilasyonu ise kapalı-kromatin konformasyonunu teşvik eder ve gen susturulması ile ilişkilidir. 5' genlerin promotör bölgesindeki sitozin guanin (CpG) dinükleotidlerinin DNA metilasyonu; transkripsiyon faktörün ilgili gen bölgesine bağlanmasını engelleyerek veya histon modifiye edici kompleksleri düzenleyerek (histon deasetilazı uyararak) transkripsiyonel susturmayı gerçekleştirmektedir. Bunun yanı sıra microRNA'lar da DNA'nın metillenmesini düzenlemektedir (Şekil 1.1) (Heerwagen ve ark, 2010).



Şekil 1.1. Gen ekspresyonunun epigenetik düzenlenmesinin genel hatları. (HAT, Histon asetil transferaz; HDAC, histon deasetilaz; DNMT, DNA metil transferaz; MeBP, metil sitozin guanin bağlanma proteini; TF, transkripsiyon faktörü; Pol II, DNA polimeraz II, Me, metil. (Heerwagen ve ark, 2010).

Maternal fazla beslenmenin hücresel mekanizmalara etkisi ise birkaç yoldan olmaktadır (Şekil 1.2). Bunlar, epigenetik değişiklikler, mitokondrial fonksiyon bozukluğu, reaktif oksijen radikalleri (ROS) ve azalmış insülin reseptör mRNA düzeyleridir. Epigenetik değişiklikler hücrede lipogenezisi uyarın SREBP-1 ve peroksizom proliferatör-aktif reseptörler (PPAR γ) seviyelerini yükseltip lipolizi uyarın PPAR α seviyelerini düşürmektedir. Öte yandan mitokondrial DNA mutasyonları hem kendi başına hücrede insülin hassasiyetini azaltan bir etken olup hem de mitokondrial fonksiyon bozukluğuna yol açarak dolaylı yoldan insülin direncine neden olmaktadır. Çünkü mitokondrial fonksiyon bozukluğunda, mitokondride oksidatif fosforilasyonun fazla uyarılmasıyla yüksek miktarda ROS açığa çıkmakta ve insülin sinyal yollarına zarar vermektedir. Son olarak azalmış insülin reseptör mRNA düzeylerine paralel olarak insülin reseptör substrat-1 ve p85 seviyeleri düşmekte ve protein kinaz C seviyesi yükselmektedir. Anormal protein kinaz C aktivitesinin ise insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Alfaradhi ve Ozanne, 2011; Lindroos ve ark, 2009; Maassen ve ark, 2004; Schmitz-Peiffer ve Biden, 2008).



Şekil 1.2. Maternal fazla beslenmenin hücrel mekanizmalara etki yolları (Alfaradhi ve Ozanne, 2011).

1.1.2.2. Hormonal Mekanizmalarda Değişiklikler

Dörner, 1970'lerin başında hormonların, yaşamın tüm temel süreçlerini düzenleyen nöroendokrin sisteminin çevreye bağımlı düzenleyicileri olduğunu bildirmiştir. İntrauterin ve/veya erken postnatal ortamdaki değişikliklerle indüklenen hormonlar, nöroendokrin bağımsızlık ağını 'kötü programlayarak' bir endojen fonksiyonel teratojen gibi etki gösterirler. Bunun sonucunda gelişim bozukluklarına ve hastalıklara yol açabilirler. Hormonların çevresel bilgileri genoma, diğer hormonlara, nörotransmitterlere ve sitokinlere (bağımsızlık hücreleri hormonları olarak) ileten kritik endojen efektörler gibi davranması bu gelişim sürecinde belirleyici bir rol oynayabilir (Plagemann, 2006). Annenin fazla beslenmesi durumunda plazma kordon kanından fetüse geçerek fetal programlamayı etkileyen üç hormonun olduğu bildirilmektedir. Bunlar: leptin, kortizol ve insülin. Perinatal dönemde hiperleptinemi, hiperkortizolemi ve hiperinsülinemi gelişimine yol açan fazla beslenme bebekte obeziteye, diyabete ve metabolik sendroma eğilimi arttırmaktadır (Muhlhausler ve ark, 2013; Plagemann, 2006; Rooney ve Ozanne, 2011).

Ob geninin bir protein ürünü olan leptin, öncelikle adipositler tarafından salgılanan bir hormondur. Leptin kanda vücutta bulunan yağ dokusu miktarı ile orantılı olarak dolaşmakta olup, iştahı kontrol ederek ve enerji harcanmasını teşvik ederek enerji dengesinin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Ayrıca normal üreme fonksiyonunun korunmasında ve gebelik sırasında fetal büyüme ve gelişmede önemli rol oynamaktadır (Reynolds ve ark, 2017; Valleau ve Sullivan, 2014). Benzer şekilde fetal leptin de adipositler ve plasenta tarafından üretilmekte olup kordon kanı leptin konsantrasyonlarının bebeğin doğum ağırlığı ve adipozitesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Dabelea ve Crume, 2011). Annesi yüksek yağlı ve hiperkalorik diyetle beslenen yavru ratlarda hiperleptinemi görülmektedir (Ferezou-Viala ve ark, 2007). Fetal dönemde yüksek leptin seviyesine adaptasyon geliştirildiği ve bunun sonucunda fetal beyin hücrelerinde leptin reseptörleri yıkılarak hipotalamik leptin direnci olduğu düşünülmektedir (Ferezou-Viala ve ark, 2007; Valleau ve Sullivan, 2014). Yüksek yağlı diyetle beslenen anneden doğan ve emziklilik döneminde hiperleptinemi gelişen yavru ratlarda da leptin direnci geliştiği ve bunun yetişkinlik döneminde de devam ettiği gözlemlenmiştir (Franco ve ark, 2012). Benzer şekilde doğumdan 48 saat sonra leptin enjekte edilen yavru ratlarda da 2. haftada leptin direnci geliştiği ve yetişkinliğe kadar sürdüğü gözlemlenmiştir (Samuelsson ve ark, 2013). Leptin direncinin ise iştahı arttırdığı ve enerji harcamasını azalttığı böylece obeziteye yol açtığı bilinmektedir (Franco ve ark, 2012).

İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarında beta hücrelerinden üretilen 2 peptit zincirinden ve toplamda 51 aminoasitten oluşan peptit yapıda bir hormondur. Hücresel glukoz alımını kolaylaştırarak, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını düzenleyerek vücutta kan glukoz seviyelerinin normal aralıkta kalmasını sağlar (Wilcox, 2015). İnsülin, glikojen yapımını uyarır, glukogenolizi ve glikoneogenezi inhibe eder. Ayrıca lipogenezisi ve protein sentezini uyarır, lipid ve protein yıkımını engeller (Newsholme ve Dimitriadis, 2001). Normal şartlar altında fetüs enerji metabolizması için gereken glukoz desteğini tamamen anneden sağlar (Martin ve ark, 2010). Fetal dönemde insülin varlığı ise 10. gestasyonel haftada pankreasta, 12.

gestasyonel haftada fetal plazmada görülmeye başlanmaktadır (Grasso ve ark, 1980). Bazal insülin konsantrasyonunda ve glukoz ve arjininin uyandırdığı insülin sekresyonunda term döneme doğru kademeli bir artış gözlemlenmektedir (Hay, 2006). Maternal glukoz direk plasentayı geçip fetüse ulaşabilirken maternal insülin plasentayı geçemez. Maternal fazla beslenme ise maternal hiperglisemiye yol açarak, fetüsün insülin üretimini artırır. İnsülin bir çeşit nöronal büyüme faktörü olduğu için fetal hiperinsülinemi, enerji dengesi düzenleyici sistemin gelişiminde bozulmalara neden olup, obezite ve metabolik hastalıklara yatkınlığı arttırabilmektedir (Langhas ve Geary, 2009). Benzer şekilde anne başına 3 yavru ratla anne başına 10 yavru ratın emzirildiği bir çalışmada yavru rat sayısının az olduğu gruptaki ratlar fazla süt aldığı için hipernsülinemi geliştiği ve bunun da hipotalamustaki iştah mekanizmasını etkileyerek emziklilikten sonraki dönemde hiperfajiye ve obeziteye yol açtığı bildirilmiştir (Patel ve Srinivasan, 2011). Hiperinsülineminin veya insülin hipersekresyonunun olası diğer yan etkisi ise insülin direncine yol açarak bazı metabolik sorunlara neden olmasıdır (Thomas ve ark, 2019; Ulu ve Yüksel, 2015). Ayrıca fetal hiperinsülineminin aşırı fetal büyümeye ve makrozomiye yol açabileceği düşünülmektedir (Kaya, 2010).

Kortizol böbrek üstü bezi korteksinden salınan temel glukokortikoid hormondur ve kolesterolden sentezlenir. Her tip travma, enfeksiyon kortizol salgısını artırır. Kortizol karaciğer dışı organlarda protein yıkımını uyarır ve serbest amino asitleri miktarını artırır. Kortizolun bir başka etkisi ise glukoneojenezi hızlandırmaktır, bunu kanda yüksek düzeyde serbest bıraktığı aminoasitleri glukozla çevirerek yapar. Aynı zamanda kas ve yağ dokusunda insülinin etkisini azaltarak glukoz kullanımını azaltır. Kanda glukozun yüksek düzeyde dolaşması ancak hücrelerce kullanılamaması diyabete benzer tablo ortaya çıkarır. Protein mekanizmasına benzer şekilde kortizol yağ dokudan yağ asitlerinin serbest hale geçmesini hızlandırarak plazma serbest yağ asit seviyesini artırır ve beta oksidasyonu hızlandırır (Hall, 2013; Kılınçel, 2006; Kılınçoğlu ve Gülcan, 2007). Yapılan çalışmalarda obez bireylerin normal ağırlıktaki bireylere göre kan ve saçlarında kortizol düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. (Priya ve ark, 2018; Wester ve ark, 2014). Koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada

annesi fazla beslenen kuzuların insülin seviyelerinin ve kortizol salınımını arttıran adrenal Proopiomelanokortin (POMC) seviyelerinin yüksek olduğu, hiperfajik ve yaşamlarının ilerleyen döneminde adipositeye yatkın oldukları saptanmıştır (Muhlhausler ve ark, 2006). Başka bir çalışmada ise yine annesi fazla beslenen/obez olan koyunların birinci nesil kuzularında ve ikinci nesil kuzularında da yüksek kortizol seviyelerine rastlanmıştır (Long ve ark, 2011; Shasa ve ark, 2015). Cushing sendromunda ya da diğer yüksek kortizol salınımında bireylerde metabolik sendromun ve bunun sonucu olarak kardiyovasküler hastalıkların geliştiği bilinmektedir. Bu durumda, kortizolün bireyleri yoğun enerjili besinleri tüketmeye yönlendirerek ayrıca beyaz adipoz dokunun abdominal bölgede birikimine yol açıp kahverengi adipoz dokunun aktivitesini bastırarak abdominal obeziteye neden olduğu tahmin edilmektedir. Her obez bireyde yüksek kortizol düzeyi görülme de yüksek kortizol düzeyinin görüldüğü obezlerde; yüksek kortizol düzeyi ile sağlıksız yaşam şekli (alkol kullanımı, kronik uyku yetersizliği ve kronik stres) ve obezite arasında sürekli devam eden bir döngü olduğu ve birbirlerini tetikledikleri düşünülmektedir (Van Rossum, 2017). Bunların dışında yüksek kortizol düzeyi, hepatik ve periferik (iskelet kası ve adipoz doku gibi organlarda) insülin direncine, hiperglisemiye ve dislipidemiye neden olarak metabolik sendroma yol açmaktadır (Akalestou ve ark, 2020).

1.1.2.3. İştah Mekanizmasında Değişiklikler

İştah; açlık/tokluk sinyallerinin, habercilerin ve düzenleyici alanların önemli rol oynadığı karmaşık bir hipotalamik çekirdek sistem tarafından düzenlenmektedir. Baskın iştah düzenleyici bölge olan arkuat nükleus, periferik ve santral kaynaklardan girdiler alır (Ross ve Desai, 2014). Hipotalamus içindeki arkuat çekirdek, oreksijenik (iştahı teşvik eden) veya anoreksijenik (iştahı azaltan) nöropeptitler üretir. Nöropeptit Y(NPY) ve Agouti ile ilişkili peptit (AgRP), oreksijenik peptitler olarak birlikte çalışırken, pro-opiomelanokortin (POMC) ve kokain amfetaminle ilgili transkript (CART) anoreksijenik peptitler olarak işlev görür. Bahsedilen nöropeptitler dışında hipotalamik çekirdekte üretilen veya bulunan oreksin, galanin, kannabinoidler, melanosit konsantrasyon hormonu (MCH) gibi oreksijenik; nörotensin, ürokortin,

kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), serotonin, gibi anoreksijenik etki gösteren peptitler de mevcuttur. Ayrıca mideden salınan grelin gibi hormonlar NPY/AgRP yolağına etki ederek besin alımını uyarırken, barsaktan salınan peptit YY (PYY3-36), pankreatik polipeptit (PP), glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1), oksintomodulin, kolesistokinin (CCK) gibi hormonlar arkuata nukleusta enerji alımını azaltıcı etki gösterir (Stocker ve Cawthorne, 2008).

Barsak ve mideden gelen sinyaller dışında arkuat çekirdek nöronları, leptin ve insülin gibi kandan gelen diğer sinyallere de yanıt vermektedir (Ross ve Desai, 2014). Ob geninin protein ürünü olan leptin başlıca yağ dokusu olmak üzere barsak ve plasenta tarafından üretilmektedir. Ayrıca anne sütünde de bir miktar leptin bulunmaktadır (Stocker ve Cawthorne, 2008; Valteau ve Sullivan, 2014). Leptin, kan beyin bariyerinin içindeki serebrospinal sıvıya ObRa reseptörü aracılığıyla geçer. Pankreas tarafından salgılanan insülin ise difüzyon yoluyla hipotalamusa erişir. Her ikisi de POMC/CART nöronlarını uyaran ve NPY/AgRP nöronlarını inhibe eden anoreksijenik hormonlar olarak işlev görür (Ross ve Desai, 2014).

Maternal beslenmenin yavrunun iştah mekanizmasına etkisi; nöropeptitlerin salınımında değişme, nöronal gelişimde ve hipotalamik besin sensörlerinde değişiklik ve nöroendokrin (leptin, insülin) sistemde değişiklik şeklinde 3 yolla olduğu düşünülmektedir (Ross ve Desai, 2014).

Maternal beslenmedeki değişiklikler, iştahı tetikleyen NPY peptitinin üretimini ve duyarlılığını artırarak ve/veya tokluğu tetikleyen POMC peptitinin üretimini ve duyarlılığını azaltarak yavruyu hiperfajiye yönlendirir (Ross ve Desai, 2014). Nguyen ve ark (2017) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada annesi yüksek yağlı yemle beslenen yavru ratların annesi kontrol yemle beslenen yavru ratlara göre doğum ağırlıklarının daha yüksek olduğunu, aynı ratların süttten kesilme döneminde daha yüksek vücut ağırlığına ve adipoziteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu ratlarda süttten

kesilme döneminde hipotalamik stres saptanmış; hipotalamik NPY mRNA seviyelerinin diğer ratlara göre daha yüksek, POMC mRNA seviyelerinin ise daha düşük olduğu belirtilmiştir.

Arkuat nükleus nöronları fetal/yenidoğan dönemde hipotalamus içindeki nörojenik bölgelerde ortaya çıkar. Nöroprogenitor hücreler (NPC'ler) gelişim sırasında, yoğun proliferasyona (iki yavru NPC), kendilerini yenilemeye (bir NPC ve bir farklılaştırılmış hücre) ve son olarak nöron, astrosit veya oligodendrosit olmalarını belirleyen terminal bölünme aşamalarına uğrarlar. NPC'ler nöronlara farklılaştıktan sonra; oreksijenik (NPY, AgRP) veya anoreksijenik (POMC, CART) peptitleri eksprese eden nöronlara dönüşmek için tekrar farklılaşmaktadır. NPC'nin iştah veya tokluk nöronlarına farklılaşması; hücre iletişim faktörleri (Notch/Hes1), enerji/besin sensörleri (Sirtuin1 /SIRT1), AMP- aktive edici protein kinaz (AMPK) ve Mash1 ve Neurogenin-3 (Ngn3) gibi bir dizi nöroregülatör temel sarmal döngü-sarmal (bHLH) transkripsiyon faktörlerini içeren yolların karmaşık mekansal/zamansal etkileşimi ile düzenlenir (Ross ve Desai, 2014). Lemes ve ark (2018) yaptıkları çalışmada annesi gebelik ve emzicilik döneminde yüksek yağlı yemle beslenen yavruların henüz 1 aylıkken hem besin alımlarının hem de vücut ağırlıklarının annesi kontrol yemle beslenenlere göre daha fazla olduğunu belirtmiştir. Ayrıca bu farelerde NPY nöronlarının daha fazla olduğu saptanmış, Notch1/HES5 yolağının aktifleşmesinin bu farklılıkta etkili olduğu rapor edilmiştir. HES5'in aktifleşmesinin Mash1 gen ekspresyonunu inhibe ettiği böylece NPY nöron sayısının arttığı bildirilmiştir. Enerji/besin sensörlerinin (AMPK, SIRT1) de NPC farklılaşmasında yani açlık tokluk nöronlarının oluşumunda önemli rolleri vardır. Bu sensörler epigenetik değişikliklere yol açmakta ve bu değişikliklerle birlikte hareket ederek HES1 nöroproliferatif faktörünün salınımını arttırmaktadır. Artan HES1 hem NPC çoğalmasını uyarmakta hem de Mash1 ve Ngn3 gibi nörojenik faktörleri inhibe etmektedir. Her iki nörojenik faktör de tokluğu uyaran POMC nöronlarının gelişimi için gereklidir. Böylece bu inhibisyon POMC nöronlarının gelişimini engellemekte NPY/AgRP nöronlarının ise gelişimini teşvik etmektedir. Nitekim gebelik ve emzicilik döneminde annesi yüksek yağlı yemle beslenen yetişkin ratların kontrol grubuna kıyasla daha yüksek adipozite

seviyesine sahip olduğu görülmüş; bu ratların hipotalamuslarında, AMPK seviyelerindeki artışın ve SIRT1 seviyelerindeki azalışın Mash1 ve Ngn3 nörojenik faktörlerini inhibe ettiği bulunmuştur. Dolayısıyla aynı ratlarda POMC nöron sayılarının kontrol grubuna kıyasla daha az, AgRP nöron sayılarının ise daha fazla olduğu bildirilmiştir (Desai ve ark, 2014; Desai ve ark, 2016).

Beslenmenin uzun süreli düzenlemesi, dolaşımdaki leptin ve insülin hormonları tarafından sağlanır. Leptin reseptörleri, korteks, amigdala, hipokampus ve talamus dahil olmak üzere insan beyninde oldukça yaygın olarak bulunmakla birlikte arkuat çekirdek (ARC) ve paraventriküler çekirdek (PVN) gibi hipotalamik çekirdeklerde en yüksek seviyelere sahiptir (Valleau ve Sullivan, 2014). ObRa leptin reseptörüyle kan beyin bariyerine geçen leptin, ObRb leptin reseptörü yardımıyla hipotalamustaki nöronlara etki eder. ObRb reseptörünün aktifleşmesiyle Janus aktive edici kinaz 2 (JAK2) fosforilasyona uğrar. Reseptör içinde tirozin kalıntılarının (pY-985 ve pY-1138) fosforilasyonu bu süreci takip eder ve bir transkripsiyon faktörü olan sinyal transdüktör ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3) aktifleşir. STAT3, anoreksijenik POMC proteinin gen transkripsiyonunu arttırırken, oreksijenik NPY proteinin gen transkripsiyonunu azaltır (Bjorbæk ve Kahn, 2004; Stocker ve Cawthorne, 2008). Ayrıca leptin sempatik sinir sistemini uyarak enerji harcanmasını ve termogenezi arttırmaktadır (Rahmouni, 2010; Valleau ve Sullivan, 2014). Leptinin bu etkiyi plazma epinefrin ve nörepinefrini arttırarak gösterdiği ileri sürülmüştür (Rahmouni, 2010). İnsülin reseptörleri de leptin reseptörlerine benzer şekilde beyinin çeşitli bölgelerinde dağınık şekilde bulunmalarına rağmen, arkuat çekirdekte yoğunlaşmıştır. İnsülin, dolaşımdaki insülinle orantılı olarak, doyurulabilir reseptör aracılı bir işlemle kan-beyin bariyerine girer (Austin ve Marks, 2009). Sonrasında, insülin reseptöründeki, insülin reseptör substrat 1 (IRS-1) ve IRS-2'deki tirozin fosforilasyonunu uyarır. Aktif IRS-1 ve IRS-2, Fosfoinozid 3-Kinaz (PI3 kinaz)'ın düzenleyici alt birimine bağlanır. Aktif PI3 kinaz, protein kinaz B (Akt)'yi aktive eder. Aktif Akt, çekirdekte yer alan Forkhead box O1 (FoxO1)'i fosforilasyona uğratarak inaktive eder. FoxO1, NPY ve AgRP ekspresyonunu uyaran, POMC'yi inhibe eden ve AgRP ve POMC nöronlarındaki STAT3 etkisini bloke eden transkripsiyon faktörüdür.

FoxO1'in insülin sinyali yoluyla inaktivasyonu, STAT3'ün çekirdekteki POMC veya AgRP peptitleri ile ilgili gen bölgelerine bağlanmasına izin verir. Aktif STAT3, POMC ekspresyonunu uyarırken NPY ekspresyonunu da inhibe ederek tokluğu uyarır (Ahima ve Antwi, 2008; Ahima ve Osei, 2004).

Neonatal dönemde, leptin beyin gelişimi için kritik öneme sahiptir, hipotalamusun kavisli nükleus nöral projeksiyonlarının oluşumunu ve hipokampal ve kortikal gelişimi tetikler. Bu nedenle, bu kritik zaman penceresi sırasında leptin miktarındaki değişiklikler hipotalamik yapıyı kalıcı olarak değiştirebilir. Kirk ve ark (2009) yaptıkları çalışmada annesi obezogenik diyetle beslenen yenidoğan ratlarda yüksek ve uzamış leptin dalgalanması olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı ratlarda tam 1 aylık olduklarında, hiperfaji görülmeden önce, leptine bağlı iştahın bastırılmasında ve arkuat çekirdekte leptin sinyalinde zayıflama olduğu görülmüştür. Bu durum, nöronal gelişimin aktif olduğu neonatal dönemde meydana gelen hiperleptineminin, bu ratlarda leptin direncine yol açtığını göstermektedir (Alfaradhi ve Ozanne, 2011). Benzer şekilde annesi yüksek yağlı yemle beslenen yetişkin ratlarda hiperleptinemi görülmüş ancak leptin salınımının normalde miktarını yükselttiği tokluğu uyarıcı POMC peptitinde artma olmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak leptin yüksek salgılansa bile hedef hipotalamus hücrelerindeki POMC peptit salınımını etkileyemediği ve leptin direncinin böylece başlayabileceği belirtilmiştir (Ramamoorthy ve ark, 2018). Leptin direncinin, postnatal dönemde iştahı arttırarak obeziteye yol açtığı bildirilmiştir (Muhlhausler ve ark, 2013).

Leptine benzer şekilde hipotalamusta önemli bir nörotrofik faktör olarak işlev gören insülin; sinaps oluşumunda, dendritik morfogenez ve plastisitede önemli rol oynar. Bu nedenle fetal ve neonatal hiperinsülineminin hipotalamik yapı bozukluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Alfaradhi ve Ozanne, 2011). Nitekim Gomes ve ark (2018) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada gebelik ve emziklilik döneminde annesi obezogenik diyetle beslenen ergenlik dönemindeki yavru ratlarda hiperleptinemi ve hiperinsülinemi görüldüğünü ancak açlığı uyarıcı NPY peptitinde artış, POMC

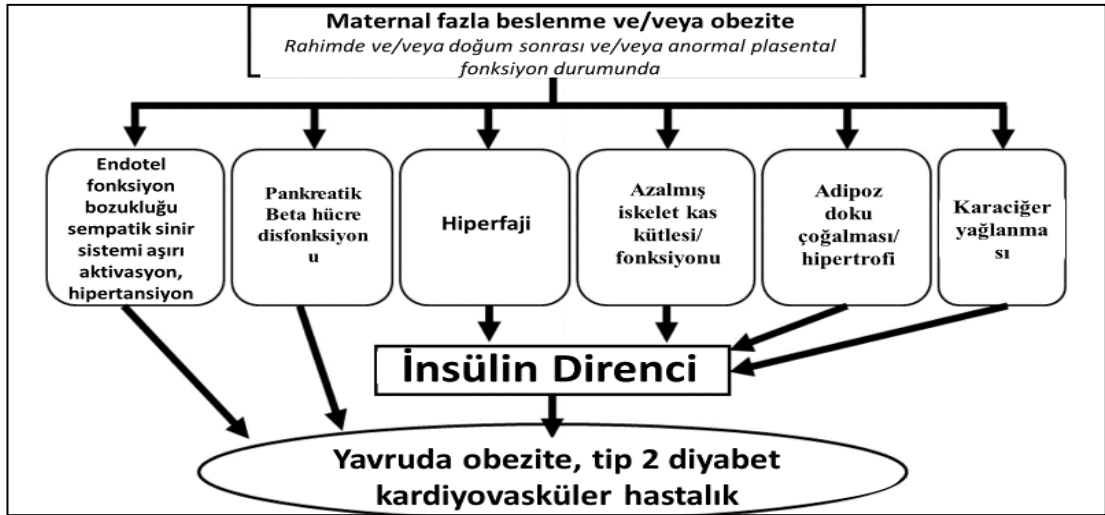
peptitinde ise azalma olduğunu bildirmiştir. Bu durumun insülin ve leptinin uyardığı ve artması beklenen; Akt, JAK2, PI3 Kinaz enzim düzeylerinde, STAT3 transkripsiyon faktörü düzeyinde azalma ile ilgili olduğu gösterilmiş. Sonuç olarak tüm bu bulguların hipotalamik insülin ve leptin direnciyle bağlantılı olduğu kanısına varılmıştır. Vogt ve ark (2004) da annesi yüksek yağlı yemle beslenen dolayısıyla neonatal dönemde fazla insüline maruz kalan yavru farelerde hipotalamusta nöral devre oluşum bozukluğu olduğunu bildirmiştir.

Besin alımını düzenleyen hipotalamus arkuat çekirdekteki sistem dışında son yıllarda maternal fazla beslenmenin, ödül ve bilişsel faktörlerle ilgili uyaranları içeren hedonik sistemi de bozabileceği ortaya konmuştur (Reynolds ve ark, 2017). Çekirdek accumbens, ventral tegmental alan, hipokampus ve amigdala da dahil olmak üzere birden fazla beyin bölgesinden geçen kortikolimbik ödül yolları yiyeceklerden haz alımını işler. Lezzetli yiyecekler, mezolimbik sistem içindeki dopaminerjik ve opioid sinyal yollarını aktive eder (Alfaradhi ve Ozanne, 2011). Ong ve Muhlhausler (2011) annenin gebelik ve emziklilik döneminde yüksek yağlı ve yüksek şekerli yemle beslenmesinin, yetişkin yavru ratların beyinlerindeki merkezi ödül sisteminde farklılaşmaya yol açtığını ve aynı yavru ratların yüksek yağlı yem tüketimine daha çok yatkınlık gösterdiğini bildirmiştir. Ayrıca bu yavruların hedonik ödül sisteminin yüksek yağlı ve şekerli besinlere karşı cevabının kontrol grubundan daha farklı olduğu rapor edilmiştir. Naef ve ark (2008) da annesi gebelik ve emziklilik döneminde yüksek yağlı yemle beslenen rat yavrularının beyinlerindeki çekirdek accumbensde dopamin içeriğinde artma ve amfetaminlerin stimülasyonuna karşı duyarlılıkta azalma gösterdiklerini bildirmiş, bu bulgunun da ödül sisteminin işlevinde kalıcı değişikliği kanıtladığını rapor etmişlerdir. Annesi fazla yağlı yemle beslenen yavruda küçüklükten itibaren merkezi ödül sisteminde yer alan opioid ve dopamin sinyallerinin daha yüksek olduğu, bunun da yavruları daha fazla yağlı yeme yönelttiği böylece opioid ve dopamin miktarının daha çok yükseldiği belirtilmiştir. Yetişkinliğe kadar yüksek opioid ve dopamine maruz kalmanın yavruların beyinlerinde ödül sistemindeki yollarda duyarsızlaşmaya yol açtığı, alkol ve uyuşturucu bağımlılığında olduğu gibi bu duyarsızlaşmanın beyindeki ödül sisteminin aynı düzeyde aktivasyonunu

sürdürmesi için hayvanı daha çok yağlı besin tüketmeye ittiği düşünülmektedir (Ong ve Muhlhausler, 2011). Öte yandan fetal dönemde yüksek enerji alımına maruz kalmanın epigenetik değişiklikleri uyardığı, sonuç olarak ödül sisteminin seçici bölgelerinde aksonal budama, sinaptik sinyalleşme ve sinaptik plastisitede değişme olduğu, bunun da bağımlılık benzeri davranışların oluşumunu tetiklediği düşüncesi de ileri sürülmüştür (Martinez ve ark, 2018).

1.1.2.4. Organ İşlevlerinde Değişiklikler

Maternal fazla beslenmenin fetüste yol açtığı obezite ve metabolik hastalıkların multifaktöriyel bir süreç olduğu bilinmekle birlikte sebep olabilecek mekanik yollara dair bazı modeller geliştirilmiştir. Maternal fazla beslenmenin fetüste hipertansiyon, iskelet kas disfonksiyonu, pankreatik beta hücre disfonksiyonu, karaciğer yağlanması gibi organ işlevlerinde sorunlara yol açarak yaşamının ilerleyen döneminde insülin direncine ve metabolik sendroma yol açabileceği düşünülmektedir (Alfaradhi ve Ozanne, 2011; O'Dowd ve Stocker, 2013) (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Maternal fazla beslenmenin fetal organlarda ve/veya işlevlerinde yol açtığı değişiklikler (O'Dowd ve Stocker, 2013)

Gelişimsel programlama hipotezine göre fetal dönemde obezogenik çevre/maternal fazla beslenme yavrunun erişkinlik döneminde kardiyovasküler hastalıklara eğilimini arttırmaktadır (Blackmore ve Ozanne, 2013). Makak maymunları üzerinde yapılan bir çalışmada annesi yüksek yağlı yemle (toplam enerjinin %36'sı yağdan gelen) beslenen 13 aylık yavru maymunlarda annesi normal yağlı yemle (toplam enerjinin %14'ü yağdan gelen) beslenenlere göre daha kalın intima duvarı ve anormal damar yapısı gözlemlenmiş olup, maternal fazla beslenmenin endotel fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği kanısına varılmıştır (Fan ve ark, 2013). Bununla birlikte annesi yüksek yağlı yemle beslenen tavşanlarda ise arter basıncı, kalp atış hızı ve renal sempatik sinir aktivitesi annesi kontrol yemiyle beslenenlere göre daha yüksek bulunmuştur (Prior ve ark, 2014). Gray ve ark (2015) ise annesi yüksek yağlı yemle (enerjinin %45'i yağdan gelen) beslenen yavru ratların doğumdan sonra 85. ve 130.günlerinde annesi kontrol yemle beslenenlere göre daha yüksek sistolik kan basıncına sahip olduklarını bildirmiştir. Maternal fazla beslenmenin yavruda kardiyovasküler hastalık riskini arttırmasında oksidatif stres ve inflamasyonun etkisi olduğu düşünülmektedir (Blackmore ve Ozanne, 2013). Farelerde annenin hiperkalorik diyetle beslendiği durumda annede yükselen TNF- α , nükleer faktör-kappa B (NF- κ B), IL-1 β düzeylerinin yavruda da yükseldiği bildirilmiştir (Montalvo-Martínez ve ark, 2018). TNF- α 'nın kardiyak fonksiyon bozukluğuna yol açtığı ve NF- κ B inflamatuvar belirtecinin ateroskleroz, miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarı, iskemik önkoşullama, ven greft hastalığı, kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliği gibi çeşitli kalp hastalıkları ile ilgili olduğu görülmüştür (Schumacher ve Naga Prasad, 2018; Van der Heiden, 2010). Ayrıca Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS) aktivitesinin de kardiyovasküler hastalıklarla ilgili olduğu bilinmektedir. Nitekim yüksek yağlı yemle beslenen anneden emen yavru ratların erişkinlik döneminde düşük RAS aktivitesi gösterdiği ve düşük anjiyotensin II salgıladığı bulunmuştur. Her ne kadar yüksek anjiyotensin II'nin zararlı olduğu, hipertansiyona yol açtığı ve oksidatif stresi arttırdığı bilinse de yapılan çalışmada düşük RAS aktivitesinin de kalpte apoptozisi tetikleyerek miyokardiyal ve koronar fonksiyonda bozukluğa yol açtığı bulunmuştur (Granado ve ark, 2013; Houston, 2010). Annenin fazla/yüksek yağlı beslenmesinin çocukta kardiyovasküler hastalık riskini arttırmasının bir diğer nedeni de lipotoksisite olabilir (Blackmore ve Ozanne, 2013). Çünkü gebelikte yüksek yağlı yemle beslenen

annelerde (Srinivasan ve ark, 2006) ve yüksek yağlı yemle beslenen annelerin sütten kesilmiş 22 günlük yavrularında yüksek plazma trigliserit seviyesine rastlanmıştır (Guo ve Jen, 1995). Ayrıca Turdi ve ark (2013) annesi ve kendisi yüksek yağlı yemle beslenen yavru farelerin yetişkin dönemde lipotoksisiteye sahip olduklarını (yüksek trigliserit seviyesi, kardiyak lipit birikimi ve yüksek yağ asit sentezi kısıtlayıcı enzim olan stearyl-CoA desaturaz 1 (SCD1) ve buna bağlı olarak kardiyak hipertrofi, kardiyak fibrozis ve kardiyak kasılma anomalisi geliştirdiklerini bildirmiştir. Bu etkenlerin dışında bozulmuş insülin sinyal yollarının, düşük nitrik oksit sentetaz (NOS) seviyesinin, sempatik sistemde yüksek duyarlılığın ve epigenetik mekanizmaların da maternal fazla beslenmeye maruz kalmış yavrularda görülen kardiyovasküler hastalıkları tetikleyen mekanizmalar olabileceği öne sürülmüştür (Blackmore ve Ozanne, 2013).

Gelişimsel programlama hipotezi, fetal ve erken neonatal yaşamın kritik dönemlerinde optimal koşullardaki değişikliklerin pankreatik β hücre gelişimini bozabileceğini ve bunun yetişkin dönemdeki sağlığı da etkileyebileceğini öne sürmektedir (O'Dowd ve Stocker, 2013). Nitekim annesi yüksek yağlı yemle beslenen erkek farelerde (toplam enerjinin %60'ı yağdan gelen) pankreas adacık büyüklüğünün ve insülin salınımının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu dolayısıyla maternal fazla beslenmenin yavruda pankreatik beta hücrelerde fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bildirilmiştir (Yokomizo ve ark, 2014). Annesi yüksek yağlı yemle (enerjinin %40'ı yağdan gelen) beslenen neonatal ratların ise hem pankreas beta hücre hacimlerinin hem de sayılarının kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha az olduğu gözlemlenmiştir (Cerf ve ark, 2005). Bununla birlikte bu sonuçların tam tersine annesi ve kendileri yüksek yağlı yemle beslenen makak maymunlarında annesi ve kendi sağlıklı yemle beslenenlere göre daha yüksek plazma insülin seviyesine ve daha çok glukoza yanıtı insülin salınımına sahip olduğu gözlemlenmiştir (Fan ve ark, 2013).

Gebelik, fetüste kas kitlesinin gelişimi ve işlevselliği için önemli bir dönemdir (Salto ve ark, 2020). Gestasyonel aşırı beslenmenin ise yavrunun iskelet kasları üzerinde zararlı etkisi olduğu düşünülmektedir (Bayol ve ark, 2014). Annesi gebelik ve emzicilik döneminde yüksek yağlı ve/veya yüksek şekerli işlenmiş besinlerle (kafeterya diyet) beslenen yavru ratlarda emzicilikten hemen sonra %25 daha az kas alanına ve %20 daha az kas lifine ayrıca daha fazla kas içi yağ bileşenine sahip oldukları bulunmuştur (Bayol ve ark, 2005). Benzer maternal diyetin uygulandığı başka bir çalışmada yavru ratlar ergenlik döneme kadar dengeli bir diyetle beslense bile azaltılmış kas kuvvetine (hem spesifik seğirmede hem de tetanik gerginliklerde) sahip oldukları saptanmıştır (Bayol ve ark, 2009). Dolayısıyla yapılan hayvan çalışmalarına göre maternal obezogenik beslenme yavruda kas lifini ve kas kalitesini azaltmakta ve kas içi yağ dokusunu arttırmaktadır (Mikovic ve Lamon, 2018). Nitekim koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada gebelik döneminde fazla beslenmenin fetal iskelet kas hücrelerinde miyogenezisi uyaran AMPK aktivitesini inhibe ettiği, adipoziteyi uyaran PPAR γ aktivitesini ise arttırdığı görülmüştür (Zhu ve ark, 2008). Araştırmacılara göre gebelikte fazla beslenme yavruda kök hücre farklılaşmasını etkileyebilmektedir. İskelet kası ve yağ dokuları (beyaz ve kahverengi) ortak mezenkimal kök hücrelerden türetilir. Kök hücrenin hangisine dönüşeceği bir dizi düzenleyici faktör tarafından belirlenen rekabetçi bir süreç içinde gerçekleşir. Fetüs gelişirken yoğun miyoblast proliferasyonu, füzyonu ve farklılaşması sırasında, fazla glukoz, insülin ve yağ asidi seviyeleri miyojenik programı engelleyebilir ve bunu adipogenezis yönüne değiştirebilir. Sonuç olarak aşırı ektopik yağ birikimi, zayıflamış iskelet kası ve bozulmuş kasılma fonksiyonu ortaya çıkmaktadır (Bayol ve ark, 2014). Kas içi yağ birikiminin iskelet kası insülin direncini tetiklediği bilinmektedir (Hegarty, 2003). Azalmış kas kütlesi ve fonksiyonunun ve artmış yağ birikimin gözlemlendiği yaşlılık döneminde de benzer şekilde artmış inflamasyonla birlikte insülin direnci gözlemlenmektedir (Heck ve ark, 2015).

Gelişimsel programlamanın temel hedefinin fetüsteki yağ hücreleri veya adipozitler olduğu belirtilmiştir (Muhlhausler ve ark, 2013). Maternal aşırı beslenmeye yanıt olarak fetüste vücut kompozisyonunda değişiklik ve aşırı yağ birikimi yaygın

olarak görülmektedir (Alfaradhi ve Ozanne, 2011). Araştırmacılara göre hem küçük hem de büyük hayvan modellerinde, yağ depolarının geliştiği kritik dönemlerde fetüsün fazla glukoz ve lipite maruz kalması, yağ depolarındaki lipojenik genlerin erken gelişimini uyarmaktadır. Daha önemlisi, bu durum fetüsün adipositlerindeki lipid depolama kapasitelerinde sürekli artış ile ilişkilidir, bu da bireyin doğum sonrası yaşamında vücutta yağın depolanmasına yatkınlığını arttırmaktadır (Muhlhausler ve ark, 2013). Nitekim annesi fazla yağ, fazla şeker ve fazla tuz içeren kafeterya yemle beslenen ergenlik sıçanlar, annesi kontrol yemle beslenen sıçanlarla karşılaştırıldıklarında emziklilikten sonra normal yemle beslenseler bile daha fazla adiposit hipertrofiye ve vücut ağırlığına oranla perirenal yağ yastığı kütlelerine sahip oldukları bildirilmiştir. Ayrıca hem annesi hem de kendisi kafeterya yemle beslenen dişi sıçanlar annesi kontrol yemle ama kendisi kafeterya yemle beslenen dişi sıçanlara göre daha fazla IGF-1 seviyesine sahip oldukları ve hem annesi hem de kendisi kafeterya yemle beslenen dişi ve erkek sıçanların sadece kendisi kafeterya yemle beslenen sıçanlara göre daha fazla PPAR γ seviyelerine sahip oldukları bulunmuştur. IGF-1 preadiposit çoğalmasını uyarırken PPAR γ adiposit farklılaşmasını ve lipid sentezini uyarmaktadır (Bayol ve ark, 2008). Başka bir teoriye göre ise annenin fazla beslenmesi hiperinsülinemiye, hiperinsülinemi ise hiperlipidemiye yol açmakta, dolayısıyla annenin kanındaki yüksek miktardaki trigliseritler ve serbest yağ asitleri plasentadan yavruya geçerek fetal yağ gelişimini ve depolanmasını sağlamaktadır (Barbour ve Hernandez; 2018). Nitekim Malezya’da yapılan bir çalışmada gebeliğin 36. haftasında yüksek kan trigliserit seviyelerine sahip annelerin bebeklerinin; gestasyonel diyabet, annenin gebelik öncesi fazla ağırlıklı olması ve insülin direncine sahip olmasından bağımsız olarak fazla doğum ağırlığı ile doğdukları ve neonatal adipoziteye sahip oldukları bildirilmiştir (Samsuddin ve ark, 2020). Normal şartlarda insülin adipositlerdeki lipolizisi baskılamaktadır. Ancak hiperinsülinemi durumunda Akt aktivasyonu körelir ve insülinin adipositlerdeki lipolizisi baskılaması kırılır. Adipositlerdeki kontrolsüz lipolizis sonucu kanda serbest yağ asitleri artar. İnsülinin bir fonksiyonu da lipogenezisdir. Her ne kadar bozulmuş Akt aktivasyonu lipolizisi bastırmakta yetersiz kalsa da karaciğerde mTORC1 (mTOR kompleks 1) lipojenik yolu yani lipogenezisi aktive etmek için yeterlidir (Czech, 2017). Kandaki yüksek yağ asitleri lipojenik yolaktaki enzimler yeterince aktive olduğu için karaciğerdeki

trigliserit üretimini arttırır (Czech, 2017; Gaggini ve ark, 2013). Sonuç olarak annenin kanındaki yüksek trigliseritler plasental lipazlar (endotelyal lipaz ve plasental lipoprotein lipaz) tarafından parçalanıp serbest yağ asitlerine dönüşüp plasentayı geçerek fetüste adipoz dokuda depolanır, özetle yağdan yağ yapılmış olur. Bu durum, aşırı fetal yağ birikimi, fazla adipoz doku ile doğma ve çocukluk çağı obezitesi riskinin artması ile sonuçlanmaktadır (Barbour ve Hernandez, 2018). Adipoz dokudan salınan proinflamatuvar sitokinlerin ise insülin direncine yol açtığı, ayrıca adipositlerde lipolizi uyarıp diğer dokularda lipotoksisiteye neden olduğu bilinmektedir (Demirci ve Gün, 2017).

Fetal karaciğer erişkinlere göre daha düşük mitokondriye ve daha düşük yağ asit oksidasyon enzim aktivitesine sahiptir. Ayrıca erişkinlere kıyasla de novo lipogenez kapasitesi çok azdır veya hiç yoktur. Annenin fazla beslenmesinin özellikle erken fetal dönemde deri altı yağ depolarının gelişiminden önce, epigenetik yollar üzerinde zararlı etkileri olup aşırı yağlanmaya ve değişmiş mitokondriyal fonksiyona yol açabileceği bildirilmiştir (Barbour ve Hernandez, 2018). Makak maymunları üzerinde yapılan bir çalışmada annesi yüksek yağlı yemle beslenen yavruların, annesi kontrol yemle beslenenlere göre henüz 3.trimesterdayken bile daha yüksek hepatik oksidatif strese ve sonrasında emzicilik döneminde 3 kat daha fazla karaciğer trigliserit seviyesine sahip oldukları rapor edilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda annesi yüksek yağlı yemle beslenen maymunlarda çocukluk çağı alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (McCurdy ve ark, 2009). Gebelik döneminde fazla beslenme sonucu annenin kanında çokça artan trigliseritler plasentadan serbest yağ asitlerine parçalanarak geçip fetüse ulaşır. Fetüsün yüksek serbest yağ asitlerine maruz kalması, fetal intrahepatik lipit depolamasını arttırabilir ve çocukluk çağı alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığını harekete geçiren birden çok etkenden biri olabilir (Barbour ve Hernandez, 2018). Ayrıca fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada annesi yüksek yağlı yemle beslenen yavruların karaciğerlerinde mitokondriyal fonksiyonda azalma ve lipojenik gen ekspresyonunda değişme gözlemlenmiş ve tüm bu etmenlerin sonucu olarak karaciğerde yağlanma olduğu bildirilmiştir (Bruce ve ark, 2009). Benzer şekilde anne karnında yüksek yağlı

diyete maruz kalan yavru wistar sıçanların karaciğerlerinde, sütten kesildikten sonraki beslenme şekilleri farketmeksizin mitokondriyal DNA kopya sayısının kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu rapor edilmiştir (Burgueño ve ark, 2013). Mitokondriyal DNA'da azalma hepatik mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna ve sonuç olarak karaciğerde yağlanmaya yol açmaktadır (Wei ve ark, 2008). Karaciğerde yağlanma ve insülin direnci çoğunlukla birlikte görülen olgulardır. Ancak karaciğer yağlanmasının mı hepatik insülin direncine yol açtığı ya da hepatik insülin direncinin mi karaciğer yağlanmasına yol açtığı henüz net değildir. Bununla birlikte karaciğerde aşırı yağ birikiminin hepatositleri insüline karşı daha az duyarlı hale getirebileceği düşünülmektedir (Garg ve Misra, 2002).

1.2. Fazla Tuz Tüketimi ve Olası Fizyolojik Etkileri

Tuz veya yaygın adıyla sofraya tuzu sodyum ve klorür iyonlarından oluşan basit ama hayati bir maddedir. Denizler, tuzlu göller ve tuzlu su kaynaklarında sıvı veya kaya tuzu şeklinde katı hâlde bulunmaktadır (Öztürk ve Garipağaoğlu, 2018). Tuzun %40'ı sodyum, %60 klorürden oluşur. İlkel çağlarda 1.5 g/gün gibi düşük düzeyde olan tuz tüketimi öğrenme ile artarak günümüzde değişik toplumlarda değişmekle birlikte ortalama 9-12 g/gün civarındadır (Gençtoy, 2017). Türkiye'de 2008 yılında gerçekleştirilen SALTÜRK-1 çalışmasında ortalama tuz tüketimi 18g/gün, 2012 yılında yürütülen SALTÜRK-2 çalışmasında ise bu oran 14.8 g/gün bulunmuştur (Erdem ve ark, 2010; Erdem ve ark, 2017). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yetişkinler için günlük tuz tüketimi 5 gramdan az, Tıp Enstitüsü (IOM)'a göre 6 gramdan az olmalıdır (IOM, 2013; WHO, 2012).

Fazla tuz alımının hipertansiyon, kalp hastalıkları ve felç geçirme riskini arttırdığı bilinmektedir (Drenjančević-Perić ve ark, 2011; Strazzullo ve ark, 2009). Yüksek sodyum alımı, vücutta anjiyotensin II düzeyini arttırmakta sonuç olarak kan damarları daralmakta ve kan basıncı yükselmektedir. Yüksek kan basıncı kalpte sol

ventrikülde hipertrofiye yol açıp kardiyovasküler hastalıklara neden olmaktadır (Borrelli ve ark, 2020; Gonzalez ve ark, 2018). Ayrıca fazla tuz alımı gerek hipertansiyon sonucu hiperfiltrasyonu yol açarak gerekse glomerüler dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-B) üretimini artırıp glomeruloskleroza tetikleyerek böbrek hasarına neden olmaktadır (Gençtoy, 2017).

Tuz tüketiminin >5 g/gün olmasının, kemik mineral yoğunluğunda azalmaya, osteoporoz riskinde artışa neden olduğu bildirilmektedir. Yüksek NaCl alımı, renal kalsiyum atımını artırarak negatif kalsiyum dengesine, dolayısıyla kemik kaybına neden olmaktadır (Öztürk ve Garipağaoğlu, 2018).

Tuz tüketiminin obezite ve adipoziteyle ilişkisi ise son yıllarda ergenler üzerinde yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Mekanizma tam olarak bilinmese de tuz tüketiminin şekerli içecek tüketimini ve böylece enerji alımını arttırarak obeziteye yol açtığı bildirilmiştir (Grimes ve ark, 2013; He ve ark, 2008). Ma ve ark (2015) ise hem yetişkinler hem de çocuk ve ergenler üzerinde yaptıkları çalışmada, tuz tüketiminin enerji alımından bağımsızlık olarak direk vücut yağını arttırmak yoluyla obeziteye neden olduğunu bildirmiştir.

1.3. Maternal Fazla Tuz Tüketimin Yavruya Etkisi

Fazla tuz tüketiminin kalp ve böbrek gibi organlara olan zararlı etkisinin gebelik döneminde annenin beslenmesi aracılığıyla yavruyu da etkileyebileceği kanıtlanmıştır. Koleganova ve ark (2011) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada anneleri gebelik döneminde yüksek tuzlu yemle beslenen yavru ratların böbreklerinde, böbrek hücrelerinin şekillenmesini uyaran ve bu hücrelerde apoptozu engelleyen fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) ile böbrek hücrelerinin gelişimi için gerekli olan Pax-2 protein salınımının kontrol yemle beslenenlere göre daha az olduğunu bildirmiştir. Bunun sonucunda yavru ratların erişkinlik döneminde daha az glomerulus sayısına

sahip oldukları belirtilmiştir. Düşük glomerulus sayısı, böbrek hastalıklarına yol açabileceği gibi hipertansiyona yatkınlığı arttıran bir faktör olarak da karşımıza çıkmaktadır. Maruyama ve ark (2015) sıçanlarda yürüttükleri çalışmada ise annesi yüksek tuzlu yemle kendileri normal veya tuzlu yemle beslenen erişkin yavru sıçanların, kalplerinde sol ventriküler kasılma fonksiyonunun ve diastolik fonksiyonun azaldığı sonuç olarak kardiyak fonksiyon bozukluğunun görüldüğünü bildirmiştir. Ayrıca bu sıçanlarda nitrik oksite karşı vazodilatasyon yanıtının annesi kontrol yemle beslenenlere göre daha az olduğu gözlemlenmiştir.

Hazır besin endüstrisinin gelişimi sonucu fazla tuzun yanı sıra fazla yağ ve fazla şeker tüketimi de yaygınlaştığı için maternal beslenme üzerine yapılan çalışmalar fazla yağ ve fazla tuz tüketimi veya fazla yağ, fazla şeker ve fazla tuz tüketimi şeklinde ele alınmıştır. Gebelik ve emziklilik döneminde fazla yağ, şeker ve tuz içeren yemle beslenen ratların yavrularının, bu besinlere annesi kontrol yemle beslenenlerle karşılaştırıldıklarında daha fazla yöneldikleri ve obeziteye yatkınlıklarının daha fazla olduğu bildirilmiştir (Bayol ve ark, 2007). Reynolds ve ark (2015) ise gebelikte yüksek tuzlu, yüksek yağlı ve hem yüksek yağlı hem de yüksek tuzlu yemle beslenen ratların plasentalarında IL-1 β , TNF α ve CD68 proinflamatuvar sitokinlerin kontrol yemle beslenenlere göre daha yüksek olduğunu rapor etmiştir. Plasental inflamatuvar faktörlerin salınımında değişme, yavruların bağışıklık sisteminin programlanmasını etkileyebilmekte ve düşük dereceli kronik inflamasyonu uyarak yavrunun yaşamının ilerleyen dönemlerinde obezite ve metabolik fonksiyon bozukluğu ile karşılaşmasına neden olabilmektedir (Reynolds ve ark, 2015).

Literatürde, kontrollü şekilde batı tarzı yeme tuz ilavesinin gebelik ve emziklilik döneminde anneye, ilerleyen dönemde yavruya etkisini gösteren çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca annenin hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenmesi durumunda yavruya oluşabilecek olası metabolik sonuçların, annenin sadece fazla tuzlu veya sadece batı tarzı yemle beslenmesi durumunda ortaya çıkabilecek metabolik sonuçlardan farklı olup olmadığını gösteren çalışmalara da ihtiyaç vardır. Bu nedenle

bu çalışma gebelik ve emzicilik döneminde anne ratlara ve doğum sonrası yavru ratlara uygulanacak fazla tuzlu ve/veya batı tarzı diyetin anne ve yavru ratların vücut ağırlığı, günlük yem ve su tüketimi, enerji ve protein alımı ile yavru ratların insülin, leptin, açlık kan şekeri ve kan lipid profili üzerine etkilerini göstermek amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

Çalışmanın hipotezleri şunlardır:

1. Anne ratlarla ilgili hipotezler;

- a. Anne ratların gebelik ve emzicilik döneminde dört farklı yemle (kontrol, fazla tuzlu, batı tarzı ve hem batı tarzı hem fazla tuzlu) beslenmesinin yem ve su tüketimlerine ve ağırlık kazanımlarına etkisi vardır.
- b. Anne ratların gebelik ve emzicilik döneminde dört farklı yemle (kontrol, fazla tuzlu, batı tarzı ve hem batı tarzı hem fazla tuzlu) beslenmesinin doğan yavruların 2. gün ağırlıklarını etkisi vardır.

2. Yavru ratlarla ilgili hipotezler;

- a. Annesi ve/veya kendisi fazla tuzlu yemle beslenen yavru ratların yem ve su tüketimleri ağırlık kazanımları annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen (kontrol grubu) yavru ratlardan farklıdır.
- b. Annesi ve/veya kendisi batı tarzı yemle beslenen yavru ratların yem ve su tüketimleri, ağırlık kazanımları kontrol grubundaki yavru ratlardan farklıdır.
- c. Annesi ve/veya kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen yavru ratların yem ve su tüketimleri, ağırlık kazanımları kontrol grubundaki yavru ratlardan farklıdır.
- d. Annesi ve/veya kendisi fazla tuzlu yemle beslenen yavru ratların 18.haftadaki bazı kan parametreleri (leptin, insülin, açlık kan şekeri, lipid profilleri) kontrol grubundaki yavru ratlardan farklıdır.
- e. Annesi ve/veya kendisi batı tarzı yemle beslenen yavru ratların 18.haftadaki bazı kan parametreleri (leptin, insülin, açlık kan şekeri, lipid profilleri) kontrol grubundaki yavru ratlardan farklıdır.

- f. Annesi ve/veya kendisi hem batı tarzı ve hem fazla tuzlu yemle beslenen yavru ratların 18.haftadaki bazı kan parametreleri (leptin, insülin, açlık kan şekeri, lipit profilleri) kontrol grubundaki yavru ratlardan farklıdır.



2. GEREÇ ve YÖNTEM

Gebelik ve emzicilik döneminde anne ratlara ve doğum sonrası yavru ratlara uygulanacak fazla tuzlu veya batı tarzı diyetin yavru ratlar üzerindeki metabolik etkileri başlıklı bu araştırma, Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'nda, Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre yürütülmüştür.

Araştırma başlangıcında Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından 05.09.2018 tarih ve 2018-17-114 karar numaralı onay alınmış (Ek 1a), ancak bu kararda verilen sürede çalışma tamamlanamadığı ve rat sayısının artırılması gerektiği için Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'na tekrar başvurarak 22.04.2020 tarih ve 2020-7-63 numaralı onay (Ek 1 b) alınmıştır.

2.1. Araştırma Yeri ve Süresi

Araştırmaya alınan Wistar türü anne ratların gebelikten önceki bir hafta, gebelik ve laktasyon dönemlerinde üçer hafta olmak üzere toplam 6 hafta bakımı, yavruların ise 18 hafta boyunca bakımı, beslenmesi, anestezi, kan alma ve ötenazi işlemleri Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleşmiştir.

2.2. Örneklem Sayısı, Hayvanların Temini, Çiftleştirilmesi ve Bakımı

Bu çalışmada kullanılacak anne rat sayısı literatürdeki (Frihauf ve ark (2016), Segovia ve ark (2018) ve Perez ve DiPatrizio (2018)) benzer çalışmalar dikkate alınarak G Power Testi yapılarak belirlenmiştir.

İlk olarak standart (kontrol), fazla tuzlu, batı tarzı ve hem batı tarzı, hem fazla tuzlu yem şeklinde beslenmek üzere 4 gruba ayrılan ve her grupta 6 dişi rat olmak üzere toplam 24 dişi Wistar ratın gruplara ayrılıp çiftleşmeye alınmasına karar verilmiştir. Ancak çalışma süresince, bazı dişilerin hiç çiftleşmemesi, doğan yavruların ölmesi, bazı annelerin yavrularını yemesi (kanibalizm) gibi faktörlerin çalışma sonuçlarını etkileyeceği düşünülerek bu ratların araştırmadan çıkarılmasına ve yeterli sayıya ulaşabilmek için anne rat sayısının arttırılması uygun görülmüştür. İstenilen sayıya ulaşabilmek için kontrol grubu 10, fazla tuzlu yem ile beslenen grup 9, batı tarzı yemle beslenen grup 10 ve hem batı tarzı hem de fazla tuzlu yemle beslenen grup rat sayısı 12'ye çıkartılarak toplam 41 dişi rat alınmıştır.

Daha önce çiftleşmemiş, 12 haftalık, 200-250 g ağırlığında Wistar cinsi toplam 41 dişi rat Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Aynı laboratuvardan dişilerle çiftleştirilmek üzere Wistar cinsi 12 erkek rat da alınmıştır. Dişi ratlar gebelikten bir hafta önce vücut ağırlıkları tartılıp diyet müdahalesine alınmış, poligami (çok eşlilik) tekniğiyle erkek ratlarla çiftleştirildikten sonra vajinal plak yoluyla gebelikleri tespit edilmiştir. Ancak çiftleşmeme, kanibalizm gibi nedenlerin sonuçları etkileyeceği düşünülerek, bu ratların çalışma dışı bırakılmasına karar verilmiştir. Kanibalizmin yavrular 14 günlük olana kadar devam ettiği gözlemlenmiştir. Sonuç olarak anne rat sayıları kontrol grubunda 10'dan 8'e, fazla tuzlu grupta 9'dan 7'ye batı tarzı beslenen grupta 10'dan 6'ya, hem batı tarzı hem de fazla tuzlu grupta ise 12'den 7'ye düşürülerek toplam 28 dişi rat gebelik ve laktasyon dönemini tamamlayabilmiştir.

Çalışmaya alınan ve erkek ratlardan ayrılan kontrol, fazla tuzlu, batı tarzı diyet, ve hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenecek 4 grup toplam 28 dişi rat, tekli kafeslere ayrılıp, gebelik ve emziklilik süresince (doğum haftası hariç) günlük tükettikleri yem ve su miktarı tartılıp kaydedilmiştir. Dört farklı diyet müdahalesine maruz bırakılan bu ratların vücut ağırlıkları gebelik öncesi, gebelik döneminde (3 hafta) ve laktasyon döneminde (3 hafta) her hafta aynı gün tartılıp not edilmiştir. Vücut

ağırlıkları ve yem tüketimi ölçümlerinde 0,1 g'a duyarlı hassas mutfak terazisi kullanılmıştır. Anne ratların yem ve su tüketimleri gebelik öncesi, gebelik dönemi ve emzicilik dönemi şeklinde üç döneme ayrılarak değerlendirilmiştir.

Ratlar çalışma boyunca 20-21°C oda sıcaklığına, %50-60 bağıl neme, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsüne ve düzenli havalandırma sistemine sahip odalarda barındırılmıştır.

2.3. Çalışma Protokolü ve Diyet Müdahalesi

2.3.1. Çalışma Protokolü

Çalışma protokolü Şekil 2.1'de özetlenmiştir. Dişi ratlara gebelikten bir hafta önce, gebelik döneminde (3 hafta) ve emzicilik döneminde (3 hafta) dört farklı diyet müdahalesi (kontrol, fazla tuzlu, batı tarzı ve hem batı tarzı hem fazla tuzlu yem) uygulanmış, doğan yavruların anne sütü ile beslenmeleri sağlanmıştır. Üç haftalık emzicilik döneminden sonra yavru sayısı 8-13 arasında olan annelerin yavruları ileri çalışmaya alınmıştır. Annesi kontrol grubunda olan 48 yavru rat (24 erkek 24 dişi), annesi fazla tuzlu yemle beslenen 16 yavru rat (8 erkek 8 dişi), annesi batı tarzı yemle beslenen 16 yavru rat (8 erkek 8 dişi), annesi hem batı tarzı hem de fazla tuzlu yemle beslenen 16 yavru rat (8 erkek 8 dişi) çalışmaya devam edilmiştir. Geriye kalan yavru ratlar kapalı sistemde %6-8 oranında karbonmonoksit verilerek ötenazi edilmiştir.

Çalışma süresi	Uygulama	Gruplar										Ratların Yaşı
Dişi Ratlar												
1. hafta	Diyet müdahalesi başlangıcı	Kontrol (n=10)				Fazla tuzlu yem (n=9)		Batı tarzı yem (n=10)		Batı tarzı +fazla tuzlu yem (n=12)		12 haftalık
2-4. hafta	Haftalık yem, su ve ağırlık takibi	Çiftleşme ve Gebelik										15 haftalık
5-7. hafta	Haftalık yem, su ve ağırlık takibi	Emziklilik										18 haftalık
		Anne Ratlar										
7.hafta sonunda	Anne ratlar ötenazi edildi.	Kontrol (n=8)				Fazla tuzlu yem (n=7)		Batı tarzı yem (n=6)		Batı tarzı +fazla tuzlu yem (n=7)		18.hafta sonu (ötenazi)
Yavru Ratlar												
7.hafta sonunda	Yavru ratlar gruplara ayrıldı.	Kontrol E:6 D:6	Fazla tuzlu yem E:6 D:6	Batı tarzı yem E:5 D:6	Batı tarzı + fazla tuzlu yem E:6 D:6	Kontrol E:6 D:6	Fazla tuzlu yem E:6 D:6	Kontrol E:6 D:6	Batı tarzı yem E:6 D:6	Kontrol E:6 D:6	Batı tarzı + fazla tuzlu yem E:6 D:6	3 haftalık
8-26. hafta	Yavru ratların haftalık yem ve su, iki haftada bir ağırlık takibi											3-18 haftalık
26. hafta sonunda	Yavru ratlar ötenazi edildi.	Yavru ratların kanlarında leptin, insülin, açlık kan şekeri ve kan lipid profilleri çalışıldı.										18.hafta sonu (ötenazi)

Şekil 2.1 Çalışma Protokolü

Çalışmaya devam edilen yavru ratlardan annesi kontrol grubunda olanlar dörde ayrılmış: 12 rat (6 erkek, 6 dişi) kontrol, 12 rat (6 erkek, 6 dişi) fazla tuzlu, 12 rat (6 erkek, 6 dişi) batı tarzı, 12 rat (6 erkek, 6 dişi) hem batı tarzı hem de fazla tuzlu yemle beslenmiştir. Annesi fazla tuzlu yemle beslenen yavru ratlar ikiye ayrılmış: 8 rat (4 erkek, 4 dişi) annesi gibi fazla tuzlu yemle, 8 rat (4 erkek, 4 dişi) kontrol yemle; annesi batı tarzı yemle beslenen yavru ratlar ise ikiye ayrılmış: 8 rat (4 erkek, 4 dişi) annesi gibi batı tarzı yemle, 8 rat (4 erkek, 4 dişi) kontrol yemle beslenmiştir. Annesi hem batı tarzı hem de fazla tuzlu yemle beslenen yavru ratlar ikiye ayrılmış: 8 rat (4 erkek, 4 dişi) annesi gibi hem batı tarzı hem de fazla tuzlu yemle, 8 rat (4 erkek, 4 dişi) ise kontrol yemle beslenmiştir. Annesi kontrol grubunda yer alan yavru rat sayısı ile annesi müdahale grubunda yer alan yavru rat sayısını belirlemek için literatürdeki (Reynolds ve ark (2014), Mucellini ve ark (2014), Segovia ve ark (2018)) çalışmalara bakılıp farklı güç analizleri uygulanmıştır. Bu sebeple annesi kontrol grubunda yer alan yavru rat sayısı annesi müdahale grubunda yer alanlardan daha fazladır. Çalışmanın devamında sadece annesi kontrol kendisi batı tarzı ile beslenen erkek rat grubunda bir tanesi kafesteki diğer ratlar tarafından yendiği için gruptaki ratların sayısı 5'e düşmüştür. Bu çalışmada ratları erkek ve dişi olarak ayırmamızın nedeni, cinsiyet farklılıklarını göstermektir.

Çalışmaya alınan tüm yavru erkek ve dişi rat grupları 18 haftalık oluncaya kadar ayrı kafeslerde barındırılmıştır. Ratlar soya bağlı değişkenlik gösterse de yaklaşık 50 günlük iken ergen, 90 günlük iken yetişkin olarak kabul edilmektedir (Zemunik ve ark, 2003). Bu yüzden bu çalışmada da yavru ratlar emzicilikten sonra 4 -12. haftalar arası çocuk ve ergen, 12.haftadan sonra ise yetişkin olarak değerlendirilmiştir. Yavru ratlara verilen yem ve su gün aşırı takip edilerek, 0,1 g'a duyarlı hassas mutfak terazisi ile tartılarak kaydedilmiştir.

Çalışmanın sonunda yetişkin yavruların anestezi altında kanları alınıp, ötenazi işlemi uygulanmıştır.

2.3.2. Diyet Müdahalesi

Çalışmada dört rat grubuna dört farklı yem uygulanmıştır (MBD yem/Kocaeli). Yemlerin bileşimleri literatüre göre hazırlanmıştır (Gong ve ark, 2014; Naderali ve Williams, 2003; Nagy ve ark, 2018; Niu ve ark, 2016; She ve ark, 2009). Kontrol grubu 100 g kuru ağırlığı %15,98 protein, %4,71 yağ, %0,5 tuz içeren kontrol yemle, fazla tuzlu yemle beslenen grup ise %1 tuz içeren kontrol yemle yani 100 g kuru ağırlığında %15,98 protein, %4,71 yağ, %1 tuz bulunan yemle beslenmiştir. Batı tarzı yemle beslenen grubun yemi, fazla yağ, şeker (sükroz), enerji ve kolesterol içermekte olup yemin 100 g kuru ağırlığında %8,48 protein, %12,5 yağ, 94 mg kolesterol, %37 şeker ve %0,5 tuz içermektedir. Hem batı tarzı hem de fazla tuzlu yemle beslenen gruba verilen yemin 100 g kuru ağırlığında ise %8,48 protein, %12,5 yağ, 94 mg kolesterol, %37 şeker, %1 tuz vardır. Kontrol ve fazla tuzlu yemin metabolize edilebilir enerjisi 355,1 kkal/100g iken, batı tarzı ve hem batı tarzı hem de fazla tuz içeren yemin metabolize edilebilir enerjisi 423,2 kkal/100g'dır (Çizelge 2.1). Çalışmada kullanılan yemler ratlara *ad libitum* verilmiştir. Yavru ratlar 28 günlük (1 aylık) olduktan sonra kayıt altına alınan günlük yem tüketimi, su, enerji ve protein alımı değerleri 2.ay (5-8.hafta), 3.ay (9-12.hafta) ve 4.ay (13-16.hafta) olmak üzere aylık verilmiştir.

Çizelge 2.1 Ratlara verilen yemlerin içerikleri (100 g)

Yem İçerikleri	Kontrol yemi	Fazla tuzlu yem	Batı tarzı yem	Batı tarzı + fazla tuzlu yem
Karbonhidrat (g)	62,19	62,19	69,59	69,59
% Enerji	70,1	70,1	65,4	65,4
Şeker (g)	-	-	37,0	37,0
% Enerji	-	-	35,0	35,0
Protein (g)	15,98	15,98	8,48	8,48
% Enerji	18,0	18,0	8,02	8,02
Yağ (g)	4,71	4,71	12,5	12,5
% Enerji	11,9	11,9	26,6	26,6
Kolesterol (mg)	-	-	94	94
Enerji (kkal)	355,1	355,1	423,2	423,2
Tuz (g)	0,5	1,0	0,5	1,0

2.4. Yavru Ratların Vücut Ağırlık Takibi

Yavru ratlar doğar doğmaz tartıldıkları durumda annenin bakımı reddedebileceği düşünülerek doğduktan sonraki 2. gün tartılmıştır. Sonrasında 4.haftadan itibaren 18. haftaya kadar yavru ratların vücut ağırlık takipleri iki haftada bir yapılmıştır. Yavru ratların strese girebileceği düşüncesiyle daha sık ağırlık takiplerinden kaçınılmış olup tartım işlemlerinin haftanın aynı günü yapılmasına dikkat edilmiştir. Tartımda 0,1 g hassasiyete sahip mutfak terazisi kullanılmıştır.

2.5. Ötenazi ve Kan Alımı

Anne ratlar emziklilik sürecinden hemen sonra (doğumdan sonraki 21. gün) yavruardan ayrılmış, intramuskuler ketamin (90mg/kg) ve ksilazin (10mg/kg) anestezisi altında intrakardiyak kan örnekleri toplanmış ve ve eksanguinasyon yöntemi ile ötenazi edilmiştir.

Yavru ratlar ise 18.haftanın sonunda ötenaziden bir gün önce aç bırakılmış yani 12 saat açlıktan sonra intramuskuler yolla uygulanan ketamin (90 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) anestezisi altında intrakardiyak kan örnekleri toplanmış ve eksanguinasyon yöntemi ile ötenazi edilmiştir. Eksanguinasyon ile ötenazi olmayan ratlara servikal dislokasyon uygulanmıştır. Kan örnekleri koagülanlı tüplere alınıp santrifüj edilmiş ve plazmaları pipetör yardımıyla 0,5 ml'lik eppendorf tüplere aktarılmıştır. Plazma örnekleri, -20°C'de analiz yapılincaya kadar saklanmıştır.

2.6. ELİSA ve Biyokimyasal Analizler

Tüm kan analizleri 12 saat açlıktan sonra alınan kandan yapılmıştır.

2.6.1. İnsülin ve Leptin ELİSA testleri

Kanda insülin ve leptin analizleri sandviç ELISA yöntemiyle plazmada dublike çalışılarak gerçekleştirilmiştir (Elabscience, Texas, USA). Tüm analizler, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Biyokimya Laboratuvarında yapılmıştır

İnsülin ve leptin ELISA analizi eşleşen antikor çifti arasında bağlanan hedef antijenin miktarını ölçmek için tasarlanmıştır. Antijenlere özgü antikorlar ile kaplı mikrolakaların kuyucuklarına 100'er mcL örnekler ve standartlar yerleştirilmiştir. Örneklerin ve standartların içindeki antijenler kuyucuklardaki antikorlar tarafından tutulmaktadır. Sandviç, ikinci (detektör) antikorun eklenmesiyle oluşur. Sonrasında ölçülebilir sinyal üretmek için enzim-antikor-hedef kompleksi ile reaksiyona giren bir substrat çözeltisi eklenmiştir. En son stop solüsyonu eklenerek işlem tamamlanmıştır. Konsantrasyonla ilişkili olarak oluşan farklı renk yoğunlukları mikrolaka okuyucu ile okunmuştur. Hem leptin hem de insülin için ayrı ayrı hazırlanan standart eğrileri yardımıyla her örneğin içerdiği leptin ve insülin miktarları hesaplanmıştır.

2.6.2. Biyokimyasal Analizler

Kan glukoz, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri özel bir laboratuvarında spektrofotometre yöntemiyle analiz edilmiştir. Glukoz düzeyleri Trinder reaksiyonuna bağlı enzimatik kalorimetrik test ile belirlenmiştir (Baş, 2018). Total kolesterol ise önce kolesterol esteraz yöntemi ile serbest kolesterole sonrasında hidrojen peroksit dönüştürülmüştür. Hidrojen peroksit 4-aminoantipyrine ve fenollerle etkileşime girerek renk vermektedir. Ortaya çıkan renk kalorimetre ile ölçülmüş böylece kan total kolesterol miktarı elde edilmiştir (Amundson ve Zhou, 1999). Kan HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri de benzer şekilde enzimatik kalorimetrik yöntemlerle ölçülmüştür (Şengül ve ark, 2017).

2.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Yapılan araştırmada verilerin değerlendirilmesinde SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programından yararlanılmıştır. Verilerin normal dağılımları Shapiro-Wilk testi ile belirlenmiştir. Varyansların homojenliği ise Levene testi ile araştırılmıştır. Anne ratlarda normal dağılım gösteren gruplarda, Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testi kullanılarak grup ortalamaları karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında fark çıktığı durumda ($p < 0,05$), hangi gruplar arasında fark olduğu LSD Çoklu Karşılaştırma Testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım varsayımının sağlandığı fakat varyansların homojenliği varsayımının sağlanmadığı durumda Welch Testi kullanılmış; gruplar arasında fark çıktığı durumda ise Games Howell Testi kullanılarak çoklu karşılaştırma yapılmıştır. Normal dağılım varsayımının sağlanmadığı durumda ise Kruskal-Wallis Testi uygulanmış; fark yaratan grupları bulmak amacıyla Dunn Testi kullanılmıştır.

Yavru ratlarda, veriler zaman içinde de değişiklik gösterdiği için normal dağılım gösteren gruplarda iki yönlü karma ANOVA testi uygulanarak; zaman, grup ve zaman x grup grup etkileşimi değerlendirilmiştir. Mauchly'in Küresellik Testi kullanılarak küresellik varsayımı incelenmiştir. Küresellik varsayımının sağlanmadığı durumda Greenhouse-Geisser düzeltmeli değerler yorumlanmıştır. Gruplar arasında fark çıktığı durumda LSD testi uygulanmıştır. Ratların su alımı değerlendirildiğinde zaman x grup etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı için zaman içindeki farklılık ve gruplararası farklılık sadece ortalama alınarak ana etkiler üzerinden incelenmiştir. Yavru ratların enerji alımında verilerin logaritması alınarak normalleştirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen gruplarda zaman içinde değişim için Friedman testi, gruplararası karşılaştırma için Kruskal Wallis Testi yapılmıştır. Tüm tablolarda ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SD) değerleri verilmiştir. Sonuçlar %95'lik güven aralığı içerisinde istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ değeri ile belirlenmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Anne Ratlara İlişkin Bulgular

Anne ratların yem ve su tüketimleri, protein ve enerji alımları ve vücut ağırlığı değişimlerine ilişkin bulgular kontrol grubuyla kıyaslanarak verilmiştir.

3.1.1. Anne Ratların Yem Tüketimine İlişkin Bulgular

Anne ratların gebelik öncesi, gebelik ve emzicilik döneminde yem tüketimine ilişkin bulgular Çizelge 3.1’de verilmiştir. Gebelik öncesi dönemde batı tarzı ve fazla tuz yemle beslenen anne ratlar (26.19 ± 1.74 g/gün) ile kontrol grubundaki anne ratlar (21.41 ± 0.98 g/gün) arasında günlük yem tüketimi bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Gebelik döneminde de benzer şekilde batı ve fazla tuzlu yemle beslenen anne ratların ($24,25 \pm 1,09$ g/gün), kontrol grubundakilere ($22,04 \pm 1,28$ g/gün) göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha fazla yem tükettiği saptanmıştır ($p < 0,05$). Emzicilik döneminde ise batı tarzı yemle beslenen anne ratların (29.65 ± 6.15 g/gün), kontrol grubuna (42.24 ± 4.80 g/gün) göre anlamlı şekilde daha az yem tükettiği gözlemlenmiştir ($p < 0,05$).

Çizelge 3.1. Anne ratların günlük yem tüketim durumları

	Kontrol $\bar{X} \pm SS$	Fazla Tuzlu Yem $\bar{X} \pm SS$	Batı Tarzı Yem $\bar{X} \pm SS$	Batı+Fazla Tuzlu Yem $\bar{X} \pm SS$	p
Gebelik öncesi (g/gün)	$21,41 \pm 0,98^a$	$21,71 \pm 0,85^a$	$23,54 \pm 3,23^{ab}$	$26,19 \pm 1,74^b$	<0,001*
Gebelik dönemi (g/gün)	$22,04 \pm 1,28^a$	$21,19 \pm 1,69^a$	$21,36 \pm 1,59^a$	$24,25 \pm 1,09^b$	0,002⁺
Emzicilik dönemi (g/gün)	$42,24 \pm 4,80^a$	$34,15 \pm 6,38^{ab}$	$29,65 \pm 6,15^b$	$35,25 \pm 1,12^{ab}$	0,010*

*Welch testi; + Tek yönlü ANOVA testi sonuçları; (a,b) her satır için grupların karşılaştırılması

3.1.2. Anne Ratların Enerji Alımına İlişkin Bulgular

Çalışmada gebelik öncesi ve gebelik döneminde batı tarzı yemle ve hem batı tarzı hem de fazla tuzlu yemle beslenen anne ratların, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla günlük enerji aldığı bulunmuştur ($p<0,001$). Emziklilik döneminde ise günlük enerji alımı açısından yem tüketim grupları arasında istatistiksel fark gözlemlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Anne ratların günlük enerji alım durumları

	Kontrol $\bar{X}\pm SS$	Fazla Tuzlu Yem $\bar{X}\pm SS$	Batı Tarzı Yem $\bar{X}\pm SS$	Batı+Fazla Tuzlu Yem $\bar{X}\pm SS$	p
Gebelik öncesi (kkal/gün)	76,02 $\pm$ 3,48 ^a	77,9 $\pm$ 3,03 ^a	100,02 $\pm$ 13,72 ^b	111,28 $\pm$ 7,37 ^b	<0,001*
Gebelik dönemi (kkal/gün)	78,26 $\pm$ 4,53 ^a	75,23 $\pm$ 6,02 ^a	90,75 $\pm$ 6,79 ^b	103,02 $\pm$ 4,63 ^b	<0,001 ⁺
Emziklilik dönemi (kkal/gün)	149,99 $\pm$ 17,06	121,27 $\pm$ 22,65	125,96 $\pm$ 26,11	149,73 $\pm$ 47,50	0,176*

*Welch testi; + Tek yönlü ANOVA testi sonuçları; (a,b) her satır için grupların karşılaştırılması

3.1.3. Anne Ratların Protein Alımına İlişkin Bulgular

Çalışmada batı tarzı ve hem batı tarzı hem de fazla tuzlu yemle beslenen anne ratların gebelik öncesi, gebelik ve emziklilik döneminde kontrol grubundaki anne ratlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az protein aldığı saptanmıştır ($p<0,001$) (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Anne ratların günlük protein alım durumları

	Kontrol $\bar{X} \pm SS$	Fazla Tuzlu Yem $\bar{X} \pm SS$	Batı Tarzı Yem $\bar{X} \pm SS$	Batı+Fazla Tuzlu Yem $\bar{X} \pm SS$	P
Gebelik öncesi (g/gün)	3,42±0,16 ^a	3,47±0,14 ^a	1,99±0,27 ^b	2,22±0,15 ^c	<0,001
Gebelik dönemi (g/gün)	3,52±0,20 ^a	3,39±0,27 ^a	1,81±1,14 ^b	2,06±0,09 ^c	<0,001
Emzicilik dönemi (g/gün)	6,75±0,77 ^a	5,46±1,02 ^b	2,51±0,52 ^c	2,99±0,95 ^c	<0,001

*Tek yönlü ANOVA testi sonuçları; (a,b,c) her satır için grupların karşılaştırılması

3.1.3. Anne Ratların Su Tüketimine İlişkin Bulgular

Anne ratların gebelik öncesi, gebelik ve emzicilik döneminde günlük su tüketimlerine ilişkin bulgular Çizelge 3.4’de verilmiştir. Çalışmada anne ratların gebelik öncesi dönemde, su tüketimlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0,05$). Emzirme döneminde ise batı tarzı yemle ($37,14 \pm 4,38$ mL/gün) beslenen anne ratların, kontrol grubuna ($62,57 \pm 1,14$ mL/gün) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az su tükettiği gözlemlenmiştir ($p<0,05$).

Çizelge 3.4. Anne ratların günlük su tüketim durumları

	Kontrol $\bar{X} \pm SS$	Fazla Tuzlu Yem $\bar{X} \pm SS$	Batı Tarzı Yem $\bar{X} \pm SS$	Batı+Fazla Tuzlu Yem $\bar{X} \pm SS$	P
Gebelik öncesi günlük su tüketimi (mL/gün)	26,29±1,24	34,53±8,20	26,06±3,38	29,19±4,11	0.146
Gebelik dönemi günlük su tüketimi (mL/gün)	38,44±1,17 ^{ab}	39,10±2,17 ^a	29,76±1,90 ^b	36,52±3,63 ^{ab}	0,006
Emzicilik dönemi günlük su tüketimi (mL/gün)	62,57±1,14 ^a	56,66±1,46 ^{ab}	37,14±4,38 ^b	63,13±1,03 ^a	0,003

* Kruskal-Wallis testi sonuçları; (a,b) her satır için grupların karşılaştırılması

3.1.4. Anne Ratların Vücut Ağırlığı Değişimleri

Kontrol, fazla tuzlu, batı tarzı, hem batı tarzı hem fazla tuzlu yem tüketen grupların, gebelik ve emzicilik dönemlerinde vücut ağırlığı değişimlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Batı tarzı yemle beslenen anne ratların 2. gün toplam yavru vücut ağırlıklarının ($75,17 \pm 9,37$ g) özellikle kontrol grubuna ($100,75 \pm 25,10$ g) göre daha düşük olduğu; ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.5. Anne ratların vücut ağırlığı değişimleri ve yavru ratların 2.gün vücut ağırlıkları ile ilgili bulgular

Anne ve Yavru Ağırlık Değişimleri	Kontrol $\bar{X} \pm SS$	Fazla Tuzlu Yem $\bar{X} \pm SS$	Batı Tarzı Yem $\bar{X} \pm SS$	Batı+Fazla Tuzlu Yem $\bar{X} \pm SS$	P
Gebelik öncesi ortalama ağırlık (g)	218,75 $\pm$ 13,96 ^a	260,71 $\pm$ 17,43 ^b	255,5 $\pm$ 49,08 ^{ab}	261,86 $\pm$ 32,16 ^b	0,002*
Gebelik dönemi ortalama ağırlık kazanımı (g)	113,75 $\pm$ 34,57	106,57 $\pm$ 21,56	107,0 $\pm$ 26,86	124,57 $\pm$ 32,93	0.657+
Emzicilik dönemi ortalama ağırlık kazanımı (g)	-20,875 $\pm$ 7,85	-9,86 $\pm$ 25,35	-11,83 $\pm$ 10,57	-10,29 $\pm$ 29,47	0.329*
2. gün tüm yavruların ortalama vücut ağırlığı (g)	100,75 $\pm$ 25,10	86,35 $\pm$ 29,03	75,17 $\pm$ 9,37	88,43 $\pm$ 16,55	0.217+
2.gün bir yavrunun ortalama vücut ağırlığı (g)	8,81 $\pm$ 0,92	7,95 $\pm$ 1,52	7,39 $\pm$ 1,76	7,52 $\pm$ 1,37	0.226+

*Welch testi; + Tek yönlü ANOVA testi sonuçları; (a,b) her satır için grupların karşılaştırılması

3.2. Yavru Ratlara İlişkin Bulgular

Yavru ratların yem ve su tüketimleri, protein ve enerji alımları, vücut ağırlığı değişimleri ve kan parametrelerine ilişkin bulgular bu bölümde verilmiştir.

3.2.1. Yavru Ratların Yem Tüketimine İlişkin Bulgular

Erkek yavru ratların yem tüketimine ilişkin uygulanan iki yönlü karma ANOVA testi sonucunda; zaman ($p<0,001$) ve grup ($p<0,001$) etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Zaman ve grup etkileşimi de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Erkek yavru ratlar arasında 2. ayda en fazla yem tüketen gruplar, sırasıyla hem annesi hem de kendisi fazla tuzlu yemle beslenen ratlar ($16,59\pm5,33$ g/gün), hem annesi hem de kendisi kontrol grubunda olan ratlar ($15,81\pm1,71$ g/gün) ve annesi kontrol grubunda kendisi tuzlu yemle beslenen ratlardır ($14,85\pm3,12$ g/gün). En az yem tüketen ratlar ise sırasıyla, hem annesi hem de kendisi batı tarzı yemle beslenen yavru ratlar ($8,11\pm1,08$ g/gün), annesi kontrol grubunda kendisi batı tarzı yemle beslenen yavru ratlar ($10,99\pm2,78$ g/gün), annesi ve kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yem tüketen yavru ratlardır ($12,02\pm2,01$ g/gün). Annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen erkek ratların yem tüketimiyle annesi kontrol kendisi tuzlu yemle beslenen ve annesi ve kendisi kontrol yemle beslenen erkek ratların yem tüketimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). Erkek yavru ratlar arasında 3. ayda ve 4. ayda en fazla yem tüketen grup ise annesi kontrol yemiyle kendisi fazla tuzlu yemle beslenen ratlardır (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. Erkek yavru ratların yem tüketimine ilişkin bulgular

	Yem tüketimi g/gün			
Erkek	2.ay	3.ay	4.ay	P
Anne-Yavru	$\bar{X}\pm SS$	$\bar{X}\pm SS$	$\bar{X}\pm SS$	
Kontrol- Kontrol	$15,81\pm1,71^{AB}$	$17,57\pm0,82^{AB}$	$19,49\pm0,36^{AB}$	0,096
Kontrol- Tuzlu	$14,85\pm3,12^{aABC}$	$19,72\pm0,82^{bA}$	$20,84\pm0,26^{bA}$	0,004
Kontrol- Batı	$10,99\pm2,78^{Accd}$	$18,72\pm2,25^{bA}$	$16,96\pm0,83^{bDE}$	<0,001
Kontrol-Batı+Tuzlu	$14,20\pm3,36^{ABC}$	$17,7\pm0,87^{AB}$	$16,66\pm1,71^{DE}$	0,064
Tuzlu- Tuzlu	$16,59\pm5,33^A$	$18,73\pm1,13^A$	$16,76\pm0,74^{DE}$	0,128
Tuzlu- Kontrol	$15,31\pm2,78^{AB}$	$18,59\pm1,61^A$	$18,03\pm1,74^{CD}$	0,097
Batı- Batı	$8,11\pm1,08^{Ad}$	$13,56\pm2,87^{bC}$	$15,80\pm1,09^{bE}$	<0,001
Batı- Kontrol	$12,52\pm2,75^{ABC}$	$15,92\pm0,80^{BC}$	$15,80\pm0,27^E$	0,079
Batı+Tuzlu-Batı+Tuzlu	$12,02\pm2,01^{Abcd}$	$17,78\pm1,70^{bAB}$	$18,99\pm0,95^{bBC}$	0,001
Batı+Tuzlu-kontrol	$13,47\pm3,58^{Aabc}$	$19,60\pm0,91^{bA}$	$19,18\pm0,34^{bBC}$	0,004
p**	0,011	<0,001	<0,001	

İki yönlü karma ANOVA testi sonucunda *ayların karşılaştırılması, ** grupların karşılaştırılması (a, b) her satır için ayların çoklu karşılaştırılması; (A, B, C, D) her sütun için grupların çoklu karşılaştırılması sonuçları ($p<0,05$)

Dişi yavru ratlar arasında ise en fazla yem tüketen gruplar sırasıyla, hem annesi hem de kendisi fazla tuzlu yemle beslenen ratlar ($15,16 \pm 4,15$ g/gün), annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenen yavru ratlardır ($13,49 \pm 2,07$ g/gün). Annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen dişi yavru ratların yem tüketimi ile hem annesi hem de kendisi batı tarzı yemle beslenen dişi yavru ratların yem tüketimi arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ($p < 0,05$). Ancak 3. ayda dişi yavru rat gruplarının besin alımları birbirlerinden farklı değildir ($p > 0,05$) (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.7. Dişi yavru ratların yem tüketimine ilişkin bulgular

Dişi	Yem tüketimi g/gün			P
	2.ay	3.ay	4.ay	
Anne-Yavru	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Kontrol- Kontrol	$12,90 \pm 1,23^{AB}$	$15,29 \pm 0,41$	$14,41 \pm 0,49^{AB}$	0,105
Kontrol- Tuzlu	$13,49 \pm 2,07^{AB}$	$14,27 \pm 0,57$	$15,06 \pm 3,11^A$	0,779
Kontrol- Batı	$9,44 \pm 1,53^{Aab}$	$14,28 \pm 1,01^b$	$11,04 \pm 1,97^{abB}$	0,039
Kontrol-Batı+Tuzlu	$12,29 \pm 3,11^{AB}$	$14,06 \pm 0,99$	$12,94 \pm 0,51^{AB}$	0,174
Tuzlu- Tuzlu	$15,16 \pm 4,15^A$	$14,13 \pm 0,52$	$13,17 \pm 0,57^{AB}$	0,368
Tuzlu- Kontrol	$11,97 \pm 0,63^{Aab}$	$14,38 \pm 0,94^b$	$13,26 \pm 0,30^{abAB}$	0,039
Batı- Batı	$8,25 \pm 0,93^B$	$13,12 \pm 2,44$	$13,64 \pm 0,99^{AB}$	0,050
Batı- Kontrol	$10,71 \pm 1,51^{AB}$	$11,24 \pm 1,65$	$11,69 \pm 0,70^B$	0,779
Batı+Tuzlu-Batı+Tuzlu	$10,04 \pm 1,37^{AB}$	$14,26 \pm 1,65$	$14,15 \pm 0,96^{AB}$	0,050
Batı+Tuzlu-kontrol	$11,11 \pm 1,99^{Aab}$	$13,51 \pm 0,99^b$	$13,21 \pm 0,49^{abAB}$	0,039

*ayların karşılaştırılmasında Friedman testi kullanılmıştır ($p < 0,05$).

a, b, c her satır için ayların karşılaştırılması; A,B,C her sütun için gruplar arasında karşılaştırmayı gösterir (Her bir ay içinde gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis testi uygulanmıştır ($p < 0,005$)).

3.2.2. Yavru Ratların Enerji Alımına İlişkin Bulgular

Erkek yavru ratların enerji alımına ilişkin uygulanan iki yönlü karma ANOVA testi sonucunda; zaman ($p < 0,001$) ve grup etkisi ($p < 0,001$) etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Zaman ve grup etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Erkek yavru ratlar arasında 2. ayda günlük en fazla enerji alan gruplar sırasıyla annesi kontrol yemiyle kendisi hem batı tarzı hem de fazla tuzlu yemle beslenen ratlar ($60,33 \pm 14,26$ g/gün), hem annesi hem de kendisi fazla tuzlu yemle beslenen ratlardır ($58,89 \pm 18,92$ g/gün). Buna rağmen günlük enerji tüketimleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Erkek yavru ratlar arasında 3. ayda günlük en fazla enerji alan grup annesi kontrol yemiyle kendisi batı tarzı yemle beslenen ratlar ($79,57 \pm 9,6$ g/gün), 4. ayda günlük en fazla enerji alan grup ise annesi ve kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen ratlardır ($80,72 \pm 4,05$ g/gün).

Dişi yavru ratların enerji alımına ilişkin uygulanan iki yönlü karma ANOVA testi sonucunda; zaman ($p < 0,001$) ve grup etkisi ($p < 0,001$) etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Zaman ve grup etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Dişi yavru ratlar arasında 2. ayda günlük en fazla enerji alan grup hem annesi hem de kendisi fazla tuzlu yemle beslenen gruptur ($53,82 \pm 14,74$ g/gün). Bu grubun günlük enerji alımı annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen ve annesi batı tarzı kendisi kontrol yemiyle beslenen dişi ratların enerji alımlarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazladır ($p < 0,05$). Üçüncü ayda dişi ratlar arasında en fazla günlük enerji alan grup annesi kontrol yemiyle kendisi batı tarzı yemle beslenen yavru ratlardır ($60,68 \pm 4,32$ g/gün). Bu rat grubunun günlük enerji alımı, annesi batı tarzı kendisi kontrol yemiyle beslenen dişi yavru ratlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir ($p < 0,05$).

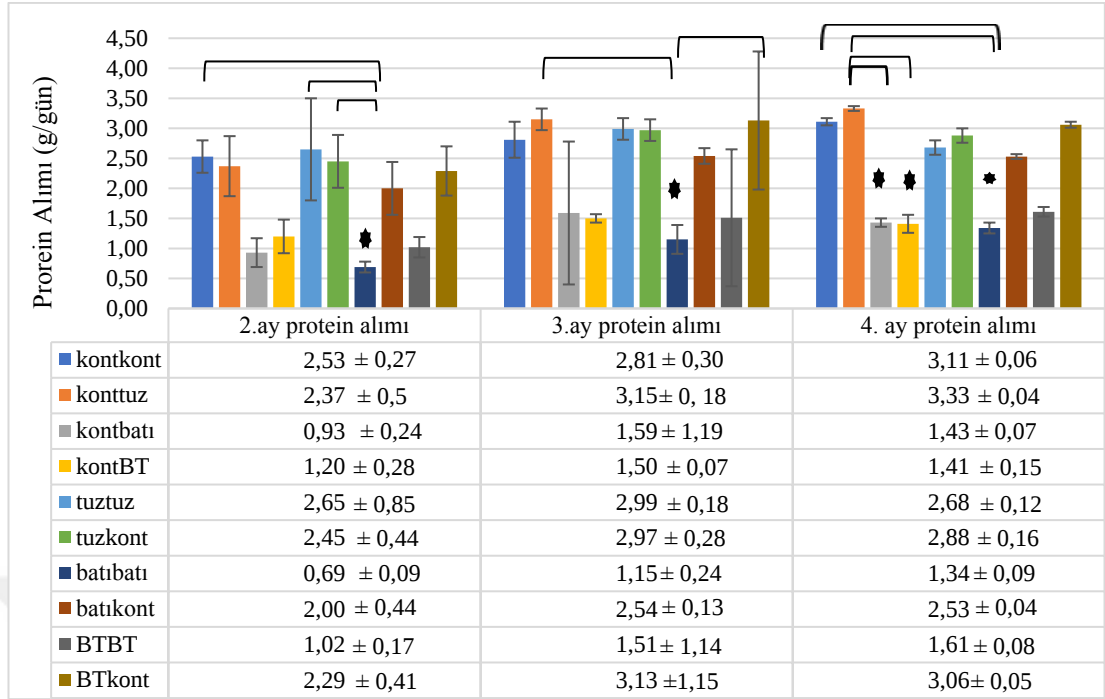
Çizelge 3.8. Yavru ratların enerji alımına ilişkin bulgular

		Enerji alımı (kkal/gün)			P
		2.ay	3.ay	4.ay	
Anne -Yavru		$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
E R K E K	Kontrol-Kontrol	56,11±6,06	62,37±6,76 ^{CD}	69,18±1,27 ^{BCD}	0,184
	Kontrol-Tuzlu	52,71±11,07 ^a	70,02±3,89 ^{bABC}	73,97±0,93 ^{bB}	0,017
	Kontrol-Batı	46,72±11,82 ^a	79,57±9,6 ^{bA}	72,08±3,53 ^{bBC}	<0,001
	Kontrol-Batı+Tuzlu	60,33±14,26	75,23±3,70 ^{AB}	70,80±7,28 ^{BC}	0,060
	Tuzlu-Tuzlu	58,89±18,92	66,50±3,99 ^{BC}	59,49±2,61 ^{EF}	0,115
	Tuzlu-Kontrol	54,36±9,88	66,0±5,7 ^{BC}	64,0±6,17 ^{DE}	0,149
	Batı-Batı	34,47±4,60 ^a	57,65±12,2 ^{bD}	67,15±4,63 ^{cCD}	<0,001
	Batı-Kontrol	44,44±9,78	56,53±2,85 ^D	56,12±0,98 ^F	0,057
	Batı+Tuzlu-Batı+Tuzlu	51,08±8,52 ^a	75,58±7,21 ^{bAB}	80,72±4,05 ^{bA}	0,002
	Batı+Tuzlu-kontrol	50,87±9,17 ^a	69,61±3,23 ^{bABC}	68,07±1,2 ^{bCD}	0,014
P		0,059	<0,001	<0,001	
D İ Ş İ	Kontrol-Kontrol	45,78±4,36 ^{ABC}	54,26±1,47 ^{AB}	51,16±1,72 ^{BC}	0,171
	Kontrol-Tuzlu	47,88±7,33 ^{ABC}	50,69±2,03 ^B	53,47±11,05 ^{ABC}	0,603
	Kontrol-Batı	40,15±6,52 ^{aBC}	60,68±4,32 ^{bA}	46,91±8,39 ^{aC}	<0,001
	Kontrol-Batı+Tuzlu	52,24±13,19 ^{AB}	59,78±4,21 ^A	54,99±2,81 ^{AB}	0,189
	Tuzlu-Tuzlu	53,82±14,74 ^{aA}	50,15±1,84 ^B	46,74±2,01 ^C	0,523
	Tuzlu-Kontrol	42,50±2,23 ^{ABC}	51,06±3,32 ^B	47,06±1,07 ^C	0,131
	Batı-Batı	35,06±3,96 ^{aD}	55,78±10,39 ^{bAB}	57,97±4,22 ^{bAB}	<0,001
	Batı-Kontrol	38,05±5,37 ^C	39,91±5,86 ^C	41,5±2,47 ^D	0,670
	Batı+Tuzlu-Batı+Tuzlu	42,69±5,83 ^{aABC}	60,58±6,99 ^{bA}	60,14±4,06 ^{bA}	0,002
	Batı+Tuzlu-kontrol	39,46±7,09 ^C	47,97±3,53 ^B	46,93±1,73 ^C	0,084
P		0,042	<0,001	<0,001	

İki yönlü karma ANOVA testi sonucunda *ayların karşılaştırılması, ** grupların karşılaştırılması (a, b, c) her satır için ayların çoklu karşılaştırılması; (A, B, C, D, E, F) her sütun için grupların çoklu karşılaştırılması sonuçları (p<0,05)

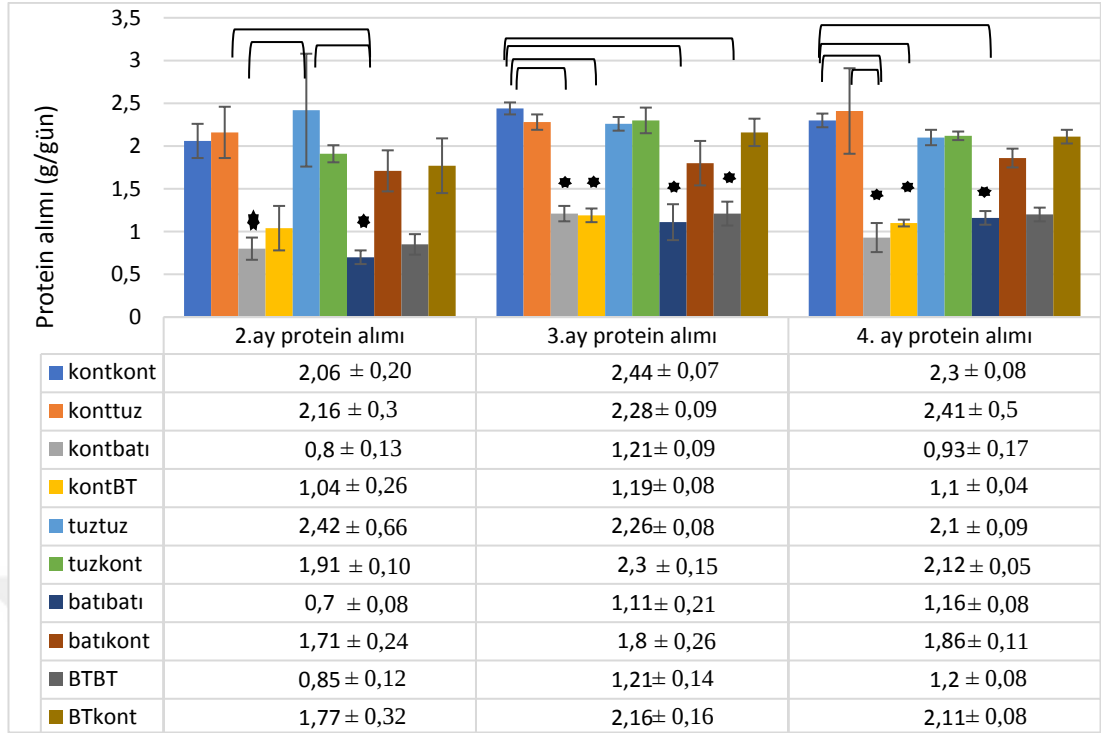
3.2.3. Yavru Ratların Protein Alımına İlişkin Bulgular

Şekil 3.1’de görüldüğü üzere erkek yavru ratlar arasında 2. ayda günlük protein alımı en fazla annesi ve kendisi fazla tuzlu yemle beslenen ratlarda olmuştur (2,65±0,85). Ayrıca annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen dişi ratlar da protein alımı yüksek olan gruplardan biri olup annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen ratlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla protein aldıkları saptanmıştır (p<0,05). Dördüncü ayda ise annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenen ratların protein alımı hem annesi hem de kendisi batı tarzı yemle ve annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenen ratlardan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur (p<0,05).



Şekil 3.1. Erkek yavru ratların protein alımına ilişkin bulgular (kont=Kontrol, tuz=Tuzlu, BT=Batı+Tuzlu)

Dişi yavru ratlarda 2. ayda hem annesi hem de kendisi kontrol yemiyle beslenen ratların protein alımı, hem annesi hem de kendisi batı tarzı yemle beslenen ve annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenen yavru ratların protein alımından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Dördüncü ayda ise hem annesi hem de kendisi kontrol yemle beslenen yavru ratların günlük protein alımlarının, annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle, annesi kontrol kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle, hem annesi hem de kendisi batı tarzı yemle beslenen yavru ratların protein alımlarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Dişi yavru ratların protein alımına ilişkin bulgular (kont=Kontrol, tuz=Tuzlu, BT=Batı+Tuzlu)

3.2.4. Yavru Ratların Su Alımına İlişkin Bulgular

Erkek yavru ratların su alımına ilişkin uygulanan iki yönlü karma ANOVA testi sonucunda; zaman ($p < 0,001$) ve grup etkisi ($p < 0,001$) etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Zaman ve grup etkileşimi ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Zaman ve grup etkisi beraber anlamlı olmadığı için genel ortalamalar üzerinden çoklu karşılaştırma yapılmıştır.

Erkek yavru ratlar arasında, annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenen yavru ratlar, kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla su tüketmiştir ($p < 0,05$) (Çizelge 3.9). Erkek yavru ratların çoğunluğunun su alımı aydan aya artış göstermiştir ($p < 0,001$).

Çizelge 3.9. Erkek yavru ratların su alımına ilişkin bulgular

	Su alımı (mL/gün)			Ortalama (mL/gün) ($\bar{X} \pm SS$)
	2.ay ($\bar{X} \pm SS$)	3.ay ($\bar{X} \pm SS$)	4.ay ($\bar{X} \pm SS$)	
Anne-Yavru				
Kontrol- Kontrol	26,68 $\pm$ 10,19	26,25 $\pm$ 3,24	35,82 $\pm$ 1,84	29,58 $\pm$ 7,30 ^A
Kontrol- Tuzlu	29,27 $\pm$ 8,32	35,47 $\pm$ 7,63	38,95 $\pm$ 4,27	34,56 $\pm$ 7,56 ^B
Kontrol- Batı	17,01 $\pm$ 3,82	23,84 $\pm$ 1,63	26,64 $\pm$ 1,28	22,49 $\pm$ 4,80 ^C
Kontrol-Batı+Tuzlu	16,45 $\pm$ 4,57	26,56 $\pm$ 2,13	30,58 $\pm$ 1,73	24,53 $\pm$ 6,80 ^C
Tuzlu- Tuzlu	22,93 $\pm$ 4,40	31,38 $\pm$ 3,43	30,66 $\pm$ 1,36	28,32 $\pm$ 5,00 ^{AD}
Tuzlu- Kontrol	21,49 $\pm$ 5,17	26,95 $\pm$ 0,68	27,84 $\pm$ 1,68	25,43 $\pm$ 4,10 ^{CD}
Batı- Batı	12,89 $\pm$ 2,42	17,63 $\pm$ 2,23	22,88 $\pm$ 2,27	17,80 $\pm$ 4,75 ^E
Batı- Kontrol	24,23 $\pm$ 6,06	30,33 $\pm$ 3,88	33,54 $\pm$ 4,81	29,37 $\pm$ 6,06 ^A
Batı+Tuzlu-Batı+Tuzlu	15,76 $\pm$ 3,60	24,32 $\pm$ 1,73	29,56 $\pm$ 2,16	23,21 $\pm$ 6,40 ^C
Batı+Tuzlu-kontrol	26,23 $\pm$ 7,15	29,88 $\pm$ 1,09	34,63 $\pm$ 4,48	30,25 $\pm$ 5,71 ^A
Ortalama mL/gün ($\bar{X} \pm SS$)	21,29 $\pm$ 095 ^a	27,26 $\pm$ 0,53 ^b	31,11 $\pm$ 0,46 ^c	

İki yönlü karma ANOVA testi sonucunda (a, b, c) her satır için ayların çoklu karşılaştırılması; (A, B, C, D, E) her sütun için grupların çoklu karşılaştırması sonuçları (p<0,05)

Dişi yavru ratların su alımına ilişkin uygulanan iki yönlü karma ANOVA testi sonucunda; zaman (p<0,001) ve grup etkisi (p<0,001) etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Zaman ve grup etkileşimi ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Zaman ve grup etkisi beraber anlamlı olmadığı için genel ortalamalar üzerinden çoklu karşılaştırma yapılmıştır.

Dişi yavru ratlar arasında annesi kontrol kendisi batı tarzı, annesi ve kendisi batı tarzı; annesi ve kendisi fazla tuzlu, annesi fazla tuzlu kendisi kontrol; annesi kontrol kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu, annesi ve kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu, annesi hem batı tarzı hem fazla tuzlu kendisi kontrol yemle beslenen yavru ratların su alımı annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen ratlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazladır (p<0,001) (Çizelge 3.10). Dişi yavru ratların su alımı 2. aydan sonra artış göstermiştir (p<0,001).

Çizelge 3.10. Dişi yavru ratların su alımına ilişkin bulgular

	Su alımı (mL/gün)			Ortalama (mL/gün)
	2.ay	3.ay	4.ay	
Anne-Yavru	($\bar{X} \pm SS$)	($\bar{X} \pm SS$)	($\bar{X} \pm SS$)	($\bar{X} \pm SS$)
Kontrol- Kontrol	26,08 $\pm$ 10,19	25,66 $\pm$ 1,78	24,59 $\pm$ 2,05	25,45 $\pm$ 7,30 ^A
Kontrol- Tuzlu	24,01 $\pm$ 4,85	26,27 $\pm$ 2,96	23,44 $\pm$ 1,17	24,57 $\pm$ 7,56 ^A
Kontrol- Batı	15,8 $\pm$ 4,65	19,41 $\pm$ 0,47	18,65 $\pm$ 0,8	17,95 $\pm$ 4,80 ^B
Kontrol-Batı+Tuzlu	17,14 $\pm$ 4,63	22,91 $\pm$ 2,10	24,57 $\pm$ 1,52	21,54 $\pm$ 6,80 ^B
Tuzlu- Tuzlu	18,81 $\pm$ 3,70	22,86 $\pm$ 1,25	20,95 $\pm$ 0,31	20,88 $\pm$ 5,00 ^B
Tuzlu- Kontrol	15,81 $\pm$ 5,28	23,25 $\pm$ 1,22	22,20 $\pm$ 1,79	20,42 $\pm$ 4,10 ^B
Batı- Batı	15,79 $\pm$ 3,45	20,17 $\pm$ 3,29	21,93 $\pm$ 1,09	19,30 $\pm$ 4,75 ^B
Batı- Kontrol	21,98 $\pm$ 5,25	24,16 $\pm$ 2,07	26,5 $\pm$ 1,74	24,21 $\pm$ 6,06 ^A
Batı+Tuzlu-Batı+Tuzlu	16,69 $\pm$ 4,53	21,69 $\pm$ 1,92	17,52 $\pm$ 0,25	18,63 $\pm$ 6,40 ^B
Batı+Tuzlu-kontrol	17,97 $\pm$ 4,26	22,91 $\pm$ 2,66	20,80 $\pm$ 0,97	20,56 $\pm$ 5,71 ^B
Ortalama (mL/gün)($\bar{X} \pm SS$)	19,01 $\pm$ 0,85 ^a	22,93 $\pm$ 0,34 ^b	22,12 $\pm$ 0,21 ^b	

İki yönlü karma ANOVA testi sonucunda (a, b, c) her satır için ayların çoklu karşılaştırılması; (A, B) her sütun için grupların çoklu karşılaştırması sonuçları (p<0,05)

3.2.5. Yavru Ratların Vücut Ağırlık Değişimine İlişkin Bulgular

Erkek yavru ratların vücut ağırlık değişimi için uygulanan iki yönlü karma ANOVA testi sonucunda; zaman (p<0,001) ve grup etkisi (p<0,001) etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Zaman ve grup etkileşimi ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

Erkek yavru ratlar arasında annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen yavru ratlar, 4. ve 6. haftalarda en yüksek vücut ağırlığına sahipken, sonraki tüm haftalarda annesi kontrol e kendisi fazla tuzlu yemle beslenen erkek yavru ratlar en yüksek vücut ağırlığına sahip olmuştur. Sekizinci haftadan sonra ikinci en yüksek vücut ağırlığına sahip rat grubu annesi hem batı tarzı hem fazla tuzlu kendisi kontrol yemiyle beslenen gruptur. Annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen erkek yavru ratlar ise tüm haftalarda en düşük vücut ağırlığına sahiptir (Çizelge 3.11).

Dişi yavru ratların vücut ağırlık değişimi için uygulanan iki yönlü karma ANOVA testi sonucunda; zaman ($p<0,001$) ve grup etkisi ($p<0,001$) etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Zaman ve grup etkileşimi ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Dişi yavru ratlar arasında annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen ratlar, 6. ve 8. haftalar hariç tüm haftalarda en yüksek vücut ağırlığına sahiptir. Hem annesi hem de kendisi batı tarzı yemle beslenen yavru ratlar ise 4. ve 16. hafta hariç tüm haftalarda en düşük vücut ağırlığına sahiptir. Ayrıca 12., 14, ve 18. haftalarda ikinci en düşük vücut ağırlığına sahip grup, annesi batı kendisi kontrol yemiyle beslenen gruptur (Çizelge 3.12).

Tüm haftalarda erkek ve dişi yavru ratlarda, annesi ve kendisini kontrol yemiyle beslenen yavru ratların vücut ağırlığı, annesi ve kendisi batı tarzı yemle, annesi batı tarzı kendisi kontrol yemiyle ve annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenen yavru ratların vücut ağırlığından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0,05$) (Şekil 3.3) (Çizelge 3.11 ve Çizelge 3.12).

Çizelge 3.11. Erkek yavru ratların vücut ağırlığı değişimleri ile ilgili bulgular

	Vücut ağırlığı (g)							
	4.hafta	6.hafta	8. hafta	10.hafta	12.hafta	14.hafta	16.hafta	18.hafta
Anne-Yavru	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$
Kontrol- Kontrol	73,33±16,3 ^{2A}	150,17±34,74 ^A	203,83±36,09 ^A	249,83±33,61 ^A	297,83±35,3 ^B	335,0±36,70 ^B	372,33±40,25 ^B	386,17±42,96 ^B
Kontrol- Tuzlu	57,67±7,94 ^{Abc}	144,17±12,79 ^{AB}	221,50±11,69 ^A	276,0±16,17 ^A	331,67±17,70 ^A	369,33±23,67 ^A	408,0±30,09 ^A	423,0±26,91 ^A
Kontrol- Batı	57,80±4,44 ^B	94,00±10,07 ^{DE}	133,0±18,93 ^C	180,40±16,85 ^C	221,80±22,60 ^E	249,40±17,87 ^E	282,0±23,22 ^D	310,60±20,65 ^D
Kontrol- Batı+Tuzlu	54,50±6,50 ^{BCD}	112,67±17,02 ^{CD}	167,83±28,48 ^B	212,50±29,99 ^B	267,83±26,81 ^{CD}	294,50±33,67 ^{CD}	323,67±33,70 ^C	336,50±32,67 ^{CD}
Tuzlu- Tuzlu	53,50±1,89 ^{BCD}	114,25±8,26 ^{CD}	202,25±12,28 ^A	252,25±12,71 ^A	284,0±17,09 ^{BC}	306,0±17,91 ^C	328,50±17,99 ^C	340,75±20,76 ^{CD}
Tuzlu- Kontrol	55,75±2,22 ^{BCD}	125,50±5,26 ^{BC}	208,25±18,17 ^A	260,0±23,72 ^A	303,75±33,95 ^{AB}	334,75±33,87 ^{AB}	347,0±39,37 ^{BC}	366,25±37,38 ^{BC}
Batı-Batı	29,25±3,70 ^E	52,25±3,20 ^G	87,50±5,92 ^D	116,50±7,04 ^D	163,50±8,43 ^F	198,50±7,72 ^F	193,25±26,15 ^E	239,0±8,76 ^E
Batı-Kontrol	31,25±1,89 ^E	83,50±6,56 ^{EF}	164,0±13,93 ^B	210,75±13,43 ^{BC}	245,75±13,42 ^{DE}	273,25±17,56 ^{CDE}	303,25±15,78 ^{CD}	320,25±22,95 ^D
Batı+Tuzlu- Batı+Tuzlu	47,25±7,37 ^D	94,75±15,99 ^{DE}	167,25±24,09 ^B	207,50±25,75 ^{BC}	259,0±31,39 ^{CD}	295,50±36,02 ^{CD}	328,50±40,86 ^C	345,25±46,11 ^{CD}
Batı+Tuzlu- kontrol	46,25±2,36 ^{CD}	115,75±8,58 ^{CD}	205,25±14,52 ^A	255,50±19,67 ^A	310,25±18,75 ^{AB}	347,75±20,37 ^{AB}	385,0±22,02 ^{AB}	406,75±25,47 ^{AB}
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

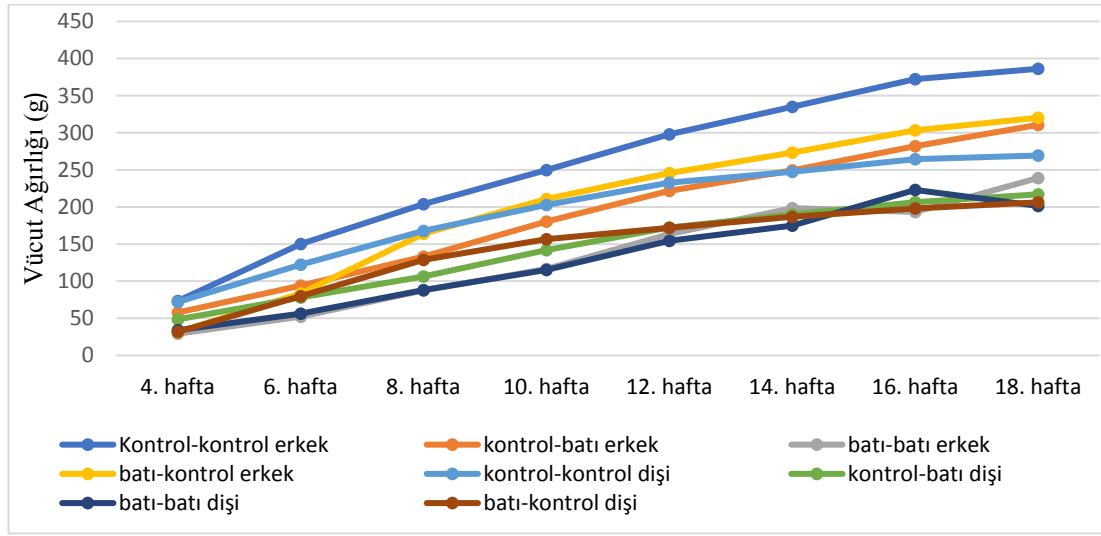
İki yönlü karma ANOVA testi sonucunda grupların karşılaştırılması (A, B, C, D, E) her sütun için grupların çoklu karşılaştırması sonuçları (p<0,05).

Tüm gruplarda haftalararası istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır, vücut ağırlığı giderek artış göstermektedir (p<0,01)

Çizelge 3.12. Dişi yavru ratların vücut ağırlığı değişimleri ile ilgili bulgular

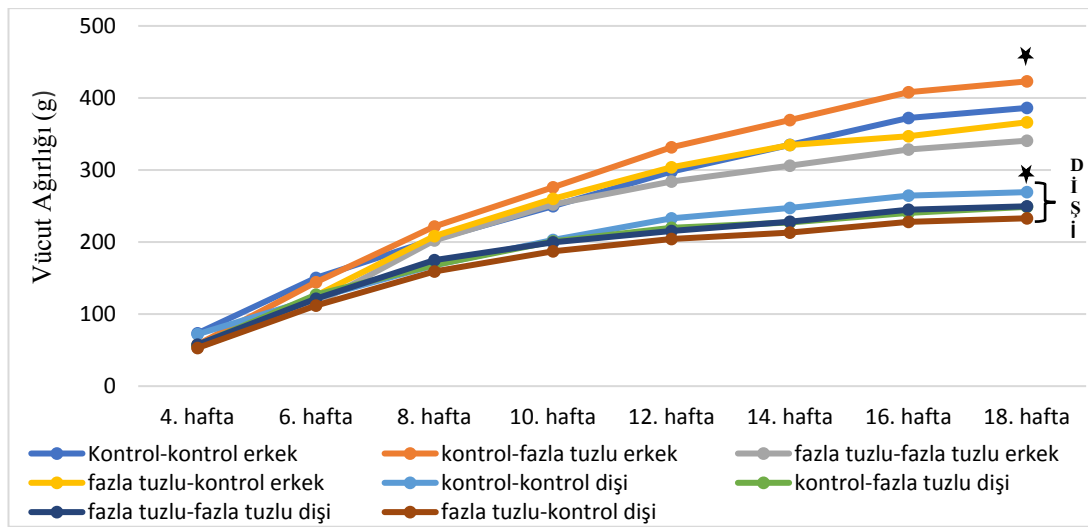
	Vücut ağırlığı (g)							
	4.hafta	6.hafta	8. hafta	10.hafta	12.hafta	14.hafta	16.hafta	18.hafta
Anne-Yavru	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$
Kontrol-Kontrol	72,0 $\pm$ 13,19 ^A	122,33 $\pm$ 16,68 ^{AB}	167,83 $\pm$ 13,29 ^{AB}	202,83 $\pm$ 16,04 ^A	232,83 $\pm$ 16,46 ^A	247,33 $\pm$ 17,88 ^A	264,50 $\pm$ 18,07 ^A	269,33 $\pm$ 15,01 ^A
Kontrol-Tuzlu	56,67 $\pm$ 5,24 ^{BC}	126,83 $\pm$ 8,91 ^A	168,0 $\pm$ 16,14 ^{AB}	201,0 $\pm$ 16,84 ^A	219,83 $\pm$ 22,53 ^{AB}	227,17 $\pm$ 21,44 ^{AB}	240,50 $\pm$ 25,31 ^{AB}	248,83 $\pm$ 27,26 ^{AB}
Kontrol- Batı	48,50 $\pm$ 3,39 ^{DE}	78,17 $\pm$ 6,11 ^{EF}	106,33 $\pm$ 8,04 ^E	141,83 $\pm$ 8,51 ^D	172,33 $\pm$ 8,45 ^E	189,83 $\pm$ 6,33 ^{CD}	206,50 $\pm$ 8,89 ^{CD}	217,0 $\pm$ 6,54 ^{CDE}
Kontrol-Batı+Tuzlu	47,83 $\pm$ 7,02 ^{DE}	97,33 $\pm$ 16,97 ^{CD}	137,83 $\pm$ 16,62 ^{CD}	169,33 $\pm$ 17,05 ^{BC}	195,33 $\pm$ 19,47 ^{CD}	213,33 $\pm$ 23,60 ^{BC}	222,50 $\pm$ 23,80 ^{BCD}	227,33 $\pm$ 22,77 ^{BCDE}
Tuzlu- Tuzlu	57,67 $\pm$ 4,62 ^B	121,33 $\pm$ 4,93 ^{AB}	175,0 $\pm$ 5,20 ^A	199,67 $\pm$ 12,34 ^A	215,33 $\pm$ 20,60 ^{ABC}	228,33 $\pm$ 15,04 ^{AB}	245,0 $\pm$ 13,45 ^{AB}	249,67 $\pm$ 10,02 ^{AB}
Tuzlu-Kontrol	53,0 $\pm$ 3,56 ^{CD}	111,75 $\pm$ 6,99 ^{BC}	159,25 $\pm$ 9,18 ^{AB}	187,25 $\pm$ 9,21 ^{AB}	204,25 $\pm$ 8,88 ^{BC}	213,25 $\pm$ 8,18 ^{BC}	228,0 $\pm$ 13,78 ^{BC}	233,0 $\pm$ 12,99 ^{BCD}
Batı-Batı	34,0 $\pm$ 8,04 ^{FG}	56,25 $\pm$ 10,24 ^G	88,0 $\pm$ 13,76 ^F	115,25 $\pm$ 14,75 ^E	154,50 $\pm$ 22,23 ^E	175,0 $\pm$ 26,48 ^D	223,0 $\pm$ 12,57 ^{BCD}	201,50 $\pm$ 28,90 ^E
Batı-Kontrol	31,75 $\pm$ 4,27 ^G	79,75 $\pm$ 11,03 ^{EF}	128,75 $\pm$ 17,67 ^D	156,50 $\pm$ 23,81 ^{CD}	172,0 $\pm$ 27,04 ^{DE}	186,75 $\pm$ 31,30 ^{CD}	198,0 $\pm$ 32,40 ^D	206,25 $\pm$ 31,55 ^{DE}
Batı+Tuzlu-Batı+Tuzlu	41,0 $\pm$ 4,55 ^{EFG}	86,50 $\pm$ 11,03 ^{DE}	135,75 $\pm$ 18,30 ^{CD}	165,0 $\pm$ 22,85 ^{BC}	198,25 $\pm$ 27,66 ^{BCD}	217,50 $\pm$ 29,65 ^B	232,75 $\pm$ 26,80 ^{BC}	238,50 $\pm$ 23,90 ^{BC}
Batı+Tuzlu-kontrol	42,25 $\pm$ 4,79 ^{EF}	96,0 $\pm$ 2,94 ^{CD}	152,25 $\pm$ 4,65 ^{BC}	183,50 $\pm$ 11,27 ^{AB}	209,0 $\pm$ 11,43 ^{ABC}	223,0 $\pm$ 13,83 ^{AB}	235,75 $\pm$ 20,85 ^B	242,75 $\pm$ 27,80 ^{ABC}
p**	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

İki yönlü karma ANOVA testi sonucunda grupların karşılaştırılması (A, B, C, D, E) her sütun için grupların çoklu karşılaştırması sonuçları (p<0,05). Tüm gruplarda haftalararası istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır, vücut ağırlığı giderek artış göstermektedir (p<0,01)



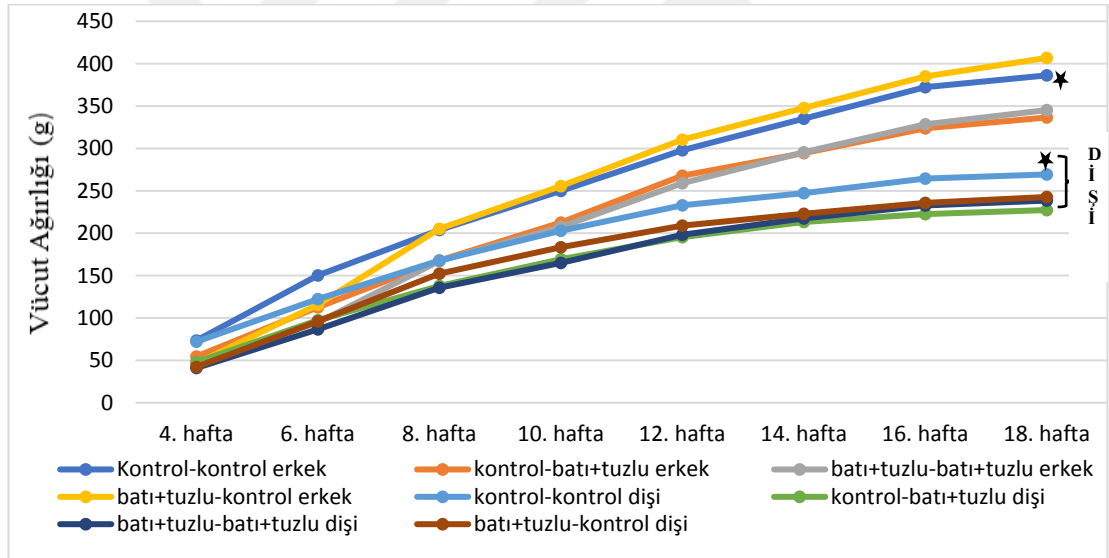
Şekil 3.3. Annesi ve/veya kendisi batı tarzı yemle beslenen yavru ratların vücut ağırlığı değişimleri

Yavru ratlar gruplara ayrılarak karşılaştırıldığında, 18. haftada annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenen erkek yavru ratların vücut ağırlığı, hem annesi hem de kendisi kontrol yemiyle, annesi fazla tuzlu kendisi kontrol yemiyle, annesi ve kendisi fazla tuzlu yemle beslenen erkek ratların vücut ağırlıklarından anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0,05$). Dişi yavru ratlarda ise 18. haftada annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen yavru ratların vücut ağırlığı, annesi tuzlu kendisi kontrol yemiyle beslenen yavru ratların vücut ağırlıklarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazladır ($p<0,05$) (Şekil 3.4) (Çizelge 3.11 ve Çizelge 3.12).



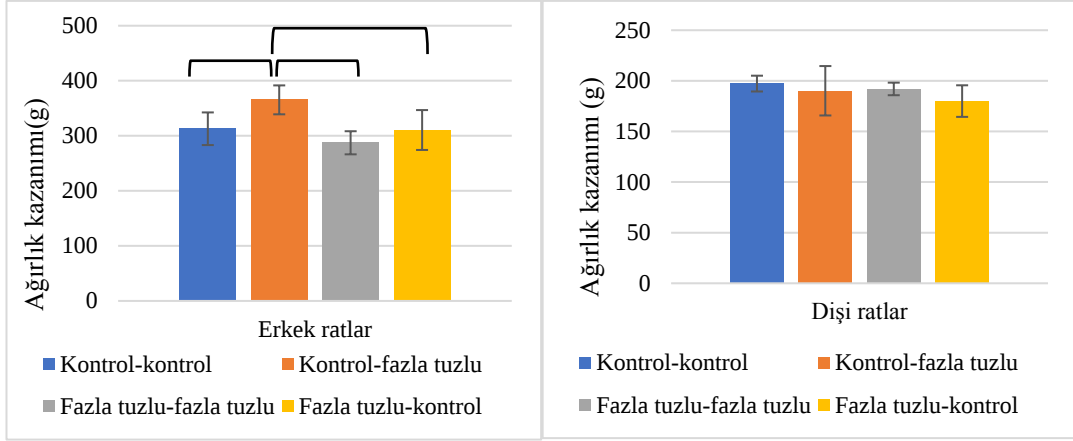
Şekil 3.4. Annesi ve/veya kendisi fazla tuzlu yemle beslenen yavru ratların vücut ağırlığı değişimleri

Sekizinci haftadan itibaren annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen erkek yavru ratların vücut ağırlığı annesi hem batı tarzı hem fazla tuzlu kendisi kontrol yemiyle beslenen yavru ratların vücut ağırlığı ile benzerdir. Her iki grup da, annesi ve kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen ve annesi hem batı tarzı hem fazla tuzlu kendisi kontrol yemiyle beslenen erkek yavru ratlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek vücut ağırlığına sahiptir ($p<0,05$). Dişi ratlarda ise annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen ratların vücut ağırlığının, 10. haftadan itibaren annesi hem batı tarzı hem fazla tuzlu kendisi kontrol yemiyle beslenen yavru ratların vücut ağırlığına yakın olduğu görülmüştür. Tüm haftalarda annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen dişi ratların vücut ağırlığı, annesi ve kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen ve annesi kontrol kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen yavru ratlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir (Şekil 3.5) (Çizelge 3.11 ve Çizelge 3.12).

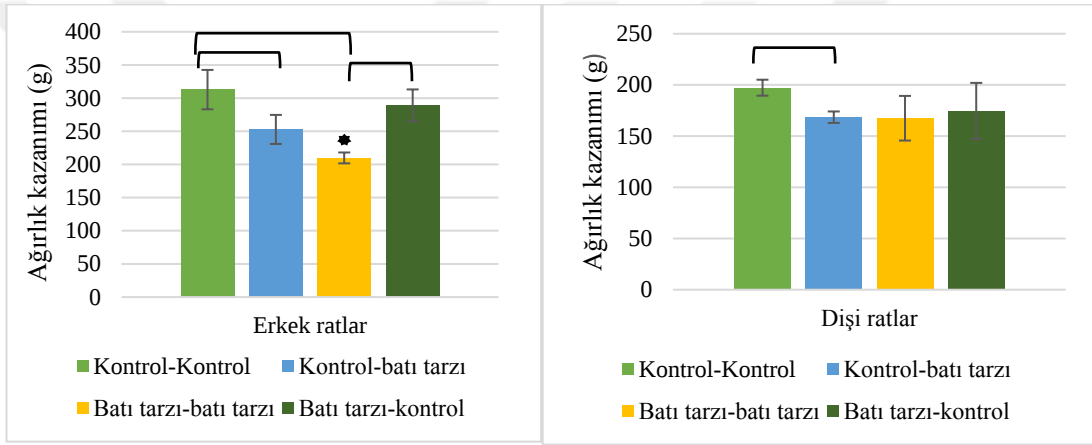


Şekil 3.5. Annesi ve/veya kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen yavru ratların vücut ağırlığı değişimleri

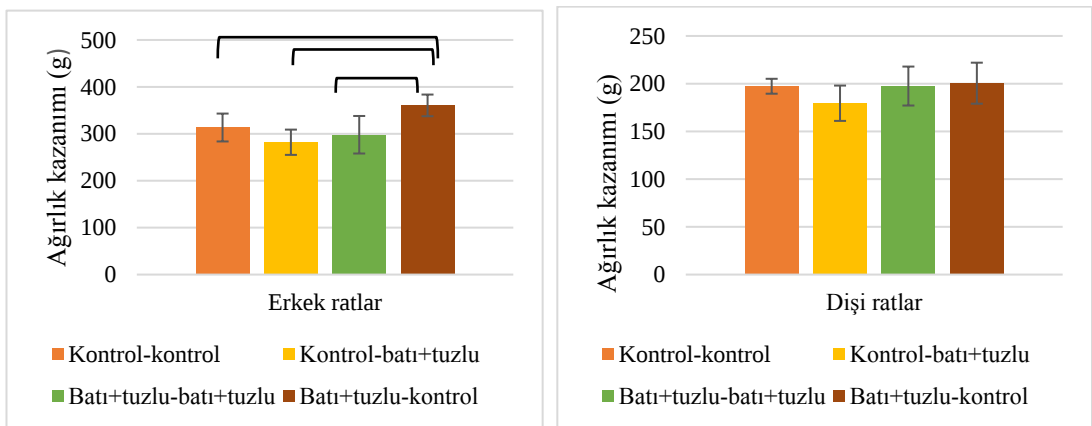
Annesi ve/veya kendisi fazla tuzlu yemle beslenen, annesi ve/veya kendisi batı tarzı yemle beslenen, annesi ve/veya kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen ve erkek ve dişi ratların 4-18.haftalar arası toplam vücut ağırlık kazanımlarını gösteren grafikler Şekil 3.6, Şekil 3.7 ve Şekil 3.8’de verilmiştir.



Şekil 3.6 Annesi ve/veya kendisi fazla tuzlu yemle beslenen erkek ve dişi ratların 4-18.haftalar arası vücut ağırlık kazanımı



Şekil 3.7 Annesi ve/veya kendisi batı tarzı yemle beslenen erkek ve dişi ratların 4-18. haftalar arası vücut ağırlık kazanımı



Şekil 3.8 Annesi ve/veya kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen erkek ve dişi ratların 4-18.haftalar arası vücut ağırlık kazanımı

3.2.6 Yetişkin Yavru Ratların Kan Parametrelerine İlişkin Bulgular

Yetişkin erkek yavru ratların kan leptin, insülin, total kolesterol ve trigliserit değerlerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0,05$), annesi hem batı tarzı hem fazla tuzlu kendisi kontrol yemiyle beslenen erkek ratların kan LDL kolesterol düzeylerinin annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 3.13).

Çizelge 3.13’de görüldüğü üzere, annesi ve kendisi fazla tuzlu yemle beslenen ve annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenen yetişkin dişi yavru ratların kan insülin düzeyleri annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden daha düşüktür. Annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen dişi ratların kan HDL kolesterol düzeyleri annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuşken, annesi ve kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen dişi ratların kan HDL kolesterol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 3.13).

Çizelge 3.13. Yavru ratların kan parametrelerine ilişkin bulgular

	Yavru Rat Grupları	Leptin (pg/mL) (X±SS)	İnsülin (pg/mL) (X±SS)	Glukoz (mg/dL) (X±SS)	Total Kolesterol (mg/dL) (X±SS)	LDL Kolesterol (mg/dL) (X±SS)	HDL Kolesterol (mg/dL) (X±SS)	Trigliserit (mg/dL) (X±SS)
E r k e k	Kontrol- Kontrol	721,49±54,13	2513,33±846,23	193,0±97,74 ^{AB}	43,83±9,22	12,83±5,67 ^A	58,3±12,43 ^A	60,67±14,56
	Kontrol- Tuzlu	629,40±97,38	2941,67±335,58	270,5±122,97 ^{AB}	54,83±15,11	22,33±7,34 ^{BC}	66,42±17,7 ^A	89,50±21,27
	Kontrol- Batı	734,80±79,06	2400,14±457,76	131,2±16,75 ^{AB}	47,2±3,83	13,80±1,92 ^{AD}	68,48±8,83 ^A	87,60±30,23
	Kontrol-Batı+Tuzlu	668,20±129,69	2528,69±729,75	108,33±22,3 ^B	55,67±7,71	21,83±4,79 ^{BCD}	72,33±10,05 ^A	80,0±12,02
	Tuzlu- Tuzlu	588,04±48,09	2553,57±612,22	353,5 ±52,5 ^A	58,75±10,24	21,50±5,26 ^{ABCD}	72,68±9,92 ^A	88,50±18,16
	Tuzlu- Kontrol	626,86±55,12	2372,14±333,40	160,0 ±10,68 ^{AB}	53,75±5,74	19,25±5,97 ^{ABCD}	72,43±5,87 ^A	77,50±7,51
	Batı-Batı	654,30±53,35	2139,29±365,57	155,25±19,91 ^{AB}	53,5±8,96	14,50±7,42 ^{ACD}	87,6±9,96 ^{AB}	81,50±33,43
	Batı-Kontrol	679,72±29,31	3408,93±365,44	126,75±14,17 ^{AB}	46,25±6,18	14,0±3,37 ^{ACD}	64,85±4,80 ^A	114,25±40,43
	Batı+Tuzlu- Batı+Tuzlu	617,84±29,62	2578,57±574,75	186,0 ±14,79 ^{AB}	51,25±6,95	15,5±5,8 ^{ACD}	81,13±6,67 ^B	64,75±10,11
	Batı+Tuzlu-kontrol	678,02±23,12	2620, 36±321,74	157,75±27,1 ^{AB}	52,75±8,42	26,5±14,15 ^D	63,83±21,29 ^A	75,25±24,85
	p	0,72 ⁺⁺	0,122 ⁺	0,003⁺⁺	0,260 ⁺	0,035⁺	0,038[*]	0,179 [*]
D i ş i	Kontrol- Kontrol	839,08±111,52 ^A	2713,45±597,30 ^A	148,17±36,0 ^{ABC}	54,33±10,13 ^A _B	12,83±5,12 ^{AB}	81,53±10,57 ^A	117,67±43,44 ^{AB}
	Kontrol- Tuzlu	747,94±166,32 ^{AB}	2501,67±609,42 ^{AB}	129,5±17,92 ^{BC}	56,17±9,99 ^{AB}	12,67±3,08 ^{AB}	80,08±14,2 ^{AB}	94,67±22,21 ^{AB}
	Kontrol- Batı	762,43±69,83 ^A	1878,1±621,28 ^{CDE}	106,17±29,38 ^C	44,5±4,28 ^B	7,33±1,86 ^C	83,62±8,44 ^A	53,33±8,52 ^B
	Kontrol-Batı+Tuzlu	644,01±113,85 ^{AB}	1871,55±368,82 ^{CDE}	125,33±27,08 ^{BC}	55,17±8,52 ^{AB}	12,0±3,90 ^{AB}	82,48±8,12 ^A	142,5±29,18 ^A
	Tuzlu- Tuzlu	690,28±106,83 ^{AB}	1373,04±158,91 ^E	147,25±24,49 ^{ABC}	59,75±14,5 ^{AB}	12,75±4,99 ^{AB}	80,78±5,12 ^{AB}	159,0±83,32 ^{AB}
	Tuzlu- Kontrol	665,28±48,58 ^{AB}	2448,21±391,46 ^{ABC}	123,25±13,07 ^{BC}	51,75±1,26 ^B	9,0±2,16 ^{BC}	86,63±6,68 ^A	78,25±20,69 ^{AB}
	Batı-Batı	775,07±102,3 ^{AB}	2334,29±518,84 ^{ABC}	113,67±3,06 ^C	48,0±11,14 ^{AB}	11,0±2,65 ^{ABC}	68,47±11,35 ^B	153,33±58,53 ^{AB}
	Batı-Kontrol	628,71±53,03 ^{AB}	2088,93±177,83 ^{BCD}	115,5±5,07 ^C	45,0±9,45 ^{AB}	8,50±2,38 ^{BC}	74,23±5,13 ^{AB}	78,50±34,28 ^{AB}
	Batı+Tuzlu- Batı+Tuzlu	798,94±53,7 ^A	2170,0±96,23 ^{ABC}	169,0±2,45 ^A	64,5±0,41 ^A	16,0±0,82 ^A	109,05±1,18 ^C	55,0±0,82 ^B
	Batı+Tuzlu-kontrol	564,19±45,25 ^B	1459,46±472,35 ^{DE}	160,25±8,77 ^{AB}	51,25±4,99 ^{AB}	11,75±3,77 ^{AB}	86,2±1,52 ^A	78,0±28,30 ^{AB}
	p	0,002[*]	0,001⁺	<0,001[*]	<0,001[*]	0,040⁺	<0,001⁺	<0,001[*]

*Welch testi; + Tek yönlü ANOVA testi; ++ Kruskal-Wallis testi sonuçları; (A, B, C, D) her sütun için grupların karşılaştırılması

4. TARTIŞMA

Maternal beslenme, fetal büyüme ve gelişim için kritik rol oynamakta; fetal gen ekspresyonunu değiştirerek fetüsün sağlığını yaşam boyu etkilemektedir (Wu ve ark, 2004). Bu dönemde protein, karbohidrat, yağ gibi makro besin ögeleri alımındaki dengesizlikler (aşırı veya eksik alımlar) fetal ve plasental gelişmeyi etkileyerek düşük doğum ağırlığına yol açmakta ve erişkin dönemde pek çok hastalığa neden olmaktadır (Ermumcu, 2019; Wu ve ark, 2004). Diğer yandan özellikle annesi gebelik ve emzicilik döneminde fazla yağ ve kolesterol tüketen yavru ratların normal doğum ağırlığı ile doğarsalar bile yetişkinlik döneminde obezite ve kalp hastalıkları gibi kronik hastalıklara yatkınlıklarının, annesi yeterli ve dengeli beslenen yavrulara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (O'Dowd ve Stocker, 2013; Tamashiro ve ark, 2009).

4.1. Anne Ratlara İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Anne ratların yem ve su tüketimleri, protein ve enerji alımları ve vücut ağırlığı değişimlerine ilişkin bulgular kontrol grubuyla kıyaslanarak değerlendirilmiştir.

4.1.1. Anne Ratların Günlük Yem Tüketimi ve Enerji Alımına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Perinatal ortam fetüsün enerji düzenleme sistemlerinin gelişimini etkilemektedir. Örneğin, maternal yüksek yağlı diyet tüketimi, gebelik döneminde fazla ağırlık kazanımına ve gestasyonel diyabete yol açmakta, yavruların obeziteye yatkınlığını artırmaktadır (Frihauf ve ark, 2016). Gebelik öncesi, gebelik ve emzicilik döneminde yüksek yağ, şeker ve kolesterol içeren batı tarzı yem tüketiminin besin ve enerji alımına etkisine bakılan bu çalışmada, Frihauf ve ark (2016)'na benzer şekilde batı tarzı yemle (toplam enerjinin %26.5'i yağ, %34.8'i sükröz) beslenen anne ratların

gebelik öncesi ve gebelik döneminde besin alımlarının kontrol grubundan farklı olmadığı gözlemlenmiştir (Çizelge 3.1). Günlük enerji alımına bakıldığında ise bu çalışmadaki batı tarzı yem hiperkalorik olduğu için bu yemle beslenen grubun besin alımı kontrol grubundan farklı olmasa da gebelik öncesi ve gebelik döneminde kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla enerji aldığı görülmüştür (Çizelge 3.2.). Frihauf ve ark (2016) yaptığı çalışmada batı tarzı yemin kkal/100 g kontrol yemle benzer olduğu için batı tarzı yemle beslenen anne ratların enerji alımı da kontrol yemle beslenenlerle benzer çıkmıştır. Başka bir çalışmada, hiperkalorik batı tarzı yem (toplam enerjinin %46'sı yağ, %26.6'sı sükroz) tüketen grubun gebelik öncesi ve emziklilik döneminde günlük enerji alımının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla olduğu ancak gebelik döneminde kontrol grubu ile benzer olduğu bulunmuştur (Merle ve ark, 2019). Chin ve ark (2017) ise farelerde yaptığı çalışmada gebelik döneminde hiperkalorik batı tarzı yemle (toplam enerjinin %45'i yağ, %17'si sükroz) beslenen anne farelerin günlük enerji alımlarının kontrol grubundan farklı olmadığını saptamıştır. Emziklilik döneminde ise bu çalışmada Rocha-Gomes ve ark (2019) bulgularına benzer şekilde fazla yağlı ve fazla şekerli yemle beslenen grup kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha az besin tüketmiştir ancak yem hiperkalorik olduğu için enerji alımlarının kontrol grubundan farklı olmadığı saptanmıştır (Çizelge 3.1)(Çizelge 3.2). Merle ve ark (2019) ise emziklilik döneminde batı tarzı yemle beslenen ratların enerji alımının daha fazla olduğunu bildirmiştir. Gebelik ve emziklilikte besin ve enerji alımına dair çalışma sonuçlarındaki farklılıkların, kullanılan batı tarzı yemlerdeki şeker ve yağ oranlarının ve enerji içeriklerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Gelişen besin endüstrisi sonucu özellikle paketli gıdalardan kaynaklı artan tuz tüketimi ve olası metabolik etkileri son yıllarda başlı başına bir çalışma alanı olmuştur. Çünkü yapılan çalışmalarda kronik fazla tuz alımının sadece hipertansiyona değil iştahı arttırarak obeziteye ve metabolik sendroma da yol açtığı ve her çeşit mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (Graudal ve ark, 2014; Lanaspa ve ark, 2018). Ratlar üzerinde gebelikte fazla tuz alımı ile ilgili yapılan çalışmalar ise fazla tuz alımının bu dönemde besin tüketimini etkilemediğini bildirmiştir (Ding ve ark, 2010; Gray ve ark,

2013; Reynolds ve ark, 2014). Bu çalışmada da benzer şekilde gebelik öncesi, gebelik ve emzicilik döneminde fazla tuz alan grubun yem tüketiminin ve enerji alımının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olmadığı görülmüştür (Çizelge 3.1.) (Çizelge 3.2.) Bunun sebebi, fazla tuzun iştah artırıcı ve obeziteye yol açıcı etkisinin zamanla ortaya çıkması ve özellikle kemirgenlerde toplamda 6 hafta süren gebelik ve emzicilik dönemlerinin bu etkiyi ortaya çıkarmak için göreceli olarak yetersiz kalması olabilir.

Fazla şeker, fazla yağ ve fazla tuzlu yem tüketimiyle ilgili çalışmalara literatürde daha çok junk food veya kafeterya diğer bir deyişle hem batı tarzı hem fazla tuzlu diyet adıyla rastlanmaktadır. Esasında kafeterya diyet çoğunlukla, kontrol yeme ilaveten atıştırılabilir adı verilen bisküvi, çikolata, patates cipsi, gofret, marşmelov vb. hazır ve yüksek enerji içeren besinlerin dönüşümlü ve ad libitum olarak kemirgenlere verilmesi prensibine dayanır. Bu sebeple kemirgen hergün aynı besini yiyemez, bazı günler yüksek yağ ve yüksek şekerli besini yerken bazı günler yüksek yağ ve yüksek tuzlu besini yer. Ong ve Muhlhausler (2011) gebe ve emzikli ratlar üzerinde yaptığı çalışmada sekiz günde bir yüksek yağ ve yüksek tuzlu kalan günler yüksek yağ ve yüksek şekerli atıştırılabilir yiyeceklerin gebelik ve emzicilik döneminde enerji tüketiminin farklı olmadığını gözlemlemişlerdir. Ancak aynı araştırmacılar rat sayısını arttırdıklarında aynı yemi vermelerine rağmen kafeterya diyet alan anne ratların gebelik öncesi ve emzicilik döneminde daha fazla enerji aldığını bildirmişlerdir (Ong ve Muhlhausler, 2014). Bayol ve Stickland (2011) tuz oranı yüksek atıştırılabilirlerden oluşan kafeterya diyetle yaptığı çalışmada, gebelik ve emzicilik döneminde kontrol yeme göre günlük ortalama daha fazla tuz, şeker ve yağ alan anne ratların kontrol yemle beslenenlerden daha fazla enerji aldığını rapor etmişlerdir. Reynolds ve ark (2014) da benzer şekilde gebelik döneminde fazla tuzlu ve fazla yağlı yemle beslenen anne ratların enerji alımlarının kontrol grubundan daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen anne ratların gebelik öncesi ve gebelik döneminde kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla yem ve enerji aldığı, ancak emzicilik döneminde besin ve enerji alımında kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir (Çizelge 3.1, Çizelge 3.2.). Çalışmaların geneline bakıldığında gebelikte fazla tuz, yağ ve

şekerli yemle beslenen ratlar kontrol grubuna kıyasla daha fazla enerji almaktadır. Ancak emziklilik döneminde aynı genelleme yapılamamakta çalışma sonuçları birbiriyle çelişmektedir (Bayol ve Stickland, 2011; Reynolds ve ark, 2014). Bulgulardaki farklılıkların kullanılan yemin içeriği ve denek sayısındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

4.1.2. Anne Ratların Günlük Protein Alımına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Hayatın, hızlı büyüme ve gelişme ile karakterize nadir bir evresi olan gebelikte yeterli protein alımı oldukça önemlidir (Elango ve Ball, 2016). Bu nedenle, uzmanlarca, gebelik döneminde artan ihtiyaca yönelik olarak protein alımının artırılması tavsiye edilmiştir (Akin ve Kutluay, 1981). Ancak bu çalışmada ve literatürde, özellikle kafeterya diyet hazırlanırken yağ ve basit karbonhidrat miktarı yüksek tutulduğu için yemlerin içeriğindeki protein oranı kontrol yemden daha düşük olmaktadır. Bu çalışmada, hayvanlara verilen batı tarzı ve hem batı tarzı hem fazla tuzlu yem kontrol yemden daha düşük protein içerdiği için gebelik öncesi, gebelik ve emziklilik döneminde bu yemlerle beslenen anne ratların günlük protein alımlarının kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmüştür (Çizelge 3.3). Özellikle hem batı hem de fazla tuzlu yemle beslenen hayvanların besin alımı kontrol grubundan daha yüksek olsa da, içerik olarak bu yemin protein oranı kontrol yeminin neredeyse yarısı olduğu için bu yemle beslenen anne ratların günlük protein alımının kontrol grubundan daha düşük olduğu belirlenmiştir. Literatürde de bu çalışma sonuçlarına benzer şekilde fazla tuzlu, yağlı ve şekerli kafeterya diyetle beslenen anne ratların gebelik ve emziklilik döneminde kontrol grubuna kıyasla daha az protein aldığı bildirilmiştir (Bayol ve Stickland, 2011; Gugusheff ve ark, 2016; Ong ve Muhlhausler, 2011). Ong ve Muhlhausler (2014) fazla tuzlu, yağlı ve şekerli kafeterya diyetle beslenen anne ratların sadece gebelikte değil gebelik öncesinde de kontrol grubuna kıyasla daha az protein aldıklarını bildirerek bu çalışmanın sonuçlarını desteklemiştir. Ayrıca direk batı tarzı yem olarak belirtilmese de batı tarzı yeme benzeyen yüksek yağ ve yüksek şekerli kafeterya diyetle beslenen anne ratların da bu çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu

olarak emziklilik döneminde protein alımlarının kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (Rocha-Gomes ve ark, 2019).

Bu çalışmada fazla tuzlu yemle beslenen anne ratların yemlerindeki protein içeriği kontrol grubuyla aynı olduğu için bu ratların gebelik öncesi ve gebelik döneminde günlük protein alımlarının kontrol grubundan farklı olmadığı saptanmıştır. Ancak fazla tuzlu yemle beslenen anne ratlar sadece emziklilik döneminde kontrol grubuna kıyasla daha az yem yediği için bu dönemde protein alımı kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur (Çizelge 3.3.). Literatürde fazla tuzlu beslenmenin kemirgenlerde gebelik ve emziklilik döneminde protein alımına etkisine yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

4.1.3. Anne Ratların Günlük Su Tüketimlerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Bu çalışmada gebelik öncesi, gebelik ve emziklilik döneminde fazla tuzlu yemle beslenen ratların su tüketimlerinin kontrol grubundan farklı olmadığı görülmüştür (Çizelge 3.4). Ancak Gray ve ark (2013) ve Ding ve ark (2010) fazla tuzlu (%4 ve %8) yem verdikleri anne ratların gebelik döneminde kontrol grubuna kıyasla daha fazla su tükettiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada farklı sonuç çıkmasının sebebi yemde kullanılan tuz oranının %1 gibi kontrol yeme göre yüksek ancak belirtilen çalışmalara göre oldukça düşük olması dolayısıyla tuzun su içme ihtiyacını artırma etkisinin yeterince ortaya çıkamaması olabilir.

Bu çalışmada gebelik öncesi, gebelik ve emziklilik döneminde hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen ratların su alımının kontrol grubundan farklı olmadığı bulunmuşken batı tarzı yemle beslenenlerin kontrol grubuna kıyasla daha az su tükettiği saptanmıştır (Çizelge 3.4). Bunun sebebi batı tarzı yemle beslenen ratların kontrol grubuna kıyasla daha az yem tüketmesi olabilir. Literatürde batı tarzı ve hem

batı tarzı hem fazla tuzlu yemin gebelik ve emzicilik döneminde su tüketimine etkisini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

4.1.4. Anne Ratların Gebelik ve Emzicilik Döneminde Vücut Ağırlık Kazanımlarının Değerlendirilmesi

Gebelikte fazla ağırlık kazanımı ve artan adiposite yavrunun doğum ağırlığı arttırmakta ve sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir (Ludwig ve Currie, 2010; Rooney ve Ozanne, 2011).

Bu çalışmada, batı tarzı yemle beslenen ratların literatürdeki çalışmalara benzer olarak gebelik döneminde vücut ağırlığı değişimlerinin kontrol grubundan farklı olmadığı bulunmuştur (Alexandre-Gouabau, 2020; Chin ve ark, 2017; Frihauf ve ark, 2016; Merle ve ark, 2019) (Çizelge 3.5). Ancak belirtilen çalışmalarda gebelik döneminde batı tarzı yemle beslenen anne rat ve farelerin günlük enerji alımları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olmadığı için bu kemirgenlerin vücut ağırlık kazanımlarının da kontrol grubundan farklı olmadığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada ise gebelik döneminde batı tarzı yemle beslenen ratlar, kontrol grubuna göre daha fazla enerji almalarına rağmen vücut ağırlık kazanımları kontrol grubundan farklı olmamıştır (Çizelge 3.3, Çizelge 3.5). Bununla birlikte belirtilen tüm çalışmalarda kullanılan batı tarzı yemlerin protein oranı %15.5 ile %22.0 aralığında değişmekte iken bu çalışmada kullanılan batı tarzı yemin protein oranı %8.48 gibi diğerlerine kıyasla düşük bir değerdir. Nutrition Research Council (1978) ratlarda büyüme, gebelik ve emzicilikte alınması gereken ideal proteinin kuru hammaddenin %12'si olması gerektiğini bildirirken sonrasında Nutrition Research Council (1995) eğer protein %17-23 dolaylarında olursa maksimum büyümenin %95-100 destekleneceğini belirtmiştir. Öneriler göz önünde tutulduğunda, bu çalışmada kullanılan batı tarzı yemde bulunan kuru maddedeki protein oranı, gebelik döneminde olması gerekenin oldukça altında kalmaktadır. Her ne kadar yemdeki enerji düzeyi ve yağ oranı fazla olsa da protein alımındaki yetersizlik gebelik döneminde ağırlık

kazanımını etkilemiş olabilir. Nitekim Brito ve ark (2006) düşük protein (%5) ancak yüksek yağ ve enerji içeren yemle gebeliğin son haftasında ve emzikelilikte beslenen dişi ratların gebelikte vücut ağırlık kazanımlarının kontrol grubundan daha düşük olduğunu belirtmişler ve yemde var olan yüksek yağ miktarının (%42,6) yağ emilimindeki bozukluğa yol açabileceği böylece vücut ağırlık kazanımını engelleyebileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada da önerilenden düşük protein ancak yüksek enerji alan ratlar yağ emilimindeki sorundan kaynaklı olarak hesaplanan enerjiyi alamamış bu yüzden kontrol grubundan daha fazla vücut ağırlık kazanamamış olabilirler. Emzikelilik döneminde ise Merle ve ark (2019) ve Gouabau ve ark (2020) batı tarzı yemle beslenen dişi ratların vücut ağırlığı değişimlerinin kontrol grubundan farklı olmadığını belirtirken, Frihauf ve ark (2016) batı tarzı yemle beslenen anne ratların emzikelilik döneminde kontrol grubundan daha fazla ağırlık kaybettiğini, Rocha-Gomes ve ark (2019) ise batı tarzı yemle beslenen dişi ratların kontrol grubundan daha az ağırlık kazandığını belirtmiştir. Bu çalışmada da Merle ve ark (2019) ve Gouabau ve ark (2020) çalışmalarına benzer şekilde batı tarzı yemle beslenen dişi ratların vücut ağırlığı değişimleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Bunun sebebi, bu çalışmada batı tarzı yemle beslenen dişi ratların enerji alımlarının kontrol grubundan farklı olmaması olabilir. Rocha-Gomes ve ark (2019) da bu bulguları destekler şekilde batı tarzı yemle beslenen dişi ratların emzikelilik döneminde kontrol grubundan daha az enerji aldığını bu sebeple vücut ağırlık kazanımlarının kontrol grubuna göre daha az olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte Merle ve ark (2019) ve Gouabau ve ark (2020) ise emzikelilik döneminde dişi farelerin ve ratların kontrol grubundan daha fazla enerji almalarına rağmen vücut ağırlığı değişimlerinin aynı olduğunu rapor etmiştir. Buna sebep olarak da batı tarzı yemle beslenen anne ratların sütlerinin enerji ve besin ögesi içeriklerinin farklı olması ve daha fazla süt üretmeleri dolayısıyla emzikelilikte kontrol grubuna göre daha fazla enerji almalarının yanında daha çok enerji harcamaları gösterilmiştir (Gouabau ve ark, 2020). Sonuç olarak beklentinin aksine hiperkalorik fazla yağlı ve fazla şekerli yemle beslenme, gebe ve emzikli ratlarda vücut ağırlık kazanımını etkilememekte veya emzikelilik döneminde kontrol grubuna kıyasla daha düşük vücut ağırlığına yol açabilmektedir.

Sadece fazla tuzun gebelik ve emzicilik döneminde vücut ağırlık değişimine etkisine bakıldığında, literatürdeki çalışmaların çoğu bu çalışmadaki bulguları destekler biçimde, fazla tuz alımının gebelik ve emzicilik döneminde enerji alımını ve vücut ağırlık değişimini etkilemediğini bildirmişlerdir (Ding ve ark, 2010; Gray ve ark, 2013; Ramos ve ark, 2012) (Çizelge 3.5). Bununla birlikte sadece Stocher ve ark (2018) fazla tuzlu yemle beslenen dişi ratların kontrol grubuna benzer enerji almalarına rağmen gebelik döneminde kontrol grubundan daha az ağırlık kazandıklarını rapor etmiştir. Stocher ve ark (2018)'nın kullandıkları fazla tuzlu yemdeki protein ve tuz oranı alanda yapılan diğer çalışmalara benzerdir. Bulgulardaki farklılığın örneklem sayısından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Yüksek yağ, yüksek şeker ve fazla tuz içeren kafeterya diyetle beslenmenin gebelik ve emzicilik döneminde ratlarda etkisine yönelik çalışmaların sonuçları birbiriyle çelişkilidir. Ong ve Muhlhausler (2011) ve Gugusheff ve ark (2016) hem batı tarzı hem fazla tuzlu kafeterya diyetle beslenen dişi ratların gebelik döneminde enerji alımlarının ve vücut ağırlığı değişimlerinin kontrol grubundan farklı olmadığını bildirmiştir. Ancak bu bulguların aksine, Akyol ve ark (2009), George ve ark (2019) gebelikte kafeterya diyetle beslenen dişi ratların kontrol grubuna göre daha fazla enerji aldıklarını ve daha fazla ağırlık kazandıklarını bildirmişlerdir. George ve ark (2019) buna sebep olarak kullandıkları kafeterya diyetin çok lezzetli 40 çeşit atıştırma malından oluştuğunu böylece yüksek enerjili besinlerin uzun süreli aşırı tüketimini ve maternal obeziteyi sağlamada diğer çalışmalara göre daha başarılı olduklarını bildirmiştir. Ong ve Muhlhausler (2011) ve Gugusheff ve ark (2016)'nın ratlarda gebelikte kontrol grubuna göre daha fazla enerji alımını ve ağırlık kazanımını sağlayamamalarının nedeni ise az çeşitlilikte (7 çeşit) hazır besin ve atıştırma malı kullanmaları olabilir (George ve ark, 2019). Nitekim Birleşik Arap Emirliklerinde yapılan bir çalışmada kafeterya diyetle benzer şekilde hazır besin ve tatlı tüketen gebelerin tüketmeyenlere göre gebelik döneminde daha fazla ağırlık kazandıkları bulunmuştur (Itani ve ark, 2020). Bu çalışmada kafeterya diyet değil, hem batı tarzı hem de fazla tuz içeren yem kullanılmış olup bu yemle beslenen ratların gebelik döneminde kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla enerji aldıkları ancak daha fazla ağırlık

kazansalar da ağırlık kazanımının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Çizelge 3.5). Bu çalışmada, batı tarzı yemde olduğu gibi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemin düşük protein içeriğine sahip olması ağırlık kazanımını engellemiş olabilir. Gebe bir rat günde ortalama 20 g yem tükettiğine göre dişi bir ratın günde en az 2.4 g protein alması gerekir (Shirley, 1984). Bu çalışmada batı tarzı yemle beslenen ratlar gebelikte 1.81 ± 1.14 g/gün, hem batı tarzı hem de fazla tuzlu yemle beslenen ratlar ise 2.06 ± 0.09 g/gün protein almış olup tüketimleri günlük gereksinimin altında kalmıştır. Ancak gebelikte kafeterya diyetle ağırlık kazanımının daha fazla olduğunu bildiren tüm çalışmalarda kafeterya diyetle beslenen ratlar kontrol grubundan daha az protein alsalar dahi günlük protein alımları asgari sınırın üzerinde olduğu için ağırlık kazanımında sorun yaşanmamış olabilir. Emziklilik döneminde, hem batı tarzı hem de fazla tuzlu içeriğe sahip kafeterya diyetle beslenen dişi ratlarda yapılan çalışmalarda ise bu ratların kontrol grubuna kıyasla daha fazla enerji almalarına rağmen vücut ağırlığı değişimlerinin kontrol grubuyla aynı olduğu veya kontrol grubunun ağırlığı artarken bu ratların ağırlığının azaldığı görülmüştür (George ve ark, 2019; Pomar ve ark, 2017; Speight ve ark, 2017). George ve ark (2019) fazla enerji alınmasına rağmen vücut ağırlığında meydana gelen bu azalmayı kas kaybına ve emziklilikte artan metabolik talebin karşılanması için yağ depolarının kullanılmasına yormuştur. Bununla birlikte kafeterya yemle beslenen ratların batı tarzı yemde olduğu gibi emziklilikte kontrol grubuna göre daha çok enerji harcamaları diğer bir sebep olabilir. Bu çalışmada ise hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen ratların emziklilikte enerji alımlarının dolayısıyla vücut ağırlığı değişimlerinin kontrol grubundan farklı olmadığı tespit edilmiştir (Çizelge 3.3, Çizelge 3.5). Bu çalışmada emziklilikte enerji alımının kontrol grubundan fazla olmamasının sebebi kullanılan yemin, George ve ark (2019)'nın kullandığı kafeterya diyetteki kadar lezzetli olmaması veya Pomar ve ark, (2017), Speight ve ark (2017) ve George ve ark (2019) çalışmalarında kullanılan kafeterya diyetlerdeki gibi aşırı yüksek yağ içeriğine sahip olmaması olabilir

4.1.5. İkinci Gün Tüm Yavruların Ortalama Vücut Ağırlığının Değerlendirilmesi

Maternal fazla beslenmenin doğum ağırlığını arttırdığı ve dolayısıyla ileri yaşlarda obezite riskini yükselttiği düşünülmektedir (Zhao ve ark, 2012; Barbour ve Hernandez, 2018). Aynı zamanda fazla doğum ağırlığı gibi düşük doğum ağırlığının da fetüsün yaşamının ilerleyen dönemlerinde hiperfaji ve obeziteye neden olduğu bilinmektedir (Bayol ve ark, 2005).

Bu çalışmada, yavru vücut ağırlıkları doğumdan sonra 2.gün değerlendirilmiş, en düşük ve en yüksek vücut ağırlıkları sırasıyla gebelik ve emzicilik döneminde batı tarzı yem ve kontrol yemi ile beslenen annelerden doğan yavrularda saptanmıştır. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Çizelge 3.5).

Genel olarak bu alanda yapılan çalışmalarda batı tarzı yemle beslenen veya fazla tuzlu yemle beslenen ratların yavruların vücut ağırlıklarının kontrol grubu ile benzer olduğu bildirilmiştir (Chin ve ark, 2017; Bayol ve ark, 2005; Gray ve ark, 2013; Koleganova ve ark, 2012; Merle ve ark, 2019; Paradis ve ark, 2017; Ramos ve ark, 2012; Stocher ve ark, 2018).

Hem fazla tuzlu hem batı tarzı yeme benzeyen kafeterya diyetle beslenen dişi ratlar, gebelik döneminde kontrol grubuyla aynı veya kontrol grubundan daha fazla ağırlık kazanmalarına rağmen pekçok çalışmada, kontrol grubundan daha düşük yavru doğum ağırlığını sahip olmuşlardır (George ve ark, 2019; Gugusheff ve ark, 2016; Ong ve Muhlhausler, 2014). Akyol ve ark (2009) da annesi kafeterya diyetle beslenen fetüslerin gebelik 20.gün ağırlıklarının kontrol grubundan daha düşük olduğunu bildirmiştir. Sadece Ong ve Muhlhausler (2011)'in çalışmasında kafeterya diyetle beslenen yavru ratların doğum ağırlıkları kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Yukarıda belirtilen tüm çalışmalarda, kafeterya diyetin protein oranı kuru hammaddenin %12-18'i iken kontrol gruplarında kullanılan yemlerin kuru maddedeki protein oranları kafeterya diyetten oldukça yüksektir. Dolayısıyla her ne kadar kafeterya diyetlerdeki kuru maddedeki protein oranları asgari ihtiyacın üzerinde olsa

da NRC’de bildirilen %100 gelişim için %23 protein oranına hiçbirisi ulaşamamıştır. Ancak kontrol yemlerde bu orana daha çok yaklaşıldığı için ya da aşıldığı için fetüs gelişimi daha iyi olmuş ve yavru doğum ağırlığı kafeterya diyetine kıyasla daha yüksek olmuştur. Bu çalışmada annesi hem batı tarzı hem de fazla tuzlu yemle beslenen ratların doğum sonrası 2.gün yavru ağırlığı kontrol grubundan daha düşük olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Çizelge 3.5).

Sonuç olarak hem batı tarzı hem de fazla tuzlu yem içeren rat çalışmalarında yemlerde protein oranı kontrol grubundan daha düşük olduğu için yavru doğum ağırlığı da kontrol grubuna göre daha düşük çıkmıştır.

4.2. Yavru Ratlara İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Bu bölümde yavru ratlar annesi ve/veya kendisi fazla tuzlu, annesi ve/veya kendisi batı tarzı, annesi ve/veya kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenenler şeklinde gruplara ayrılıp annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen ratlara (kontrol grubuna) kıyaslanarak değerlendirilmiştir.

4.2.1. Yavru Ratların Yem Tüketimine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Hızlı büyüme ve gelişme ile karakterize fetal ve doğum sonrası erken dönemde dengesiz beslenmeye maruz kalmanın, yaşamın ilerleyen dönemlerinde oldukça lezzetli (yüksek, yağ, şeker, tuz vs. içeren) besinlerin tercih edilmesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Santos ve ark, 2019). Ayrıca bu maruziyetin yavrunun sinir devrelerini, özellikle de lezzetli yemek seçiminde merkezi mekanizmalardan biri olarak görev yapan mezolimbik dopaminerjik sistemin bileşenlerini değiştirdiği saptanmıştır (Ong ve Muhlhausler, 2011).

Bu çalışmada 2. ayda yani ergenlik döneminde, kontrol grubundaki (annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen) dişi ve erkek yavru ratların besin alımının, annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle ve annesi batı tarzı kendisi kontrol yemle beslenen ratlara benzer olduğu ancak dişi annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenenlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu bulunmuştur (Çizelge 3.6.) (Çizelge 3.7). Çalışma sonuçlarına benzer şekilde Cardenas-Perez ve ark (2018), Ferro Cavalcante ve ark (2014), Chin ve ark (2017), Perez ve Patrizio (2018) yavru kemirgenlerde doğum sonrası ilk iki ayda, annesi batı tarzı kendisi kontrol yemiyle beslenenlerin besin alımının annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden farklı olmadığını saptamışlardır. Cardenas-Perez ve ark (2018), bu çalışmadaki sonuçlardan farklı olarak annesi ve kendisi kafeterya yemle beslenenlerin de kontrol grubuna benzer yem alımlarının olduğunu rapor etmiştir. Bu çalışmada hem annesi hem de kendisi batı tarzı yemle beslenen ratların kontrol grubuna göre daha az besin almasının sebebi doğum ağırlıklarının düşük olması ile ilgili olabilir. Sonuç olarak küçük kalan rat, mide hacmi de küçük olacağı için daha az yem yiyebilir. Öte yandan bu çalışmada, annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenen erkek ratların besin alımının kontrol grubundan farklı olmadığı görülmüşken, Perez ve Patrizio (2018) annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenen erkek farelerin besin alımlarının annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden daha yüksek olduğunu bildirmiştir (Çizelge 3.6.). Farklı sonuç çıkmasının nedeni, bu çalışmada batı tarzı yemin protein içeriğinin düşük olması ve yine bu yemle beslenen yavru ratların, yeteri kadar gelişemedikleri için diğerlerine göre daha az besin almaları olabilir. Bu çalışmada erkek yavru ratlarda, 3. ayda, 2. aya benzer şekilde, sadece annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenenlerin besin alımının annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlere göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Yetişkinlik evresi olan dördüncü ayda ise kontrol grubundaki erkek yavru ratların annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenenlerden, annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenenlerden ve annesi batı tarzı yem kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha çok yem tükettiği saptanmıştır (Çizelge 3.6). Dişi ratlara bakıldığında ise 3. ve 4. ayda belirtilen gruplar arasında besin alımları birbirlerinden farklı bulunmamıştır (Çizelge 3.7). Kontrol grubunda yer alan erkek yetişkin yavru ratların, annesi veya kendisi batı tarzı yemle beslenen gruplardan daha çok besin almasının nedeni, bu grubun hem fetal

dönemde hem de ergenlik döneminde diğerlerinden daha çok protein alması ve daha iyi gelişmesi dolayısıyla daha iri cüsseleri olduğu için daha çok besin alma kapasitesine sahip olmaları ile ilişkilendirilebilir. Nitekim Zambrano ve ark (2006) da anneleri veya kendileri düşük protein içeren (%10) yemle beslenen erkek ratların kontrol grubuna kıyasla yetişkinlik dönemlerinde daha az besin aldığını, annesi kontrol kendisi düşük proteinli yemle beslenen erkek ratların hem annesi hem de kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden, istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az besin aldıklarını rapor etmiştir. Dişi ratlarda ise yetişkin ağırlığı erkek ratlardan daha düşük olduğu için veya cinsiyete bağlı olarak cüsseye doğru orantılı olarak artan yem alımının etkisi görülmemiş olabilir.

Bu çalışmada, annesi ve kendisi kontrol yemle, annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle, annesi fazla tuzlu kendisi kontrol yemle, hem annesi hem de kendisi fazla tuzlu yemle beslenen erkek ratların ikinci ve üçüncü, dişi ratların ise ikinci, üçüncü ve dördüncü aylarda besin alımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Çizelge 3.6 ve Çizelge 3.7). Benzer şekilde Maruyama ve ark (2015), Gray ve ark (2013) ve Gray (2011) de yaptıkları çalışmalarda benzer sonuçlar bulmuştur. Dördüncü ayda erkek ratlarda en fazla besin alan 1.grup, annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenenler, 2. grup ise annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerdir. Bu iki grubun besin alımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken, her iki grup da, annesi ve kendisi fazla tuzlu ya da annesi fazla tuzlu kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla yem tüketmektedir (Çizelge 3.6). Literatürdeki çalışmalar bu konuda çelişkilidir. Gray (2011), annesi fazla tuzlu kendisi kontrol yemiyle beslenen 3,5 aylık erkek ratların besin alımlarının, annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden farklı olmadığını bildirmiştir. Chadwick ve ark (2009) koyunlar üzerinde yaptığı çalışmada ise bu çalışmadaki gibi annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenen yetişkin kuzuların besin alımlarının en yüksek olduğunu rapor etmiştir. Ayrıca yine bu çalışmaya benzer olarak, annesi ve kendisi kontrol ya da annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenenlerin, annesi fazla tuzlu kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden daha fazla besin aldığını bildirmiştir. Ancak Chadwick ve ark (2009) bu çalışmadaki bulgudan farklı olarak annesi ve kendisi fazla tuzlu yem tüketen kuzuların annesi ve kendisi

kontrol yemiyle beslenenlerden daha çok besin aldığını da belirtmiştir. Bulgulardaki farklılığın sebebi besin tüketim kaydı yöntemlerindeki farklılıktan da kaynaklanıyor olabilir. Çünkü bu çalışmada 4. aydaki besin tüketimi, ratlar 3 aylık olduktan sonra haftada en az 2-3 kez besin alımları tartılıp kaydedilerek belirlenmiş olup, 12-16. haftalar arasındaki ortalama günlük tüketimi göstermektedir. Ancak Gray (2011), besin tüketimini 3 günlük besin tüketim kaydıyla, Chadwick ve ark (2009) ise 4 günlük besin tüketim kaydı yöntemiyle belirlemiştir.

4.2.2. Yavru Ratların Enerji Alımına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Bu çalışmada 2. ayda kontrol grubunda yer alan erkek ve dişi yavru ratların günlük enerji alımı, annesi kontrol kendisi batı tarzı ve annesi batı tarzı kendisi kontrol yemiyle beslenenlere benzer bulunmuştur. Hem annesi hem de kendisi batı tarzı yemle beslenen erkek ratların günlük enerji alımı kontrol grubuna benzerken dişi ratların günlük enerji alımının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az olduğu saptanmıştır (Çizelge 3.8). Hem Bayol ve ark (2007) hem de Perez ve DiPatrizio (2018) bu çalışmada olduğu gibi annenin gebelik ve emzicilikte batı tarzı yemle beslenmesinin, emzicilik sonrası kontrol yemiyle beslenen erkek ve dişi yavru ratların enerji alımında değişikliğe yol açmadığını bildirmişlerdir. Ancak mevcut bulguların tersine Bayol ve ark (2007) 2. ayda (4-8 hafta arası), annesi ve kendisi batı tarzı ve annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenen erkek ve dişi tüm yavru ratların enerji alımlarının, annesi batı tarzı kendisi kontrol ve annesi ve kendisi kontrol yemle beslenenlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğunu belirtmiştir. Bulgulardaki farklılık yine bu çalışmadaki batı tarzı diyetin düşük protein içermesi ve gelişimin kritik dönemlerinde hem annesi hem de kendisi batı tarzı yemle beslenenlerin yetersiz protein almasından, dolayısıyla yeterince gelişememesinden kaynaklanmaktadır.

Bu çalışmada annenin veya yavrunun fazla tuzlu yemle beslenmesinin, erkek ratlarda 2. ve 3. aylarda, dişi ratlarda ise tüm aylarda kontrol grubuyla beslenenlerle karşılaştırıldığında, enerji alımını etkilemediği bulunmuştur (Çizelge 3.8). Bu bulgulara benzer şekilde Pitynski-Miller ve ark (2017) annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenen dişi ratların enerji alımının annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerle aynı olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte bu çalışmada annesi veya kendisi fazla tuzlu yemle beslenen erkek ratların, 2. ve 3. aylarda enerji alımının annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlere benzer olduğu sadece 4. ayda annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerin enerji alımlarının annesi ve kendisi fazla tuzlu yemle beslenenlerden daha fazla olduğu görülmüştür (Çizelge 3.8). Öte yandan Coelho ve ark (2006) annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenen 8 ve 12 aylık erkek ratların enerji alımlarının annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden daha fazla olduğunu rapor etmiştir. Bulgulardaki farklılık kullanılan fazla tuzlu yemdeki tuz oranlarından kaynaklanıyor olabilir. Coelho ve ark (2006)'nın kullandığı fazla tuzlu yemde tuz oranı %3.12 iken, bu çalışmada fazla tuzlu yemdeki tuz oranı %1'dir. Fazla tuzlu yemdeki tuz oranı besin tüketimini dolayısıyla enerji alımını etkiliyor olabilir.

Bu çalışmada anneleri veya kendileri hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen erkek ratların 4-8. hafta aralığında (2. ayda), enerji alımları hem annesi hem kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden farklı bulunmamıştır (Çizelge 3.8). Benzer şekilde Akyol ve ark (2012) 8. haftada annesi ve kendisi kontrol yemle, annesi kontrol kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle, annesi ve kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle, annesi hem batı tarzı hem fazla tuzlu kendisi kontrol yemle beslenen erkek yavru ratların 8. haftada enerji alımlarında farklılık olmadığını bildirmiştir

Enerji alımını tüm gruplarda genel olarak değerlendirdiğimizde, annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen yavru ratların enerji alımları tüm aylarda en düşük çıkmıştır. Bunun sebebi, kullanılan yemdeki protein oranının (%8.48) düşük olması ve gelişimlerinin geri olması olabilir. Ancak hem batı tarzı hem fazla tuzlu yem de aynı oranda düşük protein içermekte iken, yetişkinlik evresinde (4. ayda) annesi ve kendisi

hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen ratların (erkek ve dişi) enerji alımları tüm gruplar içerisinde en yüksek çıkmıştır. Bunun sebebi, batı tarzı yemin yüksek yağ içeriği sebebiyle midede doygunluğu arttırarak düşük yem tüketimine neden olması ancak içerisine tuz eklenince yemin tüketilebilirliğinin artması olabilir. Sonuç olarak annesi ve kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen yetişkin yavrular, batı tarzı yemle beslenenlerden daha çok yem tükettikleri için onlardan daha çok gelişmişlerdir.

4.2.3. Yavru Ratların Protein Alımına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, 2. ayda dişi ve erkek ratlarda, günlük en fazla protein alımı sırasıyla, annesi ve kendisi kontrol yemle, annesi batı tarzı kendisi kontrol yemle, annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle ve annesi ve kendisi batı tarzı yemiyle beslenenlerde görülmektedir. Annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen erkek ratların besin alımı, annesi ve kendisi kontrol yemle beslenenlerden düşük olduğu ve batı tarzı yem düşük protein içerdiği için bu grubun protein alımı annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük çıkmıştır. Dişi ratlarda 3. ayda, annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle ve annesi ile kendisi batı tarzı yemle beslenen grupların protein alımları, annesi ve kendisi kontrol yemle beslenen grubun protein alımından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük çıkmıştır (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2). Bayol ve ark (2007) 10 haftalık erkek ve dişi yavru ratlarda, annesi batı tarzı kendisi kontrol yemle ve annesi ve kendisi kontrol yemle beslenen ratların protein alımlarının, annesi kontrol kendisi batı tarzı ve annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenenlerin protein alımlarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğunu belirtmiştir. Bayol ve ark (2007)'nın dişi ratlarla ilgili bulguları bu çalışmayla benzerlik gösterirken, erkek ratlarla ilgili bulguları çalışmayla uyuşmamaktadır. Çünkü Bayol ve ark (2007)'nin çalışmasında annesi ve kendisi kontrol ve annesi batı tarzı kendisi kontrol grubunda yer alan erkek ratların günlük protein alımları 1.86 g/gün iken, bu çalışmada belirtilen gruplarda yer alan erkek ratların günlük protein alımı sırasıyla 2.81 g/gün ve 2.54 g/gün'dür (Şekil 3.1).

Fazla tuzlu yem tüketiminin protein alımına etkisi incelendiğinde, bu çalışmada hem erkek hem dişi ratlarda annesi ve kendisi fazla tuzlu yem, annesi fazla tuzlu kendisi kontrol yem, annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yem, annesi ve kendisi kontrol yemle beslenenlerin günlük protein alımında farklılık olmadığı gözlemlenmiştir. Annenin diyeti farketmesizin fazla tuzlu yemle beslenen erkek ratların 2., 3. ve 4. aylarda, dişi ratların 2. ve 4. aylarda, günlük protein alımı her ne kadar hem annesi hem de kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden yüksek olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2). Çünkü annesi veya kendisi fazla tuzlu yemle beslenen grupların besin alımı, annesi ve kendisi kontrol yemle beslenenlere yakındır (Çizelge 3.6 ve Çizelge 3.7). Literatürde annenin veya yavrunun fazla tuzlu yemle beslenmesinin yavrunun protein alımına etkisine yönelik bir çalışmaya rastlanmamıştır.

4.2.4. Yavru Ratların Su Tüketimine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Bu çalışmada annesi ve kendisi batı tarzı yemle, annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenen dişi ve erkek yavru ratların su alımı, annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen yavru ratlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük çıkmıştır (Çizelge 3.9 ve Çizelge 3.10). Genellikle su içmek, yemek yemekle doğru orantılı ve eşzamanlı gerçekleşir (Laaksonen ve ark, 2013). Bu nedenle, çalışmada annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen erkek ve dişi yavru ratlar tüm aylarda, annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenen ratlar ise 4. ayda, kontrol grubundaki erkek ve dişi yavru ratlardan daha az yem tükettikleri için ortalama olarak daha az su içmiş olabilirler (Çizelge 3.6 ve Çizelge 3.7).

Literatürde, annenin veya yavrunun fazla tuzlu yemle beslenmesinin su tüketimine etkisini gösteren bulgular birbiriyle çelişkilidir. Piecha ve ark (2012) Maruyama ve ark (2015) 2. ve 3. aylarda, annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle, annesi ve kendisi fazla tuzlu yemle beslenen erkek ratların günlük su tüketiminin,

annesi ve kendisi kontrol, annesi fazla tuzlu kendisi kontrol yemle beslenen erkek ratlardan daha fazla olduğunu bildirmiştir. Chadwick ve ark (2009), Maruyama ve ark (2015)'nın bulgularına benzer şekilde annenin diyeti farketmeksizin fazla tuzlu yemle beslenen yetişkin kuzuların günlük su alımının annesi ve kendisi kontrol ve annesi fazla tuzlu kendisi kontrol yemle beslenen kuzulardan daha fazla olduğunu; Tay ve ark (2012), bu çalışmaların aksine annesi veya kendisi fazla tuzlu yemle beslenen erkek ve dişi ergen kuzuların günlük su alımlarında farklılık olmadığını rapor etmişlerdir. Çalışma bulgularındaki çelişkilerin nedenleri; günlük besin alım düzeylerindeki, su tüketimini saptama yöntemlerindeki ve fazla tuzlu yemlerde kullanılan tuz oranlarındaki farklılıklar olabilir.

Hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemin günlük su alımına etkisine bakıldığında; annesi ve kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen ve annesi kontrol kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen erkek ve dişi ratların günlük su alımları kontrol grubundan düşük bulunmuştur (Çizelge 3.9 ve Çizelge 3.10). Hem batı tarzı hem fazla tuzlu yem ya da kafeterya yem susuzluk hissini (algısını) değiştirerek ratlarda düşük su tüketimine yol açmış olabilir. Nitekim, çocuk ve yetişkinler üzerinde yapılan çalışmalarda, fazla kafeterya besin tüketenlerin daha az su tükettikleri rapor edilmiştir (An ve McCaffrey, 2016; Irwin ve ark, 2019). Brannigan ve ark (2015) da batı tarzı (fazla şeker ve yüksek doymuş yağ içeren) diyetin susama iç algısına hassasiyeti azalttığını bildirmiştir. Volcko ve ark (2020) yüksek yağlı diyetin, besin alımını arttırdığı halde su tüketimini azalttığını ve diyetin bunu suyun duyuusal geri bildirimini değiştirerek gerçekleştirdiğini belirtmiştir.

4.2.5. Yavru Ratların Vücut Ağırlık Değişimine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

4.2.5.1. Annesi ve/veya Kendisi Batı Tarzı Yemle Beslenen Ratların Vücut Ağırlık Değişimine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Annenin ve/veya yavrunun batı tarzı yemle beslenmesinin vücut ağırlığına etkisine bakıldığında, erkek ve dişi ratlarda 4. haftada vücut ağırlığı en yüksek olan grup annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenler olup, bu grubu annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenenler takip etmekte iken annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenenler ile annesi batı tarzı kendisi kontrol yemiyle beslenenlerin vücut ağırlığı en düşüktür. Annesi batı tarzı yemle beslenen erkek ve dişi grupların 4. hafta ağırlığının düşük olmasının nedeni, batı tarzı yemin protein oranı düşük olduğu için gebelikte bu yemle beslenen ratların yavrularının doğum ağırlığının düşük olması, emzikelilik döneminde de annelerin bu yeme devam etmesi sonucu, yavruların hem fetal hem de neonatal gelişimlerinin geri olması olabilir. Onuncu haftadan sonra ise erkek ratlarda annesi kontrol kendisi batı tarzı ve annesi batı tarzı kendisi kontrol yemiyle beslenenlerin vücut ağırlıkları birbirine benzer bulunmuştur (Çizelge 3.11 ve Çizelge 3.12) (Şekil 3.3). Cardenas-Perez ve ark (2018), bu çalışmaya benzer şekilde 7. haftaya kadar annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenenlerin vücut ağırlığının kontrol grubundaki daha düşük olduğunu, rapor etmiştir.

Annenin batı tarzı yavrunun kontrol yemiyle beslendiği durumu ayrı olarak ele alırsak, bu çalışmada belirtilen grupta yer alan erkek ve dişi ratların, annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden daha düşük vücut ağırlığına sahip olduğu görülmüşken; Ruegsegger ve ark (2017) annesi batı tarzı kendisi kontrol yemiyle beslenen erkek ratların vücut ağırlığının 7. haftaya, dişi ratların 10.haftaya kadar annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen gruptan daha geride olduğunu ancak sonrasında yetişkin dönem de dahil olmak üzere kontrol grubuna benzer olduğunu bildirmiştir. Perez ve ark (2018) 8. haftaya kadar, Ferro Cavalcante ve ark (2014) 12. haftaya kadar, Chin ve ark (2017) 10. haftaya kadar, annesi batı tarzı kendisi kontrol yemiyle beslenen erkek ve dişi yavru fare ve ratların vücut ağırlıklarının kontrol grubundan farklı olmadığını rapor etmişken, Alexandre-Gouabau ve ark (2020) ve Paradis ve ark (2017) bu çalışmaların tam aksine 14. haftaya kadar tüm haftalarda, annesi batı tarzı kendisi kontrol yemiyle beslenen erkek ve dişi yavru ratların vücut ağırlıklarının annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen gruptan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Nivoit ve ark (2009) ve Frihauf ve ark (2016), belirtilen

grubun 20. haftada da vücut ağırlığının kontrol grubundan daha fazla olduğunu belirtmiştir.

Bu çalışmada her iki cinsiyette de annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenen ratlar tüm aylarda annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen ratlardan daha düşük vücut ağırlığına sahiptir (Çizelge 3.11 ve Çizelge 3.12) (Şekil 3.3). Couvreur ve ark (2011) annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenen ratların vücut ağırlıklarının ergenlik ve yetişkinlikte annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlere yakın olduğunu belirtirken, Almeida Faria ve ark (2017) annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden daha ağır olduğunu rapor etmiştir. Çalışmaların sonuçlarındaki farklılık yine protein oranlarından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

4.2.5.2. Annesi ve/veya Kendisi Fazla Tuzlu Yemle Beslenen Ratların Vücut Ağırlık Değişimine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenen erkek ratların vücut ağırlıkları 12. haftaya kadar annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlere yakinken (4. hafta hariç), 12. haftadan sonra yani yetişkinlik döneminde, annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Annesi veya kendisi fazla tuzlu yemle beslenen ratların tuzlu yeme karşı yanıtları cinsiyetler arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Çünkü dişi ratlarda annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenenlerin vücut ağırlıklarının annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlere tüm haftalarda benzer olduğu görülmüştür (Çizelge 3.11 ve Çizelge 3.12)(Şekil 3.4). Bu bulguların tam aksine, Coelho ve ark (2006) ve Piecha ve ark (2012) 8.haftadan itibaren 12. haftaya kadar, annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenen erkek ratların vücut ağırlıklarının annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az olduğunu bildirmiştir. Walton ve ark (2016) dişi ve erkek ratlarda, Maruyama ve ark (2015) ise sadece erkek ratlarda; 4. haftadan 12. haftaya kadar (12. hafta dahil)

annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenenlerin vücut ağırlıklarının, annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden farklı olmadığını rapor etmiştir. Tüm çalışmalarda ve bu çalışmada dişi ratlarda bulgular birbiriyle benzerlik gösterirken, erkek ratlarda bulgular birbiriyle çelişkilidir. Erkek ratlar üzerindeki çalışmalarda kullanılan fazla tuzlu yemlerdeki tuz oranlarının bu farklılığa neden olabileceği düşünülmektedir (Coelho ve ark, 2006; Maruyama ve ark, 2015; Piecha ve ark, 2012; Walton ve ark, 2016). Ancak Piecha ve ark (2012) ile Weidemann ve ark (2015), fazla tuzlu yemin barsakta emiliminin kontrol yeminden daha az olduğunu ve bu yemle beslenen hayvanların daha çok gaita yaptığını sonuç olarak dışkı yoluyla daha çok enerji kaybettikleri için kontrol grubundan daha düşük vücut ağırlığına sahip olduklarını ileri sürmüştür. Bu iddianın aksine, Coelho ve ark (2006) fazla tuzlu yemle beslenen ratların kontrol yemiyle beslenenlerden daha düşük fekal enerjiye sahip olduğunu, bu yemle beslenenlerin barsaklarından daha fazla glukoz emildiğini ve yemlerden gelen toplam absorbe edilen enerjinin daha fazla olduğunu rapor etmiştir.

Bu çalışmada, literatürdeki çoğu hayvan çalışmalarının aksine, fazla tuzlu yemle beslenen ratların kontrol grubundan daha ağır olması beklenen bir sonuçtur. Çünkü insan beslenmesinde görüldüğü üzere tuz, eklendiği besinin lezzetini arttırmakta ve daha çok besin tüketilmesine yol açmaktadır (Bouhlal ve ark, 2011). Ayrıca tuzun insanlarda pasif aşırı enerji alımını arttırdığı bildirilmiştir (Bolhuis ve ark, 2015). Hayvan çalışmalarında farklı sonuçların alınmasının nedeni literatürde çoğunlukla fazla tuz içeren yemlerin tuz oranlarının $\geq 3\%$ gibi yüksek değerler olmasıdır. İnsan beslenmesi ratlara veya farelere yansıtıldığında literatürdeki çalışmalardan daha düşük oranların kullanılması gerektiği gözlemlenmektedir. Çünkü Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yetişkinler için ve Amerikan Diyet Rehberi genel populasyon için tuz tüketiminin 5 g/gün'den az önermektedir (WHO, 2012; Dietary Guidelines Advisory Committee, 2010). Günümüz fazla tuz tüketen batı toplumlarında 10-15 g/gün tuz tüketilmektedir (Ritz, 2005). Yetişkin bir bireyin ortalama 1200 g/gün yemek yediği göz önüne alınırsa, bireyin yediği besinin günlük tuz alımına oranı %0.8-%1.2 şeklindedir (Bingham ve ark, 1981). Bu yüzden ort. %1 tuz yani 100 g yemin 1 g tuz içermesi fazla tuzlu yemdeki tuz oranını daha iyi yansıtmaktadır. Ma ve ark (2015) insanlar üzerinde yaptığı çalışmada, bu çalışmaya benzer şekilde fazla tuzlu

beslenenlerin enerji alımından bağımsız olarak kilo aldıklarını saptamıştır. Ayrıca ergen ve yetişkin insanlarda yapılan çalışmalarda, yine enerji alımından bağımsız olarak fazla tuz tüketiminin, vücutta daha fazla yağ depolanmasına yol açtığı rapor edilmiştir (Larsen ve ark, 2013; Libuda ve ark, 2012). Fonseca-Alaniz ve ark (2007) ile Larsen ve ark (2013) bu konuda mekanizmanın insülin üzerinden işlev gördüğünü, fazla tuz tüketiminin hiperinsülinemiye yol açtığını, anabolik bir hormon olan insülinin fazla salgılanmasının glukozun lipitlere dönüşümünü hızlandığını ileri sürmüştür. Dolayısıyla lipojenik aktivitede artışın, adiposit hipertrofisine ve sonrasında aşırı yağ birikimine neden olduğunu bildirmiştir. İnsan çalışmalarında fazla tuzun obeziteye yol açıcı etkisi, her ne kadar her iki cinsiyette de görülse de şimdiye kadar yapılan hayvan çalışmalarında sadece erkek rat veya fareler üzerinde bu etki gözlemlenmiştir. Bu çalışmada da, erkek ratların aksine fazla tuzlu yemle beslenen dişi ratların kilo alamamasının nedeni, fazla tuzun neden olduğu biyolojik yanıtın cinsiyete bağlı olarak farklılık göstermesi ve erkek ratların fazla tuz tüketimine dişi ratlardan daha hassas olması olabilir.

Fazla tuzlu yemle beslenen anne ratların yavru doğum ağırlığı, kontrol yemiyle beslenenlerden istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük olduğu için fazla tuzlu yemle beslenen anne ratların erkek ve dişi yavrularının 4. hafta vücut ağırlıkları, annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden daha düşük bulunmuştur. Ancak erkek rat yavruları 8.haftadan itibaren, dişi rat yavruları ise 6. haftadan itibaren kontrol grubuyla aradaki ağırlık farkını kapatmışlardır (Çizelge 3.11, Çizelge 3.12, Şekil 3.4). Yetişkinlik döneminde bu çalışmada, literatürdeki çalışmalara benzer şekilde annesi ve kendisi fazla tuzlu yemle beslenen erkek ratların vücut ağırlıkları kontrol grubundan daha düşük, annesi fazla tuzlu kendisi kontrol yemiyle beslenen erkek ratların vücut ağırlıkları ise kontrol grubuna benzer bulunmuştur (Ramos ve ark 2012; Piecha ve ark 2015). Bu çalışmada annesi ve kendisi fazla tuzlu yemle beslenenlerin enerji alımı annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu için vücut ağırlıkları daha düşük bulunmuş olabilir (Çizelge 3.8, Çizelge 3.11, Şekil 3.4). Erkek ratların aksine yetişkinlik döneminde annesi ve kendisi fazla tuzlu yemle beslenen dişi ratların vücut ağırlıklarının kontrol grubuyla benzer, annesi fazla tuzlu kendisi kontrol yemiyle beslenenlerin vücut ağırlıklarının ise kontrol

grubundan düşük olduğu görölmüştür (Çizelge 3.12). Chadwick ve ark (2009) buna benzer sonuç bulurken, literatürdeki çalışmaların çoğu annesi fazla tuzlu kendisi kontrol yemiyle beslenen dişi ratların yetişkin dönemde vücut ağırlıklarının annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden farklı olmadığını bildirmiştir (Gray ve ark, 2012; Koleganova ve ark, 2012; Ramos ve ark, 2012). Boyce ve ark (2008) ve Chadwick ve ark (2009), annesi fazla tuzlu kendisi kontrol yemiyle beslenen kuzuların, annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden daha düşük plazma renin seviyelerine sahip olduklarını, anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ACE) genetik olarak silinmesi yoluyla renin anjiyotensin sistemi baskılanan farelerde yapılan bir çalışmada, bu çalışmada olduğu gibi farelerin gıda alımlarının kontrol grubundan farklı olmamasına karşın yüksek enerji harcamasından dolayı daha düşük vücut ağırlığına sahip oldukları görölmüştür (Jayasooriya ve ark, 2008).

4.2.5.3. Annesi ve/veya Kendisi Hem Batı Tarzı Hem Fazla Tuzlu Yemle Beslenen Ratların Vücut Ağırlık Değişimine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Bu çalışmada hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen annelerden doğan erkek ve dişi rat yavrularının beslenme şekilleri farketmeksizin (kontrol veya hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenmeleri) 4. hafta vücut ağırlıkları, annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (Çizelge 3.11 ve Çizelge 3.12) (Şekil 3.5). Gugusheff ve ark (2013b) ve Gugusheff (2016) bu çalışmayla benzer bulgular rapor etmişken, Ribeiro ve ark (2018) kafeterya yemle beslenen anne ratların yavrularının 4.hafta vücut ağırlıklarının, annesi kontrol yemiyle beslenen ratlara benzer olduğunu bildirmiştir. Düşük protein içeriğine sahip hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen annenin gebelik ve emzirme sırasında düşük protein alımı, yavruda yağsız doku gelişimi için gereken amino asit miktarının sağlanamamasına, sonuç olarak 4 haftalık yavruarda düşük vücut ağırlığına yol açmaktadır (Ong ve Muhlhausler, 2014).

Annesi hem batı tarzı hem fazla tuzlu kendisi kontrol yemiyle beslenen ratların ergenlik ve yetişkin dönemde ağırlık kazanımları ayrı olarak incelendiğinde, bu gruptaki erkek ve dişi yavru ratların 8.haftaya kadar vücut ağırlıklarının kontrol grubundan geride olduğu ancak 8. hafta ve sonrasında (ergenlik ve yetişkinlikte) kontrol grubuna benzer vücut ağırlıklarına sahip oldukları gözlenmiştir (Çizelge 3.11 ve Çizelge 3.12) (Şekil 3.5). Ong ve Muhlhausler (2014) de bu çalışmadaki gibi annesi kafeterya kendisi kontrol yemiyle beslenen dişi ve erkek ratların vücut ağırlıklarının 6.haftada, annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlerden daha düşük olduğunu ancak 3.ayda bu gruba benzerlik gösterdiğini rapor etmiştir. Jacobs ve ark (2014), Wright ve ark (2011), Santos ve ark (2017), Gugusheff ve ark (2013a) da annesi kafeterya kendisi kontrol yemiyle beslenen dişi ve erkek ratların erişkin vücut ağırlıklarının, annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenenlere benzer olduğunu bildirmiştir. Lagisz ve ark (2015), kemirgenlerde maternal obezogenik diyetin yavru ağırlığına etkisini gösteren 53 çalışmadan derledikleri metaanaliz sonucu, annesi obezogenik yemle beslenen yavruların vücut ağırlığının annesi kontrol yemiyle beslenenlerden daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Ancak bu yüksekliğin doğrudan obezogenik yemdeki protein oranına bağlı olduğunu; yüksek protein/protein olmayan oranına sahip maternal diyetin, kontrol grubuna kıyasla yüksek yavru ağırlığına aksi durumun ise düşük yavru ağırlığına yol açtığını rapor etmiştir. Ayrıca yavrunun emzicilikten sonraki beslenme şeklinin (kontrol veya obezogenik) yavrunun ergen ve yetişkin ağırlığı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı kaydedilmiştir (Lagisz ve ark, 2015). Coupe ve ark (2009) annesi düşük proteinli yemle beslenen ratların emzicilikten hemen sonra hipotalamusta bulunan oreksijenik peptit düzeylerinin, annesi kontrol yemiyle beslenenlerden daha fazla olduğunu bu durumun da emzicilikten sonra ilk birkaç hafta hiperfajiye yol açtığını ileri sürmüştür. Bu nedenle annesi düşük proteinli yemle beslenen ratlar doğduklarında ağırlık olarak kontrol grubundan daha gerideyken 5.haftadan sonra aradaki açığı kapatmışlardır. Bu çalışmada da Coupe ve ark (2009) çalışmasında olduğu gibi, annesi düşük protein içeren hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen erkek ve dişi ratlar, hızlı bir şekilde 6.haftadan sonra annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen ratlarla aradaki ağırlık farkını kapatmıştır (Çizelge 3.11 ve Çizelge 3.12). Sonuç olarak, annenin batı tarzı yeme ilave olarak fazla tuzlu yemle beslenmesi, yavruda iştah mekanizmasında

değişikliğe ve Coupe ve ark (2009) çalışmasında olduğu gibi oreksijenik peptitlerde artışa yol açmış olabilir. Ayrıca fazla tuz alımı leptin salınımını uyardığı için gebelik ve emziklilik döneminde plazmada aşırı derecede yükselen leptin, yavruya plasenta ve süt aracılığıyla geçip hipotalamusta leptin reseptörlerini yıkarak, erken dönemde leptin direncine neden olmuş olabilir (Djiane ve Attig, 2008; Lanaspa ve ark, 2018).

Bu çalışmada annesi kontrol kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen ratların, batı tarzı yemde olduğu gibi emziklilikten sonra, çocukluk ve ergenlik döneminde protein alımları epey düşük olduğu için gelişimleri geride kalmış ve istenen ağırlık kazanımını yakalayamamış olabilir (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2). Nitekim kemirgenlerde ve maymunlarda bu çalışmadaki gibi emziklilik sonrasında ciddi derecede düşük protein alan yavruların; çocukluk, ergenlik ve yetişkinlikte vücut ağırlıklarının kontrol grubundan daha düşük olduğu bildirilmiştir (Danson ve ark, 2018; Maia ve ark, 2014; Marin ve ark, 2003; Miñana-Solis ve Escobar, 2008; Sato ve ark, 2011).

4.2.6. Yetişkin Yavru Ratların Kan Parametrelerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

4.2.6.1. Annesi ve/veya Kendisi Batı Tarzı Yemle Beslenen Yavru Ratların Kan Parametrelerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Bu çalışmada annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen erkek ratların kan insülin ve glukoz değerlerinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir (Çizelge 3.13). Pruis ve ark (2014) benzer bulgular rapor etmişken, Zheng ve ark (2015) bu gruptaki erkek ratların kan insülin düzeylerinin kontrol grubuna benzer olduğunu ancak glukoz düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Annesi batı tarzı kendisi kontrol yemiyle beslenen ratlar incelendiğinde, bu çalışmada bu gruptaki erkek ratların kan insülin ve glukoz düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olmadığı gözlemlenmiştir (Çizelge 3.13). Literatürdeki bulgular bu konuda çelişkilidir.

Çalışmaların bazılarında annesi batı tarzı kendisi kontrol yemiyle beslenen erkek ratların kan insülin ve glukoz düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Ferro Cavalcante ve ark, 2014; Lomas-Soria ve ark, 2018; Ruegsegger ve ark, 2017). Öte yandan bu çalışmada olduğu gibi Paradis ve ark (2017) ile Prais ve ark (2014) annesi batı tarzı kendisi kontrol yemiyle beslenen erkek ratların kan insülin ve glukoz değerlerinin kontrol grubuna benzer olduğunu bildirmiştir. Paradis ve ark (2017) gebelik ve emzicilikte batı tarzı yemle beslenmenin, maternal obezite oluşturmadığı durumda yavruda metabolik komplikasyon yaratmak için yetersiz olduğunu bildirmiştir. Sonuç olarak hem bu çalışmada hem de Paradis ve ark (2017) ve Prais ve ark (2014)'nın çalışmalarında maternal obezite oluşmadığı için yavruda kan insülin ve glukoz değerlerinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik görülmemiş olabilir. Bu çalışmada dişi ratlarda ise annesi batı tarzı kendisi kontrol yemle beslenenlerin kan insülin düzeyi kontrol grubundan daha düşük iken Ruegsegger ve ark (2007) kontrol grubuna benzer olduğunu rapor etmiştir (Çizelge 3.13). Bu çalışmada annesi batı tarzı kendisi kontrol yemle beslenen dişi ratların insülin düzeylerinin düşük olması, bu ratların fetal dönemde protein yetersizliğine maruz kalmasından kaynaklanmış olabilir. Çünkü Coupe ve ark (2009), Dahri ve ark (1991) ve Alexandre-Gouabau ve ark (2011) annesi gebelik ve emzicilik döneminde düşük proteinli (%8) yemle kendileri kontrol yemiyle beslenen ratların kan insülin düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olduğunu bildirmiştir. Fetal dönemde düşük protein alımı, pankreasın vaskülarizasyonunu değiştirmekte ve pankreastaki β hücrelerinin miktarının azalmasına yol açmaktadır. β hücrelerinde azalma ise yetersiz insülin sekresyonuna neden olmaktadır (Coupe ve ark, 2009; Miñana-Solis ve Escobar, 2008). Sadece dişi ratlarda bu durumun görülmesi, fetal dönemde protein yetersizliğine karşı geliştirilen yanıtın cinsiyete bağlı olarak farklılaşmasından kaynaklı olabilir. Çünkü maternal protein yetersizliğinin yavruda glukoz ve insülin metabolizmasını, cinsiyete özgü şekilde olumsuz etkilediği rapor edilmiştir (Zambrano ve ark, 2005).

Annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenen ratların insülin ve glukoz düzeyleri ele alındığında, Prais ve ark (2014) çalışmasını destekler şekilde bu çalışmada batı tarzı yemle beslenen erkek ratların metabolik yanıtlarının kontrol

grubundan farklı olmadığı gözlemlenmiştir (Çizelge 3.13). Ancak literatürdeki çalışmaların çoğunda annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenen erkek ratların kan insülin ve glukoz düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (King ve ark, 2014; Lanza ve ark, 2014; Couvreur ve ark, 2011). Bazı çalışmalarda yavrularda obezitenin hiperinsülinemi ve hiperglisemiye neden olduğu rapor edilmiştir (Martyn ve ark, 2008; Mehran ve ark, 2012; Shanik ve ark, 2008; Ye, 2013). Bu çalışmada annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenen dişi ratların glukoz düzeylerinin kontrol grubuna benzer olduğu ancak insülin düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Çizelge 3.13). Bulgular mevcut literatürle çelişkilidir. Çünkü Lanza ve ark (2014), Cigarroa ve ark (2016), King ve ark (2014) annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenen dişi ratların insülin ve glukoz düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğunu bildirilmiştir. Bulgulardaki farklılığın bir nedeni bu çalışmada diğer çalışmalarda olduğu gibi batı tarzı yemle beslenen ratların kontrol grubundan daha yüksek vücut ağırlığına sahip olmaması olabilir. Ancak en önemli nedeni, kullanılan batı tarzı yem düşük protein içerdiği ve emziklilikten sonraki dönemde de ratlar gelişime açık olduğu için pankreasın anatomik ve fonksiyonel yapılanmasının yetersiz protein alımından etkilenmiş olmasıdır.

Annenin batı tarzı beslenmesinin kan leptin düzeyine etkisi incelendiğinde, bu çalışmada annesi batı tarzı kendisi kontrol ve annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen yetişkin erkek ve dişi yavru ratların, kontrol grubuna kıyasla kan leptin, düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Çizelge 3.13). Öte yandan Zheng ve ark (2015) annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen yetişkin erkek farelerin, Liu ve ark (2020) ve Prais ve ark (2014) erkek ratların kan leptin düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu rapor etmiştir. Literatürdeki çalışmaların aksine bu çalışmada batı tarzı yemle beslenenlerde yüksek leptin seviyesinin görülmemesinin nedeni bu çalışmadaki annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen ratların vücut ağırlıklarının kontrol grubundan daha düşük olması olabilir. Çünkü Zheng ve ark (2015) ile Liu ve ark (2020)'nın çalışmalarında annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen ratların vücut ağırlıkları kontrol grubundan daha yüksektir. Kan leptin seviyesi ise vücut ağırlığı ile özellikle vücut yağ dokusu ile doğru orantılı olarak artmaktadır (AlMaskari ve Alnaqdy, 2006; Ekmen ve ark, 2016).

Bu çalışmada annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen erkek ratların kan LDL kolesterol düzeyleri ve HDL kolesterol düzeyleri kontrol grubundan daha yüksektir, ancak aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Pruis ve ark (2014) bu çalışmayla benzer bulgular rapor etmiştir. Ancak Couvreur ve ark (2011) annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen erkek ratların kontrol grubundan yüksek trigliserit, kontrol grubuna benzer total kolesterol seviyesine, Liu ve ark (2020) ile Loche ve ark (2018) ise kontrol grubuna benzer trigliserit kontrol grubundan yüksek total kolesterol seviyelerine sahip olduklarını kaydetmiştir. Lipit profillerinde yükselme rapor eden üç çalışmada da Pruis ve ark (2014) ile bu çalışmanın aksine annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen ratlar fazla kiloludur. Hipertrigliseridemi obezitenin yol açtığı metabolik sendromun tanı kriterlerinden biridir (İslamoğlu ve ark, 2008). Kanda kolesterol yüksekliği de sıklıkla obeziteyle birlikte görülmektedir (Ugwuja ve ark, 2013). Bu çalışmada annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen ratların vücut ağırlığı kontrol grubundan düşük olduğu için kan lipit profillerinde aşırı yükselme görülmemiştir (Çizelge 3.13). Bu çalışmada annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen dişi ratlarda erkek ratlarda olduğu gibi total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinin kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermediği sadece HDL kolesterol düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmüştür. Annenin düşük proteinli ve yüksek enerjili yemle beslenmesi cinsiyete özgü biçimde yavruda diğer lipit profillerini bozmadan kanda HDL düzeyinde düşüklüğe eğilimi arttırmaktadır.

Annenin kontrol yavrunun batı tarzı yemle beslenmesinin yavrunun yetişkin dönemde kan lipit profillerine etkisi incelendiğinde, bu çalışmada belirtilen gruptaki erkek ratların kan lipit profillerinin kontrol grubundan farklı olmadığı görülmüştür (Çizelge 3.13). Pruis ve ark (2014), Ruegsegger ve ark (2017) ve Cordero ve ark (2012) benzer bulgular rapor ederken literatürdeki çalışmaların çoğunda emziklilikten sonra batı tarzı yemle beslenen erkek ratların kan trigliserit veya total kolesterol düzeyinin ya da her ikisinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu kaydedilmiştir

(Couvreur ve ark, 2011; King ve ark, 2014; Lanza ve ark, 2014; Rivera ve ark, 2019). Bu çalışmanın da içinde yer aldığı yavrunun batı tarzı yemle beslenmesinin kan lipid profillerinde yükselmeye yol açmadığını rapor eden tüm çalışmalarda, yavruda obezitenin gelişmediği, bu nedenle kan lipid profillerinde yükselme olmadığı gözlemlenmiştir. Özellikle santral obezitede meydana gelen insülin direnci; lipoprotein lipaz enziminin mRNA ekspresyonunda azalmaya yol açmakta, bu durum kanda serbest yağ asitlerinin artmasına ve kan total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır (Klop ve ark, 2013).

4.2.6.2. Annesi ve/veya Kendisi Fazla Tuzlu Yemle Beslenen Yavru Ratların Kan Parametrelerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Bu çalışmada annesi ve kendisi fazla tuzlu yemle beslenen erkek ratların kan insülin ve glukoz düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olmadığı görülmüş, dişi ratların ise kan insülin düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu ve glukoz düzeylerinin kontrol grubuna benzer olduğu saptanmıştır (Çizelge 3.13). Chadwick ve ark (2009) annesi ve kendisi fazla tuzlu yemle beslenen kuzuların renin aktivitesinin düşük olduğunu rapor etmiştir. Renin, renin-anjiyotensin sisteminde (RAS) hız kısıtlayıcı enzim olarak görev alır. Fazla renin salınımı RAS sisteminin aşırı aktif olmasına yol açar. RAS aşırı aktivasyonu sonucu RAS sistemindeki (anjiyotensin tip 1 reseptör) AT₁R₁ ve minelakortikoid reseptörlerin fazla çalışması, NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) oksidaz enziminin aktivasyonunu ve ROS üretimini tetikler. Bu durum iskelet kası hücrelerinde insülin sinyalini bozarak sistemik insülin direncine yol açar (Lastra ve ark, 2009; Manrique ve ark, 2009). Lastra ve ark (2009) farelerde renin aktivitesini baskıladıkları çalışmada insülin hassasiyetinin arttığını bildirmiştir. Ortlepp ve ark(2002) da renin anjiyotensin sistemini inhibe ederek, farelerde hiperinsülinemiği önlediklerini bildirmiştir. Sonuç olarak annesi ve kendisi fazla tuzlu yemle beslenen dişi ratlarda düşük serum renin düzeyi ile düşük insülin düzeyi ile birlikte görülmektedir. Dişi ratlarda bu sonucun gözlemlenmesi epigenetik programlamanın cinsiyete özgü farklılık göstermesinin yanı

sıra cinsiyet hormonlarının renin sistemi üzerindeki etkilerinden de kaynaklanıyor olabilir (Tomat ve Salazar, 2014).

Bu çalışmada annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenen erkek ratların kan insülin ve glukoz düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Çizelge 3.13). Fonseca-Alaniz ve ark (2007) iddialarının aksine bu çalışmada yüksek tuzlu yemle beslenen erkek ratların kilo almasının hiperinsülinemi ile ilgili olmadığı görülmüştür. Emziliklikten sonra fazla tuzlu yemle beslenen erkek ratların kilo almalarının bir diğer nedeni kanda yüksek kopeptin seviyesi olabilir. Diyetle fazla tuz alımı kanda osmolaliteyi arttırmaktadır. Yüksek osmolalite arjinin vazopressin (AVP) hormonunu uyarmaktadır. Kopeptin AVP ile aynı öncül molekülden türemiştir. Ayrıca eşmolar sekresyon nedeniyle osmotik salgılamaya da AVP kadar hızlı yanıt vermektedir. Sonuç olarak kopeptin AVP belirteci olarak sıklıkla kullanılmakta ve fazla tuz alımı kanda kopeptin düzeyini arttırmaktadır (Christ-Crain, 2019; Tasevska ve ark, 2014). Çalışmalarda kopeptinin özellikle abdominal obeziteyle ve mikroalbümineri ile ilişkili olduğu kaydedilmiş ve AVP sisteminin bu klinik tablonun gelişiminde rolü olabileceği belirtilmiştir (Enhörning ve ark, 2013, Van der Valk ve ark, 2020). Bu çalışmada annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenen dişi ratların vücut ağırlıkları, açlık kan glukoz ve insülin düzeylerinin kontrol grubuna benzer olduğu görülmüştür (Çizelge 3.12 ve Çizelge 3.13). Literatürde dişi kemirgenler üzerinde bu konuda yapılan çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenen dişi ve erkek yavruların da leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir (Çizelge 3.13). Coelho ve ark (2006) emziliklikten sonra fazla tuzlu yem (%3.12 tuzlu) tüketen erkek ratlarda benzer bulgular rapor etmiştir. Ancak Lanaspas ve ark (2018), 8 haftalık erkek ratlara 30 hafta boyunca fazla tuzlu (%1 tuzlu) su verdiklerinde ratlarda hiperleptinemi ve leptin direnci oluştuğunu, bunun sonucunda fazla yem tüketimi (yüksek enerji alımı) ve düşük enerji harcaması ile kilo aldıklarını rapor etmiştir. Bu çalışmada tuz içeriği benzer olmasına rağmen böyle bir

etkinin görülmemesinin ilk nedeni fazla tuzlu yemin direk emziklilikten sonra verilmesi ve yavru ratın buna göre fizyolojik adaptasyon geliştirmesi olabilir.

4.2.6.3. Annesi ve/veya Kendisi Hem Batı Tarzı Hem Fazla Tuzlu Yemle Beslenen Yavru Ratların Kan Parametrelerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Bu çalışmada annesi ve kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen erkek ve dişi ratların kan insülin ve glukoz düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olmadığı bulunmuştur (izelge 3.13). Literatürdeki çalışmaların çoğu annenin ve yavrunun kafeterya (hem batı tarzı hem fazla tuzlu) yemle beslendiği durumda yavrunun açlık kan glukoz ve insülin düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu rapor etmiştir (Benkalfat ve ark 2011; Bouanane ve ark 2009; Mucellini ve ark, 2014). Belirtilen çalışmalarda hem annenin hem de yavrunun vücut ağırlığı kontrol grubundaki anne ve yavru ratlardan yüksektir. Bu çalışmada epigenetik faktörlerin yanısıra annesi ve kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen ratların vücut ağırlıklarının kontrol grubundan yüksek olmaması hatta geride olması kan insülin ve glukoz düzeylerini etkilemiş olabilir. Çünkü hiperinsülinemi ve hiperglisemi obezitenin beraberinde görülen komplikasyonlardır (Kim ve ark, 2017; Martyn ve ark, 2008).

Annenin kontrol yavrunun hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenmesi ele alındığında, bu çalışmada belirtilen gruptaki erkek ratların kan insülin ve glukoz düzeylerinin kontrol grubuna benzer olduğu görölmüştür (izelge 3.13). Literatürdeki çalışmaların çoğu, kontrol yemiyle beslenen annelerden doğan yavruların emziklilik sonrası hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslendiği durumda açlık kan glukoz ve insülin düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu kaydetmiştir (Benkalfat ve ark 2011; Bouanane ve ark 2009; Mucellini ve ark, 2014; Santos ve ark, 2017). Yüksek açlık kan glukozu ve insülin düzeyi rapor eden çalışmaların hepsinde yavru ratlar aynı zamanda obezdir. Bu çalışmada emziklilikten sonra hem batı tarzı hem fazla

tuzlu yemle beslenen erkek ratların vücut ağırlığı kontrol grubundan fazla olmadığı için açlık kan glukoz ve insülin düzeyleri kontrol grubuna benzer bulunmuştur (Çizelge 3.13). Annesi kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenen dişi ratlarda olduğu gibi annesi kontrol kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen dişi ratların da düşük protein alımı nedeniyle pankreas yapıları değişmiş, pankreasta β hücre sayılarında azalma sonucu insülin salınımları düşük düzeyde seyretmiş olabilir.

Annenin hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenmesinin yetişkin yavruda leptin düzeylerine etkisine bakıldığında, bu çalışmada annesi ve kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen erkek ve dişi ratların leptin düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olmadığı bulunmuştur (Çizelge 3.13). Literatürdeki çalışmalarda ise annesi ve kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen ratların kan leptin düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Benkalfat ve ark 2011; Bouanane ve ark 2009; Mucellini ve ark, 2014). Yüksek leptin düzeyi rapor eden çalışmaların hepsinde yüksek vücut ağırlığı da gözlemlenmiştir. Leptin adipoz dokuyla doğru orantılı olarak artış göstermektedir (Amitani ve ark, 2013).

Leptinin besin alımını azaltıcı ve enerji harcamayı arttırıcı etkisine rağmen obezitenin varlığının sürdürülmesi leptin direnci ile ilgilidir (Friedman ve ark, 2011). Sonuç olarak Bouanane ve ark (2009)'nın çalışmasında yavruda yetişkin dönemde hiperleptinemi ve obezite birlikte görülmüştür. Ancak Mucellini ve ark (2014)'nın çalışmasında, hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen annelerde obezite ve hiperleptinemi oluşsa dahi yavruda ikisinin de oluşmaması, gebelik döneminde leptin hormonu dışında epigenetik değişikliklerin (DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve microRNA'lar) ve hücresel mekanizmada değişikliklerin yavruda metabolik hastalık oluşumunda belirleyici olduğunu ve önemli rol oynadığını göstermektedir. Sonuç olarak, anneden ziyade yavruda obezite oluşumu yavru ratlarda hiperleptinemi için önemli bir faktördür.

Benkalfat ve ark (2011) annesi ve kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen ratların kontrol grubundan daha yüksek trigliserit, Santos ve ark (2019) belirtilen grubun kontrol grubundan daha fazla kolesterol seviyelerine sahip olduğunu kaydetmiştir. Her iki çalışmada da yavruda obezite görülmüştür. Yüksek kan total kolesterol ve trigliserit düzeyleri obeziteyle beraber görülen komplikasyonlardır (Klop ve ark, 2013). Bu çalışmada annesi ve kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen ratların vücut ağırlıkları kontrol grubundan fazla olmadığı için kan lipit profilleri de yüksek çıkmamış olabilir. Literatürde annesi ve kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen dişi ratların kan lipit profillerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Fazla şeker tüketiminin düşük HDL kolesterol düzeyi ile ilişkili olmasına ve bu çalışmada annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen dişi ratların kontrol grubundan daha düşük HDL kolesterol seviyesine sahip olmasına rağmen diyetle tuz eklendiğinde HDL kolesterolün oldukça fazla yükselmesinin, birden çok karıştırıcı faktörün yer aldığı epigenetik mekanizmalardan kaynaklandığı düşünülmektedir (Lee ve ark, 2014).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1. SONUÇLAR

Çalışmanın amacı, gebelik ve emzicilik döneminde anne ratlara ve doğum sonrası yavru ratlara uygulanacak fazla tuzlu veya batı tarzı diyetin metabolik etkilerini göstermek için yürütülen bu tez çalışmasında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Gebelik öncesi ve gebelik döneminde en fazla besin ve enerji alımı hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen anne ratlarda görülmüş, kontrol grubu ile hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenenler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Emzicilik döneminde gruplar arasında günlük yem ve enerji alımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$).
2. Gebelik ve emzicilik döneminde vücut ağırlık kazanımı açısından anne rat grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
3. 2. gün tüm yavruların ortalama vücut ağırlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).
4. Annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen erkek yavru ratların günlük yem tüketimi, giderek artış gösterse de tüm aylarda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$).
5. Annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenen erkek yavru ratların yem tüketimi 3. ve 4. aylarda tüm gruplar arasında en yüksek bulunmuş, yem tüketimi açısından bu grup ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).
6. Erkek yavru ratlar arasında 3.ve 4.ayda en yüksek günlük enerji alan grup annesi ve kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen gruptur, kontrol grubu ile bu grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). Dördüncü ayda erkek ratlara arasında günlük en az enerji alan grup ise annesi ve kendisi fazla tuzlu yemle beslenen gruptur. Dişi yavru ratlar arasında 3. ve 4. aylarda en düşük enerji alan grup annesi batı tarzı kendisi

kontrol yemiyle beslenen gruptur, kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$).

7. Tüm aylarda erkek ratlar arasında annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen ratlar en düşük protein alan gruptur. Bu grubun protein alımı ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). Dişi ratlara arasında en düşük protein alan gruplar ise annesi kontrol kendisi batı tarzı ve annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen yavru ratlardır, kontrol grubu ile bu gruplar arasında protein alımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$).
8. Bu çalışmada 3.aydan sonra erkek ratlar arasında annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenen yetişkin erkek ratların en fazla vücut ağırlığına sahip olan grup olduğu, kontrol grubu ile arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Erkek ratlar arasında tüm haftalarda en düşük vücut ağırlığına sahip olan grup ise annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen ratlardır, kontrol grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).
9. Dişi ratlar arasında 10.haftadan itibaren vücut ağırlığı en yüksek olan grup kontrol grubudur. Tüm haftalarda en düşük vücut ağırlığına sahip olan dişi rat grupları ise annesi kontrol kendisi batı tarzı ve annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen ratlardır, kontrol grupları ile bu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).
10. Kan leptin, insülin, glukoz, total kolesterol ve trigliserit değerleri erkek rat grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).
11. Annesi hem batı tarzı hem fazla tuzlu kendisi kontrol, annesi kontrol kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen erkek ratların LDL kolesterol düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
12. Dişi rat grupları arasında, annesi hem batı tarzı hem fazla tuzlu kendisi kontrol yemiyle beslenen dişi ratlar kan leptin düzeyi en düşük olan gruptur, kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$).
13. Dişi ratlarda kontrol grubu kan insülin düzeyi en yüksek olan gruptur ($p<0,05$).

14. Annesi ve kendisi batı tarzı yemle beslenen dişi ratlar en düşük HDL kolesterol düzeyine sahip olan gruptur, kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$).



5.2. ÖNERİLER

Bu çalışma yürütülürken Covid-19 pandemisinin ortaya çıkması ve bütçe ile ilgili sorunlar çalışmada bazı kısıtlılıklara neden olmuştur. Doğal yeme göre daha kontrollü olan ve daha fazla modifiye edilebilen pürifiye yem kullanılamamış, doku çalışmalarına bütçe ayrılamamıştır.

Yukarıdaki bilgiler doğrultusunda, gebelik ve emzicilik dönemlerinde farklı beslenme modellerinin yavru ratlar üzerinde etkilerini göstermeyi amaçlayan ileride yapılacak benzer bir çalışmada, kullanılacak yemlerin protein içeriklerinin gereksinimi karşılayacak düzeyde olmasına dikkat edilmelidir. Kemirgenlere emzicilikten sonra yeterli protein içeren batı tarzı yem verildiği durumda vücut ağırlıkları kontrol grubundan daha yüksek olmaktadır. Bu yüzden ratlarda, çocukluk ve ergenlik döneminde obeziteyi araştıran veya obezogenik yemin büyüme ve gelişme döneminde etkisini incelemeyi amaçlayan çalışmalarda kullanılacak yem, ideal büyümeyi sağlayacak protein oranına (%18-25) sahip olmalıdır.

Maternal dönem ile çocukluk ve ergenlikte fazla tuzlu ve/veya batı tarzı beslenmenin yetişkin yavru da etkisini araştıran bu ve benzeri çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Bu dönemlerde obezogenik yemle beslenildiği durumda hangi epigenetik yolların ya da hormonal mekanizmaların işlev gösterdiğini, kalp, karaciğer gibi dokularda histopatolojik ve biyokimyasal etkisini gösterecek daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca gebelik ve emzicilik dönemleri ve emzicilik sonrası dönemde tek başına fazla tuz alımının cinsiyete göre fetal programlamaya etkisinin araştırılması; genetik ve hücresel düzeyde incelenmesi gelecekte pekçok araştırmaya ve hastalıkların anlaşılmasına ışık tutacaktır.

ÖZET

Gebelik ve Emziklilik Döneminde Anne Ratlara ve Doğum Sonrası Yavru Ratlara Uygulanacak Fazla Tuzlu veya Batı Tarzı Diyetin Metabolik Etkisinin Araştırılması

Fetal dönemde beslenme, fetüsta birçok sistemi etkilemesi nedeniyle, yaşamın ilerleyen dönemlerinde sağlığın önemli bir belirleyicisidir. Bu çalışma, gebelik ve emziklilik döneminde anne ratlara ve doğum sonrası yavru ratlara uygulanacak fazla tuzlu ve/veya batı tarzı diyetin anne ve yavru ratların vücut ağırlığı, günlük yem ve su tüketimi, enerji ve protein alımı ile yavru ratların insülin, leptin, açlık kan şekeri ve kan lipid profili üzerine etkilerini göstermek amacıyla planlanmış ve Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında yürütülmüştür. Çalışmanın başlangıcında Wistar Dişi ratlar 4 gruba ayrılarak çiftleşmeye alınmış, gebelikten 1 hafta önce, gebelik ve emziklilik dönemlerinde standart (kontrol yem) (n:8), fazla tuzlu yem (%1 NaCl tuz içeren) (n:7), batı tarzı diyet (n:6) ve hem batı tarzı hem fazla tuzlu yem (%1 tuz içeren batı tarzı diyet) (n:7) ile beslenmiştir. Anne ratların, gebelik öncesi, gebelik ve emziklilik döneminde vücut ağırlıkları, yem ve su tüketimleri düzenli olarak kaydedilmiştir. Emziklilik döneminden sonra annesi kontrol yemle beslenen yavru ratlar (23 erkek, 24 dişi), dört gruba ayrılıp birinci gruba kontrol (6 erkek, 6 dişi), ikinci gruba fazla tuzlu yem (6 erkek, 6 dişi), üçüncü gruba batı tarzı diyet (5 erkek, 6 dişi) ve dördüncü gruba hem batı tarzı hem fazla tuzlu yem (6 erkek, 6 dişi) toplam 18 hafta boyunca verilmiştir. Annesi kontrol yem dışında beslenen 3 grupta ise yavrular, tekrar ikiye ayrılıp 1. grup annenin gebelik emziklilik dönemindeki beslenme şekli (12 erkek, 12 dişi) ile aynı 2. grup ise kontrol yemle olacak (12 erkek, 12 dişi) şekilde 18 hafta boyunca beslenmiştir. Bu dönemin sonunda ötenazi uygulanarak kan örnekleri toplanmış ve incelenmiştir. Ayrıca 18 hafta boyunca dişi ve erkek yavru ratların vücut ağırlıkları, yem ve su tüketimleri düzenli olarak kaydedilmiş, enerji ve protein alımları hesaplanmıştır. Çalışmanın sonucunda, gebelik döneminde hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen anne ratların ortalama yem ve enerji alımının kontrol grubundan daha yüksek olduğu ($p<0,05$), buna rağmen anne ratların ağırlık kazanımlarının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0,05$). Yavruların 2. gün toplam vücut ağırlıklarına bakıldığında en düşük ve en yüksek ağırlıklar sırasıyla batı tarzı diyet ve kontrol yem ile beslenen annelerin yavrularında görülmüştür ($p>0,05$). Annesi ve kendisi kontrol yemiyle beslenen (kontrol grubu) erkek ve dişi yavru ratların 4.hafta vücut ağırlıklarının diğer tüm rat gruplarının vücut ağırlıklarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazladır ($p<0,05$). Annenin diyeti farketmeksizin batı tarzı yemle beslenen erkek yavru ratların yem tüketiminin 2. ve 4. aylarda kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Dişi ratlarda, 2, 3 ve 4. aylarda kontrol grubu ile diğer grupların yem tüketimleri birbiri ile benzerdir ($p>0,05$). Batı tarzı diyet ve hem batı tarzı hem fazla tuzlu diyet yetersiz protein içerdiği için annesi ve/veya kendisi batı tarzı; annesi ve kendisi hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenen erkek ve dişi yavru ratların vücut ağırlıkları giderek artsa da tüm aylarda kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Annesi kontrol kendisi fazla tuzlu yemle beslenen erkek yavru ratların ise 12.haftadan sonra kontrol grubundan daha fazla vücut ağırlığına sahip oldukları görülmüştür ($p<0,05$). Bu çalışmada, en yüksek kan leptin, insülin ve glukoz düzeylerine sahip erkek rat grupları sırasıyla; annesi kontrol kendisi batı tarzı, annesi batı tarzı kendisi kontrol ve annesi ve kendisi fazla tuzlu yemle beslenen ratlardır ($p>0,05$). Bununla birlikte annesi batı tarzı kendisi kontrol, annesi

kontrol kendisi batı tarzı yemle beslenen dişi ratların kan insülin düzeyleri kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Sonuç olarak, bu çalışmada maternal ve emziklilik sonrası dönemde fazla tuzlu, batı tarzı, hem batı tarzı hem fazla tuzlu yemle beslenilmesinin yavru ratlarda vücut ağırlığı ve biyokimyasal parametreler üzerinde çok yönlü etkisi olduğu saptanmıştır. Bu nedenle bu alanda yapılacak detaylı çalışmaların yetişkin dönemde görülebilecek kronik hastalıkların altında yatan mekanizmaları aydınlayabileceğine inanılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Ağırlık Değişimi, Batı Tarzı Diyet, Fazla Tuzlu Diyet, Fetal Programlama, Lipit Profili



SUMMARY

The Investigation of Metabolic Effect of High Salt or Western Diet During Pregnancy and Lactation Period in Rat Dams and Postnatal Offspring Rats

Nutrition during fetal period which affects many systems in the fetus is an important determinant factor of health in later life. This study was conducted to investigate the effects of high salt and/or western diet given to rat dams during pregnancy and lactation and their postweaning offspring on the body weight, daily chow and water consumption, energy and protein intake of dams and their offsprings and on insulin, leptin, fasting blood sugar, lipid profile of the adult offsprings and conducted in Ankara University Experimental Animals Laboratory. Initially, Wistar Female rats were divided into 4 groups and mated, 1 week before pregnancy, during pregnancy and lactation periods the rats are fed control (standard chow) (n: 8), high salt (standard chow with 1% salt) (n: 7), western diet (n: 6) and western diet with high salt (western diet with 1% salt) (n: 7). The body weight, food and water intakes of dams were recorded regularly during before pregnancy, during pregnancy and lactation. After weaning, offspring (23 males, 24 females) whose mothers were fed control diet were divided into four groups as control (6 males, 6 females), high salt (6 males, 6 females), western diet (5 males, 6 females), western diet with high salt (6 males, 6 females) for 18 weeks. Offspring in 3 groups whose dams were not fed control chow were divided into two again and 1st group was fed diets similar to their dams (12 males, 12 females) second group was fed control chow (12 males, 12 females) for 18 weeks. The blood sample of rats were collected and the rats were euthanized at the end of the experiment. During 18 weeks body weight, food and water intakes of male and female rats were recorded regularly and energy and protein intakes were calculated. As a result of the study, average chow and energy intake of the rat dams fed western diet with high salt were higher than control group during pregnancy ($p < 0.05$), although the weight gain of the rats dams did not show statistically significant difference between the groups ($p > 0.05$). Considering the total weight of the offspring on the 2nd day, the lowest and highest weights were observed in the offspring whose dams were fed western style diet and control diet respectively ($p > 0.05$). In this study, body weights of male and female offspring whose mothers and themselves were fed standard chow (control group) were significantly higher than all other rat groups in the fourth week ($p < 0.05$). Regardless of the mother's diet, the food consumption of male rats fed western diet was lower than the control group at the 2nd and 4th months ($p < 0.05$). Among female rats the food consumption of the control group was not statistically different than other groups in the 2nd, 3rd and 4th months ($p > 0.05$). Since the western diet and western diet with high salt have insufficient protein, the body weights of male and female offspring whose mother and/or themselves fed western diet and offsprings whose mothers and themselves fed western diet with high salt were lower than control group during all months, although the body weights increased gradually ($p < 0.05$). After the 12th week the body weights of male offspring fed high salt diet from control dams were higher than the control group ($p < 0.05$). In this study, the male offsprings who have highest blood leptin, insulin and glucose levels were offsprings fed western diet from control dams, control diet from western diet fed dams and offspring whose mothers and themselves were fed high salt chow ($p > 0.05$), respectively. However, the insulin levels of female offspring fed control diet from dams fed western diet and offspring fed western diet from dams fed control diet were lower than the control group ($p < 0.05$). In conclusion, it was determined that maternal and postweaning feeding with high salt diet, western diet and western diet with high salt have a

versatile effect on the body weight and biochemical parameters on offspring. For this reason, it is believed that detailed studies in this field may shed light on the underlying mechanisms of chronic diseases that can be seen in adults.

Keywords: Fetal Programming, High Salt Diet, Lipid Profiles, Weight change, Western diet



KAYNAKLAR

- AHIMA RS, OSEI SY (2004). Leptin signaling. *Physiol Behav*, **81**(2), 223-241.
- AHIMA RS, ANTWI DA (2008). Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinol Metab Clin*, **37**(4), 811–823.
- AKALESTOU E, GENSER L, RUTTER GA (2020). Glucocorticoid metabolism in obesity and following weight loss. *Front Endocrinol*, **11**: 59-68
- AKIN A, KUTLUAY T (1981). Gebe ve emzikli kadınların beslenme sorunları. *Besl Diyet Derg*, **10**: 26-36.
- AKYOL A, LANGLEY-EVANS SC, MCMULLEN S (2009). Obesity induced by cafeteria feeding and pregnancy outcome in the rat. *Br. J. Nutr*, **102**(11): 1601-1610.
- AKYOL A, MCMULLEN S, LANGLEY-EVANS SC (2012). Glucose intolerance associated with early-life exposure to maternal cafeteria feeding is dependent upon post-weaning diet. *Br J Nutr*, **107**(7): 964-978.
- ALEXANDRE-GOUABAU MC, COURANT F, LE GALL G, MOYON T, DARMAUN D, PARNET P, COUPE B, ANTIGNAC JP (2011). Offspring metabolomic response to maternal protein restriction in a rat model of intrauterine growth restriction (IUGR). *J Proteome Res*, **10**(7): 3292-3302.
- ALEXANDRE-GOUABAU MC, DAVID-SOCHARD A, ROYER AL, PARNET P, PAILLÉ V (2020). Moderate High Caloric Maternal Diet Impacts Dam Breast Milk Metabotype and Offspring Lipidome in a Sex-Specific Manner. *Int J Mol Sci*, **21**(15): 5428.
- ALFARADHI M, OZANNE S (2011). Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Front Genet.*, **2** (27):1-13
- ALMEIDA-FARIA J, DUQUE-GUIMARÃES D, CARPENTER AA, LOCHE E, OZANNE SE (2017). A post-weaning obesogenic diet exacerbates the detrimental effects of maternal obesity on offspring insulin signaling in adipose tissue. *Sci Rep*, **7**: 44949.

- AL MASKARI MY, ALNAQDY AA (2006). Correlation between Serum Leptin Levels, Body Mass Index and Obesity in Omanis. *Sultan Qaboos Univ Med J*, **6**(2): 27–31.
- AMITANI M, ASAKAWA A, AMITANI H, INUI A (2013). The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. *Front Neurosci*, **7**: 51-67
- AMUNDSON DM, ZHOU M (1999). Fluorometric method for the enzymatic determination of cholesterol. *J Biochem Bioph Meth*, **38**(1), 43-52.
- AN R, MCCAFFREY J (2016). Plain water consumption in relation to energy intake and diet quality among US adults, 2005–2012. *J Hum Nutr Diet*, **29**(5): 624-632.
- AUSTIN J, MARKS D (2009). Hormonal regulators of appetite. *Int J Pediatr Endocrinol*, **2009**: 141753.
- BARBOUR LA, HERNANDEZ TL (2018). Maternal lipids and fetal overgrowth: making fat from fat. *Clin Ther*, **40**(10): 1638-1647.
- BARKER DJ (1995). Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*, **311**:171–174.
- BARKER DJ (1998). In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)*, **95**:115–128.
- BAŞ D (2018). Gıda Bileşen Analizine Yönelik Düşük Maliyetli Kolorimetrik Ölçüm Cihazı Geliştirilmesi ve Performansının Belirlenmesi: Glukoz ve Protein Tayini ile Model Çalışma. *Akademik Gıda*, **16**(3), 282-286.
- BAYOL SA, SIMBI BH, STICKLAND NC (2005). A maternal cafeteria diet during gestation and lactation promotes adiposity and impairs skeletal muscle development and metabolism in rat offspring at weaning. *J Physiol*, **567**(Pt 3): 951–961.
- BAYOL SA, FARRINGTON SJ, STICKLAND NC (2007). A maternal ‘junk food’ diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for ‘junk food’ and a greater propensity for obesity in rat offspring. *Br J Nutr*, **98**(4): 843-851.
- BAYOL SA, SIMBI BH, BERTRAND JA, STICKLAND NC (2008). Offspring from mothers fed a ‘junk food’ diet in pregnancy and lactation exhibit exacerbated adiposity that is more pronounced in females. *J Physiol*, **586**(13): 3219–3230.
- BAYOL SA, MACHARIA R, FARRINGTON SJ, SIMBI BH, STICKLAND NC (2009). Evidence that a maternal “junk food” diet during pregnancy and lactation can reduce muscle force in offspring. *Eur J Nutr*, **48**(1): 62-65.
- BAYOL SA, STICKLAND NC (2011). Maternal “junk food” diet and post-natal development. *Nova Acta Leopoldina*, **382**: 21-26.
- BAYOL SA, BRUCE CR, WADLEY GD (2014). Growing healthy muscles to optimise metabolic health into adult life. *J Dev Orig Hlth Dis*, **5**(6): 420-434.
- BENATTI R, MELO A, BORGES F, IGNACIO-SOUZA L, SIMINO L, MILANSKI M, VELLOSO LA, TORSONI MA, TORSONI AS (2014). Maternal high-fat diet

- consumption modulates hepatic lipid metabolism and microRNA-122 (miR-122) and microRNA-370 (miR-370) expression in offspring. *Br J Nutr*, **111**(12): 2112-2122.
- BENKALFAT NB, MERZOUK H, BOUANANE S, MERZOUK SA, BELLENGER J, GRETI J, TESSIER C, NARCE M (2011). Altered adipose tissue metabolism in offspring of dietary obese rat dams. *Clin Sci*, **121**(1): 19-28.
- BERRY DC, BOGGESE K, JOHNSON QB (2016). Management of pregnant women with type 2 diabetes mellitus and the consequences of fetal programming in their offspring. *Curr Diab Rep*, **16**(5): 36-42.
- BINGHAM S, MCNEIL N, CUMMINGS J (1981). The diet of individuals: A study of a randomly-chosen cross section of British adults in a Cambridgeshire village. *Br J Nutr*, **45**(1): 23-35.
- BJORBÆK C, KAHN BB (2004). Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res*, **59**: 305-332.
- BLACKMORE HL, OZANNE SE (2013). Maternal diet-induced obesity and offspring cardiovascular health. *J Dev Orig Hlth Dis*, **4**(5): 338-347.
- BLIN G, LIAND M, MAUDUIT C, CHEHADE H, BENAHMED M, SIMEONI U, SIDDEEK B (2020). Maternal Exposure to High-Fat Diet Induces Long-Term Derepressive Chromatin Marks in the Heart. *Nutrients*, **12**(1): 181-195.
- BOUANANE S, BENKALFAT NB, BABA AHMED FZ, MERZOUK H, MOKHTARI NS, MERZOUK SA, GRETI J, TESSIER C, NARCE M (2009). Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in overfed obese rats and their offspring. *Clin Sci*, **116**(8): 669-680.
- BOUANANE S, MERZOUK H, BENKALFAT NB, SOULIMANE N, MERZOUK SA, GRETI J, TESSIER C, NARCE M (2010). Hepatic and very low-density lipoprotein fatty acids in obese offspring of overfed dams. *Metabolism*, **59**(12): 1701-1709.
- BRANNIGAN M, STEVENSON RJ, FRANCIS H (2015). Thirst interoception and its relationship to a Western-style diet. *Physiol Behav*, **139**: 423-429.
- BRITO PD, RAMOS CF, PASSOS MCF, MOURA EG (2006). Adaptive changes in thyroid function of female rats fed a high-fat and low-protein diet during gestation and lactation. *Braz J Med Biol*, **39**(6): 809-816.
- BOLHUIS DP, COSTANZO A, NEWMAN LP, KEAST RS (2015). Salt promotes passive overconsumption of dietary fat in humans. *J Nutr*, **146**(4): 838-845.
- BORRELLI S, PROVENZANO M, GAGLIARDI I, ASHOUR M, LIBERTI ME, DE NICOLA L, CONTE G, GAROFALO C, ANDREUCCI M (2020). Sodium Intake and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*, **21**(13): 4744-4757.
- BOUHLAL S, ISSANCHOU S, NICKLAUS S (2011). The impact of salt, fat and sugar levels on toddler food intake. *Br J Nutr*, **105**(4): 645-653.

- BOYCE AC, GIBSON KJ, THOMSON CL, LUMBERS ER (2008). Interactions between maternal subtotal nephrectomy and salt: effects on renal function and the composition of plasma in the late gestation sheep fetus. *Exp Physiol*, **93**(2): 262-270.
- BRUCE KD, CAGAMPANG FR, ARGENTON M, ZHANG J, ETHIRAJAN PL, BURDGE GC, BATEMAN AC, CLOUGH GF, POSTON L, HANSON MA, MCCONNELL JM, BYRNE CD (2009). Maternal high- fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. *J Hepatol*, **50**(6): 1796-1808.
- BURGUEÑO AL, CABRERIZO R, MANSILLA NG, SOOKOIAN S, PIROLA CJ (2013). Maternal high-fat intake during pregnancy programs metabolic-syndrome-related phenotypes through liver mitochondrial DNA copy number and transcriptional activity of liver PPARGC1A. *J Nutr Biochem*, **24**(1): 6-13.
- CARDENAS-PEREZ RE, FUENTES-MERA L, DE LA GARZA AL, TORRE-VILLALVAZO I, REYES-CASTRO LA, RODRIGUEZ-ROCHA H, GARCIA-GARCIA A, CASTILLO JCC, TOVAR AR, ZAMBRANO E, ORTIZ-LOPEZ R, SAVILLE J, FULLER M, CAMACHO A (2018). Maternal overnutrition by hypercaloric diets programs hypothalamic mitochondrial fusion and metabolic dysfunction in rat male offspring. *Nutr. Metab*, **15**(1): 38-54
- CERF ME, WILLIAMS K, NKOMO XI, MULLER CJ, DU TOIT DF, LOUW J, WOLFE-COOTE SA (2005). Islet cell response in the neonatal rat after exposure to a high-fat diet during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **288**(5): 1122-1128.
- CHADWICK MA, VERCOR PE, WILLIAMS IH, REVELL DK (2009). Dietary exposure of pregnant ewes to salt dictates how their offspring respond to salt. *Physiol Behav*, **97**(3-4): 437-445.
- CHIN EH, SCHMIDT KL, MARTEL KM, WONG CK, HAMDEN JE, GIBSON WT, SOMA K, CHRISTIANS JK (2017). A maternal high-fat, high-sucrose diet has sex-specific effects on fetal glucocorticoids with little consequence for offspring metabolism and voluntary locomotor activity in mice. *PLoS One*, **12**(3): e0174030.
- CHRIST-CRAIN M (2019). Vasopressin and Copeptin in health and disease. *Rev Endocr Metab Disord*, **20**(3): 283-294.
- CIGARROA I, LALANZA JF, CAIMARI A, DEL BAS JM, CAPDEVILA L, AROLA L, ESCORIHUELA RM (2016). Treadmill intervention attenuates the cafeteria diet-induced impairment of stress-coping strategies in young adult female rats. *PLoS One*, **11**(4): e0153687.
- COELHO MS, PASSADORE MD, GASPARETTI AL, BIBANCOS T, PRADA PO, FURUKAWA LL, FURUKOWA LNS, FUKUI RT, CESARINI DE, SAAD MJA, LUZ J, CHIAVEGATTO S, DOLNIKOFF MS, HEIMANN JC (2006). High-or low-salt diet from weaning to adulthood: effect on body weight, food intake and energy balance in rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, **16**(2): 148-155.
- COUPE B, GRIT I, DARMAUN D, PARNET P (2009). The timing of “catch-up growth” affects metabolism and appetite regulation in male rats born with intrauterine growth restriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **297**(3): 813-824.

- COUVREUR O, FEREZOU J, GRIPOIS D, SEROUGNE C, CRÉPIN D, AUBOURG A, GERTLER A, VACHER CM, TAOUIS M (2011). Unexpected long-term protection of adult offspring born to high-fat fed dams against obesity induced by a sucrose-rich diet. *PLoS One*, **6**(3): e18043.
- CORDERO P, GOMEZ-URIZ AM, MILAGRO FI, CAMPION J, MARTINEZ JA (2012). Maternal weight gain induced by an obesogenic diet affects adipose accumulation, liver weight, and insulin homeostasis in the rat offspring depending on the sex. *J Endocrinol Investig*, **35**(11): 981-986.
- CZECH MP (2017). Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med*, **23**(7): 804–814.
- DABELEA D, CRUME T (2011). Maternal environment and the transgenerational cycle of obesity and diabetes. *Diabetes*, **60**(7): 1849-1855.
- DAHRI S, SNOECK A, REUSENS-BILLEN B, REMACLE C, HOTE JJ (1991). Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation. *Diabetes*, **40**(Supplement 2). 115-120.
- DANSON AF, MARZI SJ, LOWE R, HOLLAND ML, RAKYAN VK. (2018). Early life diet conditions the molecular response to post-weaning protein restriction in the mouse. *BMC biology*, **16**(1): 1-10.
- DEMİRCİ Ş, GÜN C (2019). Adipoz doku ve adipoz dokudan salgılanan bazı proteinler. *Mehmet Akif Ersoy Univ Sağlık Bilim Enst derg* **5**(2): 155-179.
- DESAI M, JELLYMAN JK, HAN G, BEALL M, LANE RH, ROSS MG (2014). Maternal obesity and high-fat diet program offspring metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, **211**(3): 237-e1.
- DESAI M, HAN G, ROSS MG (2016). Programmed hyperphagia in offspring of obese dams: Altered expression of hypothalamic nutrient sensors, neurogenic factors and epigenetic modulators. *Appetite*, **99**: 193–199.
- DING Y, LV J, MAO C, ZHANG H, WANG A, ZHU L, XU Z (2010). High-salt diet during pregnancy and angiotensin-related cardiac changes. *J. Hypertens*, **28**(6): 1290-1297.
- Dietary Guidelines Advisory Committee. Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the Dietary Guidelines for Americans 2010. Springfield, VA: National Technical Information Service; 2010.
- DJIANE J, ATTIG L (2008). Role of leptin during perinatal metabolic programming and obesity. *J Physiol Pharmacol*, **59**(Suppl 1): 55-63.
- DÖRNER G (1975). Problems and terminology of functional teratology. *Acta Biol Med Ger*. **34**(6): 1093-1095.
- DRENJANČEVIĆ-PERIĆ I, JELAKOVIĆ B, LOMBARD JH, KUNERT MP, KIBEL A, GROS M (2011). High-salt diet and hypertension: focus on the renin-angiotensin system. *Kidney Blood Press Res*, **34**(1): 1-11.

- EKMEN N, HELVACI A, GUNALDI M, SASANI H, YILDIRMAK ST (2016). Leptin as an important link between obesity and cardiovascular risk factors in men with acute myocardial infarction. *Indian Heart J*, **68**(2): 132–137.
- ELANGO R, BALL RO (2016). Protein and Amino Acid Requirements during Pregnancy. *Adv Nutr (Bethesda, Md.)*, **7**(4): 839–844.
- ENHÖRNING S, BANKIR L, BOUBY N, STRUCK J, HEDBLAD B, PERSSON M, MORGENTHALER NG, NILSSON PM, MELANDER O (2013). Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria: the prospective Malmö Diet and Cancer Study cardiovascular cohort. *Int J Obes (Lond)*, **37**(4): 598–603.
- ENTRINGER S, DE PUNDER K, BUSS C, WADHWA PD (2018). The fetal programming of telomere biology hypothesis: an update. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **373**(1741):20170151.
- ERDEM Y, ARICI M, ALTUN B, TURGAN C, SİNDEL S, ERBAY B, DERİCİ U, KARATAN O, HASANOĞLU O, CAGLAR, S. (2010). The relationship between hypertension and salt intake in Turkish population: SALTURK study. *Blood Press*, **19**(5): 313-318.
- ERDEM Y, AKPOLAT T, DERİCİ Ü, ŞENGÜL Ş, ERTÜRK Ş, ULUSOY Ş, ALTUN B, ARICI M. (2017). Dietary sources of high sodium intake in Turkey: SALTURK II. *Nutrients*, **9**(9): 933-943.
- ERMUMCU MERVE ŞEYDA KARAÇİL (2009). Gebelik döneminde yüksek miktarda folik asite maruziyetin annelerde glukoz intoleransı ve yavru ratlarda insülin direnci gelişimi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. Doktora tezi. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- FAN L, LINDSLEY SR, COMSTOCK SM, TAKAHASHI DL, EVANS AE, HE GW, THORNBURG KL, GROVE KL (2013). Maternal high-fat diet impacts endothelial function in nonhuman primate offspring. *Int J Obes*, **37**(2): 254–262.
- FÉRÉZOU-VIALA J, ROY AF, SÉROUGNE C, GRIPOIS D, PARQUET M, BAILLEUX V, GERTLER A, DELPLANQUE B, DJIANE J, RIOTTOT M, TAOUIS M. (2007). Long-term consequences of maternal high-fat feeding on hypothalamic leptin sensitivity and diet-induced obesity in the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **293**(3): 1056-1062.
- FERRO CAVALCANTE TC, MARCELINO DA SILVA AA, LIRA MCA, AMARAL ALMEIDA LCD, MARQUES APJ, NASCIMENTO ED (2014). Early exposure of dams to a westernized diet has long-term consequences on food intake and physiometabolic homeostasis of the rat offspring. *Int J Food Sci Nutr*, **65**(8): 989-993.
- FONSECA- ALANIZ MH, BRITO LC, BORGES- SILVA CN, TAKADA J, ANDREOTTI S, LIMA FB (2007). High dietary sodium intake increases white adipose tissue mass and plasma leptin in rats. *Obes* **15**(9): 2200-2208.
- FRANCO JG, FERNANDES TP, ROCHA CPD, CALVINO C, PAZOS- MOURA CC, LISBOA PC, MOURA EG, TREVENZOLI, IH (2012). Maternal high- fat diet induces

- obesity and adrenal and thyroid dysfunction in male rat offspring at weaning. *J Physiol*, **590**(21): 5503-5518.
- FRIEDMAN JM (2011). Leptin and the regulation of body weigh. *Keio J Med*, **60**(1): 1-9.
- FRIHAUF JB, FEKETE ÉM, NAGY TR, LEVIN BE, ZORRILLA EP (2016). Maternal Western diet increases adiposity even in male offspring of obesity-resistant rat dams: early endocrine risk markers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **311**(6): 1045–1059.
- GAGGINI M, MORELLI M, BUZZIGOLI E, DEFRONZO RA, BUGIANESI E, GASTALDELLI A (2013). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*, **5**(5): 1544-1560.
- GARG A, MISRA A (2002). Hepatic steatosis, insulin resistance, and adipose tissue disorders. *J Clin Endocrinol Metab*, **87**(7): 3019-3022.
- GENÇTOY G (2017). Tuz ve böbrek yetmezliği. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics*, **10**(2): 73-83.
- GEORGE G, DRAYCOTT SA, MUIR R, CLIFFORD B, ELMES MJ, LANGLEY-EVANS, SC (2019). The impact of exposure to cafeteria diet during pregnancy or lactation on offspring growth and adiposity before weaning. *Sci Rep*, **9**(1): 1-9.
- GONG L, GONG L, ZHANG Y (2014). Intake of Tibetan hull-less barley is associated with a reduced risk of metabolic related syndrome in rats fed high-fat-sucrose diets. *Nutrients*, **6**(4), 1635-1648.
- GONSALEZ SR, FERRÃO FM, SOUZA AMD, LOWE J, MORCILLO LSL (2018). Inappropriate activity of local renin-angiotensin-aldosterone system during high salt intake: impact on the cardio-renal axis. *J Bras Nefrol*, **40**(2): 170-178.
- GOMES RM, BUENO FG, SCHAMBER CR, DE MELLO JCP, DE OLIVEIRA JC, FRANCISCO FA, MOREIRA VM, FERREIRA JUNIOR MD, PEDRINO GR, DE FREITAS MATHIAS PC, MIRANDA RA, FRANZÓI DE MORAES SM, NATALI MRM (2018). Maternal diet-induced obesity during suckling period programs offspring obese phenotype and hypothalamic leptin/insulin resistance. *J Nutr Biochem*, **61**: 24-32.
- GRANADO M, FERNÁNDEZ N, MONGE L, CARREÑO-TARRAGONA G, FIGUERAS JC, AMOR S, GARCÍA-VILLALÓN ÁL (2013). Long-term effects of early overnutrition in the heart of male adult rats: role of the renin-angiotensin system. *PLoS One*, **8**(6): e65172
- GRASSO S, PALUMBO G, RUGOLO S, CIANCI A, TUMINO G, REITANO G. (1980). Human fetal insulin secretion in response to maternal glucose and leucine administration. *Pediatr Res*, **14**(5): 782-783
- GRAUDAL N, JURGENS G, BASLUND B, ALDERMAN MH (2014). Compared With Usual Sodium Intake, Low- and Excessive-Sodium Diets Are Associated With Increased Mortality: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens*, **9**(1): 1129-1131.

- GRAY C (2011). The effects of dietary fructose and salt on maternal, fetal and adult offspring growth, metabolic status and cardiovascular health. Phd Thesis. University of Nottingham. School of Veterinary Medicine & Science.
- GRAY C, AL-DUJAILI EA, SPARROW AJ, GARDINER SM, CRAIGON J, WELHAM S. J, GARDNER DS (2013). Excess maternal salt intake produces sex-specific hypertension in offspring: putative roles for kidney and gastrointestinal sodium handling. *PloS One*, **8**(8): e72682.
- GRAY C, VICKERS MH, SEGOVIA SA, ZHANG XD, REYNOLDS CM (2015). Correction: A Maternal High Fat Diet Programmes Endothelial Function and Cardiovascular Status in Adult Male Offspring Independent of Body Weight, Which is Reversed by Maternal Conjugated Linoleic Acid (CLA) Supplementation. *PloS One*, **10**(9): e0139567.
- GRIMES CA, RIDDELL LJ, CAMPBELL KJ, NOWSON CA (2013). Dietary salt intake, sugar-sweetened beverage consumption, and obesity risk. *Pediatrics*, **131**(1): 14-21.
- GUGUSHEFF J, VITHAYATHIL M, ONG Z, MUHLHAUSLER B (2013a). 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. *J Dev Orig Health Dis*, **4**(5):348-57
- GUGUSHEFF JR, ONG ZY, MUHLHAUSLER BS (2013b). A maternal "junk- food" diet reduces sensitivity to the opioid antagonist naloxone in offspring postweaning. *FASEB J*, **27**(3): 1275-1284.
- GUGUSHEFF JR, BAE SE, RAO A, CLARKE IJ, POSTON L, TAYLOR PD, COEN C, MUHLHAUSLER BS (2016). Sex and age-dependent effects of a maternal junk food diet on the mu-opioid receptor in rat offspring. *Behav Brain Res*, **301**: 124-131.
- GUO F, JEN KLC (1995). High-fat feeding during pregnancy and lactation affects offspring metabolism in rats. *Physiol Behav*, **57**(4): 681-686.
- HALL JE (2013). Adrenokortikal hormonlar. In: Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. Çeviri Ed.: Yeğen, B.Ç. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 921-954
- HAY WW (2006). Placental-fetal glucose exchange and fetal glucose metabolism. *Trans Am Climatol Assoc*, **117**: 321–340.
- HE FJ, MARRERO NM, MACGREGOR GA (2008). Salt intake is related to soft drink consumption in children and adolescents: a link to obesity?. *Hypertension*, **51**(3): 629-634.
- HECK TG, LUDWIG MS, DOS SANTOS AB, GOETTEMES-FIORIN PB (2015). Lifestyle and aging effects in the development of insulin resistance—Activating the muscle as strategy against insulin resistance by modulating cytokines and HSP70. In: Muscle Cell Tissue Ed: Sakuma, K., Intechopen, London. 92
- HEGARTY BD, FURLER SM, YE J, COONEY GJ, KRAEGER EW (2003). The role of intramuscular lipid in insulin resistance. *Acta Physiol Scand*, **178**(4): 373-383.

- HEERWAGEN MJ, MILLER MR, BARBOUR LA, FRIEDMAN JE (2010). Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **299**(3): 711–722.
- HOUSTON MILLER N (2010). Cardiovascular risk reduction with renin-angiotensin aldosterone system blockade. *Nurs Res Pract*, **2010**:1-8
- IRWIN BR, SPEECHLEY MR, GILLILAND JA (2019). Assessing the relationship between water and nutrition knowledge and beverage consumption habits in children. *Public Health Nutr*, **22**(16). 3035–3048.
- ITANI L, RADWAN H, HASHIM M, HASAN H, OBAID RS, GHAZAL HA, HILALI MA, RAYESS R, MOHAMED HJJ, HAMADEH R, AL RIFAI H, NAJA F (2020). Dietary patterns and their associations with gestational weight gain in the United Arab Emirates: results from the MISC cohort. *Nutr J*, **19**: 1-12.
- IOM (Institute of Medicine). 2013. Sodium intake in populations: Assessment of evidence. Washington, DC: The National Academies Press.
- İSLAMOĞLU Y, KOPLAY M, SUNAY S, AÇIKEL M (2008). Obezite ve metabolik sendrom. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, **6**(3): 168-174.
- JACOBS S, TEIXEIRA DS, GUILHERME C, DA ROCHA CF, ARANDA BC, REIS AR, DE SOUZA MA, FRANCI CR, SANVITTO GL (2014). The impact of maternal consumption of cafeteria diet on reproductive function in the offspring. *Physiol Behav*, **129**: 280-286.
- JAYASOORIYA AP, MATHAI ML, WALKER LL, BEGG DP, DENTON DA, CAMERON-SMITH D, EGAN GF, MCKINLEY MJ, RODGER PD, SINCLAIR AJ, WARK JD, WEISINGER HS, JOIS M, WEISINGER RS (2008). Mice lacking angiotensin-converting enzyme have increased energy expenditure, with reduced fat mass and improved glucose clearance. *PNAS*, **105**(18): 6531-6536.
- JI Y, WU Z, DAI Z, SUN K, WANG J, WU G (2016). Nutritional epigenetics with a focus on amino acids: implications for the development and treatment of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem*, **27**: 1-8.
- KAYA M. (2010). Gestasyonel diyabetes mellitusta kisspeptin düzeyleri. Tıpta Uzmanlık Tezi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
- KILINÇEL Ş (2006). Temel askerlik eğitiminin erbaş ve erlerde büyüme hormonu, testosteron, kortizol, açlık kan şekeri, kolesterol , trigliserit ve total lipid değerlerine etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- KIM MK, REAVEN GM, KIM SH (2017). Dissecting the relationship between obesity and hyperinsulinemia: Role of insulin secretion and insulin clearance. *Obesity (Silver Spring)*, **25**(2): 378–383.
- KING V, NORMAN JE, SECKL JR, DRAKE AJ (2014). Post-weaning diet determines metabolic risk in mice exposed to overnutrition in early life. *Reprod Biol Endocrinol*, **12**(1): 73-80

- KLOP B, ELTE JWF, CABEZAS MC (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, **5**(4): 1218-1240.
- KOLEGANOVA N, PIECHA G, RITZ E, BECKER LE, MÜLLER A, WECKBACH M, NYENGAARD JR, SCHIRMACHER P, GROSS-WEISSMANN ML (2011). Both high and low maternal salt intake in pregnancy alter kidney development in the offspring. *Am J Physiol Renal Physiol*, **301**(2): 344-354.
- KOLEGANOVA N, PIECHA G, RITZ E (2012). High salt intake in pregnancy alters maturation of glomeruli in the rat offspring. *Kidney Res Clin Pract*, **31**(2): A69.
- KWON EJ, KIM YJ (2017). What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci*, **60**(6):506-519.
- LAAKSONEN KS, NEVALAINEN TO, HAASIO K, KASANEN IHE, NIEMINEN PA, VOIPIO HM (2013). Food and water intake, growth, and adiposity of Sprague-Dawley rats with diet board for 24 months. *Lab. Anim*, **47**(4): 245-256.
- LAGISZ M, BLAIR H, KENYON P, ULLER T, RAUBENHEIMER D, 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. *Int J Obes (Lond)* (2005), **39**(12): 1669–1678.
- LAKER RC, WLODEK ME, CONNELLY JJ, YAN Z (2013). Epigenetic origins of metabolic disease: the impact of the maternal condition to the offspring epigenome and later health consequences. *Food Sci Hum Well*, **2**(1): 1-11.
- LALANZA JF, CAIMARI A, DEL BAS JM, TORREGROSA D, CIGARROA I, PALLÀS M, CAPDEVILA L, AROLA L, ESCORIHUELA RM (2014). Effects of a post-weaning cafeteria diet in young rats: metabolic syndrome, reduced activity and low anxiety-like behaviour. *Plos One*, **9**(1): e85049.
- LANASPA MA, KUWABARA M, ANDRES-HERNANDO A, LI N, CICERCH, C, JENSEN T, ORLICKY DC, RONCAL-JIMENEZ CA, TAKUJI I, TAKAHIKO N, BERNARDO R, MACLEAN PS, JOHNSON RJ (2018). High salt intake causes leptin resistance and obesity in mice by stimulating endogenous fructose production and metabolism. *PNAS*, **115**(12): 3138-3143
- LANGHANS W, GEARY N (2009). *Frontiers in Eating and Weight Regulation*. Karger Medical and Scientific Publishers, Basel.
- LARSEN SC, ÄNGQUIST L, SØRENSEN TI, HEITMANN BL (2013). 24h urinary sodium excretion and subsequent change in weight, waist circumference and body composition. *Plos One*, **8**(7): e69689.
- LASTRA G, HABIBI J, WHALEY-CONNELL AT, MANRIQUE C, HAYDEN MR, REHMER J, PATEL K, FERRARIO C, SOWERS JR (2009). Direct renin inhibition improves systemic insulin resistance and skeletal muscle glucose transport in a transgenic rodent model of tissue renin overexpression. *Endocrinology*, **150**(6): 2561-2568.
- LAWLOR DA, TIMPSON NJ, HARBORD RM, LEARY S, NESS A, MCCARTHY MI, FRAYLING TM, HATTERSLEY AT, SMITH GD (2008). Exploring the

developmental overnutrition hypothesis using parental–offspring associations and FTO as an instrumental variable. *PLOS Med*, **5**(3): e33.

LEE AK, BINONGO JNG, CHOWDHURY R, STEIN AD, GAZMARARIAN JA, VOS MB, WELSH JA (2014). Consumption of less than 10% of total energy from added sugars is associated with increasing HDL in females during adolescence: a longitudinal analysis. *J Am Heart Assoc*, **3**(1): e000615.

LEMES SF, DE SOUZA ACP, PAYOLLA TB, VERSUTTI MD, DA SILVA RAMALHO, ADF, MENDES-DA-SILVA C, MENDES SOUZA C, MILANSKI M, TORSONI AS, LI Y (2018). Epigenetic mechanisms link maternal diets and gut microbiome to obesity in the offspring. *Front Genet*, **9**: 342-355

LINDROOS MM, MAJAMAA K, TURA A, MARI A, KALLIOKOSKI KK, TAITTONEN MT, LOZZO P, NUUTILA P (2009). m.3243A> G mutation in mitochondrial DNA leads to decreased insulin sensitivity in skeletal muscle and to progressive β -cell dysfunction. *Diabetes*, **58**(3): 543-549.

LIBUDA L, KERSTING M, ALEXU U (2012). Consumption of dietary salt measured by urinary sodium excretion and its association with body weight status in healthy children and adolescents. *Public Health Nutr*, **15**(3): 433–441.

LIU TY, YU HR, TSAI CC, HUANG LT, CHEN CC, SHEEN JM, TIAO MM, TAIN YL, LIN IC, LAI YJ, LIN, YJ, HSU TY (2020). Resveratrol intake during pregnancy and lactation re-programs adiposity and ameliorates leptin resistance in male progeny induced by maternal high-fat/high sucrose plus postnatal high-fat/high sucrose diets via fat metabolism regulation. *Lipids Health Dis*, **19**(1): 1-13.

LOCHE E, BLACKMORE HL, CARPENTER AA, BEESON JH, PINNOCK A, ASHMORE TJ, AIKEN CE, ALMEIDA-FARIA J, SCHOONEJANS JM, GIUSSANI DA, FERNANDEZ-TWINN, DS, OZANNE SE (2018). Maternal diet-induced obesity programmes cardiac dysfunction in male mice independently of post-weaning diet. *Cardiovasc Res*, **114**(10): 1372-1384.

LOMAS- SORIA C, REYES- CASTRO LA, RODRÍGUEZ- GONZÁLEZ GL, IBÁÑEZ CA, BAUTISTA CJ, COX LA, NATHANIELSZ PW, ZAMBRANO E (2018). Maternal obesity has sex- dependent effects on insulin, glucose and lipid metabolism and the liver transcriptome in young adult rat offspring. *J Physiol*, **596**(19): 4611-4628.

LONG NM, FORD SP, NATHANIELSZ PW (2011). Maternal obesity eliminates the neonatal lamb plasma leptin peak. *J Physiol*, **589**(6): 1455-1462.

MA Y, HE FJ, MACGREGOR GA (2015). High salt intake: independent risk factor for obesity?. *Hypertension*, **66**(4): 843-849.

LUDWIG DS, CURRIE J (2010). The association between pregnancy weight gain and birthweight: a within-family comparison. *Lancet*, **376**(9745): 984-990.

MA Y, HE FJ, MACGREGOR GA (2015). High salt intake: independent risk factor for obesity?. *Hypertension*, **66**(4): 843-849.

MAIA AR, BATISTA TM, VICTORIO JA, CLERICI SP, DELBIN MA, CARNEIRO EM, DAVEL AP (2014). Taurine supplementation reduces blood pressure and prevents

- endothelial dysfunction and oxidative stress in post-weaning protein-restricted rats. *PLoS One*, **9**(8): e105851.
- MANRIQUE C, LASTRA G, GARDNER M, SOWERS JR (2009). The renin angiotensin aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidative stress. *Med Clin North Am*, **93**(3): 569-582.
- MARCINIAK A, PATRO-MĄŁYSZA J, KIMBER-TROJNAR Ż, MARCINIAK B, OLESZCZUK J, LESZCZYŃSKA-GORZELAK B (2017). Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*, **56**(2): 133-138.
- MARIN MC, PUCCIARELLI HM, DE ALANIZ MJ (2003). Liver desaturase activities and FA composition in monkeys. Effect of a low-protein diet. *Lipids*, **38**(5): 525-529
- MARTIN RJ, FANAROFF AA, WALSH MC (2010). Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. "9th Ed". Elsevier Health Science, Missouri.
- MARTYN JAJ, KANEKI M, YASUHARA S, WARNER DS, WARNER MA (2008). Obesity-induced insulin resistance and hyperglycemia: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology*, **109**(1): 137-148.
- MARUYAMA K, KAGOTA S, VAN VLIET BN, WAKUDA H, SHINOZUKA K (2015). A maternal high salt diet disturbs cardiac and vascular function of offspring. *Life Sci*, **136**: 42-51.
- MCCURDY CE, BISHOP JM, WILLIAMS SM, GRAYSON BE, SMITH MS, FRIEDMAN JE, GROVE KL (2009). Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. *Eur J Clin Invest*, **119**(2): 323-335.
- MEHRAN AE, TEMPLEMAN NM, BRIGIDI GS, LIM GE, CHU KY, HU X, BOTEZELLI JD, ASADI A, HOFFMAN BG, KIEFFER TJ, BAMJI SX, CLEE SM, JOHNSON JD (2012). Hyperinsulinemia drives diet-induced obesity independently of brain insulin production. *Cell Metab*, **16**(6): 723-737.
- MERLE L, PERSON O, BONNET P, GRÉGOIRE S, SOUBEYRE V, GROSMAITRE X, JARRAULT D (2019). Maternal high fat high sugar diet disrupts olfactory behavior but not mucosa sensitivity in the offspring. *Psychoneuroendocrinology*, **104**: 249-258.
- MIKOVIC J, LAMON S (2018). The effect of maternal metabolic status on offspring health: a role for skeletal muscle?. *J Physiol*, **596**(21): 5079-5080.
- MIÑANA-SOLIS M, ESCOBAR C (2008). Post-weaning protein malnutrition in the rat produces short and long term metabolic impairment, in contrast to earlier and later periods. *Int J Biol Sci*, **4**(6): 422-432.
- MONTALVO-MARTINEZ L, MALDONADO-RUIZ R, CÁRDENAS-TUEME M, RESÉNDEZ-PÉREZ D, CAMACHO A (2018). Maternal overnutrition programs central inflammation and addiction-like behavior in offspring. *Biomed Res Int*, **2018**: 1-11.
- MUCELLINI AB, GOULARTE JF, DA CUNHA ACDA, CACERES RC, NOSCHANG C, DA SILVA BENETTI C, SILVEIRO PP, SANVITTO GL (2014). Effects of exposure

- to a cafeteria diet during gestation and after weaning on the metabolism and body weight of adult male offspring in rats. *Br J Nutr*, **111**(8): 1499-1506.
- MUHLHAUSLER BS, ADAM CL, FINDLAY PA, DUFFIELD JA, MCMILLEN IC (2006). Increased maternal nutrition alters development of the appetite- regulating network in the brain. *FASEB J*, **20**(8): 556-565.
- MUHLHAUSLER BS, GUGUSHEFF JR, ONG ZY, VITHAYATHIL MA (2013). Pregnancy, obesity and insulin resistance: maternal overnutrition and the target windows of fetal development. *Horm Mol Biol Clin Investig*, **15**(1): 25-36.
- NADERALI EK, WILLIAMS G. (2003). Prolonged endothelial-dependent and-independent arterial dysfunction induced in the rat by short-term feeding with a high-fat, high-sucrose diet. *Atherosclerosis*, **166**(2), 253-259.
- NAEF L, SRIVASTAVA L, GRATTON A, HENDRICKSON H, OWENS SM, WALKER CD (2008). Maternal high fat diet during the perinatal period alters mesocorticolimbic dopamine in the adult rat offspring: reduction in the behavioral responses to repeated amphetamine administration. *Psychopharmacol*, **197**(1), 83-94.
- National Research Council [NRC]. (1978). "Control of Diets in Laboratory Animal Experiments." National Academy Press, Washington, DC.
- National Research Council (NRC) Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition. Nutrient Requirements of Laboratory Animals: Fourth Revised Edition, 1995. Washington (DC): National Academies Press (US).
- NEWSHOLME EA, DIMITRIADIS G (2001). Integration of biochemical and physiologic effects of insulin on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, **109**(Suppl 2): 122-134.
- NGUYEN LT, SAAD S, TAN Y, POLLOCK C, CHEN H (2017). Maternal high-fat diet induces metabolic stress response disorders in offspring hypothalamus. *J Mol Endocrinol*, **59**(1): 81-92.
- NIU L, HAN DW, XU RL, HAN B, ZHOU X, WU HW, LI SH, QU CX, LIU, M (2016). A high-sugar high-fat diet induced metabolic syndrome shows some symptoms of Alzheimer's disease in rats. *J Nutr Health Aging*, **20**(5), 509-513.
- NIVOIT P, MORENS C, VAN ASSCHE FA, JANSEN EHJM, POSTON L, REMACLE C, REUSENS B (2009). Established diet-induced obesity in female rats leads to offspring hyperphagia, adiposity and insulin resistance. *Diabetologia*, **52**(6): 1133-1142.
- NUGENT BM, BALE TL (2015). The omniscient placenta: metabolic and epigenetic regulation of fetal programming. *Front Neuroendocrin*, **39**: 28-37.
- O'DOWD JF, STOCKER CJ (2013). Endocrine pancreatic development: impact of obesity and diet. *Front Physiol*, **4**(170):1-11
- ONG ZY, MUHLHAUSLER BS (2011). Maternal "junk-food" feeding of rat dams alters food choices and development of the mesolimbic reward pathway in the offspring. *FASEB J*, **25**(7): 2167-2179

- ONG ZY, MUHLHAUSLER BS (2014). Consuming a low- fat diet from weaning to adulthood reverses the programming of food preferences in male, but not in female, offspring of ‘junk food’- fed rat dams. *Acta Physiol*, **210**(1): 127-141.
- ORTLEPP JR, BREUER J, EITNER F, KLUGE K, KLUGE R, FLOEGE J, HOLLWEG G, HANRATH P, JOOST HG (2002). Inhibition of the renin–angiotensin system ameliorates genetically determined hyperinsulinemia. *Eur J Pharmacol*, **436**(1-2): 145-150.
- ÖZTÜRK Rİ, GARİPAĞAOĞLU M (2018). Tuz tüketimi ve sağlık. *Turkiye Klinikleri J Health Sci*, **3**(1): 57-65.
- PARADIS J, BOUREAU P, MOYON T, NICKLAUS S, PARNET P, PAILLÉ V (2017). Perinatal western diet consumption leads to profound plasticity and GABAergic phenotype changes within hypothalamus and reward pathway from birth to sexual maturity in rat. *Front Endocrinol*, **8**(216):1-15
- PATEL MS, SRINIVASAN M (2011). Metabolic programming in the immediate postnatal life. *Ann Nutr Metab*, **58**(Suppl. 2): 18-28.
- PEREZ PA, DIPATRIZIO NV (2018). Impact of maternal western diet-induced obesity on offspring mortality and peripheral endocannabinoid system in mice. *PLoS One*, **13**(10): e0205021.
- PIECHA G, KOLEGANOVA N, RITZ E, MÜLLER A, FEDOROVA OV, BAGROV AY, LUTZ D, SCHIRMACHER P, GROSS-WEISSMANN ML (2012). High salt intake causes adverse fetal programming—vascular effects beyond blood pressure. *Nephrol Dial Transpl*, **27**(9): 3464-3476.
- PITYNSKI-MILLER D, ROSS M, SCHMILL M, SCHAMBOW R, FULLER T, FLYNN FW, SKINNER DC (2017). A high salt diet inhibits obesity and delays puberty in the female rat. *Int J Obes (Lond)*, **41**(11):1685-1692.
- PLAGEMANN A (2006). Perinatal nutrition and hormone-dependent programming of food intake. *Horm Res Paediatr*, **65**(Suppl. 3): 83-89.
- POMAR CA, VAN NES R, SÁNCHEZ J, PICÓ C, KEIJER J, PALOU A (2017). Maternal consumption of a cafeteria diet during lactation in rats leads the offspring to a thin-outside-fat-inside phenotype. *Int J Obes (Lond)*, **41**(8): 1279-1287.
- PRIOR LJ, DAVERN PJ, BURKE SL, LIM K, ARMITAGE JA, HEAD GA (2014). Exposure to a high-fat diet during development alters leptin and ghrelin sensitivity and elevates renal sympathetic nerve activity and arterial pressure in rabbits. *Hypertension*, **63**(2): 338-345.
- PRIYA AJ, DEVI G, SAVITHA G (2018). Estimation of cortisol among the patients with obesity. *Drug Invent Today*, **10**(10): 2067-2069
- PRUIS MGM, LENDVAI A, BLOKS VW, ZWIER MV, BALLER JFW, DE BRUIN A, GROEN AK, PLÖSCH T (2014). Maternal western diet primes non- alcoholic fatty liver disease in adult mouse offspring. *Acta Physiol*, **210**(1): 215-227.

- RAHMOUNI K. (2010). Leptin-Induced Sympathetic Nerve Activation: Signaling Mechanisms and Cardiovascular Consequences in Obesity. *Current hypertension reviews*, **6**(2): 104–209.
- RAMAMOORTHY TG, ALLEN TJ, DAVIES A, HARNO E, SEFTON C, MURGATROYD C, WHITE A (2018). Maternal overnutrition programs epigenetic changes in the regulatory regions of hypothalamic Pomc in the offspring of rats. *Int J Obes*, **42**(8), 1431-1444.
- RAMOS DR, COSTA NL, JANG KL, OLIVEIRA IB, DA SILVA AA, HEIMANN JC, FURUKAWA LN (2012). Maternal high-sodium intake alters the responsiveness of the renin–angiotensin system in adult offspring. *Life Sci*, **90**(19-20): 785-792.
- REYNOLDS CM, VICKERS MH, HARRISON CJ, SEGOVIA SA, GRAY C (2014). High fat and/or high salt intake during pregnancy alters maternal meta-inflammation and offspring growth and metabolic profiles. *Physiol Rep*, **2**(8): e12110.
- REYNOLDS CM, VICKERS MH, HARRISON CJ, SEGOVIA SA, GRAY C (2015). Maternal high fat and/or salt consumption induces sex- specific inflammatory and nutrient transport in the rat placenta. *Physiol Rep*, **3**(5): e12399.
- REYNOLDS C, SEGOVIA SA, VICKERS MH (2017). Experimental Models of Maternal Obesity and Neuroendocrine Programming of Metabolic Disorders in Offspring. *Front Endocrinol*, **8**: 245-256
- RIBEIRO ACAF, BATISTA TH, VERONESI VB, GIUSTI-PAIVA A, VILELA FC (2018). Cafeteria diet during the gestation period programs developmental and behavioral courses in the offspring. *Int J Dev*, **68**: 45-52.
- RITZ, E. (2005). Salt—friend or foe? *Nephrology Dialysis Transplantation*, **21**(8): 2052-2056.
- RIVERA P, RAMÍREZ- LÓPEZ MT, VARGAS A, DECARA J, VÁZQUEZ M, ARCO R, HERAS EG, ARGENTE J, FONSECA FR, CHOWEN JA, SUÁREZ J (2019). Perinatal free- choice of a high- calorie low- protein diet affects leptin signaling through IRS1 and AMPK dephosphorylation in the hypothalami of female rat offspring in adulthood. *Acta Physiol*, **226**(2): e13244.
- ROCHA-GOMES A, ESCOBAR A, FERNANDES L, SENA J, ALVES DA-SILVA A, RODRIGUES LM, NISIA AV, STUCKERT-SEIXAS S, REGINA RT (2019). Cafeteria diet in breastfeeding dams promotes anxiolytic effects, accumulation of adipose tissue, and impacts offspring development. *Rev chil nutr*, **46**(6):735-745.
- ROONEY K, OZANNE SE (2011). Maternal over-nutrition and offspring obesity predisposition: targets for preventative interventions. *Int J Obes*, **35**(7): 883-890.
- ROSEBOOM T, DE ROOIJ S, PAINTER R (2006). The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev*, **82**(8): 485-491.
- RUEGSEGGER GN, GRIGSBY KB, KELTY TJ, ZIDON TM, CHILDS TE, VIEIRA-POTTER VJ, KLINKEBIEL DL, MATHENY M, SCARPACE PJ, BOOTH, FW (2017). Maternal Western diet age- specifically alters female offspring voluntary

physical activity and dopamine- and leptin- related gene expression. *FASEB J*, **31**(12), 5371-5383.

SALTO R, GIRÓN MD, MANZANO M, MARTÍN MJ, VÍLCHEZ JD, BUENO-VARGAS P, CABRERA E, PÉREZ-ALEGRE M, ANDUJAR E, RUEDA R, LOPEZ-PEDROSA JM (2020). Programming Skeletal Muscle Metabolic Flexibility in Offspring of Male Rats in Response to Maternal Consumption of Slow Digesting Carbohydrates during Pregnancy. *Nutrients*, **12**(2): 528-549.

SAMSUDDIN S, ARUMUGAM PA, AMIN MS, YAHYA A, MUSA N, LIM L, PARAMASIVAM SS, RATNASINGAM J, IBRAHIM L, CHOOI KC, TAN ATB, TAN PC, OMAR SZ, SAMINGAN N, KAMAR AA, ZAINI AA, JALALUDDIN MY, SCHMITZ-PEIFFER C, BIDEN TJ (2008). Protein kinase C function in muscle, liver, and beta-cells and its therapeutic implications for type 2 diabetes. *Diabetes*, **57**(7): 1774-1783.

SCHUMACHER SM, NAGA PRASAD SV (2018). Tumor Necrosis Factor- α in Heart Failure: an Updated Review. *Curr Cardiol Rep*, **20**(11): 117-137.

SAMUELSSON AM, MATTHEWS PA, ARGENTON M, CHRISTIE MR, MCCONNELL JM, JANSEN EH, PIERSMA AH, OZANNE SE, TWINN DF, REMACLE C, ROWLERSON AI, POSTON L, TAYLOR PD (2008). Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension*, **51**(2): 383-392.

SANTOS CD, BALBO SL, GUIMARAES AT, SAGAE SC, NEGRETTI F, GRASSIOLLI S (2017). Life-long maternal cafeteria diet promotes tissue-specific morphological changes in male offspring adult rats. *An Acad Bras Cienc*, **89**(4): 2887-2900.

SANTOS LS, CORDEIRO GS, PEREZ GS, SANTO DAE, MACÊDO APA, LIMA MS, CARNEIRO IBC, MACHADO MEPC, DEIRO TCBJ, BARRETO-MEDEIROS JM (2019). Influence of mother nutrition during pregnancy and/or lactation on offspring food preference in experimental models. *Braz J Biol*, **79**(2): 220-232.

SATO S, NAKAGAWASAI O, TAN-NO K, NIIJIMA F, SUZUKI T, TADANO T (2011). Executive functions of postweaning protein malnutrition in mice. *Biol Pharm Bull*, **34**(9): 1413-1417.

SEGOVIA SA, VICKERS MH, HARRISON CJ, PATEL R, GRAY C, REYNOLDS CM (2018). Maternal High-Fat and High-Salt Diets Have Differential Programming Effects on Metabolism in Adult Male Rat Offspring. *Front Neurol*, **5**: 1-13.

SHANIK MH, XU Y, ŠKRHA J, DANKNER R, ZICK Y, ROTH J (2008). Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse?. *Diabetes Care*, **31**(Supplement 2): 262-268.

SHASA DR, ODHIAMBO JF, LONG NM, TUERSUNJIANG N, NATHANIELSZ PW, FORD SP (2015). Multigenerational impact of maternal overnutrition/obesity in the sheep on the neonatal leptin surge in granddaughters. *Int J Obes*, **39**(4): 695-701.

- SHIRLEY B (1984). The food intake of rats during pregnancy and lactation. *Lab Anim*, **34**(2): 169-172.
- SIDDEEK B, MAUDUIT C, CHEHADE H (2019). Long-term impact of maternal high-fat diet on offspring cardiac health: role of micro-RNA biogenesis. *Cell Death Discov*. **5** (71): 1-14
- SPEIGHT A, DAVEY WG, MCKENNA E, VOIGT JPW (2017). Exposure to a maternal cafeteria diet changes open-field behaviour in the developing offspring. *Int J Dev*, **57**: 34-40.
- SRINIVASAN M, KATEWA SD, PALANIYAPPAN A, PANDYA JD, PATEL MS (2006). Maternal high-fat diet consumption results in fetal malprogramming predisposing to the onset of metabolic syndrome-like phenotype in adulthood. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **291**(4): 792-799.
- STOCHER DP, KLEIN CP, SACCOMORI AB, AUGUST PM, MARTINS NC, COUTO PR, HAGEN MEK, MATTÉ C (2018). Maternal high-salt diet alters redox state and mitochondrial function in newborn rat offspring's brain. *Br J Nutr*, **119**(9): 1003-1011.
- STRAZZULLO P, D'ELIA L, KANDALA NB, CAPPUCCIO FP (2009). Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ*, **339**: b4567.
- STOCKER CJ, CAWTHORNE MA (2008). The influence of leptin on early life programming of obesity. *Trends Biotechnol*, **26**(10): 545-551.
- SUTER MA, MA J, VUGUIN PM, HARTIL K, FIALLO A, HARRIS RA, CHARRON MJ, AAGAARD KM (2014). In utero exposure to a maternal high-fat diet alters the epigenetic histone code in a murine model. *Am J Obstet Gynecol*, **210**(5): 463-e1.
- SHE M, DENG X, GUO Z, LAUDON M, HU Z, LIAO D, HU X, LUO Y, SHEN Q, SU Z, YIN W (2009). NEU-P11, a novel melatonin agonist, inhibits weight gain and improves insulin sensitivity in high-fat/high-sucrose-fed rats. *Pharmacol Res*, **59**(4), 248-253.
- ŞANLI E, KABARAN S (2019). Maternal Obesity, Maternal Overnutrition and Fetal Programming: Effects of Epigenetic Mechanisms on the Development of Metabolic Disorders. *Curr Genomics*, **20**(6): 419-427.
- ŞENGÜL Y, MERT H, MERT N. (2017). Determination of serum lipid profile and lipoprotein levels of sheep with naturally acute babesiosis. *Van Vet J*, **28**(1), 1-4.
- TAMASHIRO KL, TERRILLION CE, HYUN J, KOENIG JI, MORAN TH (2009). Prenatal stress or high-fat diet increases susceptibility to diet-induced obesity in rat offspring. *Diabetes*, **58**(5): 1116-1125.
- TASEVSKA I, ENHÖRNING S, BURRI P, MELANDER O (2014). High salt intake increases copeptin but salt sensitivity is associated with fluid induced reduction of copeptin in women. *Int J Hypertens*, **2014**: 641587
- TAY S, BLACHE D, GREGG K, REVELL D (2012). Consumption of a high-salt diet by ewes during pregnancy alters nephrogenesis in 5-month-old offspring. *Animal*, **6**(11): 1803-1810.

- TOMAT AL, SALAZAR FJ (2014). Mechanisms involved in developmental programming of hypertension and renal diseases. Gender differences. *Horm Mol Biol Clin Investig*, **18**(2): 63-77.
- THOMAS DD, CORKEY BE, ISTFAN NW, APOVIAN CM (2019). Hyperinsulinemia: an early indicator of metabolic dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*, **3**(9): 1727-1747.
- TURDI S, GE W, HU N, BRADLEY KM, WANG X, REN J (2013). Interaction between maternal and postnatal high fat diet leads to a greater risk of myocardial dysfunction in offspring via enhanced lipotoxicity, IRS-1 serine phosphorylation and mitochondrial defects. *J Mol Cell Cardiol*, **55**: 117-129.
- UGWUJA E, OGBONNA N, NWIBO A, ONIMAWO IA (2013). Overweight and Obesity, Lipid Profile and Atherogenic Indices among Civil Servants in Abakaliki, South Eastern Nigeria. *Ann Med Health Sci Res*, **3**(1): 13-18.
- ULU MS, YÜKSEL Ş (2015). İnsülin Direnci. *Kocatepe Tıp Derg*, **16**:238-243
- VALLEAU JC, SULLIVAN EL (2014). The impact of leptin on perinatal development and psychopathology. *J Chem Neuroanat*, **61-62**: 221-232.
- VAN DER HEIDEN K, CUHLMANN S, LUONG LA, ZAKKAR M, EVANS PC (2010). Role of nuclear factor κ B in cardiovascular health and disease. *Clin Sci*, **118**(10): 593-605.
- VAN DER VALK ES, VAN DER VOORN B, IYER AM, VAN DEN BERG SA, SAVAS M, DE RIJKE YB, VAN DEN AKKER ELT, MELANDER O, VAN ROSSUM EF (2020). In adults with obesity, copeptin is linked with BMI but is not associated with long-term exposure to cortisol and cortisone. *Eur J Endocrinol*, **183**(6): 669-676.
- VAN ROSSUM EF (2017). Obesity and cortisol: new perspectives on an old theme. *Obes*, **25**(3), 500-501.
- VOGT, M. C., PAEGER, L., HESS, S., STECULORUM, S. M., AWAZAWA, M., HAMPEL, B., NEUPERT S, NICHOLLS HT, MAUER J, HAUSEN AC, PREDEL R, KLOPPENBURG P, HORVATH TL, BRUNING JC (2014). Neonatal insulin action impairs hypothalamic neurocircuit formation in response to maternal high-fat feeding. *Cell*, **156**(3): 495-509.
- VOLCKO KL, CARROLL QE, BRAKEY DJ, DANIELS D (2020). High-fat diet alters fluid intake without reducing sensitivity to glucagon-like peptide-1 receptor agonist effects. *Physiol Behav*, **221**:112910
- WALTON SL, SINGH RR, TAN T, PARAVICINI TM, MORITZ KM (2016). Late gestational hypoxia and a postnatal high salt diet programs endothelial dysfunction and arterial stiffness in adult mouse offspring. *Physiol J*, **594**(5): 1451-1463.
- WANG J, WU Z, LI D, LI N, DINDOT SV, SATTERFIELD MC, BAZER FW, WU G. (2012). Nutrition, epigenetics, and metabolic syndrome. *Antioxid Redox Signal*, **17**(2): 282-301.
- WEI Y, RECTOR RS, THYFAULT JP, IBDAH JA (2008). Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J Gastroenterol*, **14**(2): 193-199.

- WEIDEMANN BJ, VOONG S, MORALES-SANTIAGO FI, KAHN MZ, NI J, LITTLEJOHN NK, CLAFLIN KE, BURNETT CML, PEARSON NA, LUTTER ML, WEN LM, SIMPSON JM, RISSEL C, BAUR LA (2013). Maternal “junk food” diet during pregnancy as a predictor of high birthweight: findings from the healthy beginnings trial. *Birth*, **40**(1): 46-51.
- WESTER VL, STAUFENBIEL SM, VELDHORST MA, VISSER JA, MANENSCHIJN L, KOPER JW, KLESSENS- GODFROY FJM, VAN DEN AKKER ELT, VAN ROSSUM EF (2014). Long- term cortisol levels measured in scalp hair of obese patients. *Obes*, **22**(9): 1956-1958.
- WILCOX G. (2005). Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*, **26**(2): 19–39.
- WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO), 2012
- WRIGHT T, LANGLEY-EVANS SC, VOIGT JP (2011). The impact of maternal cafeteria diet on anxiety-related behaviour and exploration in the offspring. *Physiol Behav*, **103**(2): 164-172.
- WU G, BAZER FW, CUDD TA, MEININGER CJ, SPENCER TE (2004). Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr*, **134**(9): 2169-2172.
- YAO Q, CHEN Y, ZHOU X (2019). The roles of microRNAs in epigenetic regulation. *Curr Opin Chem Biol*, **51**: 11-17.
- YE J (2013). Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*, **7**(1), 14-24.
- YOKOMIZO H, INOUCHI T, SONODA N, SAKAKI Y, MAEDA Y, INOUE T, HIRATA E, TAKEI R, IKEDA N, FUJII M, SASAKI H, TAKAYANAGI R, FUKUDA K. (2014). Maternal high-fat diet induces insulin resistance and deterioration of pancreatic β -cell function in adult offspring with sex differences in mice. *Am J Physiol Endocrinol*, **306**(10): 1163-1175.
- ZAMBRANO E, MARTINEZ- SAMAYOA PM, BAUTISTA CJ, DEAS M, GUILLEN L, RODRIGUEZ- GONZALEZ GL, GUZMÁN C, LARREA F, NATHANIELSZ PW (2005). Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation. *J Physiol*, **566**(1): 225-236.
- ZAMBRANO E, BAUTISTA CJ, DEAS M, MARTINEZ- SAMAYOA PM, GONZALEZ- ZAMORANO M, LEDESMA H, MORALES J, LARREA F, NATHANIELSZ PW (2006). A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex- and window of exposure- specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat. *J Physiol Paris*, **571**(1): 221-230.
- ZEMUNIK T, PERUZOVIC M, CAPKUN V, MILKOVIC K (2003). Behavioral characteristics of the offspring of adolescent rats. *Braz J Med Biol Res*, **36**(4): 465-475.
- ZHAO Y, WANG SF, MU M, SHENG J (2012). Birth weight and overweight/obesity in adults: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*, **171**(12): 1737-1746.

ZHENG J, XIAO X, ZHANG Q, YU M, XU J, WANG Z, 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. *Metab Brain Dis*, **30**(5): 1129-1137.

ZHU MJ, HAN B, TONG J, MA C, KIMZEY JM, UNDERWOOD KR, XIAO Y, HESS BW, FORD SP, NATHANIELSZ PW, DU M (2008). AMP-activated protein kinase signalling pathways are down regulated and skeletal muscle development impaired in fetuses of obese, over-nourished sheep. *J Physiol*, **586**(10): 2651–2664.

