

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KİNOANIN (*CHENOPODIUM QUINOA* WILLD.) MATERNAL
OBEZİTE OLUŞTURULAN SIÇANLARIN YAVRULARINDA
BESLENME DURUMU, PSİKOMOTOR DAVRANIŞ VE
BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Uzm. Dyt. Ayşegül UĞURAL

Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ

ANKARA
2023

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KİNOANIN (*CHENOPODIUM QUINOA* WILLD.) MATERNAL
OBEZİTE OLUŞTURULAN SIÇANLARIN YAVRULARINDA
BESLENME DURUMU, PSİKOMOTOR DAVRANIŞ VE
BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Uzm. Dyt. Ayşegül UĞURAL

**Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ash AKYOL MUTLU**

**ANKARA
2023**

ONAY SAYFASI

Kinoanın (*Chenopodium quinoa* Willd.) maternal obezite oluşturulan sıçanların yavrularında beslenme durumu, psikomotor davranış ve bağırsak geçirgenliği üzerine etkileri

Ayşegül UĞURAL

Danışman: Prof. Dr. Aslı AKYOL MUTLU

Bu tez çalışması 24/07/2023 tarihinde jürimiz tarafından “Beslenme ve Diyetetik Programı” nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: *Prof. Dr. Eda KÖKSAL*
(Gazi Üniversitesi)

Üye: *Prof. Dr. Hilal YILDIRAN*
(Gazi Üniversitesi)

Üye: *Prof. Dr. Zehra BÜYÜKTUNCER DEMİREL*
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: *Prof. Dr. Aylin AYZ*
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: *Dr. Öğr. Üyesi Funda TAMER*
(Hacettepe Üniversitesi)

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açıılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

07 /08/2023

(İmza)

AYŞEGÜL UĞURAL

/

¹“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç ~~oluşturabileceği~~ oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ay aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarda yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlerle ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Aslı AKYOL MUTLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesi'ne göre yazıldığını beyan ederim.

İmza

Uzm. Dyt. Ayşegül UğURAL

TEŞEKKÜR

Doktora tez sürecimin her aşamasında destek, akademik bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yol gösteren Sayın Hocam Prof. Dr. Aslı AKYOL MUTLU'ya,

Davranış deneylerinin gerçekleştirilmesinde yardım, ilgi, akademik bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen Sayın Hocam Doç. Dr. BANU CAHİDE TEL'e,

Çalışma süreci boyunca deney ve analizlerde yardım ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini paylaşan Sayın Hocam Dr. Arzu KABASAKAL ÇETİN'e,

Davranış deneylerinin yapılmasında katkılarından dolayı Sayın Ecz. Burcu Nur AKGÜNER'e,

Doktora sürecim boyunca her zaman yanımda olan, bana inanan, destekleri ile motive eden sevgili aileme,

Çalışma süresince tüm pozitif yaklaşım, ilgi, destek ve yardımlarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri, araştırma görevlileri, doktora öğrencileri ve idari personeline,

Yemlerin hazırlanması ve tedarikinde desteklerini esirgemeyen Tayfun İDE ve Arden Araştırma ekibine, tüm deney boyunca hayvanların tedarikinde yardımcı olan Tuğba ŞİMŞİR başta olmak üzere tüm Technical Universal Verification Ltd. Şti. ekibine, analizlerin yapılmasında laboratuvarlarını açan ve yardımlarını esirgemeyen Samet ECE ve Diagen Biyoteknolojik Sistemler A.Ş. ekibine,

İçtenlikle çok teşekkür ederim.

ÖZET

Uğural, A. Kinoanın (*Chenopodium quinoa* Willd.) maternal obezite oluşturulan sıçanların yavrularında beslenme durumu, psikomotor davranış ve bağırsak geçirgenliği üzerine etkileri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Programı, Doktora Tezi, Ankara, 2023. Bu çalışmada maternal obezite geliştirilerek diyetlerine kinoa eklenmiş sıçanların yavrularında yem tüketimi, bazı antropometrik parametreler, psikomotor davranış düzeyleri ve bağırsak geçirgenliğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Üç haftalık dişi Wistar sıçanlar (n=24) bir haftalık adaptasyon sürecinin ardından 8 hafta süreyle KON (n=8, kontrol diyeti-AIN93G), KAF (n=8, kafeterya diyeti) ve KAFK (n=8, kinoalı kafeterya diyeti) gruplarına ayrılarak farklı diyet müdahaleleri ile beslenmiştir. KAFK grubuna kinoalı yem yalnızca gebelik ve laktasyon dönemlerinde, 1 kg'lık yeme 310 g kinoa eklenerek pelet formunda verilmiştir. Sekiz hafta sonunda Wistar erkek sıçanlar (n=6) ile çiftleştirilmiş ve aynı diyet müdahaleleri gebelik ve laktasyon dönemlerinde de devam etmiştir (toplam 14 hafta). Laktasyon dönemi boyunca yavrulara refleks testleri uygulanmıştır. Laktasyon sonunda her batından 2 erkek yavru ayrılarak aynı kafeslerde barındırılmış ve kontrol diyeti (AIN93G) ile beslenerek juvenil, adölesan ve genç yetişkinlik dönemlerinde psikomotor davranış testleri uygulanmıştır ($n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$). Doğum sonrası (DS) 61/62. günlerde tüm yavrular ötanazi edilerek kan ve doku örnekleri alınmıştır. Yavru ve annelerin Immunoglobulin A (IgA) düzeyleri ELISA kitleri kullanılarak belirlenmiştir. Maternal diyet müdahaleleri yavruların doğum ağırlığı ve laktasyon dönemi vücut ağırlığında anlamlı farklılığa neden olmamış ($p>0,05$), ancak laktasyon sonrasında KAF ve KAFK gruplarının beden kütle indeksi (BKİ) düzeyleri KON grubundan daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Laktasyon sonrasında yavruların yem tüketiminde ve çikolata tercih testinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Laktasyon döneminde uygulanan yükseklikten kaçınma ve doğrulma refleks testlerinde maternal diyetin etkisi gözlenmez iken ($p>0,05$), istediği kafese atlama testinde KAF grubunun KON grubuna göre diğer hayvanın olduğu kutuya daha çok atladığı bulunmuştur ($p<0,05$). Açık alan testinde toplam lokomotor ve vertikal aktiviteler açısından maternal diyetin herhangi bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,05$). Anksiyete-benzeri davranış testinde DS24'de açık kol girişi KAF grubunda KON grubuna göre daha fazla, DS46'da KAF grubunun KON grubuna göre açık kollarda geçirdiği süre daha az bulunmuştur ($p<0,05$). Depresyon-benzeri davranış ve sosyal etkileşim açısından gruplar arası fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Motor fonksiyon ve denge bakımından kırıste yürüme testinde DS22'de KAF grubunun KON ve KAFK gruplarına göre tahta plakayı daha uzun sürede geçtiği saptanmıştır ($p<0,05$). Serum IgA düzeyleri açısından anne ve yavrularda anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Sonuç olarak maternal kafeterya diyetinin yavrularda juvenil dönemde yükseltilmiş artı labirent testinde hiperaktivite fenotipi eğilimine ve aynı testte genç yetişkinlik döneminde anksiyete-benzeri davranışa neden olduğu saptanmıştır. Gebelik ve laktasyon döneminde tüketilen kinoanın bu sorunları hafifletmede etkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle maternal dönemde tüketilen obezogenik diyetin fetal nörogelişim üzerine olan olumsuz etkileri sağlıklı besin ögesi profiline sahip besinlerin eklenmesiyle geri döndürülebilmektedir. Ancak kinoa içerisindeki hangi etken maddelerin fetal beyin ve sinir sistemini nasıl etkileyebileceği ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kinoa, maternal obezite, nörogelişim, bağırsak geçirgenliği.

Bu araştırma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından Doktora tez Projesi ile desteklenmiştir (THD-2022-19975).

ABSTRACT

Uğural, A. Effects of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) on nutritional status, psychomotor behavior and intestinal permeability in offspring of obesity-induced rats. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Nutrition and Dietetics Program, Doctor of Philosophy Thesis, Ankara, 2023. In the present study, we aimed to examine the effects of maternal obesity and quinoa supplementation on chow consumption, some anthropometric parameters, psychomotor behavior and intestinal permeability of offspring. Three-week-old female Wistar rats (n=24) were randomly divided into CON (n=8, control diet-AIN93G), CAF (n=8, cafeteria diet) and CAFQ (n=8, cafeteria diet with quinoa) groups at the end of one-week adaptation period and fed for 8 weeks. In the CAFQ group, chow with quinoa was given in pellet form by adding 310 g of quinoa to 1 kg of chow only during pregnancy and lactation. After eight weeks, all animals were mated (n_{male}=6) and the same dietary interventions were continued during pregnancy and lactation (14 weeks). Reflex ontogeny tests were performed to the pups during the lactation period. At the end of lactation, 2 male offspring from every dam was separated, housed in the same cages and fed with control chow (AIN93G). Psychomotor behavioral tests were performed during juvenile, adolescence and young adulthood periods (n_{CON}=16, n_{CAF}=11, n_{CAFQ}=16). All pups were euthanized and blood and tissue samples were taken on postnatal day (PD) 61/62. Immunoglobulin A (IgA) levels of pups and dams were determined using ELISA kits. Maternal dietary interventions did not cause a significant difference in terms of birth weight and body weight during lactation period of the offspring (p>0,05). After lactation the body mass index (BMI) of the CON group was found to be lower than the CAF and CAFQ groups (p<0,05). There was no difference between the groups in the chow consumption and chocolate preference test of the pups after lactation (p>0,05). The effect of maternal diet was not shown in the cliff avoidance and righting reflex tests during the lactation period (p>0,05). It was found that the CAF group jumped more in the box with the other animal compared to the CON group in the jumping down with choice test (p<0,05). In the open field test, the effect of maternal diet was not shown in terms of total locomotor activity and vertical activity (p>0,05). In the elevated plus maze test, open arm entries on PD24 was found to be more in the CAF group than in the CON group, and in PD46, the CON group spent more time in the open arms compared to the CAF group (p<0,05). There was no difference between the groups in terms of depression-like behavior and social interaction (p>0,05). In terms of motor function and balance, it was determined that the CAF group passed the wooden beam longer than the CON and CAFQ groups in PD22 in the balance beam walking test (p<0,05). In terms of IgA levels, there was no difference between the groups in dams and offspring (p>0,05). As a result, it was determined that maternal cafeteria diet caused a tendency to hyperactivity phenotype in the elevated plus maze test in juvenile period and anxiety-like behavior in young adulthood in the same test. It has been shown that quinoa consumption during pregnancy and lactation is effective in alleviating these problems. Therefore, the negative effects of the obesogenic maternal diet on fetal neurodevelopment can be reversed by adding foods with a healthy nutrient profile. However, more research is needed on how the active ingredients in quinoa may affect the fetal brain and nervous system.

Key Words: Quinoa, maternal obesity, neurodevelopment, gut permeability.

This research was funded by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit with Doctoral Thesis Project (THD-2022-19975).

İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xvii
RESİMLER	xviii
1. GİRİŞ	1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam	1
1.2. Amaç ve Hipotezler	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Gestasyonda Fetal Beyin Gelişimine Genel Bakış	6
2.2. Fetal Programlamada Maternal Diyet ve Besin	
Ögelerinin Fetal/Doğum sonrası Nörogelişimsel Etkileri	8
2.2.1. Fetal Programlama	8
2.2.2. Diyet Modellerinin Fetal/Doğum sonrası	
Nörogelişimsel Etkileri	9
2.2.3. Besin Ögelerinin Fetal/Doğum sonrası	
Nörogelişimsel Etkileri	22
2.3. Maternal Obezitenin Fetal/Doğum sonrası	
Nörogelişimsel Etkileri	36
2.3.1. Hayvan Çalışmaları ve Olası Mekanizmalar	37
2.3.2. Epidemiyolojik Çalışmalar	44
2.4. Maternal Obezitenin Fetal Mikrobiyota ve Bağırsak Geçirgenliği	
Üzerine Etkileri	49
2.5. “Altın Pseudo-Tahıl”: Kinoa (<i>Chenopodium quinoa</i> Willd.)	58

2.5.1. Genel Bilgiler ve Besin Ögesi Kompozisyonu	58
2.5.2. Sağlık Üzerine Etkileri	62
2.5.3. Mikrobiyota Üzerine Etkileri	68
3. GEREÇ VE YÖNTEM	73
3.1. Deney Hayvanları	73
3.2. Araştırma Protokolü	73
3.3. Diyet Müdahaleleri	76
3.4. Antropometri ve Yem Tüketimlerinin Ölçülmesi	80
3.5. Psikomotor Davranış Testlerinin Uygulanması	81
3.6. Doku Örneklerinin Alınması	93
3.7. Serum Immunoglobulin A Düzeylerinin Analizi	93
3.8. Verilerin İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi	94
4. BULGULAR	95
4.1. Annelerin Vücut Ağırlığına İlişkin Bulgular	95
4.2. Annelerin Enerji ve Besin Ögesi Alımına İlişkin Bulgular	97
4.3. Annelerin Organ ve Doku Ağırlıklarına İlişkin Bulgular	108
4.4. Yavruların Doğum Ağırlıkları ve Bazı Antropometrik Parametrelerine İlişkin Bulgular	110
4.5. Yavruların Laktasyon Dönemi ve Sonrasında Vücut Ağırlıklarına İlişkin Bulgular	113
4.6. Yavruların Laktasyon Sonrası Yem Tüketimi, Enerji ve Besin Ögesi Alımlarına İlişkin Bulgular	115
4.7. Yavruların Organ ve Doku Ağırlıklarına İlişkin Bulgular	118
4.8. Yavruların Refleks ve Davranış Testlerine İlişkin Bulgular	119
4.9. Anneler ve Yavruların IgA Düzeylerine İlişkin Bulgular	133
5. TARTIŞMA	134
5.1. Diyetle İndüklenen Maternal Obeziteye İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	134
5.2. Maternal Diyetin Yavruların Doğum Ağırlığı, Yem Tüketimi, Somatik Gelişimine İlişkin Bulgularının Değerlendirilmesi	139

5.3. Maternal Diyetin Yavruların Refleks Ontojenilerine İlişkin Bulgularının Değerlendirilmesi	142
5.4. Maternal Diyetin Yavruların Lokomotor Aktivite, Anksiyete-Benzeri Davranış ve Depresyon-Benzeri Davranışlarına İlişkin Bulgularının Değerlendirilmesi	144
5.5. Maternal Diyetin Yavruların Motor Koordinasyon ve Denge Fonksiyonlarına İlişkin Bulgularının Değerlendirilmesi	149
5.6. Maternal Diyetin Yavruların Hafıza, Öğrenme ve Bellek Kapasitelerine İlişkin Bulgularının Değerlendirilmesi	150
5.7. Maternal Diyetin Yavruların Sosyal Davranışlarına İlişkin Bulgularının Değerlendirilmesi	152
5.8. Maternal Diyetin Anne ve Yavruların Bağırsak Geçirgenliğine Olan Etkisine İlişkin Bulgularının Değerlendirilmesi	153
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	156
6.1. Sonuçlar	156
6.2. Öneriler	159
7. KAYNAKLAR	162
8. EKLER	
EK-1: Etik Kurul Onayı	
EK-2: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

20-HE	20-Hidroksiekdizon
5-HT	Serotonin
AA	Araşidonik Asit
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AHA	Amerikan Kalp Vakfı
ALA	Alfa-Linolenik Asit
ALT	Alfa-Alanin Aminotransferaz
AMPA	a-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol -4 propiyonat
AMPK	Aktive Edilmiş Protein Kinaz
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BTNF	Beyin Türevli Nötrotrofik Faktör
CHO	Karbonhidrat
cm	Santimetre
CO₂	Karbondioksit
CRH	Kortikotropin Serbestleştirici Hormon
CRP	C-Reaktif Protein
DA	Dopamin
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DHA	Dokozaheksaenoik Asit
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DNMT1	DNA (sitozin-5)-metiltransferaz 1
DS	Doğum Sonrası
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DSS	Dekstran Sodyum Sülfat
EPA	Eikosapentaenoik Asit
EYA	Esansiyel Yağ Asitleri
FAO	Amerika Gıda ve Tarım Örgütü
FFA	Serbest Yağ Asitleri
g	Gram
GABA	Gama-Aminobütirik Asit
GF	Bakterisiz

GLA	Gama-Linolenik Asit
GLP-1	Glukagon-benzeri Peptid
GPR	G-protein Kenetli Reseptör
GSH-Px	Glutatyon Peroksidaz
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HPA	Hipotalamus-Hipofiz Aksı
IBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
IgA	İmmunoglobulin A
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IgM	İmmunoglobulin M
IL-1b	İnterlökin-1b
IL-6	İnterlökin-6
IQ	Zeka Katsayısı
IU	Uluslararası Birim
KAF	Kafeterya Diyeti
KAFK	Kinoalı Kafeterya Diyeti
KBB	Kan Beyin Bariyeri
kg	Kilogram
kkal	Kilokalori
KON	Kontrol Diyeti
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
KZYA	Kısa Zincirli Yağ Asitleri
LA	Linoleik Asit
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LGA	Gestasyon Yaşına Göre Büyük Doğum Ağırlığı
LPS	Lipopolisakkarit
m²	Metrekare
mcg	Mikrogram
MCP-1	Monosit-kemoatraktant protein-1
MD	Maternal Diyet
mg	Miligram
µl	Mikrolitre

miRNA	Mikro Ribonükleik Asit
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MTHFR	Metiltetrafolat Redüktaz
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa-B
ng	Nanogram
NMDA	N-metil-D-aspartat
NO	Nitrik Oksit
NTD	Nöral Tüp Defekti
Ob-R	Leptin Reseptörü
OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
PCBs	Poliklorlu Bifeniller
PFK	Prefrontal Korteks
PI3K	Fosfoinositol-3-kinaz
PPARγ	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama
PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
PYY	Peptid YY
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
s	Saniye
SAM	S-adenozilmetyonin
SGA	Gestasyon Yaşına Göre Düşük Doğum Ağırlığı
SOD	Süperoksit Dismutaz
TBARS	Tiobarbitürik Asit Reaktif Bileşikleri
Tip2 DM	Tip 2 Diyabet
TG	Trigliserit
TLR	Toll-benzeri Reseptör
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör- α
TPH-1	Triptofan-5 Hidroksilaz 1
TS	Tourette Sendromu
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
YAL	Yükseltilmiş Artı Labirent

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Maternal diyetin fetal nörogelişimsel olası etki mekanizmaları.	10
2.2. Maternal obezitenin fetal nörogelişim ve psikiyatrik morbidite üzerine olası etki mekanizmaları.	43
2.3. Maternal ve fetal mikrobiyota çeşitliliğinin nörogelişimsel basamaklardaki değişimi.	51
2.4. Maternal diyetin fetal mikrobiyota, beyin dokusu ve doğum sonrası davranış üzerine olası etki mekanizmaları.	55
3.1. Araştırma protokolü ve uygulanan prosedürler.	75
3.2. Sosyal davranış testi (temsili).	92
4.1. Annelerin gebelik öncesi sekiz haftalık vücut ağırlığı değişimi.	95
4.2. Annelerin gebelik süresince vücut ağırlığı değişimi.	96
4.3. Annelerin laktasyon süresince vücut ağırlığı değişimi.	96
4.4. Annelerin gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon dönemleri toplam vücut ağırlığı değişimi.	97
4.5. Maternal diyetlerde makro besin öğelerinin enerjiden gelen oranları.	108
4.6. Yavruların laktasyon dönemindeki vücut ağırlıkları.	113
4.7. Yavruların laktasyon sonrası altı haftadaki vücut ağırlıkları.	114
4.8. Yavruların laktasyon ve laktasyon sonrası toplam dokuz haftadaki vücut ağırlıkları.	115
4.9. Maternal diyetin yavrunun yükseklikten kaçınma refleksi üzerine etkisi.	119
4.10. Maternal diyetin yavrunun doğrulma refleksi üzerine etkisi.	120
4.11. Maternal diyetin yavruda istediği kafese atlama refleksi üzerine etkisi.	120

Şekil	Sayfa
4.12. Maternal diyetin yavruda lokomotor aktivite üzerine etkisi.	122
4.13. Maternal diyetin yavruda anksiyete benzeri davranış üzerine etkisi.	124
4.14. Maternal diyetin yavruda tutunma kapasitesi üzerine etkisi.	125
4.15. Maternal diyetin yavruda kırışte yürüme kapasitesi üzerine etkisi.	126
4.16. Maternal diyetin yavrunun tanıma hafızası üzerine etkisi.	127
4.17. Maternal diyetin yavrunun öğrenme ve bellek kapasitesi üzerine etkisi.	128
4.18. Maternal diyetin yavruda depresyon-benzeri davranış üzerine etkisi.	129
4.19. Maternal diyetin yavrunun çikolata tercihi üzerine etkisi.	129
4.20. Maternal diyetin yavrunun koku duyusu üzerine etkisi.	130
4.21. Maternal diyetin yavrunun sosyal etkileşim ve sosyal yenilik tercihi üzerine etkisi.	131

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Nörogelişim sürecinde önemli olan bazı besin öğeleri, yer aldıkları prosesler ve besinsel kaynakları.	23
2.2. Kinoanın enerji ve besin öğelerinin pirinç, tam buğday ve diğer pseudo-tahıllar ile karşılaştırılması.	61
3.1. Kafeterya diyetine eklenen besinlerin enerji ve besin öğeleri kompozisyonu.	78
3.2. Kontrol, kinoalı diyet ve kafeterya yiyeceklerinin enerji, makro besin öğeleri ve sodyum içerikleri ortalamaları.	79
3.3. Kontrol yemi ve kinoalı yem içerikleri.	80
3.4. Yavrulara uygulanan psikomotor davranış test zamanları.	82
4.1. Annelerin enerji ve besin ögesi alım düzeyleri ortalamaları.	103
4.2. Annelerin enerji ve besin ögesi alım düzeyleri ortalamaları (Toplam 14 hafta).	107
4.3. Annelerin organ ve doku ağırlıkları.	110
4.4. Maternal diyetlerin annelerin batın sayısı, yavruların doğum ağırlıkları ve bazı antropometrik parametreleri üzerine etkisi.	112
4.5. Yavruların laktasyon sonrası ortalama yem tüketimi, enerji ve besin ögesi alım düzeyleri.	117
4.6. Yavruların organ ve doku ağırlıkları.	118
4.7. Anne ve yavruların IgA düzeyleri.	133

RESİMLER

Resim	Sayfa
1. Doğrulma refleksi testi.	83
2. Yükseklikten kaçınma testi.	83
3. İsteddiği kafese atlama testi.	84
4. Açık alan testi.	85
5. Yükseltilmiş artı labirent testi aparatı.	86
6. Tutunma kapasitesi testi.	87
7. Kirişte yürüme testi.	88
8. Yeni nesne tanıma testi.	89
9. Y-labirent test aparatı.	90
10. Zorunlu yüzme testi.	91

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam

Fetal programlama ilk olarak Barker ve ark. (1) tarafından öne sürülmüş bir hipoteze dayanmaktadır. Bu hipoteze göre, yaşamın kritik dönemi olarak adlandırılan fetal dönem boyunca, olumsuz çevre koşullarına maruz kalan fetüste fizyolojik ve metabolik değişiklikler oluşmakta ve bu durum yetişkinlikte hastalık riskini arttırmaktadır (2). Barker ve ark. (1) maternal yetersiz beslenme ve olumsuz çevre koşulları sonucu fetüsün düşük doğum ağırlığına sahip olması ile ileriki yaşlarda kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve Tip 2 diyabete (Tip2 DM) yakalanma riski arasında ilişki bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu hipotez daha sonra “Yetişkin Sağlığının ve Hastalıklarının Gelişimsel Orijinleri” (*Developmental Origins of Health and Disease-DOHaD*) teorisinin oluşmasına katkı vermiştir. Yaşam tarzı ile ilişkili hastalıkların gen-çevre (beslenme, stres veya çevresel kimyasallar gibi) etkileşimi ile fertilizasyon, embriyonik, fetal ve neonatal dönemlerde şekillendiği görüşü bu teorinin ana fikrini oluşturmaktadır (3).

Maternal obezite insidansı 1980’lerden günümüze kadar iki kat artmıştır (4). Toplam enerji, doymuş yağ, basit şeker ve tuz içeriği yüksek bir beslenme modeli olan “Batı Diyeti”, maternal obezitenin gelişmesinde önemli faktörlerden biri olarak gösterilmektedir (5). “Lezzetli” olarak adlandırılan bu beslenme alışkanlığının gestasyon öncesi dönemdeki kadınların %40’ında var olduğu ve gestasyon süresince de devam ettiği belirtilmektedir (4). Maternal obezitenin fetüsün nörogelişimini etkileyerek adölesan ve yetişkinlik dönemlerinde nörolojik ve psikolojik hastalıklara yakalanma riskini arttırabileceği üzerinde durulmaktadır (6-8).

Gestasyon döneminde nörogelişim açısından kritik olan iki önemli dönem bulunmaktadır. Birincisi hücre göçü, farklılaşması, nörogenez, sinaptogenez ve çeşitli nörotransmisyon yollarının oluşmaya başladığı ilk trimester ve ikincisi beyin gelişimi ve olgunlaşması açısından önemli olan üçüncü trimesterden doğum sonrası (DS) ilk iki senedir (9). Deneysel çalışmalarda maternal obezitenin yavrularda öğrenme ve hafızada bozukluklar, hiperaktivite, anksiyete benzeri davranış, yağ ve şeker tüketiminde artış ile bağımlılık benzeri davranışlar gibi davranış defektlerine neden olduğu, nörogenezde ve nöral progenitör proliferasyonunda azalma, özellikle

erkeklerde miyelinsasyonda azalma gibi beyin yapısı değişiklikleri oluşturduğu rapor edilmiştir (10). Epidemiyolojik çalışmalarda ise zeka katsayısında (*intelligence quotients-IQ*) azalma, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder-ADHD*), Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) (*Autism Spectrum Disorder-ASD*), anksiyete, depresyon gibi internalize davranışlarda artış ile beyinde fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin oluşmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmektedir (10).

Batı Diyeti'nde yer alan obezojenik besinlerin aşırı tüketimi sonucu tıkmırcasına yeme bozukluğu ve bağımlılık benzeri davranışların gelişebileceği vurgulanmaktadır (11). Bu diyet örüntüsünün beyindeki hedonik düzenlemeyi bozduğu, dopamin aracılı ödül sinyalizasyonunda değişikliklere neden olduğu ve nörotransmisyonu inhibe ettiği saptanmıştır (12, 13). Deneysel bir çalışmada maternal Batı Diyeti ağırlıklı beslenme alışkanlığının yavrularda strese neden olduğu, yavruların prefrontal korteks (PFK) ve beynin ödül merkezinde daha düşük bazal beyin aktivitesine sahip oldukları ve bu etkilerin yavrular standart diyetle beslendiklerinde bile uzun süre devam ettiği bulunmuştur (14). Benzer olarak özellikle erkek yavrularda davranışsal esnekliğin bozulduğu, ulaşılabilir olduğu takdirde yağlı ve şekerli besin tüketiminin arttığı, uzaysal hafıza ve öğrenmede bozulmaların gerçekleştiği saptanmıştır (15, 16). Bazı kohort çalışmaları ve meta analizlerde ise maternal sebze-meyve tüketimi ve maternal diyet kalitesinin yüksek olması ile çocukların okul öncesi ve okul döneminde daha iyi kelime, performans ve tam IQ skor artışları arasında ilişki bulunmuş, bilişsel gelişim ile pozitif ilişki saptanmıştır (17, 18).

Kemirgenlerde diyetle indüklenen obezite modelleri arasında Batı Diyeti'ne en yakın diyet modelinin "Kafeterya Diyeti" olduğu literatürde birçok çalışma ile vurgulanmıştır (15, 19, 20). Bu diyet modelinde kemirgenlere insanların market veya hazır gıda zincirlerinde kolaylıkla ulaşabildiği ve tükettiği ultra-işlenmiş, sağlıksız ancak lezzetli olan besinler (bisküvi, çikolata, cips, dondurulmuş ürünler ve işlenmiş etler gibi) verilmektedir. Kafeterya diyetinin gestasyon, laktasyon ve/veya laktasyon sonrasında tüketilmesi ile sıçanların yavrularında vücut ağırlığında artış, lokomotor aktivitede azalma, yağlı, tuzlu, şekerli besin tüketiminde artış gözlenmiştir (21-24). Bu diyetin ilaç bağımlılığı ile benzer etki göstererek beyindeki ödül sistemini aktive ettiği, serotonin (5-HT) ve dopamin regülasyonunun bozulmasına neden olduğu, özellikle

erkek yavrularda tanıma belleğinin bozulduğu, anksiyete benzeri davranışa neden olduğu ve sosyal davranışı olumsuz etkilediği bulunmuştur (25-29).

Maternal obezitenin gestasyon süresince bazı inflamatuvar yanıtların oluşmasına neden olarak fetal nöral yolları etkileyebileceği belirtilmektedir. Maternal hipotalamus-hipofiz aksındaki (HPA) hiperaktivasyon, glukokortikoid salınımı, yüksek leptin ve insülin düzeyleri, plasental fonksiyon bozukluğu ve fetal sitokin ekspresyonlarının artması veya 5-HT ve dopamin yollarındaki regülasyon bozukluğu gibi mekanizmaların postnatal dönemde epigenetik etkilerinin olduğu düşünülmektedir (30). Maternal fazla kilolu olan annelerin çocuklarının, ideal ağırlıkta olan annelerin çocuklarına göre %30 daha fazla DEHB, %10 daha fazla OSB ve %23 daha fazla entelektüel gelişme geriliği riskinin bulunduğu belirtilmektedir (31, 32).

Maternal Batı Diyeti beslenme alışkanlığı ve beraberindeki maternal obezitenin fetal mikrobiyota üzerine de olumsuz etkileri bulunmaktadır (33-36). Maternal obezite bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitliliği değiştirerek disbiyozise neden olmakta, rahim içi gelişim ortamını bozmakta ve böylece fetüsün mikrobiyal topluluğunu olumsuz yönde etkilemektedir (37). Maternal bağırsak-fetal beyin aksındaki bozuklukların ise doğum sonrası dönemde oluşabilecek nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu belirtilmektedir (38).

Bağırsak bariyer sistemi mukus tabakası, bağırsak epitel hücreleri, *tight junction* proteinleri, immün hücreler ve bağırsak mikrobiyotasından oluşmaktadır. Bu bariyerde meydana gelebilecek bir bozukluğun bağırsak geçirgenliğini artırarak metabolik ve nöropsikiyatrik hastalık riskini arttırdığı belirtilmektedir (39, 40). Psikolojik stres, inflamatuvar sitokinler, disbiyozis, gıda katkı maddeleri, ilaçlar, enfeksiyonlar, oksidatif stres, alkol ve uzun süreli yüksek yoğunluklu egzersiz gibi pek çok faktör bağırsak geçirgenliğini etkileyebilmektedir. Tüm bu etkenler bağırsak bariyerinde disfonksiyona neden olarak geçirgenliği arttırmakta, enterik bakterilerin lümene translokasyonunu kolaylaştırmakta ve lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır (39). Bağırsak geçirgenliğinin saptanmasında Gram negatif enterobakterilerin ürettikleri LPS'lere karşı salınan antikordardan en fazla kullanılan belirteç immünoglobulin A (IgA) ölçümüdür (41).

Kinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) yüksek protein kalitesine sahip, elzem amino asit içeriği kazein ile eşdeğer bir pseudo-tahıldır (*pseudocereal*). Gluten

içermemesi nedeniyle çölyak hastaları için iyi bir alternatif tahıl kaynağı oluşturmaktadır (42). Özellikle tahıllarda sınırlı olan lizin ve triptofan ile kurubaklagillerde kısıtlı olan kükürtlü amino asitler açısından zengindir (43). Protein içeriğinin yüksek olması yanında düşük glisemik indeksi, iyi bir posa kaynağı, B, C ve E vitaminleri açısından zengin olması da son yıllarda kinoanın fonksiyonel besin olarak sınıflandırılmasını sağlamıştır (44). Besin ögesi olmayan bileşiklerden flavonoidler, fenolik asitler, skualen, nitrojen içeren bileşikler, terpenoidler ve fitosterol içeriği yüksektir (45, 46). Bu bileşiklerin antidiyabetik, antikanser, sitotoksik, antimikrobiyal, anti-inflamatuvar, immün sistemi düzenleyici aktiviteleri bulunmaktadır (46). Yüksek kalite yağ asitlerinden olan çoklu doymamış yağ asidi (PUFA), tokoferol ve karotenoidler gibi lipofilik pek çok bileşiği içermesi nedeniyle son yıllarda antioksidan ve anti-inflamatuvar etkileri üzerine yapılan çalışmalar artmıştır (42, 45, 47). Kinoanın antioksidan etkisi içeriğindeki fenolik bileşiklerden kaynaklanmakta ve diğer pseudo-tahıllar ve buğdaya oranla daha fazla miktarda fenolik bileşik içermektedir (47). Kinoa ekstraktının verildiği deneysel bir çalışmada hafıza yetersizliği geliştirilmiş farelerde kinoa desteğinin hipokampus ve kısmen serebral kortekste hafıza yetersizliğini engellediği gösterilmiş, sinir sistemini koruyucu etkisi ortaya konmuştur (47). Kinoanın sağlık üzerine etkilerinin incelendiği bir derlemede ise, deneysel çalışmalarda ağırlık kazanımını azalttığı, lipid profilini geliştirdiği ve potansiyel antioksidan etki gösterdiği belirtilmiştir (48). Son yıllarda *Lactobacillus* suşları için iyi bir taşıyıcı olduğu ortaya konulmuş, prebiyotik özelliği ve mikrobiyota üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır (49).

1.2. Amaç ve Hipotezler

Amaç

Bu çalışmanın amacı, kafeterya diyeti ile maternal obezite geliştirilmiş sıçanlara verilen kinoa desteğinin (gestasyon ve laktasyon dönemleri) erkek yavrulardaki besin tüketimi, antropometrik parametreler (ağırlık, beyaz/kahverengi adipoz doku ve iç organ doku ağırlıkları), psikomotor ve nörogelişimsel davranışlar (refleks, motor koordinasyon, hafıza, öğrenme ve bellek kapasitesi, anksiyete ve depresyon) ile bağırsak geçirgenliği (IgA düzeyleri) üzerine etkilerinin incelenmesidir.

Hipotezler

1. Maternal obezite geliştirilmiş sıçanlarda kafeterya diyeti yavrularda doğum sonrası büyüme ve gelişmeyi olumsuz yönde etkiler.
2. Maternal obezite geliştirilmiş sıçanlarda gestasyon ve laktasyon dönemlerinde kafeterya diyetine eklenen kinoa desteği yavrularda doğum sonrası büyüme ve gelişmeyi iyileştirir.
3. Maternal obezite geliştirilmiş sıçanlarda kafeterya diyeti yavrularda laktasyon sonrası psikomotor davranış ve nörogelişimi bozar.
4. Maternal obezite geliştirilmiş sıçanlarda gestasyon ve laktasyon dönemlerinde kafeterya diyetine eklenen kinoa desteği yavrularda laktasyon sonrası psikomotor davranış ve nörogelişimi iyileştirir.
5. Maternal obezite geliştirilmiş sıçanlarda kafeterya diyeti yavruların laktasyon sonrası bağırsak geçirgenliğini bozar.
6. Maternal obezite geliştirilmiş sıçanlarda gestasyon ve laktasyon dönemlerinde kafeterya diyetine eklenen kinoa desteği yavrularda laktasyon sonrası bağırsak geçirgenliğini düzenler.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gestasyonda Fetal Beyin Gelişimine Genel Bakış

Beyin; çevre ve diğer canlılarla olan etkileşimi sağlamada görev alan, değişen koşullara karşı oldukça esnek, adaptif bir yapıya sahip ve yaklaşık 85 milyar hücre ile bunların trilyonlarca bağlantı ve sinapslarından oluşmuş bir organdır (50). Gestasyonda fetal beyin gelişimi nöral progenitör hücrelerin farklılaşması ile başlamakta ve geç adölesan dönemine kadar devam etmektedir. Beyin gelişiminin yaşam boyu sürdüğü ile ilgili tartışmalar ise güncelliğini korumaktadır. Gen ekspresyonu ve çevresel etkiler beyin gelişimini etkileyen en önemli iki kavram olup bu etkilerden birindeki bozulma nöral sonuçların da değişmesine neden olabilmektedir (51).

Konsepsiyonun ikinci haftası sonunda embriyo basit, oval şekilli ve iki tabakalı bir yapıdadır. Bu tabakalar oldukça primitif hücrelere sahiptir. Üçüncü haftanın sonunda embriyo üç tabakalı bir yapıya dönüşmekte, hücreler farklılaşmaya başlamaktadır. Gastrulasyon olarak adlandırılan bu evrede primitif olan hücrelerin kök hücrelere farklılaşması gerçekleşmektedir. Nöral progenitör hücreler olarak da adlandırılan kök hücreler pek çok farklı hücrenin üretilmesine imkan sağlamak ve böylece beyin ile merkezi sinir sisteminin (MSS) ana yapısı oluşmaktadır. Gastrulasyon başlarken embriyonun üst tabakasında epiblast hücrelerin göçü ile primitif çizgi (*primitive streak*) oluşmakta, primitif çizginin kranial ucunda hücre farklılaşması ile primitif düğüm şekillenmektedir. Primitif düğüm moleküler sinyalizasyon merkezidir. Buradaki hücreler aracılığıyla gönderilen sinyaller ile göç eden hücrelerde gen ekspresyonu sonucu protein sentezlenmekte, reseptörüne bağlanan protein ile embriyoda epiblast hücreler nöral progenitör hücrelere farklılaşmaktadır (51). Gastrulasyon sonrasında gestasyonun üçüncü haftasında nöral tüp formasyonu başlamaktadır. Bu süreç nörolasyon olarak adlandırılmaktadır. Nöral progenitör hücrelerin bulunduğu alanın her iki tarafında çıkıntılarının görülmesi nöral tüp oluşumunun ilk işaretidir. Bu aşamadan sonra günler geçtikçe çıkıntılar yükselmeye ve katlanmaya başlayarak tüp halini almaktadır (52). Embriyonun üç boyutlu yapısı nöral tüp formasyonu ile başlamakta ve bundan sonraki aylarda hızlı büyüme ile devam etmektedir. Nörolasyon sonunda 3-5 mm uzunluğuna erişen

embriyo, gestasyonel sekizinci haftada 27-33 mm'ye kadar ulaşmaktadır. Bu periyot süresince primitif sinir sistemi değişiklikleri gerçekleşmektedir. Nöral tüpün kapanmasıyla, tüpün anterior ucu genişleyerek primer beyin veziküllerini oluşturmaktadır: *Prosencephalon* (ön beynin prekürsörü), *Mesencephalon* (orta beynin yapısını oluşturan bölüm) ve *Rhombencephalon* (arka beyni oluşturan bölüm). Bu üç segment embriyonik dönem sonunda alt bölümlere ayrılarak beynin beş bölümünü oluşturmaktadır (51).

Fetal beyin gelişimi gestasyonel dokuzuncu haftadan itibaren başlayarak gestasyon sonuna kadar devam etmektedir. Nöron üretimi ise embriyonik dönemin 42. gününden itibaren başlayarak gestasyonun ortalarına kadar uzamaktadır. Bu dönemden doğuma kadar geçen süre boyunca beyin korteksinde girinti ve çıkıntılar belirginleşerek (*sulcus* ve *gyrus*) beyin lizensefalik bir yapı kazanmaktadır. Farklı nöronlar arka beyin, omurga, serebellum, orta beyin, derin subkortikal nuclei ve neokorteks gibi alanlarda yoğunlaşarak gri maddeyi oluşturmaktadırlar. Neokorteksi oluşturan nöronlar farklılaşarak nörotransmitter ve nörotrofik faktörlerin yanında akson ve dendrit yapılarının şekillenmesini de sağlamaktadırlar. Bu nedenle fetal dönemdeki beyin gelişiminin çoğunluğunu nöronların üretimi, göçü ve farklılaşması gibi prosesler oluşturmaktadır (51, 53).

Beyindeki gelişimsel değişiklikler prenatal dönemden itibaren başlamakta ve doğum sonrası (DS) ilk iki yıla kadar devam etmektedir. Ancak en önemli ve anlamlı değişiklikler kortikal “*subplate*” ve serebellumda gerçekleşmekte, gestasyonun ikinci yarısı ve DS ilk üç ay süresince devam etmektedir (50). Bu bölgeler fetal ve DS dönemdeki motor davranışların gelişimi açısından oldukça önemlidir. 1960'lı yıllarda bu gelişimsel değişikliklere bebek reflekslerinden kortikal kontrollü davranışa geçişin neden olduğu düşünülmekteydi. Ancak günümüzde motor davranışın öncelikli olarak refleksler tarafından düzenlenmediği ve fetal dönemden itibaren korteksin modüle edici etkisinin bulunduğu ortaya konulmuştur (54). Son yıllarda kabul gören bir teori olan Nöronal Grup Seleksiyon Teorisi'ne göre motor davranışların gelişmesinde ve nörogelişimsel proseslerde genetik bilgi, epigenetik yolaklar ve deneyimin eşit rol aldığı belirtilmektedir (55). Fetal/DS nörogelişim ve motor davranışı ile ilgili olarak gözlemsel ve klinik çalışmalarda yol alınmış olsa da, bu gelişimsel değişikliklerde sinir sisteminin nasıl bir rol oynadığı araştırılmaya devam etmektedir (54).

2.2. Fetal Programlamada Maternal Diyet ve Besin Öğelerinin Fetal/Doğum sonrası Nörogelişimsel Etkileri

2.2.1. Fetal Programlama

Yeterli ve dengeli beslenme yaşamın her döneminde olduğu gibi gestasyon döneminde de önem taşımaktadır. Özellikle beyin gelişimi, motor ve bilişsel gelişim ile sosyo-emosyonel becerilerin oluşmasında yaşamın kritik dönemleri olarak adlandırılan bu evredeki beslenme durumu, fetüs doğduktan sonra çocukluk ve adölesan dönemdeki nörogelişim düzeyini etkilemektedir (56). “Fetal programlama” olarak tanımlanan bu kavram, fetal gelişim süresince anne karnında beslenme ve diğer çevresel etkilere maruz kalan fetüsün metabolik adaptasyon geliştirmesi ve DS dönemdeki çevresel faktörlerin etkisiyle adölesan veya yetişkinlik çağında kronik hastalıklara yakalanma riskini arttırması şeklinde açıklanmaktadır (9). İlk kez İngiliz epidemiyolojist Barker tarafından ortaya atıldığı için “Barker Hipotezi” veya “Tutumlu Fenotip Hipotezi” olarak da bilinmektedir. Barker’a göre, maternal dönemde veya çocuklukta yetersiz besine maruziyet, yetişkinlikte Tip2 DM gelişme riskini arttırmaktadır (57). Bu hipotez daha sonra “Yetişkin Sağlığının ve Hastalıklarının Gelişimsel Orijinleri” (*Developmental Origins of Health and Disease-DOHaD*) Teorisi’nin şekillenmesinde rol almıştır. Kısaca fetüs utero çevresindeki sinyallere bağlı olarak adaptasyon geliştirmektedir. Fetüsün tüm bu değişikliklere adaptasyonunda bir hata veya doğum sonrasında çevresel değişiklikler varsa, doğum öncesi ve sonrasındaki yaşam arasında bir dengesizlik oluşmakta, fetüsün yetişkinlikte kronik hastalıklara yakalanma riski artmaktadır (58, 59).

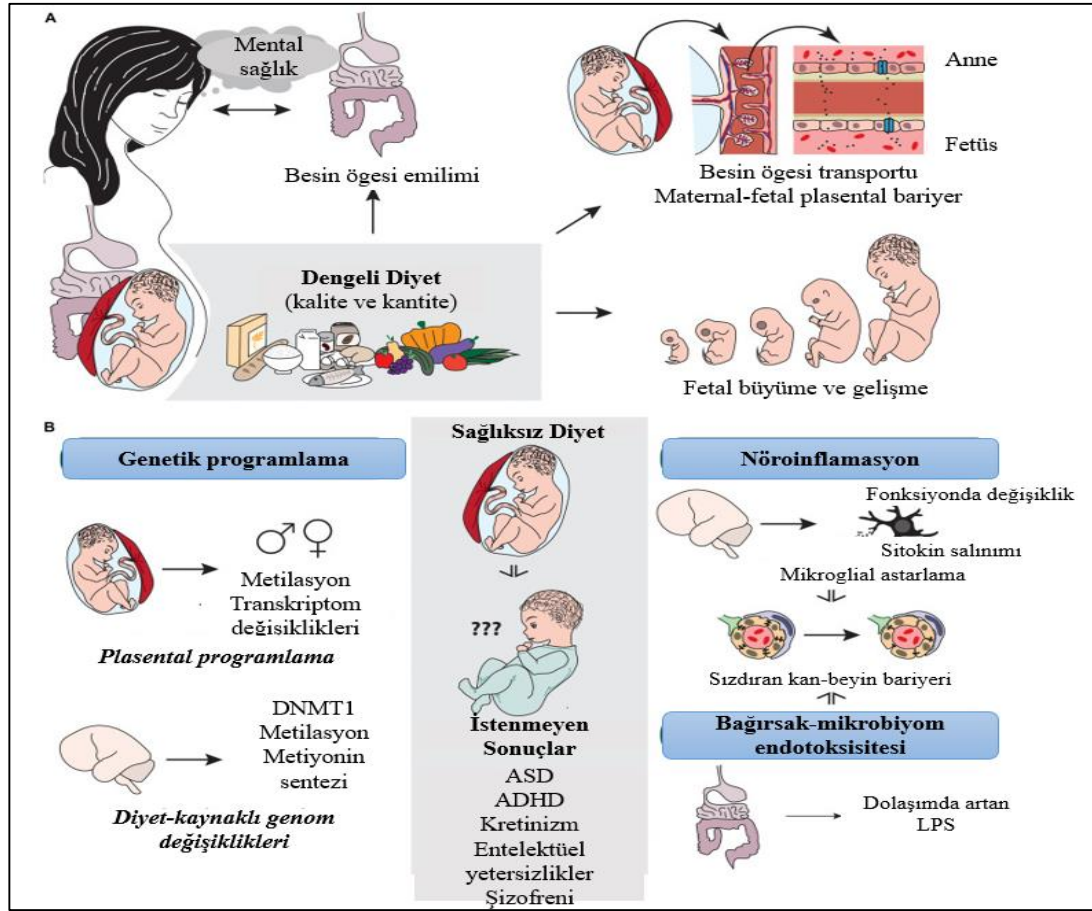
Çevresel koşullar içerisinde beslenme, gen-çevre etkileşimi en yüksek faktör olup fetal dönem maternal çevresel ve yaşam tarzı faktörlerine yanıt verebilecek plastisite ve kapasiteye sahiptir. Mikro ve makro besin öğeleri uterusdaki genlerin ekspresyonu ve fonksiyonunu etkilemekte, yaşamın erken dönemlerinde epigenetik mekanizmaları modüle etmektedir. Bu mekanizmaların modülasyonu folat metabolizması veya deoksiribo nükleik asit (DNA), histon ve kodlanmamış mikro ribonükleik asit (miRNA) metilasyonunu etkileyen transmetilasyon süreçleri tarafından yapılmaktadır (9). Epigenetik değişikliklere en iyi ve ilk örnek 1944 yılındaki Hollanda Açlık Kışı gösterilmektedir. Perikonsepsiyonel veya gebeliğinin ilk

trimesterinde kıtlığa maruz kalan annelerin çocuklarının doğum ağırlıkları, maruz kalmayanlarla aynı olmasına rağmen yetişkinlikte KVH ve DM risklerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Kıtlığa gebeliğinin ileri dönemlerinde maruz kalan annelerin çocuklarının ise doğum ağırlıkları düşük ve yetişkinlikte insülin direnci ve hipertansiyon insidansları daha yüksek bulunmuştur (60). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar maternal yetersiz beslenme kadar maternal obezitenin de fetal programlamada rolü olduğunu göstermiştir. Obezite, hipertansiyon, metabolik sendrom, Tip 2 DM, nörogelişimsel gecikme, bilişsel ve psikiyatrik hastalıkların insidanslarının fetüs doğduktan sonra çocukluk veya yetişkinlik döneminde arttığı gözlenmiştir. Bu araştırmalar nedenselliği açıklaması da epigenetik modifikasyonlar araştırılmaya devam etmektedir (61).

Fetal programlama yönüyle düşünüldüğünde nörogelişim açısından gestasyon döneminde kritik olarak tanımlanabilecek iki önemli periyot bulunmaktadır: Birincisi ilk trimester ve ikincisi üçüncü trimesterden DS ilk iki senedir. İlk dönemde hücre göçü, farklılaşması, nörogenez, sinaptogenez ve çeşitli nörotransmisyon yolları gibi prosesler oluşurken, ikinci periyotta beyin gelişimi ve olgunlaşması yer almaktadır (9).

2.2.2. Diyet Modellerinin Fetal/Doğum sonrası Nörogelişimsel Etkileri

Beslenme ve hastalık arasındaki ilişkinin belirlenmesinde diyet modelleri yaklaşımı kapsamlı bir bilgi sunmaktadır (62). Ek olarak son yıllarda yalnızca tek bir besin ögesinin hastalık üzerine etkisinin değerlendirilmesinin yanında, diyetin bütünsel olarak ele alınması gerektiği konusundaki öneriler artmıştır (18). Ancak diyet örüntüleri, sosyo-kültürel öğeler ve besine ulaşılabilirlik gibi pek çok faktörden de etkilenmektedir (63, 64). Yapılan bir meta-analizde maternal diyet kalitesinin yüksek olması ile (daha fazla balık ve meyve tüketimi gibi) doğan bebeklerin bilişsel gelişimi arasında pozitif ilişki bulunmuştur (18). Maternal diyetin fetal programlama ve fetüsteki nörogelişimsel etkilerinin olası mekanizmaları özet olarak Şekil 2.1.'de gösterilmiştir (65).



Şekil 2.1. Maternal diyetin fetal nörogelişimsel olası etki mekanizmaları (65).

A) Gestasyonda yeterli ve dengeli beslenme besin öğelerinin emilimi ve taşınması ile fetal büyüme ve gelişmeyi etkilemekte, gestasyondaki bağırsak mikrobiyotasının fetal mental sağlığı üzerinde rolü olduğu düşünülmektedir. **B)** Diyet fetüste, genetik programlamayı (plasental ve genom boyu), nöroinflamasyonu (mikroglia, sitokinler ve sızdıran kan-beyin bariyeri) ve bağırsak mikrobiyota endotoksitesisini etkileyerek, bazı istenmeyen nörogelişimsel sorunlara (OSB, DEHB, kretinizm, entelektüel yetersizlik ve şizofreni gibi) neden olabilmektedir.

♀: kadın, ♂: erkek; ASD: Otizm spektrum bozukluk; ADHD: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, DNMT1: DNA (sitozin-5)-metiltransferaz 1; LPS: Lipopolisakkarit.

Yüksek Yağlı Diyetler

Fetal programlama çalışmalarında maternal yüksek yağlı diyetlerin fetüsün nörogelişimi, DS davranış ve duygu durumu üzerine olan etkilerine yönelik nedensel faktörler deneysel çalışmalarla ortaya konmuştur (7). Bu çalışmalarda kullanılan tüm modellerde maternal yüksek yağlı diyetin (diyet enerjisinin %40-60'nın yağdan gelmesi ile) yavrularda depresyon, agresyon benzeri davranışlar, sosyal ve bilişsel

bozukluklar, özellikle erkek yavrularda hiperaktivite ve yağ tüketimine yönelme/tercih etmeye neden olduğu bulunmuştur (4, 66, 67). Maternal yüksek yağlı diyetin anksiyete-benzeri davranışlar üzerine etkisi bazı çalışmalarda gösterilmiş olsa da (16, 68), diğer bazı araştırmalarda anksiyete-benzeri davranışlar, sosyal etkileşim, bazal lokomotor aktiviteleri üzerine etkisi gösterilmemiştir (4, 69, 70). Bu durumun en önemli nedenlerinden biri olarak deney hayvanlarında davranışsal parametrelerin ölçülmesinde kullanılan testlerin farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (71). Ultrasonik vokalizasyon testinin kullanıldığı bir çalışmada maternal yüksek yağlı diyet sonucu yavrularda anksiyete-benzeri davranışın arttığı bulunmuştur (72). Yavrularda yetişkinlik döneminde hipokampal nöronların viral etiketlenmesi ile dendritik dallanmanın bozulduğu, manyetik rezonans görüntülenmesi ile beyindeki bazı bölgelerin hacminin ve morfolojisinin değiştiği gözlenmiştir (67). Bu değişikliklerin oluşmasına neden olabilecek ana mekanizmalar arasında nöroinflamasyon, 5-HT, dopamin gibi hormonların regülasyon bozukluğu ile HPA aksının rol aldığı düşünülmektedir (68, 71, 73). Ayrıca yağ asitlerinin doğrudan toksik etkileri, lipid metabolizması fonksiyon bozukluğu, artmış oksidatif stres, insülin, leptin ve glukoz sinyalizasyonlarındaki bozukluklar, hücre siklus dengesizlikleri ve mikrobiyom değişiklikleri de vurgulanmaktadır (19, 74). Aşağıda bu mekanizmalar örneklendirilerek açıklanmıştır:

Nörogenез ve sinaptik plastisite hipokampuse bağlı öğrenme ve hafızanın gelişmesinde önemli rol oynamakta ve bu fonksiyonlar beyin türevli nörotrofik faktör (BTNF) gibi proteinlere dayanmaktadır. Maternal yüksek yağlı diyetin serotonerjik, gama-aminobütirik asit (GABA) ve BTNF değişikliklerine neden olarak yetişkinlikte anksiyete benzeri davranışın artmasına, uzaysal öğrenme ve kısa dönem hafıza ile ilişkili hipokampal BTNF ve nörogenезin azalmasına neden olduğu bulunmuştur (75). Maternal yüksek yağlı diyet (enerjinin yağdan gelen oranı %57) sonucu jüvenil ve adölesan dönemlerinde hipokampal BTNF'nin azaldığı, dendritik dallanmanın bozulduğu belirtilmektedir (76). Gestasyon ve laktasyon süresince yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanların erkek yavrularında özellikle plastisite belirteçlerindeki mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunda, GABA belirteçlerinde azalma (DS 25. ve 45. günlerde) ile DS45. günde histon deasetilaz ekspresyonunda azalma ve yüksek yağlı besinleri tercih etme gözlenmiştir (77).

Yüksek yağlı diyet, obezite, stres, fiziksel aktivite yetersizliği, çevresel kirlenmeler gibi pek çok faktör maternal kronik inflamasyona neden olabilmektedir. İnflamasyon ve hastalık riski epigenetik değişikliklerle “DNA inflamasyon imzası” yoluyla diğer jenerasyonlara geçerek inflamatuvar hastalık riskini arttırmaktadır (78). Normalde pleiotropik etki gösteren sitokinler, doğrudan DNA’da epigenetik modifikasyonlara neden olarak beyin gelişimi proseslerinde yer almaktadırlar (79). Interlökin-6 (IL-6)’nın kortikal gen ekspresyonu ve davranışı etkileyebildiği saptanmıştır (7). Ancak proinflamatuvar sitokinlerin beyinde artışı hipokampuse bağlı hafızanın bozulmasıyla ilişkilendirilmektedir. Jüvenil dönemde doymuş yağ, basit şeker ve kolesterol içeriği yüksek bir beslenmenin Tümör Nekroz faktör- α (TNF- α) ve IL-6 gibi sitokinlerin ekspresyonunu artırarak hipokampal CA-1 bölgesinde morfolojik değişikliklere neden olduğu belirtilmektedir. Aynı etkiler inflamasyona neden olan prenatal LPS enjeksiyonundan sonra da gözlenmiştir (76). Hayvan modellerinde patojen tanıyan reseptörler olan toll-benzeri reseptörler (TLR) endojen/ekzojen stres ve tehlike sinyallerine yanıt vermede rol alarak sitokin veya serbest radikallerin salınımını uyarmaktadırlar. Oluşan proinflamatuvar sitokinlerin mikroglia ile etkileşime girerek sinir sistemi yollarını etkileyebildiği bulunmuştur (79). Proinflamatuvar sitokinlerin harekete geçmesi periferal inflamasyon yanında nöroinflamasyonu da etkilemekte, bu durum depresyon ve bilişsel fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir. Çünkü hipotalamik inflamasyon, bu bölgede insülin direnci ve leptin regülasyon bozukluğuna neden olarak beyin enerji homeostazını bozmakta ve aşırı besin tüketimi davranışını uyarmaktadır (80). Yapılan bir sistematik derlemede maternal hastalıklar, yaşam tarzı ve çevresel risk faktörlerinin inflamasyonu artırarak çocuklarda DEHB, OSB ve Tourette Sendromu’na (TS) neden olabileceği vurgulanmıştır (79).

Serotonerjik sistem duygu ve psikolojik durumun düzenlenmesinde rol almaktadır (7). Gestasyon süresince BTNF rahim-plasental bariyeri geçebilmekte, 5-HT plasentayı geçememekte, ancak periferik 5-HT için hız sınırlayıcı enzim olan triptofan-5 hidroksilaz 1 (TPH1) enzimi ile maternal triptofandan sentezlenmekte ve fetüs beynine ulaşarak beyin gelişiminde aktif rol oynamaktadır (75). Maternal yüksek yağlı diyet sonucunda maternal sitokin düzeylerinin artması, doğrudan maternal BTNF düzeyini etkileyerek fetüste BTNF’nin reseptörüne bağlanmasını inhibe etmekte ve

pozitif geri dönüşüm mekanizması ile BTNF ekspresyonunu arttırmaktadır (81). Bu durum TPH1 gen ekspresyonunu arttırarak plasental TPH1 aktivitesini arttırmaktadır. Sonuçta plasental 5-HT üretimi fazlalaşarak fetal ön beyindeki 5-HT düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır. Uzun dönemde bu değişiklikler fetal beynin farklı bölgelerindeki serotonerjik sistemde sorunların oluşmasına neden olabilmektedir (75). Yüksek yağlı diyet tüketen sığırcıların yavrularında irisin/BTNF aksında bozulma (82) ve prefrontal kortekste (PFK) 5-HT düzeylerinde azalma ile 5-HT1A reseptör ekspresyonunda artış gibi hipokampus değişiklikleri nedeniyle depresyon benzeri davranışlar gözlenmiştir (71, 74). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (83), OSB (84), anksiyete ve depresif bozukluklar gibi nörogelişimsel hastalık teşhisi almış olan insanlarda 5-HT sentezinin baskılandığı bulunmuştur (7). Maternal yüksek yağlı diyet sonucu gelişen plasental inflamasyonun, fetüs hipotalamusunda inflamasyonun artmasına ve 5-HT sentezinin baskılanmasına neden olabileceği düşünülmektedir (7). Pro- ve anti-inflamatuar sitokinlerdeki dengesizlik triptofanın ana metabolik yollarından biri olan kinürenin yolağının dengesini de etkilemektedir. Bu yolda yer alan enzimlerin regülasyon bozukluğu sonucunda nörotoksik metabolitlerin üretimi artmaktadır. Sığırcılarda konsepsiyon öncesi, gestasyon ve laktasyon süresince yüksek yağlı maternal diyet sonucu hipokampal TNF- α mRNA ve monosit-kemoatraktant protein-1 (MCP-1) düzeylerinin arttığı, kinürenin metabolik yolağında rol alan enzimlerde regülasyon bozukluğu bulunduğu ve bu etkiler sonucu sığırcılarda yetişkinlikte cinsiyetten bağımsız olarak anksiyete benzeri davranışın görüldüğü belirtilmiştir (85).

Maternal yüksek yağlı diyet sonucu görülen merkezi dopamin sinyalizasyonundaki azalmanın fetüste DS obeziteye neden olduğu, yağlı ve şekerli besinleri tercih ettiği ve ileriki yaşlarda davranış değişikliklerine yol açtığı düşünülen bir mekanizmadır (73). Deneysel bir çalışmada perinatal ve laktasyon sonrasında tüketilen yüksek yağlı diyetin yavruların dopamin reseptörlerinde değişikliklere neden olduğu ve yağlı besin tercihlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durumun obezogenik çevreye maruz kalan bazı kişilerde neden hiperfaji geliştiğini ve diğerlerinde gelişmediğini açıklamada yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır (86). Lippert ve ark. (87), laktasyon döneminde yüksek yağlı diyet verilen farelerin yavrularında dopaminerjik sistemde uzun ömürlü gen ekspresyonu değişikliklerinin

gerçekleştiğini gözlemlemiş, dopaminerjik orta beyin nöronlarının susturulduğunu, bu nöronların daha aşağı hedefleri ile olan bağlantılarının ve striyatuma uyarımla uyarılmış dopamin salınımının azaldığını saptamışlardır (87). Dopaminerjik bu değişikliklerin OSB, DEHB, nöropsikiyatrik bozukluklar ve bilişsel fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (87).

Stres yanıtının davranışsal olarak düzenlenmesinde HPA ve ekstrapotalamik kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) rol almaktadır (7). İnsanlarda HPA hiperaktivitesi bilişsel performans değişiklikleri, depresyon ve anksiyete bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (88). Perinatal yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanların yavrularında yetişkinlik dönemlerinde beyinde kortikosteroid reseptörleri ile inflamatuvar gen ekspresyonunun değiştiği ve anksiyete benzeri davranışlara yol açtığı gösterilmiştir. Yavruların DS8. gündeki ağırlıkları standart maternal diyetle beslenen sıçanların yavrularına göre daha yüksek bulunmuş, yetişkinlik dönemlerinde fark ortadan kalkmıştır (68).

İnsülin ve leptin reseptörleri hipokampus ve kortekste yüksek düzeylerde eksprese edilmektedir (89, 90). Bu bölgelerdeki insülin sinyalizasyonu öğrenme ve hafıza (89), leptin sinyalizasyonu ise sinaptik plastisite ve nörotransmitter reseptörlerinin haberleşmesinde rol almaktadır (90). Corder ve ark. (19)'nın yaptıkları bir çalışmada gestasyon ve laktasyon süresince yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanların yavrularında çocukluk ve yetişkinlik dönemindeki (DS21 ve 150. günler) *Insr*, *Lepr* ekspresyonlarının daha az olduğu, yeni nesne tanıma testi ve Barnes labirent testi sonuçlarına göre nesne tanıma ve uzaysal hafızalarının bozulduğu bulunmuştur. Ancak bu sonucun maternal yüksek yağlı diyetten mi, yoksa yavru fetal programlama ile meydana gelmiş metabolik değişikliklerden mi kaynaklandığı sorusu güncelliğini korumaktadır (19). Maternal yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanların yavrularında daha fazla ağırlık kazanımı, besin tüketimi ve yağ kütlesi fazlalığı gözlenmiştir. Bu yavrularda daha zayıf hafıza performansı saptanmış ve hipokampal bölgelerde leptin ekspresyonundaki değişikliklerle korelasyon bulunmuştur (91).

Araştırmalarda kullanılan yüksek yağlı diyetlerdeki yağ oranı enerjinin %57-60'ı kadardır. Bu oranlarda perinatal yüksek yağlı diyetin uzaysal hafıza üzerine etki göstermediği bulunmuş (15), ancak bir çalışmada gestasyon ve laktasyon süresince

yağdan gelen enerji %60 oranında ayarlandığında yavrular DS21. güne kadar standart diyetle beslendiklerinde bile bilişsel performansta bozulma gözlenmiştir (19).

Enerjinin yağdan gelen oranındaki farklılıkların sosyal davranış üzerine etkilerinin de farklı olabileceği belirtilmektedir (92, 93). Konsepsiyondan 8 hafta önce enerjinin yağdan gelen oranı %60 olan diyetle beslenen sıçanların yavrularında sosyalliğin azaldığı ve sosyal hafızanın bozulduğu gözlenirken (92), %43 olan diyetle yetişkinlik döneminde sosyal davranışın etkilenmediği bulunmuştur (93). Maternal yüksek yağlı diyetin fetüs açısından yaşamın kritik evrelerinden hangisine karşı daha duyarlı olduğu yeni yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (94). Pre-gestasyon döneminde maternal yüksek yağlı diyetle (enerjinin yağdan gelen oranı %60) beslenen sıçanların yavrularında davranışsal ve metabolik geri döndürülemez etkiler gözlenmemiş, geç gestasyon döneminde erken gestasyona göre yavrularda bağımlılık benzeri davranış ile striyatal dopamin düzeylerinde azalma, laktasyon döneminde ise yavrularda metabolik sendrom, yüksek striyatal dopamin düzeyleri ve şizofreni benzeri fenotip gözlenmiştir (94).

Gestasyon ve laktasyon döneminde tüketilen yüksek yağlı diyetin postnatal nörogelişimsel ve psikodavranışsal etkileri hakkındaki araştırmalar devam etmektedir. Halk sağlığı açısından düşünüldüğünde gestasyon ve laktasyon dönemindeki beslenme önerilerinde bu etkilerin göz önünde bulundurulması için daha fazla kanıta dayalı veriye ve epidemiyolojik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (4).

Sağlıklı Diyetler

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre yetişkinler için "sağlıklı diyet" sebze-meyve, kurubaklagiller, yağlı tohumlar ve tam tahıllardan zengin, doymuş yağ, basit şeker ve tuz oranı düşük bir beslenme modelini ifade etmektedir (95).

İştah, homeostatik ve hedonik sistemin dahil olduğu pek çok nörobiyolojik prosesi kapsamaktadır. Homeostatik sistem enerji ihtiyacını karşılamayı desteklerken, hedonik sistem ödül, besinlerin lezzetli olması gibi enerji ihtiyacından çok daha öte bir döngüyü yönetmektedir (96). Prospektif kohort çalışmasındaki veriler kullanılarak yapılan bir araştırmada, gebeliğinin 36. haftasında olan, gestasyonel DM'u bulunan 325 kadının diyet modelleri ve bebeklerinin doğduktan sonra 6. aydaki yeme davranışları arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre diyetlerinin %28.3'ü yüksek

posalı besinler, kepekli pirinç, meyve, balık, kurubaklagil, yumurta, az yağlı peynir gibi besinlerden oluşan grubun erkek bebeklerinde çocukluk obezitesinin de kaynağını oluşturabilen “besinlerden zevk alma” davranışı ile tersine ilişki gösterilmiş ve besini daha yavaş yeme davranışı gözlenmiştir (97).

Entelektüel fonksiyon; öğrenme yeteneği, anlamlandırma ve problem çözme gibi genel bilişsel kapasiteyi içine alan bir kavram olan IQ ile tanımlanmaktadır (17). Maternal diyetin uzun dönemde bebeğin bilişsel gelişim, psikomotor ve mental gelişimi ile IQ skorları (sözel, yürütücü işlev becerileri ve performansı gibi) üzerine etkisinin bulunduğu belirtilmektedir (98). Son dönemde yapılan bir kohort çalışmasında, gebeliğinin 32. haftasında olan 12,195 kadının besin tüketim sıklıkları ve çocuklarının 8 yaşındaki IQ düzeyleri incelenmiştir. Çalışma sonunda tüm karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında gebeliği süresince sebze ve meyve tüketimi yüksek olan kadınların çocuklarının sözel, performans ve tüm IQ skorları, et/patates veya beyaz ekmek/kahve gruplarına göre daha yüksek çıkmıştır (17). Aynı araştırmacılar daha önceki çalışmalarında bu anneler ve 7 yaşındaki çocuklarının beslenme alışkanlıklarını incelemişler, bitkisel ağırlıklı beslenen annelerin çocuklarının anneleriyle aynı beslenme alışkanlığına sahip olduklarını bulmuşlardır (99).

Balık içerdiği omega-3 yağ asitleri, vitamin, mineraller ve yüksek protein değeri ile KVVH, çeşitli kanserler, bilişsel bozukluklar ve demans gibi pek çok kronik hastalığa karşı koruyucu etki göstermektedir (100). Ancak bu etkileri yanında metil civa, poliklorlu bifeniller (PCBs) gibi çeşitli kimyasal kirleticileri içermesi bakımından da maternal dönemde aşırı tüketimi sağlık açısından riskli görülebilmektedir (101). Amerikan Kalp Vakfı (*American Heart Association-AHA*) haftada iki kez balık tüketimini önerse de, 2010 yılında yayınlanan Amerika Gıda ve Tarım Örgütü/Dünya Sağlık Örgütü (FAO/WHO) Uzman Komite Raporu’nda yenilen balığın türü, yeme sıklığı ve hatta öğün büyüklüğü gibi faktörlerin yarar ve riskleri belirlemede göz önüne alınması gerektiği belirtilmiştir (102). Bu nedenle gestasyon döneminde balık tüketiminin fetüsün nörogelişimi üzerine etkileri günümüzde de tartışılmaktadır (100, 103). Daha önceki yıllarda Amerika Beslenme Önerileri’nde (2004), gestasyonda balık ve deniz ürünleri tüketiminin haftada 340 g ile sınırlandırılması gerektiği belirtilmiş, ancak Hibbeln ve ark. (104) yaptıkları bir

çalışmada gestasyon döneminde haftada 340 g'dan daha az balık tüketen annelerin çocuklarının haftada 340 g'dan daha fazla balık tüketenlere oranla sözel IQ skorlarının daha düşük olduğunu, sosyal davranış, küçük kas becerileri, sosyal gelişim skorlarının optimum düzeyin altında kalma riski taşıdıklarını saptamışlardır. Sistemik bir derlemede gestasyon süresince haftada bir veya daha fazla balık tüketimi olan annelerin çocuklarındaki nörogelişimsel sonuçların, hiç balık tüketmeyenlere oranla daha olumlu olduğu saptanmış, gestasyon döneminde balık tüketimi önerileri ile ilgili daha fazla kanıta dayalı veriye ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (103).

Serebellum insanda bilişsel ve emosyonel davranış ve yeteneklerin gelişmesinde anahtar rol oynamaktadır (105). Gestasyonun ilk haftasından itibaren oluşmakta ve gelişimi üçüncü trimester boyunca devam etmektedir (106). Bu kadar uzun bir süreç, serebellumu çevresel etkilere de açık hale getirmektedir (107). Parisi ve ark. (105)'nin yaptıkları bir çalışmada perikonsepsiyonel diyet modellerinin prenatal serebellar gelişim üzerine etkisi incelenmiştir. Araştırma sonunda, süt ürünleri tüketimi ile serebellar gelişim arasında pozitif ilişki bulunurken, Akdeniz Diyeti, Batı Diyeti ve yumurtadan zengin bir beslenmenin ilişkisi gösterilememiştir (105).

Maternal sağlıklı diyet modellerinin fetüsün mental sağlığına olan etkilerinin incelendiği kohort çalışmaları da bulunmaktadır (108, 109). 'Norveç Anne ve Çocuk Kohort Çalışması'nda (*Norwegian Mother and Child Cohort Study*), 1999-2008 yılları arasında kadınlar gestasyon süresince ve çocukları 6 ay, 18 ay, 3 ve 5 yaşına kadar takip edilmiştir. Gestasyon döneminde 'sağlıksız' beslenme düzeni (işlenmiş et, rafine kahvaltılık gevrekler, şekerli içecekler, tuzlu atıştırmalıklar) olan kadınların çocuklarında, bu dönemde 'sağlıklı' beslenme düzeni (sebze, meyve, yüksek posalı kahvaltılık gevrekler, bitkisel yağlar) benimseyenlere göre eksternalize sorunların daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (108). Diğer bir kohort çalışması ise (*The Generation R Study*) Hollanda'da yürütülmüş, 3000'den fazla çocuğun annesinin gestasyon dönemindeki beslenme alışkanlıkları incelenmiştir. Gebeliğinde Akdeniz Diyeti skorları düşük ve Geleneksel Alman Diyeti (taze ve işlenmiş et, patates ve margarin ağırlıklı) skorları daha yüksek olan kadınların çocuklarında daha yüksek eksternalize sorunlar görülmüştür (109). Bu nedenle gestasyon döneminde besin öğelerinden bağımsız olarak "Bütünsel Diyet Yaklaşımı"nın (*whole-diet approach*)

fetüste ileride oluşabilecek kronik hastalıklar kadar, mental sağlık üzerine de etki edebileceği görüşü öne çıkmaktadır (110).

Batı Diyeti (*Western Diet*)

Basit şeker, doymuş yağ, sodyum, omega-6 ve enerji içeriği yüksek olan diyet modeli “Batı Diyeti” olarak adlandırılmaktadır (111). Özellikle gelişmiş ülkelerde günümüz beslenme modelini yansıtan bu diyetin yaşam tarzının bir parçası olması obezite, tip2 DM, KVH gibi bulaşıcı olmayan hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (112). Yağ ve basit şeker içeriği yüksek olan besinleri içerdiği için “lezzetli” olarak yorumlanan Batı Diyeti’ndeki besinlerin aşırı tüketimi sonucu tıknırcasına yeme bozukluğu (*binge eating disorder*) ve bağımlılık benzeri davranışların gelişebileceği belirtilmektedir (11). Bu davranışların zamanla yerleşerek uzun dönemde beyinde bazı değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Obezojenik besinlerin tüketimi beyinde hedonik düzenlemeyi bozmaktadır. Böylece dopamin-aracılı ödül sinyalizasyonundaki değişiklikler gelişmekte ve GABA tarafından kontrol edilen nörotransmisyon inhibe olmaktadır. Deneysel çalışmalarda dopamin eksikliği veya dopamin antagonistlerinin verilmesi ile besin alımını isteme davranışının azaldığı ve besine yaklaşımın bozulduğu bulunmuştur (12, 13). Yucatan domuzlarında yapılan bir çalışmada maternal Batı Diyeti’nin standart diyete göre yavrularda daha fazla strese neden olduğu, PFK’da ve beyin ödül merkezi olarak bilinen *nucleus accumbens*’de daha düşük bazal beyin aktivitesine sahip oldukları saptanmıştır. Hipokampus ile parahipokampal kortekste dopamin taşıyıcı bağlama potansiyellerinin daha az olduğu gösterilmiş, yavrular laktasyon sonrası standart diyetle beslenmelerine rağmen etkilerin uzun dönem devam ettiği bulunmuştur (14). Gestasyon ve laktasyon süresince Batı Diyeti ağırlıklı beslenmede beyin anksiyete ile ilişkili bölgeleri olan hipokampus ve amigdala etkilenmektedir. Özellikle hipokampusta 5-HT ve BTNF ekspresyonları ile TNF- α , MCP-1 gibi inflamatuvar belirteç ekspresyonlarının arttığı, buna ek olarak perinatal Batı Diyeti sonucunda yavruların yetişkinlik dönemlerinde strese yanıt olarak HPA aksındaki regülasyon bozukluğu nedeniyle mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörlerinin yükseldiği belirtilmektedir (15).

Hipokampusta meydana gelen benzer değişiklikler ve nörobiyolojik etkilerin öğrenme ve hafızayı da olumsuz etkilediği düşünülmektedir (15, 68). Deneysel

çalışmalarda Batı Diyeti'ndeki yağ/şeker oranının öğrenme ve hafıza üzerine farklı etkiler gösterdiği belirtilmektedir (15). Bu çalışmalarda kullanılan diyet modellerinde doymuş yağ ekleme, yüksek yağlı-yüksek şekerli veya yüksek yağlı-düşük şekerli gibi diyetin yağ asidi ve karbonhidrat kompozisyonunu değiştiren, ancak protein ve mikrobesein öğelerini değiştirmeyen modeller kullanılmıştır (19). Bir çalışmada konsepsiyon öncesi (1 ay), gestasyon ve laktasyon süresince enerjinin yağdan gelen oranı %45 olan perinatal beslenmede, yavru sıçanlar laktasyon sonrası standart diyetle beslendiklerinde bile uzaysal hafızada gerileme gözlenmiştir (16). Bu nedenle maternal enerjinin yağdan gelen oranı %45 ve basit şeker oranı %17.5 olduğunda yetişkinlik döneminde hafıza ve öğrenmede bozulmaların görülebileceği belirtilmektedir (15).

Batı Diyeti beslenme alışkanlığı gestasyon öncesinde başlayıp laktasyon sonunda devam ettiğinde doğum sonrasında beyin ödöl merkezindeki bozulmalar artmaktadır. Deneysel çalışmalarda dürtüsellikte artış, ödülle ilişkili yerlerin tercih edilmesi, davranışsal fleksibilitenin bozulması ve ulaşılabilir olduğu takdirde yağlı ve şekerli besinlerin tüketiminde artış gibi bozulmuş davranışlar gözlenmiştir (15).

Maternal Batı Diyeti tüketiminin 3-8 yaş aralığındaki çocuklarda hiperaktivite-dikkatsizlik ve problemleri yönetme gibi nörogelişimsel etkilerinin incelendiği bir kohort çalışmasında, gestasyonda düşük sağlıklı diyet (sebze, meyve, yağlı tohumlar ve deniz ürünleri) ve 'Batı Diyeti' (aşırı işlenmiş besinler, karbonhidrat, doymuş yağ ve trans yağdan yüksek bir beslenme) ağırlıklı beslenen annelerin çocuklarında hiperaktivite-dikkatsizlik semptomlarının daha fazla görüldüğü, ancak problem yönetimi ile ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (113).

Kemirgenlerde Batı Diyeti'ne en yakın diyet modeli olarak "**Kafeterya Diyeti**" gösterilmektedir (15, 19). Kafeterya diyeti 1970'lerden beri kemirgenlerde diyet kaynaklı obezitenin geliştirilmesinde kullanılıyor olsa da, popüleriği son on yılda artmıştır (114). Bu diyet modelinde kemirgenlere insanların market veya hazır gıda zincirlerinde kolaylıkla ulaşabildiği ve tükettiği ultra-işlenmiş, sağlıksız, ancak lezzetli olan besinler (hazır bisküvi, çikolata, cips, işlenmiş etler gibi) verilmektedir. Bu diyetin tüketimi organoleptik özellikleri ortaya çıkarmakta, ilaç bağımlılığı ile benzer etki göstererek beyindeki ödöl sistemini aktive etmektedir (25). Kafeterya diyetinin gestasyon, laktasyon ve/veya laktasyon sonrasında tüketilmesi ile sıçanların

yavrularında vücut ağırlığında artışa neden olduğu, lokomotor aktiviteyi azalttığı, yağlı, tuzlu ve şekerli besinleri daha çok tüketme ve tercih etme eğiliminde oldukları bulunmuştur (21). Laktasyon döneminde tüketilen kafeterya diyetinin yavrularda sağlıksız, fakat lezzetli besinleri daha çok tüketme eğiliminde olduklarını göstermiş, dişi yavrularda yemek sıklığı artmış ve yemek süresi uzamıştır. Her iki cinsiyette de 5-HT döngüsü azalmış, dopamin ve 5-HT düzeyleri artmıştır (26). Bu diyet ile geliştirilen obezite ve komorbiditelerinin (DM, metabolik sendrom, karaciğer yağlanması, inflamasyon gibi) daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (115). Bu komorbiditelere ek olarak gestasyon ve laktasyon döneminde tüketilmesi ile erkek yavrularda seksüel davranışın (intromisyon) ve üreme hormonlarının azaldığı bulunmuştur (116). Gestasyon ve laktasyon döneminde tüketilen maternal kafeterya diyetinin yalnızca yavrularda değil, annelerde de davranışsal değişikliklere neden olduğu kemirgenlerde gösterilmiş, annelerin yavruları yalayarak temizleme süresinin arttığı saptanmıştır (117, 118). Yavrularda beynin bazı bölgelerindeki miyelinasyonun azalması nedeniyle nörodavranışsal reflekslerde yetersizlik olduğu, adölesan dönemlerinde oyun davranışlarında azalma ve anksiyete benzeri davranışlarda artış görüldüğü saptanmıştır (118).

Memelilerde PFK öğrenme ve hafızanın kontrol edilmesi kadar lezzetli besinlerin algılanmasını da sağlayan bir bölgedir (27). Diyet farklılıklarının PFK'da dopaminerjik sinyalizasyonu değiştirerek diyet kaynaklı bilişsel yetersizliklere yol açtığı düşünülmektedir (119). Laktasyon döneminde kafeterya diyeti ile beslenen sıçanların yavrularındaki davranışsal parametreler ve PFK nörotransmitter metabolizmasının incelendiği bir çalışmada, yavruların adölesan döneminde (DS24-26. günler) 30. ve 60. dakikalarda tanıma belleklerinin bozulduğu, 5. dakikadaki hafızalarının standart diyetle beslenen sıçanlara göre daha kötü olduğu bulunmuştur. Bu durumun PFK'daki dopamin metabolizmasının azalması ve 5-HT metabolizmasının artışından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (27). Tanıma belleğindeki bozulma Wright ve ark (28)'nin yaptıkları bir çalışmada yalnızca erkek yavrularda gösterilmiş, dişilerde etki görülmemesinin nedeni olarak östrojenin yeni obje tanıma performansında daha etkili olduğu, östrojen-5-HT etkileşiminin rolü olabileceği belirtilmiştir. Gestasyon ve laktasyon dönemlerinde tüketilen kafeterya diyetinin yavrularda ileri yaşlardaki hafızaya olan etkisinin incelendiği bir çalışmada

ise tanıma belleğinin adölesan döneminde bozulduğu ve yetişkinlik dönemine kadar sürmediği saptanmıştır. Yavrular yetişkinlik döneminde sağlıklı beslendiği takdirde uzun dönemde hafızanın yeniden düzenlenebileceği vurgulanmıştır (120).

Anksiyete benzeri davranışın gelişmesinde obezojenik fenotipe sahip olmak dışında, çalışmalarda maternal diyetin süresi de önem taşımaktadır. Örneğin Guedine ve ark. (121)'nin yaptıkları bir çalışmada laktasyon süresince (DS1-21 günler) kafeterya diyeti ile beslenen sıçanların yavrularında hiperfaji, ağırlık artışı ve adipozite gözlenirken, anksiyete benzeri davranışlar saptanmamıştır. Sonuçta gestasyon döneminden laktasyona kadar geçen sürenin daha fazla kritik öneme sahip olduğu bulunmuştur (121). Anksiyete dışında kafeterya diyetinin tüm perinatal dönem boyunca tüketiminde erkek ve dişi sıçanların mezolimbik ödül merkezindeki bozulma ile karakterize enerji içeriği yüksek yağlı ve şekerli besinlerin tüketimlerinin arttığı gösterilmiştir. Bu etkiler adölesan ve hatta yetişkinlik dönemine kadar devam etmiştir (122).

Maternal kafeterya diyetinin anksiyete benzeri davranış üzerine etki göstermediği veya azalttığı birkaç çalışmada ortaya konmuştur (117, 123). Laktasyon döneminde tüketilen kafeterya diyetinin sıçanlarda DS23. günde yağ ve şeker alımını arttırıp, protein alımını azalttığı, lokomotor aktiviteyi arttırdığı, stresi azalttığı ve anksiyete benzeri davranışa neden olmadığı bulunmuş ve ağırlık artışı saptanmamıştır (117). Bir çalışmada da gestasyon ve laktasyon döneminde tüketilen kafeterya diyetinin erkek yavrularda stresi, anksiyeteyi ve aynı zamanda lokomotor aktiviteyi azalttığı saptanmış (DS10. hafta), etkiler daha çok laktasyon dönemindeki tüketimle görülmüştür (123). Davranışsal bu farklılıkların yavruların test edildiği zaman (adölesan veya yetişkinlik), diyetin gestasyon-öncesi, gestasyon ya da laktasyon süresince tüketim durumu ve yavrulara uygulanan davranış testlerine göre farklılık gösterebileceği belirtilmektedir (25).

Endokannabinoidler nöronal aktiviteye yanıt olarak membranda uzun zincirli yağ asitlerinden üretilen sinyalizasyon lipidleridir (124). Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde, yeme davranışında ve enerji homeostazında rol almaktadırlar (125). Bu sistemdeki regülasyon bozukluğunun obezite ve bazı nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili olabileceği belirtilmektedir (126, 127). Gestasyon öncesi, gestasyon ve laktasyon dönemlerinde kafeterya diyeti ile beslenen sıçanların erkek yavrularının

standart diyetle beslenenlere göre daha düşük ağırlığa sahip oldukları ve hipotalamik araşidonik asit ile bazı endokannabinoidlerinin (*anandamide*, *2-arachidonoylglycerol*) doğumda daha düşük oldukları gösterilmiştir. Yavrular laktasyon döneminde daha az ağırlık kazanmış, ancak yetişkinlikte abdominal obezite geliştirmişlerdir. Anksiyete-benzeri davranışlar göstermişler ve besin tercihi testinde çikolataya daha az yönelmişlerdir. Bu durum maternal beslenmenin endokannabinoid sistemi değiştirerek fetal programlama ile DS dönemde nörolojik ve besin alımı davranışını etkileyebileceğini göstermektedir (124).

Kafeterya diyetinin kemirgenlerde sosyal davranış üzerine de etkili olduğu rapor edilmiştir (29). Laktasyon süresince standart diyetin içerisinde çikolatalı süt, yer fıstığı ve bisküvi gibi besinler ile beslenen sıçanların erkek yavrularının yetişkinlik döneminde sosyalleşme ile daha az zaman geçirdiği ve daha az sosyal etkileşimlere sahip olduğu bulunmuştur. Yavruların hipokampuslerinde oksidatif stres karakteristiklerinin bulunmasının bu davranışları tetikleyebileceği belirtilmiştir (29). Ribeiro ve ark. (128)'nın farelerle yaptıkları bir çalışmada maternal kafeterya diyeti ile yavruların adölesan döneminde sosyal oyun davranışlarının bozulduğu gösterilmiştir. Bu durumun en önemli nedeni olarak yavruların fiziksel ve nörodavranışsal gelişimlerinin yetersizliği vurgulanmış, geciken miyelinizasyon nedeniyle sosyal davranış becerilerinin bozulduğu belirtilmiştir (128).

2.2.3. Besin Öğelerinin Fetal/Doğum sonrası Nörogelişimsel Etkileri

Bazı besin öğelerinin fetal beyin gelişiminde daha fazla rolü bulunmaktadır. Bu besin öğelerinin nörogelişimsel süreç içerisindeki maternal yetersizlik veya eksiklikleri fetal programlama ile DS dönemde davranışsal ya da psikolojik sorunların riskini arttırmaktadır (56). Nörogelişim sürecinde önemli olan bazı besin öğelerine, hangi proseslerde rol aldıklarına ve kaynaklarına Tablo 2.1.'de yer verilmiştir.

Tablo 2.1. Nörogelişim sürecinde önemli olan bazı besin öğeleri, yer aldıkları prosesler ve besinsel kaynakları (56, 129).

Besin ögesi	Nöron proliferasyonu	Akson ve dendrit gelişimi	Sinaps formasyonu ve fonksiyonu	Miyelinasyon	Apoptozis
Esansiyel yağ asitleri (EYA) (DHA: Organik yumurta, doğal, hormonsuz, katkısız kırmızı et, yağlı balıklar, algler)	Nörogenez, membran fosfolipidleri sentezine ihtiyaç duymaktadır. Deneysel çalışmalarda gestasyonel DHA eksikliğinde nöron proliferasyonunda azalma gözlenmiştir.		Sinaptik alanlarda araşidonik asit ve DHA sinaps olgunlaşmasında ve nörotransmisyonunda rol almaktadır.	Miyelinin ana bileşenleridir. Deneysel çalışmalarda prenatal ve doğum sonrası yağ asidi eksikliğinde miyelin miktarında azalma ve kompozisyonunda değişiklik gözlenmiştir.	

Tablo 2.1. Nörogelişim sürecinde önemli olan bazı besin öğeleri, yer aldıkları prosesler ve besinsel kaynakları (Devam).

Besin öğesi	Nöron proliferasyonu	Akson ve dendrit gelişimi	Sinaps formasyonu ve fonksiyonu	Miyelinasyon	Apoptozis
Demir (Kırmızı et, karaciğer, kabuklu deniz ürünleri, kurubaklagiller, ıspanak)	MSS hücre bölünmesini regüle eden ribonükleotid redüktaz enzimi için önemlidir. Deneysel çalışmalarda neonatal demir eksikliğinin beyin büyüklüğünü etkilemediği, ancak öğrenme ve hafızada rol alan hipokampus büyüklüğünü azalttığı bulunmuştur.	Deneysel çalışmalarda gestasyonel ve neonatal demir eksikliğinde hipokampuste kısalmış dendritik dallanma görülmüş ve demir desteğine rağmen yetişkinlikte devam etmiştir.	Deneysel çalışmalarda gestasyonel ve erken doğum sonrası demir eksikliğinde hipokampuste sinaptik olgunlaşma ve etkide azalma görülmüş, demir desteğine rağmen yetişkinlikte devam etmiştir. Eksikliğinde hayvan ve hücre kültürü çalışmalarında dopamin ve norepinefrin metabolizmasında değişiklikler saptanmıştır.	Miyelin sentezinde önemlidir. Hayvan modellerinde prenatal ve erken doğum sonrası dönemde marjinal demir eksikliğinde miyelin sentezinde azalma ve miyelin kompozisyonunda değişiklik görülmüş, demir desteğine rağmen devam etmiştir.	

Tablo 2.1. Nörogelişim sürecinde önemli olan bazı besin öğeleri, yer aldıkları prosesler ve besinsel kaynakları (Devam).

Besin ögesi	Nöron proliferasyonu	Akson ve dendrit gelişimi	Sinaps formasyonu ve fonksiyonu	Miyelinasyon	Apoptozis
İyot (İyotlu tuz, su yosunu, deniz ürünleri, midye, kurubaklagiller, çilek)	Çin'in iyot eksikliği olan bir bölgesinde 6 ve 8. aylardaki düşük sonucu incelenen fetüslerin beyinleri, iyodu yeterli olan bölgeye göre daha düşük bulunmuştur. Koyun ve maymunlarda gestasyonel iyot eksikliğinde beyin ağırlığında, hücre sayısında azalma gözlenmiş ve iyot tedavisi ile düzelmemiştir. Aynı etki kemirgenlerde gösterilmemiş, ancak hücre göçü bozulmuştur.	Gestasyonel eksikliğinde kemirgenlerde serebral kortekste dendritik dallanmada azalma gösterilmiştir. Kemirgenlerde erken doğum sonrası hipotiroidizmde görsel ve işitsel kortekste ve serebellumda dendritik dallanmada azalma bulunmuştur.	Koyunlarda gestasyonel iyot eksikliğinin sinaptik yoğunluğu azalttığı bulunmuştur. Kemirgenlerde gestasyonel ve erken doğum sonrası hipotiroidizmin serebellumda sinaps sayısı ve yoğunluğunu azalttığı, nörotransmitter düzeylerini değiştirdiği gösterilmiştir.	Çin'in iyot eksikliği olan bölgesinde 8. aydaki düşük sonucu incelenen fetüsün serebral korteksinde miyelinasyon saptanmamıştır. Kemirgenlerde gestasyonel eksikliğinde ve erken doğum sonrası miyelinasyon azalmıştır.	

Tablo 2.1. Nörogelişim sürecinde önemli olan bazı besin öğeleri, yer aldıkları prosesler ve besinsel kaynakları (Devam).

Besin ögesi	Nöron proliferasyonu	Akson ve dendrit gelişimi	Sinaps formasyonu ve fonksiyonu	Miyelinasyon	Apoptozis
Çinko (İstiridye, yer fıstığı ezmesi, kırmızı et, kuru fasulye, kuzu eti, tam yağlı süt, yağlı tohumlar, buğday, beyaz pirinç, yumurta)	DNA sentezindeki rolü nedeniyle hücre bölünmesi için gereklidir. Kemirgenlerde maternal çinko eksikliğinde hücre sayısında azalma, serebellum, limbik sistem ve serebral korteksin bazı bölgelerinin kütlece azaldığı gözlenmiştir.	Kemirgenlerde maternal çinko eksikliğinde dendritik dallanmada azalma bulunmuştur.	Hipokampus ve serebral korteksten sinapslara salınan çinko sinaps fonksiyonunu düzenlemektedir. Ayrıca glutamat için postsinaptik NMDA reseptörlerini modüle etmekte ve GABA _B reseptör aktivasyonunu inhibe etmektedir.		Kemirgenlerin yavrularında çinko eksikliğinde IGF-1 ve büyüme hormonu reseptör gen ekspresyonunda azalma gözlenmiştir.

Tablo 2.1. Nörogelişim sürecinde önemli olan bazı besin öğeleri, yer aldıkları prosesler ve besinsel kaynakları (Devam).

Besin öğesi	Nöron proliferasyonu	Akson ve dendrit gelişimi	Sinaps formasyonu ve fonksiyonu	Miyelinasyon	Apoptozis
Folat (Koyu yeşil yapraklı sebzeler, kurubaklagiller, süt ürünleri, tahıllar, kümes hayvanları, yumurta)	Nöron proliferasyonu başlamadan önce nöral tüpün oluşmasında B ₁₂ vitamini ile birlikte rol almaktadır.				
Kolin (Yumurta, kırmızı et, karaciğer, yer fıstığı, koyu yeşil yapraklı sebzeler)	Kök hücre proliferasyonunda, nörogenez süresince transmembran sinyalizasyonunda görev almaktadır. Kemirgenlerde desteğinin hücre bölünmesini uyardığı gösterilmiştir.		Kemirgenlerde maternal kolin eksikliğinin yerine koyma tedavisine rağmen, kolinerjik nörotransmisyon üzerine uzun süreli etkileri bulunmaktadır.		Kemirgenlerde maternal kolin eksikliğinin hipokampuste apoptozisi arttırdığı gözlenmiştir.

GABA_B: Gamma-aminobütirik asit B; IGF-1: İnsulin benzeri büyüme faktörü; NMDA: N-metil-D-aspartat; DHA: Dokosaheksaenoik asit; DNA: Deoksiribonükleik asit.

Protein

Nörolojik fonksiyonların gelişmesinde protein kritik rol oynamaktadır. Amino asitler protein sentezinde görev almalarının yanında, nörotransmitterler ve peptid hormonlarının öncülü olmakta veya tek başına nörotransmitter gibi davranmaktadırlar (130). Erken dönemlerdeki protein malnütrisyonu nörogenez, hücre göçü, farklılaşması ve plastisitesini değiştirebilmektedir (130, 131). Doğum öncesi ve sonrası protein eksikliğinde davranış sorunları, anksiyete, sosyal iletişimde azalma, öğrenme ve hafıza yeteneğinde değişiklikler ve uyarana yanıt vermede sorunlar gibi nörogelişimsel rahatsızlıkların oluşabileceği bulunmuştur (130, 132, 133). Gelişmiş ülkelerdeki protein malnütriyonuna benzer olarak gestasyon ve laktasyon dönemlerinde proteinin enerjiden gelen oranı %55 azaltıldığında yavru farelerde fiziksel büyüme ve reflekslerde gecikme olduğu, juvenil dönemde sosyal oyun, motivasyon ve keşif aktivitelerinin negatif etkilendiği ve anksiyete, depresyon-benzeri davranışların daha sık görüldüğü saptanmıştır (130). Gould ve ark. (134)'nın yaptıkları bir çalışmada farelere preimplantasyon süresince ve sonrasında düşük proteinli diyet (%8 kazein) ve normal proteinli diyet (%18 kazein) verilmiştir. Çalışma sonunda proliferasyonun azalması ve apoptozisin artması nedeniyle fetal nöral kök hücre/progenitör hücre sayısında azalma ve yetişkinlikte hafıza yetersizliklerinin olduğu bulunmuştur (134). Maternal dönemdeki protein yetersizliğinin diğer jenerasyonlara olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise, sıçanlar adölesan döneminden gestasyon ve laktasyon dönemi süresince farklı protein oranları (%21, %10, %5 ve kontrol: %16-18) ile beslenmişler, düşük proteinli gruplarda yavrularda refleks ve postural yanıtlarda gecikme, jenerasyonlara aktarılan bilişsel bozulma ve hafıza ile öğrenmede rolü olan 5-HT sisteminde değişiklik, dopamin düzeylerinde artış ve beyindeki antioksidan kapasitede azalma gözlenmiştir (135).

Hayvan çalışmaları dışında randomize kontrollü araştırmaların incelendiği bir derlemede, gestasyon süresince annelere ve 2 yaşına kadar çocuklarına verilen mineral içeriği yüksek, protein ve enerji ile zenginleştirilmiş desteklerin çocukların bilişsel gelişimleri üzerine pozitif etki gösterdiği belirtilmiştir. Yüksek protein desteği alan çocukların okul öncesi ve ergenlik dönemlerinde bilişsel skorları ile matematik, bilgi, kelime ve okuma test puanlarının daha yüksek olduğu, yetişkinlikte kadınlarda (22-29 yaş) okuma ve IQ puanlarının yüksek olduğu ve erkeklerde (26-42 yaş) bu puanların

ortalamaya göre %46 arttığı vurgulanmıştır. Bu desteklerin gestasyonun hangi döneminde yapıldığında en etkin sonucu vermesine yönelik araştırmalar devam etmektedir (56).

Esansiyel Yağ Asitleri (EYA)

Vücut tarafından sentezlenemeyen, ancak sağlığın sürdürülmesi için diyetle alınması gereken yağ asitleridir. Omega-3 (Alfa Linolenik Asit-ALA, Eikosapentaenoik Asit-EPA ve Dokozaheksaenoik Asit-DHA) ve omega-6 (Linoleik Asit-LA, Gama-Linolenik Asit-GLA, Araşidonik Asit-AA) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (136). Fetüs için EYA'nın tek kaynağı maternal diyetle alınan yağ asitleridir. Klinik çalışmalar gestasyon döneminde EPA ve DHA'nın ek destek olarak alınması gereken miktarın 200-1000 mg/gün olduğunu göstermektedir. Ancak optimal beyin gelişimi için gestasyon ve laktasyon döneminde alınması gereken EYA miktarı konusunda bir konsensus bulunmamaktadır (137). Nörogelişimde EYA'nın membran ve sinaps fonksiyonları ile miyelinasyonda rol aldığı bilinmektedir. Bu yağ asitleri gestasyonun üçüncü trimesterinde beyinde biriktiği için özellikle erken doğan bebeklerin yetersizlik açısından risk altında olduğu belirtilmektedir (56). DHA ve ARA beynin gelişimi süresince daha fazla birikim gösterirken, EPA'nın birikiminin ihmal edilebilir düzeyde olduğu belirtilmektedir (137). Farelerde yapılan bir çalışma gestasyon ve laktasyon dönemlerinde omega-6 yağ asitlerinden yüksek bir beslenmenin yavruların yetişkinlik döneminde sosyal yetersizlik yaşadığını ve otistik davranışlar gösterdiğini belirtmiştir (138). İki binli yılların başında yapılan bazı çalışmalarda gestasyon süresince omega-3 yağ asitlerinin destek olarak alınmasının DS psikomotor davranış, bilişsel ve görsel gelişim için yararlı olduğu belirtilse de (139-141), son dönemlerdeki diğer bazı çalışmalarda ve sistematik derlemelerde etki ortaya konulmamıştır (142-145). Bu nedenle gestasyon döneminde diyetle ek destek olarak bu yağ asitlerinin alımı yerine yeterli ve dengeli bir beslenme programında yer verilmesi gerekliliği vurgulanmıştır (143). Nörogelişim ve bilişsel fonksiyonda önemli olan bir diğer faktörün omega-6/omega-3 oranı olduğu belirtilmektedir. Bu oranın incelendiği bir derlemede gestasyon süresince alınan omega-6/omega-3 oranının nörogelişim ile negatif ilişkili olduğu, gestasyon süresince DHA desteğinin bilişsel gelişim üzerine olumlu etkisi olduğu, ancak sosyoekonomik faktörlere göre düzeltme

yapıldığında bu etkinin ortadan kalktığı, düşük kaynaklara sahip olan bölgelerde LA alımının yüksek olması nedeniyle burada yaşayan popülasyonlarda yapılacak epidemiyolojik çalışmaların ve diyet önerilerinin gerekliliği vurgulanmıştır (146). Japonya'da yapılan bir kohort çalışmasında ise maternal diyetle alınan omega-6/omega-3 oranının postnatal 1 yaşında problem çözmede gecikme riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (147).

Mikro Besin Öğeleri

Vitaminler, mineraller gibi mikro besin öğeleri sağlığın, hücrel ve moleküler fonksiyonların sürdürülmesi için diyetle alınması gereken bileşiklerdir. Özellikle gestasyon döneminde mikro besin öğeleri gereksinmesi enerji ihtiyacından daha fazla olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde dahi yüksek yağ ve besin ögesi kalitesi düşük bir beslenme alışkanlığı nedeniyle özellikle iyot, demir, folat, D ve B₁₂ vitaminleri alımının optimum düzeylerin altında olduğu bilinmektedir (148).

Demir; hemoglobin molekülünün yapısal bileşiği olup beyin de dahil olmak üzere tüm organlara oksijen taşımakla sorumlu bir mineraldir (56). Fetal ve neonatal demir eksikliği maternal dört etkene bağlı olarak oluşabilmektedir: 1) maternal demir eksikliği anemisi, 2) maternal sigara kullanımı, 3) maternal hipertansiyon sonucu oluşan fetal büyüme geriliği, 4) maternal DM. Tüm bu durumlar hepatik demir depolarını azaltmakta, böylece beyin demir konsantrasyonları risk altında olmaktadır (149). Maternal demir eksikliği anemisi fetüsün beyin enerji metabolizmasını etkileyerek, nörotransmitter fonksiyonu ve miyelinasyonda defektlere neden olabilmektedir. Bu durum çocukluk döneminde bilişsel, sosyo-duygusal ve adaptif fonksiyonlarda bozukluk riskini arttırabilmektedir. Bazı çalışmalarda dil ve motor gelişimin geciktiği saptanmıştır. Emzirme genellikle koruyucu etki göstermesine rağmen, demir eksikliği olan annelerde aynı etkiye sahip değildir (150). Gestasyonun son dönemlerinde demir eksikliği anemisi dopaminerjik değişiklikler sonucunda bazal ganglia fonksiyonunu bozarak veya motor korteks ve ilgili alanlardaki miyelinasyonu sınırlayarak motor gelişimi etkileyebilmektedir (151). Wiegersma ve ark. (152)'nin yaptıkları bir kohort çalışmasında gestasyonun erken dönemlerinde tanı alan demir eksikliği anemisinin OSB, DEHB gelişme riskini arttırabileceği ortaya konulmuştur. Bu nedenle prekonsepsiyonel dönem de dahil olmak üzere maternal demir

düzeylerinin kontrol altına alınması DS nörogelişim ve motor davranışı açısından büyük önem taşımaktadır.

İyot; nörogenez, nöronal göç, akson ve dendrit gelişimi, sinaptogenez ve miyelinasyon da dahil olmak üzere MSS'nin gelişmesinde rol alan tiroid hormonlarının sentezi için elzem bir mineraldir (56). Bin dokuz yüz yetmişlerde fetal nörolojik gelişimdeki değişikliklerin tek sorumlusu olarak maternal hipotiroidizm gösterilmekteydi. Ancak günümüzde annenin yalnızca hipotiroid olması değil, aynı zamanda gestasyonun erken döneminde hipotiroksinemik olmasının da etkili olduğu anlaşılmıştır. Sonuç olarak fetüs ihtiyacı olan tiroid hormonlarını (özellikle tiroksin-T4) anneden yeterince alamamaktadır (153). Maternal iyot yetersizliği belirli bir düzeye ulaştığında fetal hipotiroksinemi ile sonuçlanmaktadır. Beyin gelişiminin bu kritik döneminde geri dönülemez beyin hasarı, nörokognitif gecikme ve nörolojik anomaliler oluşabilmektedir (154). Gestasyon döneminde ciddi iyot yetersizliği olan kadınların çocuklarında kretinizm görülmektedir. Nörolojik ve miksödem türleri olmak üzere iki formu bulunan kretinizm; mental gerilik, yüz deformiteleri, sağırılık ve ciddi bodurluk ile karakterize bir hastalık olup DS geri döndürülemediği için mutlaka prekonsepsiyon döneminde iyot eksikliğinin engellenmesi gerekmektedir (155). Bu nedenle özellikle gelişmekte olan ülkelerde besinlerin iyotla zenginleştirilmesi ile gestasyon dönemindeki kadınlar gibi hassas popülasyonların yetersizlik riski engellenmeye çalışılmaktadır (154). Peru'da yapılan bir çalışmada doğurganlık çağındaki kadınlara enjeksiyon yoluyla iyotlu yağ verilmiş, çocuklarının 1 ve 4 yaş arasında bilişsel fonksiyonlarındaki değişim incelenmiştir. Çocukların iyot düzeylerine bakıldığında, yeterli olanların IQ skorlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (156). Benzer etki Robinson ve ark. (157)'nin yaptıkları bir çalışmada da gösterilmiştir. Maternal prekonsepsiyon dönemindeki iyot durumu ile çocukların 6-7 yaşlarındaki bilişsel fonksiyonları arasındaki ilişki incelendiğinde, prekonsepsiyon dönemindeki iyot:kreatinin oranı ile çocukların IQ düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuş, ancak yürütücü işlevlerle ilişki ortaya konulamamıştır (157). Çin'de yapılan çalışmaların incelendiği 2005 yılında yayınlanan bir meta-analizde ise gestasyon öncesi ve süresince iyot desteği alan annelerin çocuklarının IQ düzeylerinin 8.7 puan arttığı bulunmuştur (158). Maternal iyot alımının 18 aylık çocuklarındaki nörogelişimsel etkilerin incelendiği bir çalışmada, en düşük (<220 µg/gün) ve en

yüksek (≥ 391 $\mu\text{g/gün}$) alımların daha düşük bilişsel, dil, motor skorları ve bilişsel gelişmede gecikme ile ilişkili olduğu bulunmuştur (159). Uluslararası İyot Yetersizliği Hastalıkları Kontrol Konseyi ve DSÖ gestasyon ve laktasyon döneminde günde 200-300 μg , benzer olarak Endokrin Derneği Rehberi doğurganlık çağındaki kadınlarda günde 150 μg , gestasyon ve emziklik döneminde ise günlük iyot alımının 250 μg 'a çıkartılması gerektiğini belirtmişlerdir (154). Gözlemsel bir çalışmada gestasyon süresince düşük maternal iyot alımı (<160 $\mu\text{g/gün}$) çocuğun 3 yaşındaki dil gelişiminin gecikmesi, davranış problemleri ve motor becerilerinin azalması ile ilişkilendirilmiş, gestasyon dönemindeki desteğin koruyucu olmadığı vurgulanmıştır (160). İyot yetersizliğinin yaygın olarak görüldüğü ülkelerde yapılan bazı çalışmalarda ise iyot desteğinin çocuğun nörogelişimini etkilemediği gösterilmiştir (161). Derleme, araştırma veya meta-analizlerdeki bu farklılıkların en önemli nedenleri arasında dahil etme kriterlerinde, nörogelişim için kullanılan testlerde ve hafif-orta veya yüksek iyot yetersizliği görülen bölgelerdeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (153).

Son yıllarda maternal iyot durumunun OSB ve DEHB ile ilişkili olabileceği yönünde çalışmalar artmıştır. Gestasyonun erken dönemlerinde maternal anormal tiroid hormonu düzeylerinin DEHB riskini arttırabileceği belirtilmektedir. Hipertiroidizm, iyot yetersizliği, maternal hipotiroksinemi ve orta düzeyde tiroid hormon yetersizliği vakalarında DEHB tanısının konulduğu gösterilmiştir. Düşük maternal iyot düzeyleri (<200 $\mu\text{g/gün}$) ile yüksek DEHB semptom skorları arasında ilişki bulunmuştur (153).

Çinko; beyinde en fazla bulunan dördüncü iyon olup, beyin yapı ve fonksiyonunun gelişmesinde rol almaktadır. Bu etkisini DNA ve RNA sentezi ile protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında rol alarak gerçekleştirmektedir (56). Embriyogenez süresince maternal çinko yetersizliği fetal mortalite, büyüme geriliği ve nöral tüp defekti (NTD) gibi malformasyonların riskini arttırabilmektedir (162). Fetüs açısından çinko için kritik dönemin gestasyonun 26. haftasından itibaren başladığı belirtilmekte ve çinko fetal karaciğerde depolanmaktadır (163, 164). Yenidoğandaki tipik çinko yetersizliği belirtileri dermatit, büyüme geriliği, nekrotizan enterokolit, enfeksiyonlara yakalanma riskinin artması, bronkopulmoner displazi, retinopati ve nörolojik hasardır (162). Ayrıca fetal programlama ile yetişkinlik döneminde KVH ve böbrek hastalığı riskini arttırabildiği belirtilmiştir (163). Yapılan klinik çalışmalarda

gestasyon süresince çinko supplementasyonunun doğan çocuklarda motor ve bilişsel yetenekler üzerine olan etkisi gösterilmemiş (56, 165) veya negatif etki gösterilmiştir (166). Vela ve ark. (167) ise OSB ve nörolojik hastalıklarda, bağırsak-beyin aksı ile çinko arasında ilişki bulunabileceğini belirtmişlerdir. Hayvan çalışmalarında ise maternal çinko eksikliğinin NTD ve diğer beyin malformasyonlarına neden olabileceği, yetişkinlik döneminde öğrenme ve hafızayı olumsuz etkilediği (163, 168), yenidoğanda motor gelişim, bebeklik ya da adölesan döneminde davranış değişikliklerine neden olduğu bulunmuştur (169). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada maternal çinko yetersizliğinin yavruların 0-2 aylık periyot süresince öğrenme ve hafızada bozukluklara neden olabileceği, bu bilişsel bozukluğun hipokampusta BTNF'nin DNA metilasyonundaki farklılık gibi epigenetik değişikliklerden kaynaklanabileceği belirtilmektedir (170). Vyas ve ark. (171) ise gestasyon ve laktasyon dönemlerinde çinko supplementasyonu yapılan farelerin yavrularındaki (*Shank3 knockout mice-Shank3^{-/-}*) OSB ile ilişkili davranışsal ve sinaptik değişiklikleri incelemişlerdir. Çalışma sonucunda maternal gestasyon ve laktasyon dönemlerindeki çinko desteğinin yavrularda sinaptik olgunlaşmayı sağlayarak OSB ile ilişkili yetersiz sosyal etkileşim ve anksiyete davranışlarını engellediği bulunmuştur (171).

Folat; B vitamini olan folatın fetal gelişim süresince, beyin ve spinal kordu oluşturan nöral tüpün kapanmasında önemli rolü olduğu bilinmektedir (172). Bu görevi dışında beyinde nükleotid sentezi, DNA onarımı, lipid metabolizması, metilasyon ve nörotransmitter sentezine katılmaktadır (173). Diyetle alınması yanında, bağırsak bakterileri tarafından da sentez edilmektedir (174). Metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi folatı 5-metiltetrahidrofolata (5-metilTHF) indirgeyerek, KVH açısından risk taşıyan ve fetüsün gelişimi sırasında negatif sağlık sonuçlarına neden olabilen homosistein düzeylerini düşürmekte görev almaktadır. Folat homosistein döngüsü içerisinde metyoninin metilasyon sürecine katılarak iyi bir metil donorü olan S-adenozilmetyonine (SAM) dönüştürmektedir. SAM beyinde nörotransmitter sentezi ve lipid metabolizmasında rol almaktadır (175). Maternal MTHFR geninde meydana gelen bir polimorfizm fetüste NTD riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir (176). Bu riskin ortadan kaldırılması için dünyada pek çok ülkede besinler folatla zenginleştirilmektedir (177).

Maternal folat düzeyinin erken çocukluk döneminde davranış üzerine etkileri epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (173). Maternal kan folat düzeylerinin gestasyonun 19, 26 ve 37. haftalarında ölçülen annelerin 5 yaşındaki çocuklarının mental ve psikomotor gelişimleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, kontrol ve diğer gruplar arasında fark bulunamamıştır. Bu durum geç gestasyon döneminde maternal folat düzeyinin postanatal dönemde mental ve psikomotor gelişimi etkilemediğini ortaya koymaktadır (178). Ancak son dönemde yapılan bir kohort çalışmasında geç gestasyon dönemindeki (34-36 hafta) maternal folat düzeyleri ile 2 yaşındaki çocukların dil gelişimi arasında ilişki bulunmuş, erken dönemdeki maternal folat düzeyi ile motor gelişimleri ilişkilendirilmiştir (179). Aynı hipotezden yola çıkılarak Schlotz ve ark. (180)'nın yaptıkları bir kohort çalışmasında gestasyonun 14. haftasında ölçülen maternal toplam folat ve kırmızı kan hücreleri folat düzeyi ile, çocukların 8,75 yaşlarındaki hiperaktivite ve yaşlılarıyla ilişkili problemlerinin negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Düşük maternal kan folat düzeyleri ile çocuklukta artmış emosyonel reaktivite ve agresyon arasında ilişkinin bulunduğu, gestasyonun erken dönemlerinde alınan ek folik asit desteğinin çocuklardaki bu aşırı emosyonel davranış riskinin azaltılmasında etkili olabileceğini gösteren diğer bazı çalışmalar da bulunmaktadır (181). Aynı kohort çalışmasının verileri kullanılarak devamı niteliğinde yapılan bir başka araştırmada ise düşük prenatal folat düzeylerinin, 6-8 yaşlarındaki çocuklarında daha düşük beyin hacmi, dil performansı ve görsel-uzaysal algılamada zayıflıkla ilişkili olduğu, yüksek maternal homosistein düzeylerinin de aynı ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir (182). Maternal folat yetersizliğine maruz kalan 9-11 yaş grubundaki çocukların beyin hacmi yanında, serebral beyaz maddenin daha küçük olduğu, bu durumun gestasyonun üçüncü trimesterinde başlayıp çocukluk dönemine kadar devam ettiği bulunmuştur (183). Bu etkiler dışında bazı çalışmalarda prenatal folik asit suplemantasyonunun çocukta otistik bozukluklara yakalanma riskinin azaltılması ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve prenatal folik asit desteğinin önemi vurgulanmış (184), ancak bazılarında etki gösterilmemiş (185) veya gestasyonda yüksek doz folik asit desteğinin zararlı etkileri ortaya konmuştur (186). Benzer sonuçlar daha önceki yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında da gösterilmiş olsa da, çok fazla veri bulunmamaktadır (173). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada maternal MTHFR veya folat eksikliğinin yavrularda görsel ve uzaysal kısa dönem hafızada

bozukluklara yol açtığı gösterilmiş, maternal tek karbon metabolizmasında meydana gelen bozukluğun yavruda hipokampal fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği belirtilmiştir (187). Maternal folat düzeyi ve çocuklardaki nörogelişimsel veya bilişsel gelişim üzerine etkisine yönelik yapılan epidemiyolojik çalışmaların yöntemleri farklılık gösterdiği için (gestasyon trimesteri, maternal yaşam tarzı veya ekonomik durum gibi) çalışmalarda nedensellik ilişkisi kurulamamıştır. Ancak hayvan çalışmaları da birlikte değerlendirildiğinde maternal folat düzeyinin yeterli olmasının fetüs beyin gelişimi ve çocukluk dönemindeki psikososyal davranış üzerine önemli bir rol oynadığı açıkça görülmektedir (188).

Kolin; tüm hücrelerin normal fonksiyonlarının gelişmesi için elzem bir besin ögesidir. Diyetle alınan iyi bir metil kaynağı olan kolin ve metabolitleri (özellikle fosfatidilkolin), hücre membranlarının yapısal bütünlüğü ve sinyalizasyon fonksiyonunda, folat ve metiyonin ile tek karbon metabolizmasında ve hafızadan sorumlu merkez olan hipokampusun gelişmesinde rol almakta ve karaciğerden kolinerjik nörotransmisyon ve lipid taşınmasını doğrudan etkilemektedir (189, 190). Gestasyon süresince plasenta aracılığıyla çok yüksek miktarlarda kolin fetusa geçmekte, doğumdan bir hafta sonra yetişkinlik düzeyine düşmektedir (191). Amniyotik sıvıdaki kolin konsantrasyonu maternal kandakinden 10 kat daha fazladır (189). Folat ile benzer olarak maternal diyetle kolin alımı yetersizliği ve düşük serum toplam kolin düzeyleri NTD için bir risk faktörü olup fetüste NTD görülme riskini dört kat arttırmaktadır (192, 193). Daha önce yapılan çalışmalarda bu risk bulunmamıştır (194, 195). Bu durumun en önemli nedeni olarak günümüzde folat ile birlikte metilasyon basamaklarında görev alan kolin yerine kullanılan folat desteğinin NTD'yi engellemesinden kaynaklandığı veya kolin ile ilişkili genetik varyantların rolü olabileceği belirtilmektedir (192, 196).

Deneysel çalışmalarda maternal kolin desteğinin fetal nörogelişimde etkili olduğu gösterilmiştir (197). Maternal kolin suplemantasyonu alan hayvanların yavrularında DS21-22 ve 29-31. günlerde uzun dönem hafızanın geliştiği (198), maternal stres geliştirilmiş sıçanlarda gestasyon ve laktasyonda verilen kolin suplemantasyonunun dişi yavruların yetişkinlik döneminde anksiyete benzeri davranışı azalttığı, sosyal davranış üzerine etki göstermediği, erkek sıçanlarda ise sosyal davranış yetersizliğini azalttığı (199), maternal demir eksikliği olan sıçanların

yavrularındaki nörobilişsel yetersizliğin DS kolin suplemantasyonu ile engellenebileceği bulunmuştur (200). Klinik çalışmalarda ise üçüncü trimesterde yüksek maternal kolin desteğinin (930 mg/gün), bebeklerde işleme hızını arttırdığı (201), ancak daha düşük düzeylerdeki desteğin (750 mg/gün) hafıza üzerine etki göstermediği saptanmıştır (202). Bu durumun nedeni olarak ikinci çalışmada maternal kolin düzeylerinin yeterli olduğu, östrojenin kolin metabolizmasını yukarı regüle ettiği ve fetal programlamada ekstra koline maruz kalan fetüsün kendini bu ortama adapte ettiği ve ileriki dönemlerde kolinin yüksek düzeylerde olmaması ile bilişsel bozuklukların gelişebileceği belirtilmektedir (203). Bahnflet ve ark. (204)'nın yaptıkları bir çalışmada kadınlara gestasyonun 27. haftasından doğuma kadar 480 mg/gün veya 930 mg/gün kolin desteği verilmiştir. Çalışma sonunda yüksek kolin desteği alan grubun 7 yaşındaki çocuklarında renk-yer hafıza işlemlerinde daha iyi gelişme gösterilmiştir (204). Otuz sekiz deneysel, 16 klinik çalışmanın incelendiği bir derlemede maternal kolin düzeylerinin yaşamın ilk 1000 gününde nörogelişim ve beyin fonksiyonu açısından önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. Özellikle hayvan çalışmalarında gestasyon ve erken doğum sonrası gelişim süresince, yüksek kolin alımının fetal alkol sendromu veya Down Sendromu gibi hastalıkların oluşturduğu nörolojik hasardan koruyabileceği bulunmuştur. Kolinin bu etkisi yetişkinlik döneminde de devam etmekte, bilişsel fonksiyonu geliştirdiği, yaşla ilişkili hafıza ile Alzheimer Hastalığı (AH) gibi nörolojik hastalıklara karşı koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır (197). Bazı epidemiyolojik çalışmalar kadınların gestasyon döneminde yeterli kolin almadıklarına (450 mg/gün), prenatal desteklerin günlük alım değerini karşılamadığına dikkat çekerek fetal nörogelişim açısından önemli olan bu besin ögesine daha fazla dikkat çekilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar (190).

2.3. Maternal Obezitenin Fetal/Doğum Sonrası Nörogelişimsel Etkileri

Maternal obezite genellikle pre-gestasyon dönemindeki Beden Kütle İndeksi (BKİ)'ne göre tanımlanmaktadır. Ancak bu tanımlamanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Gestasyon öncesi BKİ durumu yanında, gestasyondaki ağırlık kazanımı, postpartum ağırlık tutulumu veya kaybı gibi pek çok faktör bu tanımlamanın içerisinde yer alabilmektedir. Beden kütle indeksi veya vücut ağırlığı bireyin yağ ve yağsız kütlesi ya da vücut yağının dağılımı hakkında bilgi vermemektedir. Bu nedenle

BKİ yanında vücut yağının incelendiği araştırmalar maternal obezitenin tanımlanmasında daha detaylı bilgi sunmaktadır (61). Amerika’da kadınların %55’inin gestasyon dönemine fazla kilolu (BKİ ≥ 25 - < 30 kg/m²) veya obez (BKİ ≥ 30 kg/m²) olarak başladığı, pre-gestasyon dönemindeki obezitenin 2011-2015 yılları arasında %8 arttığı belirtilmektedir (205). Avrupa’da ise maternal obezite prevalansının daha düşük olup %7-25 arasında değiştiği bulunmuştur (206). Düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülkelerde de, özellikle kırsal bölgelerde artışın dramatik olduğu vurgulanmaktadır (207). On beş yaş ve üzeri bireylerde yapılan Türkiye Hane Halkı Sağlık Araştırması (THSA)’na göre ise Türkiye’deki kadınların %35.9’u obezdır (208).

Maternal obezitenin maternal ve fetal sağlık üzerine etkilerinin gösterildiği bazı kohort ve epidemiyolojik çalışmalar ile epigenetik mekanizmaların ortaya konduğu deneysel araştırmalar bulunmaktadır (209-213). Maternal obezite veya gestasyonel DM’un doğum sonrası dönemde gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) veya büyük doğum ağırlığı (LGA), obezite, hiperinsülinemi ve insülin direnci, kan basıncı yüksekliği, karaciğerde metilasyon değişiklikleri, bağırsak mikrobiyota kompozisyonu farklılıkları, yetişkinlik döneminde adipozite, metabolik sendrom ve KVH ile ilişkili olduğu saptanmıştır (213-216). Son yıllarda ise maternal obezite ile doğum sonrası bilişsel bozukluk, OSB, DEHB, anksiyete, depresyon, yeme bozuklukları ve besin bağımlılığı gibi nörogelişimsel ve psikiyatrik sorunlarla olan ilişkileri ön plana çıkmıştır. Bu etkilerin epigenetik değişiklikler tarafından yürütüldüğü düşünülmektedir (216-219).

2.3.1. Hayvan Çalışmaları ve Olası Mekanizmalar

Maternal obezitenin fetal nörogelişimsel etkilerine yönelik neden-sonuç ilişkisinin hayvan modellerinde ortaya konduğu ve olası mekanizmaların öne sürüldüğü pek çok çalışma bulunmaktadır (217, 220, 221). Araştırmaların sonuçlarına göre maternal obezitenin fetal nörogelişim üzerine etkileri 3 grup altında toplanmaktadır: Hafıza ve öğrenme bozuklukları, davranışsal defektler ve beyin yapısındaki bozukluklar (10). Bu araştırmalar daha çok hipokampus ve hipotalamus üzerine yoğunlaşmış olsa da, son yıllarda striyatum, frontal ve temporal korteks ile amigdalanın fetal nörogelişimsel etkilerine yönelik çalışmalar artmıştır (221). Bazı hayvan çalışmalarının incelendiği bir sistematik derlemede, maternal obezitenin

yavrularda lokomotor aktivite düzeyleri ile anksiyete davranışını arttırdığı, hafıza performansı üzerine etki göstermediği bulunmuş, ancak yapılan çalışmaların metodolojilerinin heterojen olduğu vurgulanmıştır (222). Maternal obezitenin adölesan yavrularda vücut ağırlığı kontrolü üzerinde strese bağlı etkilerinin bulunduğu, bu durumun uzun süreli olduğu ve yaşla birlikte yavrularda anksiyete-benzeri ya da stresle başa çıkmada zorluk gibi davranışların gelişebildiği gösterilmiştir (220). Maternal obezitenin yavrularda doğum sonrası dönemdeki bilişsel fonksiyon ve mental sağlıkları üzerine etkilerinin incelendiği diğer bir derlemede, özellikle yüksek yağlı diyetle geliştirilen obezitede yavruların anksiyeteye farklı düzeyde duyarlılık geliştirdiği, bu durumun cinsiyete ve beynin olgunlaşmasına göre farklılık gösterebileceği belirtilmiştir. Gestasyon ve laktasyon döneminde yüksek yağlı diyetle maruz kalan erkek sıçanların genç yetişkinlik dönemlerinde daha yüksek oranda depresyon benzeri davranış gösterdikleri saptanmıştır. Maternal obezitenin hafıza ve öğrenme üzerine etkileri de benzer olarak cinsiyet, maternal diyetin süresi, yavrunun yaşı gibi değişkenlere göre farklılık gösterdiği bulunmuştur. Bazı çalışmalarda maternal obezite geliştirilmiş sıçanların yavruları Morris su labirenti testinde, uzaysal hafıza performansında, yeni obje tanıma testinde daha iyi sonuçlar gösterse de, diğer çalışmalarda kontrol grubu ile fark bulunmamıştır (223).

Bazı hayvan çalışmalarında maternal obezitenin yavrularda anksiyete benzeri davranışı arttırdığı (72, 82, 85), bazı araştırmalarda ise azalttığı gösterilmiştir (93, 220). Benzer olarak maternal obezitenin yavrularda depresyon benzeri davranışı arttırdığı (82, 224) veya değiştirmedeği bulgularını saptayan çalışma da bulunmaktadır (85). Sonuçlardaki bu farklılıkların hayvanların davranışlarının farklı yaşlarda ölçülmesinden kaynaklanabileceği belirtilmektedir (221).

Doğum sonrası bilişsel ve davranışsal bu sorunların en temel nedenleri birkaç mekanizma ile açıklanmaktadır. Bu mekanizmalar arasında inflamasyon kaynaklı programlama, cinsiyet hormonu kaynaklı programlama, metabolik hormonlar (insülin, leptin gibi) kaynaklı programlama, maternal obezite nedeniyle 5-HT, dopaminerjik ve melanokortin sistemlerindeki bozulmalar gösterilmektedir (225). Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda diyet kaynaklı geliştirilen obezite sonucunda fetusun beyin yapısında bazı değişiklikler ile beyindeki gen ekspresyonunda farklılıklar gözlenmiştir. Bu değişimler şöyle özetlenebilir:

1. Yüksek karbonhidratlı diyet ile geliştirilen maternal obezite ile fetal üçüncü ventrikül, hipotalamik bölge ve serebral korteks boyunca kök hücre benzeri hücrelerin proliferasyonunda ve nöronal göçte bozulma (226),
2. Yüksek yağlı diyet ile geliştirilen maternal obezitede hipokampal progenitör hücre bölünmesi ve nöronal üretimde bozulma (227),
3. Yüksek yağlı diyet ile geliştirilen maternal obezitede fetal hipokampal apoptozis ve dentat kıvrımı nöronal farklılaşmasında azalma (227) ve hipokampal gelişimde erkeklerde dişilere göre daha yüksek hassasiyet (228),
4. Hipokampal lipid peroksidasyonunda artma ve hipokampal BTNF üretiminde ve nöronal dallanmada bozulmadır (229, 230).

Oksidatif Stres ve İnflamasyon

Maternal obezitede adipoz doku lipolizi ve diyetle alım nedeniyle dolaşımdaki serbest yağ asitleri düzeyi artmakta ve bu yağ asitleri plasentadan geçebilmektedir. Artan yağ asitlerinin fetüste oksidatif stres yükünü ve inflamasyonu fazlalaştırarak DS dönemde bilişsel fonksiyon bozukluklarına neden olduğu düşünülmektedir (227). Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda maternal obezitenin yavrularda artan TNF- α , IL-1b ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler ile karakterize hipotalamik inflamasyon olduğunu göstermekte, obez annelerden doğan yavrularda aşırı astrosit proliferasyonunun bulunduğu belirtilmektedir (231, 232). Mikroglia ve astrosit gibi glial hücreler immün yanıtların düzenlenmesinde rol almakta ve metabolik sensör gibi davranmaktadırlar. Özellikle diyetle alınan yağ düzeyindeki ufak artışların bile hipotalamik inflamasyona neden olabileceği, glial hücrelerde morfolojik değişiklikler oluşturabileceği, nöropeptit gen ekspresyonu ve proinflamatuvar gen transkripsiyonunu yükseltebileceği vurgulanmaktadır (221). Gestasyon ve laktasyon dönemlerindeki maternal proinflamatuvar durumun fetal beyinde inflamatuvar homeostazı bozarak beyin nöronal sisteminde ve davranışlarda değişikliğe neden olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli bu nöroinflamasyonun psikiyatrik hastalıklarda görülen davranış değişiklikleri ve bilişsel yetersizliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (221). Deneysel çalışmalarda diyet kaynaklı maternal obezite geliştirilmiş farelerde erkek ve dişi fetüslerin beyinlerinde gen ekspresyonu paternlerinin reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından regülasyonlarının bozulduğu saptanmıştır (233). Tüm bu faktörler fetal

sitokin ekspresyonunda değişimler, fetal nöronal hasar ve neonatal beyinde gen ekspresyonu değişiklikleri ile ilişkilendirilmektedir (227).

Nöroinflamasyonun emosyonel ve psikiyatrik sorunların etiolojisinde rol alabileceği düşünölmektedir (234). Sıçanlarda maternal obezite nedeniyle hipokampuste gelişen nöroinflamasyonun yavrularda öğrenme üzerine olumsuz etkileri bulunduğu gösterilmiştir (235). Bilişsel fonksiyon proinflamatuvar sitokinlerin fizyolojik düzeyleri ile regüle edilmekte, ancak artan TNF- α düzeylerinin sıçanlarda bilişsel fonksiyonu bozduğu belirtilmektedir (236). Kim ve ark. (232)'nin yaptıkları bir çalışmada obez anne farelerin yavrularında hipotalamik IL-6 düzeyleri yüksekliği ve astrosit proliferasyonu ile karakterize glial hücre proliferasyonu ve reaktivitesinde değişiklikler gözlenmiştir. Bu çalışma maternal obezitenin yavrulardaki düşük dereceli ancak sürekli inflamasyonu başlatarak glial popölasyonu bozduğunu göstermektedir (232).

Metabolik Hormonlar

Maternal obezitesi bulunan kadınlarda insülin direnci görölmekte ve dolaşımdaki glukoz düzeyleri yükselmektedir (237). Glukoz kan-plasenta bariyerini geçebilmekte ve fetal dolaşıma dahil olabilmektedir. Fetal pankreas dolaşımdaki bu yüksek glukoz düzeylerini kompanse edebilmek amacıyla insülin salınımını arttırmaktadır (225). Ayrıca fetal adipoz doku ve iskelet kaslarındaki inflamatuvar değişiklikler periferel fetal insülin direncini arttırmakta ve fetal pankreas tarafından daha fazla insülin üretimine neden olmaktadır (227). Periferel insülin direnci MSS'de ciddi olumsuz etkilere neden olmaktadır (238). İnsülin reseptörü hipokampus ve kortekste yüksek düzeyde eksprese edilmekte olup sinaptik insülin sinyalizasyonunun öğrenme ve hafızada önemli rol oynadığı düşünölmektedir (238, 239). İnsülin nöronal kök hücre proliferasyonu, yapısal plastisite ve sinaptik pilastisiteyi kontrol ederek MSS'yi düzenlemede rol almakta, böylece sağlıklı bir bilişsel fonksiyonun gelişimine katkı sağlamaktadır (225). Maternal obezitenin fetal hipotalamik nöral progenitör hücre büyümesi ve nörogenesi azalttığı, fetal hipotalamik insülin direncine neden olduğu, *arcuate nucleus*'da anoreksijenik/oreksijenik sinyalizasyondaki oranları değiştirdiği ve yavrularda besin alımını değiştirerek adipoziteye neden olduğu gösterilmiştir (240).

Maternal obezitede leptin direnci ve yüksek leptin düzeyleri de fetal nörogelişimi etkileyen bir diğer faktördür (241). Leptin reseptörü hipokampus ve beynin davranışsal düzenlenmesinin yapıldığı bölgelerde (korteks, amigdala, talamus ve hipotalamus) yüksek düzeyde eksprese edilmektedir (227). Leptin sinyalizasyonunun sinaptik plastisite ve nörotransmitter reseptör haberleşmesini düzenleyerek hipokampuse bağlı öğrenmede önemli rol oynadığı belirtilmektedir (241). Leptin aynı zamanda kritik bir nörotrofik faktör olup fetal dönemdeki leptin sinyalizasyonunda meydana gelen bozulmaların nöronal kök hücre farklılaşması ve büyümesini azalttığı düşünülmektedir (242). Çalışmalar çok yüksek ve düşük leptin düzeyleri ile psikopatoloji arasında ilişki olduğunu göstermektedir (241). Maternal obezitenin hipotalamustaki leptin sinyalizasyonunu bozarak endokannabinoid sistemde değişikliklere yol açtığı bulunmuş, özellikle erkek yavrularda leptin sinyalizasyonunda bozulmalar ve epigenetik değişiklikler gözlenmiştir (243).

Serotonerjik-Dopaminerjik Sinyalizasyon ve Ödül Sistemi

Beyindeki ödül veya bağımlılık benzeri davranışların ortaya çıkmasında rol alan mezokortikolimbik dopamin sistemi *nucleus accumbens* ve PFK'da gerçekleşen glutamaterjik sinyalizasyon yollarıdır (244). Bu yollarında sinaptik plastisitede meydana gelen değişiklikler besin bağımlılığı veya yağ ve basit şeker içeriği yüksek olan lezzetli besinleri tercih etme eğilimini sağlamaktadır (245). Glutamaterjik sistem içerisinde rol alan a-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonat (AMPA), N-metil-D-aspartik asit (NMDA) ve metabotropik glutamat reseptörleri, özellikle son yıllarda besin bağımlılığı da olmak üzere, pek çok bağımlılığın tedavisinde hedef reseptörler haline gelmiştir (246, 247). Gestasyon ve laktasyon süresince basit şeker içeriği yüksek beslenme uygulanan sıçanlarda obezite gelişmemesine rağmen, erkek yavrularda tanıma hafızasında, dişi yavrularda ise uzaysal hafızada bozukluklar, NMDA reseptör kompozisyonunda, mediyal PFK ve hipokampus düzenlenmesinde bozulmalar gözlenmiştir (248). Aynı etkiler enerjinin %60'nın yağdan geldiği diyetle beslenen sıçanlarda da gösterilmiştir. Sıçanlar konsepsiyon, gestasyon ve laktasyon süresince bu diyet programını almışlardır. Yavrularında alkol tüketiminin ve anfetamine duyarlılığının arttığı, sü krozu daha fazla tercih ettikleri bulunmuştur. Striyatal dopamin düzeylerinin azaldığı, dopamin 2 reseptörlerinin arttığı gözlenmiş

ve hedonik benzeri davranışlar bu mekanizmaları doğrulamıştır (249). Dopaminerjik ve serotonerjik sistemdeki bozulmaların fetüste anksiyete, depresyon, şizofreni, yeme bozuklukları ve besin bağımlılığı, OSB ve DEHB gibi nörogelişimsel ve nöropsikiyatrik morbidite riskini arttırdığı belirtilmektedir (227, 250). Serotonin sinyalizasyonu nöronal göç, kortikal nörogenez ve sinaptogenezde önemli rol oynamaktadır (7, 250). Fetal 5-HT ve dopamin sistemlerindeki regülasyon bozukluklarının artmasının diğer bir nedeni olarak da maternal obeziteye bağlı gelişen inflamasyon olduğu düşünülmektedir (227). Gestasyon süresince annenin triptofanından sentezlenen 5-HT, fetus için aksonal formasyonun sağlanması gibi nörogelişimsel basamaklarda rol almaktadır. Ancak maternal inflamasyon plasental triptofan konsantrasyonlarını arttırarak fetus tarafından alınan 5-HT düzeylerini de fazlalaştırmaktadır. Böylelikle fetal beyinde 5-HT sinyalizasyonunda bozulmalar meydana gelmektedir (251). Hayvan modellerinde yüksek pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin azalmış 5-HT akson yoğunluğu ve davranış regülasyonu açısından önem taşıyan beynin belirli bölgelerinde embriyonik nöronal sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (217). Maternal obezite aynı zamanda ödül, yeme ve bağımlılık davranışlarının merkezi olan dopaminerjik sistemi de etkilemektedir (227). 5-HT sinyalizasyonunda olduğu gibi dopaminerjik sistemde de maternal inflamasyonun rolü olduğu düşünülmektedir (252). Bir hipoteze göre, inflamasyon dopamin nöral ağının gelişmesini baskılamakta, beynin dopamin sentezinin yapıldığı *substantia nigra* bölgesindeki dopamin nöronlarının sağkalımını azaltmaktadır. Sonuçta fetüste DS dönemde ödül ile ilişkili davranışlarda bozulmalara neden olduğu belirtilmektedir (225).

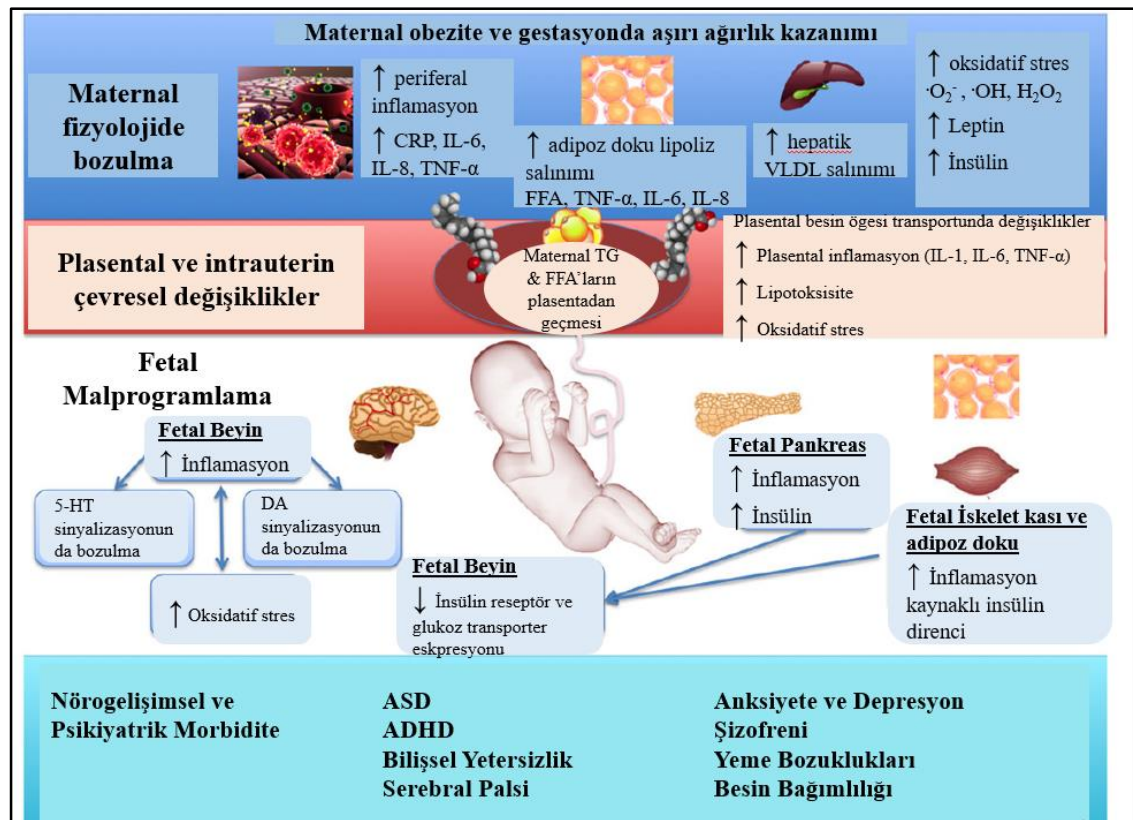
BTNF Aracılı Sinaptik Plastisite

BTNF nöronal sağkalımı yürüten, nörotrofin ailesinin üyesi olan bir faktördür (253). Kemirgenler ve insanlarda hipokampus, amigdala, serebellum ve serebral kortekste yüksek düzeylerde eksprese edildiği gösterilmiştir (254). Sinaptik transmisyonunda, plastisitede, büyüme ve onarımda önemli rol oynamaktadır (227). Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda maternal obezite nedeniyle fetal hipokampal BTNF üretiminin bozulması fetüsün adölesan ve yetişkinlik döneminde uzaysal öğrenme ve hafızasında meydana gelen yetersizliklerle ilişkilendirilmektedir (238,

255). Yapılan çalışmalar BTNF ve reseptörünün yukarı regülasyonunun sağlanması için egzersiz ve kalori kısıtlamasının olumlu sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (256).

Prelinik çalışmalarda genel olarak nörogelişimsel mekanizmaların saptanması amaçlansa da, çalışmalarda hayvanlara uygulanan psikodavranışsal testler ve test parametrelerindeki heterojenite sonuçların değerlendirilmesinde farklılıkların oluşmasına neden olabilmektedir (221).

Maternal obezitenin DS nörogelişim ve psikiyatrik morbidite üzerine olası etki mekanizmaları Şekil 2.2.'de özetlenmiştir (227).



Şekil 2.2. Maternal obezitenin fetal nörogelişim ve psikiyatrik morbidite üzerine olası etki mekanizmaları (227).

CRP: C-reaktif protein; IL: Interlökin; TNF-α: Tümör nekroz faktör-alfa; VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein; FFA: Serbest yağ asidi; TG: Trigliserid; 5-HT: Serotonin; DA: Dopamin; ASD: Otizm spektrum bozukluk; ADHD: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

2.3.2. Epidemiyolojik Çalışmalar

Maternal obezite, gelişmekte olan fetüsün prenatal çevresini farklılaştırarak bazı değişikliklere neden olmaktadır. Fetüsün beyni pek çok besin ögesi, inflamatuvar sitokin ve farklı düzeylerde hormona maruz kalmaktadır (222). Maternal obezitesi bulunan kadınların ideal ağırlıkta olanlara göre plasental lipotoksisite ve oksidatif stres düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (257). Obez ve ideal ağırlıktaki kadınların ikinci trimesterde amniyotik sıvılarındaki global gen ekspresyonu profili incelendiğinde, fetüste oksidatif strese yanıt olarak özellikle apolipoprotein D (MSS'de yüksek miktarda eksprese edilmektedir) düzeylerinin 9 kat arttığı bulunmuştur (258). Rudolph ve ark. (259)'nın yaptıkları bir çalışmada gestasyon süresince maternal dolaşımdaki IL-6 düzeylerinin yenidoğanda beyin nöronal bağlantıyı değiştirebileceği, 2 yaşında ise çalışma belleği fonksiyonunu etkileyebileceği saptanmıştır. Maternal sistemik kronik inflamasyonla birlikte dolaşıma salınan pro-inflamatuvar sitokinlerin çocuklarda bilişsel gecikme ve OSB ile ilişkisi gösterilmiştir (227). Maternal inflamasyonun fetüsün doğum sonrası yetişkinlik döneminde bazı nörodavranışsal değişiklikler geliştirmesine neden olabileceği düşünülmektedir (222).

Gestasyon öncesi dönemde obez olan annelerin çocuklarının 5, 8, 10, 14, ve 17 yaşlarında duygusal ve davranışsal sorunlarının daha yüksek düzeyde olduğu bulunmuştur (260). Sanchez ve ark. (31)'nin yaptıkları bir derlemede annesi obez olan çocukların, annesi ideal ağırlıkta olanlara göre %40 oranında daha yüksek duygusal/davranışsal sorunlar geliştirdiği, DEHB gibi nörogelişimsel hastalıklara yakalanma oranının %60 daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

Prenatal dönemde maruz kalınan bazı faktörlerin fetüsün doğum sonrası beyin gelişimine olan etkilerinin manyetik rezonans görüntüleme (MRI) teknikleri kullanılarak yapılan çalışmaların incelendiği bir derlemede maternal obezitenin erken dönemde fetal beyin gelişimini etkilediği bulunmuştur. Maternal yağ yüzdesinin beynin anterior bölgesindeki fraksiyonel anizotropi ile negatif korelasyon gösterdiği ve olgunlaşmada yetersiz kaldığı bulunmuştur. Maternal obezitenin prefrontal ağda fonksiyonel bağın azalması ile ilişkili olduğu ve bu epigenetik değişikliklerin gözlemsel sonuçlarının bulunduğu MSS ile ilgili olan bazı genlerin metilasyonunda farklılıklar olduğu saptanmıştır (261).

Maternal obezite nedeniyle çocuklarda entelektüel yetersizlik veya bilişsel bozulma riskinin 1.3-3.6 kat daha fazla olduğu belirtilmekte, çocuklardaki IQ düzeyinde ortalama 2-5 puan azalma ile ilişkilendirilmektedir (227). Yapılan çalışmalarda maternal pre-gestasyon dönemindeki obezitenin doğum sonrası dönemde IQ'da azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (262, 263). Danimarka Ulusal Doğum Kohortu (*Danish National Birth Cohort*) verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada 1783 anne ve 5 yaşlarındaki çocukları araştırmaya dahil edilmiş, annelerin BKİ'deki her birim artışın çocukların IQ puanlarında 0,4'lük azalma ile ilişkilendirilmiş, karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında ise azalma 0,26 olarak bulunmuştur (264). Diğer bazı araştırmalarda da obez anneden doğan çocukların görme ile ilgili motor yeteneklerinde sorunlar bulunduğu (265), okul çağındaki çocuklarda okuma, matematik ve yürütücü işlev fonksiyon skorlarının daha düşük olduğu (266, 267) ve 5 yaşındaki dil öğrenme becerilerinin bozulduğu ve DEHB ile ilişkili semptomların arttığı belirtilmiştir (268). Bu çalışmalar yanında gestasyon öncesi dönemde annenin vücut ağırlığının da çocuğun nörogelişimini etkileyebileceği belirtilmektedir (269, 270). Gestasyon öncesi dönemde fazla kilolu/obez olan annelerin bebeklerinde (16,9 gün ve 42,2 ay) ideal ağırlıkta olan annelere göre düzenleyici davranış problemlerinin %22 daha yüksek görüldüğü (%95 güven aralığı=%5-42) bulunmuştur (269). Bir başka çalışmada ise gestasyon öncesi ve gestasyon dönemindeki obezitenin neonatal (postpartum 2-32 günler) etkileri incelenmiştir. Çalışma sonucunda gestasyon öncesi obez olan ve gestasyon döneminde de aşırı ağırlık kazanan annelerin bebeklerinin, obez olup gestasyon döneminde fazla ağırlık kazanımı olmayan annelere göre doğumdan sonraki 2. günde daha fazla letarjik ve asabi oldukları gözlenmiştir. Ayrıca bu bebeklerin doğum sonrasında daha az uyarıldıkları ve birinci ayda kendi kendini yatırtmada sorunlar yaşadığı saptanmıştır. Maternal pre-gestasyonun neonatal nörodavranış üzerine ise ciddi etkileri bulunmamıştır (271). Gestasyon öncesi dönemdeki BKİ'nin çocukta daha ileri yaşlardaki nörogelişimsel etkilerinin incelendiği bir kohort çalışmasında ise, BKİ değeri 18,5 kg/m²'nin altında veya 25 kg/m²'nin üzerinde olan annelerin, ideal BKİ değerine sahip olanlara göre 6 yaşındaki çocuklarında mental gelişim indeksi skorlarının daha düşük olduğu gösterilmiş, obezite derecesi arttıkça riskin de arttığı belirtilmiştir. Çalışmada pre-gestasyon dönemi ile çocuğun psikomotor gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır (272). Yapılan

diğer çalışmalarda da pre-gestasyon dönemindeki maternal obezitenin 2-17 yaş aralığındaki çocuklarda daha fazla duygusal sorunlar, DEHB, OSB tanısı, psikososyal problemler (273-275), daha düşük sözel ve tam ölçekli IQ skoru ve eksternalize davranışlar (karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında sonuç anlamlı çıkmamıştır) (276), daha fazla eksternalize ve internalize sorunlar (gestasyonel diyet dışında karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında sonuç anlamlı çıkmamıştır) (277), sol arka singulat kortekste hiperaktivite ve dorsal anterior singulatta hipoaktivite, daha zayıf beyin bağlantıları bulunmuştur (278). Yapılan bir sistematik derlemede, gestasyon dönemine yüksek BKİ ile başlayan kadınların çocuklarındaki bilişsel gelişim ile arasında negatif ilişkinin bulunduğu gösterilmiştir (270). Pre-gestasyon döneminde annenin obez olması ile çocukların nörobilişsel gelişimi arasında negatif ilişki bulunurken, çocuğun genel zekası ile negatif, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki ortaya konmuştur (279). Gestasyon öncesi dönemde maternal fazla kilo/obezitenin 7 yaşındaki çocuklarda bilişsel durum üzerine etkilerinin incelendiği bir başka çalışmada, erkek çocukların kız çocuklara göre daha düşük IQ düzeyine sahip olduğu, cinsiyetler arası bu farklılığın uterus veya DS çevreden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (280). Maternal pre-gestasyon obezitenin paternal obeziteye göre çocukların IQ performansında daha güçlü bir belirteç olduğu belirtilmektedir. Gestasyon dönemindeki maternal adipozitenin ise IQ performansı üzerinde daha zayıf bir biyolojik etkisinin olduğu saptanmıştır. Tüm bu yapılan çalışmalarda kullanılan IQ testleri, genetik farklılıklar, karıştırıcı faktörler veya metodolojik farklılıklar nedensel ilişkiyi ortaya koyamamakta, daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir (281).

Geniş ölçekli popülasyon çalışmalarında maternal obezitenin nöropsikiyatrik hastalıklar ile nörogelişimsel rahatsızlıkların riskini arttırdığı gösterilmiştir (225, 282, 283). Özellikle prenatal maternal BKİ yüksekliğinin ($BKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$) erken çocukluk döneminde (3-5 yaş) nöropsikiyatrik problemlerdeki artışın güçlü bir belirteci olduğu vurgulanmaktadır. Bu çocuklara uygulanan testlerde hiperaktivite, uyku sorunları, eksternalize problemler, anksiyetik/depresif ve agresif davranışların daha yüksek görüldüğü belirtilmektedir (284).

Maternal obezite sonucunda oluşan kronik sistemik inflamasyon ile insülin, leptin ve diğer düşük dereceli inflamatuvar belirteçler artmaktadır. Bu faktörler

plasentadan geçerek fetal dolaşıma salınmakta ve fetüsün nöroendokrin regülasyonunu ve nöral gelişimini etkilemektedir (225). Ek olarak oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gibi obezite ile ilişkili değişiklikler fetal beynin olgunlaşmasında bozulmalara, epigenetik değişiklikler sonucu oluşan gen ekspresyonu farklılıkları metabolik hastalıklar yanında psikiyatrik sorunların oluşmasına neden olabileceği düşünülmektedir (279).

Maternal BKİ yüksekliği ve çocuklukta OSB tanısı alma durumu arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur (*odds ratio* aralığı: 1.5-1.7) (227). İsveç’de 1984-2007 yılları arasında doğan 333 057 bireyin OSB tanısı alma ve annelerinin BKİ’leri arasındaki ilişkinin incelendiği bir kohort çalışmasında, maternal fazla kilo/obezitenin çocukta OSB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (285). Chen ve ark. (283), 1992-2000 yılları arasında doğan 673 632 bireyin, 2009 yılına kadar DEHB tanısı alıp almadıklarını takip etmişler, pre-gestasyon döneminde fazla kilolu/obez olan annelerin çocuklarında DEHB gelişme riskinin arttığını bulmuşlardır. Aynı riskin gestasyon döneminde obez olan annelerin çocuklarında da görüldüğü belirtilmektedir (225). İki kohort çalışmasından elde edilen veriler kullanılarak yapılan bir araştırmada, gestasyon döneminde 11 kg’ın üzerindeki ağırlık artışının, çocuklarda OSB gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (286). Kong ve ark. (38)’nin yaptıkları bir meta-analizde maternal pre-gestasyon dönemindeki maternal obezitenin OSB, DEHB ve bilişsel disfonksiyon riskini arttırdığı bulunmuştur. Diğer psikiyatrik hastalıklarla olan ilişki üzerine daha az çalışma bulunsa da, maternal obezitenin depresyon, anksiyete, şizofreni ve yeme bozuklukları riskini arttırabileceği vurgulanmıştır (38).

Maternal pregestasyon ve gestasyonel obezitenin anksiyete ve depresyon ile ilişkisinin ortaya konduğu çalışmalarda, çocuklarda artmış internalize davranışlar (260) ve yetişkinlikte kadınlarda anksiyetenin daha sık görüldüğü bulunmuştur. Cinsiyetler arası farklılıkların metabolik hormonlardan kaynaklanabileceği belirtilmektedir (225). Yapılan tüm bu gözlemsel çalışmalardaki maternal sosyo-ekonomik durum, eğitim düzeyi, yaşam tarzı gibi karıştırıcı faktörler, çalışmaların metodolojisindeki ve obezite prevalansının ülkelere göre farklılık göstermesi gibi pek çok faktör nedeniyle maternal obezitenin fetal nörogelişimin doğrudan nedeni olduğu konusunda daha fazla kanıta dayalı veriye ihtiyaç duyulmaktadır (225, 279).

Besin bağımlılığı üzerine olan çalışmalar son yıllarda artış göstermiştir (225). Maternal obezitenin çocuk ve bebeklerde besin bağımlılığının, özellikle karbonhidratlı besinleri tercih etmenin gösterildiği ilk çalışmalar 2000'li yılların başında yapılmıştır (287, 288). Rising ve ark. (287)'nin yaptıkları çalışmada, maternal obez olan annelerin bebekleri, gebeliğinde normal vücut ağırlığında olan annelerin bebeklerine göre karbonhidrat içeriği yüksek olan besinleri daha çok tercih etme eğilimi göstermişler, protein ve yağ alımlarında iki grup arasında değişiklik görülmemiştir. Diğer çalışmada ise, gestasyonda annenin şekerli besinleri daha çok tüketmesi ile çocuğun da şekerli besin tüketmesi arasında ilişki bulunmuş, bu çocukların sebze-meyve gibi sağlıklı besinleri daha az tükettikleri saptanmıştır (288). Bu çalışmalarda tüketilen besinler Besin Tüketim Sıklığı Anketi ile saptanmıştır. Ancak 24 saatlik besin tüketim kaydının alındığı veya vücut ağırlığı yanında maternal metabolik sorunların çocuklarda besin bağımlılığını nasıl etkileyeceği ile ilgili daha fazla araştırmaya gereksinim duyulmaktadır (225).

Okul öncesi dönemdeki çocukların davranışsal sorunları iki grup altında toplanmaktadır. Eksternalize davranışlar genellikle agresyon, sorunları yönetmede güçlük, hiperaktivite ile internalize davranışlar ise duygusal sorunlar, anksiyete ve depresyonla ilişkilendirilmektedir. Bu dönemdeki davranışsal sorunlar hakkındaki bilgiler çocuğun ileri yaşlarındaki davranışları hakkında da bilgi vermektedir (289). Davranışsal sorunların kalıtsal etkilerinin maternal pre-gestasyon ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada gestasyon öncesi dönemde fazla kilolu olan annelerin ikiz çocuklarında daha fazla agresif ve eksternalize davranışların görüldüğü bulunmuştur. Genetik analizler incelendiğinde ise genetik ve ortak çevresel faktörlerin daha çok eksternalize rahatsızlıklarla, ortak, ancak paylaşılmayan çevresel faktörlerin ise daha çok internalize sorunlarla ilişkili olduğu saptanmıştır (290).

Epidemiyolojik çalışmalar maternal obezitenin çocuğun bilişsel fonksiyon ve nörogelişimini olumsuz etkilediğini göstermektedir. Ancak genetik, maternal yaşam tarzı, eğitim ve maternal mental sağlık gibi pek çok çevresel faktörün çocuğun nörogelişimi üzerine etkisinin olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla çocuklarda oluşan bu değişimlerin rahim içi ortamdan mı, çevresel faktörlerden mi veya maternal obeziteden mi kaynaklandığı sorusu güncelliğini korumaktadır. Bu nedenle pre-klinik

çalışmalarda ortaya konan mekanizmalarla desteklenecek daha fazla klinik çalışma ile nedenselliğin araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (38, 221).

2.4. Maternal Obezitenin Fetal Mikrobiyota ve Bağırsak Geçirgenliği Üzerine Etkileri

Bağırsak mikrobiyotası insan fizyolojisinde önemli rol oynamaktadır: yağ ve yağda çözünebilen vitaminlerin emilimini sağlamak, kompleks karbonhidratlar ve bitki polisakkaritlerin sindirimine yardımcı olmak, safra asitlerinin metabolizmasına katılmak, bağırsak epitel bariyerinin geliştirilmesine katkıda bulunmak, bağırsak permeabilitesini düzenlemek, enterik sinir sisteminin olgunlaşmasını sağlamak, doğuştan gelen immüniteyi geliştirmek ve kazanılmış immünitening düzenlenmesinde rol almak gibi pek çok fonksiyonu bulunmaktadır (37). Önceki yıllarda yenidoğanda bağırsak mikrobiyotasının postpartum döneminde yapılandığı ve kolonize olduğu belirtilse de, günümüzde yapılan çalışmalar plasenta, amniyotik sıvı, umbilikal kord kanı ve mekonyumda da mikrobiyotanın varlığını keşfetmiş ve bu durumun doğumdan önce gelişebildiği, fetüs mikrobiyomunun yapılanmasında gestasyon döneminin önemli rolü olduğu ortaya konmuştur (37, 291, 292). Bu nedenle maternal obeziteye eşlik eden bağırsak disbiyozisinin fetal metabolik hastalık riskini arttırmasının yanı sıra, anneden fetüsa mikrobiyota transferi yoluyla bu hastalıkların ortaya çıkmasını kolaylaştıran bir etken olduğu düşünölmektedir (37).

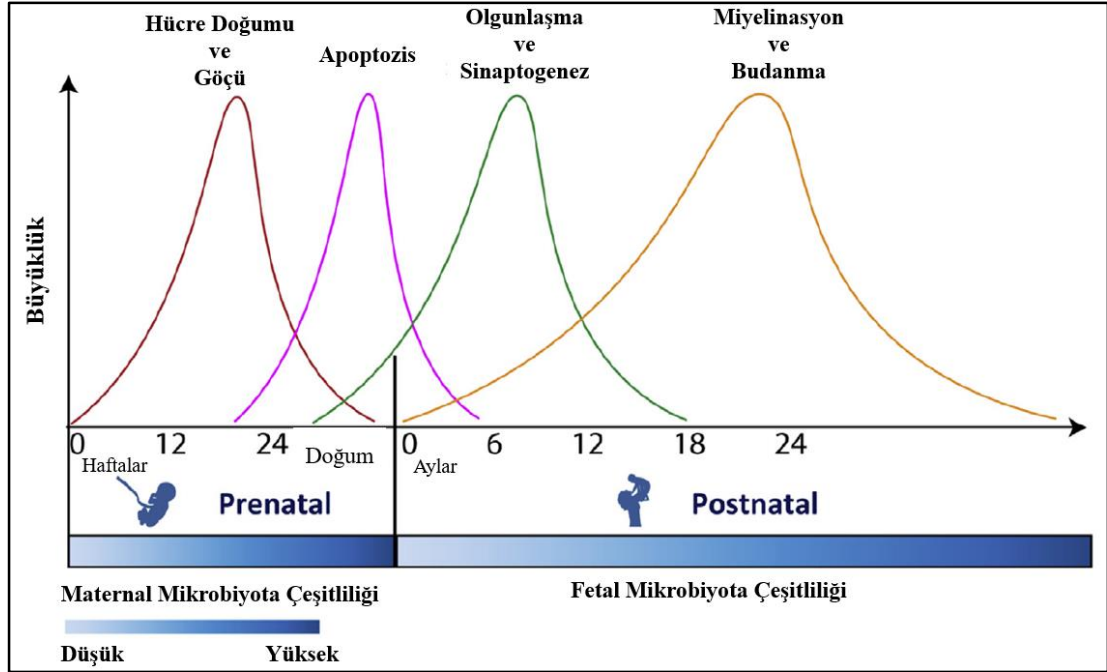
Anneden fetüsa ilk mikrobiyal geçiş rahimde başlamakta, plasenta ve amniyotik sıvı rahim içi mikrobiyal transmisyon için potansiyel kaynakları oluşturmaktadır (293). Maternal diyet, sağlık durumu, metabolizması, doğum şekli, gestasyonel ağırlık kazanımı, genetik ve antibiyotik kullanımı mikrobiyom kompozisyonu etkilemektedir (294). Gestasyon süresince bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunda değişiklikler olmaktadır (295). Gestasyonun ilk trimesterindeki bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun gebe olmayan kadınlarla benzer olduğu belirtilmektedir (296). İlk trimesterden üçüncü trimestere doğru bu kompozisyon dramatik olarak değişmektedir. Bu değişikliğin en önemli nedeni gelişmekte olan fetüsün metabolik ihtiyaçlarının karşılanmasıdır (297). *Actinobacteria* ve *Proteobacteria* filumlarında artış gözlenirken, bütirat üreten, anti-inflamatuar etki gösteren ve metabolik sendrom hastalarında azalan *Faecalibacterium*'un düzeylerinde

ciddi azalma olduğu saptanmıştır (296). *Proteobacteria* özellikle üçüncü trimesterde artan enerji ihtiyacının karşılanmasına yardımcı olmaktadır. Ancak bu dönemdeki insan bağırsak mikrobiyotası bakterisiz (*germ-free-GF*) sıçanlara transfer edildiğinde adipozitenin arttığı, glukoz toleransının azaldığı ve metabolik sendrom bulgularının görüldüğü bulunmuştur. Bu durum gestasyondaki bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun maternal ve yenidoğan sağlığı için adaptif bir rolü olduğunu göstermektedir (297, 298). *Proteobacteria* artışı inflamasyon ile korelasyon göstermekte, ilk trimesterden üçüncü trimestere doğru proinflamatuvar sitokin düzeyleri artmaktadır (37). Bağırsak mikrobiyota çeşitliliğindeki bu değişimlere paralel olarak gestasyon süresince plasental, oral veya vajinal mikrobiyota kompozisyonu farklılıkları da gözlenmektedir (296).

Bağırsak mikrobiyotasının gastrointestinal sistem ve MSS arasındaki çift yönlü iletişimin sağlanmasında önemli rolü olduğu bilinmekte ve bu iletişim “beyin-bağırsak aksı” olarak tanımlanmaktadır. Vagus siniri bağırsak mikrobiyotasındaki mikrobiyal bileşenlerin beyni uyarmasını sağlamakta veya beyin bağırsak mikrobiyotası üzerine etki etmektedir. Ayrıca nörotransmitterler de bu iletişimin sağlanmasında yardımcı rol oynamaktadır (299). Araştırmalar bağırsak mikrobiyotasının kan-beyin bariyerinin olgunlaşması, miyelinasyon, nörogenez ve mikrogial formasyonun sağlanmasında rol aldığını göstermektedir (300). Maternal diyet, prenatal stres, enfeksiyonlar ve antibiyotik kullanımının OSB, DEHB ve şizofreni gibi nörogelişimsel hastalıklarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (299).

Nörogelişim ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki yeni keşfedilen bir alandır (297). Maternal ve fetal mikrobiyota çeşitliliğinin nörogelişimsel basamaklardaki değişimi Şekil 2.3.’de gösterilmektedir (295). Maternal, vajinal ve bağırsak mikrobiyota çeşitliliği hücre doğumu ve göçü yanı sıra apoptozis ile eş zamanlı olarak gestasyon boyunca artmaktadır. Doğumdan sonra mikrobiyota çeşitliliğinin de bebeklik süresince arttığı saptanmıştır (295). Bağırsak mikrobiyotasının sinir sistemini nasıl etkilediğine yönelik olarak çalışmalarda genellikle GF fareler kullanılmaktadır. Bu farelerde yapılan çalışmalarda nörotransmisyon, nöronal plastisite, amigdala ve hipokampus morfolojisi gibi nörofizyolojik proseslerde yer alan genlerin ekspresyonunda değişiklikler saptanmıştır (301). Bakterisiz farelerde PFK’daki hipermyelinasyon ve prenatal dönemde

mikroglanın çevresel değişikliklere verdiği yanıtların psikiyatrik hastalıkların fetal orijinleri hakkında bilgi vermesi açısından önem taşıdığı düşünölmektedir (302, 303). Ek olarak kan-beyin bariyerindeki permeabilitenin arttığı gösterilmiştir (304). Bu değişiklikler sonucunda stres yanıtında artış, anksiyete ve korku hatırlamada değişiklikler, bilişsel yetersizlikler, sosyal farklılıklar ve viseral acı yanıtında değişimler gibi sonuçların ortaya çıkmasına neden olduğu bulunmuştur (297).



Şekil 2.3. Maternal ve fetal mikrobiyota çeşitliliğinin nörogelişimsel basamaklardaki değişimi (295).

Maternal diyet, fetüsün mikrobiyotasının şekillenmesinde ilk adımları oluştururken, ilerideki sağlığı üzerine de etki etmektedir (305). Maternal beslenmenin fetal mikrobiyom üzerine etkilerinin araştırıldığı epidemiyolojik çalışmalar sınırlı olup genellikle ilişkisel veriler ortaya konmuştur. Gelişmekte olan ölkelerde özellikle doymuş ve çoklu doymamış yağ asidi tüketiminin yüksek olması, araştırmaları bu konuya yöneltmiştir (306). Chu ve ark. (34)'nın yaptıkları bir çalışmada doğumdan bir ay önce annelerin besin tüketimleri incelenmiş, yenidoğanda maternal yüksek yağ alımına bağlı olarak *Bacteriodes* cinsinin azaldığı ve bu etkinin 6 haftalık olana kadar devam ettiği bulunmuştur. Diğer bir kohort çalışmasında ise özellikle 24-28 haftalık gestasyon süresince maternal diyet ile 6 haftalık yenidoğanın bağırsak mikrobiyomu arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma sonunda meyve ve süt ürünleri tüketiminin

yenidoğanda mikrobiyal kompozisyonu geliştirdiği ve doğum şeklinin aynı oranda etkili olduğu saptanmıştır (307). Ancak bu çalışmalar gestasyonun farklı dönemlerindeki etkileri incelemişlerdir (306). Gestasyon süresince maternal fekal mikrobiyotanın çocukların davranışı üzerine etkilerinin incelendiği ilk çalışma 2021 yılında Dawson ve ark. (308) tarafından yapılmıştır. Maternal alfa çeşitliliği yüksek annelerin 2 yaşındaki çocuklarında daha iyi davranışsal sonuçlar gözlenirken, daha az internalize semptomlar saptanmıştır. *Clostridia* sınıfından nöroprotektif etkisi bulunan bütirat üreten *Lachnospiraceae* ve *Ruminococcaceae* familyasının daha fazla görüldüğü annelerin çocuklarında normatif davranışlar gözlenmiştir. Bu nedenle karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak prenatal dönemdeki sağlıklı beslenmenin maternal mikrobiyota çeşitliliği ve sonuçta çocukluk dönemindeki davranış üzerine olumlu etkisi vurgulanmıştır (308).

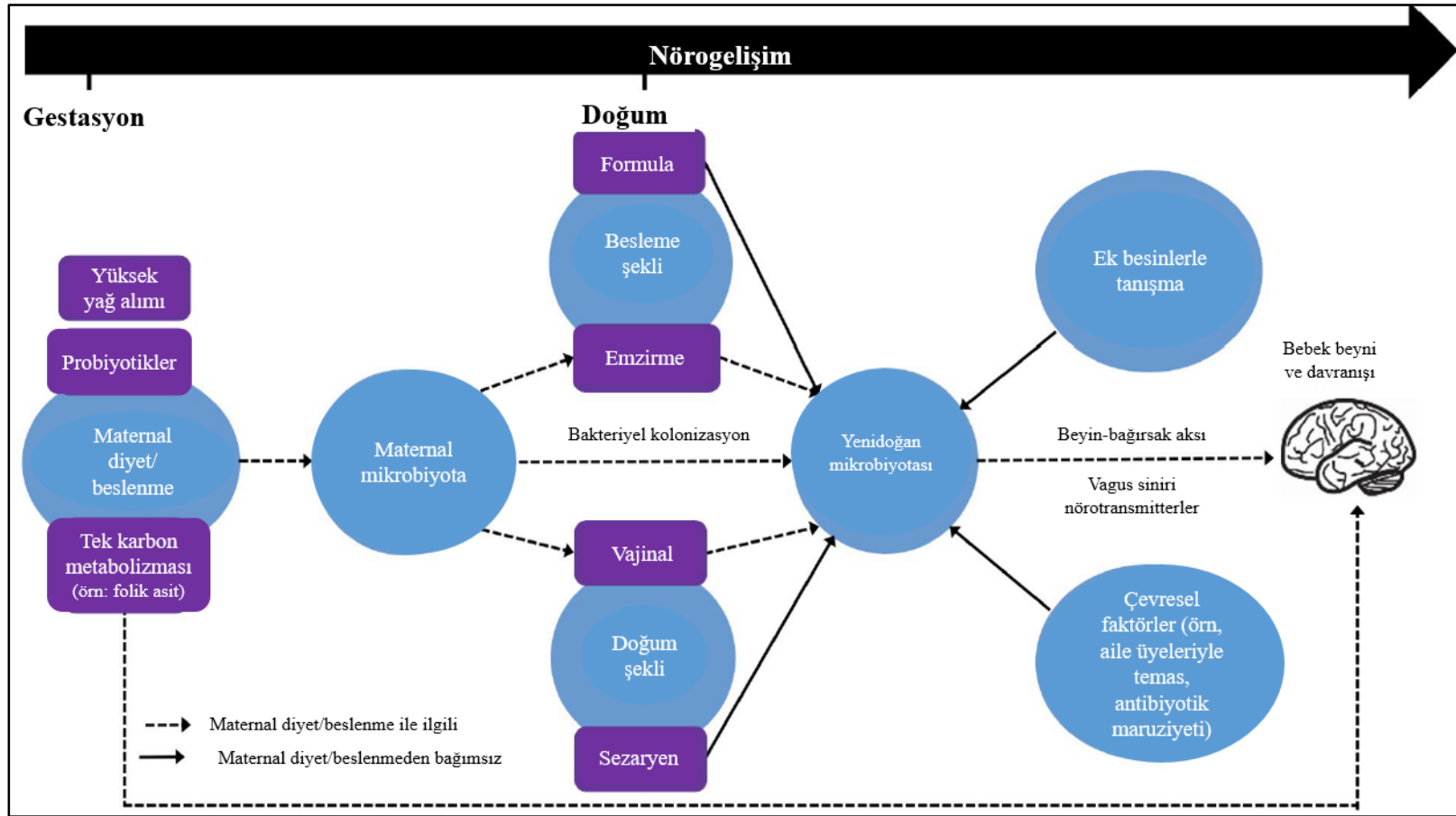
Maternal diyetin neonatal mikrobiyom üzerine etkileri hayvan çalışmalarında da gösterilmiş ve epidemiyolojik çalışmalarda olduğu gibi daha çok diyet yağı (enerjinin %40-60'ının yağdan geldiği) üzerine araştırmalar yapılmıştır (306). Perinatal dönemde diyet enerjisinin %45'inin yağdan geldiği bir beslenme programı uygulanan farelerin 2 haftalık yavrularında gen ekspresyonu ve mikrobiyota kompozisyonu değişiklikleri gözlenmiştir. Özellikle kolonun dış mukus tabakasında bol bulunan, bağırsak mukozasını koruyucu ve anti-inflamatuvar etkisi olan *Akkermansia*'nın azaldığı saptanmıştır (309). Bakterisiz fareleri taklit etmesi amacıyla konsepsiyon öncesi antibiyotik tedavisi verilen farelerde yapılan bir çalışmada, *Clostridia* sınıfından bakteriler kolonize edildiğinde, yavrularda duyuşsal davranış sorunlarının engellendiği, maternal serum ve fetal beyinde aksonogenezde rol alan metabolitlerin yükseldiği bulunmuştur (310). Buffington ve ark. (92)'nin yaptıkları bir çalışmada enerjinin %60'ının yağdan geldiği bir diyet uygulanan gestasyon dönemindeki farelerin yavrularında disbiyozis (*Lactobacillus reuteri*, *Parabacteroides distasonis*, *Helicobacter hepaticus*, *Bacteroides uniformis*, *Olsenella unclassified*, *Collinsella unclassified*, *Bifidobacterium pseudolongum* ve *Lactobacillus johnsonii* prevalansında azalma), sosyal davranış ve karşılıklı sosyal etkileşimde bozulma, sinaptik plastisite ve oksitosin üretiminde değişiklik gözlenmiştir.

Maternal yüksek yağlı diyetten kaynaklanan mikrobiyotadaki bu değişikliklerin yavrularda hipokampus ve amigdala da gelişen nöroinflamasyon nedeniyle gerçekleştiği, juvenil dönemde sosyal davranış bozukluğu ve anksiyete benzeri fenotipin gelişmesine zemin hazırladığı belirtilmektedir. Maternal yüksek yağlı diyet uygulanan farelerin yavrularının içme sularına *Lactobacillus reuteri* eklenerek verildiğinde sosyal davranıştaki bozukluğun devam etmediği gözlenmiştir (92). Pre-gestasyon ve gestasyonda tüketilen yüksek yağlı diyetin maternal HPA aksı plastisitesi ve yavrularda strese karşı yanıt olarak hipotalamik gen ekspresyonunu bozduğu belirtilmektedir (311). Prenatal diyet yağı yüksekliğinin bağırsak geçirgenliğini arttırarak LPS gibi mikrobiyal ürünlerin dolaşıma geçerek fetüste immün regülasyon bozukluğuna neden olabileceği ve böylece beyin fonksiyonu ve davranışını etkileyebileceği belirtilmektedir (299, 312). Bir başka çalışmada ise maternal yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin erkek yavrularında araştırma, bilişsel, stereotipik/zorlayıcı davranışlar, öğrenmede bozulma ve anksiyete gözlenmiştir. Bu yavruların mikrobiyotaları incelendiğinde kontrol grubuna göre çeşitlilik ve taksonomide farklılıklar bulunmuş, bu davranışlarla ilişkilendirilen *Firmicutes* filumunda azalma saptanmıştır (313). Maternal diyetin fetal mikrobiyota, beyin dokusu ve DS davranış üzerine olası ilişkisel mekanizmaları Şekil 2.4.'de gösterilmektedir (299).

Maternal mikrobiyota maternal diyet (özellikle diyet yağı), probiyotik ve folik asit gibi suplemanlardan doğrudan etkilenmektedir. Gestasyon süresince folik asidin, tek karbon metabolizması aracılığıyla nörogelişime doğrudan katkısı olduğu bilinmektedir. Fetal mikrobiyota ise birçok faktörden etkilenmektedir. Doğum şekli ve diyet örüntülerine bağlı olarak şekillenebilmektedir. Bebek büyüdükçe, ek besinlerle tanışmaya başladıkça ve farklı çevresel faktörlerin de etkisiyle mikrobiyota kompozisyonunda değişiklikler yaşamaktadır. Bu şekillenen mikrobiyotanın beyin-bağırsak aksı aracılığıyla nörogelişimi doğrudan etkilediği düşünülmektedir (299).

Son yıllarda maternal obezite ve fetal metabolik hastalık riski ilişkisinde bağırsak mikrobiyotasının önemi deneysel (35, 37) ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (33, 34). Maternal obez olan kadınlar ile ideal ağırlıkta olanlar arasında mikrobiyota açısından farklılıklar bulunduğu belirtilmektedir.

Çalışmalardan elde edilen sonuçlar birbirinden farklılık göstermektedir. Collado ve ark. (314)'nin yaptıkları bir çalışmada maternal fazla kilolu/obez kadınlarda *Bacteroides* ve *Staphylococcus* yüksekliği gözlenirken, bir başka çalışmada *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* düzeylerinin arttığı, *Bifidobacterium* ve *Bacteroides* düzeylerinin azaldığı bulunmuştur (315). Genetik, maternal diyet, gestasyonel yaş, çevresel etkiler veya suplementasyon gibi faktörler çalışmalardaki sonuç farklılıklarının önemli nedenleri arasında gösterilmektedir (37). *Staphylococcus* düzeylerinin artmasının plazma kolesterol artışı ile *Bacteriodes* düzeylerinin azalmasının yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ve folik asit düşüklüğü ve TG yüksekliği ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (315). Bu ilişkilerin en önemli kaynağının üretilen kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) farklılığı ve konakçı gen ekspresyonu regülasyonunun lipid metabolizmasını etkilemesi olduğu düşünülmektedir (37). Pre-gestasyon BKİ'nin vajinal veya sezaryenle doğumun yenidoğanın mikrobiyotasına olan etkilerinin incelendiği bir çalışmada, vajinal doğum yapan ve fazla kilolu/obez olan kadınların bebeklerinde ideal ağırlıkta olanlara göre *Bacteroides* zenginliği, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* ve *Hydrogenophilus* eksikliği gözlenmiştir. Bu mikrobiyal değişikliklerin metabolik sinyalizasyon ve enerji regülasyonunda fonksiyonel farklılıklar oluşturabileceği düşünülmektedir. Sezaryen doğum yapanlar arasında pre-gestasyon BKİ'nin yenidoğanın mikrobiyotası ile ilişkisi saptanmamıştır (316). Yapılan bir kohort çalışmasında maternal obezitenin yürümeye yeni başlayan çocukların bağırsak mikrobiyotasına olan etkileri incelenmiştir. Çalışma sonunda çocuklarda beta çeşitliliğin azaldığı, alfa çeşitliliğin ise arttığı gözlenmiş, kompozisyondaki bu değişiklik daha yüksek sosyo-ekonomik düzeyde anlamlı bulunmuştur. Yüksek sosyo-ekonomik düzeyi olan grupta obez olan annelerin çocuklarında daha homojen bir mikrobiyal kompozisyon ile daha yüksek alfa çeşitlilik saptanmıştır (36).



Şekil 2.4. Maternal diyetin fetal mikrobiyota, beyin dokusu ve doğum sonrası davranış üzerine olası ilişkisel mekanizmaları

(299).

Nörogelişim açısından düşünüldüğünde maternal mikrobiyota fetüsü çeşitli mekanizmalarla etkilemektedir. Bu mekanizmaların ilki mikroplar tarafından üretilen artmış plazma endotoksin düzeylerine fetüsün maruz kalması sonucunda, endotoksinlerin bağırsak mukozası boyunca geçerek bağırsağa translokasyonu ile sistemik ve plasental inflamasyon ve insülin direncine neden olduğu düşünülmektedir (293). İkinci mekanizma besin ögesi-mikrobiyota etkileşimi sonucunda artan asetat üretimidir. Bu durumun sıçanlarda parasempatik aktivasyona neden olduğu ve glukoz uyarımlı insülin ve ghrelin salınımını, besin alımını ve obeziteyi arttırdığı gösterilmiştir (317). Üçüncü bir mekanizma bağırsak mikrobiyotasının MSS serotonerjik sisteminin gelişmesindeki rolü olarak tanımlanmıştır. Bağırsak mikrobiyomu, bağırsakta bulunan enterokromaffin hücreleri aracılığı ile 5-HT biyosentezini düzenlemektedir (318). Plazmada bulunan 5-HT'nin %95'inin kaynağı bağırsaklar olup afferent sinir uçlarını aktive ederek sinyalleri MSS'ye iletmekte görev almaktadır (319). Bakterisiz annelerden doğan erkek yavrularda hipokampal 5-HT düzeylerinin arttığı, hipokampal BTNF düzeylerinin azaldığı, anksiyete geliştiği ve plazma triptofan düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Bu çalışma MSS ve mikrobiyota arasındaki ilişkinin çift yönlü olduğunu ve cinsiyete özel yolların bulunduğunu göstermektedir (320). Dördüncü mekanizmanın bütirat üreten bakterilerdeki azalmadan kaynaklanabileceğidir. *Firmicutes* filumu fermantasyon ile bütirat üreten bakterilerdendir. Kolon epiteli için enerji kaynağı olmasının yanı sıra bağırsak epitel bariyer bütünlüğünün korunmasında başlıca rol oynamaktadır. Bütirat üretiminin azalması bağırsak antijenlerinin translokasyonunu kolaylaştırmakta, lokal ve sistemik yollar aracılığı ile beyin fonksiyonlarını bozabilmektedir (313). Beşinci mekanizma olarak bağırsak mikrobiyotasının immün düzenleyici rolünün bozulması olarak gösterilmektedir. Maternal diyet, obezite, antibiyotik kullanımı veya çevresel faktörler bağırsaktaki TLR ve Treg hücreleri veya KZYA gibi immün-düzenleyici metabolitlerin mikrobiyal etkileşimini baskılamaktadır. Maternal yüksek yağlı diyetle oluşan disbiyozis nedeniyle pro-inflamatuar bakteriyel metabolit düzeyleri de artmaktadır. Böylece vagal ve/veya spinal sinir yolları aktivasyonu değişiklikleri yoluyla inflamasyonu ve MSS fonksiyonunu etkileyebilmektedir (318). Bakteriyel fermantasyon sonucu üretilen KZYA sinir hücreleri ile etkileşime girebilmektedir. Kısa zincirli yağ asitleri G-protein kenetli reseptörlerden (GPR) GPR41 ve GPR43

reseptörleri aracılığı ile sempatik ve otonomik sinir sistemlerini uyararak etki göstermektedirler (318). Kan-beyin bariyerini geçerek beyin gelişimi ve davranışını modüle ettikleri, inflamatuvar yanıtlarla ilgili yolları inhibe ederek kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün sağlanmasına katkıda buldukları belirtilmektedir. Ayrıca beyin gelişimi ve beyin doku homeostazı için önemli olan mikroglia homeostazını regüle ettikleri bulunmuştur (321). Bağırsak peptidlerinin enteroendokrin hücrelerden salınımını düzenleyici özellikleri bulunmaktadır (322). Bağırsak tokluk hormonları olan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptid YY (PYY)'yi düzenleyici etkilerinin yanı sıra, kan-beyin bariyerini geçebildikleri için bir başka tokluk hormonu olan leptini uyarıcı etki gösterdikleri de belirtilmektedir (65). Son olarak üzerinde durulan mekanizma ise HPA aksıdır. Maternal hiperaktif HPA stres yanıtının fetal gelişim üzerine etkisi henüz aydınlatılamamış olsa da, bir hipoteze göre maternal kortizolün plasentadan geçerek fetal beyin hücrelerinde gen ekspresyonunu etkileyebileceği üzerinde durulmaktadır. Bu doğrudan etki yanında, HPA aksında stres kaynaklı değişiklikler maternal disbiyozise neden olmakta, yukarıda belirtilen yolların yanı sıra triptofan metabolizmasında değişikliklerin de HPA aksında disfonksiyona neden olabileceği belirtilmektedir. Ek olarak bağırsak mikrobiyomunun HPA aksı aracılığı ile plasentanın fonksiyonunu etkilediği, böylece maternal dolaşımında bulunan inflamatuvar sitokinler gibi bazı bileşiklere fetüsün maruz kalabileceği düşünülmektedir (318).

Gastrointestinal sistem ve psikiyatrik hastalıkların patogenezi arasındaki ilişki ilk olarak Buscaino tarafından şizofreni hastalarında ortaya konmuştur (323). O zamandan itibaren immunité, inflamasyon ve psikiyatrik hastalık ilişkisinde çok yol alınmıştır. Beyin gelişimi ve davranışın düzenlenmesinde bağırsak geçirgenliği önem taşımaktadır (39). Bağırsak bariyer sistemi mukus tabakası, bağırsak epitel hücreleri, *tight junctions*, immün hücreler ve bağırsak mikrobiyotasından oluşmaktadır. Bu bariyerde meydana gelebilecek bir bozukluğun bağırsak geçirgenliğini artırarak metabolik ve nöropsikiyatrik hastalık riskini arttırdığı belirtilmektedir (39, 40). Psikolojik stres, inflamatuvar sitokinler, disbiyozis, gıda katkı maddeleri, ilaçlar, enfeksiyonlar, oksidatif stres, alkol ve uzun süreli yüksek yoğunluklu egzersiz gibi pek çok faktör bağırsak geçirgenliğini etkileyebilmektedir. Tüm bu etkenler bağırsak bariyerinde disfonksiyona neden olarak geçirgenliği arttırmakta, enterik bakterilerin

lümene translokasyonunu kolaylaştırmakta ve LPS kaynaklı inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır (39). Bağırsak geçirgenliğinin saptanmasında Gram negatif enterobakterilerin ürettikleri LPS'lere karşı salınan antikorların ölçümü belirteç olarak kullanılmaktadır (41). Bu yaklaşım ilk olarak Maes ve ark. (41) tarafından kronik yorgunluk sendromu hastalarında kullanılmıştır. Bu hastalarda serum immunoglobulin A (IgA) düzeylerinin arttığı saptanmıştır (41). Enterik bakterilere karşı artmış bağırsak geçirgenliği ("Sızdıran bağırsak" olarak da bilinmektedir) majör depresyon patofizyolojisindeki potansiyel mekanizma olarak düşünülmektedir. Bu hastalarda serum IgM ve IgA konsantrasyonlarının arttığı bulunmuştur (324).

Bağırsak geçirgenliğini arttıran diyetsetel en önemli faktörlerden biri Batı tipi beslenme alışkanlığının da temelini oluşturan yüksek yağ alımıdır (325). Yüksek yağ alımının bağırsak geçirgenliğini farklı mekanizmalarla etkilediği saptanmıştır: *Tight junction* proteinlerinin ekspresyonları ve dağılımını modüle etmekte, hidrofobik safra asitlerini uyarmakta ve bağırsak epitel hücrelerinde oksidatif stres ve apoptozise neden olabilmektedir. Doğrudan proinflamatuvar sinyalizasyon yollarına katılmakta veya dolaylı olarak bariyer bozucu sitokinlerin üretimini arttırmaktadır. Son olarak bağırsak mukus kompozisyonunu etkileyerek, bariyeri bozucu türlerin üremesini kolaylaştırmaktadır (40). Maternal yüksek yağlı diyet ve sonucunda gelişen obezitenin maternal bağırsak mikrobiyotası, bağırsak inflamasyonu ve bariyer bütünlüğü ile embriyonik 18,5. günde fetal bağırsak gelişimi üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, farelerde gestasyon süresince KZYA üretiminin azaldığı gösterilmiştir. Maternal yüksek yağlı diyetin maternal bağırsak bariyer bütünlüğünü bozarak dolaşımdaki LPS ve TNF- α düzeylerini arttırdığı, plasenta örneklerinde ise hipoksi, otofaji ve endoplazmik retikulum stresi ile özellikle dişi fetüste nükleer faktör kapp B (NF- κ B) artışı ve gelişmekte olan bağırsakta katlanmamış protein yanıtının bulunduğu saptanmıştır (326).

2.5. "Altın Pseudo-Tahıl": Kinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.)

2.5.1. Genel Bilgiler ve Besin Ögesi Kompozisyonu

Kinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.), ıspanak ve pancarda olduğu gibi *Chenopodiaceae* familyasına ait olup çift çenekli sınıftan bir bitkidir. Tahıl özellikleri göstermesine rağmen buğdaygiller familyasında yer almadığı için "pseudo-

tahıl” (*pseudo-cereal*) olarak adlandırılmaktadır (43, 327). Tarihi Güney Amerika'nın And Bölgesi'ne kadar uzanmakta, milattan önce 5000-3000 yılları arasında yetiştirildiği bilinmektedir. İnka uygarlığında kutsal besin olarak kabul edilmiş, İspanyol kolonileri tarafından Hıristiyanlığa aykırı bulunduğu için dünyanın değişik bölgelerine dağılarak tarımı bu bölgelerde gerçekleştirilmiştir. Böylece farklı kinoa çeşitlerinin gelişmesi sağlanmıştır. Bu farklı çeşitlerin besinsel özellikleri de birbirinden farklılık göstermektedir (327).

Son on yılda kinoa üretimi artış göstermiş, Birleşmiş Miller Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından “Uluslararası Kinoa Yılı” olarak kabul edilen 2013'den sonra tüketimi artmıştır (328). Kaliteli besin ögesi kompozisyonu ve fonksiyonel özelliklerinin yanı sıra, zor iklim ve toprak şartlarına dayanabilen yapısı nedeniyle de gıda güvencesi olmayan bölgeler için iyi bir besin kaynağı oluşturmaktadır (43).

Kinoa yeterli ve dengeli beslenme örüntüsü içinde ve gıda endüstrisinde çok çeşitli şekillerde kullanılan bir tahıldır. Pişirilerek pilav, salata, çorba gibi yemek çeşidi olarak değerlendirilebileceği gibi gıda endüstrisinde kahvaltılık tahıl, bar, bisküvi veya biraya da eklenmektedir. Kinoa kavru olarak veya öğütülüp un haline getirilerek tek başına ya da diğer tahıllarla birlikte karıştırılarak ekme, makarna bisküvi gibi ürünlerde kullanılabilir. Son yıllarda prebiyotik özelliği nedeniyle fermente edilerek kinoa içecekler veya ekme gibi fonksiyonel besinlerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir (49, 329).

Kinoanın ayrıcalıklı besin ögesi, içeriğindeki yüksek protein, amino asit profili, mineraller, posa, antioksidanlar ve vitaminlerden gelmektedir (43). Besin ögesi kompozisyonunu etkileyen en önemli iki faktör genetik ve çevresel etkenlerdir (327). Nowak ve ark. (330) tarafından yapılan bir çalışmada literatürdeki 27 makale incelenerek dünyanın çeşitli bölgelerinde tarımı yapılan kinoaaların besin ögesi kompozisyonları değerlendirilmiştir. Buna göre, 100 g kinoaadaki protein (9,1-15,7 g) toplam yağ (4-7,6 g), diyet posası (8,8-14,1 g) aralık değerleri verilmiştir. Bu örneklerdeki kinoa türlerinin çoğunluğunu dünyada kinoa tarımında lider olan Peru ve Bolivya oluşturmuştur (330).

Kinoanın protein içeriği %11-19 arasında değişmekte (327), diğer tahıllarda/baklagillerde yetersiz olan lizin, triptofan ve sistein amino asitleri de dahil olmak üzere tüm esansiyel amino asitleri içermektedir. Bu nedenle sosyo-ekonomik

düzeyi düşük olan ve hayvansal proteinin yeterince tüketilemediği bölgelerde iyi bir protein kaynağı olarak kabul edilmektedir (331). Kinoanın karbonhidrat içeriği kuru maddede %49-68 arasında değişmektedir (327). Yapısındaki nişasta granülleri küçük, amiloz içeriği az ve düşük sıcaklıklarda bile jelatinize olma özelliğine sahiptir. Buğday ve arpaya göre daha yüksek viskozite ve emme kapasitesine sahip olup granülleri daha fazla şişme özelliğine sahiptir. Bu nedenle gıda endüstrisinde ürün içeriklerinin enkapsülasyonu veya yağ alternatifi olarak kullanım uygulamaları umut vadetmektedir (332). Kinoadaki diğer bir karbonhidrat türü diyet posasıdır. Diğer tahıllara yakın olarak kuru maddede %7-9 oranında diyet posası içermektedir (327). İçeriğindeki en önemli diyet posası türleri; pektin, hemiselüloz, lignin ve selülozdur. Nişasta olmayan polisakkaritleri sebze ve meyvelerde bulunanlarla daha fazla benzerlik göstermektedir. Posa polisakkaritlerinin antioksidan, proteoliz inhibisyonu, glisemik kontrol, antikanser, gastro-koruyucu, immunomodülatör etkileri deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (333). Kinoanın yağ içeriği %2-9,5 arasında değişmekle birlikte mısır ve diğer tahıllardan yüksek, ancak soya fasulyesinden düşüktür (327). Toplam yağ asitlerinin yaklaşık %87-88'ini çoklu doymamış yağ asitleri oluşturmakta, bu yönüyle soya yağı ile benzer özellik taşımaktadır (43). Oleik asit, linoleik asit, linolenik asit gibi esansiyel yağ asitlerinden zengindir. Bitkisel yağ alternatifi olarak düşünüldüğünde α - ve β - tokoferol içeriği oldukça yüksektir (44). Kinoa mikro besin öğelerinden de zengindir. İçeriğindeki kalsiyum, magnezyum, demir, potasyum mineralleri diğer tahıllara göre yüksek olup yetiştirildiği bölgelere göre farklılık göstermektedir (330). Riboflavin, folik asit, tiamin vitaminleri için iyi bir kaynak olup niasinden fakirdir (327). Kinoa yaprakları antioksidan ve antikanser etkileri bulunan fenolik bileşiklerden zengindir. Yapısındaki başlıca fenolik bileşikler; ferulik, sinapinik ve gallik asitler, kaempferol, isoharmnetin ve rutindir (334). Kinoanın enerji ve besin öğelerinin pirinç, tam buğday ve diğer pseudo-tahıllarla karşılaştırılmasına Tablo 2.2.'de yer verilmiştir (49).

Tablo 2.2. Kinoanın enerji ve besin öğelerinin pirinç, tam buğday ve diğer pseudo-tahıllarla karşılaştırılması (49).

	Amaranth (pişmemiş)	Kinoa (pişmemiş)	Karabuğday (pişmemiş)	Pirinç (Beyaz, pişmemiş, kısa taneli)	Tam Buğday
Enerji (kkal/100g)	371	368	343	358	342
Karbonhidrat (g/100g)	65,25	64,16	71,5	79,15	75,9
Protein (g/100g)	13,56	14,12	13,25	6,5	11,3
Lipid (g/100g)	7,02	6,07	3,4	0,52	1,71
Posa (g/100g)	6,7	7	10	2,8	12,2
Vitaminler					
A vitamini (IU/100g)	2	14	0	Re	9
B ₆ (mg/100g)	0,591	0,487	0,21	0,171	0,368
Tiamin (mg/100g)	0,116	0,36	0,1	0,07	0,387
Folat (mcg/100g)	82	184	30	6	38
C (mg/100g)	4,2	Re	0	0	0
E –alfa tokoferol (mg/100g)	1,19	2,44	Re	Re	1,01
Mineraller (mg/100g)					
Kalsiyum	159	47	18	3	32
Demir	7,61	4,57	2,2	0,8	4,56
Magnezyum	248	197	231	23	93
Fosfor	557	457	347	95	355
Potasyum	508	563	460	76	432
Sodyum	4	5	1	1	2
Çinko	2,87	3,1	2,4	1,1	3,33

Re: Rapor edilmemiştir; mg: miligram; g: gram; mcg: mikrogram; IU: Uluslararası Birim

Bitkilerdeki ikincil bileşikler olarak da adlandırılan saponinler kinoada da bulunmakta, bitkiyi patojen ve zararlı organizmalara karşı koruyucu etki göstermektedir. Saponinler kinoanın genellikle dış katmanında bulunduğu için toplama, yıkama, kabuk çıkarma işlemleri sırasında uzaklaştırılabilmektedir. Saponinler bitkilerin karakteristik acı tadını veren ve yüksek konsantrasyonlarda alındığında toksik olan bileşiklerdir. Ancak bu özellikleri yanında son yıllarda

saponinlerin antioksidan, analjezik, immün uyarıcı, antimikrobiyal, antiviral, sitotoksik, anti-inflamatuar ve hemolitik etkilerinin de bulunduğu saptanmıştır (335). Nitrik oksit (NO), TNF- α ve IL-6 gibi inflamasyon faktörlerinin aşırı üretimini azalttıkları gösterilmiş, inflamasyonun önlenmesi ve tedavisinde kinoa saponinlerinin umut vadettiği vurgulanmıştır (336). Kinoanın kabuklarında bulunan antibesinsel öğelerden biri de fitik asittir (43). Fitik asit kalsiyum, magnezyum, demir, bakır, çinko ve potasyum gibi katyonlarla şelat tepkimelerine girerek suda çözünen tuzlar oluşturmaktadır. Bu nedenle fazla tüketimi bu minerallerin emilimini etkileyebilmektedir. Fitik asidin antioksidan etki gösterdiği, çinko ile etkileşime girerek spesifik olmayan DNA sentezinin azalttığı ve vücuttaki çinko:bakır oranını azaltarak kanser ve KVH'ı önlediği, kalsifikasyon prosesini düşürerek böbrek taşı oluşma riskini azalttığı ve alfa-amilazın sindirimini inhibe ederek kan glukozunu düşürücü etki gösterdiği bulunmuştur (337). Tahıl ve baklagillerde ısıtma, suda bekletme, filizlendirme, fermantasyon ve öğütme gibi işlemlerle miktarı kontrol altına alınabilmektedir (337). Bu antibesinsel öğeler dışında kinoa taninler, tripsin inhibitörleri, nitratlar ve oksalatları eser miktarlarda içermektedir (43).

Kinoa tüm bu zengin besin ögesi kompozisyonu yanında Kodeks Alimentarius sınıflandırılmasında glutensiz ürünler (gluten<20mg/kg) grubuna girmiştir. Bu nedenle Çölyak hastaları için de iyi bir tahıl alternatifi olarak düşünülmektedir (42). Yapılan bir çalışmada Çölyak hastalarına 6 hafta boyunca günde 50 g kinoa verilmiş, histolojik ve serolojik parametrelerde gelişme görülmüş, hastaların kinoayı iyi tolere edebildiği gözlenmiş ve orta düzeyde hipokolesterolemik etkisi saptanmıştır (338).

2.5.2. Sağlık Üzerine Etkileri

Antioksidan Aktivite

Kinoada bulunan fenolik bileşikler bu pseudo-tahılın iyi bir antioksidan kaynağı olmasını sağlamaktadır (339). Yapılan analizlerde çoklu doymamış yağ asitleri, karotenoidler ve tokoferollerin antioksidan aktivite indeksleri ile iyi korelasyon gösterdikleri bulunmuştur (340). Pişmiş kinoadan elde edilen çoklu doymamış yağ asitleri fraksiyonlarının güçlü antioksidan etki gösterdikleri, fenolik bileşikler ve doymamış yağ asitlerinin hidrojen peroksit kaynaklı *Caco-2* hücre oksidatif hasarına karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (42). Früktoz kaynaklı oksidatif

stres oluşturulan sıçanlara verilen kinoa desteğinin lipid peroksidasyonunu azalttığı, plazma, kalp, böbrek, testis, akciğer ve pankreasta antioksidan kapasiteyi geliştirdiği bulunmuştur (45). Hücre kültürlerinde kinoanın lipofilik ve hidrofilik fraksiyonlarının matriks metalloproteinaz ve tirozinaz aktiviteleri ile ROS'u inhibe ettiği gösterilmiş ve böylece cilt yaşlanması ve oksidasyon proseslerini engelleyebileceği saptanmıştır (341). Yapılan bir çalışmada Kore'de yetiştirilen kinoanın total flavonoid içerikleri ve antioksidan aktiviteleri arasında yüksek korelasyon bulunmuş, total fenolik içeriği ve antioksidan aktiviteleri arasında ise düşük korelasyon saptanmıştır. Çalışmada total fenolik içeriğinin Amerika'da yetiştirilen kinoadan daha yüksek olduğu bulunmuştur (342). *In vitro* yapılan bir çalışmada çimlendirilen kinoa yoğurt içerisine eklenmiş, yapılan analizlerde bu fonksiyonel yoğurdun toplam fenolik, toplam flavonoid içeriği ve antioksidan kapasitesi çimlendirilmeyen kinoalı yoğurda göre yüksek bulunmuştur. Fonksiyonel yoğurttaki ana antioksidan kaynağı bileşiklerin flavonoidler (özellikle kaempferol ve kuersetin) olduğu belirtilmiştir (343).

Anti-inflamatuar Aktivite

Kinoadan ekstrakte edilen polifenollerin kolonik epitel *Caco-2* hücre kültürlerinde IL-1 β , IL-8 ve TNF gibi sitokinleri aşağı regüle ettiği ve gastrointestinal sağlığı geliştirdiği gösterilmiştir (344). Fazla kilolu postmenapoz dönemindeki kadınlara 4 hafta süresince verilen 25 g/gün kinoalı kahvaltılık gevreğinin IL-6 düzeylerini azalttığı saptanmıştır. Aynı etki standart kahvaltılık gevrekleri tüketenlerde gözlenmemiştir (345). Kinoada bulunan ve kanser önleyici peptid olarak gösterilen lunasinin radikal kovucu aktivitesinin bulunduğu, NO, TNF- α ve IL-6 üretimini inhibe edici etkilerinin olduğu *in vitro* gösterilmiştir (346).

Anti-obezite Etkileri

Kinoanın obezite ve diyabet üzerine etkilerinin gösterildiği çalışmalarda genellikle bir fitoekdisteroit olan ve pseudo-tahıllar içerisinde yalnızca kinoada bulunan 20-hidroksiekdizon (20HE) kullanılmıştır (339). Kinoanın 20HE içeriği ıspanaktan 12 kat daha fazladır (347). Kinoa fitoekdisteroitlerinin radikal kovucu, metal iyonlarla şelat oluşturucu etkilerinden dolayı cilt yaşlanmasına karşı koruyucu olabileceği belirtilmektedir (339). Deneysel bir çalışmada 13 hafta boyunca %60

yüksek yağlı diyet verilerek obezite oluşturulan farelere, günde 10 mg/kg vücut ağırlığı 20HE verilmiştir. Çalışma sonunda 20HE verilen grupta ağırlık kazanımı %18, adipoz doku: yağsız doku ağırlıkları oranı %38 azalmıştır. 20HE grubunda viseral yağ dokusunda adiponektin düzeylerinin 7.9 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (348). Diğer bir deneysel çalışmada ise düşük yağlı, yüksek yağlı, yüksek yağlı+kinoa ekstraktı ve yüksek yağlı+20HE verilen dört gruptan oluşan fareler karşılaştırıldığında, kinoa ekstraktı ve 20HE verilen gruplardaki epididimal yağ ağırlığında sırasıyla %26 ve %38 azalma ile yağ hücrelerinde küçülme kaydedilmiş, plazma leptin düzeyleri yüksek yağlı diyet grubuna göre azalmıştır. Çalışmada kinoa grubunda lipoprotein lipaz ve fosfoenolpürivat karboksikinas enzimleri gibi lipid depolanmasında rol alan genlerin ekspresyonlarında, bazı inflamasyon ve insülin direnci belirteçlerinde azalma saptanmıştır (349). Aynı çalışmanın devamı niteliğindeki bir diğer araştırmada 20HE grubunda enerji harcanmasının %10 arttığı, kinoa ve 20HE gruplarının enerji için daha fazla glukoz harcadıkları, bu gruplarda fekal lipid düzeylerinde artış olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar kinoa ve 20HE grubunda bir önceki çalışmada neden yağ dokusunun azaldığını göstermektedir (350). Kinoa'nın iştah üzerine etkilerinin incelendiği deneysel bir çalışmada, sıçanlar üç gruba ayrılarak kazein, amarant unu ve kinoa unu içeren diyetlerle beslenmişlerdir. Çalışma sonunda kinoa grubu %22, amarant grubu %32 daha az besin tüketmişlerdir. Kazein ve deney gruplarındaki ghrelin, leptin ve kolesistokinin gibi iştah hormonlarının postprandiyal farklılıklarının besin alımlarındaki azalmanın nedeni olarak düşünülmektedir (351). Tahılların filizlendirilerek veya fermente edilerek kullanımının başta obezite olmak üzere bazı metabolik hastalıklarının önlenmesinde diyetle rol alabileceği belirtilmiştir (352). Lopes ve ark. (352)'nin yaptıkları bir çalışmada yüksek karbonhidratlı diyetle beslenen sıçanlar gruplara ayrılarak kavrulmuş kinoa unu, filizlendirilmiş ve kavrulmuş kinoa unu, fermente edilmiş ve kavrulmuş kinoa unu veya filizlendirilmiş/fermente edilmiş ve kavrulmuş kinoa unu verilmiştir. Çalışma sonunda kinoa'nın diyetin glisemik indeks içeriğini düşürdüğü, besin alımı, kan glukozu ve lipid düzeyleri ile epididimal adipoz dokuda yağ birikimini azalttığı gösterilmiştir. Kinoa'nın anti-obezite etkisinin içeriğindeki saponin, 20HE ve diyet posasından kaynaklı olabileceği belirtilmektedir (349, 353, 354). Ancak son dönemde yayınlanan bir çalışmada kinoadan izole edilen, glukoz ve früktozdan oluşan biyoaktif bir polisakkaritin 3T3-L1 adipozit

farklılaşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Polisakkaritlerin bu etkileri yapılarına veya katıldıkları sinyalizasyon yollarına göre değişmesine rağmen, kinoanın içeriğindeki farklı etken maddelerin sağlık üzerine etkilerinin daha fazla çalışma ile desteklenmesi gerekliliğini ortaya konmuştur (355). Aynı adipozit farklılaşması üzerine olan etki peroksizom proliferatör-aktive reseptör γ (PPAR γ) yolağı aracılığıyla, kinoadan elde edilen protein hidrolizatlarında da gösterilmiştir. Papain, pepsin ve pankreatin kullanılarak elde edilen hidrolizatların tümünde yüksek anti-inflamatuvar aktivite saptanmıştır. Özellikle pepsinden elde edilen hidrozilatın anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibisyonu, antioksidan ve antitrombotik etkileri saptanmıştır (356).

Anti-diyabetik Etkileri

Kinoanın Tip 2 DM'e karşı koruyucu etkisi yulaf ve arpa gibi tahıllara göre daha az araştırılmış, ancak çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır (357). Yüksek yağlı diyet (enerjinin yağdan gelen oranı %60) verilerek obezite oluşturulan bir hayvan çalışmasında 20HE verilen farelerde anti-obezite etkilerinin yanında, plazma insülin (4.5 kat) ve kan glukozu düzeylerini azaltarak insülin direncine karşı koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur. Çalışmada hepatosit kültürlerinde 20HE'nin fosfoinositol-3-kinaz (PI3K) aracılığıyla fosfoenolpürivat karboksikinaz, glukoz-6-fosfataz gen ekspresyonlarını azalttığı ve monofosfat ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) ekspresyonlarını ise azalttığı gösterilmiştir (348). Graf ve ark. (358)'nin yaptıkları bir çalışmada yüksek yağlı diyetle (enerjinin %60'ı yağdan gelmiştir) obezite ve hiperglisemi geliştirilmiş sıçanlara verilen 20HE ve flavonoidden zengin kinoa suyunun (filizlendirme kinoanın bekletilmesiyle elde edilmiştir) doza bağlı olarak (500 mg/kg vücut ağırlığı) hipoglisemik etkisi saptanmış, 4 saatlik kan glukozunu metformin ile benzer oranda düşürmüştür. 20HE'nin kinoa suyundaki flavonoidler ile sinerjik etkisinin olabileceği vurgulanmıştır (358). Obez db/db farelerle yapılan bir çalışmada ise ilginç olarak kinoa desteğinin açlık insülin düzeylerini kontrol grubuna göre 1.7 kat arttırdığı bulunmuştur. Araştırmacılar sonucun deneysel bir hata olabileceğini veya bu çalışmaya özel olarak db/db modelinin insanlardaki diyabeti benzer şekilde taklit edemeyebileceğini vurgulamışlardır (359). Kinoanın anti-diyabetik etkilerine yönelik olarak çimlendirilmiş kinoalı yoğurt laktik asit bakterileri ile fermente edilerek karışımdan protein hidrolizatları ve bazı peptitler elde edilmiştir.

Bu hidrolizat ve peptidlerin ACE ve α -glukozidaz enzim aktivitelerini inhibe ettiği gösterilerek elde edilen bu fonksiyonel besinin anti-diyabetik ve anti-hipertansif etkileri *in vitro* ortaya konmuştur (360). Aynı araştırmacılar tarafından, önceki çalışmanın devamı niteliğinde yapılan bir çalışmada, Tip 2 DM geliştirilen farelere verilen filizlendirilmiş kinoalı yoğurdun açlık kan glukozu, total kolesterol, TG, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolü ve pro-inflamatuar sitokinleri (TNF- α , IL-6 ve IL-1 β) düşürdüğü, HDL kolesterolü ve anti-inflamatuar sitokin IL-10'u arttırdığı gösterilmiştir. Ek olarak hepatik glikojen içeriğinin, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitelerinin artıp lipid peroksidasyonunun azaldığı bulunmuştur (357).

Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri Üzerine Etkileri

Diğer tahıllara oranla kinoanın KVH üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar sınırlıdır. İki binli yılların başlarında yapılan çalışmaların bir kısmında kan lipidleri üzerine olumlu etki gösterilirken, bazı araştırmalarda aynı etki ortaya konulamamıştır (361). Pasko ve ark. (362)'nin yaptıkları bir çalışmada, yüksek früktozla beslenen sıçanlara verilen kinoa desteğinin serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini azalttığı, früktoz kaynaklı HDL azalmasını engellediği, ancak früktoz kaynaklı TG yüksekliği üzerine etki göstermediği saptanmıştır. Obez db/db farelerle yapılan bir çalışmada kinoa desteğinin obez olmayan grupla benzer olarak pro-aterojenik kan lipidlerini (total kolesterol, LDL, okside LDL) azaltarak dislipidemiye karşı koruyucu olabileceği bulunmuştur. Kinoa grubunda protein karbonil bileşikleri ve IL-6 düzeylerinin de azaldığı saptanmıştır. Kinoa grubunda obez gruba göre hepatik steatoz ve karaciğerdeki toplam kolesterol birikimi düşmüştür. Bu hipokolesterolemik ve KVH'a karşı koruyucu etkinin kinoanın içeriğinde bulunan fenolik, posa, protein, fitosterol ve saponin gibi bileşiklerden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (359). Yüksek yağlı diyetle obezite ve dislipidemi oluşturulmuş Wistar sıçanlarda yapılan bir çalışmada, deney gruplarına 300 ve 600 mg/kg vücut ağırlığı kinoa polisakkaritleri 8 hafta boyunca gavaj yoluyla verilmiştir. Çalışma sonunda sıçanların vücut ağırlıklarında fark olmamış, ancak TG ve LDL kolesterol düzeylerinin yükselmesi deney gruplarında hafifletilmiş, serum lipid peroksiditleri ve dolaşımdaki alfa-alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde gelişme sağlanmıştır (363). Kinoa peptidlerinin

antihipertansif etkilerinin gastrointestinal sindirim simülasyonu ile gösterildiği deneysel bir çalışmada hipertansif sıçanlar kinoa protein hidrolizatları ile beslenmişlerdir. 400 mg/kg vücut ağırlığı verilen sıçanlarda peptidlerin 6 saate kadar sistolik ve diyastolik kan basınçlarını Captopril'e yakın düzeyde azalttığı, 8. ve 10. saatlerde 100 ve 200 mg/kg vücut ağırlığı verilen peptidlerin kan basıncını azaltmada Captopril'den daha etkili olduğu bulunmuştur. Çalışmada kinoa protein hidrolizatlarının ACE inhibe edici aktivitelerinin bulunduğu gösterilmiştir (364).

Kinoanın KVH'a karşı koruyucu etkisi ile ilgili klinik çalışmalar az olup deneysel çalışmaları destekleyici sonuçlar sunmaktadır. Sağlıklı gönüllülerin yarısının ideal ağırlıkta, yarısının fazla kilolu olduğu (n=22) bir çalışmada, katılımcılara her gün 19.5 g kinoa içeren barlar 30 gün süresince verilmiştir. Çalışma sonunda kadınlarda toplam kolesterolde ve TG düzeylerinde azalma, her iki cinsiyette de LDL kolesterolde düşüş gözlenmiştir. Ek olarak erkeklerde açlık kan glukoz düzeyleri %8 azalmıştır (365). Postmenopoz dönemindeki kadınlara günde 25 g kinoa ezmesi verilerek yapılan bir diğer çalışmada serum total kolesterolde %5, LDL kolesterolde %6 azalma gözlenmiştir (345). Navarro-Perez ve ark. (366)'nın yaptıkları bir çalışmada ise fazla kilolu/obez gönüllüler kontrol, 25g/gün kinoa ve 50 g/gün kinoa verilen olmak üzere üç gruba ayrılmışlardır. On iki hafta süren çalışma sonunda, yüksek kinoa alan grupta TG düzeylerinde %36 düşüş bulunmuştur. Katılımcıların metabolik sendrom kriterlerini karşılama durumlarına bakıldığında, kinoa gruplarına göre kontrol grubunda metabolik sendromun %6.8 oranında arttığı gözlenmiştir. Gruplar arasında vücut kompozisyonu, besin alımı, total, LDL ve HDL kolesterol düzeyleri bakımından fark saptanmamıştır (366). Yapılan bir randomize kontrollü, çapraz geçişli çalışmada ilk 4 hafta boyunca 50-75 yaş aralığındaki bireylere kinoa bisküvileri (60 g kinoa unu/100 g bisküvi), 6 haftalık *wash-out* periyodu sonrasında kontrol bisküvileri verilmiştir. Çalışma sonunda kinoa bisküvi tüketiminde, kontrol bisküvilerine göre toplam ve LDL kolesterol, total kolesterol:HDL oranında, vücut ağırlığı ve BKİ'de azalma sağlanmıştır. TG, HDL kolesterol veya C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde her iki bisküvi tüketimi arasında fark bulunmamıştır (367). Kinoa unu ile zenginleştirilmiş ekmek (20 g kinoa unu) tüketimi ile %100 rafine buğday unundan yapılmış ekmek tüketiminin KVH risk faktörleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada, 4 hafta sonunda katılımcıların kan glukoz ve LDL kolesterol düzeylerinde

her iki grupta da başlangıca göre azalma sağlanmış, ancak anlamlı fark bulunamamıştır (361).

Bilişsel Fonksiyon Üzerine Etkileri

Son yıllarda kinoanın içeriğindeki fenolik bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin yüksek olması nedeniyle bilişsel fonksiyon üzerindeki etkileri ile yapılan çalışmalar hız kazanmıştır (47). *Scopolamine* kaynaklı hafıza yetersizliği geliştirilmiş farelerde yapılan bir çalışmada obje tanıma testi kullanılarak beyaz ve kırmızı kinoa ekstraktlarının hafıza üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışma sonunda kırmızı kinoanın total fenolik içerik, toplam flavonoid ve antioksidan aktivitesinin diğer ekstraktlara oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kırmızı kinoa ekstraktı verilen farelerde hafıza yetersizliğinin önlendiği, hipokampus ve kısmen serebral kortekste asetilkolinesteraz aktivitesi ve oksidatif stres belirteçlerindeki (SOD, katalaz, ROS ve tiobarbitürik asit reaktif bileşikleri-TBARS) değişimin engellendiği gösterilmiştir (47). Asetilkolin doğrudan öğrenme ve hafıza proseslerine katılan bir nörotransmitterdir (368). Asetilkolinesteraz aracılığıyla hidrolize olarak kolinerjik nörotransmisyonunda rol almaktadır. Kolinerjik sistem disfonksiyonu hipokampus ve serebral kortekste asetilkolin düzeylerini azaltarak hafıza ve öğrenme yetersizliklerine neden olabilmektedir. Alzheimer tedavisinde asetilkolinesteraz inhibisyonu ile asetilkolin düzeylerini arttırmak amaçlanmaktadır (369). Yapılan bir çalışmada tip 1 DM geliştirilmiş sıçanlar dört gruba ayrılarak kontrol grubu dışındaki 3 gruba belirli dozlarla (1 mg/kg, 10 mg/kg ve 100 mg/kg) 12 hafta boyunca 20HE verilmiş ve 20HE'nin Morris su labirenti testi ile hafıza yetersizliği üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışma sonunda tip 1 DM geliştirilen sıçanlarda hafıza yetersizliği görülmüş, NF-κB ekspresyonları yükselmiş, SOD, katalaz, GSH-Px, glutatyon redüktaz ve BTNF ekspresyonlarının ise azaldığı gözlenmiştir. Özellikle yüksek 20HE verilen gruplarda DM'nin neden olduğu tüm bu faktörlerde gelişme görülmüş, 20HE'nin hafıza yetersizliğine karşı koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir (370).

2.5.3. Mikrobiyota Üzerine Etkileri

İnsan bağırsak mikrobiyotası sindirime yardımcı bakteri, virüs, maya ve diğer mikroorganizmaları içermektedir. Bu mikropların insan sağlığı üzerine yararlı

etkilerinin bulunduğu düşünülmektedir. Bazı bakteri ve mayalar aynı zamanda besinleri saklamak veya organoleptik özelliklerini arttırmak amacıyla fermantasyon işlemine dahil edilerek yoğurt, kefir, şarap gibi pek çok besinin üretiminde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar fermente besin tüketiminin bağırsaklardaki iyi bakteri üretimini desteklediğini ve sağlığa yararlı ya da hastalıklardan koruyucu etkisinin bulunduğunu ortaya koymaktadır (371).

Fermantasyon “besinler veya içeceklerde kontrollü olarak mikrobiyal üremeyi ve bazı besin bileşenlerinin enzimatik reaksiyonlarla hidrolize olmasını sağlayan işlemler” şeklinde tanımlanmaktadır. Fermantasyon yöntemi et, balık, süt ürünleri, sebzeler, soya fasulyesi ve diğer baklagiller, tahıllar ve meyvelerde yüzyıllardır kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem ile besinlerin daha uzun süre saklanması, antimikrobiyal metabolitlerin oluşması, patojen mikroorganizmalarla kontaminasyon riskinin azaltılması ve acı tattaki bazı fenolik bileşiklerin uzaklaştırılması (örneğin; zeytin yapımında) amaçlanmaktadır (372). Tahılların fermantasyonu ise dünyanın çeşitli ülkelerinde bugün hala ilgi gören bir kullanım alanı oluşturmaktadır. En fazla fermente edilen tahıllar arpa, yulaf, buğday, sorgum ve darıdır (373). Fermantasyonun bu yararları dışında son yıllarda tahılların fermente edilerek probiyotik/prebiyotik özelliklerinin ön plana çıkarılmasına yönelik çalışmalar artmıştır (49). Pseudo-tahılların prebiyotik/prebiyotik özelliklerinin ve bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerinin incelendiği bir derlemede, kinoanın fermantasyonu ile *Lactobacillus* cinslerinin kolonileştiği, 28 günlük depolamada bile 10^8 - 10^9 CFU/ml’de kalabildikleri belirtilmiştir (49). Çalışmalarda kinoa fermente edilerek çeşitli içecekler (329, 374), yoğurt (375), ekmek gibi fonksiyonel besinlerin geliştirilmesi amaçlanmıştır (376).

Kinoanın fermente edilmesiyle bazı besin öğelerinin miktarları ve biyoyararlanımlarında değişiklikler olmaktadır. Bianchi ve ark. (377)’nin yaptıkları bir çalışmada sinbiyotik ürün geliştirilmesi hedeflenmiş, soya ve kinoa kullanılmıştır. Yüzde 50 kinoa-%50 soya veya %30 kinoa-%70 soya formülasyonlarının %100 soyaya göre daha yüksek karbonhidrat, daha az yağ ve enerji içeriğine sahip olduğu bulunmuştur (377). *Lactobacillus plantarum* 299v® ile fermente edilen kinoanın fermente edilmesiyle içeriğinde bulunan demir, çinko, kalsiyum ve proteinlere bağlanıp fitat kompleksleri oluşturan fitik asidin degradasyonu sağlanarak mineral biyoyararlanımının arttığı gösterilmiştir (378).

Fermentasyon ile kompozisyonu değişen diğer besin ögeleri de vitaminlerdir. Kinoa ve kinoa ununun fermentasyonunda *L. plantarum* CRL 1973 ve CRL 1970, *L. rhamnosus* CRL 1972 ve *L. sakei* CRL 1978 suşlarının en yüksek düzeyde folat ve riboflavin ürettikleri bulunmuştur (379). *L. plantarum* ATCC 8104 ile fermente edilen kinoa unundan yapılmış hamurun toplam fenol içeriği ve antioksidan kapasitesinin arttığı gösterilmiştir (380). Ayrıca filizlendirilen veya fermente edilen kinoanın diyetin glisemik indeks değerini düşürdüğü, bu diyetle beslenen sıçanların kan glukoz ve lipid düzeylerinin düştüğü, epididimal adipoz doku birikimlerinin azaldığı gözlenmiştir (352).

Kinoanın fekal mikrobiyal ekoloji üzerine etkisi ilk olarak 2016 yılında Garcia-Mazcorro ve ark. (381) tarafından obez diyabetik farelerde *in vivo* gösterilmiştir. Fareler 8 hafta boyunca kontrol (*lean*), obez, obez+kinoa olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Her 3 grup bakteriyel sınıflar, alfa ve beta çeşitlilik açısından özel bir profil sergilemiştir. UniFrac analizine göre, kinoa ve kontrol grubunda benzer bakteriyel gruplar saptanmıştır: *Enterococcus*, *Turicibacter*, *Akkermansia*. Çalışmada kinoanın polifenol içeriğinin mikrobiyomda değişikliklere neden olabileceği vurgulanmıştır. Araştırmadan çıkan ilginç bir sonuç ise kinoa grubunda obez ve kontrol gruplarına göre tanımlanamayan *Lachnospiraceae* yüksekliğidir. Bütirat üreten bakteriler kolon sağlığı için oldukça önemli olup bu çalışmada kinoa grubunda obez gruba göre daha düşük düzeylerde bütirat bulunmuştur. Araştırmacılar kinoa desteği ile oluşan bu değişikliklerin nedenleri konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir. (381).

Kinoa peptidlerinin anti-hipertansif ve bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerinin incelendiği bir diğer deneysel çalışmada hipertansif fareler 5 hafta boyunca kinoa peptidleri ile beslenmişlerdir. Çalışma sonunda kan basıncında azalmanın yanında, alfa çeşitlilikte artış ve mikrobiyal yapıda değişiklikler gözlenmiştir. Kinoa grubunda kan basıncının *Turicibacter* ve *Allobaculum* ile negatif korelasyonu saptanmıştır. Bu çalışma hipertansiyon kaynaklı bağırsak disbiyozisinin kinoa peptidleri ile önlenmesi açısından umut vadetmektedir (382).

Kinoa peptidleri dışında polisakkaritlerinin de bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri incelenmiştir (363). Yüksek yağlı diyetle obezite ve dislipidemi oluşturulmuş Wistar sıçanlarda yapılan bir çalışmada, deney gruplarına 300 ve 600 mg/kg vücut

ağırlığı kinoa polisakkaritleri 8 hafta boyunca gavaj yoluyla verilmiştir. Düşük doz kinoa desteğinde alfa çeşitliliğin arttığı ve obezite bağırsak disbiyozisinde görülen *Firmicutes:Bacteroidetes* oranındaki bozulmanın düzeldiği saptanmıştır. Bu çalışma kinoa polisakkaritlerinin db/db modelinde dislipidemi kaynaklı disbiyozis ve fekal mikrobiyotaya karşı koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymaktadır (363).

Inflamatuvar bağırsak hastalığının (IBH) etiyopatogenezinde bağırsak mikrobiyota disbiyozisi önemli rol oynamaktadır (383). Bu hastalarda *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filumlarında azalma, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* filumlarında ise aşırı artış gözlenmektedir (384, 385). Dekstran sodyum sülfat ile kolit geliştirilmiş farelerde yapılan bir çalışmada kinoa desteğinin hastalık aktivite indeksini azaltarak klinik semptomlarda gelişme sağladığı gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasında kinoa desteği ile *Proteobacteria* filumunun anormal büyümesi ile *Escherichia/Shigella* ve *Peptoclostridium* türlerinin büyümesi azalmıştır. Ayrıca kinoa desteği alan farelerde *Firmicutes* ve *Bacteroidetes*'deki değişimler sınırlanmıştır (385).

Yüzde 30 kinoa, %70 soya ile hazırlanan probiyotik (*Lactobacillus casei* Lc-01), prebiyotik (früktooligosakkarit), sinbiyotik (*L. casei* Lc-01 ve früktooligosakkarit) formülasyonların İnsan Bağırsak Mikrobiyal Ekosistem Simulatörü'nde kolonun çeşitli bölgelerindeki etkisi gösterilmiştir. Çalışma sonunda sinbiyotik formülasyonun en iyi mikrobiyolojik etkiyi sağladığı, inen kolonda *Lactobacillus* spp. ve *Bifidobacterium* spp.'de büyümeyi, *Clostridium* spp., *Bacteriodes* spp., enterobacteria ve *Enterococcus* spp. popülasyonlarında azalma sağladığı bulunmuştur. Özellikle sinbiyotik formülasyonların *Lactobacillus* spp. çeşitliliğini arttırdığı saptanmıştır (386). Gullon ve ark. (387) ise kinoa ve amarantı pişirerek insan metabolizmasına benzer şekilde *in vitro* sindirimlerini gerçekleştirmiş, ardından sağlıklı gönüllülerden alınan fekal örneklerle aşılama yaparak *in vitro* fermantasyon ile bakteriyel üreme incelenmiştir. Kırk sekiz saatlik inkübasyon sonrasında toplam KZYA içeriği amarant ve kinoa örneklerinde benzer bulunmuş, pH düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Bakteriyel popülasyon düzeylerinde her iki grupta benzer sonuçlar saptanmıştır: *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus-Enterococcus*, *Atopobium*, *Bacteriodes-Prevotella*, *Clostridium coccoides-Eubacterium rectale*, *Faelicalibacterium prausnitzii* ve *Roseburia intestinalis*. Araştırmacılar bu yönüyle

pseudo-tahılların iyi birer prebiyotik olabileceklerini vurgulamışlardır (387). Saponin ve sapogeninlerin prebiyotik ve antimikrobiyal etkilerinin gösterildiği bir diğer çalışma ise kinoa, mercimek ve emen otunun *in vitro* kolon fermantasyonu kullanılarak yapılmıştır. En yüksek sapogenin içeriği kinoadan elde edilmiş, mercimek ve kinoa ekstraktlarının *Lactbacillus spp.*'de artış sağladığı bulunmuştur (388).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada uygulanan protokol ve yöntemler Hacettepe Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu tarafından 25.01.2022 tarihinde, 2022/08 kayıt numarası ile onaylanmıştır (Bkz. EK-1). Araştırma süreci Hacettepe Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'nun yönergelerine uygun biçimde yürütülmüştür.

3.1. Deney Hayvanları

Araştırma için kullanılan Wistar türü 3 haftalık 24 dişi ve 6 erkek sıçan Technical Universal Verification Limited Şirketi'nden temin edilmiştir. Hayvanların beslenmesi, bakımı ve araştırma protokolündeki psikomotor testler, diyet müdahaleleri, deneysel prosedürler, anestezi altında kan alma, doku ve organ diseksiyon ve ötanazi işlemleri için gerekli olan fiziki ekipman ve hizmet desteği Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı Araştırma Merkezi'nden sağlanmıştır. Çalışmada kullanılan sıçanlar araştırma boyunca aynı standart barınma kafeslerinde tutulmuş, oda sıcaklığı 24-27 °C arasında olan, havalandırma şartları sağlanmış, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlanan odalarda barındırılmıştır. Tüm çalışma süresi boyunca hayvanların diyet ve su ihtiyaçları *ad libitum* sağlanmıştır. Tüm anne ve yavruların besin tüketimleri ve ağırlık takipleri günlük olarak 10:00-12:00 saatleri arasında ölçülmüş, yavruların doğum ağırlıkları kaydedilmiştir.

3.2. Araştırma Protokolü

Araştırma protokolü Şekil 3.1.'de gösterilmiştir. Dişi Wistar sıçanlar (n=24) temin edildikten sonra 1 haftalık adaptasyon süreci altında tutulmuştur. Ardından çalışma için randomize olarak üç gruba ayrılmıştır. Birinci grup standart kazeinli yem (AIN93G, Arden Araştırma&Deney, Ankara, Türkiye) ile beslenen kontrol diyeti (KON: Kontrol, n=8), ikinci grup kontrol yemine ek olarak kafeterya diyeti ile beslenen kafeterya diyeti (KAF: Kafeterya diyeti, n=8) ve üçüncü grup kontrol yemine ek olarak kafeterya diyeti ile beslenen kinoalı kafeterya diyeti (KAFK: Kinoalı Kafeterya diyeti, n=8) grubudur. KAFK grubu gebelik öncesi 8 haftalık dönem boyunca kafeterya diyeti ile beslenmiş, kinoa eklenmesi gebelik döneminde başlamış

ve laktasyon sonuna kadar devam etmiştir. Sekiz haftalık diyet müdahalesi sonunda dişi sıçanlar (n=24) Wistar türü erkek sıçanlar (n=6) ile çiftleştirilmiştir. Çiftleştirme sonrası erkek sıçanlara karbondioksit (CO₂) anestezisi altında dekapitasyon ötanazisi uygulanmıştır (389). Vajinal plak görülüp gebelik dönemi başladığı andan itibaren KAFK grubuna kafeterya diyetine ek olarak kinoalı yem eklenmiştir. KAF grubunda bir hayvanda gebelik gelişmediği için çalışma dışı bırakılmıştır (n=7). Laktasyon dönemi başlangıcında her batından 2 erkek yavru ayrılmış (n_{KON}=16, n_{KAF}=11, n_{KAFK}=16), yavruların anne sütünden en iyi şekilde yararlanabilmeleri için diğer yavrulara servikal dislokasyon ile ötanazi uygulanmıştır (389).

Laktasyon döneminde refleks testleri ile laktasyon sonrasında uygulanacak davranış testlerinin uygun zaman aralıklarında yapılabilmesi için anneler randomize 4 gruba ayrılmış ve her batından 2 yavru yine randomize olarak 4 gruba ayrılmıştır:

- Birinci grup Anne: n_{KON}=2, n_{KAF}=2, n_{KAFK}=2
- İkinci grup Anne: n_{KON}=2, n_{KAF}=1 (diğer annede gebelik gelişmedi), n_{KAFK}=2
- Üçüncü grup Anne: n_{KON}=2, n_{KAF}=2, n_{KAFK}=2
- Dördüncü grup Anne: n_{KON}=2, n_{KAF}=2, n_{KAFK}=2



- Birinci grup yavru: KON (n=4), KAF (n=3), KAFK (n=4)
- İkinci grup yavru: KON (n=4), KAF (n=2), KAFK (n=4)
- Üçüncü grup yavru: KON (n=4), KAF (n=4), KAFK (n=4)
- Dördüncü grup yavru: KON (n=4), KAF (n=2), KAFK (n=4)

Yavrularda kafeterya gruplarında n sayısındaki değişimlerin nedenleri şu şekildedir: Birinci grupta (2 anne) bir batında, bir erkek yavru dışındaki tüm yavrular ölmüştür (n=3). İkinci grupta (2 anne) bir annede gebelik gelişmemiş, anne çalışmadan çıkarılmıştır (n=2). Dördüncü grupta (2 anne) ise bir batında erkek yavrular ya ölmüş veya annede kanibalizm geliştiği için kalan bir erkek yavru ile çalışılmış, diğer batında ise çalışma süresince bir erkek yavruda motor aktivite kaybı ve göz enfeksiyonu gibi komplikasyonlar gelişmesi nedeniyle çalışma dışı bırakılarak ötanazi uygulanmıştır (n=2).

Laktasyon dönemi sonunda tüm anneler beyindeki yapısal değişikliklerin incelenmesi amacıyla Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD Araştırma Merkezi'nde 1 ay süre ile diyet modelleri değiştirilmeden barındırılmış, kan örnekleri alınmış, CO₂ anestezisi sonrasında dekapitasyon ötanazisi uygulanmıştır. Ötanazi sonrasında çıkarılan bazı dokular (beyin, karaciğer) ve kan örnekleri ileri analiz için -80 derecede saklanmıştır.

Her batından alınan 2 erkek yavru (n=43) DS61/62. güne kadar Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD Araştırma Merkezi'nde kontrol diyeti (AIN93G) ile barındırılmıştır. Yavruların DS61/62. güne kadar besin alımı ve vücut ağırlıkları takip edilmiş, doğum sonrası belirli günlerde psikomotor davranışların ölçülmesi amacıyla anksiyete/depresyon benzeri davranış testleri, motor koordinasyon testleri, besin tercihi testi, hafıza, öğrenme ve bellek kapasite testleri ile sosyal davranış ve koku duyusuna yönelik testler uygulanmıştır. Doğum sonrası 61./62. gün sonunda davranış deneyini takiben yavruların bir kısmı (n=21) transkardiyak perfüzyon ile diğer kısmı ise (n=22) CO₂ anestezisi altında dekapitasyon ile ötanazi edilmiş, kan ve doku örnekleri (interskapular kahverengi adipoz doku, beyaz adipoz doku-inguinal, perigonadal, retroperitoneal, perirenal-, karaciğer, kalp, sağ/sol böbrek) alınmıştır. Bağırsak geçirgenliği IgA ile değerlendirilmiştir. Ayrıca vücut ağırlıkları ve nazo-anal ölçümleri alınarak BKİ ve Lee İndeks'leri hesaplanmıştır.

Araştırma Mart 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında yürütülmüş ve tamamlanmıştır.

3.3. Diyet Müdahaleleri

Kontrol grubunu oluşturan sıçanlara verilen kontrol diyeti, 3,9 kkal/g enerji, %64 karbonhidrat, %20 protein ve %7 yağ oranları ile 200 g/1000 g kazein ve vitamin-mineral karışımı içeriğine sahip kazeinli kontrol yeminden oluşmaktadır (AIN93G, Arden Araştırma & Deney).

Kemirgenlerde diyetle indüklenen obezite modelleri arasında Batı Diyeti'ne en yakın diyet modeli olarak "Kafeterya Diyeti" gösterilmektedir (15, 19). Sıçanların kontrol yemlerine ek olarak enerji, yağ, basit şeker, doymuş yağ ve tuz içeriği yüksek olan ultra-işlenmiş 12 farklı insan yiyeceğinden (yer fıstıklı mısır çerezi, portakal soslu

bisküvi, sütlü çikolata kaplamalı sandviç bisküvi, patates cipsi, tam yağlı taze kaşar peyniri, peynirli kremalı sandviç kraker, kremalı kakaolu bisküvi, karışık meyve aromalı yumuşak şekerleme, peynirli mısır cipsi, kakaolu gofret, muz & çikolatalı waffle kek, sütlü çikolata) 4 tanesi günlük olarak sunulmuş ve çeşitlilik ile hiperfajinin sağlanabilmesi için bu yiyeceklerden her gün 2 tanesi değiştirilmiştir. Diyetler ve su sızanlara *ad libitum* olarak verilmiştir. Kafeterya diyetine eklenen besinlerin enerji ve besin öğeleri kompozisyonuna Tablo 3.1.'de yer verilmiştir.

Tablo 3.1. Kafeterya diyetine eklenen besinlerin enerji ve besin ögeleri kompozisyonu (Ürünün 100 g'ında)*.

Yiyecekler	Enerji (kkal)	Karbonhidrat (g)	Protein (g)	Yağ (g)	Doymuş Yağ (g)	Şeker (g)	Posa (g)	Sodyum (g)
Yer fıstıklı mısır çerezi	486	54,2	10,6	25,0	8,2	1,9	4,1	0,6
Portakal soslu bisküvi	440	74,3	4,7	13,8	7,9	35,7	2,2	0,2
Sütlü çikolata kaplamalı sandviç bisküvi	434	66,8	6,4	15,4	8,2	44,3	1,8	0,2
Patates cipsi	530	52,0	4,4	34,0	15,5	1,0	4,9	0,6
Tam yağlı taze kaşar peyniri	350	0,5	24,0	28,0	18,0	0,5	0,0	0,6
Peynirli kremalı sandviç kraker	507	55,0	7,6	28,0	13,0	9,9	1,3	0,8
Kremalı kakaolu bisküvi	467	67,1	7,5	18,1	9,0	29,9	2,9	0,4
Karışık meyve aromalı yumuşak şekerleme	336	75,2	7,1	0,1	0,1	47,3	0,0	0,02
Peynirli mısır cipsi	503	57,0	7,2	26,0	2,3	1,8	3,7	0,4
Kakaolu gofret	537	62,4	4,8	29,5	15,3	35,4	1,5	0,1
Muz&çikolatalı waffle kek	372	58,0	3,8	14,0	7,1	31,0	1,8	0,3
Sütlü çikolata	523	59,9	5,9	28,4	16,8	54,3	2,2	0,2

*Besinlerin enerji ve besin ögeleri miktarları üretici firmaların etiketlerde belirttiği şekliyle alınmıştır.

Kafeterya diyetine ek olarak kinoa verilen KAFK grubunda 1 kg'lık yeme 310 g kinoa eklenerek karışım oluşturulmuştur (45). Tablo 3.2.'de kontrol diyeti, kinoalı diyet ve kafeterya yiyeceklerinin enerji, makro besin öğeleri ve sodyum içerikleri ortalamaları, Tablo 3.3.'de kontrol yemi ve kinoalı yem içerikleri gösterilmiştir. Gebelik öncesi 8 hafta, gebelik ve laktasyon süresince anneler aynı diyet müdahaleleri ve yavrular laktasyon sonundan itibaren kontrol yemi ile beslenmişlerdir.

Tablo 3.2. Kontrol, kinoalı diyet ve kafeterya yiyeceklerinin enerji, makro besin öğeleri ve sodyum içerikleri ortalamaları.

Enerji ve Besin Öğeleri	Kontrol Diyeti		Kafeterya Yiyecekleri*		Kinoalı Diyet**	
	g (%)***	kcal (%)***	g (%)***	kcal (%)***	g (%)***	kcal (%)***
Karbonhidrat	64	63,90	56,87	50,0	63,86	66,0
Protein	20	20,30	7,83	7,0	17,44	18,0
Yağ	7,0	15,80	21,69	43,0	6,74	16,0
Enerji (kcal/g diyet)	3,9		4,6		3,8	
Doymuş yağ asitleri (g/100 g diyet)	3,5		10,1		2,7	
Şeker (g/100 g diyet)	10,0		24,4		7,6	
Posa (g/100 g diyet)	5,0		2,2		5,8	
Sodyum (g/100 g diyet)	0,35		0,37		0,0008	

*Kafeterya yiyecekleri ile birlikte verilen kontrol yemi hesaplama dahil değildir.

**Kafeterya yiyecekleri dahil edilmemiştir.

***g(%): 100 g'daki değerleri, kcal(%): Toplam enerjinin makro besin öğelerinden gelen yüzdesini belirtmektedir.

Tablo 3.3. Kontrol yemi ve kinoalı yem içerikleri.

İçerik	Kontrol	Kinoalı
	Yemi (g)	Yem (g)
Kazein, 30 Mesh	200	200
L-sistein	3	3
Mısır nişastası	397	390
Maltodekstrin	132	130
Sükroz	100	100
Sellüloz, BW200	50	50
Palmiye yağı	70	70
Mineral miks S10022G	35	10
Dikalsiyum fosfat		13
Kalsiyum karbonat		5,5
Potasyum sitrat		16,5
Vitamin Miks V10037	10	10
Kolin biartrat	2,5	2
Potasyum sorbat	0,0014	
Kinoa		310
Toplam	1000	1310

3.4. Antropometri ve Yem Tüketimlerinin Ölçülmesi

Anne ve yavru sıçanların vücut ağırlıkları ve yem tüketimleri her gün aynı saatte (10:00-12:00) 0,001 g'a duyarlı TEM-NS marka terazi ile ölçülmüştür. Yavruların doğum ağırlıkları, laktasyon süresince vücut ağırlıkları ve ötanazi sonrası doku/organ ağırlıkları ise 0,1 mg'a duyarlı Shimadzu AUX-320 terazi ile ölçülmüştür.

Doğum sonrası 61./62. günlerde ötanazi uygulanan yavrularda BKİ ve Lee İndeksi değerleri hesaplanmıştır. Nazo-anal uzunlukların ölçümü için burun ve anüs arasındaki mesafe esnemeyen mezür ile ölçülerek (cm) kaydedilmiştir. İnsanlarda BKİ değerlendirmesine benzer şekilde sıçanlarda da obezitenin tanımlanmasında Lee İndeksi kullanılmaktadır. Lee İndeksi değerinin retroperitoneal adipoz doku birikiminin değerlendirilmesinde iyi bir belirteç olduğu düşünülmektedir (390).

Aşağıdaki formülde de (Formül 3.1.) belirtilen Lee İndeks değerinin 310'dan büyük olması obezite olarak tanımlanmaktadır (390-392).

$$\text{Lee İndeksi } (\sqrt[3]{g/cm}) = \frac{\sqrt[3]{\text{Vücut ağırlığı (g)}}}{\text{Nazo-anal Uzunluk (cm)}} \times 1000 \quad (3.1.)$$

Lee İndeksi dışında sıçanlarda adipozite belirteçleri ile pozitif korelasyon gösteren BKİ değeri aşağıdaki formüle (Formül 3.2.) göre hesaplanmıştır. BKİ değerinin 0,68 g/cm²'den büyük olması obezite olarak değerlendirilmiştir (390, 393).

$$\text{Beden Kütle İndeksi (g/cm}^2\text{)} = \text{Vücut ağırlığı (g)} / \text{Nazo-anal uzunluk}^2 \text{ (cm}^2\text{)} \quad (3.2.)$$

3.5. Psikomotor Davranış Testlerinin Uygulanması

Laktasyon dönemi sonunda her batından alınan 2 erkek yavruya DS belirli günlerde psikomotor davranış testleri uygulanmıştır. Davranışsal testlerin DS hangi günlerde yapıldığı Tablo 3.4.'de gösterilmiştir. Her test sonrasında kullanılan aparatlar %70'lik etanol ile temizlenmiştir. Testlerden önce hayvanların test ortamına alışması için gerekli süre tanınmıştır. Tüm refleks ve davranış testleri aydınlık fazında gerçekleştirilmiştir.

Hangi testlerin hayvanların hangi yaş dönemlerinde yapılacağına şu şekilde karar verilmiştir: Türe göre ufak farklılıklar olmasına rağmen sıçanlarda DS22-27 juvenil dönem, DS28-42 orta adölesan dönemi (insanlarda 12-17 yaş), DS43-55 geç adölesan/genç yetişkinlik dönemi (insanlarda 18-25 yaş) ve DS55'den sonrası yetişkin dönem olarak belirlenmiştir (15). Testlerin skorlaması testleri gerçekleştiren bir araştırmacı ve deneylerde bulunmayan kör bir araştırmacı tarafından yapılmıştır.

Tablo 3.3. Yavrulara uygulanan psikomotor davranış test zamanları.

Uygulanacak Test	Doğum sonrası Gün (DS)
Refleksler	
Doğrulma refleksi testi	7
Yükseklikten kaçınma testi	6
İstedığı kafese atlama testi	15-17
Lokomotor Aktivite ve Anksiyete-benzeri davranış	
Açık alan testi	22 ve 43 ve 61/62
Yükseltilmiş artı labirent testi	24 ve 46
Motor koordinasyon	
Tutunma kapasitesi testi	25 ve 44
Kirişte yürüme testi	22 ve 48
Hafıza, öğrenme ve bellek kapasitesi	
Yeni nesne tanıma testi	28 ve 48
Y-labirent testi	23 ve 45
Depresyon-benzeri davranış	
Zorunlu yüzme testi	29
Besin tercihi testi	
Çikolata tercih testi	51
Sosyal Davranış	
Sosyal tanıma testi	57-60
Gömülü yemi arama testi	56

Refleks Testleri

Ontojeni refleks testleri, kemirgenlerde yenidoğanın rahim dışı yaşama adaptasyonunu yansıtan hassas belirteçlerdendir. Gecikmiş refleksler veya adaptif davranış eksikliğinin nörolojik sorunlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (394).

Doğrulma Refleksi Testi (*Surface Righting Reflex Test*)

Doğrulma refleksi kemirgenlerde nörogelişim, duyuusal girdi ve motor çıktı arasındaki entegrasyon, koordinasyon ve iletişimi gösteren testlerden biridir (395). Hayvan düz bir zemin üzerine sırt üstü gelecek şekilde konulmuştur. Hayvanın dört ayağının üzerinde durması için geçen zaman kaydedilmiştir. Doğrulma için gereken sürenin kesim noktası (*cut-off point*) 10 saniyedir (224) (Resim 1).



Resim 1. Doğrulma refleksi testi.

Yükseklikten Kaçınma Testi (*Cliff Avoidance Test*)

Bu test sinir gelişiminde duyu-motor fonksiyonlarının olgunlaşmasını yansıtan ve bu fonksiyonlardaki bozulmanın değerlendirilmesinde belirteç olarak kullanılan bir testtir (396). Hayvan yerden 30 cm yükseklikteki bir platformun kenarına ön ekstremiteleri ve burun ucu platformun kenarını geçmeyecek şekilde konulmuştur. Düşme ihtimaline karşı platformun altına kalın bir havlu yerleştirilmiştir. Hayvanın platform kenarından kaçınma (yükseklikten kaçınma) ve 180 derece geriye dönme davranışı izlenmiştir. Her hayvan için gereken sürenin kesim noktası 120 saniyedir (394). Skorum şu şekilde yapılmıştır: platform kenarından kaçınma davranışı göstermiyor, hareketsiz kalıyorsa veya kenardan düşüyorsa “0 puan”, platform kenarından uzaklaşma eğilimi gösteriyor, ancak ön ayakları ile tutunmayı sürdürüyorsa “1 puan”, platform kenarından uzaklaşıyor veya geriye dönüyorsa “2 puan” verilmiştir (395) (Resim 2).



Resim 2. Yükseklikten kaçınma testi.

İstediği Kafese Atlama Testi (*Jumping Down with Choice Test*)

Test için hayvanların gözlerinin açılması beklenmiş ve DS15-17. günler arasında gerçekleştirilmiştir. Hayvan 25 cm yüksekliğinde bir platforma konulmuştur. Platformun alt tarafına içerisine talaş eklenmiş iki kutu yerleştirilmiştir. Kutulardan biri boş bırakılmış, diğerinde ise aynı batından kardeşi konulmuştur. Platformdaki hayvanın hangi kutuya ne kadar sürede atladığı izlenmiştir. Bu test için maksimum bekleme süresi 120 saniye olarak belirlenmiştir (394). Skorum şu şekilde yapılmıştır: kutulardan herhangi birine atlamadıysa “0 puan”, boş kutuya atladıysa “1 puan”, diğer hayvanın olduğu kutuya atladıysa “2 puan” verilmiştir. Atlama süreleri kaydedilmiştir (Resim 3).



Resim 3. İstediği kafese atlama testi.

Lokomotor Aktivite ve Anksiyete-Benzeri Davranış Testleri

Açık Alan Testi (*Open Field Test*)

Kemirgenlerde lokomotor aktivite ve duygusal davranışın incelenmesinde en sık kullanılan ve 1934 yılında keşfedilmiş bir testtir (397). Testte 40X40x40 boyutunda, şeffaf pleksiglas malzemeden yapılmış ve kızılötesi sensörlerden oluşan kutunun ortasına hayvan yerleştirilmiştir. Bilgisayara bağlı olan kutudaki tüm hareketler kayıt altına alınmıştır. Lokomotor aktivite 15 dakika süreyle kameraya

kollarda geçirilen süre şu şekilde hesaplanmıştır: Açık kollarda geçirilen süre/ açık+kapalı kollarda geçirilen süre X 100 (85) (Resim 5).



Resim 5. Yükseltilmiş artı labirent testi aparatı.

Motor Koordinasyon Testleri

Tutunma Kapasitesi Testi (*Wire Hanging Test*)

Sıçanların ön ekstremite kas gücü ve motor koordinasyonunu ölçen bir testtir (399). Yerden 50 cm yükseklikteki demir tele (2 mm kalınlığında) hayvanın ön ayaklarıyla tutunması sağlanmıştır. Telin altına kalın bir havlu yerleştirilmiştir. Hayvan tele tutunduğu andan itibaren süre başlatılmıştır. Altı puanlık skorum sistemi kullanılmıştır. 0 puan: düşme, 1 puan: ön ayakları ile tutunma, 2 puan: 1 ile aynı ancak tele tırmanmaya çalışma, 3 puan: 1 ile aynı ancak arka ayakları ile de tutunmaya çalışma, 4 puan: 3 ile aynı ancak kuyruğunu tele dolama, 5 puan: kaçmaya çalışma. Test her hayvan için 3 dakika süreyle üç kere uygulanmıştır. Üç denemedeki maksimum skor ve süre kaydedilmiştir (399) (Resim 6).



Resim 6. Tutunma kapasitesi testi.

Kirişte Yürüme Testi (*Balance Beam Walking Test*)

Kemirgenlerde motor koordinasyon ve dengenin ölçülmesinde kullanılan bir testtir (400). Bu testte yerden 30 cm yükseklikte, 1,2 metre uzunluğunda ve farklı genişliklerde (4,5 cm, 3 cm, 2 cm ve 1,5 cm) dört adet tahta plaka üzerinde hayvanın dengesini kaybedip düşmeden bir uçtan diğer uca geçmesi kaydedilmiştir. Çalışmada hayvanın kendi kafesi hedef nokta olarak belirlenmiştir. Hayvanın iki kere başlangıç noktasından hedef noktasına ulaşması beklenmektedir. 4,5 cm, 3 cm ve 2 cm'lik plakalar habitüasyon olarak izlenmiş, 1,5 cm'lik plaka test olarak değerlendirilmiş ve skorlamaya alınmıştır. Her iki denemedeki maksimum skor ve süre değerlendirilmiştir. Skorum şu şekilde yapılmıştır: Düşüyorsa veya 90 saniyede geçemiyorsa “0 puan”, duruyorsa, yardımsız ilerlemiyorsa ve arka ayaklarını kirişin yatay bölümüne yerleştiremiyorsa “1 puan”, arka ayaklarını kirişin yatay bölümüne yerleştiriyor ve 5 saniye boyunca dengesini koruyorsa “2 puan”, arka ayaklarını sürükleyerek geçiyorsa “3 puan”, ileri geri gidiyorsa “4 puan”, kirişin yarısını ayaklarını sürükleyerek ya da yardımla, diğer yarısını kendi geçiyorsa “5 puan”, en fazla iki ayak kayması ile geçiyorsa “6 puan”, sorunsuz geçiyorsa “7 puan”. (399, 400) (Resim 7).



Resim 7. Kirişte yürüme testi.

Hafıza, Öğrenme ve Bellek Kapasitesi Testleri

Yeni Nesne Tanıma Testi (*Novel Object Recognition Test*)

Tanıma belleğinin (*recognition memory*) ölçülmesine dayanan bir testtir. İlk olarak Ennaceur ve Delacur tarafından keşfedilmiş olup kemirgenlerde hafıza değişiklikleri ve dikkatin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (401). Bu testte 40X40X40 cm boyutlarında siyah üstü açık kare ahşap kutu kullanılmış ve tavana sabitlenmiş olan kameranın altına yerleştirilmiştir. İlk gün habitüasyon aşaması olup hayvan 5 dk boyunca boş kutuya konmuştur. İkinci gün olan test gününde, önce kutunun arka tarafına ve 10 cm içeride olacak şekilde birbirinin aynısı iki nesne (aynı lego) yerleştirilmiştir. Hayvan arkası nesneye dönük olarak koyulmuş ve 5 dk boyunca nesne ile vakit geçirmesi sağlanmıştır. Bu eğitimden 2 saat sonra nesnelere bir tanesi başka bir nesne (farklı bir lego) ile değiştirilmiş ve hayvan aynı şekilde kutuya konularak 5 dk boyunca nesnelere vakit geçirmesi sağlanmıştır. Tepeden kamera kayıt sistemi ile yeni nesne ile ne kadar vakit geçirdiği yüzde olarak hesaplanmıştır (TSE VideoMot2, Almanya). Bu testte kısa dönem bellek değerlendirilmiş ve tanıma indeksi hesaplanmıştır. Bellek bozukluğunun olmadığı durumda, hayvan eski nesneyi tanıdığı için yeni nesne ile daha çok vakit geçirmesi beklenmektedir (402). Tanıma

İndeksi: Yeni nesne ile geçirilen zaman / Yeni+Eski nesne ile geçirilen zaman. İndeksin kesim noktası (*cut-off point*) 0,5 olarak değerlendirilmiştir (401). (Resim 8).



Resim 8. Yeni nesne tanıma testi.

Y-Labirent Testi (*Y-maze Test*)

Hayvan Y şeklinde üç koldan oluşan test aparatınının (50X10X20 cm) herhangi bir koluna merkeze bakacak şekilde yerleştirilmiş ve 5 dakika boyunca üç kolu da keşfetmesi ve incelemesi sağlanmıştır. Test sırasında hayvanın kuyruğu dışında tüm vücudunun bir kola girmesi, o kola giriş olarak kabul edilmiş ve tüm süreç kamera sisteminde kayıt altına alınmıştır (TSE VideoMot2, Almanya). Test sonunda hayvanın içine girdiği kollar otomatik olarak hesaplanmış ve ard arda üç kola giriş spontan alternasyon olarak sayılmıştır. Böylece uzaysal bellek (bir konuma gidiş, yön bulma, farklı yerleri hatırlama, bir nesnenin yerini hatırlama gibi) hakkında sonuçlar değerlendirilmiştir. Hayvan test aparatından atladığında veya toplam kol giriş sayısı 7'den daha az ise testten çıkarılmıştır (85). Yeni kolda geçirilen zaman yüzdesi şu şekilde hesaplanmıştır: Yeni kolda geçirilen zaman / Tüm kollarda geçirilen zaman X 100 (93). (Resim 9).



Resim 9. Y-labirent testi aparatı.

Depresyon-Benzeri Davranış Testleri

Zorunlu Yüzme Testi (*Forced Swim Test*)

Kemirgenlerde depresyon benzeri davranışın belirlenmesinde, özellikle antidepresan ajanların etkinliğinin ölçülmesinde en çok tercih edilen testtir (403). Bu test hayvanın kaçamayacağı büyüklükte ve ekstremiteleri yardımıyla sabit tutunamayacağı genişlikte (yaklaşık 50-55 cm yükseklikte), cam malzemenen yapılmış, içerisinde 25 °C su (su derinliği 40 cm) olan silindir şeklinde bir aparatta uygulanmıştır. Yavrular habitasyon amacıyla ilk gün 15 dk önce kuyruk kısmı girecek şekilde suya bırakılmıştır. Yirmi dört saat sonra test gününde ise aynı işlem 7 dakika boyunca gerçekleştirilmiş, hayvanın davranışları gözlenmiş ve kameraya kaydedilmiştir. Yüzme, çabalama, tırmanma dışında en az 5 saniyelik durmalarla geçen süreler immobilité olarak kabul edilmiştir. İmmobilité suyun üzerinde durması, çabalamaması ve sadece başını yukarıda tutmak için yaptığı küçük hareketleri kapsamaktadır. Test sonrasında hayvanlar havlu ile kurularak kafeslerine alınmış, olası hipotermi durumunu engellemek için belirli bir uzaklıktan sıcak soba ile kurumaları sağlanmıştır (85, 404). Hayvanın aparat içerisinde kaldığı toplam 7 dakikanın ilk 2 dakikası hayvanın su ve ortama habitüasyonu olarak değerlendirilmiş, skorlamaya dahil edilmemiş, kalan 5 dakikadaki immobilité süresi hesaplanmıştır (Resim 10).



Resim 10. Zorunlu yüzme testi

Besin Tercih Testi

Çikolata Tercih Testi (*Chocolate Preference Test*)

Bu testte hayvanlar tek kafese alınmıştır. Kontrol yemi ve kontrol yemine eklenmiş çikolata karışımı iki ayrı kaptan sunulmuştur. Yirmi dört saat boyunca yemler ve su *ad libitum* olarak verilmiştir. Hayvanın toplam tükettiği besinin yüzde kaçının çikolatadan geldiği hesaplanmıştır (124).

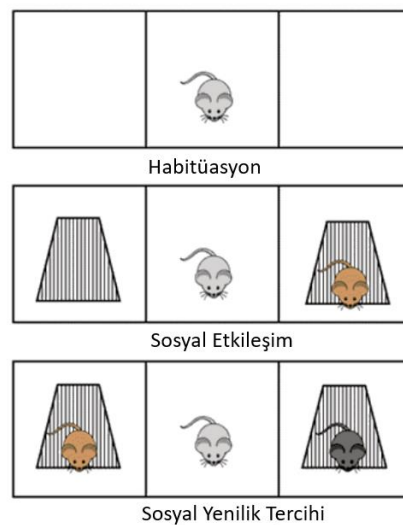
Gömülü Yemi Arama Testi (*Buried food seeking test*)

Sosyal tanıma testinden hemen önce koku duyusunu test etmek amacıyla uygulanmış bir testtir. Bu testte hayvanlar 8 saat boyunca aç bırakılmış ve sadece su verilmiştir. Ardından yemlerinden 2 gram ağırlığında bir pelet (AIN-93G) kendi kafeslerine benzer bir kafeste 3 cm yüksekliğindeki talaş yığınının altına saklanmıştır. Hayvanın peleti bulma süresi kaydedilmiştir. Hayvanın yemi bulma süresi en fazla 15 dakika olacak şekilde değerlendirme yapılmıştır. Testin bitiminin hemen ardından hayvanlara yemleri verilmiştir (405, 406).

Sosyal Davranış Testi

Üç Odacıklı Sosyal Etkileşim ve Sosyal Yenilik Tercihi Testi (*Three-chamber social interaction test*)

Bu testte kullanılan aparat (40X20X20 cm) hayvanların etkileşimlerine izin veren ancak saldırganlığı engelleyecek ince plastik bir tel örgü ile üç eşit odacığa bölünmüş tahta bir kutudan oluşmaktadır. İlk gün habitüasyon amacıyla hayvanlar orta odacığa bırakılmış ve 5 dk boyunca tüm aparatı keşfetmeleri sağlanmıştır. Test günü olan diğer günde ise birinci aşamada yan odacıklardan birisine aynı ağırlık ve cinsiyette farklı bir hayvan, orta odacığa ise test edilen hayvan konulmuştur. Test edilen hayvanın boş bölmede geçirdiği süre ve hareketleri ile diğer hayvanla etkileşime girme isteği 10 dk boyunca kayıt altına alınmıştır. Böylece sosyal etkileşim (*sociability*) değerlendirilmiştir. İkinci aşamada ise yan odacıklardan birine aynı hayvan, diğer odacığa ise yabancı bir hayvan konulmuştur. Test edilen hayvan ise orta bölmeye konulmuş ve her iki hayvanla geçirdiği süreler 10 dakika boyunca kaydedilmiştir (TSE VideoMot2, Almanya). Bu test ile sosyal yenilik tercihi (*social novelty*) değerlendirilmiştir (407). Her iki odacıkta geçirilen zamanı normalize eden etkileşim skoru şu şekilde hesaplanmıştır: $\frac{\text{Yavru sıçanın olduğu odacıkta geçirilen zaman} - \text{Boş odacıkta geçirilen zaman}}{\text{Yavru sıçanın olduğu odacıkta geçirilen zaman} + \text{Boş odacıkta geçirilen zaman}}$ (66). (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Sosyal davranış testi (temsili, 408).

3.6. Doku Örneklerinin Alınması

Davranış testlerine alınan hayvanlar DS61/62. günlerde transkardiyak perfüzyon veya CO₂ anestezisi altında dekapitasyon ile ötanazi edilmiş, vücut boşlukları açılarak interskapular kahverengi adipoz doku, beyaz adipoz doku-inguinal, perigonadal, retroperitoneal, perirenal-, karaciğer, kalp, sağ/sol böbrek çıkarılarak tartılmıştır. İleri analizler için beyin dokuları çıkarılarak -80 derecede saklanmıştır.

3.7. Serum Immunoglobulin A Düzeylerinin Analizi

Annelerde laktasyon, yavrularda DS61/62. gün sonrasında davranış deneyini takiben ötanazi sonrası kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri Kubota model soğutmalı santrifüj cihazı ile 2500 rpm'de 15 dk santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrılmıştır. Örnekler IgA analizi için -80 derecede saklanmıştır.

IgA analizi kitin üzerinde belirtildiği şekliyle çalışılmış, Çift Antikor Sandviç ELISA tekniği kullanılarak ölçülmüştür (Rat Gliadin IgA ELISA, MyBioSource, Inc ABD) (409). Analiz basamakları aşağıda maddeler halinde belirtilen şekliyle uygulanmıştır:

1. Konsantre yıkama tamponu distile su ile 1:25 oranında seyreltilmiştir.
2. 1 ml standart seyreltici liyofilize standart şişenin içerisine eklenerek 10 dakika bekletilmiştir. Standart tamamen çözüldükten seri seyreltme işlemi yapılarak 10, 5, 2,5, 1,25, 0,625, 0,312 ve 0,156 ng/ml'lik konsantrasyonlar hazırlanmıştır.
3. Standart tüpten başlayarak her tüpten 300 µl karışım çekilerek diğer tüpe aktarım yapılmıştır. Bu işlem 0,156 ng/ml'lik tüp sonlanıncaya kadar devam etmiştir.
4. Örnekler her kuyucukta 100 µl karışım olacak şekilde plate kuyucuklarına aktarılarak 37⁰'de 90 dakika inkübe edilmiştir.
5. İnkübasyon sonrası biyotinlenmiş antikor eklenerek otomatik yıkama cihazında 2 kez yıkanmıştır.

6. Tekrar her kuyucuğa biyotinlenmiş antikor (100 µl) eklenerek 37⁰'de 60 dakika inkübe edilmiş ve inkübasyon sonrası enzim konjugat eklenerek otomatik yıkama cihazında 3 kez yıkanmıştır.
7. Tekrar her kuyucuğa 100 µl enzim konjugat eklenerek 37⁰'de 30 dakika inkübe edilmiş ve son olarak 5 kez yıkanmıştır.
8. Yıkama sonrası her kuyucuğa renklendirici ajan eklenmiştir. En yüksek standart en koyu rengi alana ve renk gradyeni gözlenene kadar inkübe edilmiştir. Reaksiyon sonucunda oluşan renk spektrofotometrik okuyucuda okutulmuştur.

3.8. Verilerin İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi

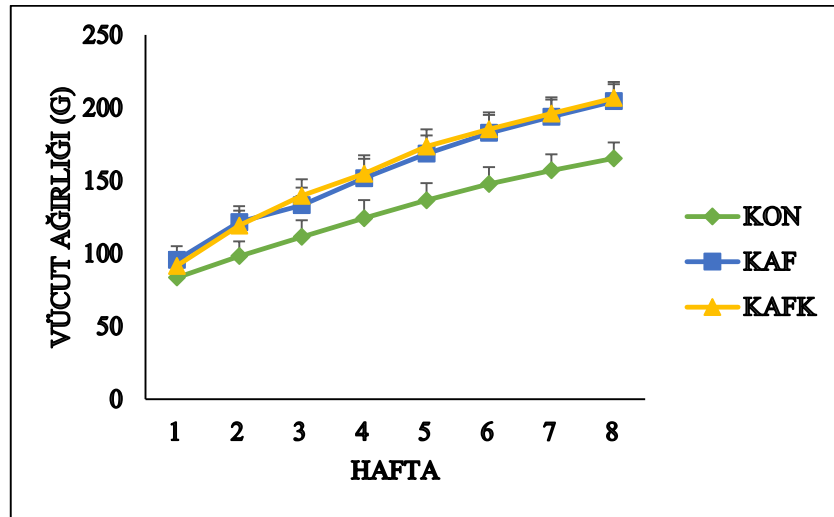
Çalışmadaki antropometrik veriler, organ ve doku ağırlıkları, enerji ve besin ögeleri ile IgA analizlerine yönelik verilerin istatistiksel analizi SPSS Paket programı Versiyon 23 ile yapılmıştır (IBM Corporation, New York, ABD). Üç farklı diyet müdahalesinin zamanla vücut ağırlığı ve besin tüketimindeki değişimine maternal diyetin etkisi tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılarak incelenmiştir. Yavruya ait veriler anne diyeti sabit faktör alınarak tek yönlü ANOVA testleri ile analiz edilmiştir. ANOVA ile anlamlı istatistiksel farklar gözleendiğinde ise, gruplar arasındaki farkın belirlenmesinde çoklu karşılaştırmalar için Tukey's post hoc testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında değerlendirilmiş, p değerinin 0,05'den düşük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Refleks ve davranış testleri verilerinin değerlendirilmesinde GraphPad Prism 6 (GraphPad Yazılımı, Inc., San Diego, CA, ABD) programı kullanılmıştır. Parametrik veriler tek yönlü ANOVA testleri ile analiz edilmiş, parametrik olmayan verilerde Kruskal-Wallis testi kullanılmış ve sonrasında post hoc analizler (Dunnett's ve Dunn's pot hoc testleri) yapılmıştır. Sonuçlar ortalama ve ortalamanın standart hatası (SEM) şeklinde belirtilmiş olup p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

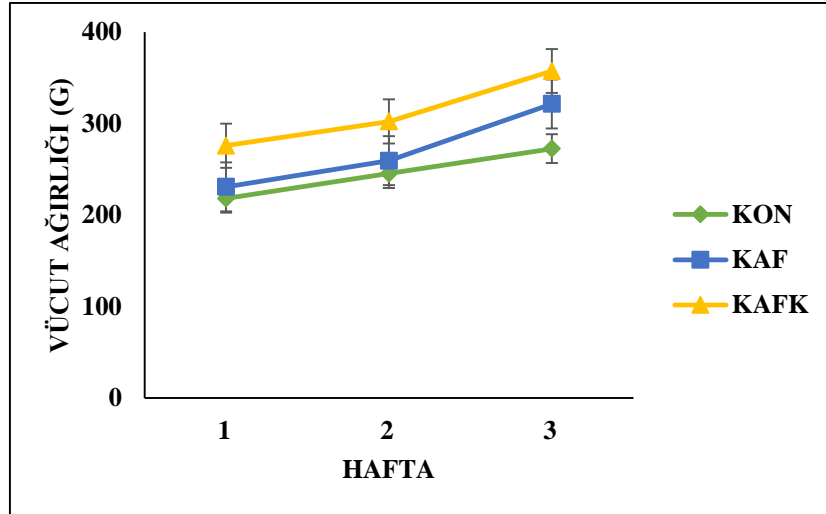
4.1. Annelerin Vücut Ağırlığına İlişkin Bulgular

Şekil 4.1.'de diyet müdahalelerinin annelerin gebelik öncesi 8 haftalık vücut ağırlığı değişimine olan etkisi gösterilmiştir. Annelerin vücut ağırlıkları zamanla anlamlı düzeyde değişmiştir ($p<0,001$). Maternal diyetin (MD) gruplar arasında vücut ağırlığı üzerine anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır (KON: $128,02\pm 10,83$ g, KAF: $156,46\pm 11,58$ g, KAFK: $158,34\pm 10,83$ g, $p=0,115$). Grup ve hafta arasındaki etkileşimin anlamlı düzeyde değiştiği bulunmuştur ($p<0,001$).



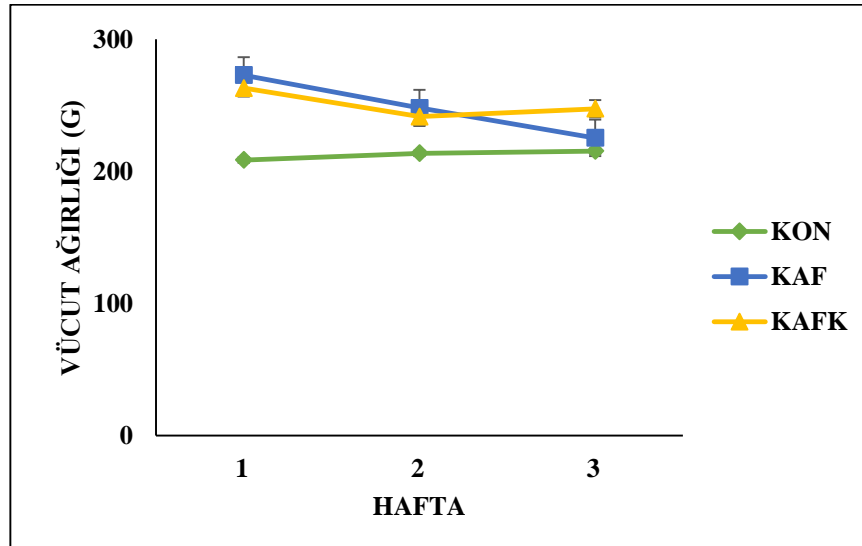
Şekil 4.1. Annelerin gebelik öncesi sekiz haftalık vücut ağırlığı değişimi.

Annelerin gebelik süresince vücut ağırlıkları değişimi Şekil 4.2.'de de görüldüğü gibi 3 haftalık süre boyunca anlamlı düzeyde değişmiştir ($p<0,001$). Gebelik süresince yapılan diyet müdahalelerinin gruplar arasında anlamlı bir değişime neden olmadığı bulunmuştur (KON: $245,49\pm 24,96$ g, KAF: $270,75\pm 26,69$ g, KAFK: $312,01\pm 24,96$ g, $p=0,190$). Grup ve hafta etkileşimindeki değişim anlamlı bulunmamıştır ($p=0,251$).



Şekil 4.2. Annelerin gebelik süresince vücut ağırlığı değişimi.

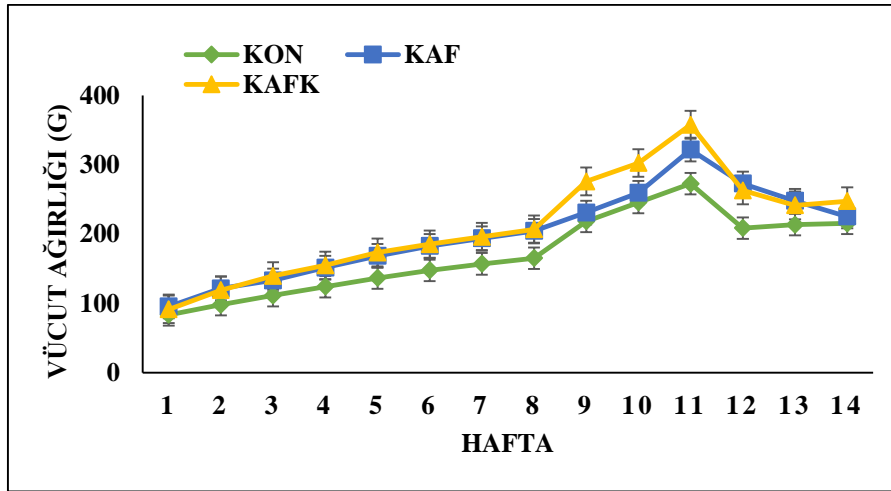
Şekil 4.3.'de annelerin laktasyon dönemi boyunca vücut ağırlığı değişimleri gösterilmiş olup 3 haftalık süre boyunca anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,063$). Laktasyon süresince yapılan diyet müdahalelerinin vücut ağırlığında gruplar arası anlamlı bir farka neden olmadığı (KON: $212,52 \pm 12,10$ g, KAF: $248,70 \pm 12,93$ g, KAFK: $250,57 \pm 12,10$ g, $p=0,068$) saptanmıştır. Grup ve zaman etkileşiminde anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,088$).



Şekil 4.3. Annelerin laktasyon süresince vücut ağırlığı değişimi.

Şekil 4.4'de annelerin gebelik öncesi dönem, gebelik dönemi ve laktasyon dönemleri (toplam 14 hafta) boyunca toplam vücut ağırlığı değişimleri gösterilmiştir.

Bu süreç vücut ağırlığını anlamlı düzeyde etkilemiştir ($p<0,001$). Vücut ağırlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (KON: $171,30\pm 12,06$ g, KAF: $200,72\pm 12,89$ g, KAFK: $211,03\pm 12,06$ g, $p=0,078$). Vücut ağırlığının maternal diyetler arasındaki farklılığında zamanla değişiklik görülmemiştir ($p=0,309$).



Şekil 4.4. Annelerin gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon dönemleri toplam vücut ağırlığı değişimi.

4.2. Annelerin Enerji ve Besin Öğeleri Alımına İlişkin Bulgular

Tablo 4.1.'de annelerin gebelik öncesi (8 hafta), gebelik (3 hafta) ve laktasyon (3 hafta) dönemlerine ait ortalama enerji ve besin öğesi alım düzeyleri dönemlere ayrılarak gösterilmiştir.

Gebelik öncesi dönemdeki sekiz haftalık süreç enerji alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z ; $p=0,01$). Enerji alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). Enerji alımı KAF ve KAFK gruplarında benzer iken ($p=1,000$), KON grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,001$). Enerji alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir ($Z \times MD$; $p=0,789$).

Gebelik dönemindeki üç haftalık süreç enerji alımını anlamlı düzeyde etkilememiştir (Z ; $p=0,215$). Enerji alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p=0,001$). KAF ($p=0,030$) ve KAFK ($p<0,001$) gruplarının enerji alımı KON grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olup, KAF ve KAFK

grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,351$). Enerji alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir (ZxMD; $p=0,732$).

Laktasyon dönemindeki üç haftalık süreç enerji alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z; $p<0,001$). Enerji alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). KAFK grubunun enerji alımı KON grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,001$). KAF grubunda enerji alımı açısından KON grubuna göre anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,201$). KAF grubunun enerji alımı ise KAFK grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktür ($p=0,007$). Enerji alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir (ZxMD; $p=0,179$).

Gebelik öncesi sekiz haftalık süreç karbonhidrat alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z; $p<0,001$). Karbonhidrat alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (MD; $p=0,176$). KAF ve KAFK gruplarının günlük karbonhidrat alım ortalamaları benzer ve KON grubuna göre yüksektir. Karbonhidrat alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir (ZxMD; $p=0,572$).

Gebelik dönemindeki üç haftalık süreç karbonhidrat alımını anlamlı düzeyde etkilememiştir (Z; $p=0,0563$). Karbonhidrat alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (MD; $p=0,511$). Günlük karbonhidrat alım ortalaması en yüksek olan grup KAFK olup, bu grubu KON ve KAF grupları izlemektedir. Karbonhidrat alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir (ZxMD; $p=0,776$).

Laktasyon dönemindeki üç haftalık süreç karbonhidrat alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z; $p<0,001$). Karbonhidrat alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p=0,009$). En yüksek günlük karbonhidrat alım ortalaması KAFK grubunda olup, bu grubu KON ve KAF grupları izlemektedir. Karbonhidrat alımı açısından KAFK ($p=0,197$) ve KAF gruplarında ($p=0,397$) KON grubuna göre anlamlı fark bulunmamıştır. KAFK grubunun karbonhidrat alımının ise KAF grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,008$). Karbonhidrat alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir (ZxMD; $p=0,356$).

Gebelik öncesi sekiz haftalık süreç protein alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z; $p=0,370$). Protein alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p=0,014$). En düşük protein alımının KAF grubuna ait olduğu belirlenmiştir. KAF ve KAFK grupları arasında anlamlı fark bulunmazken ($p=1,000$), KAF ($p=0,022$) ve KAFK ($p=0,049$) gruplarının günlük protein alımı KON grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür. Protein alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmiştir (ZxMD; $p=0,043$).

Gebelik dönemindeki üç haftalık süreç protein alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z; $p=0,370$). Protein alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p=0,014$). En yüksek günlük protein alımının KON grubunda olduğu bulunmuştur. KAF ($p<0,001$) ve KAFK ($p<0,001$) gruplarının protein alımı KON grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür. KAF ve KAFK grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,000$). Protein alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmiştir (ZxMD; $p=0,043$).

Laktasyon dönemindeki üç haftalık süreç protein alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z; $p<0,001$). Protein alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). Bu dönemde günlük protein alımları en yüksek gruptan en düşüğe olacak şekilde sırasıyla KON, KAFK ve KAF gruplarının olduğu bulunmuştur. KAF ($p<0,001$) ve KAFK ($p=0,003$) gruplarının protein alımı KON grubuna göre anlamlı düzeyde düşük, KAFK grubunun protein alımı KAF ($p=0,021$) grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. Protein alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir (ZxMD; $p=0,253$).

Gebelik öncesi sekiz haftalık süreç yağ alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z; $p=0,004$). Yağ alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). En yüksek yağ alımı KAFK grubunda olup, bu grubu KAF ve KON grupları izlemektedir. KAFK ve KAF gruplarının yağ alımı KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,001$). KAFK ve KAF grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,286$). Yağ alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir (ZxMD; $p=0,476$).

Gebelik dönemindeki üç haftalık süreç yağ alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z; $p=0,016$). Yağ alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). KAF ($p<0,001$) ve KAFK ($p<0,001$) gruplarının yağ alımı KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. Yağ alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir (ZxMD; $p=0,351$).

Laktasyon dönemindeki üç haftalık süreç yağ alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z; $p<0,001$). Yağ alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). KAF ($p<0,001$) ve KAFK ($p<0,001$) gruplarının yağ alımı KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. KAFK grubunun yağ alımı KAF grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,008$). Yağ alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmiştir (ZxMD; $p=0,022$).

Gebelik öncesi sekiz haftalık süreç doymuş yağ alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z; $p=0,047$). Doymuş yağ alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). Bu dönemde doymuş yağ alımının en yüksek olduğu grup KAFK grubudur. KAF ($p=0,002$) ve KAFK ($p<0,001$) gruplarının yağ alımı KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. KAF ve KAFK grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,119$). Doymuş yağ alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir (ZxMD; $p=0,719$).

Gebelik dönemindeki üç haftalık süreç doymuş yağ alımını anlamlı düzeyde etkilememiştir (Z; $p=0,053$). Doymuş yağ alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). KAF ($p=0,002$) ve KAFK ($p<0,001$) gruplarının günlük doymuş yağ alımı KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. Doymuş yağ alımı açısından KAF ve KAFK grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,119$). Doymuş yağ alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir (ZxMD; $p=0,444$).

Laktasyon dönemindeki üç haftalık süreç doymuş yağ alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z; $p<0,001$). Doymuş yağ alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). KAF ($p=0,014$) ve KAFK ($p<0,001$) gruplarının günlük doymuş yağ alımı KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir.

KAF ve KAFK grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,087$). Doymuş yağ alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmiştir (ZxMD; $p=0,020$).

Sodyum alımı gebelik öncesi sekiz haftalık süreçte anlamlı düzeyde değişmiştir (Z; $p=0,022$). Sodyum alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). Bu dönemde KAF ve KAFK gruplarının günlük sodyum alımları eşit olup ($p=1,000$), KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,001$). Sodyum alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir (ZxMD; $p=0,694$).

Gebelik dönemindeki üç haftalık süreç sodyum alımını anlamlı düzeyde etkilememiştir (Z; $p=0,083$). Sodyum alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p=0,021$). KAF grubunda KON grubuna göre anlamlı düzeyde fark bulunmuş ($p=0,018$), KAFK grubu ile anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,466$). KAFK grubunun sodyum alımı KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,340$). Sodyum alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir (ZxMD; $p=0,550$).

Laktasyon dönemindeki üç haftalık süreç sodyum alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z; $p<0,001$). Sodyum alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (MD; $p=0,251$). Sodyum alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir (ZxMD; $p=0,461$).

Şeker alımı gebelik öncesi sekiz haftalık süreçte anlamlı düzeyde değişmiştir (Z; $p<0,001$). Şeker alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). Günlük şeker alımları KAF ve KAFK grupları arasında benzer olup anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1,000$). KAF ve KAFK gruplarının şeker alımı KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,001$). Şeker alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı da zamanla anlamlı değişiklik göstermiştir (ZxMD; $p=0,040$).

Gebelik dönemindeki üç haftalık süreç şeker alımını anlamlı düzeyde etkilememiştir (Z; $p=0,495$). Şeker alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). KAF ve KAFK gruplarının günlük şeker alımları

KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olup ($p<0,001$), KAF ve KAFK grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,000$). Şeker alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir ($Z \times MD$; $p=0,483$).

Laktasyon dönemindeki üç haftalık süreç şeker alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z ; $p<0,001$). Şeker alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD ; $p<0,001$). KAF ve KAFK gruplarının günlük şeker alımları KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olup ($p<0,001$), KAF ve KAFK grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1,000$). Şeker alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir ($Z \times MD$; $p=0,253$).

Gebelik öncesi sekiz haftalık süreçte posa alımı anlamlı düzeyde değişmiştir (Z ; $p=0,035$). Posa alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD ; $p=0,007$). En yüksek günlük posa alımı KON grubunda görülmüştür. KAF ($p=0,015$) ve KAFK ($p=0,024$) gruplarının posa alımları KON grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür. KAF ve KAFK grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1,000$). Posa alımı yönünden maternal diyetler arasındaki fark açısından zamanla anlamlı değişiklik bulunmamıştır ($Z \times MD$; $p=0,287$).

Gebelik dönemindeki üç haftalık süreç posa alımını anlamlı düzeyde etkilememiştir (Z ; $p=0,455$). Posa alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD ; $p<0,001$). En yüksek günlük posa alımı KON grubuna aittir. KAF ve KAFK gruplarının posa alımı KON grubuna göre anlamlı düzeyde düşük iken ($p<0,001$), KAF ve KAFK grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,458$). Posa alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir ($Z \times MD$; $p=0,823$).

Laktasyon dönemindeki üç haftalık süreç posa alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z ; $p<0,001$). Posa alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD ; $p<0,001$). KAF ($p<0,001$) ve KAFK ($p=0,032$) gruplarının günlük posa alımı KON grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür. KAF grubunda ise KAFK grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,002$). Posa alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir ($Z \times MD$; $p=0,343$).

Tablo 4.1. Annelerin enerji ve besin ögesi alım düzeyleri ortalamaları.

Enerji ve besin öğeleri	KON	KAF	KAFK	Z	MD	ZxMD
	(n=8)	(n=7)	(n=8)			
	$\bar{X}\pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X}\pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X}\pm S_{\bar{X}}$	(p)	(p)	(p)
Gebelik öncesi dönem						
Enerji (kkal/gün)	50,50±3,89 ^a	81,76±4,16 ^{b,c}	84,87±3,89 ^c	0,01	<0,001	0,789
Karbonhidrat (g/gün)	8,27±0,64	9,77±0,68	9,82±0,64	<0,001	0,176	0,572
Protein (g/gün)	2,59±0,14 ^a	1,99±0,15 ^{b,c}	2,09±0,14 ^c	0,370	0,014	0,043
Yağ (g/gün)	0,91±0,12 ^a	3,80±0,13 ^{b,c}	4,11±0,12 ^c	0,004	<0,001	0,476
Doymuş yağ (g/gün)	0,45±0,20 ^a	1,67±0,22 ^{b,c}	2,33±0,20 ^c	0,047	<0,001	0,719
Sodyum (g/gün)	0,04±0,003 ^a	0,08±0,004 ^{b,c}	0,08±0,003 ^c	0,022	<0,001	0,694
Şeker (g/gün)	1,30±0,17 ^a	3,14±0,18 ^{b,c}	3,04±0,17 ^c	<0,001	<0,001	0,040
Posa (g/gün)	0,65±0,04 ^a	0,47±0,04 ^{b,c}	0,48±0,04 ^c	0,035	0,007	0,287
Gebelik dönemi						
Enerji (kkal/gün)	83,25±4,39 ^a	101,53±4,70 ^{b,c}	112,07±4,39 ^c	0,215	0,001	0,732
Karbonhidrat (g/gün)	13,66±0,67	12,95±0,72	14,09±0,67	0,563	0,511	0,776
Protein (g/gün)	4,27±0,19 ^a	2,53±0,21 ^{b,c}	2,77±0,19 ^c	0,549	<0,001	0,797
Yağ (g/gün)	1,49±0,13 ^a	4,51±0,14 ^{b,c}	4,78±0,13 ^c	0,016	<0,001	0,351

Tablo 4.1. Annelerin enerji ve besin ögesi alım düzeyleri ortalamaları (Devam).

Enerji ve besin ögeleri	KON	KAF	KAFK	Z	MD	ZxMD
	(n=8)	(n=7)	(n=8)			
	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	(p)	(p)	(p)
Doymuş yağ (g/gün)	0,75±0,19 ^a	2,00±0,21 ^b	2,60±0,19 ^c	0,053	<0,001	0,444
Sodyum (g/gün)	0,08±0,004 ^a	0,09±0,004 ^{b,c}	0,09±0,004 ^{a,c}	0,083	0,021	0,550
Şeker (g/gün)	2,14±0,19 ^a	4,29±0,21 ^{b,c}	4,40±0,19 ^c	0,495	<0,001	0,483
Posa (g/gün)	1,07±0,05 ^a	0,61±0,06 ^{b,c}	0,74±0,05 ^c	0,455	<0,001	0,823
Laktasyon dönemi						
Enerji (kkal/gün)	93,33±5,11 ^a	107,83±5,46 ^a	134,10±5,11 ^b	<0,001	<0,001	0,179
Karbonhidrat (g/gün)	15,27±0,73 ^a	13,60±0,78 ^a	17,28±0,73 ^{a,b}	<0,001	0,009	0,356
Protein (g/gün)	4,79±0,22 ^a	2,61±0,23 ^b	3,58±0,22 ^c	<0,001	<0,001	0,253
Yağ (g/gün)	1,66±0,17 ^a	4,64±0,19 ^b	5,51±0,17 ^c	<0,001	<0,001	0,022
Doymuş yağ (g/gün)	0,84±0,28 ^a	2,12±0,30 ^{b,c}	3,08±0,28 ^c	<0,001	<0,001	0,020
Sodyum (g/gün)	0,08±0,004	0,09±0,005	0,09±0,004	<0,001	0,251	0,461
Şeker (g/gün)	2,39±0,18 ^a	5,06±0,20 ^{b,c}	5,16±0,18 ^c	<0,001	<0,001	0,253
Posa (g/gün)	1,20±0,059 ^a	0,62±0,06 ^b	0,96±0,06 ^c	<0,001	<0,001	0,343

^(a-c) Aynı satırdaki farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değerleri göstermektedir ($p < 0,05$). Veriler ortalama (\bar{X}) ± ortalamanın standart hatası ($S_{\bar{X}}$) olarak belirtilmiştir. Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmış ve Bonferroni post hoc testi ile analiz edilmiştir. Tabloda post hoc p değerleri belirtilmemiştir. **Z(p)**: Zamanın etkisi, **ZxMD (p)**: ZamanxMaternal Diyet etkileşimi. **KON**: Kontrol diyeti, **KAF**: Kafeterya diyeti, **KAFK**: Kinoalı kafeterya diyeti.

Tablo 4.2.'de annelerin gebelik öncesi (8 hafta), gebelik (3 hafta) ve laktasyon (3 hafta) dönemlerine ait ortalama enerji ve besin ögesi alım düzeyleri toplamı (toplam 14 hafta) gösterilmiştir.

Toplam 14 haftalık süreç enerji alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z; $p<0,001$). Enerji alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). KAF ve KAFK gruplarının günlük enerji alımı KON grubuna göre daha yüksektir ($p<0,001$). KAF ve KAFK grupları arasında enerji alımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,136$). Enerji alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir (ZxMD; $p=0,096$).

Karbonhidrat alımı toplam 14 haftalık süreçte anlamlı olarak değişmiştir (Z; $p<0,001$). Karbonhidrat alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (MD; $p=0,177$). Karbonhidrat alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı da anlamlı olarak değişiklik göstermiştir (ZxMD; $p=0,048$).

Toplam 14 haftalık süreç protein alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z; $p<0,001$). Protein alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). KAF ($p<0,001$) ve KAFK ($p=0,001$) gruplarının günlük protein alımları KON grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür. KAF ve KAFK grupları arasında protein alımı yönünden anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,282$). Protein alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı da zamanla değişmiştir (ZxMD; $p<0,001$).

Toplam 14 haftalık süreç yağ alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z; $p<0,001$). Yağ alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). Günlük yağ alım düzeyleri KAF ve KAFK gruplarında KON grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,001$). KAF grubunun yağ alımı ise KAFK grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p=0,009$). Yağ alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı zamanla değişmemiştir (ZxMD; $p=0,091$).

Doymuş yağ alımı toplam 14 haftalık süreçte anlamlı olarak değişmiştir (Z; $p<0,001$). Doymuş yağ alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). KAF ($p=0,002$) ve KAFK ($p<0,001$) gruplarının doymuş

yağ alımları KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. KAF ve KAFK grupları arasında doymuş yağ alımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,083$). Doymuş yağ alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı anlamlı olarak değişmemiştir (ZxMD; $p=0,071$).

Sodyum alımı toplam 14 haftalık süreçte anlamlı olarak değişmiştir (Z; $p<0,001$). Sodyum alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). KAF ve KAFK gruplarının günlük sodyum alımları KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,001$). Sodyum alımı açısından KAF ve KAFK grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,976$). Sodyum alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı da anlamlı olarak değişiklik göstermiştir (ZxMD; $p=0,021$).

Şeker alımı toplam 14 haftalık süreçte anlamlı olarak değişmiştir (Z; $p<0,001$). Şeker alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). Günlük şeker alımı KAF ve KAFK gruplarında KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,001$). KAF ve KAFK grupları arasında şeker alımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,999$). Şeker alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı da anlamlı olarak değişiklik göstermiştir (ZxMD; $p=0,014$).

Toplam 14 haftalık süreç posa alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z; $p<0,001$). Posa alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur (MD; $p<0,001$). KAF ($p<0,001$) ve KAFK ($p=0,002$) gruplarının günlük posa alımı KON grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür. Posa alımı açısından KAF ev KAFK grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,134$). Posa alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı da zamanla anlamlı değişiklik göstermiştir (ZxMD; $p<0,001$).

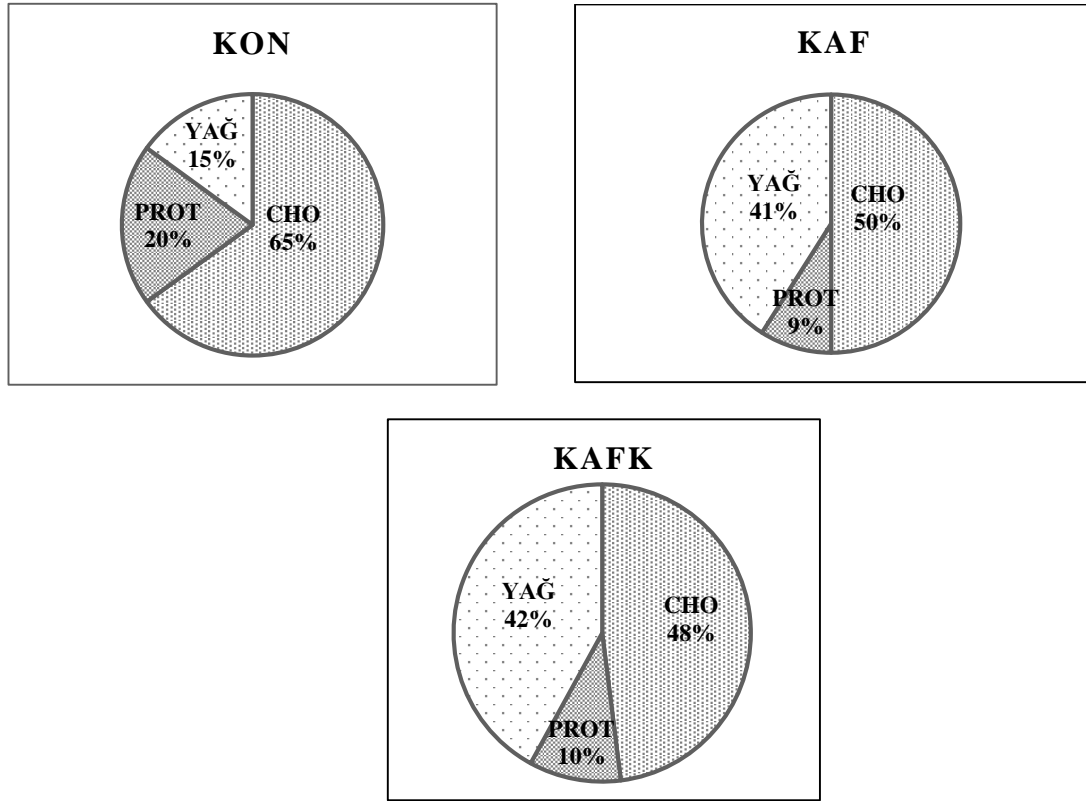
Tablo 4.2. Annelerin enerji ve besin ögesi alım düzeyleri ortalamaları (Toplam 14 hafta).

Enerji ve besin öğeleri	KON	KAF	KAFK	Z	MD	ZxMD
	(n=8)	(n=7)	(n=8)			
	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	(p)	(p)	(p)
Enerji (kkal/gün)	66,70±3,29 ^a	91,58±3,52 ^b	101,25±3,29 ^b	<0,001	<0,001	0,096
Karbonhidrat (g/gün)	10,92±0,53	11,73±0,27	12,33±0,53	<0,001	0,177	0,048
Protein (g/gün)	3,42±0,14 ^a	2,24±0,15 ^b	2,55±0,14 ^b	<0,001	<0,001	<0,001
Yağ (g/gün)	1,19±0,09 ^a	4,14±0,09 ^b	4,55±0,09 ^c	<0,001	<0,001	0,091
Doymuş yağ (g/gün)	0,60±0,21 ^a	1,84±0,23 ^b	2,55±0,21 ^b	<0,001	<0,001	0,071
Sodyum (g/gün)	0,06±0,003 ^a	0,08±0,003 ^b	0,08±0,00 ^b	<0,001	<0,001	0,021
Şeker (g/gün)	1,71±0,15 ^a	3,79±0,16 ^b	3,79±0,15 ^b	<0,001	<0,001	0,014
Posa (g/gün)	0,86±0,04 ^a	0,53±0,04 ^b	0,64±0,04 ^b	<0,001	<0,001	<0,001

^(a-c) Aynı satırdaki farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değerleri göstermektedir ($p < 0,05$). Veriler ortalama (\bar{X}) \pm ortalamanın standart hatası (S_x) olarak belirtilmiştir. Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmış ve Bonferroni post hoc testi ile analiz edilmiştir. Tabloda post hoc p değerleri belirtilmemiştir.

Z(p): Zamanın etkisi, **ZxMD (p):** ZamanXMaternal Diyet etkileşimi. **KON:** Kontrol diyeti, **KAF:** Kafeterya diyeti, **KAFK:** Kinoa kafeterya diyeti.

Şekil 4.5.'de annelerin günlük aldıkları karbonhidrat, protein ve yağın enerjiden gelen oranları karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Maternal diyetlerde makro besin öğelerinin enerjiden gelen oranları (Toplam 14 hafta).

KAF ve KAFK gruplarında özellikle enerjinin yağdan gelen oranlarının KON grubuna göre yüksek olduğu, yine aynı gruplarda enerjinin proteinden gelen oranlarının oldukça düşük olduğu görülmektedir (Şekil 4.5).

4.3. Annelerin Organ ve Doku Ağırlıklarına İlişkin Bulgular

Laktasyon dönemi sonundaki vücut ağırlığı yüzdesine göre annelerin karaciğer, kalp, sağ/sol böbrek, kahverengi adipoz doku, viseral yağ, sağ/sol böbrek ve perirenal yağ dokularının ağırlıkları gruplar arasında karşılaştırmalı olarak Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

Maternal diyet müdahaleleri annelerin karaciğer ağırlıklarını anlamlı düzeyde etkilemiştir ($p < 0,05$). KAFK grubunun karaciğer ağırlığı KON grubundan anlamlı

düzeyde yüksek olup ($p=0,004$) KAF grubu ile arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,121$). KON ve KAF grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,121$).

Maternal diyetin kalp ağırlığı üzerine etkisi her üç grupta da anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Tüm grupların ortalama kalp ağırlıkları birbirine benzerdir.

Perigonadal, retroperitoneal ve inguinal yağ içine alan viseral yağ düzeyleri maternal diyetten anlamlı düzeyde etkilenmiştir ($p<0,05$). Viseral yağ düzeyi en fazla olan grup KAF grubu olup, KON ($p=0,002$) ve KAFK ($p=0,038$) gruplarından anlamlı düzeyde yüksektir. KON ve KAFK grupları arasında viseral yağlanma açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,167$).

Maternal diyetin kahverengi adipoz dokusu üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,05$). Kahverengi adipoz doku oranları büyükten küçüğe sırayla KAF, KAFK ve KON grupları şeklindedir. KAF grubunun kahverengi adipoz dokusu KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olup ($p=0,023$), KAFK grubu ile arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,634$). KON ve KAFK grupları arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,051$).

Sağ ve sol böbrekler tüm gruplarda maternal diyetten anlamlı düzeyde etkilenmemiştir ($p>0,05$).

Maternal diyetin sağ perirenal ağırlık üzerine etkisi gruplar arasında anlamlı fark göstermekte ($p<0,05$), sol perirenal ağırlık üzerindeki etkinin ise gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Sağ perirenal ağırlık KAF ($p=0,007$) ve KAFK ($p=0,008$) gruplarında KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. KAF ve KAFK gruplarında ağırlıklar benzer olup anlamlı bulunmamıştır ($p=0,901$).

Tablo 4.3. Annelerin organ ve doku ağırlıkları.

Organ ağırlık (% vücut ağırlığı)	KON	KAF	KAFK	F	p
	(n=7)	(n=7)	(n=8)		
	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$		
Karaciğer	3,00±0,22 ^a	3,51±0,22 ^{a,b}	4,01±0,21 ^b	5,444	0,014*
Kalp	0,35±0,02	0,35±0,02	0,32±0,02	0,698	0,510
Perigonadal, retroperitoneal, inguinal yağ	2,27±0,44 ^a	4,49±0,44 ^b	3,14±0,42 ^a	6,411	0,007*
Kahverengi adipoz doku	0,12±0,02 ^a	0,19±0,02 ^b	0,18±0,02 ^{a,b}	3,516	0,050*
Sağ böbrek	0,36±0,02	0,31±0,02	0,34±0,02	1,854	0,184
Sağ perirenal yağ	2,93±0,66 ^a	5,74±0,66 ^b	5,63±0,62 ^b	5,850	0,010*
Sol böbrek	0,36±0,02	0,30±0,02	0,34±0,02	2,282	0,129
Sol perirenal yağ	1,15±0,19	1,73±0,19	1,68±0,18	2,820	0,085

(a-b) Aynı satırdaki farklı harfler ve “*” gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değerleri göstermektedir ($p < 0,05$). Veriler ortalama (\bar{X}) ± ortalamanın standart hatası ($S_{\bar{X}}$) olarak belirtilmiştir. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve anlamlı fark durumunda Tukey HSD posthoc testi ile analiz edilmiştir. Tabloda post hoc p değerleri belirtilmemiştir.

F: Varyans analizi test istatistiği değeri, **p:** istatistiksel anlamlılık, **KON:** Kontrol diyeti, **KAF:** Kafeterya diyeti, **KAFK:** Kinoalı kafeterya diyeti.

4.4. Yavruların Doğum Ağırlıkları ve Bazı Antropometrik Parametrelerine İlişkin Bulgular

Maternal diyetin batın sayısına olan etkisi, yavruların doğum ağırlıkları ve DS 61/62. günlerdeki bazı antropometrik parametrelerine olan etkisi Tablo 4.4.’de gösterilmiştir. Batın sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$). KAF ($p=0,001$) ve KAFK ($p=0,008$) gruplarının batın sayısı KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. Batın sayısı açısından KAF ve KAFK grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,526$). KON grubunda erkek/ dişi doğum oranı 1, KAF grubunda 0,86, KAFK grubunda ise 0,98 olarak bulunmuştur.

Gruplar arasında doğum ağırlıkları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,714$). Erkek yavruların doğum ağırlıklarının dişi yavruardan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,001$). Grup ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim saptanmamıştır ($p=0,967$).

Maternal diyetin yavruların DS61/62. günlere ait BKİ değerlerine olan etkisinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,032$). BKİ düzeyi en yüksek olan grup KAFK grubu olup, bu grubu KAF ve KON grupları izlemektedir. KAF ($p=0,048$) ve KAFK ($p=0,014$) gruplarının BKİ değerleri KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. KAF ve KAFK grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,784$). BKİ değerleri hesaplandığında hiçbir hayvanın obez sınıfına girmediği bulunmuştur.

Kemirgenlerde obezitenin saptanmasında kullanılan diğer bir yöntem olan Lee İndeks değerlerinde (DS61/62. günler) gruplar arasında anlamlılık yönünde bir eğilim olduğu belirlenmiştir ($p=0,054$). Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında ise KAF grubunun Lee İndeks değerinin KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ($p=0,017$) bulunmuştur. KAFK grubu ile KON grubu arasında anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır ($p=0,160$). KAF ve KAFK gruplarında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,241$). Yavruların Lee İndeks değerleri hesaplandığında KAF grubundan 2 hayvanın obezite kriterini karşıladığı bulunmuştur (veri gösterilmemiştir).

Nazo-anal uzunluk değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıdır (DS61/62. günler) ($p=0,042$). KON ve KAF gruplarının nazo-anal uzunlukları benzer olup ($p=0,592$), en yüksek uzunluk KAFK grubuna aittir. KAFK grubunun nazo-anal uzunluğu KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,047$). Benzer şekilde KAF grubunun nazo-anal uzunluğu KAFK grubundan anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,022$).

Tablo 4.4. Maternal diyetlerin annelerin batın sayısı, yavruların doğum ağırlıkları ve bazı antropometrik parametreleri üzerine etkisi.

	KON	KAF	KAFK	
	(n=16)	(n=11)	(n=16)	
	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	p
Anneler Batın Sayısı	8,00±1,08 ^a	14,86±1,15 ^b	13,13±1,08 ^b	0,001*
Yavruların Doğum ağırlığı (g)				
	KON	KAF	KAFK	
	(n=16)	(n=11)	(n=16)	
	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	p
Erkek	5,43±0,14	5,49±0,11	5,42±0,11	0,001*
Dişi	5,13±0,14	5,16±0,10	5,06±0,11	
Yavruların Antropometrik parametreleri (DS61/62 günler)	KON	KAF	KAFK	
	(n=16)	(n=11)	(n=16)	
	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	p
BKİ (g/cm ²)	0,45±0,02 ^a	0,50±0,02 ^b	0,51±0,02 ^b	0,032*
Lee İndeksi ($\sqrt[3]{gcm}$)	278,95±3,26 ^a	291,64±3,93 ^b	285,56±3,26 ^b	0,054
Nazo-anal uzunluk (cm)	20,44±0,46 ^a	20,05±0,56 ^a	21,78±0,46 ^b	0,042*

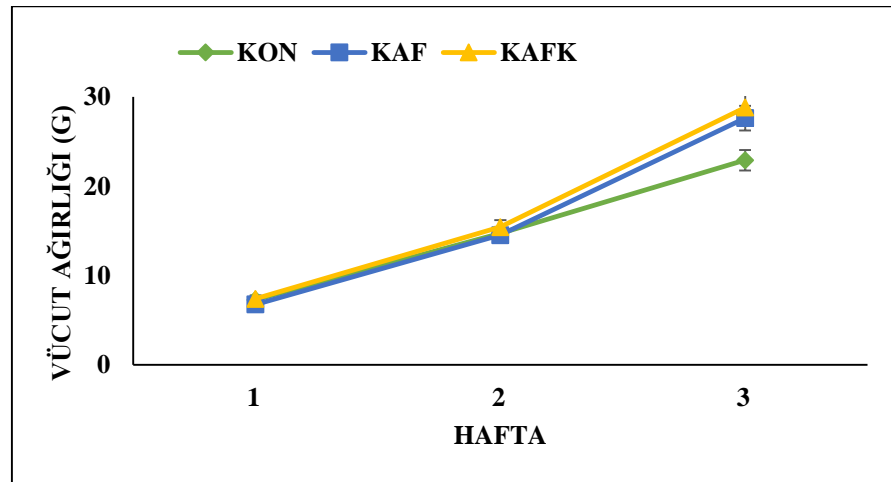
^(a-b) Aynı satırdaki farklı harfler ve “*” gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değerleri göstermektedir (p<0,05). Veriler ortalama (\bar{X}) ± ortalamanın standart hatası ($S_{\bar{X}}$) olarak belirtilmiştir. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve anlamlı fark durumunda Tukey HSD posthoc testi ile analiz edilmiştir. Tabloda post hoc p değerleri belirtilmemiştir.

BKİ: Beden Kütle İndeksi, **KON:** Kontrol diyeti, **KAF:** Kafeterya diyeti, **KAFK:** Kinoalı kafeterya diyeti, **DS:** Doğum Sonrası.

4.5. Yavruların Laktasyon Dönemi ve Sonrasında Vücut Ağırlıklarına İlişkin Bulgular

Yavruların Laktasyon Dönemi Vücut Ağırlıkları

Maternal diyetin laktasyon döneminde yavruların vücut ağırlığındaki değişimlerine olan etkisi Şekil 4.6.'da gösterilmiştir. Laktasyonun zamanla tüm grupların ortalama vücut ağırlığını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değiştirdiği bulunmuştur ($p<0,001$). Ancak gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamış, laktasyon döneminde vücut ağırlık ortalamaları tüm gruplarda benzer olarak saptanmıştır ($p=0,205$). En yüksek vücut ağırlığı ortalamasına sahip olan grup KAFK olup ($17,21\pm0,87$ g), bu grubu KAF ($16,31\pm1,05$ g) ve KON ($14,97\pm0,87$ g) grupları izlemektedir.

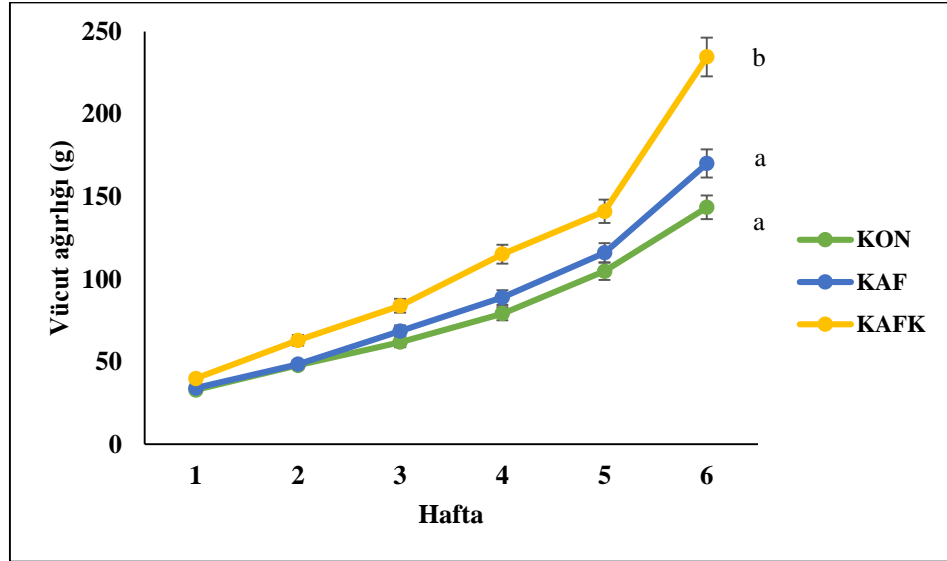


Şekil 4.6. Yavruların laktasyon dönemindeki vücut ağırlıkları.

Yavruların Laktasyon Sonrası Vücut Ağırlıkları

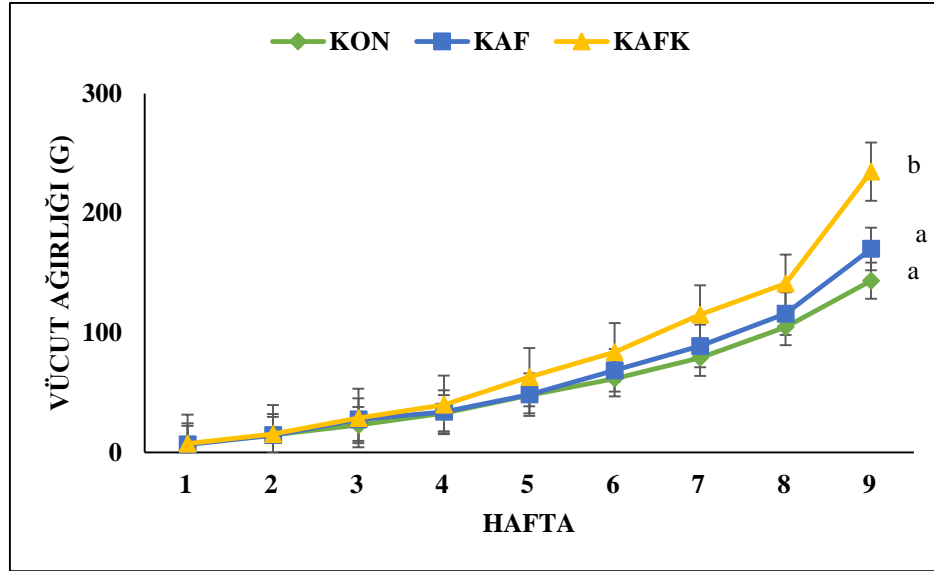
Şekil 4.7.'de yavruların laktasyon sonrası 6 haftadaki vücut ağırlıkları gösterilmiştir. Grup-zaman etkileşiminde vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Bu dönemde gruplar arasında da anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). En yüksek vücut ağırlığı ortalamasına sahip olan grup KAFK grubudur ($112,96\pm5,47$ g). Ardından KAF ($87,71\pm6,59$ g) ve KON ($78,38\pm5,47$ g) grupları gelmektedir. KON grubunun vücut ağırlığı ortalamaları KAF grubu ile benzer olup anlamlı fark bulunmamış ($p=0,283$), KAFK grubu ile anlamlı fark saptanmıştır

($P < 0,001$). KAF ve KAFK grupları arasında vücut ağırlığı açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,005$).



Şekil 4.7. Yavruların laktasyon sonrası altı haftadaki vücut ağırlıkları.
(^{a-b}) İstatistiksel olarak anlamlı değerleri belirtmektedir ($p < 0,05$).

Şekil 4.8.'de yavruların laktasyon ve laktasyon sonrası toplam 9 haftalık vücut ağırlığı ortalamaları gösterilmiştir. Dokuz haftalık süreç tüm grupların vücut ağırlığını anlamlı şekilde değiştirmiştir ($p < 0,001$). Vücut ağırlığı açısından gruplar arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). KAFK grubunun vücut ağırlığı KON grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p < 0,001$). KAF grubu ile KON grubu arasında vücut ağırlığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,513$). KAF grubunun vücut ağırlığı ise KAFK grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktür ($p = 0,018$). Grupların toplam 9 haftalık vücut ağırlık ortalamaları küçükten büyüğe şu şekilde bulunmuştur: KON: $57,25 \pm 3,83$ g, KAF: $63,91 \pm 4,61$ g, KAFK: $81,04 \pm 3,83$ g.



Şekil 4.8. Yavruların laktasyon ve laktasyon sonrası toplam dokuz haftadaki vücut ağırlıkları.

^(a-b) İstatistiksel olarak anlamlı değerleri belirtmektedir ($p < 0,05$).

4.6. Yavruların Laktasyon Sonrası Yem Tüketimi, Enerji ve Besin Ögesi Alımlarına İlişkin Bulgular

Laktasyon sonrasında yavrular kontrol yemi ile beslenmişlerdir. Bu dönemde yavruların günlük ortalama yem tüketimleri, enerji ve besin ögesi alımlarına ilişkin istatistiksel veriler Tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

Laktasyon sonrası dönemdeki altı haftalık süreç yem tüketimini anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z ; $p < 0,001$). Haftalar ilerledikçe yavruların büyümeleri ile orantılı olarak tüm gruplarda yem tüketimleri artmıştır. Yem tüketimi açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (MD ; $p = 0,266$). Yem tüketiminin maternal diyetler arasındaki farklılığı da zamanla anlamlı düzeyde değişmiştir ($Z \times MD$; $p = 0,004$).

Laktasyon sonrasındaki altı hafta yavruların enerji alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir (Z ; $p < 0,001$). Enerji alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (MD ; $p = 0,266$). Enerji alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı da zamanla anlamlı düzeyde değişmiştir ($Z \times MD$; $p = 0,005$).

Karbonhidrat alımı laktasyon sonrası altı haftalık süreçte anlamlı olarak değişmiştir (Z ; $p < 0,001$). Karbonhidrat alımı açısından maternal diyetler arasında

anlamli fark bulunmamıştır (MD; $p=0,266$). Karbonhidrat alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı da anlamli olarak değişiklik göstermiştir (ZxMD; $p=0,004$).

Laktasyon sonrası altı haftalık süreçte protein alımını anlamli düzeyde etkilemiştir (Z; $p<0,001$). Protein alımı açısından maternal diyetler arasında anlamli fark bulunmamıştır (MD; $p=0,266$). Protein alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı da zamanla değişmiştir (ZxMD; $p=0,005$).

Toplam altı haftalık laktasyon süreci yağ alımını anlamli düzeyde etkilemiştir (Z; $p<0,001$). Yağ alımı açısından maternal diyetler arasında anlamli fark bulunmamıştır (MD; $p=0,266$). Yağ alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı da zamanla anlamli olarak değişmiştir (ZxMD; $p=0,005$).

Doymuş yağ alımı toplam altı haftalık laktasyon sürecinde anlamli olarak değişmiştir (Z; $p<0,001$). Doymuş yağ alımı açısından maternal diyetler arasında anlamli fark bulunmamıştır (MD; $p=0,266$). Doymuş yağ alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı da anlamli olarak değişmiştir (ZxMD; $p=0,005$).

Sodyum alımı laktasyon sonrası altı haftalık süreçte anlamli olarak değişmiştir (Z; $p<0,001$). Sodyum alımı açısından maternal diyetler arasında anlamli fark bulunmamıştır (MD; $p=0,266$). Sodyum alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı da anlamli olarak değişiklik göstermiştir (ZxMD; $p=0,004$).

Şeker alımı laktasyon sonrası altı haftalık süreçte anlamli olarak değişmiştir (Z; $p<0,001$). Şeker alımı açısından maternal diyetler arasında anlamli fark bulunmamıştır (MD; $p=0,265$). Şeker alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı da anlamli olarak değişiklik göstermiştir (ZxMD; $p=0,003$).

Toplam 6 haftalık laktasyon süreci posa alımını anlamli düzeyde etkilemiştir (Z; $p<0,001$). Posa alımı açısından maternal diyetler arasında anlamli fark bulunmamıştır (MD; $p=0,335$). Posa alımının maternal diyetler arasındaki farklılığı da zamanla anlamli olarak değişiklik göstermiştir (ZxMD; $p=0,011$).

Tablo 4.5. Yavruların laktasyon sonrası ortalama yem tüketimi, enerji ve besin öğeleri alım düzeyleri.

Enerji ve besin öğeleri	KON	KAF	KAFK	Z	MD	ZxMD
	(n=16)	(n=11)	(n=16)			
	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	$\bar{X} \pm S_x$	p	p	p
Yem Tüketimi (g/gün)	13,42±1,01	12,32±1,22	14,89±1,01	<0,001	0,266	0,004*
Enerji (kkal/gün)	52,33±3,94	48,04±4,75	58,05±3,94	<0,001	0,266	0,005*
Karbonhidrat (g/gün)	8,60±0,65	7,88±0,78	9,54±0,65	<0,001	0,266	0,004*
Protein (g/gün)	2,68±0,20	2,46±0,24	2,98±0,20	<0,001	0,266	0,005*
Yağ (g/gün)	0,94±0,07	0,86±0,09	1,04±0,07	<0,001	0,266	0,005*
Doymuş yağ (g/gün)	0,47±0,04	0,43±0,04	0,52±0,04	<0,001	0,266	0,005*
Sodyum (g/gün)	0,05±0,004	0,04±0,004	0,05±0,004	<0,001	0,266	0,004*
Şeker (g/gün)	1,35±0,10	1,23±0,12	1,49±0,10	<0,001	0,265	0,003*
Posa (g/gün)	0,67±0,05	0,62±0,06	0,74±0,05	<0,001	0,335	0,011*

“*” istatistiksel olarak anlamlı değerleri belirtmektedir. (p): İstatistiksel anlamlılık. Veriler ortalama (\bar{X}) ± ortalamanın standart hatası (S_x) olarak belirtilmiştir. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve anlamlı fark durumunda Tukey HSD posthoc testi ile analiz edilmiştir. Tabloda post hoc p değerleri belirtilmemiştir. **KON:** Kontrol diyeti, **KAF:** Kafeterya diyeti, **KAFK:** Kinoalı kafeterya diyeti, **Z:** Zaman, **ZxMD:** ZamanXMaternal Diyet etkileşimi.

4.7. Yavruların Organ ve Doku Ağırlıklarına İlişkin Bulgular

Ötanazi sonrasında son vücut ağırlığı yüzdesine göre yavruların organ ve doku ağırlıklarına Tablo 4.6.'da yer verilmiştir. Tablodan da görüleceği gibi organ ve doku ağırlıkları yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 4.6. Yavruların organ ve doku ağırlıkları.

Organ ağırlık (% vücut ağırlığı)	KON	KAF	KAFK	F	p
	(n=16)	(n=11)	(n=16)		
	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$		
Karaciğer	4,89±0,23	4,42±0,27	4,30±0,23	1,807	0,177
Kalp	0,41±0,01	0,43±0,02	0,42±0,01	0,654	0,525
Perigonadal, retroperitoneal, inguinal yağ	0,85±0,07	0,84±0,09	0,84±0,07	0,006	0,994
Kahverengi adipoz doku	0,09±0,01	0,09±0,02	0,09±0,01	0,118	0,889
Sağ böbrek	0,48±0,02	0,47±0,02	0,45±0,02	0,711	0,497
Sağ perirenal yağ	0,37±0,07	0,38±0,08	0,45±0,07	0,385	0,683
Sol böbrek	0,45±0,02	0,46±0,02	0,43±0,02	1,066	0,354
Sol perirenal yağ	0,31±0,06	0,36±0,08	0,39±0,06	0,449	0,641

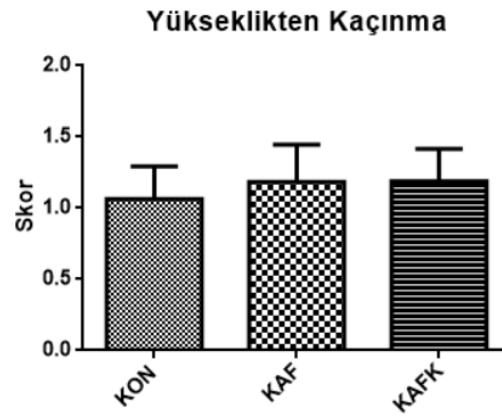
Veriler ortalama (\bar{X}) ± ortalamanın standart hatası ($S_{\bar{X}}$) olarak belirtilmiştir. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve anlamlı fark durumunda Tukey HSD posthoc testi ile analiz edilmiştir. **F**: Varyans analizi test istatistiği değeri, **p**: istatistiksel anlamlılık, **KON**: Kontrol diyeti, **KAF**: Kafeterya diyeti, **KAFK**: Kinoal kafeterya diyeti.

4.8. Yavruların Refleks ve Davranış Testlerine İlişkin Bulgular

Refleks Testleri

Yükseklikten Kaçınma Testi

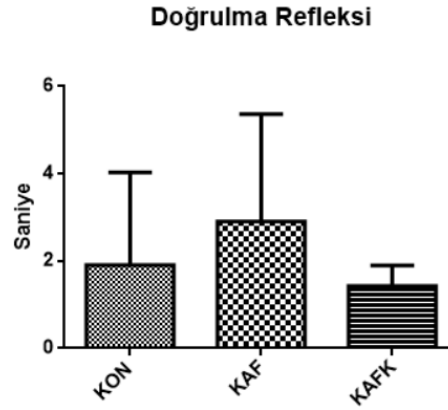
Şekil 4.9.'da maternal diyetin yavruların yükseklikten kaçınma refleksi üzerine etkisinin değerlendirildiği analiz sonuç grafiği gösterilmiştir. Yükseklikten kaçınma testi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,914$).



Şekil 4.9. Maternal diyetin yavruda yükseklikten kaçınma refleksi üzerine etkisi. ($n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$, Tek yönlü ANOVA, çoklu karşılaştırma, veriler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verilmiştir).

Doğrulma Refleksi Testi

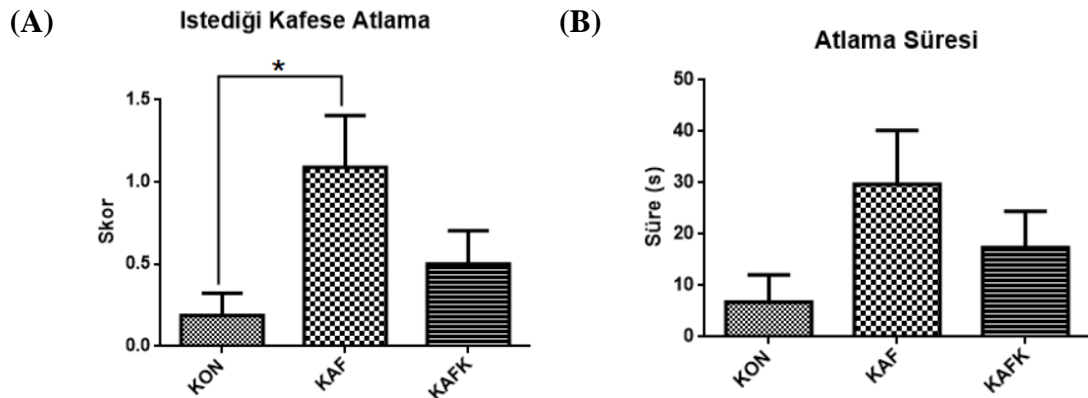
Maternal diyetin yavruların doğrulma refleksi üzerine olan etkisi Şekil 4.10.'da gösterilmiştir. Testin kesim noktası olan 10 saniyeden daha uzun sürede doğrulabilen hayvanlar analizden çıkarılmıştır. Doğrulma refleksi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,154$).



Şekil 4.10. Maternal diyetin yavruda doğrulma refleksi testi üzerine etkisi. ($n_{KON}=11$, $n_{KAF}=10$, $n_{KAFK}=14$, Tek yönlü ANOVA, çoklu karşılaştırma, veriler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak belirtilmiştir).

İstedığı Kafese Atlama Testi

Şekil 4.11.'de maternal diyetin yavruların istediği kafese atlama skoru (A) ve atlama süresi (B) üzerine etkisinin değerlendirildiği analiz sonuç grafiği gösterilmiştir. Herhangi bir kutuya atlama yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuş, KAF grubunun KON grubuna göre diğer hayvanın olduğu kutuya anlamlı düzeyde daha çok atladığı bulunmuştur ($p=0,039$). Atlama süresi değerlendirildiğinde, hayvanların herhangi bir kutuya atlama süreleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,120$).



Şekil 4.11. Maternal diyetin yavruda istediği kafese atlama refleksi testi üzerine etkisi.

(A) Kafese atlama ($*p<0,05$, Kruskal-Wallis, posthoc Dunn çoklu karşılaştırma testi. $n_{KON}=11$, $n_{KAF}=10$, $n_{KAFK}=14$). **(B)** Atlama süresi (Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma, $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$. Veriler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak belirtilmiştir.)

Davranış Testleri

Lokomotor Aktivite ve Anksiyete-Benzeri Davranış

Açık Alan Testi

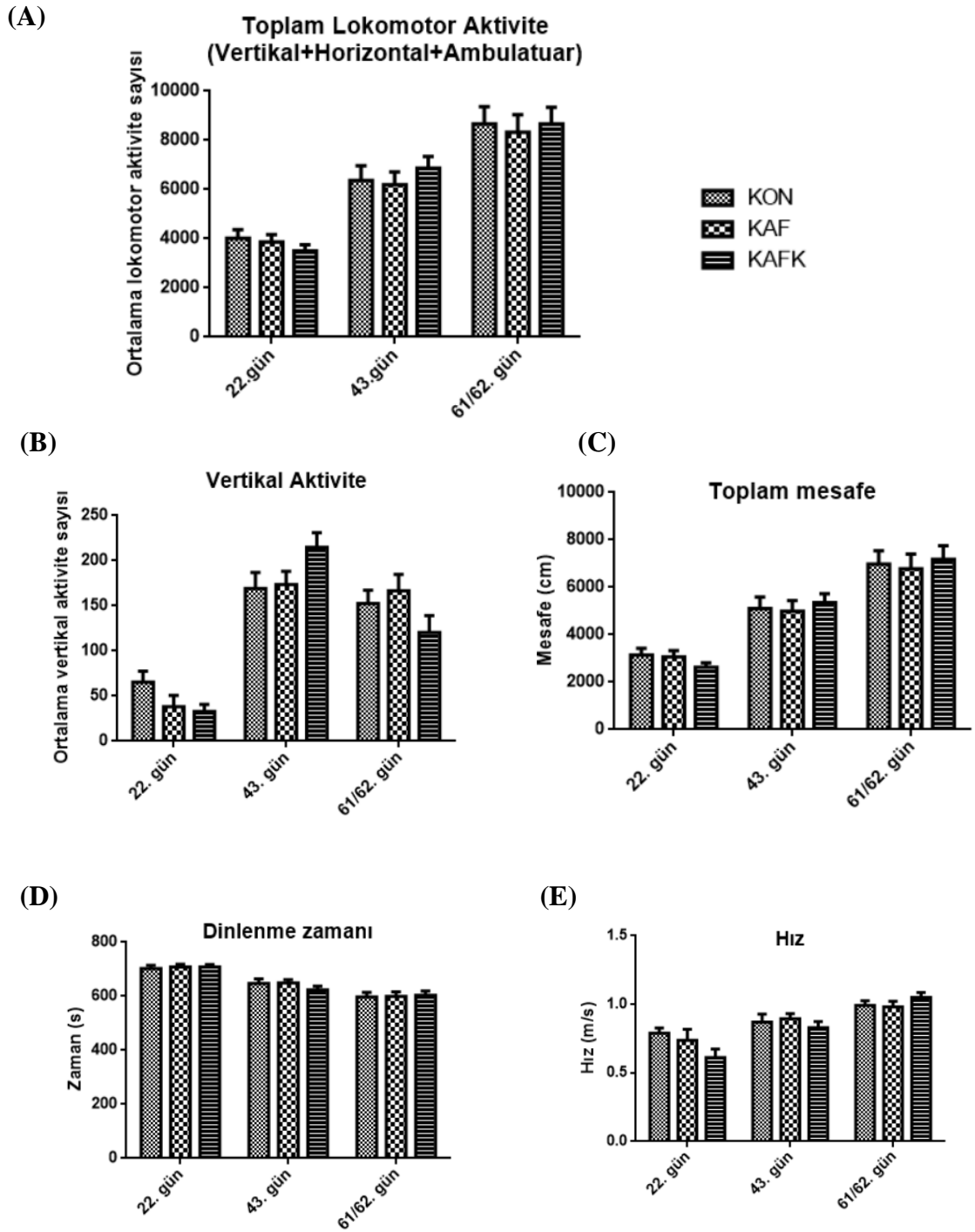
Lokomotor aktivitenin ölçülmesinde kullanılan açık alan testine göre DS22 ($p=0,454$), DS43 ($p=0,676$), DS61/62. günlerde ($p=0,933$) toplam lokomotor aktivite (A), vertikal aktivite (B), toplam mesafe (C), dinlenme zamanı (D) ve hız (E) açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Şekil 4.12). Tüm DS günlerinde bütün gruplarda toplam lokomotor aktivite düzeyi benzer değerlerdedir (A). Hayvanlar büyüdükçe lokomotor aktivitede artış olduğu gözlenmiştir.

Kemirgenlerde şahlanma hareketi açısından önemli bir gösterge olan vertikal aktivitede DS22 ($p=0,074$), DS43 ($p=0,107$), DS61/62. günlerde ($p=0,175$) gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (B).

Açık alan testinde katedilen toplam mesafe açısından DS22 ($p=0,265$), DS43 ($p=0,844$), DS61/62. günlerde ($p=0,899$) gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (C). Tüm hayvanların katettikleri mesafeler birbirine yakın değerdedir. Hayvanlar büyüdükçe katettikleri mesafenin de benzer oranda arttığı bulunmuştur.

Maternal diyetin lokomotor aktivitede dinlenme zamanı üzerine etkisinde DS22 ($p=0,891$), DS43 ($p=0,432$), DS61/62. günlerde ($p=0,961$) gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (D). Hayvanların daha küçük olduğu juvenil dönemde (DS22) daha fazla dinlendikleri, adölesan (DS43) ve genç yetişkinlik (DS61/62) dönemlerine doğru dinlenme zamanlarının azaldığı saptanmıştır.

Lokomotor aktivitede maternal diyetin hayvanların hızlarına olan etkisi analiz edildiğinde DS22 ($p=0,083$), DS43 ($p=0,668$), DS61/62. günlerde ($p=0,363$) gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (E).



Şekil 4.12. Maternal diyetin yavruda lokomotor aktivite üzerine etkisi.

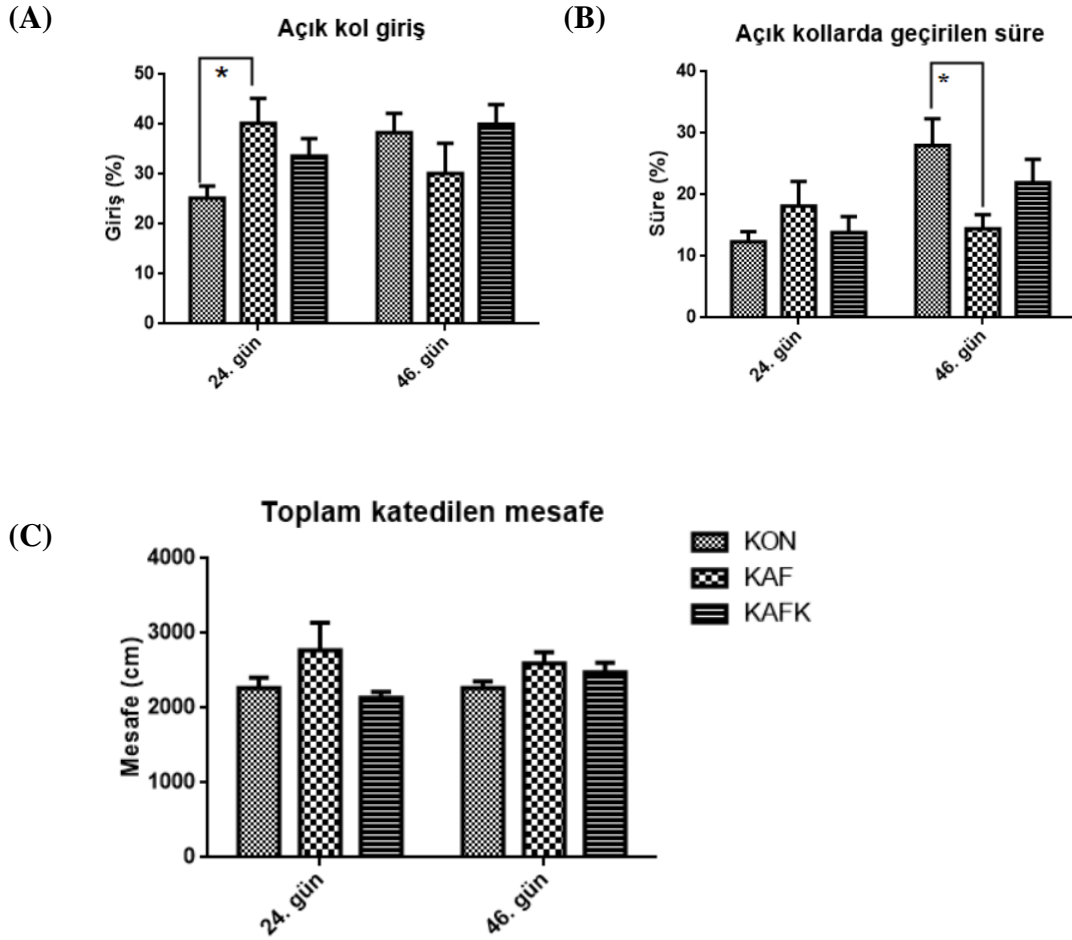
(A) Toplam lokomotor aktivite, (B) Vertikal aktivite, (C) Toplam mesafe, (D) Dinlenme zamanı, (E) Hız. ($n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$, Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma post hoc testi, veriler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak belirtilmiştir).

Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Kemirgenlerde anksiyete-benzeri davranışın saptanmasında kullanılan yükseltilmiş artı labirent (YAL) testinin analiz grafikleri Şekil 4.13.'de gösterilmiştir (A, B, C). Doğum sonrası 24. günde KAF grubunun açık kollara giriş yüzdesi KON grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,021$). Doğum sonrası 46. günde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,300$) (A).

Yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda geçirilen süre ne kadar uzunsu anksiyete-benzeri davranış da o düzeyde düşüktür. Doğum sonrası 24. günde açık kollarda geçirilen süre açısından gruplar arasında fark bulunmamaktadır ($p=0,337$). Doğum sonrası 46. günde KON grubunun açık kollarda geçirdiği süre KAF grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazladır ($p=0,038$). KAF grubu juvenil dönemde (DS24) daha hiperaktif olup anksiyete-benzeri davranışı göstermezken, genç yetişkinlik döneminde (DS46) anksiyetenin anlamlı düzeyde oluşmaya başladığı bulunmuştur (B).

Yükseltilmiş artı labirent testinde tüm kollarda toplam katedilen mesafe açısından DS24 ($p=0,085$) ve DS46. günlerde ($p=0,076$) gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (C). Genç yetişkinlik dönemine doğru anksiyetenin gelişmeye başlamasıyla doğru orantılı olarak hareket yetenekleri ve katettikleri mesafe anlamlı olmayan düzeyde azalmıştır.



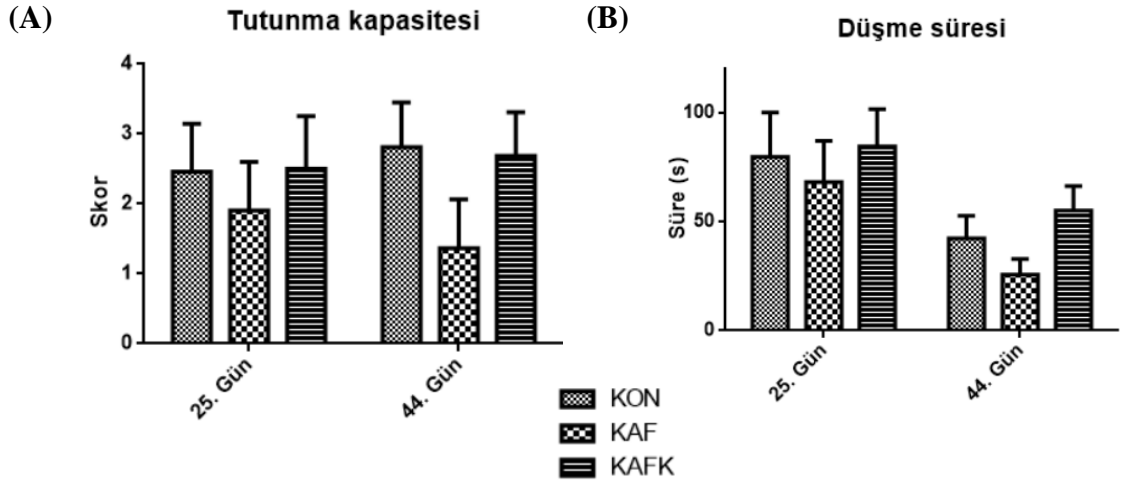
Şekil 4.13. Maternal diyetin yavruda anksiyete benzeri davranış üzerine etkisi.

(A) Açık kol giriş, (B) Açık kollarda geçirilen süre, (C) Toplam katedilen mesafe. ($n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$, $*p<0,05$, Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma post hoc testi, veriler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak belirtilmiştir).

Motor Koordinasyon

Tutunma Kapasitesi Testi

Kemirgenlerde motor gücü ölçen testlerden biri olan tutunma kapasitesi testi analiz sonuçları Şekil 4.14.'de gösterilmiştir (A, B). Testin istatistiksel analizleri değerlendirilirken DS25. günde KON ve KAFK gruplarından aykırı değerler (*outliers*) çıkarılmıştır (KON grubundan 3, KAFK grubundan 4 yavru). Doğum sonrası 25 ($p=0,706$) ve DS44. günlerde ($p=0,286$) tutunma kapasitesi yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (A).



Şekil 4.14. Maternal diyetin yavruda tutunma kapasitesi üzerine etkisi.

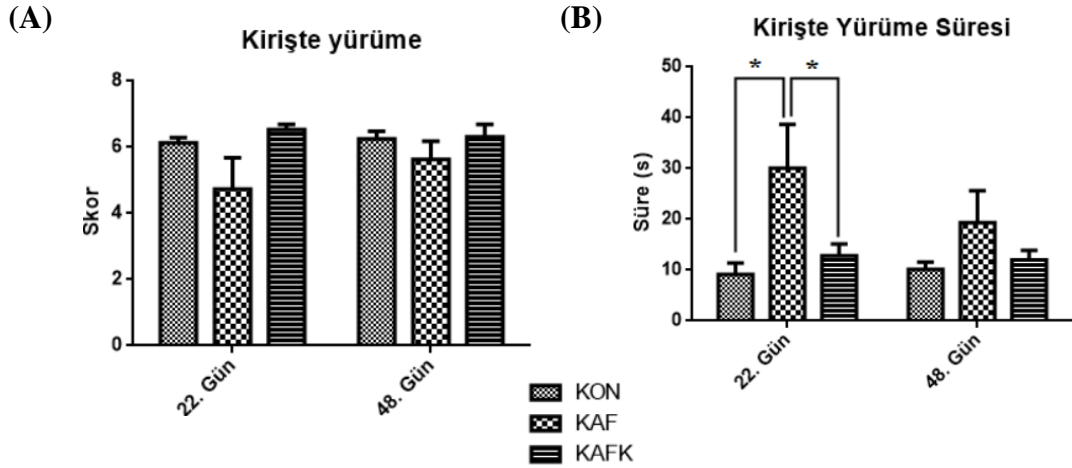
(A) Tutunma kapasitesi, (Tek yönlü ANOVA, Kruskal-Wallis testi, Doğum sonrası gün 25 $n_{KON}=13$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=12$, Doğum sonrası gün 44 $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$). (B) Düşme süresi (Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma post hoc testi, $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$, veriler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak belirtilmiştir).

Hayvanların kas gücü dayanıklılığının, yani ne kadar süre tele tutunmayı başarabildiğinin bir göstergesi olan düşme zamanı açısından DS25 ($p=0,831$) ve DS44. günlerde ($p=0,170$) gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (B).

Kirişte Yürüme Testi

Maternal diyetin yavrunun denge ve motor kapasitesi üzerine olan etkisini ölçen kirişte yürüme testine ait analiz sonuç grafikleri Şekil 4.15.'de gösterilmiştir (A, B). Doğum sonrası 22. günde kirişte yürüme kapasitesi ve süresi analiz edilirken KON ve KAFK gruplarından aykırı değerler analizden çıkarılmıştır (KON ve KAFK gruplarından 1 yavru). Doğum sonrası 22 ($p=0,300$) ve DS48. günlerde ($p=0,262$) kirişte yürüme kapasitesi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (A).

Hayvanların tahta plakayı geçme süreleri açısından DS22. günde KAF grubunun plakayı geçme süresi KON ve KAFK gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,008$). KON ve KAFK grupları tahta plakadan daha hızlı geçmişler, dengelerini sağlamada KAF grubuna göre daha başarılı olmuşlardır. Doğum sonrası 48. günde plakayı geçme süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,140$) (B).



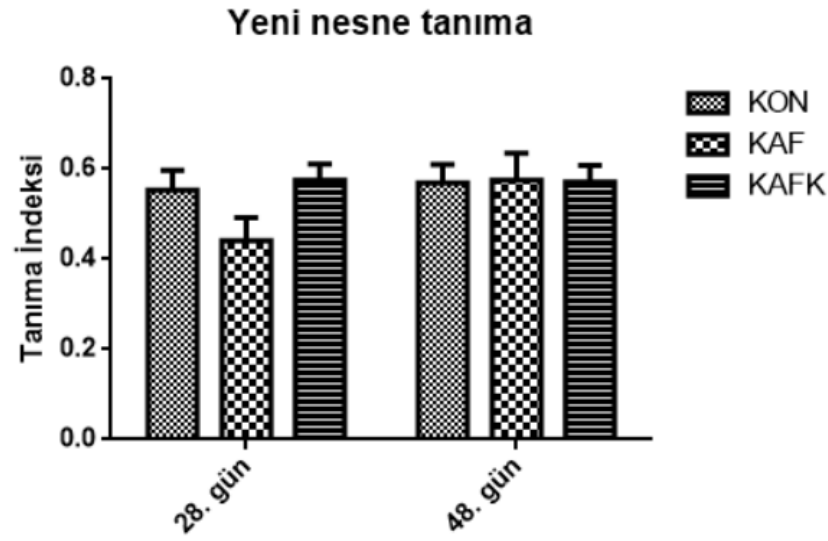
Şekil 4.15. Maternal diyetin yavruda kirişte yürüme kapasitesi üzerine etkisi.

(A) Kirişte yürüme skoru, (Tek yönlü ANOVA, Kruskal-Wallis testi, Doğum sonrası gün 22 $n_{KON}=15$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=15$, Doğum sonrası gün 48 $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$). **(B)** Kirişte yürüme süresi (* $p<0,05$ Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma post hoc testi, $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$, veriler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak belirtilmiştir).

Hafıza, Öğrenme ve Bellek Kapasitesi

Yeni Nesne Tanıma Testi

Çalışmada kısa dönem hafızanın ölçüldüğü yeni nesne tanıma testine ilişkin bulguların grafiği Şekil 4.16.'da gösterilmiştir. Doğum sonrası 48. günde KON ve KAF gruplarından aykırı değerler analizden çıkarılmıştır (KON grubundan 4, KAF grubundan 3 yavru). Doğum sonrası 28 ($p=0,102$) ve DS48. günlerde ($p=0,996$) tanıma indeksi yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu gruptaki hayvanlar genç yetişkinlik dönemine (DS48) doğru KON ve KAFK grupları ile benzer oranda yeni nesne ile vakit geçirmişlerdir.



Şekil 4.16. Maternal diyetin yavrunun tanıma hafızası üzerine etkisi.

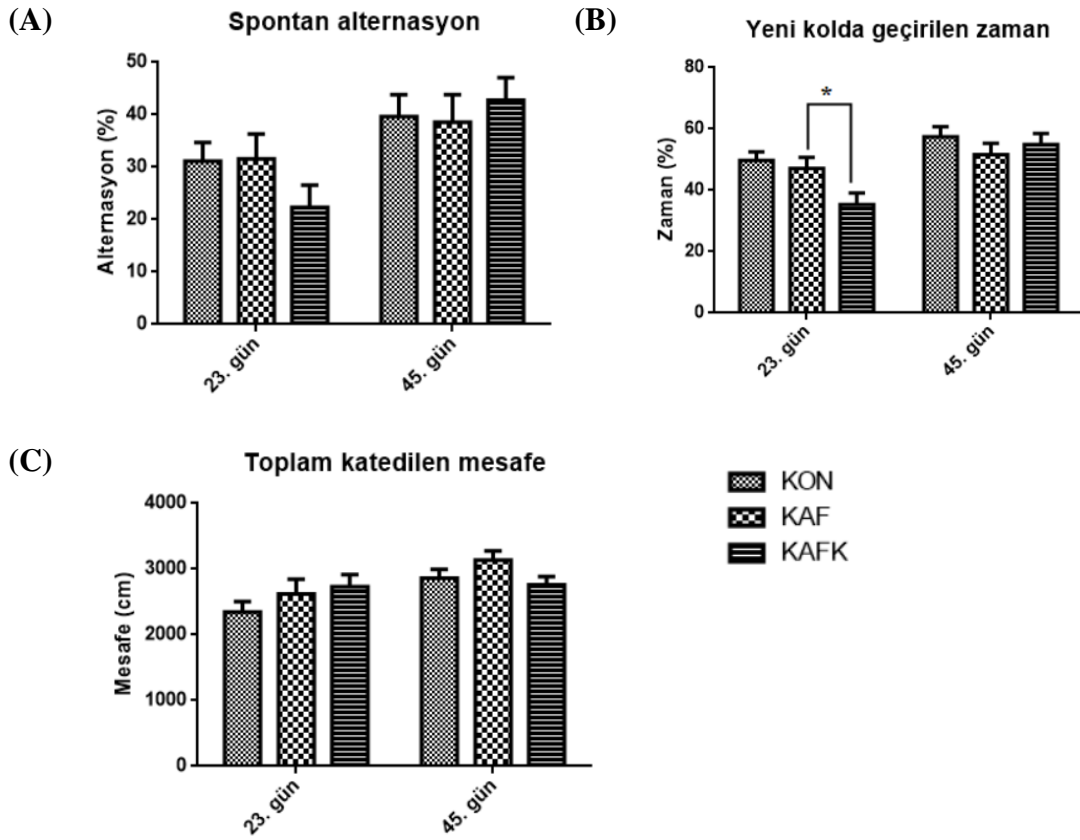
(Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma testi, Doğum sonrası gün 28 $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$, Doğum sonrası gün 48 $n_{KON}=12$, $n_{KAF}=8$, $n_{KAFK}=16$). Veriler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak belirtilmiştir.

Y-Labirent Testi

Kemirgenlerde hafıza ve bellek kapasitesinin değerlendirildiği bir test olan Y-labirent testinin analiz grafiğine Şekil 4.17.'de yer verilmiştir (A, B, C). Deney süresince hiçbir hayvan test aparatından atlamamış ve toplam kol girişi 7'den daha az olmamıştır. Ancak DS23. günde KON grubundaki aykırı değerler istatistiksel analizden çıkarılmıştır (2 yavru). Spontan alternasyon kısa dönem uzaysal çalışma belleğinin değerlendirildiği bir parametredir. İyi bir uzaysal hafıza karar alma ve yön tayini işlevlerinde oldukça önemlidir. Spontan alternasyon açısından DS23 ($p=0,209$) ve DS45. günlerde ($p=0,792$) gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (A).

Sağlıklı kemirgenler bu testte genellikle daha önce ziyaret ettikleri kolu değil, keşfetme ve merak dürtüleriyle yeni kolda gezinmeyi tercih etmektedirler. Yeni kolda geçirilen zaman değerlendirildiğinde DS23. günde KAF grubunun yeni kolda geçirdiği zaman KAFK grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,010$). Bu durum KAF grubunun juvenil dönemde daha hareketli, meraklı ve hiperaktif davranışlar gösterdiğini ortaya koymaktadır. Doğum sonrası 45. günde yeni kolda geçirilen zaman açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,548$) (B).

Tüm deney boyunca toplam katedilen mesafe açısından gruplar arasında DS23 ($p=0,310$) ve DS45. günlerde ($p=0,175$) anlamlı fark bulunmamıştır (C).



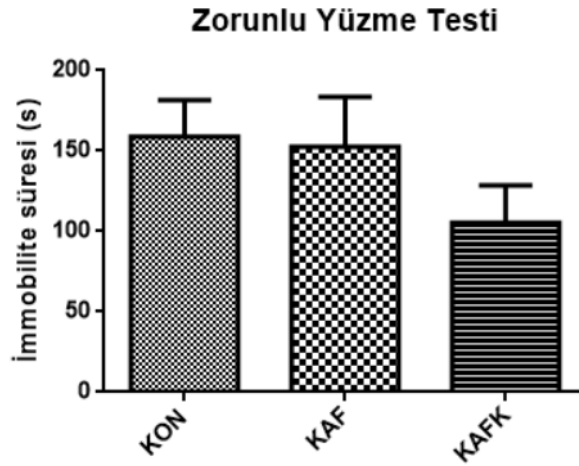
Şekil 4.17. Maternal diyetin yavrunun öğrenme ve bellek kapasitesi üzerine etkisi.

(A) Spontan alternasyon (Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma testi, Doğum sonrası gün 23 $n_{KON}=14$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$, Doğum sonrası gün 45 $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$). (B) Yeni kolda geçirilen zaman ($*p<0,05$, Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma testi, Doğum sonrası gün 23 $n_{KON}=14$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$, Doğum sonrası gün 45 $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$). (C) Toplam katedilen mesafe (Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma testi, Doğum sonrası gün 23 $n_{KON}=15$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$, Doğum sonrası gün 45 $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$). Veriler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak belirtilmiştir.

Depresyon-Benzeri Davranış

Zorunlu Yüzme Testi

Maternal diyetin yavruda depresyon-benzeri davranışa olan etkisinin analiz sonuç grafiği Şekil 4.18.'de gösterilmiştir. Yüzme sırasında immobilité açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,247$).



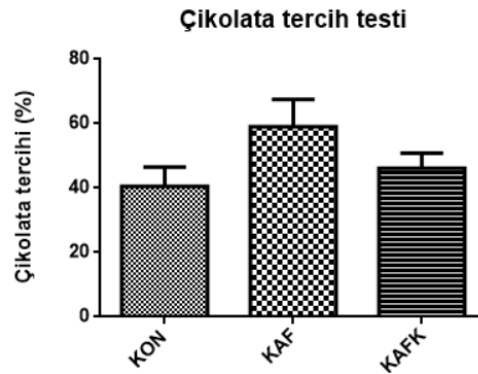
Şekil 4.18. Maternal diyetin yavruda depresyon-benzeri davranış üzerine etkisi.

(Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma testi, $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$. Veriler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak belirtilmiştir).

Besin Tercihi

Çikolata Tercih Testi

Maternal diyetin yavrunun çikolata tercihini etkileme düzeyini belirleyen bu testte tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,139$) (Şekil 4.19.).



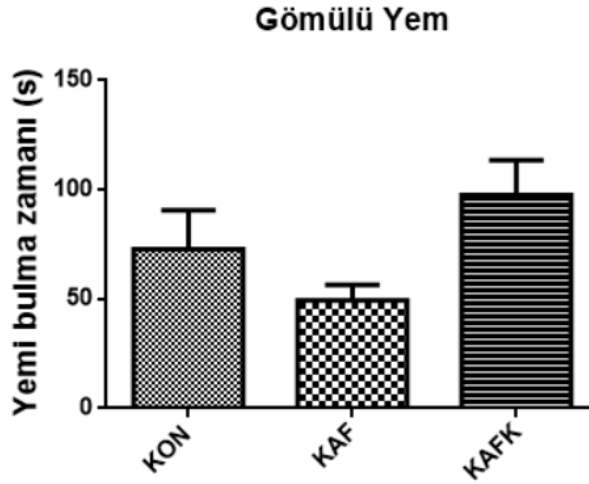
Şekil 4.19. Maternal diyetin yavrunun çikolata tercihi üzerine etkisi.

(Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma testi, $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$. Veriler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak belirtilmiştir).

Gömülü Yemi Bulma Testi

Maternal diyetin yavrunun koku duyusu üzerine etkisinin değerlendirilmesinde kullanılan gömülü yemi arama testi analiz sonuç grafiği Şekil 4.20.'da gösterilmiştir.

Bu testin yapılma amaçlarından biri sosyal etkileşim testi öncesinde hayvanların olfaktör işlevlerindeki değişiklikleri izleyebilmektir. Her hayvan gömülü yemi 15 dakikadan daha kısa sürede bulmuştur. Gruplar arasında yemi bulma yönünden anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,131$). Hayvanların koku duyusunda bir değişiklik bulunmadığı için tüm hayvanlar üç odacıklı sosyal etkileşim ve sosyal yenilik tercihi testine alınmıştır.



Şekil 4.20. Maternal diyetin yavrunun koku duyusu üzerine etkisi.

(Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma testi, $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$. Veriler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak belirtilmiştir).

Sosyal Davranış Testi

Üç Odacıklı Sosyal Etkileşim ve Sosyal Yenilik Tercihi Testi

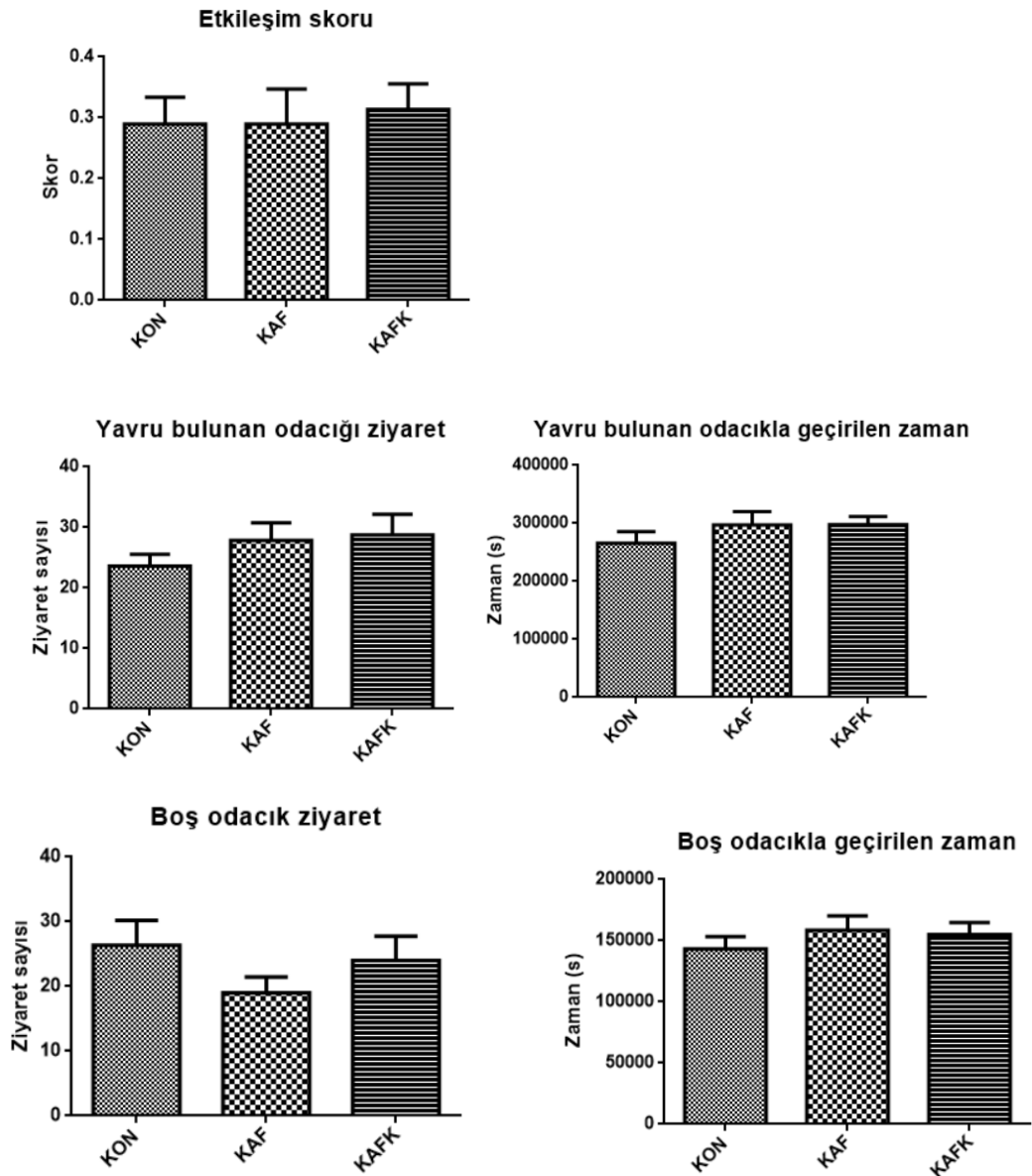
Maternal diyetin yavrunun sosyal etkileşim ve sosyal yenilik tercihi üzerine olan etkisine ait analiz grafiği Şekil 4.21.'de gösterilmiştir (A, B). Sosyal etkileşim ve sosyal yenilik tercihi testlerinde aykırı veriler (KON grubundan 1 yavru, KAF grubundan 2 yavru) istatistiksel analizden çıkarılmıştır. Etkileşim skoru açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış, tüm grupların skor değerleri birbirine yakın olarak bulunmuştur ($p=0,901$).

Maternal diyetin yavrunun sosyal etkileşimi üzerine olan etkisi değerlendirildiğinde yavru bulunan odacığı ziyaret ($p=0,368$) ve yavru bulunan odacıkta ($p=0,385$) geçirilen zaman yönünden gruplar arasında anlamlı fark

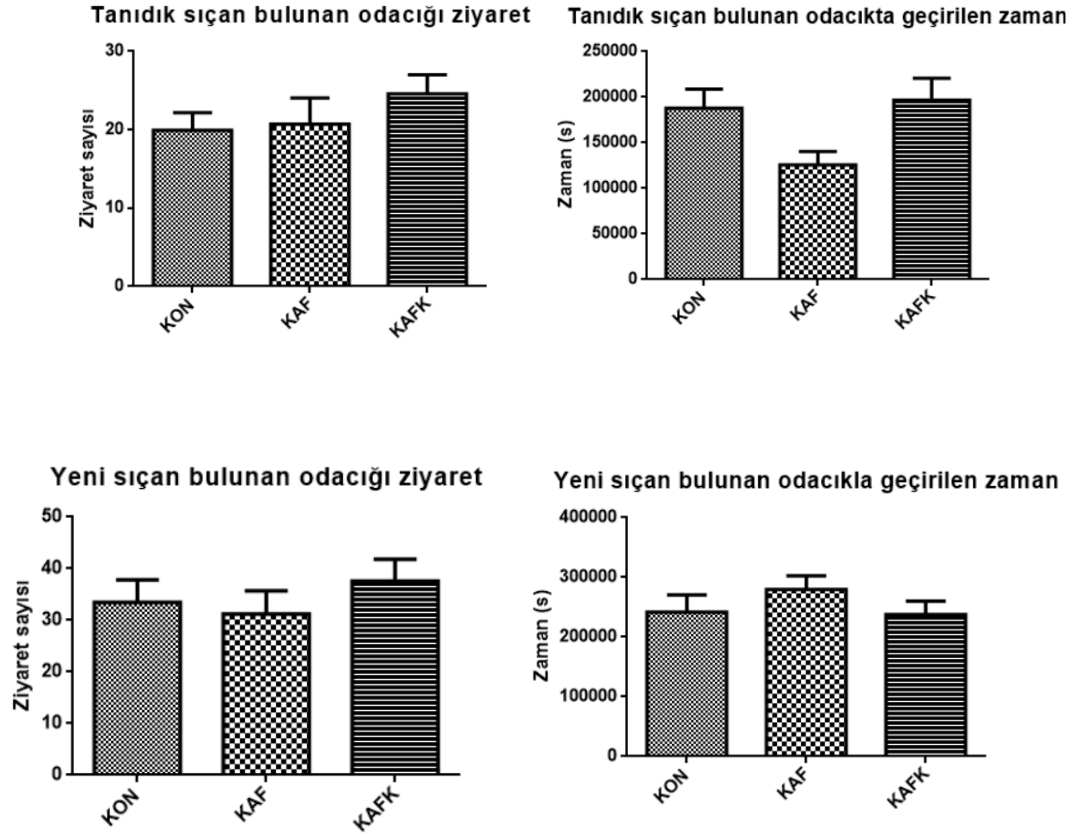
bulunmamıştır. Benzer olarak gruplar arasında boş odacığı ziyaret ($p=0,401$) ve boş odacıkta geçirilen zaman ($p=0,563$) yönünden de anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm gruplarda yavru bulunan odacıkta geçirilen zaman anlamlı olmayan düzeyde birbirine yakın değerdedir (A).

Maternal diyetin yavrunun sosyal yenilik tercihi üzerine etkisi değerlendirildiğinde tanıdık sıçan bulunan odacığı ziyaret ($p=0,373$) ve yeni sıçan bulunan odacığı ziyaret ($p=0,621$) yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tanıdık sıçan bulunan odacıkta geçirilen zaman ($p=0,078$) ve yeni sıçan bulunan odacıkta geçirilen zaman ($p=0,506$) yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (B).

(A)



(B)



Şekil 4.21. Maternal diyetin yavrunun sosyal etkileşim ve sosyal yenilik tercihi üzerine etkisi.

(A) SOSYAL ETKİLEŞİM: Etkileşim skoru (Tek yönlü ANOVA, Kruskal-Wallis testi, $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$), Boş odacığı ziyaret (Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma testi, $n_{KON}=15$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$), Boş odacıkta geçirilen zaman (Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma testi, $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$), Yavru bulunan odacığı ziyaret (Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma testi, $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=10$, $n_{KAFK}=16$), Yavru bulunan odacıkta geçirilen zaman (Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma testi, $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$).

(B) SOSYAL YENİLİK TERCİHİ: Tanıdık sıçan bulunan odacığı ziyaret (Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma testi, $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=10$, $n_{KAFK}=16$), Tanıdık sıçan bulunan odacıkta geçirilen zaman (Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma testi, $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$), Yeni sıçan bulunan odacığı ziyaret (Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma testi, $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=9$, $n_{KAFK}=16$), Yeni sıçan bulunan odacıkta geçirilen zaman (Tek yönlü ANOVA, Dunnett çoklu karşılaştırma testi, $n_{KON}=16$, $n_{KAF}=11$, $n_{KAFK}=16$) Veriler ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak belirtilmiştir.

4.9. Anneler ve Yavruların IgA Düzeylerine İlişkin Bulgular

Tablo 4.7.'de anneler ve yavruların IgA değerleri gösterilmektedir. Anneler ($p=0,924$) ve yavrular ($p=0,502$) açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4.7. Anne ve yavruların IgA düzeyleri.

IgA düzeyi	KON	KAF	KAFK	F	p
	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$		
	(n=7)	(n=7)	(n=8)		
Anneler	0,23±0,02	0,22±0,02	0,24±0,02	0,080	0,924
	(n=16)	(n=11)	(n=14)		
Yavrular	0,28±0,02	0,246±0,02	0,260±0,02	0,702	0,502

Veriler ortalama (\bar{X}) ± ortalamanın standart hatası ($S_{\bar{x}}$) olarak belirtilmiştir. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve anlamlı fark durumunda Tukey HSD posthoc testi ile analiz edilmiştir.

IgA: Immunoglobulin A, **KON:** Kontrol diyeti, **KAF:** Kafeterya diyeti, **KAFK:** Kinoalı kafeterya diyeti.

5. TARTIŞMA

5.1. Diyetle İndüklenen Maternal Obeziteye İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Gebelik öncesi ve gebelik/laktasyon dönemlerindeki obezite pek çok komplikasyonun yanında istenmeyen doğum sonrası sonuçlara da neden olabilmektedir (222). Maternal obezite; preeklampsi, gestasyonel diyabet ve düşük/erken/ölüm doğum gibi komplikasyonları arttırmaktadır (410). Yaşamın kritik dönemi olarak adlandırılan bu dönemlerde maternal obezitenin fetüsün yaşamının ileriki dönemlerinde obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler defektler, immün yetersizlikler ve nörogelişimsel sorunlara, hatta bu hastalıkların jenerasyonlar boyunca aktarımına neden olabileceği düşünülmektedir (10, 411).

Obezite patogeneğinde pek çok faktör rol almakla birlikte, sağlıksız beslenme alışkanlığı ve sedanter yaşam tarzı en önemli etkenlerdendir (411). Günümüzde “lezzetli” olarak adlandırılan yüksek yağ ve şeker içeriğine sahip besinlerin aşırı tüketimi diyetel faktörler açısından obezite epidemisinin başlıca sorumlusu olduğu bilinmektedir. Batı diyeti olarak da adlandırılan bu beslenme alışkanlığı, kemirgenlerde obezitenin geliştirilmesinde kafeterya diyet modeli olarak kullanılmaktadır (25). Bu çalışmada da maternal obezite gebelik öncesi dönemden başlayarak kafeterya diyeti ile indüklenmiş, diyet müdahalesi gebelik ve laktasyon dönemleri boyunca devam etmiştir. Kafeterya diyeti yanında, son yıllarda fonksiyonel bir besin olarak kabul edilen kinoanın kontrol yemine eklenmesiyle oluşturulan diyet modelinin yavrulardaki besin tüketimi, antropometri, psikomotor davranış ve bağırsak geçirgenliği üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon dönemlerinde KAF ve KAFK gruplarının vücut ağırlıkları KON grubundan daha yüksek bulunmuştur. Ancak gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamış, KAF ve KAFK gruplarının vücut ağırlıkları birbirine yakın değerlerde kaydedilmiştir. Aksine annelerin viseral adipoz doku ve kahverengi yağ dokuları KAF grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durum kafeterya diyetinin viseral adipoziteye neden olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda kafeterya diyetinin annelerin vücut ağırlığı

üzerine olan etkisi farklı sonuçlar gösterse de, çalışmaların ortak bulgusu adipozitenin gelişmesidir. Sıçanlarda yapılan bazı çalışmalarda bu çalışma ile benzer olarak gebelik öncesi/gebelik ve laktasyon dönemlerinde (22, 23, 124) veya yalnızca laktasyon döneminde (117) kafeterya diyeti ile beslenen annelerin vücut ağırlıklarında değişiklik olmadığı, ancak adipoziteyi geliştirdiği rapor edilmiştir (117, 124). Gebelik öncesi ve gebelik dönemlerinde kafeterya grubunun vücut ağırlığının kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu bir çalışmada, kafeterya grubunun vücut ağırlığı laktasyon döneminde azalmış, ancak kontrol grubuna göre yüksek seyretmiştir (412). Yalnızca gebelik döneminde kafeterya diyeti alan farelerde yapılan bir çalışmada kafeterya grubunun vücut ağırlığı kazanımı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (128). Yalnızca laktasyon döneminde kafeterya diyeti ile beslenen sıçanlarda yapılan bazı çalışmalarda ise laktasyon sonunda kafeterya grubunun vücut ağırlığı kontrol grubuna göre daha az bulunmuş, ancak daha yüksek vücut yağ kütlesi (413) veya abdominal adipozite saptanmıştır (414). Sonuçlardaki farklılıklar kullanılan hayvanların türü, kafeterya yiyecekleri ve hangi dönemde ne kadar süre beslendikleri gibi yöntemsel değişikliklerden kaynaklanabilmektedir.

Bu çalışmada KAFK ve KON gruplarında visceral adipozite açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Diyete eklenecek kinoa ilavesinin adipozitenin azaltılmasında etkili olabileceği görülmüştür. Yüksek yağlı diyet (enerjinin %45'i) ile obezite indüklenmiş olan bir fare çalışmasında, hayvanlara verilen saponinli kinoanın vücut ağırlığı ve vücut yağını azalttığı, metformin ile benzer etkiler gösterdiği saptanmıştır. Altı hafta sonunda kinoa alan grupta lipid metabolizması ve karaciğer fonksiyonunun geliştiği, obeziteye bağlı inflamasyon ve oksidatif stresin hafiflediği rapor edilmiştir (415). Kinoanın adipoziteyi azaltıcı etkisinin bir fitoekdisteroide olan 20HE'den kaynaklanabileceği düşünülmektedir (348, 349). Yapılan deneysel çalışmalarda yüksek yağlı diyet verilen farelerin günlük yem tüketimlerine 20HE (348) veya kinoa ekstraktı eklenmiştir (349). Çalışmaların sonunda 20HE verilen grupta adipoz dokü:yağsız dokü oranı %38 azalmış (348), kinoa ekstraktı ve 20HE verilen gruplarda epididimal yağ ağırlıklarında sırasıyla %26 ve %38 azalma bulunmuştur (349). Bu çalışmada kinoa ekstraktı kullanılmamış, kinoa kontrol yemine eklenerek verilmiştir. Kinoanın içerisindeki 20HE miktarının ekstrakte edilmiş formu kadar yüksek olması beklenemez. Ancak adipozite açısından diğer çalışmalarla benzer olarak KAFK

grubunun visceral adipozitesinin KAF grubuna göre %17,77 oranında azaldığı belirlenmiştir. Bu nedenle kinoa içerisindeki 20HE'nin de adipozite üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Adipozite üzerine etkili olan diğer bileşikler polisakkaritlerdir. Deneysel bir çalışmada sıçanlara yüksek yağlı diyetle ek kinoa polisakkaritleri verilmiştir. Sekiz hafta sonunda kinoa polisakkaritlerinin ağırlık kazanımını azattığı, karaciğer doku hasarını iyileştirdiği, TG ve LDL kolesterol düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır (363). Kinoa saponinlerinin de antiobezite etkilerinin bulunduğu belirtilmektedir (339). Yao ve ark. (353)'nin yaptıkları *in vitro* bir çalışmada kinoa saponinlerinin adipozitlerde TG birikimini inhibe ettiği ve adipogenez baskıladığı bulunmuştur. Bu çalışmada kinoa polisakkaritleri ve saponinleri ekstrakte edilmemiş olmasına rağmen maternal adipozitenin azaltılmasında 20HE kadar bu bileşiklerin de olumlu etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada kafeterya diyeti alan grupların enerji ve besin öğeleri alım düzeyleri maternal obezitenin indüklenmesinde başlıca rol oynamaktadır. Kafeterya besinlerinin yağ ve basit şeker içeriğinin yüksek olması diyetin enerjisini de arttırmaktadır (25). Gebelik öncesi ve gebelik dönemlerinde KAF ve KAFK gruplarının enerji, yağ, doymuş yağ, sodyum ve şeker alımları KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. Çalışmadaki bulgular diğer yapılan bazı araştırmalarla benzerlik göstermektedir. Gebelik öncesi/gebelik dönemleri süresince kafeterya diyeti ile beslenen sıçanlarda kontrol grubuna göre yüksek enerji alımı rapor edilmiş, laktasyon döneminde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada, bu çalışma ile benzer olarak gebelik ve laktasyon dönemlerinde kafeterya grubunun protein alımı kontrol grubuna göre daha düşük iken, yağ alımı yüksek olarak belirtilmiştir (124). Bazı çalışmalarda yalnızca laktasyon döneminde kafeterya diyeti ile beslenen sıçanlarda enerji alımı yüksek iken (27, 117, 413), protein alımının kontrol grubuna göre düşük olduğu bulunmuş (117), bir başka çalışmada ise enerji alımının kontrol grubuna göre daha az olduğu saptanmıştır (414). Maternal düşük protein alımının maternal karaciğer yağ kompozisyonunu değiştirdiği, gebelik sonunda meme bezleri gelişimini etkileyerek fonksiyon bozukluğuna neden olduğu, maternal ve fetal homeostazı olumsuz yönde etkilediği belirtilmektedir (416). Bu çalışmada laktasyon döneminde KAFK grubunun protein alımı KAF grubundan anlamlı düzeyde yüksektir.

Kinoa diğer tahıllardan farklı olarak lizin ve kükürtlü amino asit içeriği yüksek bir pseudo-tahıldır. Ayrıca bitkisel protein kaynakları içerisinde yüksek biyoyararlanıma sahip olan kinoanın kafeterya diyetine eklenmesi ile diyetin protein kalitesi artmıştır (339).

Kafeterya diyetinin doymuş yağ içeriği yüksek olup, kinoalı kafeterya diyetinin yağ içeriğinde, kinoadan kaynaklı doymamış yağ asitleri de bulunmaktadır. Omega-6/omega-3 oranı yüksek bir beslenme alışkanlığının ateroskleroz, obezite ve diyabet prevelansında rol aldığı bilinmektedir (339). Pseudo-tahıllar içerisinde kinoa yağının omega-6/omega-3 oranının (4,7-19,6) amarant yağına göre (33-68,9) daha düşük olduğu belirtilmektedir (417). Bu çalışmada kinoanın doymamış yağ asidi içeriklerinin kinoa yağındaki kadar yüksek olması beklenemez. Ancak kafeterya diyetine eklenen kinoalı yemin diyetin doymamış yağ asidi içeriğinin artırılmasında etkili olduğu söylenebilmektedir.

Çalışmada KAF ve KAFK diyetlerinin şeker içerikleri sırasıyla KON grubuna göre daha yüksektir. Kafeterya ürünlerinin etiketleri incelendiğinde basit şekerin glukoz, dekstroz, glukoz-früktoz şurubu, mısır şurubu, invert şeker şurubu gibi kaynaklardan geldiği saptanmıştır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda maternal yüksek şeker tüketiminin annede obezite, gestasyonel diyabet, hipertansif sorunlar ve prematüre doğum riskini arttırabileceği vurgulanmaktadır (418). Yüksek glisemik indeks içeriğine sahip basit karbonhidrat tüketiminin bağımlılık benzeri nörokimyasal ve davranışsal yanıtları tetikleyerek besin bağımlılığının gelişmesine neden olabileceği belirtilmektedir (419). Yapılan bir fare çalışmasında yüksek glisemik indeks değeri bulunan kafeterya diyetinin yüksek yağlı diyetle oranla insülin direnci gelişmesinde daha etkili olduğu bulunmuştur (420). Bu çalışmada KAF diyetinin glisemik indeksi hesaplanmamıştır, ancak KAF diyet protokolü literatürdeki çalışmalarla benzer içeriklere sahip ürünlerden oluştuğu için, basit şeker içeriği yüksek bu diyetin glisemik indeksinin de yüksek olması beklenmektedir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada filizlendirilmiş veya fermente edilmiş kinoanın yüksek basit karbonhidratlı diyetle eklenmesiyle diyetin glisemik indeksinin düştüğü, besin alımı ve epididimal adipoz doku düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (352). Diğer bir çalışmada ise un haline getirilmiş kinoa, buğday ununa eklenerek fonksiyonel ekmekler yapılmış

ve bu ekmeklerin tahmini glisemik indeks değerinin azaldığı, antioksidan içeriğinin arttığı bulunmuştur (421).

Gebelik öncesi dönem ve gebelik süresince sodyum alımı yönünden KAF ve KAFK grupları arasında anlamlı fark bulunmamış, sodyum alımı KON grubuna göre yüksek saptanmıştır. Cips, kraker gibi kafeterya yiyeceklerinin sodyum içerikleri oldukça yüksektir. Bu durum KAF ve KAFK gruplarının sodyum alımındaki yüksekliği açıklamaktadır. Preeklampsi gelişmiş gebe kadınlarda yapılan bir çalışmada yüksek sodyum ve düşük potasyum tüketiminin annelerde hipertansiyon, böbrek hasarı ve preeklampsinin şiddeti ile ilişkili olduğu ve yenidoğan morbidite riskini arttırabileceği belirtilmiştir (422). Bu çalışmada potasyum içeriği buğday, amarant ve karabuğdaya göre yüksek olan kinoanın tüketimi ile KAFK grubunun yüksek sodyum kadar, KAF grubuna göre daha fazla potasyum aldığı söylenebilmektedir (339).

Bu çalışmada annelerin batın sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmüştür. KAF ve KAFK gruplarının batın sayıları benzer olup KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. Literatürdeki çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Kafeterya diyeti ile maternal obezite geliştirilmiş çalışmalarda batın sayısı açısından kontrol grubu ile anlamlı fark bulunmamıştır (22, 23, 423, 424). Maternal obezitenin indüklenmesinde yüksek karbonhidratlı (diyetin %75'i karbonhidrattan olacak şekilde) diyetin kullanıldığı bir diğer çalışmada da batın sayısında anlamlı fark saptanmamıştır (425). Bir çalışmada ise yüksek früktoz/yüksek yağ ve yüksek yağ/yüksek sükroz verilerek maternal obezite geliştirilen farelerde batın sayısında azalma bulunmuştur. Bu etkinin maternal obeziteden daha çok maternal diyetten kaynaklanabileceği vurgulanmıştır. Gebelikte subkutan adipoz dokunun artması ile hiperglisemi riskinin arttığı, yüksek glukoz düzeylerinin yumurtalık hücrelerindeki steroidogenezi bozduğu ve fertilitte oranını azalttığı rapor edilmiştir (426). Bu nedenle batın sayısındaki bu farklılıkların hayvan türüne ve maternal obezitenin hangi diyet modeli kullanılarak geliştirildiğine göre değişebileceği görülmektedir.

5.2. Maternal Diyetin Yavruların Doğum Ağırlığı, Yem Tüketimi ve Somatik Gelişimine İlişkin Bulgularının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada yavrularda doğum ağırlığı yönünden gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış, ancak erkek yavruların doğum ağırlıkları dişilere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Benzer olarak bazı çalışmalarda maternal kafeterya diyetinin yavruların doğum ağırlığı üzerine etkisi saptanmamıştır (427, 428). Ancak farklı sonuçlar ortaya koyan araştırmalar da bulunmaktadır. Deneysel bir çalışmada maternal kafeterya diyeti ile beslenen annelerden doğan erkek yavruların doğum ağırlıklarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, laktasyon sonrasında ise adipozitenin yükselmesine rağmen her iki cinsiyetin ağırlıklarının yine kontrol grubuna göre daha az olduğu bulunmuştur (*thin-outside-fat-inside*). Yetişkinlik döneminde ise erkeklerin vücut ağırlıkları, karaciğer, retroperitoneal yağ ve plazma leptin düzeylerinin yüksek olması dikkat çekmiştir. Maternal obeziteden erkek yavruların dişilere göre daha fazla etkilendiği, yetişkinlik döneminde obez olma risklerinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (410). George ve ark. (412) da benzer sonuçlar ortaya koymuş, maternal obezite geliştirilmiş annelerin yavrularında düşük doğum ağırlığı gözlenmiştir. Maternal kafeterya beslenme modeli uygulanan diğer bazı çalışmalarda da yavrularda düşük doğum ağırlığı rapor edilmiş, rahim içi gelişme geriliğinin bulunduğu belirtilmiştir (21, 429-431). Sıçanlara maternal kafeterya diyeti uygulanan bir çalışmada gebeliğin 20. gününde fetal ağırlığın azaldığı ve bu durumun kafeterya diyeti ile beslenmeden çok maternal obeziteden kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Çalışmada plasental besin ögesi transferi veya fetal-plasental dokular tarafından bu besin öğelerinin kullanılmasındaki değişiklikler nedeniyle fetal gelişme geriliğinin olabileceği vurgulanmıştır (22). Fetal ve plasental ağırlığın azaldığı (432) veya doğum ağırlığının daha yüksek olduğu rapor edilen araştırmalar da bulunmaktadır (23, 116). Yüksek doğum ağırlığının en önemli nedeni olarak gebelikte gelişen insülin direncinin maternal obezite ile şiddetlenerek fetüse daha fazla enerji ve besin ögesi sağlamasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (22). İnsanlarda maternal obezitenin gebelik yaşına göre büyük doğum ağırlığına neden olabileceği bildirilmiş (433), ancak yapılan bir prospektif çalışmada maternal obezitenin gebelik yaşına göre düşük veya yüksek ağırlıklı her iki doğum riskini de arttırabileceği rapor edilmiştir (434). Maternal beslenme modeline olan yanıtların

türlere göre değişebildiği ve maternal hangi dönemde uygulandığı gibi yöntemsel değişiklikler nedeniyle çalışmaların sonuçlarında farklılıklar ortaya konulmaktadır (412).

Bazı araştırmalarda maternal kafeterya diyetinin yavruların laktasyon dönemi ve laktasyon sonrası vücut ağırlıklarına etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (21, 23, 28, 123, 124, 128). Bu çalışmada laktasyon döneminde yavruların vücut ağırlıkları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış, ancak laktasyon sonrası dönemde yavrular kontrol yemiyle beslenmeye başladıklarında gruplar arası anlamlı fark görülmüştür. Bu durumda maternal kafeterya diyetinin yavrularda vücut ağırlığı üzerine etkisinin jüvenil dönemden itibaren başladığı söylenebilmektedir. KAFK grubunun genç yetişkinlik döneminde vücut ağırlığı ortalaması KON ve KAF gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. KAFK grubunun bu dönemde nazo-anal uzunlukları da diğer gruplardan anlamlı düzeyde daha fazladır. Bu durum yüksek vücut ağırlığı ortalamasının nedenini açıklamaktadır. KAFK grubunun doğum ağırlığı KON grubu ile benzer olmasına ve visceral adipozite arasında gruplar arasında anlamlı fark olmamasına rağmen, KAFK grubunun diğer gruplara göre vücut büyüklüğü açısından daha gelişmiş olduğu söylenebilmektedir. Kinoa'nın içeriğindeki esansiyel yağ asitleri ve protein gibi anne sütünün kalitesini arttıran besin öğelerinin, KAFK grubunun gelişimini olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir. Bir çalışmada laktasyon dönemi boyunca kafeterya diyeti ile beslenen annelerin yavrularında yetişkinlik döneminde vücut ağırlığında kontrol grubuna göre farklılığın olmadığı, ancak adipozitenin geliştiği bulunmuştur. Bu etkinin anne sütünün protein içeriğinin az, trigliserid içeriğinin fazla olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (413). Bautista ve ark. (435) gebelik ve laktasyon süresince hiperlipidik beslenen annelerin anne sütü yağ kalitesinin bozulduğunu, jüvenil ve adölesan dönemde yavrularda yağ birikiminin yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Laktasyon süresince kafeterya diyeti ile beslenen annelerin yavrularında da adipozitenin arttığı bir başka çalışmada saptanmıştır (414). Bu çalışmada yavrular yalnızca DS61/62. günlere kadar barındırılmıştır. Bu sürenin KAF grubunda adipozitenin gelişmesi için yeterli olmayabileceği, yavruların ileri yetişkinlik dönemlerinde adipozite riskinin artabileceği düşünülmektedir. Bu hipotezi destekleyen diğer bir bulgu yavruların genç yetişkinlik dönemlerindeki BKİ ve Lee İndeks düzeyleridir. Beden kütle indeksi ile

dislipidemik profil ve oksidatif stres düzeyleri arasında ilişki bulunduğu belirtilmektedir (391). Ancak BKİ değerinin de bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Örneğin %40 yüksek yağlı diyet ile obezite geliştirilen bir çalışmada hayvanların vücut ağırlığında %10 artış gözlenirken, toplam vücut yağ ağırlıklarının %35-40 arttığı saptanmıştır (436). Bu nedenle BKİ değeri doğrudan adipozite göstergesi olmayabilir. Bu çalışmada BKİ ve Lee İndeksi değerleri açısından yavrularda obezite gözlenmemiş, ancak KAF ve KAFK gruplarının BKİ değeri KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Kemirgenlerde BKİ değeri DS90. güne kadar artmakta ve sonrasında stabil kalmaktadır (391). Bu çalışmada hayvanlar DS 61/62. günlere kadar barındırıldığı için BKİ, Lee İndeksi değerleri ve adipozitenin ileri yetişkinlik döneminde değişebileceği öngörülmüştür. Diğer taraftan ilginç olarak bir başka çalışmada maternal kafeterya diyeti ile beslenen annelerin yavruları laktasyon sonrası 11 hafta boyunca kafeterya diyeti ile beslendiklerinde yavrularda obezitenin azaldığı, plazma glukoz ve TG konsantrasyonlarının iyileştiği saptanmıştır. Çalışma sonunda kafeterya diyetinin dokuya özel etkisinin bulunduğu rapor edilmiştir (437).

Bu çalışmada laktasyon sonrasında yavruların besin tüketimlerinde gelişimlerine bağlı olarak zamanla anlamlı artış gösterilmiş olsa da, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. En fazla yem tüketen grup KAFK grubu olup (14,885 g/gün), en az yem tüketen grup KAF grubudur (12,316 g/gün). KAFK grubunun vücut ağırlığı (112,96 g) ve nazo-anal uzunluğunun (21,781 cm) en yüksek grup olması nedeniyle daha fazla yem tüketmesi beklenen bir bulgudur. Bu hayvanlarda laktasyon dönemi boyunca kinoanın eklenmesiyle artan anne sütü besin ögesi kalitesi nedeniyle hayvanların gelişimlerinin olumlu yönde etkilendiği düşünülmektedir. Yalnızca laktasyon döneminde kafeterya diyeti alan annelerin erkek yavrularında da 3 ve 6 aylık dönemler boyunca yem tüketimlerinde gruplar arası fark gözlenmemiş, dişilerde laktasyon sonrası 15. hafta ve 16-24 haftalık dönemler boyunca besin tüketimlerinde azalma görülmüştür (413). Maternal yüksek yağlı diyet uygulanan çalışmaların bazılarında yavrularda hiperfaji geliştiği görülürken (438), diğer bazı çalışmalarda saptanmamıştır (425, 429). Gelişim süresince nöroprogenitör hücrelerin nöropeptid Y nöronlarına farklılaştığı ve bu durumun yaşamın ileriki dönemlerinde iştahta artışa neden olabileceği düşünülmektedir (438). Bu durum fetal programlamanın besin tüketimi açısından yetişkinlik döneminde daha fazla ortaya çıkabileceğini, cinsiyete

göre fark gösterebileceğini, annenin hangi dönemlerde yüksek yağ ve/veya yüksek şekerli besinleri tercih etmesine göre değişiklikler oluşabileceğini ortaya koymaktadır.

Bazı çalışmalarda maternal diyetin yavruların besin tercihini etkileyebileceği rapor edilmiştir. Bayol ve ark. (21), laktasyon süresince kafeterya diyeti ile beslenen annelerin yavrularında yetişkinlik döneminde enerji, şeker ve yağ içeriği yüksek olan besinleri daha çok tercih ettiklerini ortaya koymuştur. Beslenme, enerji harcanması, adipoz doku fizyolojisi ve duygusal davranışın kontrolünde rol alan hipotalamik/hipokampal endokannabinoid sistemdeki değişikliklerin bu yeme davranışı üzerinde etkisinin olduğu düşünülmektedir (124). Bazı çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymaktadır (23, 124). Gebelik öncesi dönemden başlayarak gebelik/laktasyon dönemleri boyunca yüksek enerji, yağ ve şeker içeriğine sahip diyetle beslenen annelerin yavrularına adölesan dönemde yapılan çikolata tercih testinde, KAF grubunun çikolatayı daha az tercih ettiği bulunmuştur (124). Farklı olarak bu çalışmada genç yetişkinlik döneminde yapılan çikolata tercih testinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yavrularda çikolata tercihinin annelerin hangi dönemlerde kafeterya diyeti ile beslendiklerine göre farklılık gösterdiği görülmektedir. Bir araştırmada KAF grubunun çikolata tercih etmemesinin nedenlerinden biri olarak neofobi gösterilmiştir. Anksiyete-fenotipine sahip hayvanlarda görülen bu davranış bozukluğunda, hayvan yeni bir çevre veya besinle tanıştığında ona ilgi duymamaktadır (124). Maternal yüksek yağlı diyet uygulanan annelerin yavrularında da benzer sonuçlar rapor edilmiştir (439). Bu nedenle özellikle KAF grubunun çikolata tercih testinde çikolatayı tercih etmemesinin nedenlerinden biri olarak benzer şekilde anksiyete-benzeri davranış göstermesinden kaynaklanabileceği bulunmuştur.

5.3. Maternal Diyetin Yavruların Refleks Ontojenilerine İlişkin Bulgularının Değerlendirilmesi

Doğrulma testi uzaysal oryantasyon, motor koordinasyon ve dengeden sorumlu olan vestibular veya iç kulak fonksiyonlarıyla yakından ilişkilidir (396). Yükseklikten kaçınma testi ise motor gelişimi gösteren motor ve duyu fonksiyonlarla yakından ilişkili olup motor ve bilişsel fonksiyon bozuklukları nedeniyle bu refleks zarar görebilmektedir. Bu test daha çok sensorimotor fonksiyonlarının olgunlaşmasını

yansıtmaktadır (396). Neonatal refleks gelişimindeki gecikmelerin yaşamın ileriki dönemlerinde motor becerileri de etkileyebileceği belirtilmekte, beynin bazı bölgelerindeki miyelinasyonun azalması ile ilişkilendirilmektedir (128). Bu çalışmada yavrulara uygulanan doğrulma (DS7. gün) ve yükseklikten kaçınma (DS6. gün) refleks testlerinde gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Benzer olarak bir çalışmada gebelik ve laktasyon süresince yüksek yağlı diyetle (enerjinin %51'i) beslenen annelerin yavrularında doğrulma refleksi açısından kontrol grubu ile fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada yükseklikten kaçınma testinde gecikme görülmüştür (440). Laktasyon döneminde maternal yüksek yağlı diyetle (enerjinin %52'si) yapılan bir başka çalışmada ise doğrulma testinde gecikme görülürken, yükseklikten kaçınma testinde değişiklik saptanmamıştır (224). Bir başka araştırmada ise bu çalışma ile benzer olarak gebelik süresince uygulanan maternal kafeterya diyetinin yavrularda doğrulma refleksi üzerine etkisi bulunmamıştır (128). Çalışma sonuçlarındaki farklılıkların ana nedeni maternal diyet modifikasyonlarının gebelik/laktasyon veya yalnızca laktasyon döneminde yapılması ve kullanılan diyet modellerindeki çeşitlilik olduğu görülmektedir. Bu çalışmada maternal kafeterya diyetinin yavruların doğrulma ve yükseklikten kaçınma testleri üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı ortaya konulmuştur.

Laktasyon döneminin sonuna doğru (DS 15-17. günler) yapılan istediği kafese atlama testi atlama, karar verme, denge gibi daha kompleks lokomotor yetenekleri kapsamaktadır. Ayrıca hayvanın kendi kardeşinin bulunduğu kutuya atlama motivasyonu da bu testte önemlidir. Bu işlevlerdeki bozulmalar laktasyon süresince besin ögesi yetersizliğinin bulunduğunu göstermektedir (441). Bu çalışmada KAF grubu KON grubuna göre diğer hayvanın olduğu kutuya anlamlı düzeyde daha çok atlamıştır. İlginç olarak KAF grubunun kendi kardeşinin bulunduğu kutuya daha çok atlaması, karar verme ve denge gibi mekanizmaların KON grubuna göre daha iyi çalıştığını ortaya koymaktadır. Beynin karar verme mekanizmalarındaki yollar henüz aydınlatılamamış olsa da, PFK ve hipokampus arasındaki bağlantıların önemli olduğu vurgulanmaktadır (442). Bir çalışmada yüksek yağlı, yüksek şekerli beslenme modelleri uygulanan yetişkin erkek sıçanlarda (DS127-182), sıçanların dürtüsel seçimlerinin bu beslenme modelleri ile indüklendiği bulunmuştur. Hayvanlar kontrol yemiyle beslenmeye başladıklarında ise etkinin ortadan kalktığı vurgulanmıştır (443).

Bu çalışma açısından refleks testlerinin laktasyon dönemi boyunca yapıldığı düşünüldüğünde bu değişikliklerin fetal programlama ile anne karnında oluşmaya başladığı söylenebilmektedir.

5.4. Maternal Diyetin Yavruların Lokomotor Aktivite, Anksiyete-Benzeri Davranış ve Depresyon-Benzeri Davranışlarına İlişkin Bulgularının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada toplam lokomotor aktivite açısından juvenil, adölesan ve genç yetişkinlik dönemlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Maternal kafeterya diyeti uygulanan bazı çalışmalarda benzer olarak yavruların lokomotor aktivitesinde fark bulunmazken (124, 128), bazılarında KAF grubunda lokomotor aktivitede artış (117), diğer bir çalışmada erkeklerde azalma ve dişilerde etki saptanmamıştır (123). Speight ve ark. (117) lokomotor aktiviteyi YAL testinde de ölçmüş, ancak fark bulamamışlardır. Lokomotor aktivitenin ölçülmesinde YAL testinin kapalı kolları nedeniyle optimal bir sonuç elde edilmemektedir. Bu nedenle açık alan testi en çok tercih edilen yöntem olmaktadır (25). Lokomotor aktivitede artış genellikle motivasyonel ve duygusal nedenlerle ilişkili olup yaş ve çevresel şartlar gibi değişkenlerden de etkilenmektedir (117). Bu çalışmada maternal diyetin yavrularda toplam lokomotor aktivite üzerine etkisi ortaya konulmamıştır.

Kemirgenlerde şahlanma/dikilme davranışı vertikal aktivitenin bir göstergesi olup araştırma ve keşif dürtülerinin veya buldukları yeni çevreyi kontrol eden hipokampal sistemin bir belirteci olarak kabul edilmektedir (230). Hipokampal sitotoksik lezyonlar veya hipokampal sinaptik plastisitede azalma görülen farelerde keşif davranışının azaldığı belirtilmiştir (444, 445). Bu çalışmada vertikal aktivite açısından juvenil, adölesan ve genç yetişkinlik dönemlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Maternal diyetlerin yavruların keşif ve araştırma dürtüleri üzerinde etkisinin olmadığı söylenebilmektedir.

Bu çalışmada açık alan testinde hayvanların katettikleri toplam mesafe ve dinlenme zamanı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Gelişimlerine bağlı olarak juvenil dönemden genç yetişkinlik dönemine doğru katettikleri mesafede artış, dinlenme zamanlarında azalma görülmüştür. Bu bulgu hayvanların büyüme ve

gelişimlerine bağlı olarak beklenen bir sonuçtur. Maternal diyetlerin açık alan testinde dinlenme zamanı ve hız üzerine etki göstermediği bulunmuştur.

Kemirgenlerde hayvanların gelişimlerine bağlı olarak lokomotor hız doğum sonrası ikinci ve üçüncü haftalarda hızlı bir şekilde artmaktadır. Hayvanlardaki ortalama hız kas gücünü harekete çevirme yeteneği ile ilişkilidir (440). Bu çalışmada da juvenil dönemden genç yetişkinlik dönemine kadar gruplar arası anlamlı fark görülmemiştir. Bir çalışmada gebelik öncesi dönemden laktasyon sonuna kadar uygulanan maternal yüksek yağlı diyetin (enerjinin %45'i) yavrularda lokomotor hızı arttırdığı gösterilmiş, bu hayvanlardaki duygusallığın kontrol grubuna göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (16). Bu nedenle yüksek yağlı diyet ve kafeterya diyeti arasındaki lokomotor hız açısından ortaya çıkan davranış değişikliğinin uygulanan diyet modellerindeki farklılıktan kaynaklandığı sonucu çıkarılmaktadır.

Deneysel çalışmalarda maternal diyetin yavruların anksiyete üzerine etkisinin gösterildiği çalışmalar sınırlı olup farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Bazı araştırmalarda maternal KAF diyetinin yavrularda açık alan testinde anksiyeteyi azalttığı (29, 117, 123), bazılarında ise aynı testte anksiyeteyi arttırdığı bulunmuştur (124). Sonuçlar arasındaki değişikliklerin en önemli nedenlerinden biri çalışmalarda kullanılan ışık sistemi ve aydınlatma yöntemlerinin farklı olması, kısacası optimal olmayan çevre şartlarıdır. Bu çalışmada anksiyete-benzeri davranışın incelenmesinde YAL testi kullanılmıştır. Bu test kemirgenlerin açık alan ve yükseklikle ilgili endişe karakteristiklerini ortaya koymaktadır. Hayvanlarda anksiyete ve korku davranışı gelişmişse keşfedecekleri açık alanları ve yeni bölgeleri değil, kapalı kollarda kalmayı tercih etmektedirler (414). Gebelik öncesi adipozitenin çocuklarda DEHB semptomları ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (446). Hiperaktivite ve DEHB'nin gelişmesinde bozulmuş dopaminerjik ve serotonerjik yolların rol aldığı düşünülmektedir (66). Deneysel bir çalışmada yalnızca gebelik döneminde yüksek yağlı diyet (enerjinin %60'ı) sonucunda erkek yavruların tükettikleri diyetten bağımsız olarak (yüksek yağlı veya kontrol yemi) hiperaktivite gösterdikleri rapor edilmiş, yaşamın erken dönemlerinin hiperaktivite fenotipinin gelişmesinde önemli olduğu vurgulanmıştır (66). Bu çalışmada da benzer olarak juvenil dönemde KAF grubunun açık kollara giriş sayısı KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. KAFK ve KON grupları arasında bu dönemde anlamlı fark saptanmamıştır. Genç yetişkinlik

döneminde ise kollara giriş sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada maternal kafeterya diyetinin özellikle juvenil dönemde açık kollara girişinin fazla olması KAF grubunda hiperaktivite fenotipine yatkınlığının olduğunu ortaya koymaktadır. Yavrular laktasyon sonrası kontrol yemiyle beslenmeye başladıklarında maternal kafeterya diyetinin yıkıcı etkisinin geri döndürülebilir olduğu gözlenmiş, genç yetişkinlik döneminde diğer gruplarla olan farklılığın ortadan kalktığı saptanmıştır. Ayrıca juvenil dönemde KON ve KAFK gruplarında anlamlı fark bulunmaması kinoaın gebelik ve laktasyon dönemlerinde fetüs nörogelişimine katkı sağladığını göstermektedir. Kinoa diğer tahıllara oranla protein kalitesinin yüksek, glisemik indeksinin düşük olması ve doymamış yağ asitleri, antioksidan ögeler ve fenolik bileşikler gibi biyoaktif bileşenleri içermesi nedeniyle anne sütünün de besin ögesi kalitesini arttırdığı düşünülmektedir.

Literatürdeki çalışmalar yavruların belirli yaş dönemlerinde yapılan testlerde anksiyete yönünden farklı bulgular ortaya koymaktadır. Speight ve ark. (117)'nin yaptıkları çalışmada laktasyon döneminde kafeterya diyeti ile beslenen annelerin yavrularında açık alan testine ek olarak YAL testi anksiyete-benzeri davranışın değerlendirilmesinde kullanılmış, ancak anksiyete üzerine etki bulunmamıştır. Davranış testi bu çalışmada olduğu gibi juvenil dönemde yapılmış ve bu çalışmada da etki görülmemiştir. Gestasyon öncesi dönemden başlayıp laktasyon sonuna kadar uygulanan maternal kafeterya diyetinde, erkek yavrular 9-10 haftalık iken yapılan çalışmalarda anksiyetenin arttığı (124) veya azaldığı (123) bulunmuştur. Bir çalışmada yalnızca laktasyon döneminde kafeterya diyeti alan annelerin yavrularında YAL testinde anlamlı fark görülme de yetişkinlik döneminde (DS114-118) anksiyetenin arttığı bildirilmiştir (29). Anksiyete-benzeri davranış sonucundaki bu farklılıklar kafeterya diyetinin maternal hangi dönemde uygulandığına göre değişiklik gösterdiği görülmektedir. Bu çalışmada benzer olarak genç yetişkinlik döneminde KAF grubunun KON grubuna göre açık kollarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az zaman geçirdiği bulunmuştur. KAF grubu büyüdükçe daha fazla anksiyete-benzeri davranış göstermiştir. Böylece maternal kafeterya diyetinin yavrularda juvenil dönemde anksiyete üzerine etki göstermediği, ileriki yaşlarda anksiyeteyi tetiklediği düşünülmektedir. Farklı olarak gebelik öncesi dönemden laktasyon sonuna kadar kafeterya diyeti ile beslenen annelerin yavrularında genç yetişkinlik döneminde

anksiyetenin azaldığı saptanmıştır (410). Gebelik öncesi dönemden başlayarak laktasyon sonuna kadar kafeterya diyeti ile beslenen annelerin erkek yavrularında nöronal proliferasyon, göç ve sinaptogenez yollarında rol alan endokannabinoid düzeylerinin hipotalamus ve hipokampusta azaldığı bulunmuştur. Bu sistemdeki regülasyon bozukluğunun yaşamın ileriki dönemlerinde anksiyeteyi arttırabileceği üzerinde durulmaktadır (124). Genç yetişkinlik döneminde açık kollarda geçirilen süre açısından KON ve KAFK grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bu durum maternal kinoa desteğinin yavrularda anksiyete-benzeri davranış açısından genç yetişkinlik döneminde koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Kemirgenlerde anksiyete-benzeri davranışı etkileyen önemli bir faktör elle temastır. Yükseltilmiş artı labirent testinde hayvanlarla fazla temas edilmesi veya elde tutulmasının anksiyeteyi azalttığı saptanmıştır (123). Bu çalışmada da hayvanların her gün yapılan ağırlık takibi nedeniyle elde tutma veya temas sonucunda jüvenil dönemde anksiyete gelişmemesinin nedenlerinden biri olabileceği düşünülmektedir.

Kinoanın beyin gelişimi ve davranış paternlerinin oluşmasında en hassas dönem olan jüvenil dönemde kafeterya diyetinin olumsuz etkilerine karşı koruyucu olduğu söylenebilmektedir. IL-1 β ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin anksiyete ve bilişsel fonksiyonlarda artış ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Sinir sisteminde mikroglia düzeylerinin artmasının davranışsal sorunlara eşlik ettiği rapor edilmiştir (66). Kemirgenlerde de yüksek yağ/şeker içeriğine sahip diyetlerle beslenen annelerin yavrularında fetal IL-6 düzeyleri artmıştır (66). Kinoanın anti-inflamatuar aktivitesi içeriğindeki saponinlerden gelmektedir. Lipopolisakkaritle indüklenen makrofaj hücrelerinde kinoa saponinlerinin TNF- α ve IL-6 gibi sitokin salınımını inhibe ettiği, inflamasyona karşı koruma sağladığı saptanmıştır (336). Kinoanın ağız, mide ve bağırsaklardaki sindirimini yansıtan *in vitro* sindirim modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada, flavonoid konsantrasyonlarının arttığı ve antioksidan aktivitelerinin 2 katı kadar yükseldiği bulunmuştur (447). Bu çalışmada saponinler ekstrakte edilmese de kinoanın nöroinflamasyonu önlemedeki etkisinde içeriğindeki flavonoidlerle birlikte önemli rol aldığı düşünülmektedir. Özellikle laktasyon döneminde tüketilen kinoanın hangi bileşiklerinin anne sütüne geçtiğinin ortaya konulduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde kemirgenlerde maternal yüksek yağlı diyetlerin doğum sonrası yavrularda anksiyete üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmında maternal yüksek yağlı diyetin yavrularda anksiyeteyi azalttığı (448), bazılarında ise artırdığı (68, 85, 439) belirtilmiştir. Çalışma sonuçlarındaki bu farklılıklar hayvanın yaşı, kullanılan test veya diyet müdahalesinin maternal hangi dönemde yapıldığına göre değişiklik göstermektedir. Balsevich ve ark. (220) maternal yüksek yağlı diyetin (enerjinin %58'i) erkek yavruların genç yetişkinlik döneminde hiperaktivite dışında davranış sorunlarına neden olmadığını, ancak 3 ay sonunda YAL testinde anksiyete-benzeri davranış gösterdiklerini rapor etmiştir. Yavrular yaşlandığında (12 ay) anksiyete fenotipinin, özellikle stres koşullarında devam ettiği bildirilmiştir (220). Bu çalışmada da KAF grubunda anksiyete-benzeri davranış genç yetişkinlik döneminde gelişmiştir. Aynı trendin yaşlılık döneminde devam edip etmeyeceği ile ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Fetal programlama çalışmalarında son yıllarda önem kazanan bir diğer konu maternal beslenme ve doğum sonrası yavrularda gelişebilecek depresyon riski arasındaki ilişkidir (225). Bu çalışmada depresyon-benzeri davranış açısından adölesan dönemde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Benzer olarak gebelik öncesi/gebelik/laktasyon dönemleri boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen annelerin yavrularında yetişkinlik döneminde (DS77. gün) depresyon-benzeri davranış saptanmıştır (85). Deneysel bir çalışmada kafeterya diyeti ile beslenen annelerin yavrularında depresyon-benzeri fenotipi oluşturan bazı bulgular rapor edilmiştir (449). Kemirgenlerde depresyonun değerlendirilmesinde uygulanan testler farklılık gösterse de genel anlamda yavruların ödüle karşı ilgilerinin ve hedonik sükröz tercihinin azalması veya aç bırakıldıktan sonra yemede gecikme gibi anhedoni-benzeri davranışlar göstermişlerdir (449). Gebelik ve laktasyon dönemlerinde yüksek yağlı diyetle (enerjinin %60'ı) beslenen annelerin adölesan döneminde erkek ve dişi yavrularında depresyonun görüldüğü, yetişkinlik döneminde ise yalnızca erkeklerde devam ettiği saptanmıştır (82). Gawlinska ve ark. (404) gebelik ve laktasyon süresince uygulanan maternal üç farklı diyet modelinin (yüksek yağlı-enerjinin %60'ı, yüksek karbonhidratlı-enerjinin %70'i ve karışık-karbonhidrat+yağ) adölesan ve yetişkinlik dönemlerinde yavruların depresyon-benzeri davranışlarına olan etkilerini

incelemişlerdir. Çalışma sonunda yüksek yağlı diyetin her iki dönemde de depresyon-benzeri davranışın gelişimine neden olduğu ve bu etkiyi transkriptomları değiştirerek gösterdiği, yetişkinlik döneminde sükröz tercih testinde anhedoni geliştiği saptanmıştır (404). Laktasyon süresince yüksek yağlı maternal diyet uygulanan bir başka çalışmada ise, zorunlu yüzme testinde yetişkinlik döneminde yavruların yüzme ve tırmanma aktivitelerinin azaldığı, immobilitenin değişmediği ve agresif-benzeri davranışlar gösterdikleri bulunmuştur (224). Bu çalışma ve literatürdeki araştırmaların depresyon-benzeri davranışta farklı sonuçlar ortaya koymasının en önemli nedeni çalışma yöntemlerindeki heterojeniteden kaynaklanmaktadır. Maternal diyet farklılıkları, depresyon-benzeri davranışın belirlenmesinde uygulanan testlerin farklılığı, teste alınan hayvanların yaşı, maternal diyet modelleri gibi pek çok faktör sonuçları etkileyebilmektedir.

5.5. Maternal Diyetin Yavruların Motor Koordinasyon ve Denge Fonksiyonlarına İlişkin Bulgularının Değerlendirilmesi

Tutunma kapasitesi testi küçük kemirgenlerde ön ayak kas gücü ve koordinasyonunu değerlendirmek amacıyla yapılmaktadır (399, 450). Kemirgenlerde gebeliğin üçüncü trimesterinde fetal iskelet kaslarının büyümesi, var olan kaslarda yeni ikincil liflerin yapılanması ve tüm kasların hipertrofisi ile gerçekleşmektedir (451). Bu nedenle fetal kas gelişiminin en hızlı olduğu bu dönemde maternal beslenme oldukça önemlidir. Bu çalışmada tutunma kapasitesi testinde juvenil ve genç yetişkinlik dönemlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Maternal diyetlerin yavruların ön ayak kas gücü ve koordinasyonu üzerine etki göstermediği saptanmıştır. Literatürde maternal diyetlerin yavruların kas gücü ve dayanıklılığı üzerine etkilerinin incelendiği çalışma bulunmamaktadır.

Kirişte yürüme testi fare ve sıçanlarda motor koordinasyon ve dengenin değerlendirilmesinde kullanılan bir test olup (399, 452) vestibüler sistem tarafından kontrol edilmektedir (453). Bu çalışmada kırışte yürüme testinde tahta plakayı geçme skorları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak juvenil dönemde KAF grubunun tahta plakayı KON ve KAFK gruplarına göre anlamlı düzeyde daha uzun sürede geçtiği bulunmuştur. Genç yetişkinlik döneminde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Buna göre KAF grubunun juvenil

dönemde tahta plaka üzerinde denge sağlamada diğer gruplara göre daha kötü bir performans sergilediği söylenebilmektedir. Maternal kafeterya diyetinin yavrularda juvenil dönemde vestibüler sistemi olumsuz etkilediği ancak hayvanlar kontrol yemiyle beslendiklerinde genç yetişkinlik döneminde bu olumsuzluğun geri döndürülebildiği ortaya konmuştur. KAFK ve KON grupları arasında juvenil dönemde anlamlı fark bulunmamıştır. Maternal kinoa tüketiminin fetal vestibüler sistemdeki bozulmaya karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Ancak bu hipotezlerin desteklenebilmesi gebelik/laktasyon dönemlerinde tüketilen kinoa içeriğindeki hangi bileşiklerin fetal beynin hangi bölümlerini etkilediğine dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

5.6. Maternal Diyetin Yavruların Hafıza, Öğrenme ve Bellek Kapasitelerine İlişkin Bulgularının Değerlendirilmesi

Kemirgenlerde uzaysal çalışma belleğinin ve kısa dönem hafızanın değerlendirilmesinde kullanılan testlerden biri Y-labirent testidir (93). Bu çalışmada juvenil ve genç yetişkinlik dönemlerinde çalışma belleği açısından Y-labirent testinde gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Hayvanların Y-labirent testinde yeni kolda geçirdikleri zaman keşif dürtülerinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Hayvanlar daha önce ziyaret ettikleri kol yerine, yeni kola girmeyi tercih etmektedirler. Bu testte juvenil dönemde KAF grubunun yeni kolda geçirdiği zaman KAFK grubundan anlamlı düzeyde yüksek olup daha fazla merak davranışı göstermişlerdir. Genç yetişkinlik döneminde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç daha önce YAL testinde belirtildiği gibi KAF grubunda juvenil dönemde hiperaktivite fenotipine eğilim davranışının bu testte de ortaya konulduğunu göstermektedir. KAFK ve KON grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Gebelik ve laktasyon dönemlerinde tüketilen kinoaın yavrularda gelişebilecek hiperaktivite fenotipine karşı koruyucu olduğu söylenebilir.

Yeni nesne tanıma testi kemirgenlerde hafıza-bellek kapasitesi, dikkat ve çalışma belleğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (401). Bu testte hayvanlar içgüdüsel olarak eski nesneyi hatırladıkları için yeni nesne ile daha fazla vakit geçirmek isteyeceklerdir (454). Günlük olayların hatırlanmasında rol alan epizodik belleğin değerlendirilmesinde model olarak kullanılmakta, bu bellek medyal PFK ve

hipokampusün alt bölgelerinde yapılandırılmaktadır. (401). Özellikle hipokampus yüksek enerjili diyetlere hassas bir bölgedir. Bu diyetler metabolik birikime neden olarak hipokampuste oksidatif stresi ve nöroinflamasyonu arttırmakta, sonuçta hafızada bozulmalara neden olmaktadır (29). Bu çalışmada yeni nesne tanıma testinde yavrular arasında tanıma hafızası yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışma ile benzer olarak laktasyon döneminde kafeterya diyeti ile beslenen annelerin adölesan yavrularında dişilerde tanıma hafızasının azaldığı ve erkeklerde bu bozulmanın daha az olduğu saptanmıştır (27). Bir başka çalışmada gebelik ve laktasyon süresince KAF diyeti ile beslenen annelerin erkek yavrularında adölesan dönemde uzun dönem hafıza işlevlerinde bozulma gözlenirken, bu durumun yetişkinliğe kadar sürmediği bulunmuştur. Bu durum öğrenme ve hafızadan sorumlu beyin bölgelerinin maternal diyete yaşamın erken dönemlerinde daha hassas olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada maternal diyete ek olarak yavrular da KAF diyeti ile beslendiklerinde öğrenme ve hafızada bozulmaların yetişkinlik dönemine kadar sürdüğü görülmüştür (120). Diğer bazı deneysel çalışmalarda ise farklı olarak erkek yavrular uzaysal öğrenme ve tanıma hafızasında daha iyi hafıza ve öğrenme performansı göstermişlerdir (455, 456). Bu çalışma ve literatürdeki araştırmalar değerlendirildiğinde, maternal kafeterya diyetinin yavrularda hafıza ve bellek üzerine farklı etkilerinin olduğu söylenebilir. Çalışmaların sonuçları uygulanan maternal kafeterya diyetlerinin hangi dönemde yapıldığına ve yavruların yaş aralıklarına göre farklılık göstermektedir. Bu nedenle çalışmaların daha fazla veri ile desteklenmesi ve metodolojik olarak homojen araştırmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada kafeterya diyetine eklenen kinoanın yavruların hafıza, öğrenme ve bellek kapasitesi üzerine etkisi saptanmamıştır. Ancak literatürde fetal programlamadan farklı olarak yapılmış birkaç çalışma bulunmaktadır. Tip 1 diyabet geliştirilmiş erkek sıçanlarda yapılan bir çalışmada hayvanlarda Morris su labirenti testinde hafıza performansında bozulmalar görülmüştür. Hayvanlara 12 hafta süreyle 20HE solüsyonu verildiğinde diyabetin neden olduğu bu bozulmalarda iyileşme sağlandığı ve beyin antioksidan enzim aktivitelerinin arttığı, hafıza performansında olumlu etkilerin olduğu bulunmuştur(370). Bir başka çalışmada ise hafıza yetersizliği geliştirilmiş farelere verilen kırmızı kinoa ekstraktının toplam flavonoid, fenolik

bileşik ve antioksidan aktivitelerinin yüksek olduğu ve hafızada iyileşme sağlayarak (yeni nesne tanıma testinde) nöroprotektif özellik gösterdiği rapor edilmiştir (47). Bu çalışmada kinoa türü olarak beyaz kinoa kullanılmış, doğrudan yavruların günlük besin tüketimlerine eklenmemiştir. Bu nedenle kinoadan ekstrakte edilecek 20HE'nin hafıza, öğrenme ve bellek kapasitesi üzerine olan etkilerinin bu çalışma ile benzer olması beklenemez. Kinoa içeriğindeki bileşiklerin fetal programlamada özellikle hipokampusta ve beynin diğer bölgelerinde nasıl etkilere neden olduğu ile ilgili yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Dikilme/şahlanma davranışı (vertikal aktivite) kemirgenlerde hipokampal öğrenme ve hafızanın saptanmasında kullanılan etolojik belirteçlerden biridir (230). Bu çalışmada açık alan testinde vertikal aktivite açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç hafıza, öğrenme ve bellek kapasitesi testlerinde de anlamlı farklılığın bulunmaması ile korelasyon göstermektedir. Aynı benzerlik başka bir çalışmada da saptanmıştır. Tozuka ve ark. (230) maternal yüksek yağlı diyet maruziyeti sonrasında öğrenme ve hafızada bozulma görülen adölesan dönemdeki farelerde vertikal aktivite sıklığında azalma rapor etmişlerdir.

5.7. Maternal Diyetin Yavruların Sosyal Davranışlarına İlişkin Bulgularının Değerlendirilmesi

Sosyal davranış testinden önce yavrularda maternal diyetin olfaktör sistem üzerine etkisini araştırmak amacıyla gömülü yemi arama testi yapılmıştır. Gelişmiş bir koku duyusu kemirgenlerde sosyal etkileşim kadar, çevreden gelebilecek zararlı etkilere karşı da koruma sağlamaktadır (406, 457). Olfaktör sistem embriyonik dönemde başlayıp doğum sonrasına kadar gelişimini sürdürmektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada gebelik öncesi dönemden başlayarak laktasyon sonuna kadar yüksek yağ/yüksek şeker içeren maternal diyetin 3 haftalık erkek yavrularda olfaktör performansı üzerine bozucu etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Bulguların olfaktör mukoza fonksiyonundaki modifikasyonlardan değil, maternal diyetten etkilendiğini rapor etmişler ve yavrulardaki leptin yüksekliğinin olfaktör sistemde bozulmalara neden olabileceğini belirtmişlerdir (457). Bu çalışmada farklı olarak hayvanlarda anosmi gelişmediği görülmüş, maternal diyetin yavrularda olfaktör mekanizması üzerine etkisi saptanmamıştır. Tüm hayvanlar sosyal davranış testine alınmışlardır.

Sosyal davranış kompleks bir kavram olup maternal bakım, seksüel davranış, sosyal yaklaşım, sosyal oyun davranışı gibi pek çok faktörden etkilenmektedir (25). Literatürde maternal kafeterya diyetinin yavruda sosyal davranış üzerine olan etkisi ile ilişkili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bir çalışmada kafeterya diyeti alan annelerin yavrularında adölesan dönemde sosyal oyun davranışının azaldığı bulunmuştur (128). Bir başka araştırmada gebelik döneminden laktasyon sonuna kadar anneler yüksek früktoz alımına (içme suyuna %30 früktoz ilavesi) maruz bırakılmıştır. Üç odacıklı sosyal etkileşim ve sosyal yenilik tercihi testinde erkek yavrular genç yetişkinlik döneminde boş odacıkta daha fazla zaman geçirmişler ve sosyal etkileşimleri bozulmuştur. Aynı etki dişilerde ortaya konulmamıştır (458). Maternal yüksek yağlı diyet (enerjinin %60'ı) uygulanan annelerin yavrularında yetişkinlik döneminde sosyal etkileşimin bozulduğu, hipotalamusta oksitosin üretiminin yetersiz kaldığı ve ventral tegmental alanda sinaptik plastisitede bozukluk bulunduğu saptanmıştır (92). Bu çalışmada genç yetişkinlik döneminde sosyal etkileşim ve sosyal yenilik tercihi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Maternal diyetlerin genç yetişkinlik döneminde yavruların sosyal davranışları üzerine etkisinin bulunmadığı ortaya konulmuştur.

5.8. Maternal Diyetin Anne ve Yavruların Bağırsak Geçirgenliğine Olan Etkisine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Gebelik dönemindeki kadınlarda gebe olmayanlara göre bağırsak geçirgenliğinin arttığı bilinmektedir (459). Maternal obezite ve eşlik eden gestasyonel diyabeti bulunan kadınlarda daha yüksek bağırsak geçirgenliği ve buna bağlı daha yüksek kan LPS konsantrasyonları bildirilmiştir (65, 459). Immunoglobulin A, mikrobiyomdaki bakteriyel kompozisyona katkıda bulunan başlıca antikor olup LPS'ye karşı salınan ve bağırsak geçirgenliğinin saptanmasında kullanılan bir belirteçdir (39, 460). Bu çalışmanın literatürde bağırsak geçirgenliğinin değerlendirilmesinde IgA düzeylerinin ölçüldüğü ilk hayvan çalışması olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada annelerde IgA düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bağırsak geçirgenliğinin değerlendirilmesinde IgA düzeylerinin yanında serum/fekal zonulin, fekal kalprotektin veya alkalin fosfataz gibi belirteçlerin de kullanıldığı bilinmektedir (459). Fekal örneklerin incelenmesi için

metabolik kafese ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak bu çalışmada davranış deneyleri açısından önemli olduğu ve hayvanlar ikili gruplar halinde barındırıldığı için metabolik kafesler kullanılmamıştır. Bu faktörlerin IgA düzeylerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Literatürde kinoanın disbiyozis üzerine etkilerinin gösterildiği çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Kinoa yüksek besin ögesi kalitesi yanında içeriğindeki flavonoidler, fenolik bileşikler ve saponinlerin antimikrobiyal, antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri bulunmaktadır (461). Bu özellikleri yanında kinoa polisakkaritleri ve fenolik bileşiklerinin de içinde yer aldığı prebiyotik etki gösteren pek çok bileşik içerdiği düşünülmektedir (49, 385). Yüksek yağlı diyet ile lipid profili ve mikrobiyotası bozulan sıçanlara kinoa polisakkaritleri ekstrakte edilerek 8 hafta süreyle verilmiştir. Çalışma sonunda lipid profilinde iyileşme sağlanırken, bağırsak bakteri çeşitliliğinde artış rapor edilmiştir (363). Dekstran sodyum sülfat (DSS) ile kolit geliştirilmiş bir fare modelinde, kinoa öğütülerek un haline getirilip hayvanlara verilmiştir. Çalışmada kinoanın DSS ile indüklenmiş disbiyozisin önlenmesine yardımcı olduğu, klinik semptomları hafiflettiği saptanmıştır (385). Bu çalışmada kafeterya diyetine eklenen kinoanın annelerin IgA düzeylerine etkisi bulunmamıştır.

IgA düzeyleri açısından yavrularda gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Annelerde belirtilen nedenler dışında bu hayvanlarda kaprofaji davranışının sonuçlarda etkili olduğu düşünülmektedir. Küçük memeli hayvanlar yeterli besin ögesi alamadıklarında veya düşük kaliteli besinlerle beslendiklerinde besin ögesi gereksinimlerini karşılamak amacıyla fekal içeriklerini tüketmektedirler. Kaprofaji ayrıca bu hayvanlarda bağırsak mikrobiyota çeşitliliği ve fonksiyonu ve buna bağlı olarak enerji dengesi ve bilişsel fonksiyonun sağlanmasında da önemli rol oynamaktadır (462). Bu nedenle özellikle KAF ve KAFK gruplarında anne ve yavrularda kaprofaji davranışının gelişmiş olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca yavrular genç yetişkinlik dönemine kadar barındırılmış ve kontrol yemiyle beslenmişlerdir. Bu sürecin bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinin artırılmasında veya geçirgenliğin düzeltilmesinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Ek olarak bu çalışmada kinoa hiçbir kimyasal işleminden geçirilmeden hayvanların kontrol yemlerine eklenmiş ve pelet formunda verilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda fermente edilerek veya içeriğindeki bazı aktif bileşikler ekstrakte edilerek deney hayvanlarına

verilmiştir. Bu nedenle ileride IgA değerleri ve diğer belirteçlerin ortak olarak değerlendirildiği, bağırsak histolojisi ve gen ekspresyonlarının incelendiği veya araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Bu çalışmada, kafeterya diyet modeli uygulanarak maternal obezite geliştirilmiş sıçanlarda, kafeterya diyetine ek olarak tüketilen kinoanın yavruların yem tüketimi, somatik gelişimleri, psikomotor davranışları ve bağırsak geçirgenliklerine olan etkisi incelenmiştir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar özet olarak aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır:

1. Maternal kafeterya diyetinin gruplar arasında gebelik öncesi (8 hafta), gebelik (3 hafta) ve laktasyon (3 hafta) dönemleri boyunca annelerin vücut ağırlığı üzerine anlamlı etkisi bulunmamaktadır ($p>0,05$). Maternal viseral yağ açısından KAF grubunun viseral yağ düzeyi KON ve KAFK gruplarından anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$). KON ve KAFK grupları arasında viseral yağlanma açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
2. Toplam 14 haftalık maternal kafeterya diyeti enerji alımını anlamlı düzeyde etkilemiştir ($p<0,001$). Enerji alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). KAF ve KAFK gruplarının günlük enerji alımı KON grubuna göre daha yüksektir ($p<0,001$). KAF ve KAFK grupları arasında enerji alımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
3. Doymuş yağ alımı toplam 14 haftalık maternal diyet sürecinde anlamlı olarak değişmiştir ($p<0,001$). Doymuş yağ alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). KAF ($p<0,05$) ve KAFK ($p<0,001$) gruplarının doymuş yağ alımları KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. KAF ve KAFK grupları arasında doymuş yağ alımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
4. Sodyum alımı toplam 14 haftalık maternal diyet sürecinde anlamlı olarak değişmiştir ($p<0,001$). Sodyum alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). KAF ve KAFK gruplarının günlük sodyum alımları KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,001$). Sodyum alımı açısından KAF ve KAFK grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

5. Toplam 14 haftalık maternal diyet şeker alımını anlamlı olarak değiştirmiştir ($p<0,001$). Şeker alımı açısından maternal diyetler arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Günlük şeker alımı KAF ve KAFK gruplarında KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,001$). KAF ve KAFK grupları arasında şeker alımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
6. Maternal diyetin yavruların doğum ağırlıkları üzerine etkisi saptanmamış, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak erkek yavruların doğum ağırlıklarının dişi yavruardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).
7. Maternal diyetin yavruların BKİ değerlerine olan etkisinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. KAF ($p<0,05$) ve KAFK ($p<0,05$) gruplarının BKİ değerleri KON grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. KAF ve KAFK grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Maternal diyetin yavruların Lee İndeksi değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
8. Maternal diyetin yavruların nazo-anal uzunlukları açısından gruplar arasında anlamlı farklılığa neden olduğu saptanmış, KAFK grubunun nazo-anal uzunluğu KON grubundan anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$). Benzer şekilde KAF grubunun nazo-anal uzunluğu KAFK grubundan anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$). KON ve KAF gruplarının nazo-anal uzunlukları benzerdir ($p>0,05$).
9. Maternal diyetin yavruların laktasyon döneminde vücut ağırlıkları üzerine etkisi gösterilmemiş, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
10. Maternal diyetin yavruların laktasyon sonrası vücut ağırlıkları üzerine etkisinde KON grubunun vücut ağırlığı ortalamaları KAF grubu ile benzer olup anlamlı fark bulunmamış ($p>0,05$), KAFK grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($P<0,001$). KAFK grubunun vücut ağırlığı KAF grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$).
11. Maternal diyet yavruların yem tüketimleri üzerine etki göstermemiş, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

12. Maternal diyetin yavruların günlük aldıkları enerji, karbonhidrat, protein, yağ, doymuş yağ, sodyum, şeker ve posa alımları üzerine etkisi gösterilmemiş, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
13. Maternal diyetin yavruların ötenazi sonrası vücut ağırlığı yüzdesine göre organ ağırlıkları (karaciğer, kalp, visceral yağ, kahverengi adipoz doku, sağ/sol böbrek, sağ/sol perirenal yağ) açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
14. Maternal diyet yavruların yükseklikten kaçınma ve doğrulma refleksleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmamıştır ($p>0,05$).
15. Maternal diyet yavruların istediği kafese atlama testi üzerine gruplar arasında etki göstermiş, KAF grubu KON grubuna göre diğer hayvanın olduğu kutuya anlamlı düzeyde daha çok atlamıştır ($p<0,05$). KAFK grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Atlama süreleri açısından ise gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).
16. Yavruların açık alan, tutunma kapasitesi, yeni nesne tanıma, zorunlu yüzme, çikolata tercih, gömlü yem ve sosyal etkileşim testleri yönünden gruplar arasında maternal diyetin etkisi bulunmamıştır ($p>0,05$).
17. Maternal diyetin yavruların YAL testinde anksiyete-benzeri davranışları yönünden juvenil dönemde KAF grubunun açık kollara giriş yüzdesi KON grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek ($p<0,05$) iken, genç yetişkinlik döneminde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Juvenil dönemde açık kollarda geçirilen süre açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$), genç yetişkinlik döneminde KAF grubunun açık kollarda geçirdiği süre KON grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$). Toplam katedilen mesafe yönünden juvenil ve genç yetişkinlik dönemlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
18. Maternal diyetin yavruların kırışte yürüme testi açısından juvenil ve genç yetişkinlik dönemlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Kırışte yürüme süresi açısından juvenil dönemde KAF grubunun plakayı geçme süresi KON ve KAFK gruplarına göre anlamlı düzeyde daha

yüksek ($p < 0,05$) olup, genç yetişkinlik döneminde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

19. Maternal diyetin yavrularda Y-labirent testi üzerine adölesan ve genç yetişkinlik dönemlerinde spontan alternasyon ve toplam katedilen mesafe açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Yeni kolda geçirilen zaman açısından adölesan dönemde KAF grubunun yeni kolda geçirdiği süre KAFK grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek iken ($p < 0,05$), genç yetişkinlik dönemlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).
20. Anneler ve yavruların plazma IgA değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

6.2. Öneriler

Gebelik ve laktasyon dönemlerinde yetersiz beslenme kadar Batı tarzı beslenme alışkanlığının da maternal obeziteye neden olarak, epigenetik mekanizmalarla fetüsün ileriki yaşamında sağlık sorunları riskini arttırdığı bilinmektedir. Son yıllarda ise maternal obezitenin, yaşamın kritik dönemi olarak adlandırılan bu dönemlerde, fetüsün nörogelişim ve psikomotor davranışı üzerine etkilerinin gösterildiği çalışmalar hız kazanmıştır. Özellikle maternal yüksek yağ/yüksek şekerli beslenme alışkanlığının fetüste DEHB, OSB, anksiyete, depresyon ve hafıza-bellek kapasitesinde yetersizlik gibi nörogelişimsel ve psikiyatrik sorunların patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. İleride yapılacak olan benzer araştırmalara ışık tutması ve koruyucu sağlık hizmetlerinin geliştirilmesi açısından bu çalışma özelinde oluşturulmuş öneriler aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır:

1. Bu çalışma ve günümüze kadar yapılmış olan araştırmalardan hareketle, deney hayvanlarında davranış testleri protokollerinde metodolojik standardizasyonun oluşturulması önem kazanmıştır. Uygulanan testlerde kullanılan aparatlar, çevresel ortam ve maternal durum gibi pek çok faktör deney sonuçlarını etkileyebilmektedir. Ayrıca maternal obezite ve fetal programlama çalışmalarının klinik olarak yapılabilmesi etik açıdan uygun olmadığı için, standart protokollerinin geliştirilmesi ile daha fazla anlamlı verinin elde edileceği düşünülmektedir.

2. Maternal Batı tarzı beslenme alışkanlığının annede adipozitenin gelişmesine neden olduğu ve Tip2 DM, KVH ve metabolik sendrom gibi kronik hastalık riskini arttırdığı uzun yıllardır bilinmektedir. Fetal programlama mekanizmaları ile birçok araştırmada benzer sonuçlar fetüste de ortaya konmuştur. Bu nedenle özellikle doğurganlık çağındaki kadınların yeterli ve dengeli beslenmesi hem maternal sağlık hem de fetüsün ileriki yaşamında oluşacak sağlık sorunlarının önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Ülkemizde ve dünyada kronik, nörogelişimsel ve nöropsikiyatrik hastalık prevalansının hızla arttığı göz önüne alındığında maternal yeterli ve dengeli beslenmenin önemi de anlaşılacaktır. Bu amaçla yasa koyucular, diyetisyenler, diğer sağlık çalışanları ile geliştirilecek maternal bilgilendirme programları ve sağlık politikalarının bu hastalık yükünün azaltılmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.
3. Maternal ve fetal mikrobiyom çift yönlü olarak birbirini etkilemektedir. Maternal obezite kadar maternal disbiyozisin de fetal nörogelişimsel sorunlara yol açtığı bildirilmektedir. Batı tarzı beslenme alışkanlığının neden olduğu disbiyozis maternal bağırsak geçirgenliğini artırarak inflamasyonun gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Maternal inflamasyon ise fetal beyni etkileyerek psikomotor davranış sorunlarına neden olabilmektedir. Bu çalışmada bağırsak geçirgenliğinin bir belirteci olarak kabul edilen IgA düzeyleri incelenmiştir. İleride yapılacak deneysel çalışmalarda bu antikor düzeylerine ek olarak bazı fekal parametreler ve bağırsakla ilgili histolojik incelemelerin maternal ve fetal düzeyde değerlendirilmesi mekanizmasal yolların anlaşılabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Maternal ve fetal mikrobiyota sağlığının geliştirilmesi için Akdeniz tipi beslenme alışkanlığının küçük yaşlardan itibaren kazandırılması da ileri jenerasyonlardaki beyin-bağırsak aksı patolojilerinin önlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.
4. Kinoa son yıllarda yıldızı parlayan ve fonksiyonel besin olarak kabul edilen bir pseudo-tahıldır. Kinoanın sağlığı geliştirici etkileri pek çok klinik ve deneysel çalışmada rapor edilmiştir. Bu etkilerin başında adipoziteyi önlemesi, gluten içermemesi, anti-diyabetik, anti-inflamatuar ve anti-

mikrobiyal özellikleri ilk sıraları almaktadır. Ancak son yıllarda mikrobiyotaya kavramının önem kazanması ile disbiyozis ve mikrobiyotayı koruyucu prebiyotik özelliği de ön plana çıkmaya başlamıştır. Gerek metabolik gerekse mikrobiyotaya üzerine olan etkilerinin kinoa içeriğindeki hangi aktif bileşenden kaynaklandığı, hangi mekanizmalarla bu etkileri gösterdiği soruları güncelliğini korumaktadır. Bu çalışmada da gösterildiği üzere, maternal dönemde Batı tarzı beslenme alışkanlığına eklenecek kinoa tüketiminin yavruların psikomotor davranışlarını geliştirici yönde etki etmesi, kinoa araştırılması gereken diğer bazı özelliklerinin de olduğunu ortaya koymaktadır. İleride yapılacak çalışmalarda kinoa hangi aktif bileşenlerinin metabolizmada nasıl etkilere neden olduğu, fermente edilerek veya filizlendirilerek tüketiminin önemi, dünyadaki kinoa türleri arasındaki besin ögesi farklılıkları ve içeriğindeki etken maddelerin farmakolojik açıdan değerlendirilmesi gibi araştırma konularının öncelikli olarak ele alınması gerektiği düşünülmektedir.

5. Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Yavrular DS 61/62. günlere kadar barındırılmıştır. Maternal diyetlerin fetüsün ileri yetişkinlik ve yaşlılık dönemlerindeki antropometri ve psikomotor davranışlarına olan etkisinin gözlenmesi ile elde edilecek bulgulara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu davranış paternlerini destekleyen nörolojik sinyalizasyon yolları ve mekanizmaların ortaya konulması, maternal diyetler ile DEHB, OSB gibi bazı nörogelişimsel hastalıkların gelişme riski arasındaki bağlantıların incelenmesine fırsat tanıyacaktır. Ek olarak son yıllarda fonksiyonel besin olarak adlandırılan kinoadan ekstrakte edilecek bazı aktif bileşiklerin maternal diyete eklenmesiyle fetal beyin ve sinir sistemi üzerindeki etkilerinin incelenmesi önem taşımaktadır. Son olarak bağırsak geçirgenliğinin belirlenmesinde IgA düzeylerine ek olarak fekal zonulin, sistemik LPS gibi diğer bazı belirteçlerin maternal ve doğum sonrası yavrularda ölçülmesi kafeterya diyeti ve bu diyet modeline eklenen kinoa bağırsak geçirgenliği üzerine etkilerinin daha iyi anlaşılması açısından yol gösterici olacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993;341(8850):938-41.
2. De Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aus N Z Obstet Gynaecol*. 2006;46(1):4-14.
3. Arima Y, Fukuoka H. Developmental origins of health and disease theory in cardiology. *J Cardiol*. 2020;76(1):14-17.
4. Gawlińska K, Gawliński D, Filip M, Przegaliński E. Relationship of maternal high-fat diet during pregnancy and lactation to offspring health. *Nutr Rev*. 2021;79(6):709-25.
5. Kopp W. How Western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:2221-36.
6. Freeman DJ. Effects of maternal obesity on fetal growth and body composition: implications for programming and future health. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15:113-18.
7. Sullivan EL, Riper KM, Lockard R, Valteau JC. Maternal high-fat diet programming of the neuroendocrine system and behavior. *Horm Behav*. 2015;76:153-61.
8. Yu M, Jiang M, Yang C, Wu Y, Liu Y, Cui Y, ve ark. Maternal high-fat diet affects Msi/Notch/Hes signaling in neural stem cells of offspring mice. *J Nutr Biochem*. 2014;25(2):227-31.
9. Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, Lopez-Frias M, Diaz-Castro J. Impact of early nutrition, physical activity and sleep on the fetal programming of disease in the pregnancy: a narrative review. *Nutrients*. 2020;12(12):3900.
10. Tong L, Kalish BT. The impact of maternal obesity on childhood neurodevelopment. *J Perinatol*. 2021;41(5):928-39.
11. Ruddock HK, Christiansen P, Halford JCG, Hardman CA. Response to ‘How much does the addiction-like eating behavior scale add to the debate regarding food versus eating addictions?’. *Int J Obes*. 2018;42:947-48.
12. Reichelt AC, Rank MM. The impact of junk foods on the adolescent brain. *Birth Defects Res*. 2017;109(20):1649-58.
13. Thanarajah SE, Backes H, DiFeliceantonio AG, Albus K, Cremer AL, Hanssen R, ve ark. Food intake recruits orosensory and post-ingestive dopaminergic circuits to affect eating desire in humans. *Cell Metab*. 2019;29(3):695-706.e4.
14. Gautier Y, Luneau I, Coquery N, Meurice P, Malbert C-H, Guerin S, ve ark. Maternal Western diet during gestation and lactation modifies adult offspring’s cognitive and hedonic brain processes, behavior, and metabolism in Yucatan minipigs. *FASEB J*. 2018;Jun 13:fj201701541.

15. Tsan L, Décarie-Spain L, Noble EE, Kanoski SE. Western diet consumption during development: setting the stage for neurocognitive dysfunction. *Front Neurosci.* 2021;15:632312.
16. Page KC, Jones EK, Anday EK. Maternal and postweaning high-fat diets disturb hippocampal gene expression, learning, and memory function. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* 2014;306(8):R527-37.
17. Freitas-Vilela AA, Pearson RM, Emmett P, Heron J, Smith ADAC, Emond A, ve ark. Maternal dietary patterns during pregnancy and intelligence quotients in the offspring at 8 years of age: findings from the ALSPAC cohort. *Matern Child Nutr.* 2018;14(1):e12431.
18. Borge TC, Aase H, Brantsæter AL, Biele G. The importance of maternal diet quality during pregnancy on cognitive and behavioural outcomes in children: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(9):e016777.
19. Cordner ZA, Khambadkone SG, Boersma GJ, Song L, Summers TN, Moran TH, ve ark. Maternal high-fat diet results in cognitive impairment and hippocampal gene expression changes in rat offspring. *Exp Neurol.* 2019;318:92-100.
20. Buyukdere Y, Gulec A, Akyol A. Cafeteria diet increased adiposity in comparison to high fat diet in young male rats. *PeerJ.* 2019;7:e6656.
21. Bayol SA, Farrington SJ, Stickland NC. A maternal 'junk food' in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for 'junk food' and a greater propensity for obesity in rat offspring. *Br J Nutr.* 2007;98(4):843-51.
22. Akyol A, Langley-Evans SC, McMullen S. Obesity induced by cafeteria feeding and pregnancy outcome in the rat. *Br J Nutr.* 2009;10(11):1601-10.
23. Akyol A, McMullen S, Langley-Evans SC. Glucose intolerance associated with early-life exposure to maternal cafeteria feeding is dependent upon post-weaning diet. *Br J Nutr.* 2012;107(7):964-68.
24. Daniel ZC, Akyol A, McMullen S, Langley-Evans SC. Exposure of neonatal rats to maternal cafeteria feeding during suckling alters hepatic gene expression and DNA methylation in the insulin signaling pathway. *Genes Nutr.* 2014;9(1):365.
25. Lalanza JF, Snoeren EMS. The cafeteria diet: a standardized protocol and its effects on behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;122:92-119.
26. Wright TM, Fone KCF, Langley-Evans SC, Voigt J-PW. Exposure to maternal consumption of cafeteria diet during the lactation period programmes feeding behaviour in the rat. *Int J Dev Neurosci.* 2011;29(8):785-93.
27. Moreton E, Baron P, Tiplady S, McCall S, Clifford B, Langley-Evans SC, ve ark. Impact of early exposure to a cafeteria diet on prefrontal cortex monoamines and novel object recognition in adolescent rats. *Behav Brain Res.* 2019;363:191-98.
28. Wright TM, King MV, Davey WG, Langley-Evans SC, Voigt J-PW. Impact of cafeteria feeding during lactation in the rat on novel object discrimination in the offspring. *Br J Nutr.* 2014;112(12):1933-7.

29. Teixeira AE, Rocha-Gomes A, dos Santos TP, Amaral BLS, da Silva AA, Malagutti AR, ve ark. Cafeteria diet administered from lactation to adulthood promotes a change in risperidone sensitivity on anxiety, locomotion, memory, and social interaction of Wistar rats. *Physiol Behav.* 2020;220:112874.
30. Cortés-Albornoz MC, García-Guáqueta DP, Velez-van-Meerbeke A, Talero-Gutiérrez C. Maternal nutrition and neurodevelopment: a scoping review. *Nutrients.* 2021;13:3530.
31. Sanchez CE, Barry C, Sabhlok A, Russell K, Majors A, Kollins SH, ve ark. Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: a meta-analyses. *Obes Rev.* 2018;19(4):464-84.
32. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VWV, Eriksson JG, ve ark. Influence of maternal obesity on long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(1):53-64.
33. Kozyrskyj AL, Kalu R, Koleva PT, Bridgman SL. Fetal programming of overweight through the microbime: boys are disproportionately affected. *J Dev Orig Health Dis.* 2016;7(1):25-34.
34. Chu DM, Antony KM, Ma J, Prince AL, Showalter L, Moller M, ve ark. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med.* 2016;8(1):77.
35. Paul HA, Bomhof MR, Vogel HJ, Reimer RA. Diet-induced changes in maternal gut microbiota and metabolomics profiles influence programming of offspring obesity risk in rats. *Sci Rep.* 2016;6:20683.
36. Galley JD, Bailey M, Dush CK, Schoppe-Sullivan S, Christian LM. Maternal obesity is associated with alterations in the gut microbiome in toddlers. *PLoS One.* 2014;9(11):e113026.
37. Zhou L, Xiao XX. The role of gut microbiota in the effects of maternal obesity during pregnancy on offspring metabolism. *Biosci Rep.* 2018;38(2):BSR20171234.
38. Kong L, Chen X, Gissler M, Lavebratt C. Relationship of prenatal maternal obesity and diabetes to offspring neurodevelopmental and psychiatric disorders: a narrative review. *Int J Obes (Lond).* 2020;44(10):1981-2000.
39. Rudzki L, Szulc A. “Immune gate” of psychopathology- the role of gut derived immune activation in major psychiatric disorders. *Front Psychiatry.* 2018;9:205.
40. Rohr MW, Narasimhulu CA, Rudeski-Rohr TA, Parthasarathy S. Negative effects of a high-fat diet on intestinal permeability: a review. *Adv Nutr.* 2020;11(1):77-91.
41. Maes M, Leunis J-C. Normalization of leaky gut in chronic fatigue syndrome (CFS) is accompanied by a clinical improvement: effects of age, duration of illness the translocation of LPS from gram-negative bacteria. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29(6):902-10.

42. Tang Y, Tsao R. Phytochemicals in quinoa and amaranth grains and their antioxidant, anti-inflammatory, and potential health beneficial effects: a review. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(7).
43. Filho AMM, Pirozi MR, Borges JTS, Sant'Ana HMP, Chaves JBP, Coimbra JSDR. Quinoa: Nutritional, functional, and antinutritional aspects. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(8):1618-30.
44. Vega-Gálvez A, Miranda M, Vergara J, Uribe E, Puente L, Martínez EA. Nutrition facts and functional potential of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.), an ancient Andean grain: a review. *J Sci Food Agric*. 2010;90(15):2541-7.
45. Paško P, Barton H, Zagrodzki P, Izewska A, Krosniak M, Gawlik M, et al. Effect of diet supplemented with quinoa seeds on oxidative status in plasma and selected tissues of high fructose-fed rats. *Plant Foods Hum Nutr*. 2010;65(2):146-51.
46. Lin M, Han P, Li Y, Wang W, Lai D, Zhou L. Quinoa secondary metabolites and their biological activities or functions. *Molecules*. 2019;24(13):2512.
47. Souza SP, Roos AA, Gindri AL, Domingues VO, Ascari J, Guerra GP. Neuroprotective effect of red quinoa seeds extract on scopolamine-induced declarative memory deficits in mice: the role of acetylcholinesterase and oxidative stress. *J Funct Foods*. 2020;69:103958.
48. Simnadis TG, Tapsell LC, Beck EJ. Physiological effects associated with quinoa consumption and implications for research involving humans: a review. *Plant Foods Hum Nutr*. 2015;70(3):238-49.
49. Ugural A, Akyol A. Can pseudocereals modulate microbiota by functioning as probiotics or prebiotics? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(7):1725-39.
50. Hadders-Algra M. Early human brain development: Starring the subplate. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;(92):276-90.
51. Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. *Neuropsychol Rev*. 2010;20(4):327-348.
52. Sadler TW. Embryology of neural tube development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;135C(1):2-8.
53. Silbereis JC, Pochareddy S, Zhu Y, Li M, Sestan N. The cellular and molecular landscapes of the developing human central nervous system. *Neuron*. 2016;89(2):248-68.
54. Hadders-Algra M. Early human motor development: from variation to the ability to vary and adapt. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;90:411-27.
55. Hadders-Algra M. Variation and variability: key words in human motor development. *Phys Ther*. 2010;90(12):1823-37.
56. Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life. *Nutr Rev*. 2014;72(4):267-84.
57. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)*. 1998;95(2):115-28.

58. Wang G, Walker SO, Hong X, Bartell TR, Wang X. Epigenetics and early life origins of chronic noncommunicable diseases. *J Adolesc Health*. 2013;52(2 Suppl 2):S14-21.
59. Vickers MH. Early life nutrition, epigenetics and programming of later life disease. *Nutrients*. 2014;6(6):2165-78.
60. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(6):506-19.
61. Neri C, Edlow AG. Effects of maternal obesity on fetal programming: molecular approaches. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(2):a026591.
62. Tucker KL. Dietary patterns, approaches, and multicultural perspective. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2010;35(2):211-8.
63. Mishra GD, McNaughton SA, Bramwell GD, Wadsworth MEJ. Longitudinal changes in dietary patterns during adult life. *Br J Nutr*. 2006;96(4):735-44.
64. Mishra GD, McNaughton SA, Ball K, Brown WJ, Giles GG, Dobson AJ. Major dietary patterns of young and middle aged women: results from a perspective Australian cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(10):1125-33.
65. Bordeleau M, de Cossío LF, Chakravarty MM, Tremblay M-E. From maternal diet to neurodevelopmental disorders: a story of neuroinflammation. *Front Cell Neurosci*. 2021. 14:612705.
66. Kang SS, Kurti A, Fair DA, Fryer JD. Dietary intervention rescues maternal obesity induced behavior deficits and neuroinflammation in offspring. *J Neuroinflammation*. 2014;11:156.
67. Fernandes DJ, Spring S, Roy AR, Qiu LR, Yee Y, Nieman BJ, et al. Exposure to maternal high-fat diet induces extensive changes in the brain of adult offspring. *Transl Psychiatry*. 2021;11:149.
68. Sasaki A, de Vega WC, St-Cyr S, Pan P, McGowan PO. Perinatal high fat diet alters glucocorticoid signaling and anxiety behavior in adulthood. *Neuroscience*. 2013;240:1-12.
69. Janthakhin Y, Rincel M, Costa A-M, Darnaudéry M, Ferreira G. Maternal high-fat diet leads to hippocampal and amygdala dendritic remodeling in adult male offspring. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:49-57.
70. Rincel M, Lépinay AL, Delage P, Fioramonti J, Théodorou VS, Layé S, Darnaudéry M. Maternal high-fat diet prevents developmental programming by early-life stress. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e966.
71. Da Silva LO, Aragão RS, Barros MLD, Ferraz-Pereira KN, Pinheiro IL, Galindo LCM. Maternal exposure to high-fat diet modifies anxiety-like/depression-like behaviors and compounds of Serotonergic System in offspring: a preclinical systematic review. *Int J Dev Neurosci*. 2021;Mar 31.
72. Abuaish S, Sipinieli RL, McGowan PO. Perinatal high fat diet induces early activation of endocrine stress responsivity and anxiety-like behavior in neonates. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;98:11-21.

73. Rivera HM, Kievit P, Kirigiti MA, Bauman LA, Baquero K, Blundell P, ve ark. Maternal high-fat diet and obesity impact palatable food intake and dopamine signaling in nonhuman primate offspring. *Obesity (Silver)*. 2015;23(11):2157-64.
74. Yu H, Qin X, Yu Z, Chen Y, Tang L, Shan W. Effects of high-fat diet on the formation of depressive-like behavior in mice. *Food Funct*. 2021;12:6416-31.
75. Dias Ct, Curi HT, Payolla TB, Lemes SF, Pavan ICB, Torsoni MA, ve ark. Maternal high-fat diet stimulates proinflammatory pathway and increases the expression of tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in adolescent mice hippocampus. *Neurochem Int*. 2020;139:104781.
76. Noble EE, Kanoski SE. Early life exposure to obesogenic diets and learning and memory dysfunction. *Curr Opin Behav Sci*. 2016;9:7-14.
77. Paradis J, Boureau P, Moyon T, Nicklaus S, Parnet P, Paillé. 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 (Lausanne)*. 2017;8:216.
78. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, ve ark. Chronic inflammation in the etiology of disease across life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822-32.
79. Han VX, Patel S, Jones HF, Nielsen TC, Mohammad SS, Hofer MJ, ve ark. Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 2021;11:71.
80. López-Taboada I, González-Pardo H, Conejo NM. Western Diet: Implications for brain function and behavior. *Front Behavior*. 2020;11:564413.
81. Jin Y, Sun LH, Yang W, Cui RJ, Xu SB. The role of BDNF in the neuroimmune axis regulation of mood disorders. *Front Neurol*. 2019;10:515.
82. Gawlińska K, Gawliński D, Przegalinski E, Filip M. Maternal high-fat diet during pregnancy and lactation provokes depressive-like behavior and influences the irisin/brain-derived neurotrophic factor axis and inflammatory factors in male and female offspring in rats. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(3).
83. Wang L-J, Yu Y-H, Fu M-L, Yeh W-T, Hsu J-L, Yang Y-H, ve ark. Attention deficit-hyperactivity disorder is associated with allergic symptoms and low levels of hemoglobin and serotonin. *Sci Rep*. 2018;8(1):10229.
84. Andersson M, Tangen Ä, Farde L, Bölte S, Halldin C, Borg J, ve ark. Serotonin transporter availability in adults with autism-a positron emission tomography study. *Mol Psychiatry*. 2021;26:1647-58.
85. Winther G, Elfving B, Müller HK, Lund S, Wegener G. Maternal high-fat diet programs offspring emotional behavior in adulthood. *Neuroscience*. 2018;2338:87-101.

86. Santos LS, Matos RJB, Cordeiro GS, Perez GS, Santo DAE, Silva RT, ve ark. Perinatal exposure to a high-fat diet alters proopiomelanocortin, neuropeptide Y and dopaminergic receptors gene expression and the food preference in offspring adult rats. *Braz J Biol.* 2022;82:e234855.
87. Lippert RN, Hess S, Klemm P, Burgeno LM, Jahans-Price T, Walton ME, ve ark. Maternal high-fat diet during lactation reprograms the dopaminergic circuitry in mice. *J Clin Invest.* 2020;130(7):3761-76.
88. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy, Jr GM, ve ark. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology, and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry* 2017;22(4):527-36.
89. Soto M, Cai W, Konishi M, Kahn CR. Insulin signaling in the hippocampus and amygdala regulates metabolism and neurobehavior. *PNAS.* 2019;116(13):6379-84.
90. McGregor G, Harvey J. Regulation of hippocampal synaptic function by the metabolic hormone, leptin: implications for health and neurodegenerative disease. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:340.
91. Cortés-Álvarez NY, Vuelvas-Olmos CR, Pinto-González MF, Guzmán-Muniz J, Gonzalez-Perez O, Moy-López NA. A high-fat diet during pregnancy impairs memory acquisition and increases leptin receptor expression in the hippocampus of rat offspring. *Nutr Neurosci.* 2022;25(1):146-58.
92. Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, Ajami NJ, Petrosino JF, Costa-Mattioli M. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell.* 2016;165(7):1762-75.
93. Zieba J, Uddin GM, Youngson NA, Karl T, Morris MJ. Long-term behavioural effects of maternal obesity in C57BL/6J mice. *Physiol Behav.* 2019;199:306-13.
94. Sarker G, Litwan K, Kastli R, Peleg-Raibstein D. Maternal overnutrition during critical developmental periods leads to different health adversities in the offspring: relevance of obesity, addiction and schizophrenia. *Sci Rep.* 2019;9:17322.
95. World Health Organization. Healthy diet. 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (Erişim tarihi: 26. 07. 2022).
96. Boswell N, Byrne R, Davies PSW. Aetiology of eating behaviours: a possible mechanism to understand obesity development in early childhood. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;95:438-48.
97. Amisshah E, Gamble GD, Wall CR, Crowther CA, Harding JE. The relationship between maternal dietary patterns during pregnancy in women gestational diabetes mellitus and infant appetitive feeding behavior at 6 months. *Sci Rep.* 2020;10:20516.
98. Anjos T, Altmäe S, Emmett P, Tiemeier H, Closa-Monasterolo R, Luque V, ve ark. Nutrition and neurodevelopment in children: focus on NUTRIMENTHE project. *Eur J Nutr.* 2013;52(8):1825-42.

99. Freitas-Vilela AA, Smith ADAC, Kac G, Pearson RM, Heron J, Emond A, ve ark. Dietary patterns by cluster analysis in pregnant women: relationship with nutrient intakes and dietary patterns in 7-year-old offspring. *Matern Child Nutr.* 2017;13(2):e12353.
100. Gil A, Gil Fernando. Fish, Mediterranean source of n-3 PUFA: benefits do not justify limiting consumption. *Br J Nutr.* 2015;Suppl 2:S58-67.
101. Domingo JL. Nutrients and chemical pollutants in fish and shellfish. Balancing health benefits and risks of regular fish consumption. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(6):979-88.
102. World Health Organization & Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2011). Report of the joint FAO/WHO expert consultation on the risks and benefits of fish consumption, 25-29 January 2010, Rome, Italy. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44666> (Erişim tarihi 21.07.2022).
103. Starling P, Charlton K, McMahon AT, Lucas C. Fish intake during pregnancy and foetal neurodevelopment-a systematic review of the evidence. *Nutrients.* 2015;7(3):2001-14.
104. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, ve ark. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet.* 2007;369(9561):578-85.
105. Parisi F, Rousian M, Koning IV, Willemsen SP, de Vries JHM, Steegers EAP, ve ark. Periconceptional maternal dairy-rich dietary pattern is associated with prenatal cerebellar growth. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197901.
106. Allin MPG. Novel insights from quantitative imaging of the developing cerebellum. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(5):333-8.
107. Alekseeva N, McGee J, Kelley RE, Maghzi AH, Gonzalez-Toledo E, Minagar A. Toxic-metabolic, nutritional, and medicinal-induced disorders of cerebellum. *Neurol Clin.* 2014;32(4):901-11.
108. Jacka FN, Ystrom E, Brantsaeter AL, Karevold E, Roth C, Haugen M, ve ark. Maternal and early postnatal nutrition and mental health of offspring by age 5 years: a prospective cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52(10):1038-47.
109. Graaff JS, Tiemeier H, Steegers-Theunissen RPM, Hofman A, Jaddoe VWV, Verhulst FC, Roza SJ. Maternal dietary patterns during pregnancy and child internalizing and externalizing problems. The Generation R Study. *Clin Nutr.* 2014;33(1):115-21.
110. O'Neil A, Itsiopoulos C, Skouteris H, Opie RS, McPhie S, Hill B, ve ark. Preventing mental health problems in offspring by targeting dietary intake of pregnant women. *BMC Med.* 2014;12:208.
111. Varlamov O. Western-style diet, sex steroids and metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(5):1147-55.

112. Christ A, Günther P, Lauterbach MAR, Duewell P, Biswas D, Pelka K, ve ark. Western diet triggers NLRP3-dependent innate immune reprogramming. *Cell*. 2018;172(1-2):162-75.
113. Galera C, Heude B, Forhan A, Bernard JY, Peyre H, der Waerden JV, ve ark. Prenatal diet and children's trajectories of hyperactivity-inattention and conduct problems from 3-8 years: the EDEN mother-child cohort. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018;59(9):1003-11.
114. Sclafani A, Springer D. Dietary obesity in adult rats: similarities to hypothalamic and human obesity syndromes. *Physiol Behav*. 1976;17(3):461-71.
115. Gual-Grau A, Guirro M, Mayneris-Perxachs JM, Arola L, Boqué N. Impact of different hypercaloric diets on obesity features in rats: a metagenomics and metabolomics integrative approach. *J Nutr Biochem*. 2019;71:122-31.
116. Jacobs S, Teixeira DS, Guilherme C, da Rocha CFK, Aranda BCC, Reis AR, ve ark. The impact of maternal consumption of cafeteria diet on reproductive function in the offspring. *Physiol Behav*. 2014;129:280-86.
117. Speight A, Davey WG, McKenna E, Voigt J-PW. Exposure to a maternal cafeteria diet changes open-field behavior in the developing offspring. *Int J Dev Neurosci*. 2017;57:34-40.
118. Cláudia A, Ribeiro AF, Batista TH, Veronesi VB, Giusti-Paiva A, Vilela FC. Cafeteria diet during the gestation period programs developmental and behavioral courses in the offspring. *Int J Dev Neurosci*. 2018;68:45-52.
119. Reichelt AC, Stoeckel LE, Reagan LP, Winstanley CA, Page KA. Dietary influences on cognition. *Physiol Behav*. 2018;192:118-26.
120. Mucellini AB, Laureano DP, Silveira PP, Sanvitto GL. Maternal and post-natal obesity alters long-term memory and hippocampal molecular signaling of male rat. *Brain Res*. 2019;1708:138-45.
121. Guedine CRC, Pordeus LCm, Riul TR, Júnior AAJ, Almeida AA. Cafeteria diet during lactation and/or post-lactation altered lipid profile/lipid peroxidation and increased anxiety-like behavior in male rat offspring. *Nutr Neurosci*. 2020;23(7):526-36.
122. Ong ZY, Muhlhausler BS. Maternal "junk food" feeding of rat dams alters food choices and development of the mesolimbic reward pathway in the offspring. *FASEB J*. 2011;25:2167-79.
123. Wright T, Langley-Evans SC, Voigt J-P. The impact of maternal cafeteria diet on anxiety-related behaviour and exploration in the offspring. *Physiol Behav*. 2011;103(2):164-72.
124. Ramírez-López MT, Vásquez M, Bindila L, Lomazzo E, Hofmann C, Blanco RN, ve ark. Exposure to a highly caloric palatable diet during pregestational and gestational periods affects hypothalamic and hippocampal endocannabinoid levels at birth and induces adiposity and anxiety-like behaviors in male rat offspring. *Front Behav Neurosci*. 2016;9:339.

125. Cristino L, Becker T, Di Marzo V. Endocannabinoids and energy homeostasis: an update. *Biofactors*. 2014;40(4):389-97.
126. Rossi F, Punzo F, Umamo GR, Argenziano M, Del Giudice EM. Role of cannabinoids in obesity. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2690.
127. Ren S-Y, Wang Z-Z, Zhang Y, Chen N-H. Potential application of endocannabinoid system agents in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases-focusing on FAAH/MAGL inhibitors. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41:1263-71.
128. Ribeiro ACAF, Batista TH, Veronesi VB, Giusti-Paiva A, Vilela FC. Cafeteria diet during gestation period programs developmental and behavioral courses in the offspring. *Int J Dev Neurosci*. 2018;68:45-52.
129. Cheatham CL. Nutritional factors in fetal and infant brain development. *Ann Nutr Metab*. 2019;75(suppl 1):20-32.
130. Belluscio LM, Berardino BG, Ferroni NM, Ceruti JM, Cánepa RT. Early protein malnutrition negatively impacts physical growth and neurological reflexes and evokes anxiety and depressive-like behaviors. *Physiol Behav*. 2014;129:237-54.
131. De Godoy MA, de Souza AS, Lobo MA, Sampaio OVK, Moraes L, Baldanza MR, ve ark. Effects of protein restriction during gestation and lactation on cell proliferation in the hippocampus and subventricular zone: functional implications. protein restriction alters hippocampal/SVZ cell proliferation. *Brain Res*. 2013;1496:10-27.
132. Reyes-Castro LA, Rodriguez JS, Charco R, Bautista F, Larrea F, Nathanielsz PW, ve ark. Maternal protein restriction in the rat during pregnancy and/or lactation alters cognitive and anxiety behaviors of female offspring. *Int J Dev Neurosci*. 2012;30(1):39-45.
133. Reyes-Castro LA, Rodriguez JS, Rodríguez-González GL, Chavira R, Bautista CJ, McDonald TJ, ve ark. Pre-and/or postnatal protein restriction developmentally programs affect and risk assessment behaviors in adult male rats. *Behav Brain Res*. 2012;227(2):324-9.
134. Gould JM, Smith PJ, Airey CJ, Mort EJ, Airey LE, Warricker FDM, ve ark. Mouse maternal protein restriction during preimplantation alone permanently alters brain neuron proportion and adult short-term memory. *PNAS*. 2018;11(31):E7398-7407.
135. Abbey NO, Ebuehi OAT, Imaga NOA. Neurodevelopment and cognitive impairment in parents and progeny of perinatal dietary protein deficiency models. *Front Neurosci*. 2019;13:826.
136. Kaur N, Chugh V, Gupta AK. Essential fatty acids as functional components of foods-a review. *J Food Sci Technol*. 2014;51(10):2289-2303.
137. Martinat M, Rossitto M, Miceli MD, Layé S. Perinatal dietary polyunsaturated fatty acids in brain development, role in neurodevelopmental disorders. *Nutrients*. 2021;13(4):1185.

138. Jones KL, Will MJ, Hecht PM, Parker CL, Beversdorf DQ. Maternal diet rich in omega-6 polyunsaturated fatty acids during gestation and lactation produces autistic-like sociability deficits in adult offspring. *Behav Brain Res.* 2013;238(1):193-99.
139. Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. Cognitive assessment of children at age 2^{1/2} years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:F45-50.
140. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very long chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics.* 2003;111(1):e39-e44.
141. Judge MP, Harel O, Lammi-Keefe CJ. A docosahexaenoic acid-functional food during pregnancy benefits infant visual acuity at four but not six months of age. *Lipids.* 2007;12(2):117-22.
142. Jackson C, Barrett DW, Shumake J, Gonzales E, Gonzalez-Lima F, Lane MA. Maternal omega-3 fatty acid intake during neurodevelopment does not affect pup behavior related to depression, novelty, and learning. *BMC Res Notes.* 2018;11:812.
143. Kim H, Kim H, Lee E, Kim Y, Ha E-H, Chang N. Association between maternal intake of n-6 to n-3 fatty acid ratio during pregnancy and infant neurodevelopment at 6 months of age: results of the MOCEH cohort study. *Nutr J.* 2017;16:23.
144. Newberry SJ, Chung M, Booth M, Maglione MA, Tang AM, O'Hanlon CE, ve ark. Omega-3 fatty acids and maternal and child health: an updated systematic review. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2016;224:1-826.
145. Gould JF, Smithers LG, Makrides M. The effect of maternal omega-3 (n-3) LCPUFA supplementation during pregnancy on early childhood cognitive and visual development: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(3):531-44.
146. Klevebro S, Juul SE, Wood TR. A more comprehensive approach to the neuroprotective potential of long-chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants needed-should we consider maternal diet and the n-6:n-3 fatty acid ratio? *Front Pediatr.* 2020;7:533.
147. Hamazaki K, Matsumura K, Tsuchida A, Kasamatsu H, Tanaka T, Ito M, ve ark. Maternal dietary fish and PUFAs and child neurodevelopment at 6 months and 1 year of age: a nationwide birth cohort-the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Am J Clin Nutr.* 2020;112(5):1295-1303.
148. Cetin I, Bühling K, Demis C, Kortam A, Prescott SL, Yamashiro Y, ve ark. Impact of micronutrient status during pregnancy on early nutrition programming. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(4):269-78.

149. Georgieff MK. The role of iron in neurodevelopment: fetal iron deficiency and the developing hippocampus. *Biochem Soc Trans.* 2008;36(Pt 6):1267-71.
150. Abu-Ouf NM, Jan MM: The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health. *Saudi Med J.* 2015;36(2):146-9.
151. McCann S, Amadó MP, Moore SE. The role of iron in brain development: a systematic review. *Nutrients.* 2020;12(7):2001.
152. Wieggersma AM, Dalman C, Lee BK, Karlsson H, Gardner RM. Association of prenatal maternal anemia with neurodevelopmental disorders. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(12):1294-1304.
153. Velasco I, Bath SC, Rayman MP. Iodine as essential nutrient during the first 1000 days of life. *Nutrients.* 2018;10(3):290.
154. Toloza FJK, Motahari H, Maraka S. Consequences of severe iodine deficiency in pregnancy: evidence in humans. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:409.
155. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid.* 1994;4(1):107-28.
156. Fierro-Benitez R, Cazar R, Stanbury JB, Rodriguez P, Garces F, Fierro-Renoy F, ve ark. Effects on school children of prophylaxis of mothers with iodized oil in area of iodine deficiency. *J Endocrinol Invest.* 1988;11(5):327-35.
157. Robinson SM, Crozier SR, Miles EA, Gale CR, Calder PC, Cooper C, ve ark. Preconception maternal iodine status is positively associated with IQ but not with measures of executive function in childhood. *J Nutr.* 2018;148(6):959-66.
158. Qian M, Wang D, Watkins WE, Gebiski V, Yan YQ, Li M, ve ark. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2005;14(1):32-42.
159. Zhou SJ, Condo D, Ryan P, Skeaff SA, Howell S, Anderson PJ, ve ark. Association between maternal iodine intake in pregnancy and childhood neurodevelopment at age 18 months. *Am J Epidemiol.* 2019;188(2):332-38.
160. Min H, Dong J, Wang Y, Wang Y, Teng W, Xi Q, ve ark. Maternal hypothyroxinemia-induced neurodevelopmental impairments in the progeny. *Mol Neurobiol.* 2016;53(3):1613-24.
161. Gowachirapant S, Jaiswal N, Melse-Boonstra A, Galetti V, Stinca S, Mackenzie I, ve ark. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):853-63.
162. Terrin G, Canani RB, Di Chiara M, Pietravalle A, Aleandri V, Conte F, ve ark. Zinc in early life: a key element in the fetus and preterm neonate. *Nutrients.* 2015;7:10427-46.

163. Brion LP, Heyne R, Lair CS. Role of zinc in neonatal growth and brain growth: review and scoping review. *Pediatr Res.* 2021;89:1627-40.
164. Donangelo CM, King JC. Maternal zinc intakes and homeostatic adjustments during pregnancy and lactation. *Nutrients.* 2012;4(7):782-98.
165. Caulfield LE, Putnick DL, Zavaleta N, Lazarte F, Albornoz C, Chen P, ve ark. Maternal gestational zinc supplementation does not influence multiple aspects of child development at 54 mo of age in Peru. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(1):130-6.
166. Iqbal S, Ali I. Effect of maternal zinc supplementation or zinc status on pregnancy complications and perinatal outcomes: an umbrella review of meta-analyses. *Heliyon.* 2021;7(7):e07540.
167. Vela G, Stark P, Socha M, Sauer AK, Hagemeyer S, Grabrucker AM. Zinc in gut-brain interactions in autism and neurological disorders. *Neural Plast.* 2015;2015:972791.
168. Yu X, Chen W, Wei Z, Ren T, Yang X, Yu X. Effects of maternal mild zinc deficiency and different ways of zinc supplementation for offspring on learning and memory. *Food Nutr Res.* 2016;60:10.3402/fnr.v60.29467.
169. Shah D, Sachdev HP. Effect of gestational zinc deficiency on pregnancy outcomes: summary of observation studies and zinc supplementation trials. *Br J Nutr.* 2001;85 Suppl 2:S101-8.
170. Hu Y-D, Pang W, He C-C, Lu H, Liu W, Wang Z-Y, ve ark. The cognitive impairment induced by zinc deficiency in rats aged 0-2 months related to BDNF DNA methylation changes in the hippocampus. *Nutr Neurosci.* 2017;20(9):519-25.
171. Vyas Y, Lee K, Jung Y, Montgomery JM. Influence of maternal zinc supplementation on the development of autism-associated behavioural and synaptic deficits in offspring Shank3-knockout mice. *Mol Brain.* 2020;13:110.
172. Cavalli P. Prevention of neural tube defects and proper folate periconceptional supplementation. *J Prenat Med.* 2008;2(4):40-1.
173. Emmerson JT, Jadavji NM. Impact of maternal folate deficiencies on early neurological development: a narrative review. *J Pediatr Rev.* 2016;4(2):52-7.
174. Engevik M, Morra CN, Röth D, Engevik K, Spinler JK, Devaraj S, ve ark. Microbial metabolic capacity for intestinal folate production and modulation of host folate receptors. *Front Microbiol.* 2019;10:2305.
175. Ducker GS, Rabinowitz JD. One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metab.* 2017;25(1):27-42.
176. Kirke PN, Mills JL, Molloy Am, Brody LC, O'Leary VB, Daly L, ve ark. Impact of the MTHFR C677T polymorphism on risk of neural tube defects: case-control study. *BMJ.* 2004;328(7455):1535-6.

177. Wald NJ, Morris JK, Blakemore C. Public health failure in the prevention of neural tube defects: time to abandon the tolerable upper intake level of folate. *Public Health Rev.* 2018;39:2.
178. Tamura T, Goldenberg RL, Chapman VR, Johnston KE, Ramey SL, Nelson KG. Folate status of mothers during pregnancy and mental psychomotor development of their children at five years of age. *Pediatrics.* 2005;116(3):703-8.
179. Huang X, Ye Y, Li Y, Zhang Y, Jiang Y, ve ark. Maternal folate levels during pregnancy and children's neuropsychological development at 2 years of age. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74:1585-93.
180. Schlotz W, Jones A, Phillips IW, Gale CR, Robinson SM, Godfrey KM. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *J Child Psychol Psychiatry.* 2010;51(5):594-602.
181. Graaff JS, Roza SJ, Steegers EAP, Hofman A, Verhulst FC, Jaddoe VWV, ve ark. Maternal folate status in early pregnancy and child emotional and behavioral problems: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1413-21.
182. Ars C, Nijs IM, Marroun HE, Muetzel R, Schmidt M, Graaff JS, ve ark. Prenatal folate, homocysteine and vitamin B₁₂ levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: the Generation R Study. *Br J Nutr.* 2019;122(s1):S1-S9.
183. Zou R, Marroun HE, Cecil C, Jaddoe VWV, Hillegers M, Tiemeier H, ve ark. Maternal folate levels during pregnancy and offspring brain development in late childhood. *Clin Nutr.* 2021;40(5):3391-400.
184. Surén P, Roth C, Bresnahan M. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA.* 2013;309(6):570-77.
185. Brieger K, Bakulski K, Dou J, Feinberg J, Croen L, Hertz-Picciotto I, ve ark. Prenatal vitamins, folic acid intake, and folate metabolism gene variant in association with risk for autism spectrum disorder in the Early Autism Risk Longitudinal Investigation (EARLI) pregnancy cohort. *Environ Epidemiol.* 2019;3:42-43.
186. Gao Y, Sheng C, Xie R-H, Sun W, Asztalos E, Moddemann D, ve ark. New perspective on impact of folic acid supplementation during pregnancy on neurodevelopment/autism in the offspring children- a systematic review. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165626.
187. Jadavji NM, Deng L, Malysheva O, Caudill MA, Rozen R. MTHFR deficiency or reduced intake of folate or choline in pregnant mice results in impaired short-term memory and increased apoptosis in the hippocampus of wild-type offspring. *Neurosci.* 2015;300(6):1-9.

188. Caffrey A, McNulty H, Irwin RE, Walsh CP, Pentieva K. Maternal folate nutrition and offspring health: evidence and current controversies. *Proc Nutr Soc.* 2018;1-13.
189. Zeisel SH. Choline: critical role during fetal development and dietary requirements in adults. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:229-50.
190. Bell CC, Aujla J. Prenatal vitamins deficient in recommended choline intake for pregnant women. *J Fam Med Dis Prev.* 2016;2(4):048.
191. Zeisel SH. Nutrition in pregnancy: the argument for including a source of choline. *Int J Womens health.* 2013;5:193-9.
192. Mills JL, Fan R, Brody LC, Liu A, Ueland PM, Wang Y, et al. Maternal choline concentrations during pregnancy and choline-related genetic variants as risk factors for neural tube defects. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(4):1069-74.
193. Wang Y, Surzenko N, Friday WB, Zeisel SH. Maternal dietary intake of choline in mice regulates development of the cerebral cortex in the offspring. *FASEB J.* 2016;30(4):1566-78.
194. Carmichael SL, Yang W, Shaw GM. Periconceptional nutrient intakes and risks of neural tube defects in California. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(8):670-8.
195. Chandler AL, Hobbs CA, Mosley BS, Berry RJ, Canfield MA, Qi YP, et al. Neural tube defects and maternal intake of micronutrients related to one-carbon metabolism or antioxidant activity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94(11):864-74.
196. Caudill MA, Obeid R, Derbyshire E, Bernhard W, Lapid K, Walker SJ, et al. Building better babies: should choline supplementation be recommended for pregnant and lactating mothers? Literature overview and expert panel consensus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;2(3):149-61.
197. Derbyshire E, Obeid R. Choline, neurological development and brain function: a systematic review focusing on the first 1000 days. *Nutrients.* 2020;12(6):1731.
198. Moreno H, Brugada I. Prenatal dietary choline supplementation modulates long-term memory development in rat offspring. *Nutr Neurosci.* 2021;24(6):417-25.
199. Schulz KM, Pearson JN, Gasparrini ME, Brooks KF, Drake-Frazier C, Zajkowski ME, et al. Dietary choline supplementation to dams during pregnancy and lactation mitigates the effects of in utero stress exposure on adult anxiety-related behaviors. *Behav Brain Res.* 2014;268:104-10.
200. Kennedy BC, Tran PV, Kohli M, Maertens JJ, Gewirtz JC, Georgieff MK. Beneficial effects of postnatal choline supplementation on long-term neurocognitive deficit resulting from fetal-neonatal iron deficiency. *Behav Brain Res.* 2018;336:40-3.

201. Caudill MA, Strupp BJ, Muscalu L, Nevins JEH, Canfield RL. Maternal choline supplementation during the third trimester of pregnancy improves infant information processing speed: a randomized, double-blind, controlled feeding study. *FASEB J.* 2018;32(4):2172-80.
202. Cheatham CL, Goldman BD, Fischer LM, Costa K-A, Reznick S, Zeisel SH. Phosphatidylcholine supplementation in pregnant women consuming moderate-choline diets does not enhance infant cognitive function: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(6):1465-72.
203. Cheatham CL. Nutritional factors in fetal and infant brain development. *Ann Nutr Metab.* 2019;75(suppl 1):20-32.
204. Bahnflet C, Canfield R, Nevins J, Caudill M, Strupp B. Prenatal choline supplementation improves child color-location memory task performance at 7 y of age (FS05-01-19). *Curr Dev Nutr.* 2019;3 (suppl 1):nzz048, FS05-01-19.
205. Deputy NP, Dub B, Sharma AJ. Prevalence and trends in prepregnancy normal weight-48 states, New York City, and district of Columbia, 2011-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;66(51-52):1402-7.
206. Devlieger R, Benhalima K, Damm P, Assche AV, Mathieu C, Mahmood T, ve ark. Maternal obesity in Europe: where do we stand and how to move forward?: A scientific paper commissioned by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *Eur J Obstet Reprod Biol.* 2016;201:203-8.
207. World Health Organization. Obesity and overweight. 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Erişim tarihi: 11.08.20212).
208. Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması (THSA). Bulaşıcı olmayan hastalıkların risk faktörleri prevalansı 2017 (STEPS). Dünya Sağlık Örgütü Türkiye Ofisi, Ankara, 2018. https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/WHO_Turkey_Risk_Factors_A4_TR_19.06.2018.pdf (Erişim tarihi: 11.08.2022).
209. Forsén T, Eriksson JG, Tuomiletho J, Teramo K, Osmond C, Barker DJ. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study. *BMJ.* 1997;315(7112):837-40.
210. Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, Bhattacharya S, McNeill G, Hannaford PC, ve ark. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ.* 2013;347:f4539.
211. Alfadhi EM. Maternal obesity influences birth weight more than gestational diabetes author. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):111.
212. Chang E, Hafner H, Varghese M, Griffin C, Clemente J, Islam M, ve ark. Programming effects of maternal and gestational obesity on offspring metabolism and metabolic inflammation. *Sci Rep.* 2019;9(1):16027.

213. Zhu Z, Cao F, Li X. Epigenetic programming and fetal metabolic programming. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10:764.
214. Hochner H, Friedlander Y, Calderon-Margalit R, Meiner V, Sagy Y, Avgil-Tsadok M, ve ark. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardiometabolic risk factors. *Circulation*. 2012;125:1381-89.
215. Roberts VHJ, Frias AE, Grove KL. Impact of maternal obesity on fetal programming of cardiovascular disease. *Physiology (Bethesda)*. 2015;30(3):224-31.
216. Muthuraj PG, Natarajan SK. Fetal programming in maternal obesity. *Diabetes*. 2020;6(4):36-9.
217. Shook LL, Kislal S, Edlow AG. Fetal brain and placental programming in maternal obesity: a review of human and animal studies. *Prenat Diagn*. 2020;40:1126-37.
218. Lahti-Pulkkinen M, Räikkönen K, Bhattacharya S, Reynolds RM. Maternal body mass index in pregnancy and mental disorders in adult offspring: a record linkage study in Aberdeen, Scotland. *Sci Rep*. 2021;11:15132.
219. Fitzgerald E, Hor K, Drake AJ. Maternal influences on fetal brain development: the role of nutrition, infection and stress, and the potential for intergenerational consequences. *Early Hum Dev*. 2020;150:105190.
220. Balsevich G, Baumann V, Uribe A, Chen A, Schmidt MV. Prenatal exposure to maternal obesity alters anxiety and stress coping behaviors in aged mice. *Neuroendocrinology*. 2016;103(3-4):354-68.
221. Hasebe K, Kending MD, Morris MJ. Mechanism underlying the cognitive behavioral effects of maternal obesity. *Nutrients*. 2021;13(1):240.
222. Menting MD, van de Beek C, Mintjens S, Wever KE, Korosi A, Ozanne SE, ve ark. The link between maternal obesity and offspring neurobehavior: a systematic review of animal experiments. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;98:107-121.
223. Contu L, Hawkes CA. A review of the impact of maternal obesity on the cognitive function and mental health of the offspring. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1093.
224. Giriko C, Andreoli CA, Mennitti LV, Hosoume LF, Souto Tdos, Silva S, ve ark. Delayed physical and neurobehavioral development and increased aggressive and depression-like behaviors in the rat offspring of dams fed a high-fat diet. *Int J Dev Neurosci*. 2013;31(8):731-9.
225. Rivera HM, Christiansen KJ, Sullivan EL. The role of maternal obesity in the risk of neuropsychiatric disorders. *Front Neurosci*. 2015;9:194.
226. Stachowiak EK, Oommen S, Vasu VT, Srinivasan M, Stachowiak M, Gohil K, ve ark. Maternal obesity affects gene expression and cellular development in fetal brains. *Nutr Neurosci*. 2013;16(3):96-103.

227. Edlow AG. Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric disorders in offspring. *Prenat Diagn.* 2017;37(1):95-110.
228. Alves JM, Luo S, Chow T, Herting M, Xiang AH, Page KA. Sex differences in the association between prenatal exposure to maternal obesity and hippocampal volume in children. *Brain Behav.* 2020;10(2):e01522.
229. Bae-Gartz I, Janoschek R, Breuer S, Schmitz L, Hoffman T, Ferrari N, Branik L, et al. Maternal obesity alters neurotrophin-associated MAPK signaling in the hypothalamus of male mouse offspring. *Front Neurosci.* 2019;13:962.
230. Tozuka Y, Kumon M, Wada E, Onodera M, Mochizuki H, Wada K. Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring. *Neurochem Int.* 2010;57(3):235-47.
231. Bahari H, Caruso V, Morris MJ. Late-onset exercise in female rat offspring ameliorates the detrimental metabolic impact of maternal obesity. *Endocrinology.* 2013;154(10):3610-21.
232. Kim DW, Glendinning KA, Grattan DR, Jasoni CL. Maternal obesity leads to increased proliferation and numbers of astrocytes in the developing fetal and neonatal mouse hypothalamus. *Int J Dev Neurosci.* 2016;53:18-25.
233. Edlow AG, Guedj F, Pennings JLA, Sverdlov D, Neri C, Bianchi DW. Males are from Mars, and females are from Venus: sex-specific fetal brain gene expression signatures in a mouse model of maternal diet-induced obesity. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(5):623. e1-623.e10.
234. Fourrier C, Singhal G, Baune BT. Neuroinflammation and cognition across psychiatric conditions. *CNS Spectr.* 2019;24(1):4-15.
235. Bilbo SD, Tsang V. Enduring consequences of maternal obesity for brain inflammation and behavior of offspring. *FASEB J.* 2010;24(6):2104-15.
236. Baune BT, Wiede F, Braun A, Golledge J, Arolt V, Koerner H. Cognitive dysfunction in mice deficient for TNF- and its receptors. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B(7):1056-64.
237. Kampmann U. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: an updated overview. *J Diabetes Res.* 2019;2019:5320156.
238. Cordner ZA, Tamashiro K. Effects of high-fat diet exposure on learning & memory. *Physiol Behav.* 2015;152(Pt B):363-71.
239. Lee S-H, Zabolotny JM, Huang H, Lee H, Kim Y-B. Insulin in the nervous system and the mind: functions in metabolism, memory, and mood. *Mol Metab.* 2016;5(8):589-601.
240. Dearden L, Buller S, Furigo IC, Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Maternal obesity causes fetal hypothalamic insulin resistance and disrupts development of hypothalamic feeding pathways. *Mol Metab.* 2020;42:101079.
241. Valteau JC, Sullivan EL. The impact of leptin on perinatal development and psychopathology. *J Chem Neuroanat.* 2014;61-62:221-32.

242. Desai M, Ross TLMG. Fetal hypothalamic neuroprogenitor cell culture: preferential differentiation paths induced by leptin and insulin. *Endocrinology*. 2011;152(8):3192-201.
243. Almeida MM, Dias-Rocha CP, Reis-Gomes CF, Wang H, Atella GC, Cordeiro A, ve ark. Maternal high-fat diet impairs leptin signaling and up-regulates type-1 cannabinoid receptor with sex-specific epigenetic changes in the hypothalamus of newborn rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;103:306-15.
244. Van Hujistee AN, Mansvelder HD. Glutamatergic synaptic plasticity in the mesocorticolimbic system in addiction. *Front Cell Neurosci*. 2015;8:466.
245. Brown RM, Kupchik YM, Spencer S, Garcia-Keller C, Spanswick DC, Lawrence AJ, ve ark. Addiction-like synaptic impairments in diet-induced obesity. *Biol Psychiatry*. 2017;81(9):797-806.
246. Sasaki T, Matsui S, Kitamura T. Control of appetite and food preference by NMDA receptor and its co-agonist D-serine. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7):1081.
247. Carr KD. Nucleus accumbens AMPA receptor trafficking upregulated by food restriction: an unintended target for drugs of abuse and forbidden foods. *Curr Opin Behav Sci*. 2016;9:32-9.
248. Mizera J, Kazek G, Niedzielska-Andres E, Pomierny-Chamiolo L. Maternal high-sugar diet results in NMDA receptors abnormalities and cognitive impairment in rat offspring. *FASEB J*. 35(5):e21547.
249. Peleg-Raibstein D, Sarker G, Litwan K, Krämer SD, Ametamey SM, Schibli R, ve ark. Enhanced sensitivity to drugs of abuse and palatable foods following maternal overnutrition. *Transl Psychiatry*. 2016;6(10):e911.
250. Sullivan EL, Nousen L, Chamlou K. Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiol Behav*. 2014;123:236-42.
251. Goeden N, Velasquez J, Arnold KA, Chan Y, Lund BT, Anderson GM, ve ark. Maternal inflammation disrupts fetal neurodevelopment via increased placental output of serotonin to the fetal brain. *J Neurosci*. 2016;36(22):6041-49.
252. Aguilar-Valles A, Jung S, Poole S, Flores C, Luheshi GN. Leptin and interleukin-6 alter the function of mesolimbic dopamine neurons in a rodent model of prenatal inflammation. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(7):956-69.
253. Lu B, Nagappan G, Guan X, Nathan PJ, Wren P. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(6):401-16.
254. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinsstein P. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:363.

255. Arnold SE, Lucki I, Brookshire BR, Carlson GC, Browne CA, Kazi H, ve ark. High fat diet produces brain insulin resistance, synaptodendritic abnormalities and altered behavior in mice. *Neurobiol Dis.* 2014;67:79-87.
256. Kishi T, Hirooka Y, Nagayama T, Isegawa K, Katsuki M, Takesue K, ve ark. Calorie restriction improves cognitive decline via up-regulation of brain-derived neurotrophic factor: tropomyosin-related kinase B in hippocampus of obesity-induced hypertensive rats. *Int Heart J.* 2015;56(1):110-5.
257. Saben J, Lindsey F, Zhong Y, Thakali K, Badger TM, Andres A, ve ark. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta.* 2014;35(3):171-7.
258. Edlow AG, Vora NL, Hui L, Wick HC, Cowan JM, Bianchi DW. Maternal obesity affects fetal neurodevelopmental and metabolic gene expression: a pilot study. *PLoS One.* 2014;9(2):e88661.
259. Rudolph MD, Graham AM, Feczko E, Miranda-Dominguez O, Rasmussen JM, Nardos R, ve ark. Maternal IL-6 during pregnancy can be estimated from newborn brain connectivity and predicts future working memory in offspring. *Nat Neurosci.* 2018;21:765-72.
260. Van Lieshout RJV, Robinson M, Boyle MH. Maternal pre-pregnancy body mass index and internalizing and externalizing problems in offspring. *Can J Psychiatry.* 2013;58(3):151-9.
261. Pulli EP, Kumpulainen V, Kasurinen JH, Korja R, Merisaari H, Karlsson L, ve ark. Prenatal exposures and infant brain: review of magnetic resonance imaging studies and a population description analysis. *Hum Brain Mapp.* 2019;40(6):1987-2000.
262. Huang L, Yu X, Keim S, Li L, Zhang L, Zhang J. Maternal prepregnancy obesity and child neurodevelopment in the Collaborative Perinatal Project. *Int J Epidemiol.* 2014;43(3):783-92.
263. Basatemur E, Gardiner J, Williams C, Melhuish E, Barnes J, Sutcliffe A. Maternal prepregnancy BMI and child cognition: a longitudinal cohort study. *Pediatrics.* 2013;131(1):56-63.
264. Bliddal M, Olsen J, Støvring H, Eriksen H-LF, Kesmodel US, Sørensen TIA, ve ark. Maternal pre-pregnancy BMI and intelligence quotient (IQ) in 5-year-old children: a cohort based study. *PLoS One.* 2014;9(4):e94498.
265. Monthé-Dréze C, Rifas-Shiman SL, Gold DR, Oken E, Sen S. Maternal obesity and offspring cognition: the role of inflammation. *Pediatr Res.* 2019;85(6):799-806.
266. Pugh SJ, Richardson GA, Hutcheon JA, Himes KP, Brooks MM, Day NL, ve ark. Maternal obesity and excessive gestational weight gain are associated with components of child cognition. *J Nutr.* 2015;145(11):2562-9.
267. Tanda R, Salsberry PJ, Reagan PB, Fang MZ. The impact of prepregnancy obesity on children's cognitive test scores. *Matern Child Health J.* 2013;17(2):222-29.

268. Casas M, Fornis J, Martinez D, Guxens M, Fernandez-Somoano A, Ibarluzea J, ve ark. Maternal pre-pregnancy obesity and neuropsychological development in pre-school children: a prospective cohort study. *Pediatr Res.* 2017;82(4):596-606.
269. Girchenko P, Lahti-Pulkkinen M, Lahti J, Pesonen A-K, Hämäläinen E, Villa PM, ve ark. Neonatal regulatory behavior problems are predicted by maternal early pregnancy overweight and obesity: findings from the prospective PREDO study. *Pediatr Res.* 2018;84(6):875-81.
270. Adane AA, Mishra GD, Tooth LR. Maternal pre-pregnancy obesity and childhood physical and cognitive development of children: a systematic review. *IJO.* 2016;40:1608-18.
271. Aubuchon-Endsley N, Morales M, Giudice C, Bublitz MH, Lester BM, Salisbury AL, ve ark. Maternal pre-pregnancy obesity and gestational weight gain influence neonatal neurobehaviour. *Matern Child Nutr.* 2017;13(2):e12317.
272. Hinkle SN, Schieve LA, Stein AD, Swan DW, Ramakrishnan U, Sharma AJ. Associations between maternal prepregnancy body mass index and child neurodevelopment at 2 years of age. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(10):1312-9.
273. Jo H, Schieve LA, Sharma AJ, Hinkle SN, Li R, Lind JN. Maternal prepregnancy body mass index and child psychosocial development at 6 years of age. *Pediatrics.* 2015;135(5):e1198-209.
274. Kong L, Norstedt G, Schalling M, Gissler M, Lavebratt C. The risk of offspring psychiatric disorders in the setting of maternal obesity and diabetes. *Pediatrics.* 2018;142(3):e20180776.
275. Robinson M, Zubrick SR, Pennell CE, Van Lieshout RJ, Jacoby P, Beilin LJ, ve ark. Pre-pregnancy maternal overweight and obesity increase the risk for affective disorders in offspring. *J Dev Orig Health Dis.* 2013;4(1):42-8.
276. Krzeczowski JE, Boylan K, Arbuckle TE, Dodds L, Muckle G, Fraser W, ve ark. Neurodevelopment in 3-4 year old children exposed to maternal hyperglycemia or adiposity in utero. *Early Hum Dev.* 2018;125:8-16.
277. Krzeczowski JE, Lau A, Fitzpatrick J, Tamana S, Smithson L, de Souza R, ve ark. Maternal metabolic complications in pregnancy and offspring behavior problems at 2 years of age. *Matern Child Health J.* 2019;23(6):746-55.
278. Shapiro ALB, Moore BF, Sutton B, Wilkening G, Stence N, Dabelea D, ve ark. In utero exposure to maternal overweight or obesity is associated with altered offspring brain function in middle childhood. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(9):1718-25.

279. Álvarez-Bueno C, Cavero-Redondo I, Lucas-de la Cruz L, Notario-Pacheco B, Martínez-Vizcaíno V. Association between pre-pregnancy overweight and obesity and children's neurocognitive development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol*. 2017;46(5):1653-66.
280. Widen EM, Nichols AR, Kahn LG, Factor-Litvak P, Insel BJ, Hoepner L, ve ark. Prepregnancy obesity is associated with cognitive outcomes in boys in a low-income, multiethnic birth cohort. *BMC Pediatr*. 2019;19:507.
281. Coo H, Fabrigar L, Davies G, Fitzpatrick R, Flavin M. Are observed associations between a high maternal prepregnancy body mass index and offspring IQ likely to be causal? *J Epidemiol Health*. 2019;73(10):920-8.
282. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL, ve ark. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*. 2012;129(5):e1121-8.
283. Chen Q, Sjölander A, Långström N, Rodriguez A, Serlachius E, D'Onofrio BM, ve ark. Maternal pre-pregnancy body mass index and offspring attention deficit hyperactivity disorder. A population-based cohort study using a sibling-comparison design. *Int J Epidemiol*. 2014;43(1):83-90.
284. Mina TH, Lahti M, Drake AJ, Räikkönen K, Minnis H, Denison FC, ve ark. Prenatal exposure to very severe maternal obesity is associated with adverse neuropsychiatric outcomes in children. *Psychol Med*. 2017;47(2):353-62.
285. Gardner RM, Lee BK, Magnusson C, Rai D, Frisell T, Karlsson H, ve ark. Maternal body mass index during early pregnancy, gestational weight gain, and risk of autism spectrum disorders: results from a Swedish total population and discordant sibling study. *Int J Epidemiol*. 2015;44(3):870-83.
286. Bilder DA, Bakian AV, Viskochil J, Clark EAS, Botts EL, Smith KR, ve ark. Maternal prenatal weight gain and autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1276-83.
287. Rising R, Lifshitz F. Relationship between maternal obesity and infant feeding-interactions. *Nutr J*. 2005;4:17.
288. Brekke HK, van Odjik J, Ludvigsson J. Predictors and dietary consequences of frequent intake of high-sugar, low-nutrient foods in 1-year-old children participating in the ABIS study. *Br J Nutr*. 2007;97(1):176-81.
289. Bayer JK, Ukoummune OC, Mathers M, Wake M, Abdi N, Hiscock H. Development of children's internalizing and externalizing problems from infancy to five years of age. *Aust NZJ Psychiatry*. 2012;46(7):659-68.
290. Antoniou EE, Fowler T, Reed K, Southwood TR, McCleery JP, Zeegers MP. Maternal pre-pregnancy weight and externalizing behaviour problems in preschool children: a UK-based twin study. *BMJ Open*. 2014;4:e005974.
291. Koleva PT, Kim J-S, Scott JA, Kozyrskyj AL. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105(4):265-77.

292. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonization may be initiated in *utero* by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016;6:23129.
293. Maffei C, Morandi A. Effect of maternal obesity on foetal growth and metabolic health of the offspring. *Obes Facts*. 2017;10:112-7.
294. Kerr CA, Grice DM, Tran CD, Bauer DC, Li D, Hendry P, et al. Early life events influence whole-of-life metabolic health via gut microflora and gut permeability. *Crit Rev Microbiol*. 2015;41(3):326-40.
295. Codagnone MG, Spichak S, O'Mahony SM, O'Leary OF, Clarke G, Stanton C, et al. Programming bugs: microbiota and the developmental origins of brain health and disease. *Biol Psychiatry*. 2019;85(2):150-63.
296. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front Microbiol*. 2016;7:1031.
297. Codagnone MG, Stanton C, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental trajectories: role of maternal and early-life nutrition. *Ann Nutr Metab*. 2019;74 Suppl 2:16-27.
298. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470-80.
299. Rubaye HA, Adamson CC, Jadavji NM. The role of maternal diet on offspring gut microbiota development: a review. *J Neuro Res*. 2021;99:284-93.
300. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The central nervous system and the gut microbiome. *Cell*. 2016;167(4):915-32.
301. Luczynski P, Neufeld K-AM, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(8):pyw020.
302. Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, Shanahan F, Dinan TG, Claesson MJ, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry*. 2016;6(4):e774.
303. Thion MS, Low D, Silvin A, Chen J, Grisel P, Schulte-Schrepping J, et al. Microbiome influences prenatal and adult microglia in a sex-specific manner. *Cell*. 2018;172(3):500-16.e16.
304. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 2014;6(263):263ra158.
305. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere M-F. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 2013;21(4):167-73.
306. Mirpuri J. Evidence for maternal diet-mediated effects on the offspring microbiome and immunity: implications for public health initiatives. *Pediatr Res*. 2021;89(2):301-6.

307. Lundgren SN, Madan JC, Emond JA, Morrison HG, Christensen BC, Karagas MR, ve ark. Maternal diet during pregnancy is related with the infant stool microbiome in a delivery mode-dependent manner. *Microbiome*. 2018;6:109.
308. Dawson SL, O'Hely M, Jacka FN, Ponsonby A-L, Symeonides C, Loughman A, ve ark. Maternal prenatal gut microbiota composition predicts child behaviour. *EBioMedicine*. 2021;68:103400.
309. Steegenga WT, Mischke M, Lute C, Boekschoten MV, Lendvai A, Pruis MGM, ve ark. Maternal exposure to a Western-style diet causes differences in intestinal microbiota composition and gene expression of suckling mouse pups. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(1):1600141.
310. Vuong HE, Pronovost GN, Williams DW, Coley E JL, Siegler EL, Qiu A, ve ark. The maternal microbiome modulates fetal neurodevelopment in mice. *Nature*. 2020;586:281-6.
311. Perani CV, Neumann ID, Reber SO, Slattery DA. High-fat diet prevents adaptive peripartum-associated adrenal gland plasticity and anxiolysis. *Sci Rep*. 2015;5:14821.
312. Myles IA, Fontecilla NM, Janelsins BM, Vithayathil PJ, Segre JA, Datta SK. Parental dietary fat intake alters offspring microbiome and immunity. *J Immunol*. 2013;191(6):3200-9.
313. Bruce-Keller AJ, Fernandez-Kim S-O, Townsend RL, Kruger C, Carmouche R, Newman S, ve ark. Maternal obese-type gut microbiota differentially impact cognition, anxiety and compulsive behavior in male and female offspring in mice. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175577.
314. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(4):894-9.
315. Santacruz A, Collado MC, García-Valdés L, Segura MT, Martín-Lagos JA, Anjos T, ve ark. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr*. 2010;104(1):83-92.
316. Mueller NT, Shin H, Pizoni A, Werlang IC, Matte U, Goldani MZ, ve ark. Birth-mode dependent association between pre-pregnancy maternal weight status and the neonatal intestinal microbiome. *Nature*. 2016;6:23133.
317. Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, ve ark. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 2016;534(7606):213-7.
318. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong M-L, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry*. 2016;21:738-48.
319. Terry N, Margolis KG. Serotonergic mechanisms regulating the GI tract: experimental evidence and therapeutic relevance. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:319-42.

320. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, ve ark. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*. 2013;18(6):666-73.
321. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:461-78.
322. Lu VB, Gribble FM, Reimann F. Free fatty acid receptors in enteroendocrine cells. *Endocrinology*. 2018;159(7):2826-35.
323. Buscaino V. Patologia extraneurale della schizofrenia: Fegato, tubo digerente, sistema reticolo-endoteliale. *Acta Neurol*. 1953;8:1-60.
324. Maes M, Kubera M, Leunis J-C, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord*. 2012;141(1):55-62.
325. Moreira APB, Texeira TFS, Ferreira AB, Peluzio MCG, Alfenas RCG. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br J Nutr*. 2012;108(5):801-9.
326. Gohir W, Kennedy KM, Wallace JG, Saoi M, Bellissimo CJ, Britz-McKibbin P, ve ark. High-fat diet intake modulates maternal intestinal adaptations to pregnancy and results in placental hypoxia, as well as altered fetal gut barrier proteins and immune markers. *J Physiol*. 2019;597(12):3029-51.
327. Angeli V, Silva PM, Massuela DC, Khan MW, Hamar A, Khajehei F, ve ark. Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.): An overview of the potentials of the 'Golden Grain' and socio-economic and environmental aspects of its cultivation and marketization. *Foods*. 2020;9(2):216.
328. Food and Agriculture Organization (FAO). Quinoa 2013 International Year, a future sown thousands of years ago. <http://www.fao.org/quinoa-2013/mobile/home/en/> (Erişim tarihi 05.09.2022).
329. Urquizo FEL, Torre SMG, Tolonen T, Jaakkola M, Pena-Niebuhr MG, von Wright A, ve ark. Development of a fermented quinoa-based beverage. *Food Sci nutr*. 2017;5(3):602-8.
330. Nowak V, Du J, Charrondiére UR. Assessment of the nutritional composition of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Food Chem*. 2016;193:47-54.
331. Dakhili S, Abdolalizadeh L, Hosseini SM, Shojaee-Aliabadi S, Mirmoghtadaie L. Quinoa protein: composition, structure and functional properties. *Food Chem*. 2019;299:125161.
332. Li G, Zhu F. Quinoa starch: structure, properties, and applications. *Carbohydr Polym*. 2018;181:851-61.

333. Zhu F. Dietary fiber polysaccharides of amaranth, buckwheat and quinoa grains: a review of chemical structure, biological functions and food uses. *Carbohydr Polym.* 2020;248:116819.
334. Gawlik-Dziki U, Świeca M, Sułkowski M, Dziki D, Baraniak B, Czyż J. Antioxidant and anticancer activities of *Chenopodium quinoa* leaves extracts- in vitro study. *Food Chem Toxicol.* 2013;57:154-60.
335. El Hazzam K, Hafsa J, Sobeh M, Mhada M, Taourirte M, El Kacimi K, ve ark. An insight saponins from quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.): a review. *Molecules* 2020;25(5):1059.
336. Yao Y, Yang X, Shi Z, Ren G. Anti-inflammatory activity of saponins from quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) seeds in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages cells. *J Food Sci.* 2014;79(5):H1018-23.
337. Kumar A, Singh B, Raigond P, Sahu C, Mishra UN, Sharma S, ve ark. Phytic acid: Blessing in disguise, a prime compound required for both plant and human nutrition. *Food Res Int.* 2021;142:110193.
338. Zevallos VF, Herencia LI, Chang F, Donnelly S, Ellis HJ, Ciclitira PJ. Gastrointestinal effects of eating quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) in celiac patients. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(2):270-8.
339. Martínez-Villaluenga C, Pena E, Hernández-Ledesma B. Pseudocereal grains: nutritional value, health benefits and current applications for the development of gluten-free foods. *Food Chem Toxicol.* 2020;137:111178.
340. Tang Y, Li X, Chen PX, Zhang B, Liu R, Hernandez M, ve ark. Assessing the fatty acid, carotenoid, and tocopherol compositions of amaranth and quinoa seeds grown in Ontario and their overall contribution to nutritional quality. *J Agric Food Chem.* 2016;64(5):1103-10.
341. Graf BL, Cheng DM, Esposito D, Shertel T, Poulev A, Plundrich N, ve ark. Compounds leached from quinoa seeds inhibit matrix metalloproteinase activity and intracellular reactive oxygen species. *Int J Cosmet Sci.* 2015;37(2):212-21.
342. Park JH, Lee YJ, Kim YH, Yoon KS. Antioxidant and antimicrobial activities of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) seeds cultivated in Korea. *Prev Nutr Food Sci.* 2017;22(3):195-202.
343. Obaroakpo JU, Liu L, Zhang S, Lu J, Zhang C, Lv J, ve ark. Antioxidant capacity of germinated quinoa-based yoghurt and concomitant effect of sprouting on its functional properties. *LWT.* 2019;116:108592.
344. Noratto G, Rabanal-Carrion R, Medina G, Mencia A, Mohanty I, Gonzalez D, ve ark. Quinoa protective effects against obesity-induced intestinal inflammation. *FASEB J.* 2015;29:S602.9.
345. De Carvalho FG De, Santos R de S, Carvalho Al de, Iannetta O, Marchini JS, Navarro AM. Quinoa or corn flakes to prevent peripheral inflammation after menopause? *J Obesity Eating Disord.* 2015;1(1):8.

346. Ren G, Zhu Y, Shi Z, Li J. Detection of lunasin in quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) and the in vitro evaluation of its antioxidant and anti-inflammatory activities. *J Sci Food Agric*. 2017;97(12):4110-6.
347. Little A, Murphy K, Solverson P. Quinoa's potential to enhance dietary management of obesity and type-2 diabetes: a review of the current evidence. *Diabetology*. 2021;2:77-94.
348. Kizelsztejn P, Govorko D, Komarnytsky S, Evans A, Wang Z, Cefalu WT, ve ark. 20-Hydroxyecdysone decreases weight and hyperglycemia in a diet-induced obesity mice model. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(3):E433-9.
349. Foucault A-S, Mathé V, Lafont R, Even P, Dioh W, Veillet S, ve ark. Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone protects mice from diet-induced obesity and modulates adipokines expression. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(2):270-7.
350. Foucault A-S, Even P, Lafont R, Dioh W, Veillet S, Tomé D, ve ark. Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone affects energy homeostasis and intestinal fat absorption in mice fed a high-fat diet. *Physiol Behav*. 2014;128:226-31.
351. Mithila MV, Khanum F. Effectual comparison of quinoa and amaranth supplemented diets in controlling appetite; a biochemical study in rats. *J Food Sci Technol*. 2015;52:6735-41.
352. Lopes CO, Barcelos MFP, Vieira CNG, Abreu WC, Ferreira EB, Pereira RC, ve ark. Effects of sprouted and fermented quinoa (*Chenopodium quinoa*) on glycemic index of diet and biochemical parameters of blood of Wistar rats fed high carbohydrate diet. *J Food Sci Technol*. 2019;56(1):40-8.
353. Yao Y, Zhu Y, Shi Z, Hu Y, Ren G. Suppressive effects of saponin-enriched extracts from quinoa on 3T3-L1 adipocyte differentiation. *Food Funct*. 2015;6(10):3282-90.
354. Maha A. Preparation of different formulae from quinoa and different sources dietary fiber to treat obesity in rats. *Nat Sci*. 2016;14(2):55-65.
355. Teng C, Shi Z, Yao Y, Ren G. Structural characterization of quinoa polysaccharide and its inhibitory effects on 3T3-L1 adipocyte differentiation. *Foods*. 2020;9(10):1511.
356. Shi Z, Hao Y, Teng C, Yao Y, Ren G. Functional properties and adipogenesis inhibitory activity of protein hydrolysates from quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Food Sci Nutr*. 2019;7(6):2103-12.
357. Obaroakpo JU, Nan W, Hao L, Liu L, Zhang S, Lu J, ve ark. The hyperglycemic regulatory effect of sprouted quinoa yoghurt in high-fat-diet and streptozotocin-induced type 2 diabetic mice *via* glucose and lipid homeostasis. *Food Funct*. 2020;11(9):8354.
358. Graf BL, Poulev A, Kuhn P, Grace MH, Lila MA, Raskin I. Quinoa seeds leach phytoecdysteroids and other compounds with anti-diabetic properties. *Food Chem*. 2014;163:178-85.

359. Noratto GD, Murphy K, Chew BP. Quinoa intake reduces plasma and liver cholesterol, lessens obesity-associated inflammation, and helps to prevent hepatic steatosis in obese db/db mouse. *Food Chem.* 2019;287(30):107-14.
360. Obaroakpo JU, Liu L, Zhang S, Lu J, Pang X, Lv J. α -glucosidase and ACE dual inhibitory protein hydrolysates and peptide fractions of sprouted quinoa yoghurt beverages inoculated with *Lactobacillus casei*. *Food Chem.* 2019;299:124985.
361. Li L, Lietz G, Bal W, Watson A, Morfey B, Seal C. Effects of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) consumption on markers of CVD risk. *Nutrients.* 2018;10(6):777.
362. Paško P, Zagrodzki P, Bartoń H, Chlopicka J, Gorinstein S. Effect of quinoa seeds (*Chenopodium quinoa*) in diet on some biochemical parameters and essential elements in blood of high fructose-fed rats. *Plant Foods Hum Nutr.* 2010;65(4):333-8.
363. Cao Y, Zou L, Li W, Song Y, Zhao G, Hu Y. Dietary quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) polysaccharides ameliorate high-fat diet-induced hyperlipidemia and modulate gut microbiota. *Int J Biol Macromol.* 2020;163(15):55-65.
364. Guo H, Hao Y, Richel A, Everaert N, Chen Y, Liu M, ve ark. Antihypertensive effect of quinoa protein under simulated gastrointestinal digestion and peptide characterization. *J Sci Food Agric.* 2020;100(15):5569-76.
365. Farinazzi-Machado FMV, Barbalho SM, Oshiiwa M, Goulart R, Junior OP. Use of cereal bars with quinoa (*Chenopodium quinoa* W.) to reduce risk factors related to cardiovascular disease. *Food Sci Technol.* 2012;32(2):239-44.
366. Navarro-Perez D, Radcliffe J, Tierney A, Jois M, Notes A. Quinoa seed lowers serum triglycerides in overweight and obese subjects: a dose-response randomized controlled clinical trial. *Curr Dev Nutr.* 2017;1(9):e001321.
367. Pourshahidi LK, Caballero E, Osses A, Hyland BW, Ternan NG, Gill CIR. Modest improvement in CVD risk markers in older adults following quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) consumption: a randomized-controlled crossover study with a novel food product. *Eur J Nutr.* 2020;59:3313-23.
368. Hasselmo ME. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr Opin Neurobiol.* 2006;16(6):710-5.
369. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(1):101-15.
370. Xia X, Zhang Q, Liu R Wang Z, Tang N, Liu F, ve ark. Effects of 20-hydroxyecdysone on improving memory deficits in streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus in rat. *Eur J Pharmacol.* 2014;740:45-52.

371. Stiemsma LT, Nakamura RE, Nguyen JG, Michels KB. Does consumption of fermented foods modify the human gut microbiota? *J Nutr.* 2020;150(7):1680-2.
372. Dimidi E, Cox SR, Rossi M, Whelan K. Fermented foods: definitions and characteristics, impact on the gut microbiota and effects on gastrointestinal health and disease. *Nutrients.* 2019;11(8):1806.
373. Adebo OA, Medina-Meza G. Impact of fermentation on the phenolic compounds and antioxidant activity of whole cereal grains: a mini review. *Molecules.* 2020;25(4):927.
374. Paz PC, Janny RJ, Håkansson Å. Safeguarding of quinoa beverage production by fermentation with *Lactobacillus plantarum* DSM 9843. *Int J Food Microbiol.* 2020;324:108630.
375. Zannini E, Jeske S, Lynch KM, Arendt EK. Development of novel quinoa-based yoghurt fermented with dextran producer *Weissella cibaria* MG1. *Int J Food Microbiol.* 2018;268:19-26.
376. Rizzello CG, Lorusso A, Montemurro M, Gobbetti M. Use of sourdough made with quinoa (*Chenopodium quinoa*) flour and autochthonous selected lactic acid bacteria for enhancing the nutritional, textural and sensory features of white bread. *Food Microbiol.* 2016;56:1-13.
377. Bianchi F, Rossi EA, Gomes RG, Sivieri K. Potentially synbiotic fermented beverage with aqueous extracts of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) and soy. *Food Sci Technol Int.* 2015;21(6):403-15.
378. Castro-Alba V, Lazarte CE, Perez-Rea D, Carlsson N-G, Almgren A, Bergenståhl B, ve ark. Fermentation of pseudocereals quinoa, canihua, and amaranth to improve mineral accessibility through degradation of phytate. *J Sci Food Agric.* 2019;99(11):5239-48.
379. Carrizo SL, Oca CEM, Laino JE, Suarez NE, Vignolo G, LeBlanc JG, ve ark. Ancestral Andean grain quinoa as source of lactic acid bacteria capable to degrade phytate and produce B-group vitamins. *Food Res Int.* 2016;89:(Pt 1):488-94.
380. Chiş MS, Păucean A, Stan L, Mureşan V, Vlaic RA, Man S, ve ark. *Lactobacillus plantarum* ATCC 8014 in quinoa sourdough adaptability and antioxidant potential. *Rom Biotechnol Lett.* 2018;23(3):13581-91.
381. Garcia-Mazcorro JF, Mills D, Noratto G. Molecular exploration of fecal microbiome in quinoa-supplemented obese mice. *FEMS Microbiol Ecol.* 2016;92(7):fiw089.
382. Guo H, Hao Y, Fan X, Richel A, Everaert N, Yang X, ve ark. Administration with quinoa protin reduces the blood pressure in spontaneously hypertensive rats and modifies the fecal microbiota. *Nutrients.* 2021;13:2446.
383. Huttenhower C, Kostic AD, Xavier RJ. Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome. *Immunity.* 2014;40(6):843-54.

384. Morgan XC, Tickle TL; Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, ve ark. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol.* 2012;13:R79.
385. Liu W, Zhang Y, Qui B, Fan S, Ding H, Liu Z. Quinoa whole grain diet compromises the changes of gut microbiota and colonic colitis induced by dextran sulfate sodium in C57BL/6 mice. *Nature.* 2018;8:14916.
386. Bianchi F, Rossi EA, Sakamoto IK, Adorno MAT, Van de Wiele T, Sivieri K. Beneficial effects of fermented vegetal beverages on human gastrointestinal microbial ecosystem in a simulator. *Food Res Int.* 2014;64:43-52.
387. Gullón B, Gullón P, Tavaría FK, Yáñez R. Assessment of the prebiotic effect of quinoa and amaranth in the human intestinal ecosystem. *Food Funct.* 2016;7:3782-8.
388. Del Hierro JN, Cueva C, Tamargo A, Núñez-Gómez E, Moreno-Arribas MV, Reglero G, ve ark. In vitro colonic fermentation of saponin-rich extracts from quinoa, lentil, and fenugreek. Effect on saponin yield and human gut microbiota. *J Agric Food Chem.* 2020;68(1):106-16.
389. Eroğlu F, Eroğlu HE. Ratlarda Analjezi ve Anestezi. In: Yücel O, editor. *Küçük Deney Hayvanlarından Rat.* Ankara 2012. p. 52-9.
390. Macêdo APA, Cordeiro GS, Santos LS, Santo DAE, Perez GS, Couto RD, ve ark. Murinometric measurements and retroperitoneal adipose tissue in young rats exposed to the high-fat diet: Is there a correlation?. *Braz J Biol.* 2021;81(2):246-50.
391. Novelli ELB, Diniz YS, Galhardi CM, Ebaid GMX, Rodrigues HG, Mani F, ve ark. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab Anim.* 2007;41(1):111-9.
392. Bernardis LL, Patterson BD. Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J Endocrinol.* 1968;40(4):527-8.
393. Mutiso SK, Rono DK, Bukachi F. Relationship between anthropometric measures and early electrocardiographic changes in obese rats. *BMC Res Notes.* 2014;7:931.
394. Khalki H, Khalki L, Aboufatima R, Ouachrif A, Mountassir M, Benharref A, ve ark. Prenatal exposure to tobacco extract containing alkaloids produces morphological and behavioral changes in newborn rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012;101:342-47.
395. Nguyen AT, Armstrong EA, Yager JY. Neurodevelopmental reflex testing in neonatal rat pups. *J Vis Exp.* 2017;122:e55261.
396. Santillán ME, Vincenti LM, Martini AC, de Cuneo MF, Ruiz RD, Mangeaud A, ve ark. Developmental and neurobehavioral effects of perinatal exposure to diets with different omega-6:omega-3 ratios in mice. *Nutrition.* 2010;26(4):423-31.

397. Seibenhener ML, Wooten MC. Use of the open field maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *J Vis Exp* 2015;96:e52434.
398. Hogg S. A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav.* 1996;54(1):21-30.
399. Nishitani A, Yoshihara T, Tanaka M, Kuwamura M, Asano M, Tsubota Y, ve ark. Muscle weakness and impaired motor coordination in hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated potassium channel 1-deficient rats. *Exp Anim.* 2020;69(1):11.
400. Abou-Donia MB, Goldstein LB, Jones KH, Abdel-Rahman AA, Damodaran TV, Dechkovskaia AM, ve ark. Locomotor and sensorimotor performance deficit in rats following exposure to pyridostigmine bromide, DEET, and permethrin, alone and in combination. *Toxicol Sci.* 2001;60(2):305-14.
401. Antunes M, Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cogn Process.* 2012;13(2):93-110.
402. Famitafreshi H, karimian M. Social state influences in novel object recognition test through oxidative stress balance in male rats. *The Open Pharmacology Journal.* 2018;8:1-9.
403. Slattery DA, Cryan JF. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nat Protoc.* 2012;7(6):1009-14.
404. Gawlińska K, Gawliński D, Korostynski M, Borczyk M, Frankowska M, Piechota M, ve ark. Maternal dietary patterns are associated with susceptibility to a depressive-like phenotype in rat offspring. *Dev Cogn Neurosci.* 2021:100879.
405. Yeh C-F, Chuang T-Y, Lan M-Y, Chin Y-C, Wang W-H, Lin Y-Y. Excessive expression of microglia/macrophage and proinflammatory mediators in olfactory bulb and olfactory dysfunction after stroke. *In vivo.* 2019;33(6):1893-99.
406. Machado CF, Reis-Silva TM, Lyra CS, Felicio LF, Malvic B. Buried food-seeking test for the assessment of olfactory detection in mice. *Bio-protocol.* 2018;8(12):e2897.
407. Dai Y-C, Zhang H-F, Schön M, Böckers TM, Han S-P, Han J-S, ve ark. Neonatal oxytocin treatment ameliorates autistic-like behaviors and oxytocin deficiency in valproic acid-induced rat model of autism. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:355.
408. Stanford Medicine, Behavioral and Functional Neuroscience Laboratory. Three-chamber sociability and social novelty test. <https://med.stanford.edu/sbfnl/services/bm/si/three-chamber.html> (Erişim tarihi 20.03.2023).
409. Chen CM, Schacter D. Elevation of plasma immunoglobulin A in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension.* 1993;21(5):731-8.

410. Tajaddini A, Kendig MD, Prates KV, Westbrook RF, Morris MJ. Male rat offspring are more impacted by maternal obesity induced by cafeteria diet than females-additive effect of postweaning diet. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1442.
411. Mannino A, Sarapis K, Moschonis G. The effect of maternal overweight and obesity pre-pregnancy and during childhood in the development of obesity in children and adolescents: A systematic literature review. *Nutrients.* 2022;14(23):5125.
412. George G, Draycott SAV, Muir R, Clifford B, Elmes MJ, Langley-Evans SC. The impact of exposure to cafeteria diet during pregnancy and lactation on offspring growth and adiposity before weaning. *Sci Rep.* 2019;9(1):14173.
413. Pomar CA, van Nes R, Sánchez J, Picó C, Keijer J, Palou A. Maternal consumption of a cafeteria diet during lactation in rats leads the offspring to a thin-outside-fat-inside phenotype. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(8):1279-87.
414. Rocha-Gomes A, Escobar TA, Fernandes LG, Sena J, da Silva AA, Rodrigues ML, ve ark. Cafeteria diet in breastfeeding dams promotes anxiolytic effects, accumulation of adipose tissue, and impacts offspring development. *Revista Chilena de Nutricion.* 2019;46(6):735-45.
415. Wang T-Y, Tao S-Y, Wu Y-X, An T, Lv B-H, Liu J-X, ve ark. Quinoa reduces high-fat diet-induced obesity in mice via potential microbiota-gut-brain-liver interaction mechanisms. *Microbiol Spectr.* 2022;10(3):e0032922.
416. Bautista CJ, Bautista RJ, Monatano S, Reyes-Castro LA, Rodriguez-Pena ON, Ibanez CA, ve ark. Effects of maternal protein restriction during pregnancy and lactation on milk composition and offspring development. *Br J Nutr.* 2019;122(2):141-51.
417. Paucar-Menacho LM, Duenas M, Penas E, Frias J, Martinez-Villaluenga C. Effect of dry heat puffing on nutritional composition, fatty acid, amino acid and phenolic profiles of pseudocereals grains. *Pol J Food Nutr Sci.* 2018;68(4):0-0.
418. Casas R, Barquero SC, Estruch R. Impact of sugary food consumption on pregnancy: A review. *Nutrients.* 2020;12(11):3574.
419. Lennerz B, Lennerz JK. Food addiction, high-glycemic-index carbohydrates, and obesity. *Clin Chem.* 2018;64(1):64-71.
420. Higa TS, Spinola AV, Fonseca-Alaniz MH, Evangelista FSA. Comparison between cafeteria and high-fat diets in the induction of metabolic dysfunction in mice. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2014;6(1):47-54.
421. Xu X, Luo Z, Yang Q, Xiao Z, Lu X. Effect of quinoa flour on baking performance, antioxidant properties and digestibility of wheat bread. *Food Chem.* 2019;294:87-95.
422. Yılmaz ZV, Akkaş E, Türkmen GG, Kara Ö, Yücel A, Uygur D. Dietary sodium and potassium intake were associated with hypertension,

- kidney damage and adverse perinatal outcome in pregnant women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2017;36(1):77-83.
423. King V, Dakin RS, Liu L, Hadoke PWF, Walker BR, Seckl JR, ve ark. Maternal obesity has little effect on the immediate offspring but impacts on the next generation. *Endocrinology*. 2013;154(7):2514-24.
424. Sánchez-Blanco C, Amusquivar E, Bispo K, Herrera E. Influence of cafeteria diet and fish oil in pregnancy and lactation on pups' body weight and fatty acid profiles in rats. *Eur J Nutr*. 2016;55(4):1741-53.
425. Shankar K, Harrell A, Liu X, Gilchrist JM, Ronis MJJ, Badger TM. Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294(2):R28-38.
426. Powell CA, Choudhury M. Advancing metabolism research to overcome low litter survival in metabolically stressed mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;317(2):E261-268.
427. Holemans K, Caluwaerts S, Poston L, Van Assche FA. Diet-induced obesity in the rat: a model for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(3):858-65.
428. Bayol SA, Simbi BH, Stickland NC. A maternal cafeteria diet during gestation and lactation promotes adiposity and impairs skeletal muscle development and metabolism in rat offspring at weaning. *J Physiol*. 2005;567(Pt 3):951-61.
429. Cardenas-Perez RE, Fuentes-Mera L, de la Garza AL, Torre-Villalvazo I, Reyes-Castro LA, Rodriguez-Rocha H, ve ark. Maternal overnutrition by hypercaloric diets programs hypothalamic mitochondrial fusion and metabolic dysfunction in rat male offspring. *Nutr Metab (Lond)*. 2018;15:38.
430. Gugusheff JR, Bae SE, Rao A, Clarke IJ, Poston L, Taylor PD, ve ark. Sex and age-dependent effects of a maternal junk food diet on the mu-opioid receptor in rat offspring. *Behav Brain Res*. 2016;301:124-31.
431. Vithayathil MA, Gugusheff JR, Ong ZY, Langley-Evans SC, Gibson RA, Muhlhausler BS. Exposure to maternal cafeteria diets during the suckling period has greater effects on fat deposition and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c) gene expression in rodent offspring compared to exposure before birth. *Nutr Metab (Lond)*. 2018;15:17
432. Crew RC, Waddell BJ, Mark PJ. Maternal obesity induced by a 'cafeteria' diet in the rat does not increase inflammation in maternal, placental or fetal tissues in late gestation. *Placenta*. 2016;39:33-40.
433. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(3):964-8
434. Rajasingam D, Seed PT, Briley AL, Shennan AH, Poston L. A prospective study of pregnancy outcome and biomarkers of oxidative stress in nulliparous obese women. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(4):395.

435. Bautista CJ, Montano S, Ramirez V, Morales A, Nathanielsz PW, Bobadilla NA, ve ark. Changes in milk composition in obese rats consuming a high-fat diet. *Br J Nutr.* 2016;115(3):538-46.
436. Woods SC, Seeley RJ, Rushing PA, D'Alessio D, Tso P. A controlled high-fat diet induces an obese syndrome in rats. *J Nutr.* 2003;133(4):1081-7.
437. Santos CDS, Balbo SL, Guimaraes ATB, Sagae SC, Negretti F, Grassioli S. Life-long maternal cafeteria diet promotes tissue-specific morphological changes in male offspring adult rats. *An Acad Bras Cienc.* 2017;89(4):2887-900.
438. Desai M, Ferrini MG, Han G, Narwani K, Ross MG. Maternal high fat diet programs male mice offspring hyperphagia and obesity: mechanism of increased appetite neurons via altered neurogenic factors and nutrient sensor AMPK. *Nutrients.* 2020;12(11):3326.
439. Peleg-Raibstein D, Luca E, Wolfrum C. Maternal high-fat diet in mice programs emotional behavior in adulthood. *Behav Brain Res.* 2012;233(2):398-404.
440. Cadena-Burbano EV, Cavalcanti CCL, Lago AB, Benjamin RAC, Oliviera TRP, Silva JM, ve ark. A maternal high-fat/high-caloric diet delays reflex ontogeny during lactation but enhances locomotor performance during late adolescence in rats. *Nutr Neurosci.* 2019;22(2):98-109.
441. Kubová H, Haugvicová R, Suchomelová L, Mares P. Does status epilepticus influence the motor development of immature rats? *Epilepsia.* 2000;41(Suppl 6):S64-9.
442. Moghadam SS, Khodadad FS, Khazaeinezhad V. Review Paper: An algorithmic model of decision making in the human brain. *Basic and Clinical Neuroscience.* 2019;10(5):443-50.
443. Steele CC, Pirkle JRA, Kirkpatrick K. Diet-induced impulsivity: Effects of a high-fat and a high-sugar diet on impulsive choice in rats. *PLoS One.* 2017;12(6):e0180510.
444. Deacon RMJ, Croucher A, Rawlins JNP. Hippocampal cytotoxic lesion effects on species-typical behaviours in mice. *Behav Brain Res.* 2002;132(2):203-13.
445. Sakurai M, Sekiguchi M, Zushida K, Yamada K, Nagamine S, Kabuta T, ve ark. Reduction in memory in passive avoidance learning, exploratory behavior and synaptic in mice with a spontaneous deletion in the ubiquitin C-terminal hydrolase L1 gene. *Eur J Neurosci.* 2008;27(3):691-701.
446. Rodriguez A, Miettunen J, Henriksen TB, Olsen J, Obel C, Tanila A, ve ark. Maternal adiposity prior to pregnancy is associated with ADHD symptoms in offspring: evidence from three prospective pregnancy cohorts. In *J Obes (Lond).* 2008;32(3):550-7.
447. Balakrishnan G, Schneider RG. Quinoa flavonoids and their bioaccessibility during in vitro gastrointestinal digestion. *J Cereal Sci.* 2020;95:103070.

448. Sasaki A, de Vega W, Sivanathan S, St-Cyr S, McGowan PO. Maternal high-fat diet alters anxiety behavior and glucocorticoid signaling in adolescent offspring. *Neuroscience*. 2014;272:92-101.
449. Trujillo-Villarreal LA, Romero-Díaz VJ, Marino-Martínez AI, Fuentes-Mera L, Ponce-Camacho AM, Devenyi GA, ve ark. Maternal cafeteria diet exposure primes depression-like behavior in the offspring evoking lower brain volume related to changes in synaptic terminals and gliosis. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):53.
450. Jansone B, Dzirkale Z, Jekabsons K, Pilipenko V, Beitnere U, Magure I, ve ark. Spruce needle polyphenols protect against atorvastatin-induced muscle weakness and do not influence central nervous system functions in rats. *Proc Latv Acad Sci*. 2016;70(700):13-20.
451. Gokulakrishnan G, Chang X, Fleischmann R, Fiorotto ML. Precocious glucocorticoid exposure reduces skeletal muscle satellite cells in the fetal rat. *J Endocrinol*. 2017;232(3):561-72.
452. Carter RJ, Morton J, Dunnett SB. Motor coordination and balance in rodents. *Curr Protoc Neurosci*. 2001;Chapter 8: Unit8:12.
453. Tung VWK, Burton TJ, Quail SL, Mathews MA, Camp AJ. Motor performance is impaired following vestibular stimulation in ageing mice. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:12.
454. Ennaceur A, delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: behavioral data. *Behav Brain Res*. 1988;31(1):47-59.
455. Johnson SA, Javurek AB, Painter MS, Murphy CR, Conard CM, Gant KL, ve ark. Effects of a maternal high-fat diet on offspring behavioral and metabolic parameters in a rodent model. *J Dev Orig Health Dis*. 2017;8(1):75-88.
456. Di Meco A, Pratico D. Early-life exposure to high-fat diet influences brain health in aging mice. *Aging Cell*. 2019;18(6):e13040.
457. Merle L, Person O, Bonnet P, Gregoire S, Soubeyre V, Grosmaître X, ve ark. Maternal high fat high sugar diet disrupts olfactory behavior but not mucosa sensitivity in the offspring. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;104:249-58.
458. Erbas O, Erdogan MA, Khalilnezhad A, Gürkan FT, Yiğittürk G, Meral A, ve ark. Neurobehavioral effects of long-term maternal fructose intake in rat offspring. *Int J Dev Neurosci*. 2018;69:68-79.
459. Selma-Royo, Garcia-Mantrana I, Calatayud M, Parra-Llorca A, Martinez-Costa C, Collado MC. Maternal diet during pregnancy and intestinal markers are associated with early gut microbiota. *Eur J Nutr*. 2021;60(3):1429-33.
460. Williams K, Shorser-gentile L, Mothi SS, Berman N, Paternack M, Geller D, ve ark. Immunoglobulin A dysgammaglobulinemia is associated with pediatric-onset obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(4):268-75.

461. Hu Y, Zhang J, Zou L, Fu C, Li P, Zhao G. Chemical characterization, antioxidant, immune-regulating and anticancer activities of a novel bioactive polysaccharide from *Chenopodium quinoa* seeds. *Int J Biol Macromol.* 2017;99:622-29.
462. Bo T-B, Zhang X-Y, Kohl KD, Wen J, Tian S-J, Wang D-H. Caprophagy prevention alters microbiome, metabolism, neurochemistry, and cognitive behavior in a small mammal. *ISME J.* 2020;14(10):2625-45.

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 52338575-**B**

HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 25.01.2022 (SALI)
TOPLANTI SAYISI	: 2022/01
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2022/08
KARAR NUMARASI	: 2022/01- 08
ONAY BİTİŞ TARİHİ	25.01.2027
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Prof. Dr. Aslı Akyol MUTLU
HAYVAN DENEYLERİNDE	Dr. Arzu Kabasakal ÇETİN, Prof. Dr. Aslı Akyol
GÖREVLİ ARAŞTIRMACILAR	: MUTLU, Doç. Dr. Banu Cahide TEL, Ecz. Burcu Nur AKGÜNER, Uzm. Dyt. Ayşegül UĞURAL (Doktora Tezi)
DİĞER YARDIMCI	:
ARAŞTIRMACILAR	:
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve	30 Adet (24 Dişi, 6 Erkek) Wistar Sıçan (3
SAYISI	: Haftalık)

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Aslı Akyol MUTLU'nun araştırma yürütücüsü olduğu 2022/08 kayıt numaralı "**Kinoanın (Chenopodium quinoa Willd.) Maternal Obezite Oluşturulan Sıçanların Yavrularında Beslenme Durumu, Psikomotor Davranış ve Bağırsak Geçirgenliği Üzerine Etkileri**" isimli çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre uygun bulunarak oy birliği ile onaylanmasına karar verilmiştir. Kurul Üyesi Doç. Dr. Banu Cahide TEL çıkar çatışması nedeniyle tartışma ve oylamaya katılmamıştır.

Araştırma yürütücüsü en geç, onay bitiş tarihinden sonraki 1 ay içerisinde proje sonuç raporunu Kurulumuza teslim etmekle yükümlüdür.

Prof. Dr. Sema ÇALIŞ
Etik Kurul Başkanı

ETİK KURUL ONAYI (DEVAM)**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURULU İMZA SİRKÜLERİ**

TOPLANTI TARİHİ VE SAATİ : 25.01.2022 (SALI)
TOPLANTI SAATİ : 14.00
TOPLANTI SAYISI : 2022/01
PROJE NUMARASI : 2022/08
KARAR NUMARASI : 2022/01-08

Prof. Dr. Sema ÇALIŞ (Başkan)	Prof. Dr. Nüket Örnek BÜKEN (Üye)	Prof. Dr. Aytekin AKYOL (Üye)
Prof. Dr. Güneş ESENDAĞLI	Prof. Dr. Abdullah C. AKMAN (Üye)	Doç. Dr. İzzet ONBAŞILAR (Üye)
Doç. Dr. Meltem TUNCER (Üye)	Doç. Dr. Güray SOYDAN (Üye)	(İZİNLİ) Doç. Dr. M. Alper ÇETİNKAYA (Üye)
Doç. Dr. Ahmet Bülent DOĞRUL (Üye)	(KATILMADI) Doç. Dr. Banu Cahide TEL (Üye)	Dr. Öğr. Üyesi Esin ÇETİN (Üye)
Avukat Mehmet YALÇIN (Üye)	H. Serdar ÇAKIROĞLU (Üye)	Mevlüt OKSUZOĞLU (Üye)

EK 2- TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

KİNOANIN (CHENOPODIUM QUINOA WILLD.) MATERNAL OBEZİTE OLUŞTURULAN SIÇANLARIN YAVRULARINDA BESLENME DURUMU, PSİKOMOTOR DAVRANIŞ VE BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİ ÜZERİNE ETKİLERİ

ORJİNALLİK RAPORU

%7	%7	%3	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%2
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
3	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
4	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<%1
8	iksadyayinevi.com İnternet Kaynağı	<%1



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Ayşegül Uğural
 Ödev başlığı: KİNOANIN (CHENOPODIUM QUINOA WILLD.) MATERNAL OBE...
 Gönderi Başlığı: KİNOANIN (CHENOPODIUM QUINOA WILLD.) MATERNAL OBE...
 Dosya adı: TEZ_SON_turnitin_1.docx
 Dosya boyutu: 5.17M
 Sayfa sayısı: 185
 Kelime sayısı: 39,790
 Karakter sayısı: 288,924
 Gönderim Tarihi: 28-Tem-2023 02:22ÖS (UTC+0300)
 Gönderim Numarası: 2138010566



9. ÖZGEÇMİŞ