

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA MATERNAL OBEZİTE VE TAURİN
SUPLEMENTASYONUNUN GEBELİK, FETAL BÜYÜME VE
GELİŞİM ÜZERİNE ETKİLERİ**

Uzm. Dyt. Arzu KABASAKAL ÇETİN

**Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ**

ANKARA

2020

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi ve bu tez çalışmasının her aşamasında çok değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak çalışmanın tamamlanmasında büyük emeği geçen Sayın Hocam Doç. Dr. Aslı AKYOL MUTLU'ya,

Bu çalışmanın laboratuvar analizleri aşamasında çok değerli bilgi ve tecrübeleriyle katkı sağlayan Sayın Hocam Dr. Atila Güleç'e,

Büyük bir özveri ve sabır ile her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen sevgili eşime ve en büyük motivasyon kaynağım canım kızıma,

Ayrıca ilgi ve yardımlarından dolayı Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi çalışanlarına,

Çok teşekkür ederim.

ÖZET

Kabasakal Çetin, A. Ratlarda Maternal Obezite ve Taurin Suplementasyonunun Gebelik, Fetal Büyüme ve Gelişim Üzerine Etkileri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Programı Doktora Tezi, Ankara, 2020. Bu çalışmada maternal obezite ve taurin suplementasyonunun doğum ağırlığı ve emzicilik döneminde vücut ağırlığı, yetişkin yavrulara ait bazı biyokimyasal parametreler, plazma serbest amino asit konsantrasyonu ile bu yavruların karaciğer dokularında çeşitli genlerin mRNA yanıt profili üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Üç haftalık dişi Wistar ratlar bir haftalık adaptasyon sürecinin sonunda randomize olarak 4 gruba ayrılmıştır. Birinci grup kontrol diyeti (CON:Kontrol, normal yem, n=6), ikinci grup kontrol diyeti ve taurin suplementasyonu (CONT:Normal yem ve taurin suplementasyonu, n=7), üçüncü grup kafeterya diyeti (CAF:Kafeterya diyeti, n=7) ve dördüncü grup kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonu (CAFT:Kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonu, n=7) ile beslenmiştir. Taurin suplementasyonu hayvanların içme suyuna %1,5 w/v oranında taurin eklenmesi ile yapılmıştır. Ratlar 8 hafta bu şekilde beslendikten sonra çiftleştirilmiştir. Gebelik ve emzicilik dönemi süresince anneler aynı diyetlere devam ettirilmiştir. Emzicilik dönemi sonunda her batından 1 erkek ve 1 dişi rat ayrılmış ve geriye kalan yavrular ile tüm annelere ötanazi uygulanmıştır. Her batından 1 erkek ve 1 dişi rat 20 haftalık olana kadar normal yem ile beslenmiştir. Yirminci haftanın sonunda tüm yavrulara ötanazi uygulanmış ve kan ve doku örnekleri alınmıştır. Yetişkin erkek ve dişi yavruların plazma serbest amino asit profilinin belirlenmesinde EZ: faast amino asit kiti kullanılmıştır. Plazma biyokimyasal parametreleri ELISA kitleri ile belirlenmiştir. Yetişkin yavruların karaciğer hücre genomunda mikroarray analizi yapılmıştır. Annelerin tükettiği diyet türü ve taurin suplementasyonu yavruların doğum ağırlığını etkilememiştir ($p>0,05$). Maternal diyet ve taurin suplementasyonunun yavruların vücut ağırlığı üzerindeki etkisi anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). CAF ve CAFT grubunda yer alan yavruların vücut ağırlığı ortalaması, CON ve CONT gruplarından daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). CAFT grubunda yer alan yetişkin yavruların plazma glikoz düzeyleri CONT grubunda yer alan yetişkin yavrulardan daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). CAF grubunda yer alan yetişkin yavruların plazma leptin düzeyleri CON grubunda yer alan yetişkin yavrulardan daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonunun yetişkin erkek ratlarda hepatik Cd36 ve Cyp7a1 ekspresyonunda; yetişkin dişi ratlarda ise Acsm3 ve Aldh1b1 ekspresyonunda azalmaya yol açarak lipid metabolizması üzerinde olumlu etkilere yol açabileceği bulunmuştur. Sonuç olarak, maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonu yetişkin yavruların bazı biyokimyasal parametreleri ile hepatik gen ekspresyonunu etkilemektedir. Taurin amino asidinin fetal programlama üzerine etkilerinin değerlendirilebilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fetal programlama, taurin, mikroarray, kafeterya diyeti, maternal obezite

Bu araştırma, TÜBİTAK 1001-Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı (115S538) ve Hacettepe Üniversitesi B.A.P Doktora Tez Projesi (TDK-2019-17813) ile desteklenmiştir.

ABSTRACT

Kabasakal Çetin, A. The Effects of Maternal Obesity and Taurine Supplementation on Pregnancy, Fetal Growth and Development. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Nutrition and Dietetics Program, Doctoral Thesis, Ankara, 2020. This study aimed to examine the effect of maternal obesity and taurine supplementation on birth weight, body weights during lactation, adult offspring's plasma biochemical parameters, plasma free amino acid profile and whole genome microarray analysis in adult offspring's livers. Three week old female Wistar rats were randomly divided into 4 groups at the end of one week adaptation period. Female Wistar rats were fed a control (CON: Control, chow diet, n=6) diet, CON supplemented with taurine (CONT: Chow diet and taurine supplementation, n=7), cafeteria diet (CAF:Cafeteria diet, n=7) and CAF supplemented with taurine (CAFT: Cafeteria diet and taurine supplementation, n=7). Animals were supplemented with %1.5 taurine (w/v) in their drinking water. After 8 weeks all animals were mated. Dams were maintained on the same diets during pregnancy and lactation. At the end of lactation, one male and female offspring from every dam was separated and all dams and remaining offspring were euthanized. One male and female offspring from every dam weaned onto a control diet until 20 weeks of age. Animals were culled and plasma and tissue samples were taken at the end of 20th week. Adult male and female offspring's plasma free amino acid profile was determined using EZ:faast amino acid kit. Concentrations of biochemical parameters were measured in plasma samples using ELISA kits. Whole genome microarray analysis was performed on adult male and female offspring's livers. Maternal diet and taurine supplementation had no effect on birth weights ($p>0.05$). Maternal diet and taurine supplementation affected body weights of offspring during lactation and both CAF and CAFT pups were leaner than CON and CONT pups ($p<0.001$). Plasma glucose concentrations of adult offspring in CAFT group were lower than CONT group ($p<0.05$). Plasma leptin concentrations of adult offspring in CAF group were higher than CON group ($p<0.05$). It was found that maternal cafeteria diet and taurine supplementation may display protective effects on lipid metabolism as maternal cafeteria diet and taurine supplementation led to decreased Cd36 and Cyp7a1 expression in adult male offspring's liver and reduced hepatic expression of Acsm3 and Aldh1b1 genes in female offspring. As a result, maternal cafeteria diet and taurine supplementation affect some biochemical parameters and hepatic gene expression profile of adult offspring. Further research is required to assess the effects of taurine amino acid on fetal programming.

Key Words: Fetal programming, taurine, microarray, cafeteria diet, maternal obesity

This research was supported by TUBITAK 1001- Scientific and Technological Research Projects Funding Program (115S538) and Hacettepe University S.R.P Doctoral Thesis Project (TDK-2019-17813).

İÇİNDEKİLER

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	iv
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xvi
TABLOLAR	xvii
1. GİRİŞ	1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam	1
1.2. Amaç ve Hipotezler	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar	6
2.2. Maternal Obezite	7
2.2.1. Maternal Obezite Durumunda Ortaya Çıkan Metabolik Değişiklikler	7
2.2.2. Maternal Obezitenin Maternal ve Fetal Sağlık Üzerine Etkileri	11
2.3. Fetal Programlama Hipotezi	13
2.3.1. Epidemiyolojik Çalışmalar	16
2.3.2. Hayvan Çalışmaları	19
2.4. Maternal Obezitenin Olumsuz Etkilerinden Koruyucu Olası Stratejilerin Geliştirilmesi	27
2.4.1. Taurin Amino Asidi	28
2.4.2. Taurin Suplementasyonunun Obezite Üzerine Etkileri	30
2.5. Mikroarray Analizi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Araç Ve Gereçler	37
3.2. Deney Hayvanları	37
3.2.1. Kafeterya Diyeti	38
3.2.2. Vücut Ağırlıkları İle Yem Tüketimlerinin Ölçülmesi	39
3.2.3. Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması	39

3.2.4. Maternal Plazma Örneklerinde Taurin Düzeylerinin Belirlenmesi	39
3.2.5. Plazmada Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Düzeylerinin Belirlenmesi	41
3.2.6. Plazma Amino Asit Profilinin Belirlenmesi	41
3.2.7. Karaciğer Hücre Genomunda Mikroarray Analizi	41
3.2.8. Gerçek Zamanlı PCR (RT-PCR) Yöntemi ile Mikroarray Sonuçlarının Validasyonu	43
3.2.9. İstatistiksel Analizler	45
4. BULGULAR	46
4.1. Yavruların Doğum Ağırlığına İlişkin Bulgular	46
4.2. Üç Haftalık Yavruların Vücut Ağırlığı Değişimi ve Emzicilik Sonu Organ Ağırlıklarına İlişkin Bulgular	46
4.3. Yirmi Haftalık Yavruların Vücut Ağırlığı Değişimine İlişkin Bulgular	50
4.3.1. Yirmi Haftalık Yavruların Yem Tüketimi ile Günlük Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımına İlişkin Bulgular	53
4.4. Yirmi Haftalık Yavruların Organ Ağırlıklarına İlişkin Bulgular	65
4.5. Yirmi Haftalık Yavruların Plazma Biyokimyasal Parametrelerine İlişkin Bulgular	66
4.6. Maternal Plazma Taurin Düzeyleri ile Yirmi Haftalık Yavruların Plazma Serbest Amino Asit Konsantrasyonuna İlişkin Bulgular	69
4.7. Yirmi Haftalık Yavruların Karaciğer Hücre Genomunda Mikroarray Analizine İlişkin Bulgular	71
4.8. Mikroarray Analizi ile Ekspresyon Düzeyleri Değişen Genlerin KEGG Yolak Analizine İlişkin Bulgular	72
4.9. Mikroarray Analiz Sonuçlarının RT-PCR Analizi ile Validasyonuna İlişkin Bulgular	78
5. TARTIŞMA	82
5.1. Üç Haftalık Yavrulara İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	82
5.2. Maternal Plazma Taurin Düzeyleri ile Yirmi Haftalık Yavrulara İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	87
5.3. Yirmi Haftalık Yavruların Farklılaşan Gen Ekspresyonlarının Yolak Analiz Sonuçlarına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	94

5.4. Mikroarray Analiz Sonuçlarının RT-PCR Analizi ile Validasyonuna İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	110
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	112
6.1. Sonuçlar	112
6.2. Öneriler	117
7. KAYNAKLAR	119
8. EKLER	
EK-1. Etik Kurul Onayı	
EK-2. Plazmada Bakılan Amino Asitler	
EK-3. Ek Tablolar	
EK-4. RT-PCR Analizinde Kullanılan Primerlerin Listesi	
EK-5. Orjinallik Ekran Çıktısı	
EK-6. Dijital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

2-ME	2 metoksiestradiol
Abat	4-Aminobutirat Aminotransferaz
Abcb1a	ATP Bağlayıcı Kaset Alt Ailesi B (MDR/TAP), Üyesi 1A
Acsm3	Asil-Coa Sentetaz Orta Zincirli Ailesi Üyesi 3
Adipor1	Adiponektin Reseptör 1
AIF	Apoptoz İndükleyici Faktör
Aldh1b1	Aldehid Dehidrogenaz Ailesi 1 Üyesi B1
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMPK	AMP-Aktive Edilmiş Protein Kinazlar
Angptl4	Anjiyopoetin Benzeri Protein 4
Apol11a	Apolipoprotein L 11a
ARE	Antioksidan Yanıt Elementi
Bax	Bcl-2 İlişkili X Protein (<i>Bcl2-associated X protein</i>)
BOH	Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar
CAF	Kafeterya diyeti
CAFT	Kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonu
Cd36	Cd36 Molekülü
cDNA	Tamamlayıcı Deoksiribo Nükleik Asit
Ces2e	Karboksil Esteraz 2e
Cml-2	Camello-like 2
CoA	Koenzim A
Comt	Katekol – O – Metil Transferaz
CON	Kontrol diyeti
CONT	Kontrol diyeti ve taurin suplementasyonu
Cpt1a	Karnitin Palmitoiltransferaz-1a
cRNA	Antisense RNA
Cyp2b2	Sitokrom P450 Ailesinin 2 Alt Ailesi B Polipeptid 2
Cyp3a9	Sitokrom P450, Ailesi 3, Alt Ailesi A, Polipeptid 9
Cyp7a1	Sitokrom P450, Ailesi 7, Alt Ailesi A, Polipeptid 1
DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit

DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EDA	Ektodisplasin A
Edar	Ektodisplasin-A Reseptörü
EET	Eikosatrienoik Asit
EpOME	Epoksi-Oktadekanoik Asit
FXR	Farnesoid X Reseptör
g	Gram
G6pd	Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
GDM	Gestasyonel Diyabet
Gpt2	Glutamik Puvat Transaminaz (Alanin Aminotransferaz) 2
GST	Glutatyon-S-transferazlar
Gstk1	Glutatyon S-Transferaz Kappa1
Gstm7	Glutatyon S-Transferaz, Mu7
H2O2	Hidrojen Peroksit
HDL-C	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
Hist1h2af	Histone Cluster 1, H2af
Hmg111	High-mobility group (nonhistone chromosomal) protein 1-like 1
Hmgb1	High Mobility Group Box 1
Hmgcr	3 Hidroksi 3 Metil Glutaril CoA Redüktaz
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
Hsd17b2	Hidroksisteroid (17-Beta) Dehidrogenaz 2
Hsd17b6	Hidroksisteroid (17-Beta) Dehidrogenaz 6
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IGF-1R	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 Reseptörü
IL-10	İnterlökin-10
IL-13	İnterlökin-13
Il13ra2	İnterlökin 13 Reseptör, Alfa 2
IL17rb	İnterlökin 17 Reseptör B
IL-1R1	İnterlökin 1 Reseptörü
IL-33	İnterlökin-33
IL-4	İnterlökin-4

IL-6	İnterlökin-6
IRS-1	İnsülin Reseptör Substrat -1
KEGG	Kyoto Genler ve Genomlar Ansiklopedisi
LDL-C	Yüksek Dnsiteli Lipoprotein
LPL	Lipoprotein Lipaz
LXRα	Karaciğer X Reseptör Alfa
MDA	Malondialdehid
mg	Miligram
miRNA	Mikro-RNA
mL	Mililitre
MLKL	Mixed-Lineage Kinase Domain Like Protein
MSG	Monosodyum Glutamat
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
Ndufv3	NADH Dehidrogenaz (Ubiquinon) Flavoprotein 3
Nqo1	NAD(P)H dehidrogenaz, quinon 1
Nr1h3	Nükleer Reseptör Alt Ailesi 1, Grubu H, Üyesi 3
Nrf2	Nükleer Faktör Eritroid 2
PAR	Predictive Adaptive Response
PARP1	Poly-ADP-Riboz Polimeraz 1
PGC-1α	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gamma Koaktivatör-1 α
Pmvk	Fosfomevalonat Kinaz
PPAR – α	Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör- α
PPAR – γ	Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör- γ
Prkaa2	Protein kinaz, AMP-aktive edici alfa 2, katalitik alt grubu
PXR	Pregnan X Reseptör
RIPK1	Reseptör İlişkili Serin/Treonin Protein Kinaz 1
Rpl13a	Ribozomal Protein L13a
Rpl34	Ribozomal Protein 34
Rps15	Ribozomal Protein S15
Rps26	Ribozomal Protein S26
Rps29	Ribozomal Protein S29

RT-PCR	Gerçek Zamanlı PCR
Sdhc	Süksinat dehidrogenaz kompleksi, subunit C, integral membran proteini
SREBP-1c	Sterol Düzenleyici Element Bağlayıcı Protein-1c
ss-cDNA	İki Aşama Sense-Strand cDNA
TauT	Taurin Taşıyıcısı
TBARS	Tiyobarbitürik Asit Reaktif Bileşikleri
TLR3	Toll Benzeri Reseptör 3
TLR4	Toll Benzeri Reseptör 4
TNFR1	Tümör Nekrozis Faktör Reseptör-1
TNF-α	Tümör nekrozis faktör- α
VEGF-A	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü-A
VLDL	Çok Yüksek Dansiteli Lipoprotein

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. A. Taurinin yapısı; B. Taurin sentezi.	29
3.1. Araştırmanın yürütülmesinde izlenen yol.	40
3.2. Affymetrix GeneChip® Rat Gene 2.0 ST Array yöntemi.	43
4.1. Yavruların doğum ağırlığı.	46
4.2. Emziliklik döneminde maternal diyetin yavruların vücut ağırlığı üzerine etkisi.	49
4.3. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık erkek yavruların vücut ağırlığı üzerine etkisi.	51
4.4. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık dişi yavruların vücut ağırlığı üzerine etkisi.	52
4.5. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık erkek yavruların yem tüketimi üzerine etkisi.	55
4.6. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık dişi yavruların yem tüketimi.	56
4.7. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık erkek yavruların enerji alımı üzerine etkisi.	57
4.8. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık dişi yavruların enerji alımı üzerine etkisi.	58
4.9. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık erkek yavruların karbonhidrat alımı üzerine etkisi.	59
4.10. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık dişi yavruların karbonhidrat alımı üzerine etkisi.	60
4.11. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık erkek yavruların protein alımı üzerine etkisi.	61
4.12. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık dişi yavruların protein alımı üzerine etkisi.	62
4.13. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık erkek yavruların yağ alımı üzerine etkisi.	63
4.14. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık dişi yavruların yağ alımı üzerine etkisi.	64

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
4.1. Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonunun yavruların emziklilik sonu organ ağırlıkları üzerine etkisi.	48
4.2. Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonunun emziklilik sonrası dönemde yavruların organ ağırlıkları üzerine etkisi.	66
4.3. Yirmi haftalık yavruların plazma biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi.	68
4.4. Yirmi haftalık yavruların plazma serbest amino asit konsantrasyonunun değerlendirilmesi	70
4.5. Yirmi haftalık yavruların plazma serbest amino asit konsantrasyonunun değerlendirilmesi	71
4.6. Maternal taurin suplementasyonuna maruz kalmış yetişkin erkek ratların değişen gen ekspresyonlarının yolak analiz sonuçlarının değerlendirilmesi	73
4.7. Maternal taurin suplementasyonuna maruz kalmış yetişkin dişi ratların değişen gen ekspresyonlarının yolak analiz sonuçlarının değerlendirilmesi	74
4.8. Maternal kafeterya diyetine maruz kalmış yetişkin erkek ratların değişen gen ekspresyonlarının yolak analiz sonuçlarının değerlendirilmesi	75
4.9. Maternal kafeterya diyetine maruz kalmış yetişkin dişi ratların değişen gen ekspresyonlarının yolak analiz sonuçlarının değerlendirilmesi	76
4.10. Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonuna maruz kalmış yetişkin erkek ratların değişen gen ekspresyonlarının yolak analiz sonuçlarının değerlendirilmesi	77
4.11. Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonuna maruz kalmış yetişkin dişi ratların değişen gen ekspresyonlarının yolak analiz sonuçlarının değerlendirilmesi	78
4.12. Yetişkin erkek yavrularda mikroarray ve RT-PCR sonuçlarının karşılaştırılması	81
4.13. Yetişkin dişi yavrularda mikroarray ve RT-PCR sonuçlarının karşılaştırılması	81

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam

Obezite, vücutta anormal ya da aşırı yağ birikimi ile karakterize olup Tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların görülme riskini arttırmaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) belirlemelerine göre dünya genelinde obezite, 1980 yılından günümüze iki kattan daha fazla artış göstermiştir. Dünyada 2016 yılında, 18 yaş ve üstü 1.9 milyardan fazla kişinin fazla kilolu olduğu ve bu bireylerin 600 milyondan fazlasının ise obez olduğu bildirilmiştir (2). Obezite görülme sıklığındaki artış bu hızla devam ederse, 2030 yılında yetişkin nüfusunun yaklaşık %38'inin fazla kilolu ve %20'sinin obez olacağı tahmin edilmektedir (3). Aynı şekilde son yıllarda maternal obezite prevalansında da hızlı bir artış gözlenmiştir (4). Amerika'da üreme çağındaki kadınların yaklaşık %64'ünün fazla kilolu ve %35'inin ise obez olduğu bildirilmiştir (5).

Maternal obezite preeklamsi, gestasyonel diyabet (GDM) ve sezaryen doğum gibi gebelik komplikasyonlarının riskini arttırmaktadır. Makrozomi, konjenital anomali, omuz distosisi ve fetal distres gibi fetal ve neonatal komplikasyonlar da gelişebilmektedir (6). Kısa dönem etkilerinin yanı sıra maternal obezitenin fetüs sağlığı üzerinde uzun dönem etkilerinin olabileceği de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (7, 8). Fetal Programlama Hipotezi'ne göre rahim içi ortamda maruz kalınan optimal olmayan beslenme çevresi fetüs metabolizmasında kalıcı değişikliklere yol açarak, fetüsün yetişkinlik döneminde kronik hastalık gelişim riskini arttırmaktadır (9). Obezite, maternal obezite ve GDM'deki artış nedeniyle fetüsün aşırı beslenmesinin fetüs üzerine olası olumsuz etkileri son yıllarda dikkat çekici hale gelmiştir (10). Birçok epidemiyolojik çalışmada maternal obezitenin yüksek doğum ağırlığı ile çocukluk ve adolesan çağı obezitesi riskini arttırabileceği gösterilmiştir (11-15). Maternal obezojenik beslenme çevresine maruziyetin fetüste yol açabileceği metabolik ve fizyolojik değişiklikler genellikle fare ve ratların kullanıldığı hayvan modelleri ile araştırılmaktadır (16,17). Ratlarda obezitenin geliştirilmesinde kafeterya diyeti, yüksek yağlı ve yüksek fruktozlu diyet modelleri gibi çeşitli diyet modelleri kullanılmaktadır (18-20).

Kafeterya diyeti, laboratuvar hayvanlarında beslenme yolu ile obeziteyi geliştirmek amacıyla oluşturulmuş bir modeldir (21). Çikolata, bisküvi, cips, peynir ve şekerleme çeşitleri gibi enerji, şeker veya tuz içeriği yüksek olan lezzetli insan yiyeceklerinden oluşmaktadır (22). Bu diyet modeli ratlarda hiperfajiye yol açmakta ve hızlı ağırlık kazanımı, yağ dokusunda artış ile glikoz ve insülin intoleransına neden olmaktadır (21). Yapılan çalışmalarda kafeterya diyetinin ratlarda maternal obezitenin indüklenmesinde güçlü bir model olduğu gösterilmiştir (23-25).

Ratlarda kafeterya diyeti kullanılarak yapılan fetal programlama çalışmalarında, bu beslenme modelinin fetüs metabolizması üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (26,27,28). Maternal kafeterya diyetine maruziyet yavrunun yeme davranışının programlanmasında da önemli rol oynamaktadır (29, 30). Bayol ve arkadaşları (29) yapmış oldukları araştırma sonucunda gebelik ve emziklilik döneminde kafeterya diyeti tüketirilmiş olan annelerin yavrularının yağlı, şekerli ve tuzlu yiyecekleri daha çok tercih ettiğini bildirmiştir.

Maternal aşırı beslenmeye maruz kalmış yavrularda obeziteye yatkınlığın azaltılabilmesi için olası koruyucu stratejilerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu stratejiler aşırı beslenme ve/veya obezitenin yol açtığı maternal parametrelerin (hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperinsülinemi, inflamasyon ile ilişkili markerlerde artış gibi) ve yavruda gözlenen hiperfaji ve adipozite artışı gibi fenotipik sonuçların azaltılmasına yönelik olabilir (31). Maternal aşırı beslenmenin yol açtığı metabolik bozuklukların önlenmesi amacıyla deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda özellikle fonksiyonel besin bileşenlerinin suplementasyonu dikkat çekmektedir (32-36). Bu yaklaşımların yanı sıra hem hayvan çalışmalarında hem de klinik çalışmalarda taurin suplementasyonunun aşırı beslenme ve obezite üzerine yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (37-39).

Sülfür içeren bir amino asit olan taurin, ilk kez 1827 yılında, ox safrasından izole edilmiş olup, kemirgenler için elzem olmayan bir amino asit, insanlar için ise koşullu elzem amino asit olarak tanımlanmıştır (40). Taurin toplam vücut ağırlığının %0.1'ini oluşturmaktadır ve endojen olarak sistein dioksigenaz ve sisteinsülfinat dekarboksilaz enzimlerinin bir dizi ardışık tepkimesi sonucunda, metionin ve sisteinden sentezlenmektedir (41). Taurin, safra tuzu taurokolat sentezinde rol oynar. Ayrıca, lipid metabolizması, hücresel ozmoregölasyon, apoptozisin inhibisyonu ve

protein fosforilasyonu üzerinde önemli rol oynamaktadır (42). Ayrıca, antioksidan, anti-inflamatuar ve insülin duyarlılığını geliştirici etkilerinin olabileceği de düşünülmektedir (43).

Fetal taurin sentezi yetersiz olduğu için fetal gelişim süresince taurin amino asidi elzem hale gelmektedir (44). Fetüse yeterli miktarda taurin sağlanabilmesi ancak plasental transport ile mümkündür (45). Norberg ve arkadaşları (46) yapmış oldukları çalışma sonucunda, intrauterin büyüme geriliği olan fetüslerin plazma taurin konsantrasyonunun daha düşük olduğunu bildirmiştir. Bu azalmanın plasental taurin taşıyıcılarının aktivitesindeki azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (46). Yapılan çalışmalarda maternal obezitenin plasental taurin taşıyıcısının aktivitesinde azalmaya yol açarak fetüse yeterli miktarda taurin akışını bozabileceği gösterilmiştir (47, 48).

Obezite, plazma taurin düzeylerinde azalmaya yol açmaktadır (49, 50). Yüksek yağlı diyet modeli ile obezitenin indüklendiği farelerde, plazma taurin düzeylerinin azaldığı bulunmuştur (50). Bu azalmanın, taurin sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan sistein dioksijenaz ekspresyonundaki azalma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (49). Bu sonuçlar obezitenin taurin yetersizliğine yol açabileceğini öne sürmektedir.

Kardiyovasküler Hastalıklar ve Beslenme Karşılaştırması Çalışması (CARDIAC), çok merkezli kesitsel epidemiyolojik bir çalışma olup, 25 ülkeden 61 toplumun katılımıyla gerçekleştirilmiştir (51,52). Bu çalışmada 24 saatlik idrar örnekleri toplanmış ve taurin, sodyum, magnezyum ve kreatinin düzeyleri çalışılmıştır. İdrardaki taurin düzeyi, diyetle taurin alımını göstermektedir. 24 saatlik idrarla taurin atımı, koroner kalp hastalıkları mortalitesi ile ters ilişkili bulunmuştur (51,52). İdrarla taurin atımı daha yüksek olan bireylerin beden kütle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve plazma total kolesterol düzeylerinin önemli ölçüde daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır (51, 52).

Sınırlı sayıda insan çalışmasına ek olarak, taurin suplementasyonunun obeziteden koruyucu etkileri deney hayvanları ile yürütülmüş çalışmalarda da gösterilmiştir ve bu çalışmalarda taurinin koruyucu etkisinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (53-56). Bu etkinin hayvan çalışmalarında kullanılan taurin miktarının daha fazla olmasıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir (53).

Hem insan hem de hayvan çalışmalarında taurin suplementasyonunun çeşitli mekanizmalar aracılığıyla obeziteyi önleyebileceği gösterilmiştir; ancak maternal obezitenin önlenmesindeki etkinliği ya da fetal ve postnatal etkileri ile ilgili çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Li ve arkadaşları (57) yapmış oldukları çalışmada, maternal taurin suplementasyonunun anne ve yavrularda inflamasyon ve lipid metabolizması üzerine etkilerini değerlendirmiştir. Obezogenik diyet alan grupta, maternal hiperinsülinemi, hiperleptinemi, plazma glikoz, glutamat ve TNF- α konsantrasyonunda artış gözlenmiştir (57). Taurin suplementasyonu, obezogenik diyet-aurin grubunda yer alan annelerin plazma TNF- α ve glutamat konsantrasyonunda azalma sağlamıştır. Başka bir çalışmada ise maternal fruktoz tüketimine maruz kalmış ratlarda taurin suplementasyonunun fetüs üzerine etkileri değerlendirilmiştir (58). Araştırma sonucunda, maternal taurin suplementasyonunun maternal hiperinsülinemi, insülin direnci ve proinflamatuvar sitokin düzeylerinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (58).

Obezite, prevalansı hızla artmakta olan ve bulaşıcı olmayan kronik hastalıklarla ilişkilendirilen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Obezitenin sağlık üzerine olumsuz etkileri bulunmakta ve obezite yaşam kalitesini bozmaktadır. Obezite tüm yaş gruplarını etkilemekle birlikte, son yıllarda maternal obezite prevalansında da dramatik bir artış meydana gelmiştir. Maternal obezite maternal, neonatal ve postnatal komplikasyonlara yol açmakta ve yenidoğanın kısa ve uzun dönem sağlığı üzerinde olumsuz etkilerde bulunmaktadır. Obez bireylerde görülen insülin direnci, inflamasyon ve dislipidemi gibi komorbiditelerin tedavisine yönelik çeşitli besin bileşenlerinin suplementasyonu üzerinde çalışılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, taurin suplementasyonunun obeziteyi önleyici, plazma trigliserit ve inflamasyon markerlerinde iyileşme sağlayabileceği gösterilmiştir. Özellikle fare ve ratlarda farklı diyet modelleri ile indüklenmiş maternal obezite tedavisinde, farklı besin bileşenlerinin insülin direnci, inflamasyon ya da dislipidemi üzerine etkileri değerlendirilmiş ve altta yatan biyokimyasal ve moleküler mekanizmalar aydınlatılmaya çalışılmıştır. Gelecek nesillerin sağlığının korunması ve kronik hastalık prevalansının azaltılması amacıyla maternal obezitenin tedavisi ve önlenmesi büyük önem taşımaktadır.

1.2. Amaç ve Hipotezler

Amaç

Bu çalışmanın amacı, maternal obezite ve taurin suplementasyonunun doğum ağırlığı ve yavruların emziklilik dönemindeki vücut ağırlığı, yetişkin yavrulara ait bazı biyokimyasal parametreler (glikoz, insülin, C-peptid, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, MDA, IGF-1, leptin ve adiponektin), plazma serbest amino asit konsantrasyonu ile bu yavruların karaciğer dokularında çeşitli genlerin mRNA yanıt profili üzerine etkilerinin değerlendirilmesidir.

Hipotezler

1. Maternal kafeterya diyeti doğum ağırlığını ve emziklilik döneminde vücut ağırlığını etkiler.
2. Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonu doğum ağırlığını ve emziklilik döneminde vücut ağırlığını etkiler.
3. Maternal kafeterya diyeti yetişkin yavrularda plazma amino asit profilini etkiler.
4. Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonu yetişkin yavrularda plazma amino asit profilini etkiler.
5. Maternal kafeterya diyeti yetişkin yavrularda plazma glikoz, insülin, c-peptid, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, MDA, IGF-1, leptin ve adiponektin düzeylerini etkiler.
6. Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonu yetişkin yavrularda plazma glikoz, insülin, c-peptid, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, MDA, IGF-1, leptin ve adiponektin düzeylerini etkiler.
7. Maternal kafeterya diyeti yetişkin yavruların karaciğer dokularında çeşitli genlerin (oksidatif stres, inflamasyon, glikoz intoleransı vb.) mRNA yanıt profilini etkiler.
8. Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonu yetişkin yavruların karaciğer dokularında çeşitli genlerin (oksidatif stres, inflamasyon, lipid metabolizması vb.) mRNA yanıt profilini etkiler.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar

Kronik hastalıklar olarak da bilinen bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH) kardiyovasküler hastalıklar, kronik solunum yolu hastalıkları, kanserler, diyabet ve mental bozukluklardan oluşmaktadır (59). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre BOH tüm dünyada meydana gelen ölümlerin %71'inden sorumlu olup yirmi birinci yüzyılın en önemli sağlık sorunlarının başında gelmektedir (60). Kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, kronik solunum yolu hastalıkları ve diyabet tüm dünyada meydana gelen ölümlerden sorumlu başlıca kronik hastalıklar arasında yer almaktadır (60). BOH, erken yaşta meydana gelen ölümlerin %75'inden sorumludur ve bu ölüm oranlarının ülkelerin ekonomik düzeyleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelere erken yaşta meydana gelen ölüm oranlarının yüksek gelirli ülkelere kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (60).

Sigara ve alkol kullanımı, yüksek kan basıncı, sağlıksız besin tüketim alışkanlıkları, sedanter yaşam tarzı, obezite ve hiperkolesterolemi gibi metabolik ve davranışsal risk faktörlerinin BOH riskini arttırdığı bilinmektedir (61). Buna ek olarak genetik farklılıkların da BOH gelişimini etkileyebileceği düşünülmektedir; ancak genetik olarak benzer özellikler gösteren ikiz kardeşlerde bile çevresel faktörlere karşı yanıt farklılık göstermektedir. Dolayısıyla tek başına genetik farklılıklar ya da yaşam tarzı değişiklikleri ile BOH gelişiminin açıklanması mümkün değildir (62). Özellikle gelişmekte olan ülkelere meydana gelen hızlı kentleşme epidemiyolojik ve beslenme alışkanlıklarında farklılaşmalara yol açmıştır (63). Bu durum gelişmekte olan ülkelere BOH'a bağlı erken ölüm oranlarında artışa yol açmış ve gelişmiş ülkelere kıyasla kronik hastalıkların daha erken yaşta ortaya çıkmasına ve hastalık seyrinin daha hızlı olmasına yol açmıştır (63). Enerji içeriği yoğun sağlıksız yiyeceklerin tüketilmesi ve fiziksel aktivite düzeylerindeki azalma başta olmak üzere özellikle gelişmekte olan ülkelere görülen demografik ve sosyal değişiklikler uyumsuzluğa neden olmaktadır. Bu uyumsuzluğun Hindistan, Çin ve Malezya gibi ülkelere diyabet prevalansında artışa yol açtığı bildirilmiştir (64).

GDM (65) ve maternal obezite (66, 67) gibi durumlar bu uyumsuzluğu arttırarak BOH riskinde artışa yol açmaktadır.

2.2. Maternal Obezite

Obezite 21. yüzyılın en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Yetmişten fazla ülkede 1980 yılından bu yana obezite prevalansının iki katına çıktığı ve sosyoekonomik düzeydeki gelişimle birlikte obezite prevalansındaki artışın hızla devam ettiği bildirilmiştir (68). DSÖ'ye göre 2016 yılında 650 milyondan fazla yetişkin bireyin obez olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca 5-19 yaş grubunda yer alan 340 milyondan fazla çocuk ve adolesanın da hafif şişman ya da obez olduğu bildirilmiştir (69). Buna ek olarak maternal obezite prevalansı da hızla artmaktadır. Tüm dünyada maternal obezite prevalansının belirlenmesi amacıyla yapılmış bir araştırma sonucunda 2014 yılında 38.9 milyon gebenin hafif şişman ve obez olduğu, bu bireylerin 14.6 milyonunun ise obez gebelerden oluştuğu tahmin edilmiştir (70). Hindistan'da yaşayan gebelerin %21.7'sinin hafif şişman ve obez olduğu ve tüm dünyadaki prevalansın %11.1'ini oluşturduğu bildirilmiştir. Amerika'da ise tüm gebelerin üçte birinin hafif şişman ya da obez bireylerden oluştuğu belirtilmiştir. Bu araştırma yüksek ve orta gelirli ülkelerde hafif şişman ve obez gebeliklerin sayısında artış olduğunu ortaya koymuştur (70).

2.2.1. Maternal Obezite Durumunda Ortaya Çıkan Metabolik Değişiklikler

Gebelik süresince annede anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler meydana gelir. Bu değişikliklerin çoğu fetüs ve plasantanın fizyolojik uyarılarına yanıt olarak gelişir. Gelişmekte olan fetüs artan enerji ve besin ögesi gereksinmelerinin karşılanması için annede çeşitli metabolik değişikliklerin meydana gelmesine neden olur (71). Normal gebeliklerde amino asitler daha çok protein sentezi için kullanılmaktadır. İlk trimesterde protein sentezinde herhangi bir değişiklik gözlenmezken ikinci ve üçüncü trimesterde sırasıyla %15 ve %25 oranında artış olduğu saptanmıştır. Bu artışın fetüs ve plasentadaki artmış protein sentezinin yanı sıra karaciğer, meme dokusu ve uterus gibi maternal dokulardaki protein sentezindeki artış ile de ilgili olduğu düşünülmektedir (72).

Gebelik süresince açlık durumunda meydana gelen plazma amino asit düzeylerindeki azalma visseral organların amino asit alımının arttığını düşündürmektedir (73). Ayrıca bu azalmanın hormonal değişikliklerle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Gebeliğin ilk trimesterinde total serum protein düzeylerinde azalma gözlenir. İkinci trimesterde bu düzey sabit hale gelir ve gebelik öncesi düzeyin yaklaşık 1 g/dL altında seyrederek (73). Bu azalma; plasental aminoasit alımı ile insülin seviyelerindeki artış, aminoasitlerin glukoneogenez için karaciğere yönelmesi ve glikoz yapımında kullanılmak üzere fetüse transfer edilmesi nedeniyle gerçekleşir. (73).

Maternal obezitenin protein ve amino asit metabolizması üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir (71,72). Gebe olmayan obez kadınlarda hiperinsülinemi durumunda protein sentezinin daha az düzeyde gerçekleştiği ve normal ağırlıktaki bireylere kıyasla protein oksidasyonunda herhangi bir farklılık gözlenmediği bildirilmiştir (71,72). Maternal protein dönüşümünün visseral kas dokusuyla pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Dolayısıyla obez gebeliklerde anabolik yanıtın azalabileceği ve bu durumun hiperinsülinemi ve hiperglisemi varlığında fetal gelişimi bozabileceği düşünülmektedir (71, 72).

Gebelik başlangıcında maternal kan hacmindeki artış nedeniyle açlık kan glikoz düzeylerinde azalma gözlenir ve bu durum ikinci trimester süresince devam eder (74). Son trimesterde ise glikoz düzeylerinde daha fazla azalma olur. Gebelik boyunca glikozun maternal dolaşımdan fetüse transfer edilerek kullanımının artması da glikoz düzeylerinde azalmaya yol açar (74). Glikoz kullanımının arttığı bu süreçlerde maternal insülin duyarlılığında azalma görülmektedir. Bu değişikliklere yanıt olarak maternal hepatik glukoneogenez ile yağ asidi seviyelerinde artış meydana gelir (74). Gebelik döneminde açlık kan glikoz düzeyi gebelik öncesi dönemden daha düşük iken, postprandiyal glikoz seviyeleri daha yüksek seyretmektedir. Bu yükselmenin insülin aktivitesindeki bozulmaya bağlı annenin postprandiyal glikoz kullanımındaki azalmadan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (71). Bununla birlikte pankreatik β -hücre aracılı insülin salınımı ve hepatik glukoneogenezdeki değişikliklerin de bu sürece katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (71).

Gebeliğin ilk haftalarında fetoplazental ünite büyüme hormonu düzeylerinde azalmaya yol açar ve bunun sonucunda insülin duyarlılığı artar. Artmış insülin duyarlılığından sonraki süreçte, plasental laktojen ve büyüme hormonu, progesteron, kortizol, prolaktin ve diğer hormon seviyelerindeki artış insülin reseptör sinyalizasyonunu engelleyerek adipositler ve kas dokusu gibi periferel dokularda insülin duyarlılığının azalmasına yol açar (75). Özellikle progesteron, plasental büyüme hormonu ve kortizol hormon seviyelerindeki artış gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde insülin duyarlılığında belirgin bir azalmaya neden olur ve üçüncü trimesterde insülin direncinin şiddeti artar (75). Bu hormonların yanı sıra plasenta tarafından üretilen inflamatuvar medyatörler ile adipoz doku tarafından sentezlenen sitokinler de periferel dokularda insülin duyarlılığının azalmasından sorumludur (76). İnsülin duyarlılığındaki bu azalma maternal ve fetal beslenmenin yeterli düzeyde sürdürülebilmesi için pankreatik β -hücrelerinin insülin sentezleme kapasitesini uyarak maternal dolaşımdaki insülin seviyelerinde artışa yol açar (74).

Maternal obezite durumunda gebeliğin erken dönemlerinde açlık kan glikoz düzeylerindeki azalma daha belirgindir (71,72). İnsülin aracılı glikoz depolanması ve karbonhidrat oksidasyonundaki azalma ile endojen glikoz sentezinin baskılanmasındaki azalma sonucunda periferel ve hepatik insülin direnci meydana gelir (71,72). Obezite ile ilişkili insülin direnci tokluk durumunda glikoz, lipid ve amino asitlerin dolaşımdaki düzeylerini artırır. Bunun sonucunda fetüs hiperglisemiye maruz kalır. Lipoliz baskılanamadığı için serbest yağ asitlerinin düzeyi artar ve plasenta ile fetüse geçer (71,72). İnsülin maternal amino asit dönüşümündeki artışı baskılayamaz ve maternal dallı zincirli amino asit düzeylerinde artış meydana gelir. Glikoz, serbest yağ asitleri ve amino asitlerin plasental transferindeki artış fetal makrozomi riskini de artırır (71, 72).

Herhangi bir komplikasyonun eşlik etmediği normal gebeliklerde maternal lipid metabolizması anabolik ve katabolik faz olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (76). Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterlerinde anabolik faz gözlenir ve gelişmekte olan fetüsün besin ögesi gereksinmesinin sağlanması için maternal yağ asidi, trigliserit, fosfolipid, kolesterol ve lipoprotein depoları artar (76). Anabolik faz boyunca maternal östrojen, progesteron ve insülin artışı lipolizi inhibe eder ve lipogenezi uyandır. Bu durum gebelik boyunca plazma lipid konsantrasyonlarında önemli bir

artışa yol açar (76). Total trigliserit konsantrasyonlarında 2 – 4 kat, total kolesterol düzeylerinde %25 – 50 ve yüksek dansiteli lipoprotein (LDL-C) düzeylerinde ise %50 artış olduğu bildirilmiştir (77). Gebeliğin ortalarında HDL-C düzeylerinde %30 artış gözlenmiş ve gebeliğin sonuna doğru hafif düzeyde azalma izlenmiştir (77). Adipoz dokuda LPL enzim aktivitesi artar ve dolaşımdaki trigliseritleri hidrolize ederek maternal dokularda serbest yağ asitlerinin birikimine neden olur (76). Gebeliğin erken dönemlerinde gözlenen insülin duyarlılığındaki artış insülin hormonunun antilipolitik aktivitesini artırır. Ayrıca, adipoz dokunun dolaşımdan glikoz alım kapasitesini artırır ve lipoliz sonucu açığa çıkan gliserolün yeniden kullanımını sağlar (78).

Gebeliğin üçüncü trimesterinde katabolik faz gözlenir ve adipoz dokunun lipolitik aktivitesi artarken, LPL aktivitesi azalır (79). Lipolitik aktiviteye sahip plasental hormon düzeylerindeki yükseklik, maternal hipoglisemi sonucu gözlenen katekolamin düzeylerindeki artış ve bu dönemde ortaya çıkan insülin direnci maternal yağ depolarında yıkıma yol açar. Bunun sonucunda maternal plazma serbest yağ asitleri ve gliserol düzeyleri artar (79).

Normal gebeliklerden farklı olarak obez gebeliklerde lipogenez sadece gebelik öncesi dönemde gözlenir. Bu bireylerde gebelik süresince lipoliz hakimdir. Bu durumun obez gebelerde artmış insülin direncine bağlı olarak insülinin antilipolitik aktivitesini gösterememesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (77). Obez gebelerin gebelikle ilgili metabolik değişikliklere adaptasyon yeteneği daha düşüktür. Bu nedenle daha aterojenik bir lipid profili gözlenir (80). Gebelik öncesi dönemde fazla kilolu ya da obez olan kadınların gebelik döneminde lipid profilleri incelendiğinde normal ağırlıktaki gebelere kıyasla total kolesterol, trigliserid ve LDL-C düzeylerinin daha yüksek, HDL-C düzeylerinin ise daha düşük olduğu gözlenmiştir (81). Bozkurt ve arkadaşları (82) ise gebelik öncesi dönemde fazla kilolu ya da obez olma durumunun gebelikte daha yüksek trigliserid ve daha düşük HDL-C düzeyleriyle ilişkilendirilebileceğini bildirmiştir. Total kolesterol ve LDL-C düzeylerinde ise normal gebelere benzer bir profil gözlenmiştir (82).

Gebelikte sistemik ve adipoz doku inflamasyonu artmaktadır. İmplantasyon süreci için proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin korunması büyük önem taşımaktadır (83). Bu sürecin gerçekleşmesi için uterusu

proinflamatuvar bir yanıtı ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir. İmplantasyon sonrası süreçte ise fetüs rejeksiyonunun önlenmesi için immün sistemin baskılanması gerektiğine inanılmaktadır (83). Obez gebelerde ise normal ağırlıktaki gebelere kıyasla inflamasyon düzeyi daha yüksektir. Maternal obezite durumunda adipoz dokudan adipokinlerin sekresyonu değişmekte ve adipoz doku inflamasyonu artmaktadır (84). Monositler ve makrofajlar ile nötrofiller, T ve B lenfositlerin infiltrasyonu adipoz doku inflamasyonunun en belirgin özelliğidir (85). Uzunlamasına çalışmalarda normal ağırlıktaki gebelerin maternal sitokin profillerinde geçici değişiklikler olduğu saptanmış ve obez gebelerin sitokin profillerinin farklılık gösterdiği bildirilmiştir (83). Maternal obezite ve inflamasyon ile ilgili son yıllarda yürütülmüş araştırma sonuçlarının yer aldığı bir derleme çalışmasına göre obez gebelikler ile serum leptin ve c-reaktif protein düzeylerinin ilişkili olduğu bildirilmiştir (86). İnterlökin-6 (IL-6), TNF- α , monosit kemotaktik proteini-1, adiponektin ve resistin düzeyleri ile maternal obezite arasındaki ilişki ise net değildir ve çalışma sonuçları farklılık göstermektedir (86) .

2.2.2. Maternal Obezitenin Maternal ve Fetal Sağlık Üzerine Etkileri

Maternal Etkiler

Maternal obezite hem anne hem de bebek sağlığını etkileyen en önemli sağlık problemlerinden biridir. Anne sağlığı üzerinde kısa ve uzun dönem etkileri bulunmaktadır (66). Maternal obezite preeklamsi, GDM ve sezeryan doğum gibi gebelik komplikasyonlarına yol açmaktadır (6, 87). Preeklamsi; hipertansiyon, ekstremitelerde ödem ve proteinüri ile karakterize olup gestasyonun 20. haftasından önce ortaya çıkmaktadır (88). Birçok organ sistemini etkilemekte ve tüm dünyada maternal morbidite ve mortalite oranını arttırmaktadır. Obez gebelerde gözlenen hiperlipidemi, hiperinsülinemi ve hiperleptinemi plasenta fonksiyonunu etkileyerek preeklamsi riskini arttırmaktadır (88). Maternal obezite ve preeklamsi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmış bir sistematik derleme çalışması maternal obezitenin preeklamsi riskini arttırdığını ortaya koymuştur (89).

Maternal obezite GDM riskini arttırmaktadır (90). Literatürde yer alan meta-analiz çalışmalarına göre hafif şişman, obez ve ağır obez gebelerin normal ağırlıktaki gebelere kıyasla GDM riski sırasıyla iki, dört ve sekiz kat artmaktadır. Özellikle

GDM'nin tedavi edilmediği durumlarda fetal makrozomi riski artmaktadır (90). Bu durum sezeryan doğum ve postpartum hemoraji riskinde artışa yol açmaktadır (91). Maternal obezitenin ölü doğum riskini arttırdığı bildirilmiş ve GDM'nin önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (66, 92). Bununla birlikte hiperlipidemisi olan obez gebelerde prostasiklin sekresyonu azalır ve peroksidaz üretimi artar (92). Bu durum vazokonstriksiyon ve platelet agregasyonuna yol açar. Ayrıca, obez gebeliklerde apne-hipoksi durumu daha sık gözlenmekte ve uyku süresince oksijen desaturasyonunun daha sık meydana gelmesi fetüse kan akışında azalmaya yol açmaktadır. Maternal obezite ile ilişkili bu komorbiditelerin ölü doğum riskini arttırabileceği düşünülmektedir (92).

Maternal obezitenin prematüre doğum riskini arttıran önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (93, 94). Maternal obezite adipoz dokudan adipokinlerin sentezi ile proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunda artışa yol açarak sistemik inflamasyona neden olur (66,94). Proinflamatuvar sitokin düzeylerindeki artış rahim ağzında olgunlaşmaya yol açar ve prostaglandin sentezini uyararak rahim içi kasılmalarını tetikler. Ayrıca endotelial disfonksiyon, insülin direnci, oksidatif stres ve lipotoksisitenin de prematüre doğum riskini arttırabileceği düşünülmektedir (66, 94). Maternal obezite, bu komplilasyonlara ek olarak yara iyileşmesinde gecikme, postpartum tromboembolizm, üriner sistem enfeksiyonları ve anestezi ile ilişkili komplikasyonların görülme riskinde de artışa yol açmaktadır (95).

Fetal Etkiler

Maternal obezitenin bebek sağlığı üzerinde de kısa ve uzun dönem etkileri bulunmaktadır (96). Maternal obezite ve doğum ağırlığı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışması sonucunda maternal obezitenin aşırı fetal büyümenin indüklenmesinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (97). Aşırı fetal büyüme gebelik yaşına göre doğum ağırlığının doksanıncı persentilin üzerinde olması ya da 4000 g'dan fazla olması (makrozomi) olarak tanımlanmaktadır (98). Obez gebelikler normal ağırlıktaki gebeliklere kıyasla doğum ağırlığında ve adipoz doku miktarında artışa yol açmaktadır (99). Hem maternal aşırı beslenme hem de maternal glikoz intoleransı fetüsün plazma glikoz, insülin ve leptin konsantrasyonunda artışa yol açmaktadır. Hiperglisemi,

hiperinsülinemi ve hiperleptinemi enerji homeostazını düzenleyen santral nöronları etkileyerek iştah ve adiposit metabolizmasında değişikliklere yol açar ve neonatal adipozite artar (99). Aşırı fetal büyümenin yanı sıra maternal obezitenin fetal defekt ve doğumsal anomalilere de yol açabileceği rapor edilmiştir (90). Maternal obezitenin doğumsal anomali riski üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasına göre obez gebeliklerde nöral tüp defekti, hidrosefali ve kardiyovasküler anomali riskinde artışa yol açabileceği bildirilmiştir (100). Gebelikte visseral obezitenin yol açtığı inflamasyon, vasküler disfonksiyon ve plasenta metabolizmasındaki anormalliklerin organogenez ve fetal gelişimi bozabileceği ve doğumsal anomalilere yol açabileceği düşünülmektedir (101).

Maternal obezitenin kısa dönem etkilerinin yanı sıra bebek sağlığı üzerinde uzun dönem etkileri de bulunmaktadır (98, 102, 103). Maternal obezite çocukluk çağı ve yetişkinlik döneminde vücut kompozisyonunda değişikliklere yol açarak obezite riskini arttırmakta ve kardiyometabolik sağlık üzerinde olumsuz etkilere yol açabilmektedir (104, 105). Gebelik öncesi obezite ve gebelik süresince aşırı ağırlık kazanımının çocukluk çağı obezite riskinde 3 kat artışa yol açtığı bildirilmiştir (106, 107). Obez gebelikler fetüsün rahim içi ortamda hiperglisemiye maruz kalmasına yol açmakta ve bebeğin hiperinsülinemi ile doğmasına neden olmaktadır. Bu durumun adipositlerin hacminde ve/veya sayısında artışa yol açarak çocukluk çağında ve adolesan dönemde obeziteye yol açabileceği düşünülmektedir (103). Gözlemsel çalışma sonuçları maternal obezitenin çocukluk çağı ve yetişkinlik dönemi obezite riskinin yanı sıra koroner kalp hastalığı, inme, tip 2 diyabet ve astım riskini de arttırabileceğini ortaya koymaktadır (102, 108). Çocukluk çağında ve yetişkinlik döneminde obezite riski ile çeşitli kardiyometabolik bozuklukların birçok faktörden etkilendiği düşünülmekle birlikte fetal programlama hipotezinin bu mekanizmaların aydınlatılmasında kilit rol oynadığı düşünülmektedir (103, 104).

2.3. Fetal Programlama Hipotezi

Fetal Programlama Hipotezi ilk kez İngiliz epidemiyolojist David Barker tarafından ortaya atılmıştır. David Barker (109), düşük doğum ağırlığının yetişkinlik döneminde koroner kalp hastalığı riskini arttırdığını gözlemiştir. Hertfordshire doğum kohortlarının incelendiği çalışmalar sonucunda rahim içi büyüme geriliğinin

tip 2 diyabet, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı riskini arttırdığı bildirilmiştir (110-112). Fetal Programlama Hipotezi'ne göre fetüsün özellikle kritik gelişim evrelerinde rahim içi ortamda maruz kaldığı optimal olmayan çevresel faktörlerin (kötü beslenme, stres, çevresel kimyasallar vb.) yetişkinlik döneminde koroner kalp hastalığı, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkların riskini arttırabileceği düşünülmektedir (113).

Fetal Programlama Hipotezi, “Yetişkin Hastalıklarının Fetal Orijinleri” ya da “Hastalık ve Sağlığın Gelişimsel Orijinleri” olarak da bilinmektedir. Bu hipoteze göre organogenez ve doku farklılaşmasının meydana geldiği perinatal dönem optimal olmayan maternal koşullara duyarlılığın yüksek olduğu kritik bir dönem olarak kabul edilmektedir (114). Bu dönemde optimal olmayan maternal beslenme çevresi (yetersiz beslenme, aşırı beslenme vb.) gibi olumsuz koşullara maruziyet, fetal dokuların hücre sayısı ve fonksiyonlarında kalıcı metabolik değişikliklere yol açmaktadır (115). Pankreasın beta hücrelerinin farklılaşma sürecinde maternal yetersiz beslenme ya da malnütrisyonla maruz kalan fetüs metabolik programlama ile bu duruma adapte olmaya çalışır (116). Bu süreçte fetüsün pankreas gelişimi bozulmakta ve insülin sekresyonu azalmaktadır. Doğum sonrası malnütrisyonun devam etmesi durumunda yetersiz insülin salınımının olumsuz bir etkisi olmamaktadır. Ancak, enerji alımının artması durumunda meydana gelen uyumsuzluk, fizyolojik bir dengesizliğe yol açmakta ve glikoz intoleransı meydana gelmektedir (116). Glikoz intoleransına yol açan, insülin salınım kapasitesi ve glikoz metabolizmasında kalıcı değişikliklere yol açan bu mekanizma, Hales ve Barker tarafından 1992 yılında öne sürülmüş ve Tutumlu Fenotip Hipotezi olarak adlandırılmıştır (117). Rahim içi ve postnatal çevre arasındaki etkileşim ise Predictive Adaptive Response (PAR) hipotezi ile açıklanmaktadır. PAR hipotezine göre rahim içi ortamda maruz kalınan beslenme çevresinin postnatal dönem ile benzer olması durumunda fetüsün çevresel faktörlere daha iyi uyum sağladığı düşünülmektedir (118).

Bu mekanizmalara ek olarak Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) metilasyonu, histon modifikasyonu ve mikro RNA (mi-RNA)'ların yer aldığı epigenetik mekanizmaların hücre gelişimi ve farklılaşması ile çevresel uyarılara yanıt olarak fenotipik özelliklerde kalıcı değişikliklere yol açabileceği öne sürülmektedir (119).

Epigenetik değişiklikler, DNA dizisinde kalıcı değişikliklere yol açmadan belirli genlerin ekspresyonunu modifiye etmektedir (120). Kovalent bir modifikasyon olan DNA metilasyonu, DNA molekülünün sitozin bazının 5. karbonuna bir metil grubunun eklenmesiyle meydana gelir ve bu reaksiyon DNA metiltransferaz enzimleriyle katalize edilir (121). Erken embriyonik dönemde DNA hipometiledir ve çevresel uyaranlara yanıt olarak organogenez ve doku farklılaşması dönemlerinde DNA metilasyonu artmaktadır. Metilasyondaki artış transkripsiyonel gen susturulmasına yol açar. Rahim içi büyüme geriliği ve yetersiz beslenme gibi optimal olmayan koşullar genlerin promotör bölgesindeki DNA metilasyon düzeylerini değiştirerek gen ekspresyonunu modifiye etmektedir (122).

Histonlar DNA'nın etrafına sarılmasını ve paketlenmesini sağlayarak nükleozom yapılarını oluşturan proteinlerdir ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (123). Histonlar H1, H2A, H2B, H3 ve H4 olarak sınıflandırılmaktadır. Asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, sumolasyon ve ubikitinasyonun yer aldığı post-translasyonel modifikasyonlar da gen ekspresyonunun epigenetik modifikasyonunda rol alır (123). Histon asetil transferaz enzimleri kofaktör olarak asetil CoA'yı kullanır ve bir asetil grubunu lizin yan zincirlerinin amino grubuna transfer eder (124). Pozitif lizini nötralize ederek histonlar ve DNA arasındaki etkileşimi zayıflatır. Histon deasetilaz enzimleri ise histon asetil transferaz enzimlerinin tersi yönde etki eder ve lizini pozitif yüklü hale getirir. Kromatin inaktif hale gelir ve transkripsiyon baskılanmış olur (124). Histon metilasyonunun gen ekspresyonu üzerine etkileri eklenen metil grubunun sayısına ve lizin kalıntılarının pozisyonuna göre farklılık göstermektedir (125). Örneğin histon 3 lizin 9 (H3K9) ve histon 3 lizin 27 (H3K27) 'ye üç metil grubunun eklenmesi transkripsiyonun baskılanmasına yol açmaktadır. Histon 3 lizin 4 (H3K4)'e üç metil grubunun eklenmesi ise transkripsiyonu aktif hale getirir. Benzer şekilde arjinin metilasyonu da transkripsiyonun aktive edilmesinde ya da baskılanmasında rol oynamaktadır (125).

miRNA'lar 20-25 nükleotid uzunluğunda, kodlama yapmayan RNA türlerinden oluşmaktadır ve gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel modifikasyonunda rol oynar (126). miRNA'lar gen ekspresyonunu düzenleyerek hücre döngüsü ve farklılaşması, metabolizma ve yaşlanma gibi fizyolojik süreçlerde

değişikliklere yol açar (127). miRNA'lar diğer epigenetik modifikasyonlarla etkileşim içerisindedir ve bir grup miRNA, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarının ekspresyonunda rol oynamaktadır. Bazı miRNA'ların ekspresyonunun düzenlenmesinde ise DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları rol alır (126).

2.3.1. Epidemiyolojik Çalışmalar

Gebelikte kötü beslenme süreçlerinin doğacak bebeklerin hastalık ve sağlığı üzerine etkilerine dair en iyi kanıt II. Dünya Savaşı döneminde meydana gelen kıtlığa maruziyetin takip edildiği çalışmalardan gelir (128, 129). Aralık 1944 ve Nisan 1945 tarihleri arasında meydana gelen Hollanda Açlık Kışı süresince besin rasyon kayıtlarına göre günlük enerji alımının 400 – 800 kalori arasında değiştiği rapor edilmiştir (130). Rahim içi ortamda, farklı gelişim dönemlerinde açlığa maruz kalmış bebeklerin yetişkinlik dönemlerinde kronik hastalık risklerinin değerlendirildiği birçok çalışma yapılmış ve Hollanda Açlık Kışı adeta tarihin doğal bir deneyi haline gelmiştir (130).

Hollanda Açlık Kışı doğum kohortlarının çalışıldığı araştırmalarda, gebeliğin farklı dönemlerinde (erken dönemi, ortası ve son dönemi) açlığa maruziyetin doğum ağırlığında ve yetişkinlik dönemi kronik hastalık riskinde farklılıklara yol açtığı bildirilmiştir (131). Gebeliğin erken döneminde kıtlığa maruziyetin doğum ağırlığı üzerinde önemli bir etkiye yol açmadığı; ancak gebeliğin ortası ya da son döneminde kıtlığa maruz kalmış bebeklerin doğum ağırlıklarının daha düşük olduğu rapor edilmiştir (131). Gebeliğin farklı dönemlerinde kıtlığa maruziyetin yetişkinlik döneminde yol açabileceği sağlık sorunları üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, gebeliğin son döneminde kıtlığa maruziyetin yetişkinlik döneminde glikoz intoleransına yol açabileceği bildirilmiştir (132). Bu maruziyet gebeliğin ortasında meydana geldiğinde glikoz intoleransına ek olarak mikroalbuminüri ve solunum yolu hastalıkları riskinde artışa yol açtığı rapor edilmiştir. Gebeliğin başlangıç döneminde meydana gelen kıtlığa maruziyetin ise bebeğin uzun dönem sağlığı üzerindeki yıkıcı etkilerinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (132). Bu maruziyetin yetişkinlik döneminde glikoz intoleransı, ateroskleroz lipit profili, kan koagülasyonunda farklılaşma, koroner kalp hastalığı, göğüs kanseri ve strese

duyarlılıkta artışa yol açtığı bildirilmiştir (132). Bu araştırma sonuçları rahim içi ortamda maruz kalınan malnütrisyonun doğum ağırlığını değiştirmeksizin bebeğin uzun dönem sağlığı üzerinde yıkıcı etkilere yol açabileceğine dikkat çekmektedir (132).

Leningrad Kuşatması, Eylül 1941'de başlamış ve Ocak 1944'te sona ermiştir. Besin rasyon kayıtlarına göre günlük enerji alımı 300 kkal'e kadar düşmüş ve hem rahim içi dönemde hem de bebeklik döneminde açlığa maruziyet gözlenmiştir (133). Leningrad kuşatması süresince rahim içi ortamda maruz kalınan açlığın yetişkinlik dönemi glikoz intoleransı, dislipidemi, hipertansiyon ya da kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olmadığı bildirilmiştir (129). Leningrad Kuşatması çalışma sonuçları Hollanda Açlık Kışı çalışma sonuçlarından farklılık göstermektedir (128,133). Leningrad Kuşatmasında gebelik döneminde açlığa maruz kalan kadınların gebelik öncesi dönemde de yetersiz beslendikleri, Hollanda Açlık Kışı'na maruz kalan gebelerin ise gebelik öncesi dönemde yeterli düzeyde beslendikleri bilinmektedir (128, 133). Annenin gebelik öncesi beslenme durumu da besin ögesi gereksinmelerinin karşılanması için tamamen anneye bağımlı olan fetüsün gelişimini etkilemektedir. Bu nedenle iki grup arasındaki bu farklılığın çalışma sonuçlarını etkileyebileceği düşünülmektedir (128, 133).

Çalışma sonuçlarının farklılaşmasına yol açan en önemli faktörün Tutumlu Fenotip Hipotezi olduğu düşünülmektedir (129). Bu iki çalışma grubunun kıtlık öncesi ve sonrası koşulları farklılık göstermektedir. Hollanda'daki kıtlık sadece 5 ay sürmüş ve 3 hafta içerisinde besine ulaşım sağlanmıştır. Leningrad kıtlığı ise 28 ay sürmüş ve dolayısıyla gebeliklerinin başlangıcı ya da ortasında kıtlığa maruz kalan annelerin bebekleri, postnatal dönemde de en az 6 ay malnütrisyona maruz kalmıştır (129). Bunun sonucunda rahim içi ortamda maruz kalınan açlığın ya da büyüme geriliğinin postnatal dönemdeki beslenme durumuna göre fetüs üzerindeki etkilerinin farklılık gösterebileceği öne sürülmüştür (129). Rahim içi ortamda malnütrisyona maruz kalan bebeklerin postnatal dönemde beslenme durumlarındaki iyileşmenin büyümeyi yakalamayı hızlandırdığı ve uyumsuzluğa yol açtığı düşünülmektedir (129).

Büyük Çin Kıtlığı 1959 yılının ilkbahar mevsiminde başlamış ve 1961 yılının sonlarına doğru sona ermiştir (134). Bu kıtlık, gebelik döneminde kıtlığa maruziyetin

yetişkinlik döneminde kronik hastalık riski üzerine etkilerinin değerlendirildiği araştırmaların ilgi odağı haline gelmiştir (135). Ancak; Büyük Çin Kıtlığı çalışmalarının en büyük metodolojik kısıtlılığı kıtlığa maruziyet süreçlerinin gebeliğin hangi dönemlerine denk geldiğinin net olarak bilinmemesidir (136). Fetal dönem ve çocukluk çağı döneminde kıtlığa maruziyetin yetişkinlik döneminde metabolik sendrom riski üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, fetal dönemde ya da çocukluk çağında kıtlığa maruziyetin cinsiyete özgü farklılıklara yol açtığı ve kadınlarda metabolik sendrom prevelansında artışa yol açtığı rapor edilmiştir (137). Bu araştırma yaşamın ilk 1000 gününde ya da çocukluk çağında meydana gelen malnütrisyonun yetişkinlik döneminde kronik hastalık riskini arttırabileceğini göstermektedir (137). Başka bir çalışmada da fetal dönemde ya da bebeklik döneminde kıtlığa maruziyetin yetişkinlik döneminde metabolik sendrom riskini arttırdığı bildirilmiştir. Bu ilişkinin Batı tipi diyetle beslenen kişilerde daha belirgin olduğu gösterilmiştir (138). Yaşamın erken dönemlerinde Büyük Çin Kıtlığı'na maruziyetin yetişkinlik döneminde kronik hastalık riski üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışması, kıtlık yıllarında doğan bebeklerin kıtlık sonrası doğan bebeklerle karşılaştırıldığında yetişkinlik döneminde tip 2 diyabet, hiperglisemi, hipertansiyon, metabolik sendrom ve şizofreni prevelanslarının daha yaygın olduğunu rapor etmiştir (139). Kıtlık öncesi ve sonrası bireylerden oluşan kontrol grubuyla kıyaslandığında ise şizofreni dışındaki hastalık prevelanslarında herhangi bir artış olmadığı bildirilmiştir (139). Dolayısıyla kıtlığın uzun dönem sağlık üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda tutarlı ve güvenilir sonuçların elde edilmesinde yaş, kıtlık derecesi ve cinsiyet gibi karıştırıcı faktörlerin göz önünde bulundurulması büyük önem taşımaktadır.

Bu araştırma sonuçlarına göre maternal dönemde kıtlığa maruziyetin en önemli etkilerinden biri düşük doğum ağırlığıdır. Dolayısıyla araştırmacılar Barker Hipotezini de göz önünde bulundurarak yaptıkları klinik çalışmalarda normal vücut ağırlığına sahip yeni doğanlarla düşük doğum ağırlıklı yeni doğanları karşılaştırmışlardır (140, 141). Deneysel çalışmalarda kullandıkları hayvan modellerinde ise rahim içi büyüme geriliğinin etkilerini araştırmışlardır (142). Ancak sadece düşük doğum ağırlığının araştırılması problem haline gelmeye başlamıştır. Yapılan çalışmalarda yüksek doğum ağırlığının da yaşamın ilerleyen dönemlerinde

bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların riskini arttırabileceği gösterilmiştir (143, 144). Dolayısıyla maternal obezite ve aşırı beslenmenin fetal gelişim ve uzun dönem sağlık üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar merak konusu haline gelmiştir (122, 145).

2.3.2. Hayvan Çalışmaları

Gebeliğin farklı dönemlerinde maruz kalınan optimal olmayan beslenme çevresinin bebeğin uzun dönem sağlığı üzerine etkilerinin değerlendirildiği epidemiyolojik çalışmalar kontrol edilemeyen genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir (146). Ayrıca, Fetal Programlamayla ilgili mekanizmaların doğruluğunun insan çalışmalarıyla belirlenmesi oldukça zordur. Etik problemlerin yanı sıra doğal insan yaşantısının çok yönlü özellikler taşıması (enfeksiyon, stres, sigara, alkol vb.) nedeniyle de zorluklar bulunmaktadır (9). Bu nedenlerden dolayı çalışmaların çoğu hayvan modellerinden yararlanılarak yapılmaktadır. Ayrıca hayvan modelleri hastalık patofizyolojisinin çalışmasını sağlamakta ve altta yatan biyokimyasal ve moleküler mekanizmaların anlaşılmasına yardımcı olmaktadır (16).

Deney hayvanları ile yürütülen çalışmalarda rahim içi büyüme geriliğinin indüklenmesi amacıyla farklı diyet modelleri kullanılmaktadır. En sık kullanılan diyet modelleri enerji kısıtlaması ve izokalorik düşük proteinli diyetlerdir (147). Enerji kısıtlamasının %50 oranında yapılmasının rahim içi büyüme geriliğinin indüklenmesinde daha etkin olduğu düşünülmektedir (148). Maternal enerji kısıtlamasının hipertansiyon, endotelial vazodilatasyonda değişiklik, β -hücre yoğunluğu ve insülin düzeylerinde azalma, oral glikoz tolerans testine karşın azalmış insülin yanıtı ve hepatik insülin direncini programlayabileceği gösterilmiştir (149).

Düşük proteinli diyetler ise genellikle %8 oranında protein içermektedir ve rahim içi büyüme geriliğine yol açmaktadır (150). Yapılan çalışmalarda rahim içi dönem ile postnatal dönemde düşük proteinli diyete maruziyetin insülin salınımında bozulma, β -hücre sayısında azalma ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde glikoz intoleransı, insülin direnci ve diyabet gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir (151-153). Gebelik döneminde maternal protein kısıtlamasının yavru ratlarda nefron sayısını azaltabileceği, böbrek gelişiminde bozukluklara yol açabileceği ve bunun sonucunda yaşamın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon gelişimini programlayabileceği gösterilmiştir (154, 155).

Rahim içi büyüme geriliği ve düşük doğum ağırlığının indüklenmesi amacıyla geliştirilmiş diyet modellerinin yanı sıra maternal obezitenin beslenme çevresinin gelişimsel programlama üzerine etkilerinin araştırılması amacıyla geliştirilmiş diyet modelleri de bulunmaktadır (17). Yüksek yağlı diyet modeli ve kafeterya diyeti maternal obezitenin indüklenmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (156, 157). Yüksek yağlı diyetler toplam enerjinin %30 – 78'i kadar yağ içermektedir (158). Maternal yüksek yağlı diyet tüketiminin fetal gelişim üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir sistematik derleme çalışmasında, fare ve ratlarda gebelik süresince ya da gebelik öncesi %45-60 oranında yağ içeren diyet tüketiminin fetal gelişim üzerine etkileri değerlendirilmiştir (159). Araştırmaya göre gebelik süresince %45 yağ içeren diyetle beslenmenin ratlarda genellikle doğum ağırlığında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Gebelik öncesi 4-9 hafta süresince %60 yağ içeren diyetle beslenen farelerde fetal gelişimin arttığı; ancak diyet müdahalesinin uzaması durumunda fetal gelişimin azaldığı bildirilmiştir (159). Maternal yüksek yağlı diyete maruziyetin yavruların bazı metabolik parametreleri üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışma sonuçları değerlendirilmiş ve toplamda 171 çalışma ve 6047 yavru dahil edilmiştir (160). Diyetlerin makro besin ögesi içerikleri, deney hayvanlarının türü, maruziyet süresi ve getasyonel ağırlık kazanımı verileri toplanarak meta-regresyon analizinde kullanılmıştır. Analiz sonucunda, maternal yüksek yağlı diyete maruziyetin doğum ağırlığı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı, süttan kesme dönemindeki vücut ağırlığı ile araştırma sonundaki vücut ağırlıkları, adiposite, trigliseridemi, kolesterolemi ve insülinemi üzerinde önemli etkilerinin olduğu bulunmuştur (160). Hiperglisemi ise sadece dişi yavrularda gözlenmiştir. Meta-regresyon analizine göre emzicilik döneminde yüksek yağlı diyete maruziyetin çok önemli bir moderatör olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca, doğum ağırlığı dışındaki sonuçlarda yanlılık olabileceği belirtilmiştir (160).

Yapılan bir çalışmada, gebelik öncesi dönem ile gebelik ve emzicilik dönemlerinde yüksek yağlı (%60) diyetle beslenmiş annelerin yavrularında maternal obezitenin metabolik sendrom riski üzerine etkileri değerlendirilmiştir (161). Sadece gebelik döneminde yüksek yağlı diyete maruziyetin yavru ratlarda vücut ağırlığında herhangi bir değişikliğe yol açmaksızın adipositede artışa yol açtığı bildirilmiştir (161). Gebelik ve emzicilik dönemlerinde maternal yüksek yağlı diyete maruziyetin

ise yavru ratlarda hem vücut ağırlığında hem de adipositede artışa neden olduğu gösterilmiştir (162). Hiperglisemi ve hipertansiyonun maternal yüksek yağlı diyetle maruziyetin yol açtığı en önemli metabolik bozukluklar olduğu belirtilmiştir. Araştırma sonucunda maternal yüksek yağlı diyetin yavrunun vücut kompozisyonu ile metabolik sendrom riski üzerinde belirgin bir etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır (162). Başka bir çalışmada da gebelik süresince yüksek yağlı diyetle maruziyetin yaşamın ilerleyen dönemlerinde erkek farelerin visseral yağ dokusunda artış, adiposit hipertrofisi ve insülin direncine yol açtığı rapor edilmiştir (162).

Morris ve arkadaşları (163) gebelik öncesi dönem ile gebelik döneminde yüksek yağlı diyetle beslenmiş ratların yavrularının obeziteye daha yatkın olduklarını bildirmiştir. Yirmi günlük erkek yavruların vücut ağırlıklarının kontrol grubundan %40 daha fazla olduğu ve adipoz doku ile leptin düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (163). Maternal obezitenin hipotalamustaki glikoz taşıyıcılarının ekspresyonunu azaltarak glikoz toleransı ve metabolizmasını bozduğu bulunmuştur. Maternal obezite ayrıca yavruların proopiomelanokortin düzeylerinde azalma, nöropeptid Y (NPY) düzeylerinde ise artışa sebep olmuştur. Maternal obezitenin çevrenin besin alımının düzenlenmesinde rol oynadığı ve obezite ile ve metabolik bozuklukların gelişim riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır (163). Başka bir çalışmada, gebelik öncesi 8 hafta ile gebelik ve emzicilik dönemlerinde yüksek yağlı diyet tüketiminin maternal adipoz dokuda artışa yol açtığı ve bu fazla enerjinin emzicilik döneminde yavruya transfer edilerek obeziteyi indükleyebileceği gösterilmiştir (164). Maternal yüksek yağlı diyet tüketen annelerin sütlerinin yağ ve protein içeriklerinin daha yüksek olduğu ve dolayısıyla yavruda aşırı beslenmenin erken dönemde indüklendiği bulunmuştur (164). Glikoneogenezdeki artış bu yavrularda glikojen depolarının artmasına ve hiperglisemiye yol açmıştır. Hiperleptineminin ise adrenal medulla ve tiroid fonksiyonunu uyararak kardiyovasküler bozuklukların gelişimini başlatabileceği sonucuna varılmıştır (164).

Gebelik ve emzicilik dönemlerinde maternal yüksek yağlı diyetle maruziyetin üç ve sekiz haftalık yavru ratlarda bazı metabolik parametreler ve kas adiponektin sinyalizasyonu üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, maternal yüksek yağlı diyetle maruz kalmış 3 ve 8 haftalık yavruların vücut ağırlığı ve adipoz dokularının daha fazla olduğu bildirilmiştir (165). Serum adiponektin düzeyleri 3

haftalık yavrularda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek iken, yaşamlarının sekizinci haftasında daha düşük bulunmuştur (165). Maternal yüksek yağlı diyetin maruziyetinin iskelet kasında adiponektin reseptör 1 mRNA ekspresyonunda azalmaya yol açtığı, adiponektin reseptör 2 mRNA ekspresyon düzeyleri üzerinde ise herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (165). İskelet kasında glikoz taşıyıcısı 4 mRNA ve protein ekspresyon düzeylerindeki azalma sonucu yavruların serum glikoz konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (165). Bu araştırma, maternal yüksek yağlı diyetin yavru ratların iskelet kasında adiponektin sinyalizasyonunu bozduğunu ve adiponektin düzeylerindeki azalmanın insülin reseptör substrat aracılı insülin sinyalizasyonunda azalmaya yol açarak yaşamın ilerleyen dönemlerinde insülin direnci ve obezite riskinde artışa neden olduğunu göstermiştir.

Gebelik süresince maternal yüksek yağlı diyet tüketiminin fetal glukoneojenik gen ekspresyonu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi ve histon modifikasyonu ile ilgili olası mekanizmaların araştırılması amacıyla yapılmış bir çalışmada, yüksek yağlı diyetin maruziyetinin doğum ağırlığında ve kan glikoz düzeylerinde artışa yol açtığı bildirilmiştir (166). Maternal yüksek yağlı diyet fetal hepatik glukoneojenik yollarda rol oynayan birçok genin mRNA düzeylerinde artışa yol açmış ve bu artış kan glikoz düzeylerindeki yükselmeye ilişkilendirilmiştir (166). Bu yükselmenin anneden fetüse glikoz çıkışından bağımsız olarak fetal glikoz üretimindeki artışın bir sonucu olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, histon modifikasyonunun fetal glukoneojenik fosfoenolpruvat karboksikinaz 1 geninin transkripsiyon düzeyindeki artıştan sorumlu olduğu gösterilmiştir (166). Araştırma sonucunda, maternal yüksek yağlı diyetin aşırı glikoz üretimine yol açtığı ve yetişkinlik döneminde insülin duyarlılığında azalmaya yol açarak tip 2 diyabetin programlanmasında etkili olabileceği belirtilmiştir (166).

Kafeterya diyeti, laboratuvar hayvanlarında beslenme yolu ile obeziteyi geliştirmek amacıyla oluşturulmuş bir modeldir (21). Çikolata, bisküvi, cips, peynir ve şekerleme çeşitleri gibi enerji, şeker, yağ veya tuz içeriği yüksek olan lezzetli insan yiyeceklerinden oluşmaktadır (167). Kafeterya diyetinin enerji yoğunluğu ile basit karbonhidrat ve yağ içeriği yüksek, protein ve posa içeriği ise düşüktür (168, 169). Bu diyet modeli ratlarda hiperfajiyeye yol açmakta ve hızlı ağırlık kazanımı, yağ

dokusunda artış ile glikoz ve insülin intoleransına neden olmaktadır (21). Yapılan çalışmalarda kafeterya diyetinin ratlarda maternal obezitenin indüklenmesinde güçlü bir model olduğu gösterilmiştir (24, 157, 170).

Gebelik süresince kafeterya diyeti ile beslenen ratlarda kafeterya diyetinin hiperfajiyi indüklediği ve bu ratların protein içeriği yüksek yiyecekler yerine yağ, sükröz ve tuz içeriği yüksek yiyecekleri tercih ettikleri bildirilmiştir (29). Bu durum emzıklilik süresince de devam etmiş; ancak kafeterya diyeti ile beslenen ratların vücut ağırlıklarının kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durumun kafeterya diyeti tüketiminin anne sütü kompozisyonunu değiştirmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (29). Kafeterya diyeti ile beslenen annelerin sütlerinin kontrol grubuna kıyasla daha fazla enerji ve yağ içermesi bu grupta yer alan annelerin vücut ağırlıklarının daha düşük olmasına yol açmaktadır (29). Maternal kafeterya diyetinin doğum ağırlığı ve yavruların süttten kesme dönemi sonundaki vücut ağırlıkları üzerine etkileri değerlendirildiğinde, düşük proteinli diyet modeline benzer etkilere yol açtığı gösterilmiştir. Maternal kafeterya diyetinin doğum ağırlığında ve süttten kesme dönemi sonundaki vücut ağırlıklarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (29). Bu durumun maternal protein alımının gebelik ve emzıklilik döneminde sırasıyla %37 ve %34 oranında azalmasıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Süttten kesildikten sonra 7 hafta süresince kafeterya diyeti ile beslenmiş yavruların beslenme alışkanlıkları değerlendirildiğinde yağ, şeker ve tuz içeriği yüksek yiyecekleri daha çok tercih ettikleri ve protein ve posa içeriği yüksek yiyecek tüketimlerinin ise daha az olduğu gözlenmiştir (29). Bu durum, gebelik ve emzıklilik süresince maternal kafeterya diyetine maruziyetin hiperfajiyeye yol açabileceğini ve yavruların besin tercihlerini etkileyebileceğini göstermektedir (29).

Gebelik öncesi 10 hafta ile gebelik ve emzıklilik dönemlerinde kafeterya diyeti ile beslenmiş ratlarda vücut ağırlığı ile abdominal yağ dokusu, insülin, leptin ve trigliserid düzeylerinde artış olduğu bulunmuştur (171). Maternal kafeterya diyetine maruz kalmış yavruların doğum ağırlıklarının daha fazla olduğu ve süttten kesme dönemine kadar da yüksek seyrettiği bildirilmiştir. Süttten kesildikten sonra kafeterya diyeti tüketilmeyen ratların ise vücut ağırlıkları ile besin alımlarının kontrol grubu ile benzer, abdominal yağ dokularının ise daha fazla olduğu gözlenmiştir (171). Dolayısıyla maternal kafeterya diyetinin yağ dokusunda artışa

yol açarak vücut bileşimini etkilediği düşünülmektedir. Maternal kafeterya diyetine maruz kalmış yavruların yetişkinlik döneminde insülin, leptin ve trigliserid düzeylerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (171). Başka bir çalışmada ise gebelik öncesi 21 hafta ile gebelik ve emzicilik süresince kafeterya diyeti ile beslenmiş ratlarda kafeterya diyetinin vücut ağırlığı ile visseral ve retroperitoneal yağ dokusunda artışa yol açtığı bildirilmiştir (24). Trigliserid ve glikoz düzeylerinin benzer, kolesterol, insulin ve leptin düzeylerinin ise kafeterya grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar kafeterya diyeti ile beslenmiş annelerin gebelik süresince insulin ve leptin seviyelerinin yüksek seyrettiğini ve fetüsün rahim içi dönemde metabolik olarak değişmiş koşullara maruz kaldığını düşündürmektedir (24). Maternal kafeterya diyetine maruz kalmış ve süttten kesildikten sonra 1 ay süresince kontrol diyeti ile beslenmiş yavruların vücut ağırlıkları, visseral ve retroperitoneal yağ dokuları ile total kolesterol, trigliserid ve glikoz düzeylerinin kontrol grubu ile benzer olduğu bulunmuştur (24). Bu durumun kafeterya diyeti ile beslenmiş annelerin sütlerindeki yüksek leptin konsantrasyonunun yavrunun enerji alımındaki artışı engellemesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Maternal kafeterya diyetine maruz kalmış yavruların yetişkinlik döneminde vücut ağırlıkları ile visseral ve retroperitoneal yağ dokularının daha fazla olduğu bildirilmiştir (24). Dolayısıyla optimal olmayan beslenme çevresinin vücut bileşiminin programlanmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Maternal kafeterya diyetinin yavruların yetişkinlik döneminde total kolesterol, trigliserid, glikoz ve leptin düzeyleri üzerinde ise herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (24).

Yapılan bir çalışmada gebelik öncesi 8 hafta ve gestasyonun 21. gününe kadar kafeterya diyeti ile beslenmiş ratların plazmasında inflamasyonla ilintili parametrelerin düzeyleri değerlendirilmiş ve gestasyonun 21. gününde maternal, plasental ve fetal dokularda inflamasyon ile ilişkili genlerin ekspresyon düzeyleri ölçülmüştür (170). Bu araştırma sonucunda maternal obezitenin maternal, plasental ve fetal dokularda inflamasyonda artışa yol açmadığı gösterilmiştir. Hatta, kafeterya diyeti ile beslenmiş annelerin bazı inflamatuvar parametrelerinde (interlökin-6, interlökin 12p40 ve makrofaj inflamatuvar protein 2) ve adipoz dokuda toll benzeri reseptör 4 (TLR4) ve hormon benzeri musin içeren modül benzeri EGF reseptör-2 ekspresyon düzeylerinde hafif bir azalma saptanmıştır (170). Maternal hiperfaji ve

santral obezitedeki belirgin artışa rağmen maternal inflamasyonda artış olmaması obeziteye bağlı inflamasyona karşı gebelik sürecinin koruyucu olabileceğini düşündürmektedir (170).

Emzicilik süresince maternal kafeterya diyetine maruziyetin anne sütü kompozisyonu ile yavruların yetişkinlik dönemindeki vücut bileşimi ve bazı biyokimyasal parametreleri üzerine etkilerinin değerlendirildiği araştırmada kafeterya diyetinin düşük protein içeriğine karşın yüksek yağ içeriğinin anne sütü kompozisyonunu etkilediği bildirilmiştir (27). Anne sütünün trigliserid içeriğinin daha yüksek, protein içeriğinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur. Maternal kafeterya diyetinin yavruların vücut ağırlığında azalmaya karşın vücut yağ yüzdesinde artışa yol açtığı belirtilmiştir (27). Bu durumun anne sütünün düşük protein içeriğine karşın yüksek yağ miktarından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, yavruların yetişkinlik döneminde glisemik kontrollerinde bozulma ve hiperleptinemi gözlenmiştir (27).

Gebelik ve emzicilik süresince maternal kafeterya diyetine maruziyetin süttten kesme dönemindeki yavruların kas içi lipid birikiminde artışa yol açtığı bildirilmiştir (18). Kas içi lipid birikimi kas dokusunun insulin duyarlılığında azalmaya yol açmaktadır. Bu yavruların artmış kas içi lipid birikimine karşın insulin direncinin önlenmesine yönelik moleküler adaptasyon geliştirdiği gözlenmiş ve kas dokusunun IGF-1, IGF-1R ve PPAR γ mRNA düzeylerinde artış saptanmıştır (18). Sadece gebelik süresince maternal kafeterya diyetine maruziyet süttten kesme dönemindeki yavruların kas dokusunun insülin reseptör ve glukoz taşıyıcısı 4 mRNA düzeylerinde azalmaya yol açmıştır. Bu durumun kas dokusuna glikoz akışını azaltacağı düşünülmektedir (18). Gebelik öncesi dönem ile gebelik ve emzicilik dönemlerinde kafeterya diyeti ile beslenmiş annelerin yavrularında süttten kesme döneminin sonunda ve yaşamlarının altıncı haftasında vücut ağırlıkları, vücut yağ yüzdesi ile subkutan ve visseral adipoz dokuda lipojenik genlerin ve adipokinlerin ekspresyon düzeyleri değerlendirilmiştir (172). Maternal kafeterya diyetine maruz kalmış yavruların her iki dönemde de vücut ağırlıklarının kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durumun kafeterya diyeti ile beslenmiş annelerin sütlerinde protein ve bazı mikro besin öğelerinin düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (172). Vücut yağ yüzdeleri değerlendirildiğinde ise

maternal kafeterya diyetine maruz kalmış sütten kesme dönemindeki yavruların vücut yağ yüzdelerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu, altı haftalık yavruların vücut yağ yüzdelerinin ise kontrol grubundan farklı olmadığı gösterilmiştir. Bu durum sütten kesildikten sonra 3 hafta süresince normal diyetle beslenmenin maternal kafeterya diyetinin olumsuz etkilerini azaltabileceğini göstermektedir (172). Maternal kafeterya diyetinin adipoz dokudaki gen ekspresyonu ile ilgili etkileri değerlendirildiğinde hem cinsiyete hem de adipoz dokunun dağılımına göre farklılık gösterdiği gözlenmiştir (172). Maternal kafeterya diyetinin sütten kesme dönemindeki dişi yavruların subkutan adipoz dokusunda adipojenik ve lipojenik transkripsiyon faktörü olan PPAR γ mRNA ekspresyon düzeylerinde artışa yol açtığı bildirilmiştir. Bu durumun erkek yavrularda gözlenmemesinin temel nedeni tam olarak bilinmese de PPAR γ regülasyonunun translasyonel düzeyde olduğu düşünülmektedir (172). Altı haftalık dişi yavrularda ise PPAR γ mRNA ekspresyon düzeylerinin normalleştiği gözlenmiş ve normal diyetle beslenmenin kafeterya diyetinin olumsuz etkilerinden koruyucu olduğu belirtilmiştir (172). Maternal kafeterya diyetinin sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1c (SREBP-1c) ekspresyon düzeylerinin sütten kesme dönemindeki erkek ve dişi yavrularda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Altı haftalık erkek yavrularda SREBP-1c ekspresyon düzeylerinin normal düzeylere geldiği, dişi yavrularda ise kontrol grubundan daha düşük olduğu bulunmuştur (172). Kafeterya grubunda yer alan sütten kesme dönemindeki erkek ve dişi yavruların adiponektin mRNA ekspresyon düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. Bu durumun yetişkinlik döneminde adiponektin düzeyleri ile vücut yağ yüzdesi arasında negatif bir ilişki olmasına karşın yeni doğan döneminde pozitif bir ilişki olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (172). Leptin ekspresyonu ve plazma leptin düzeylerinin ise sütten kesme dönemindeki yavrularda maternal kafeterya diyetine bağlı olarak daha yüksek olduğu ve adipoz doku ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (172).

Yapılan bir çalışmada emzicilik döneminde kafeterya diyetine maruziyetin yavrular üzerinde olumsuz metabolik etkilere yol açtığı gösterilmiştir (173). Yetişkinlik dönemlerinde erkek yavruların insülin direncine, dişilerin ise yağ doku artışına daha yatkın olduğu bildirilmiştir (173). Yetişkin yavruların karaciğer, iskelet kası ve adipoz dokuda gen ekspresyon düzeyleri değerlendirildiğinde, erkek

yavruların gonadal adipoz dokularında fosfotidilinositol 3-kinaz p85 alfa düzenleyici alt ünite 1 ve karaciğerlerinde ise fosfotidilinositol -4,5-bifosfat 3-kinaz katalitik alt ünite beta mRNA ekspresyonlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (173). Araştırma sonucunda, emzicilik döneminde maternal kafeterya diyetine maruziyetin yağ doku artışı ve insülin direncini programlayabileceği gösterilmiştir (173).

Yüz gün boyunca kafeterya diyeti ile beslenmiş yetişkin dişi ratların portal venlerinden alınmış kanlarında amino asit konsantrasyonları değerlendirilmiştir (174). Kafeterya grubunun plazma serin, treonin, triptofan ve lizin düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Diyetle amino asit alımları değerlendirildiğinde, kafeterya grubunun lizin ve treonin alımlarının fazla olduğu gözlenmiş; ancak triptofan alımları daha düşük olmasına karşın plazma konsantrasyonunun daha yüksek olduğu belirtilmiştir (174). Bu durumun triptofanın intestinal metabolizmasındaki azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (174). Otuz gün boyunca kafeterya diyeti ile beslenmiş erkek ve dişi yavruların plazma amino asit düzeyleri değerlendirildiğinde, amino asit konsantrasyonlarının kontrol grubu ile benzer olduğu bildirilmiştir (175).

Emzicilik döneminde maternal kafeterya diyetine maruz kalmış yavruların süttten kesme dönemlerinin sonunda yağ asidi oksidasyonunda rol oynayan genlerinin ekspresyon düzeyleri değerlendirildiğinde, Cpt1 α ve Ppara ekspresyon düzeylerinde artış olduğu belirlenmiştir. Bu yanıtın anne sütünün aşırı lipid içeriği ve sistemik hiperlipidemiye karşı koruyucu bir mekanizma olarak geliştirilmiş olduğu düşünülmektedir. Amino asit konsantrasyonları değerlendirildiğinde, glisin, alanin ve serin glukoneojenik amino asit düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durum yüksek yağlı diyete yanıt olarak hepatik glukoneogenezdeki artış ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, alanin ve diğer glukoneojenik öncüllerdeki artışın açlık glikozu ve insülin düzeylerindeki artış öncesi, bozulmuş insülin duyarlılığının olası bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir (176).

2.4. Maternal Obezitenin Olumsuz Etkilerinden Koruyucu Olası Stratejilerin Geliştirilmesi

Maternal aşırı beslenmeye maruz kalmış yavrularda obeziteye yatkınlığın azaltılabilmesi için olası koruyucu stratejilerin geliştirilmesi büyük önem

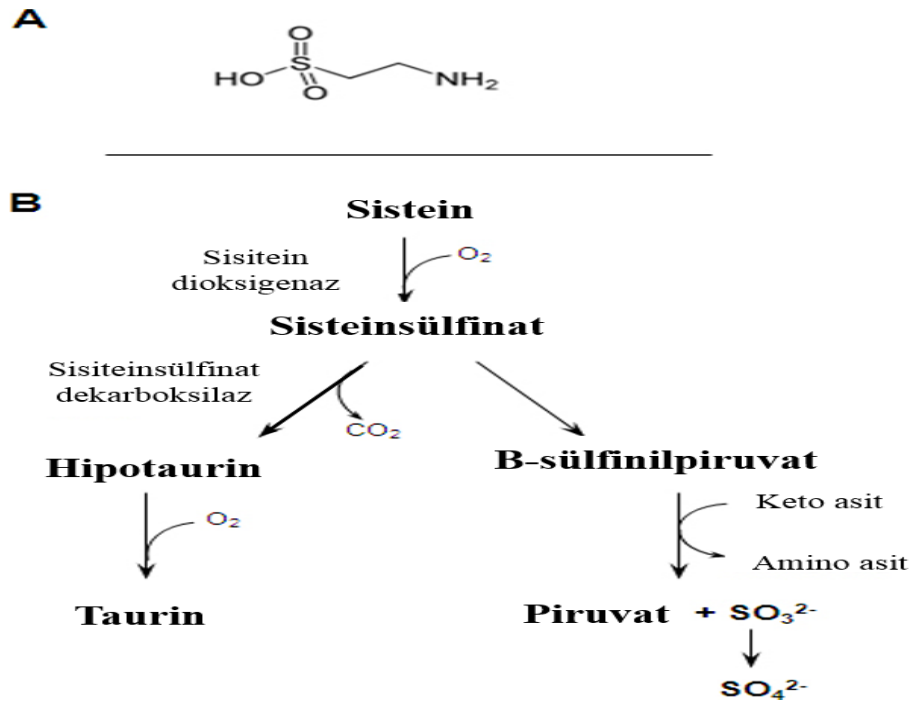
taşımaktadır. Bu stratejiler aşırı beslenme ve/veya obezitenin yol açtığı maternal parametrelerin (hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperinsülinemi, inflamasyon ile ilişkili markerlerde artış gibi) ve yavruda gözlenen hiperfaji ve adipozite artışı gibi fenotipik sonuçların azaltılmasına yönelik olabilir (177). Maternal aşırı beslenmenin yol açtığı metabolik bozuklukların azaltılması ve önlenmesi amacıyla deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda kolin, konjuge linoleik asit, resveratrol ve balık yağı gibi fonksiyonel besin bileşenlerinin suplementasyonu dikkat çekmektedir (32, 178-182). Bu yaklaşımların yanı sıra hem hayvan çalışmalarında hem de klinik çalışmalarda taurin suplementasyonunun aşırı beslenme ve obezite üzerine yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (183-185).

2.4.1. Taurin Amino Asidi

Sülfür içeren bir amino asit olan taurin, ilk kez 1827 yılında, ox safrasından izole edilmiş olup, kemirgenler için elzem olmayan, insanlar için ise koşullu elzem amino asit olarak tanımlanmıştır (40). Taurin toplam vücut ağırlığının %0.1'ini oluşturmaktadır. Metionin/sisteinden endojen taurin sentezi, besinlerin sindirimi sonucu açığa çıkan taurinin barsaklardan emilen miktarı, taurinin böbreklerden geri emilimi ve safra tuzu taurokolat olarak ve konjuge olmayan taurinin idrarla atımı arasındaki denge memelilerdeki toplam taurin havuzunu oluşturmaktadır (186). Taurinin çok büyük bir kısmı vücutta serbest halde bulunmakta, az miktarda taurin ise küçük peptidler halinde beyinde yer almaktadır. Retina, beyaz kan hücreleri, plateletler, beyin, kalp, santral sinir sistemi, iskelet kası ve karaciğer gibi serbest radikal üretimine yatkın dokuların taurin konsantrasyonu daha yüksektir (187).

Sağlıklı bir bireyin diyetinde yer alan hayvansal kaynaklı besinler özellikle de deniz ürünleri en önemli taurin kaynağıdır. Metionin ve sistein amino asitleri taurin öncüsüdür ve türlere göre taurin sentezleme kapasitesi değişmektedir. Endojen taurin sentezi çoğunlukla karaciğer ve beyinde gerçekleşmektedir (40). Şekil 2.1'de taurin amino asidinin yapısı ve sentezi yer almaktadır (187). Diğer amino asitlerden farklı olarak taurinin yapısında karboksil grubu yerine sülfonat grubu yer almaktadır. Taurin, sisteinsülfirik asit dekarboksilaz enzimi ile metionin ve sisteinden sentezlenmektedir. Son basamakta hipotaurin taurine okside olmaktadır (187). İnsanlarda bu enzimin aktivitesi oldukça düşük olup, özellikle prematürelde enzim

aktivitesi tam olarak gelişmediği için yetersizlik riski bulunmaktadır (188). Taurin konsantrasyonunu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Taurin taşıyıcısının (TauT) aktivitesi, karaciğer hastalıkları, yaş ve diyet (yüksek yağlı diyet, düşük/yüksek proteinli diyetler ve etanol içeren diyetler vb.) taurin düzeylerini etkilemektedir. TauT, taurinin ekstraselüler alandan hücre içine geçişinde rol oynar ve hücre içi taurin konsantrasyonunun yüksek düzeyde sürdürülmesine yardımcı olur (188).



Şekil 2.1. A. Taurinin yapısı; B. Taurin sentezi (187).

Fetal taurin sentezi yetersiz olduğu için fetal gelişim süresince taurin amino asidi elzem hale gelmektedir (189). Fetüse yeterli miktarda taurin sağlanabilmesi ancak plasental transport ile mümkündür (190). Norberg ve arkadaşları (191) intrauterin büyüme geriliğinin plazma taurin konsantrasyonunda azalmaya yol açtığını bildirmiştir. Bu azalmanın plasental taurin taşıyıcısının aktivitesindeki azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (191). Yapılan çalışmalarda maternal obezitenin plasental taurin taşıyıcısının aktivitesinde azalmaya yol açarak fetüse yeterli miktarda taurin akışını bozabileceği gösterilmiştir (192, 193).

2.4.2. Taurin Suplementasyonunun Obezite Üzerine Etkileri

Taurinin hücrel ve hücre içi düzeyde birçok fizyolojik fonksiyonu bulunmaktadır. Taurin, safra tuzu taurokolat sentezinde rol oynar. Ayrıca, lipid metabolizması, hücrel ozmoregülasyon, apoptozisin inhibisyonu ve protein fosforilasyonu üzerinde önemli rol oynamaktadır (194). Ayrıca, antioksidan, anti-inflamatuar ve insülin duyarlılığını geliştirici etkilerinin olabileceği de düşünülmektedir (195, 196).

Obezite plazma taurin düzeylerinde azalmaya yol açmaktadır (49, 184). Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma sonucunda obez bireylerin plazma taurin düzeylerinde %41 oranında azalma olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, 8 hafta boyunca 3 g/gün taurin suplementasyonunun plazma taurin düzeylerinde %97 artışa yol açtığı gösterilmiştir (184). Başka bir çalışmada ise yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde taurin suplementasyonunun obezite üzerine etkileri değerlendirilmiştir (49). Yüksek yağlı diyetle beslenmiş ratların adipoz dokularındaki sistein dioksijenaz ekspresyonundaki azalmanın taurin sentezinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (49). Taurin suplementasyonu plazma taurin düzeylerinde artışa yol açmış ve enerji metabolizmasında rol oynayan genlerin adipoz dokudaki ekspresyonları ile dinlenme enerji harcamasında artışa yol açarak obezitenin önlenmesinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (49). Bu araştırma, obezitenin plazma taurin düzeylerinde azalmaya neden olduğunu ve bu durumun obezitede daha fazla artışa yol açarak kısır bir döngüye yol açtığını öne sürmektedir. Dolayısıyla taurin suplementasyonunun bu kısır döngüyü bozarak obeziteyi önleyebileceği düşünülmektedir (49).

Obezitenin yol açtığı plazma taurin düzeylerindeki azalma ile ilgili bazı mekanizmalar öne sürülmektedir (53). Adipozitlerdeki taurin sentezinde ve intestinal emilimdeki azalma ve idrarla taurin atımındaki artış obez bireylerdeki taurin yetersizliğiyle ilişkilendirilmektedir (53). Yüksek yağlı diyetle beslenen ratlara taurin suplementasyonunun etkilerinin değerlendirildiği bir araştırma sonucunda taurinin adipoz dokudan proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu azalttığı, anti-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu ise arttırdığı gösterilmiştir. Taurinin obezitenin yol açtığı inflamasyonu azaltabileceği düşünülmektedir (197). Sekiz hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenmiş ratlarda taurin suplementasyonunun (%3) vücut ağırlığı, epididimal ve retroperitoneal yağ dokusu ve karaciğer ağırlıkları üzerine herhangi bir

etkisinin olmadığı gösterilmiştir (185). Yüksek yağlı diyet grubunun serum leptin ve adiponektin düzeyleri taurin suplementasyonunun yapıldığı grup ile benzer bulunmuş; ancak taurin suplementasyonunun serum kolesterol düzeylerinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (185).

Kafeterya diyetinin tüketirilmesi ile steatohepatitin indüklendiği erkek ratlarda taurin suplementasyonunun (%2.5) koruyucu etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla bir araştırma yapılmıştır (198). On iki hafta süresince kafeterya diyeti tüketiminin vücut ve karaciğer ağırlıklarında ve karaciğer fonksiyon testlerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Kafeterya grubunun serum total kolesterol, trigliserid ve LDL-C düzeylerinde artış, HDL-C düzeylerinde ise azalma gözlenmiştir (198). Kafeterya diyetinin serum fibroblast büyüme faktörü-21 (FGF-21) ve IL-6 düzeyleri ile hepatik TNF- α düzeylerinde artışa, interlökin-10 (IL-10) ve adiponektin düzeylerinde ise azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir (198). Kafeterya grubunun MDA ve kaspaz-3 düzeylerinde artış, indirgenmiş glutatyon ve Bcl-2 düzeylerinde ise azalma gözlendiği bulunmuştur. Bu durum kafeterya diyetinin hepatik oksidatif stresi indüklediğini göstermektedir (198). Taurin suplementasyonu ile kafeterya grubuna kıyasla vücut ve karaciğer ağırlıkları ile karaciğer fonksiyon testlerinde, serum total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol, IL-6 ve FGF-21 düzeylerinde azalma, HDL-C ve adiponektin düzeylerinde ise artış saptanmıştır (198). Taurin suplementasyonunun hepatik MDA, IL-6, TNF- α ve kaspaz-3 düzeylerinde azalma, indirgenmiş glutatyon, Bcl-2 ve IL-10 düzeylerinde ise artış sağladığı belirtilmiştir. Araştırma sonucunda taurin suplementasyonunun antioksidan ve antiapoptotik etkileri ile steohepatite karşı koruyucu olabileceği gösterilmiştir (198).

MSG uygulaması ile obezitenin indüklendiği ratlarda taurin suplementasyonunun (%2.5) glikoz toleransı, insülin duyarlılığı ve vücut kompozisyonu üzerine etkileri değerlendirilmiştir (54). Taurin suplementasyonunun glikoz homeostazisi ve insülin sekresyonunda herhangi bir değişikliğe yol açmaksızın vücut yağ yüzdesinde, karaciğerde yağ ve trigliserit birikiminde ve plazma serbest yağ asitleri ve trigliserit konsantrasyonunda azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (54). Obezitenin benzer yolla indüklendiği ratlarda taurin suplementasyonunun trigliserid ve LDL-C düzeylerinde azalma, HDL-C düzeylerinde ise artışa yol açtığı rapor edilmiştir (199). Taurin suplementasyonunun

yapıldığı grubun kan basıncı düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Bu grubun kahverengi yağ dokusunun daha fazla, beyaz yağ dokusunun ise daha az olduğu belirtilmiştir (199). Kahverengi ve beyaz adipoz dokuda Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gamma Koaktivatör-1 α (PGC-1 α) ekspresyon düzeyleri ölçülmüş ve taurin suplementasyonunun PGC-1 α düzeylerinde artışa yol açtığı bildirilmiştir. PGC-1 α düzeylerindeki artışın hepatik yağ asidi oksidasyonunu arttırarak trigliserid sekresyonu ve birikimini azalttığı düşünülmektedir (199).

Gebelik ve emzicilik süresince maternal fruktoz tüketimine ek olarak taurin suplementasyonu yapılmış olan ratlarda taurinin maternal ve fetal etkileri değerlendirilmiştir (200). Taurin suplementasyonunun (%1.5) annelerin emzicilik sonundaki vücut ağırlığı ile vücut yağ yüzdeleri üzerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığı, karaciğer ağırlıklarında ise azalma sağladığı bildirilmiştir (200). Fruktoz-taurin grubu ile fruktoz grubu arasında dişi yavruların doğum ağırlıkları bakımından herhangi bir fark bulunmazken, fruktoz-taurin grubunda yer alan erkek yavruların doğum ağırlıklarının fruktoz grubundan daha düşük olduğu gösterilmiştir (200). İki grup arasında maternal glikoz, homosistein, ürik asit ve leptin düzeyleri bakımından herhangi bir fark olmadığı, taurin suplementasyonunun plazma insülin düzeylerinde azalmaya yol açtığı belirtilmiştir (200). Maternal hepatik morfoloji değerlendirildiğinde ise fruktoz grubunda makroveziküler ve mikroveziküler steatoza rastlanmış ve taurin suplementasyonunun hepatik steatozu önleyebileceği gösterilmiştir (200). Lipogenez ve inflamasyonda kilit rol oynayan genlerin ekspresyon düzeyleri değerlendirildiğinde, fruktoz grubunda yer alan annelerin SREBP-1c, yağ asit sentaz (FASN) ve fruktokinaz ekspresyon düzeylerinin fruktoz-taurin grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur (200). Taurin suplementasyonu ile LPL ve Cd36 molekülü (Cd36) ekspresyon düzeylerinde artış meydana gelmiştir. Maternal fruktoz tüketimi ya da taurin suplementasyonunun hepatik TNF- α ve IL-6 ekspresyonu üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (200). Maternal taurin suplementasyonunun fetal etkileri değerlendirildiğinde, erkek ve dişi yavruların plazma leptin, insülin ve glikoz düzeyleri üzerinde taurin suplementasyonunun herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (200). Maternal fruktoz tüketiminin erkek yavruların hepatik fosfoenolpruvat karboksikinaz ekspresyonunda artışa yol açtığı ve taurin suplementasyonu ile ekspresyon

düzeylerinde normalizasyonun sağlandığı bildirilmiştir (200). Maternal taurin suplementasyonu dişi yavruların hepatik tümör nekrozis faktör reseptör-1 ekspresyon düzeylerinde herhangi bir değişikliğe yol açmamış ancak erkek yavruların ekspresyon düzeylerinde azalma sağlamıştır (200). Bu araştırma maternal taurin suplementasyonunun plazma insülin düzeylerinde azalma sağlayarak insülin direncini azaltabileceğini öne sürmektedir. Maternal taurin suplementasyonu yavrular üzerinde cinsiyete özgü değişikliklere yol açmış ve erkek yavrularda hepatik proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda azalma sağlamıştır (200). Dolayısıyla bu araştırma maternal taurin suplementasyonunun fruktozun indüklediği maternal disfonksiyona karşı koruyucu olabileceğini ve fetüs üzerine olumsuz etkilerini azaltabileceğini göstermektedir (200).

Gebelik ve emzicilik süresince maternal yüksek yağlı yüksek fruktozlu diyet tüketimiyle indüklenmiş maternal obezitenin lipid metabolizması ve inflamasyon üzerine olumsuz etkilerine karşı taurin suplementasyonunun (%1.5) olası koruyucu etkilerinin değerlendirildiği bir araştırma yapılmıştır (57). Gebelik ve emzicilik süresince obezojenik diyet tüketimine ek olarak taurin suplementasyonunun batın sayısı ve doğum ağırlığı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (57). Buna karşın obezojenik diyet-taurin grubunda yer alan erkek yavruların emzicilik sonu vücut ağırlıklarının obezojenik diyet grubundan daha düşük olduğu gösterilmiştir (57). Taurin grubunda yer alan annelerin plazma glikoz, insülin, leptin, ürik asit, IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin obezojenik grupla benzer olduğu, plazma TNF- α düzeylerinin ise önemli düzeyde daha düşük olduğu belirtilmiştir. Neonatal plazma örneklerinde leptin, glikoz ve insülin düzeyleri bakımından gruplar arasında herhangi bir fark bulunmamıştır (57). Maternal hepatik morfolojinin değerlendirilmesi sonucunda maternal taurin suplementasyonunun steatoz ile ilişkili puanlamalar üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (57). Lipid metabolizması ile inflamasyonda rol oynayan hepatik genlerin ekspresyon düzeyleri değerlendirildiğinde, obezojenik diyet-taurin grubunun SREBP-1c, FASN, PPAR- α ve LPL ekspresyon düzeylerinin obezojenik diyet grupla benzer şekilde artmış olduğu gözlenmiştir (57). Taurin suplementasyonu obezojenik diyet grubuna kıyasla fruktokinaz ekspresyonunda azalmaya, Cd36 ekspresyonunda ise artışa yol açmıştır. Obezogenik diyet-taurin grubunda yer alan annelerin TNF- α , IL-1 β ve interlökin 1

reseptörü (IL-1R1) ekspresyon düzeylerinde obezjenik diyet grubuna kıyasla önemli düzeyde artış olduğu rapor edilmiştir (57). Neonatal hepatik gen ekspresyon düzeyleri değerlendirildiğinde ise lipid metabolizması ile ilişkili genlerin ekspresyon düzeylerinin benzer olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, obezjenik diyet grubunda yer alan erkek ve dişi yavruların IL-1R1 ekspresyon düzeylerinin obezjenik diyet- taurin grubuna kıyasla önemli düzeyde arttığı bulunmuştur (57). Maternal taurin suplementasyonunun IL-1 β ve TNFR1 ekspresyonunda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu araştırma, maternal taurin suplementasyonunun maternal postpartum hepatik steatoz tablosunu kötüleştirmesine karşın, yavruların hepatik inflamatuvar reseptör ekspresyonunu azaltarak koruyucu etki gösterebileceğini öne sürmektedir (57).

Deney hayvanlarıyla yürütülmüş araştırmaların yanı sıra sınırlı sayıda insan çalışması hafif şişman ve obez bireylerde taurin suplementasyonunun etkilerini araştırmıştır (183, 184). Beden kütle indeksi 25 kg/m² ve üzerinde olan 30 üniversite öğrencisiyle yürütülmüş bir araştırmada bireyler randomize olarak iki gruba ayrılmış ve taurin grubuna yedi hafta süresince 3 g/gün taurin suplementasyonu yapılmıştır. Taurin suplementasyonunun serum trigliserid düzeyleri ile aterosjenik indekste azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (183). Taurin suplementasyonunun obez bireylerde oksidatif stres ve inflamasyon üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir araştırma sonucunda ise obez bireylerin serum adiponektin düzeylerinde artış, yüksek duyarlı C-reaktif protein ve TBARS düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Araştırma sonucuna göre sekiz hafta boyunca 3 g/gün taurin suplementasyonunun inflamasyon ve lipid peroksidasyonunda azalma sağlayabileceği düşünülmektedir (184).

2.5. Mikroarray Analizi

DNA mikroarray teknolojisi bir genomda yer alan her bir genin aynı anda ekspresyon düzeyinin ölçülmesine olanak sağlamaktadır (201). Multiarray plakalar ve mikroçipler bir analizde bulunan yüzlerce ya da binlerce gen fragmentinin taranması amacıyla kullanılır. Bu nedenle, DNA mikroarrayleri bir genomun dinamiklerinin ya da metabolizmadaki genomik değişimin araştırılmasına yardımcı olmaktadır. Bu gen ekspresyon analizi biyoinformatik olarak bilinen enformasyon

bilimi ve moleküler biyoloji arasındaki disiplinler arası yaklaşımın bir parçasını oluşturmaktadır (201).

Tamamlayıcı DNA (cDNA) mikroarray teknolojisi DNA mikroarray metodolojilerinden birini oluşturmaktadır. cDNA mikroarray analizi, hücre ve dokulardaki binlerce genin ekspresyon paternlerinin aynı anda karşılaştırılmasını sağlar (202). Hücre farklılaşması, proliferasyon ve apoptozis gibi hücresel süreçlerin belirli evreleri süresince meydana gelen moleküler farklılıkların tespit edilmesini ve patolojik durumlar ile sağlıklı süreçler arasındaki transkripsiyonel farklılıkların belirlenmesini mümkün kılar. Ayrıca, hastalıkların tanı, prognoz ve klinik tedavilerinde kullanılabilecek olası biyomarkerlerin tespitine yardımcı olmaktadır (202).

Kafeterya diyetinin gen ekspresyonu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla 15 hafta boyunca kafeterya diyeti ile beslenmiş erkek ratların epididimal beyaz adipoz doku örneklerinde mikroarray analizi gerçekleştirilmiştir (203). Analiz sonucunda kontrol grubuna kıyasla kafeterya grubunun adipoz dokularında 377 genin ekspresyon düzeyinde artış, 392 genin ekspresyon düzeyinde ise azalma olduğu bildirilmiştir (203). Bu genlerle ilgili metabolik yollar incelendiğinde, özellikle anti-inflamatuar genlerin ekspresyonunda azalma, lipid metabolizması ile ilgili genlerin ekspresyonunda ise artış olduğu saptanmıştır (203). Bu araştırma sonucunda, kafeterya diyetinin beyaz adipoz dokunun gen transkriptomunda değişikliklere yol açtığı ve glutatyon ile ilgili genlerin ekspresyon düzeylerinde azalmaya yol açarak oksidatif strese yol açabileceği gösterilmiştir (203). Dolayısıyla oksidatif stresin inflamatuvar kinazları aktive etmesinin insülin sinyalizasyonunu bozarak glikoz intoleransı ve diyabete yol açabileceği öne sürülmektedir (203). Başka bir çalışmada, 65 gün boyunca kafeterya diyeti ile beslenmiş erkek ratların epididimal beyaz adipoz dokularında mikroarray analizi ile gen ekspresyon düzeyleri belirlenmiştir (204). Lipid metabolizmasında rol oynayan gliserol-3-fosfat dehidrogenaz ve stearoil koenzim A desaturaz gibi lipid metabolizmasında rol oynayan genlerin ekspresyon düzeylerinde artış, redoks ve stres proteinleriyle ilgili genlerin ekspresyon düzeylerinde ise azalma olduğu bildirilmiştir (204).

Obezite, prevelansı hızla artmakta olan ve bulaşıcı olmayan kronik hastalıklarla ilişkilendirilen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Obezitenin sağlık

üzerine olumsuz etkileri bulunmakta ve obezite yaşam kalitesini bozmaktadır. Obezite tüm yaş gruplarını etkilemekle birlikte, son yıllarda maternal obezite prevalansında da dramatik bir artış meydana gelmiştir. Maternal obezite maternal, neonatal ve postnatal komplikasyonlara yol açmakta ve yenidoğanın kısa ve uzun dönem sağlığı üzerinde olumsuz etkilerde bulunmaktadır. Obez bireylerde görülen insülin direnci, inflamasyon ve dislipidemi gibi komorbiditelerin önlenmesine yönelik spesifik diyet müdahaleleri üzerinde çalışılmaktadır. Bu konuda literatürde insan ve deney hayvanları ile yürütülmüş çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, taurin suplementasyonunun obeziteyi önleyici, plazma trigliserit düzeyleri ile inflamasyon markerlerinde iyileşme sağlayabileceği gösterilmiştir (49, 54, 184). Maternal obezitenin tedavisine yönelik insan çalışmalarının yürütülmesi etik açıdan oldukça zordur. Bu nedenle konuyla ilgili literatürde yer alan çalışmalar genellikle deney hayvanları ile yapılmaktadır. Özellikle fare ve ratlarda farklı diyet modelleri ile indüklenmiş maternal obezite tedavisinde, spesifik diyet müdahalelerinin insülin direnci, inflamasyon ya da dislipidemi üzerine etkileri değerlendirilmiş ve altta yatan biyokimyasal ve moleküler mekanizmalar aydınlatılmaya çalışılmıştır. Gelecek nesillerin sağlığının korunması ve kronik hastalık prevalansının azaltılması amacıyla maternal obezitenin tedavisi ve önlenmesi büyük önem taşımaktadır. Literatürde yer alan çalışmalar kafeterya diyeti dışındaki diyet modelleri ile indüklenmiş maternal obezite ve taurin suplementasyonunun maternal, neonatal ve postnatal etkilerini değerlendirmektedir (57, 58, 244). Bu araştırma ile kafeterya diyeti ile indüklenen maternal obezite ve taurin suplementasyonunun yaşamın ilerleyen dönemlerinde yavrualarda yol açabileceği metabolik ve moleküler değişiklikler incelenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu tarafından 03.02.2015 tarihinde 2015/01 kayıt numaralı araştırma projesi olarak onaylanmıştır (Bkz. EK 1). Çalışmanın tüm aşamalarında Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu esaslarına uygun çalışılmıştır.

3.1. Araç Ve Gereçler

Çalışmada Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Laboratuvarları'nda bulunan ve TÜBİTAK 1001 desteği ile alınmış, aşağıda özellikleri verilen cihazlar/laboratuvar malzemelerinden yararlanılmıştır.

- Synergy HTX absorbanans cihazı
- ELISA kitleri
- EZ: faast amino asit kiti (phenomenex)
- Thermo Finnigan Trace GC-FID (gaz kromatografi-alev iyonizasyon dedektörü)
- Cerrahi set 7'li
- Cerrahi eldiven
- Ependorf tüpü (1,5 - 2 ml)
- Sıvı nitrojen tankı
- Enjektör (1,0 ve 5,0 ml)
- Lityum-Heparinli tüp
- Vorteks (Genie 2 G-560E model)
- Labnet Prism mikrosantrifüj cihazı
- Sartorius BP310P terazi
- Precisa 220A laboratuvar terazisi
- Değişik hacimlerde otomatik pipet

3.2. Deney Hayvanları

Çalışmada kullanılan Wistar türü dişi ratlar, Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Çalışmada kullanılan 3 haftalık dişi ratlar tüm çalışma süresi boyunca ayrı standart barınma

kafeslerinde tutulmuştur. Ratlar oda sıcaklığı 24-27 C° arasında, havalandırma şartları sağlanmış, aydınlatılması 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlanan odalarda barındırılmıştır.

Üç haftalık dişi Wistar ratlar (n=27) bir haftalık adaptasyon sürecinin sonunda randomize olarak 4 gruba ayrılmıştır. Birinci grup kontrol diyeti (CON:Kontrol, normal yem, n=6), ikinci grup kontrol diyeti ve taurin supplementasyonu (CONT:Normal yem ve taurin supplementasyonu, n=7), üçüncü grup kafeterya diyeti (CAF:Kafeterya diyeti, n=7) ve dördüncü grup kafeterya diyeti ve taurin supplementasyonu (CAFT:Kafeterya diyeti ve taurin supplementasyonu, n=7) ile beslenmiştir. Kontrol diyeti, 2800 kkal/kg enerji içeren ve karbonhidrat, protein ve yağ oranları sırasıyla %71, %23 ve %6 olan standart rat yeminden oluşmaktadır (Kalecik, Kırıkkale, Türkiye). Taurin supplementasyonu hayvanların içme suyuna %1,5 w/v oranında taurin eklenmesi ile yapılmıştır (57). Ratlar 8 hafta bu şekilde beslendikten sonra çiftleştirilmiştir. Çiftleştirme işlemi için 6 adet Wistar albino türü erkek rat kullanılmıştır. Çiftleşme sonrası erkek ratlara karbondioksit (CO₂) ötanazisi uygulanmıştır (205). Gebelik ve emzicilik dönemi süresince anneler aynı diyetlere devam ettirilmiştir.

Emzicilik dönemi sonunda her batından 1 erkek ve 1 dişi rat ayrılmış ve geriye kalan yavrular ile tüm annelere inhalasyon anesteziği (sevofluran) ile ötanazi uygulanmıştır (205). Her batından 1 erkek ve 1 dişi rat 20 haftalık olana kadar normal yem ile barındırılmıştır. Yirminci haftanın sonunda tüm yavrulara inhalasyon anesteziği (sevofluran) ile ötanazi uygulanmıştır (205). Araştırmanın yürütülmesinde izlenen yol Şekil 3.1'de gösterilmiştir.

3.2.1. Kafeterya Diyeti

Kafeterya diyeti deney hayvanlarında diyet yolu ile obezitenin geliştirilmesinde kullanılan bir yöntemdir (21). Hayvanların normal yemlerine ek olarak kafeslerinin içerisine enerji, şeker, yağ ve tuz içeriği yüksek olan 12 farklı insan yiyeceğinin (çikolata, cips, bisküvi ve şekerleme çeşitleri, kaşar peyniri) yerleştirilmesi ile oluşturulmuştur. Bu yiyeceklerden günde 4 tanesi verilmiş ve 2 tanesi günlük olarak değiştirilerek çeşitlilik sağlanmıştır. Diyetler ve su ratlara ad libitum olarak verilmiştir.

3.2.2. Vücut Ağırlıkları İle Yem Tüketimlerinin Ölçülmesi

Emzicilik dönemi süresince hafta içi her gün aynı saatte (10.00-13.00) yavruların vücut ağırlıkları 0,001 grama duyarlı Sartorius marka BP310P terazi ile ölçülmüştür. Emzicilik döneminin sonunda her batından bir erkek ve bir dişi yavru ayrılmış ve yirminci haftanın sonuna kadar vücut ağırlıkları ile yem tüketimleri 0,1 grama duyarlı SF-400A model mutfak terazisi ile ölçülmüştür.

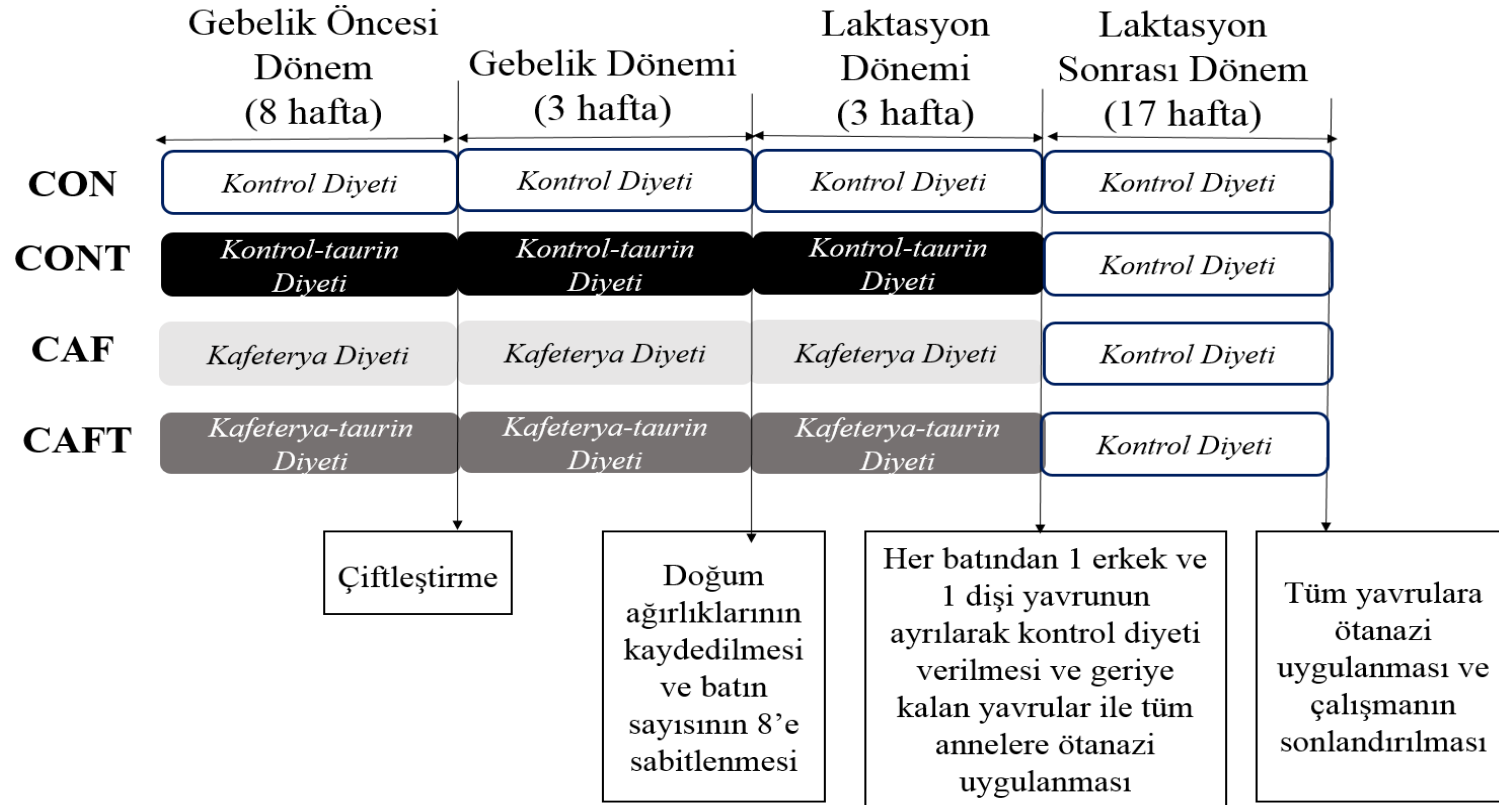
3.2.3. Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması

Emzicilik döneminin sonunda tüm annelere ve her batından 4 yavruya, yirminci haftanın sonunda ise her batından 1 erkek ve 1 dişi yavruya, ortalama 18 saatlik açlık sonrası sevofluran ile ötanazi uygulanmış ve kardiyak punksiyon ile kan direkt olarak ventrikülden alınmıştır (206). Daha sonra kan heparinli tüplere aktarılmış ve soğuk zincir altında laboratuvara getirilmiştir.

Alınan kan örnekleri Labnet Prism model santrifüj cihazı ile 2500 rpm'de 15 dk santrifüj edilerek plazmaları ayrılmıştır. Plazmalar 1.5 mL'lik ependorf tüplere alınarak biyokimyasal analiz için -80°C'de korunmuştur. Emzicilik döneminin sonunda her batından 4 yavrunun, yirminci haftanın sonunda ise her batından 1 erkek ve 1 dişi yavrunun vücut boşlukları açılarak karaciğer, kalp, böbrekler, beyin, pankreas, perirenal ve gonadal yağ dokuları çıkarılmış ve sıvı nitrojende dondurularak ileri analizler için -80°C'de saklanmıştır.

3.2.4. Maternal Plazma Örneklerinde Taurin Düzeylerinin Belirlenmesi

Maternal taurin düzeyleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) (Shimadzu LC-30 UHPLC, Japonya) ile belirlenmiştir (57).



Şekil 3.1. Araştırmanın yürütülmesinde izlenen yol.

CON: Kontrol Diyeti; CONT: Kontrol-Taurin Diyeti; CAF: Kafeterya Diyeti; CAFT: Kafeterya-Taurin Diyeti

3.2.5. Plazmada Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Düzeylerinin Belirlenmesi

Yirmi haftalık erkek ve dişi yavruların plazma örneklerinde leptin, adiponektin, IGF-1, insülin, glikoz, total kolesterol, trigliserit, C-peptid ve HbA1C düzeyleri belirlenmiştir. Leptin, adiponektin ve IGF-1 (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN 55413, USA), insülin (RayBiotech, Inc., Parkway Lane, Suite 100, Norcross), glikoz (Cayman Chemical, 1180 E. Ellsworth Rd. Ann Arbor, MI. USA), MDA (Cayman Chemical, 1180 E. Ellsworth Rd. Ann Arbor, MI. USA), total kolesterol ve trigliserit (Hangzhou Eastbiopharm Co.,Ltd., Blue Ocean International Times Mansion, No.39 Yile road), c-peptid ve HbA1C (Elabscience, Catalog No: E-EL-R0032) ELISA kitleri, ELISA yöntemi ile Synergy HTX absorbans cihazı kullanılarak kit içeriklerine uygun olarak çalışılmış ve bu biyokimyasal parametrelerin plazma konsantrasyonları tespit edilmiştir .

3.2.6. Plazma Amino Asit Profilinin Belirlenmesi

Yirmi haftalık erkek ve dişi yavruların plazma amino asit profili EZ:faast amino asit kiti kullanılarak, Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Beslenme Araştırmaları Laboratuvarı'nda bulunan Thermo Finnigan Trace model GC-FID cihazı ile belirlenmiştir (207). Yirmi haftalık erkek ve dişi yavruların plazma örnekleri ile dublike çalışılmış, cihaz tarafından her bir örnekte triplike analiz yapılmış ve toplamda 32 amino asitin plazma konsantrasyonu analiz edilmiştir (EK 2).

3.2.7. Karaciğer Hücre Genomunda Mikroarray Analizi

Yirmi haftalık erkek ve dişi yavruların karaciğer hücreleri genomunda Affymetrix GeneChip® Rat Gene 2.0 ST Array (Affymetrix, Santa Clara, CA) kullanılarak ve protokol takip edilerek mikroarray analizi gerçekleştirilmiştir (208, 209). Affymetrix GeneChip® Rat Gene 2.0 ST Array, tüm genom ekspresyonu profilinin çıkartılması için güncel veri tabanına bağlı olarak kontrol grubuna karşılık deney grubunda ortaya çıkan ekspresyon profilindeki değişiklikleri tespit edebilmektedir. Ayrıca diğer ekspresyon arraylerinden farklı olarak her bir

transkriptin her bir exonunu temsil edecek şekilde dizayn edilmiştir ve içeriğindeki gen başına ortalama 22 prob set ile 27,000'den fazla transkript (protein coding) ve 24,000'den fazla gen (Entrez) için transkript bazında ekspresyon değişikliklerini tespit edebilmektedir. Böylelikle araştırılacak gruplar için birçok genin aktivitesi aynı zamanlı olarak belirlenmiş olur.

Uygulama için başlangıç materyali olarak 50-500 ng arası total RNA kullanılmıştır. İlk olarak total RNA'dan 5' uçlarında T7 promotör sekansı bulunan tek zincir cDNA'ler sentezlenmiş, sonrasında çift zincir cDNA oluşturularak ilgili RNA dizilerinin çoğaltılması öncesinde kalıp DNA dizisi çıkarılmıştır. Daha sonra 16 saatlik inkübasyon ile oluşturulan çift zincirli cDNA dizisinden in vitro transkripsiyon ile antisense RNA (cRNA)'lar elde edilmiştir.

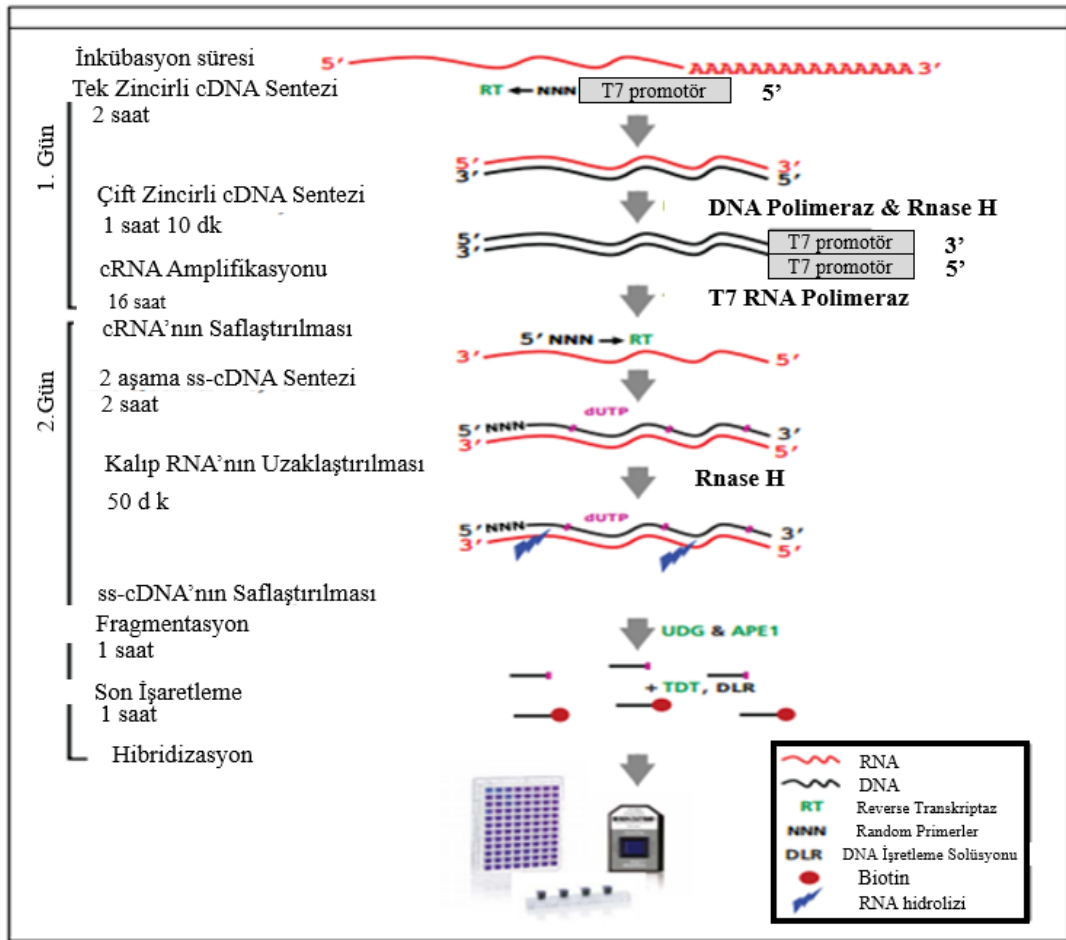
Yaklaşık 20 µg cRNA saflaştırıldıktan sonra reverse transkripsiyonla iki aşama sense-strand cDNA (ss-cDNA) elde edilmiş ve kalıp cRNA dizilerinden kurtulmak amacı ile Rnase H uygulaması yapılmıştır. 45°C deki hibridizasyon fırınında (GeneChip® Hybridization Oven 645) 60 rpm rotasyonla 16 saat inkübasyona bırakılan arrayler daha sonrasında yıkama istasyonunda (GeneChip® Fluidics Station 450) florasan boya (Streptavidin Phycoerythrin) ile boyanmıştır.

Yıkanan ve işaretlenen arraylerin tarayıcı (GeneChip® Scanner 3000 7G) ile tarama işlemi yapılmıştır. Bilgisayar kontrolünde olan bu işlem ile Affymetrix GeneChip Command Console yazılımı kullanılarak her bir örnek için alınan prob sinyal (intensity) değerleri ile oluşturulan ham veri elde edilmiştir. Tarayıcıdan elde edilen ham verinin biyolojik veriye dönüştürülmesi Affymetrix mikroarray analizi yazılımlarından Expression Console (EC) ve Transcriptome Analysis Console (TAC) ile yapılmıştır. Affymetrix GeneChip® Rat Gene 2.0 ST Array yöntemi Şekil 3.2'de özetlenmiştir.

Gruplar arasında yapılan istatistiksel analizler (ANOVA) sonucunda tüm genom için gen ve ekzon seviyesinde ekspresyon değişiklikleri tespit edilmiştir. Array içindeki her bir prob set için istatistiksel olarak güvenilirlik değerleri (p değeri) yazılım tarafından hesaplandıktan sonra değişim katsayıları (fold-change) belirlenmiştir. P değeri ve değişim katsayısı anlamında yapılacak filtreleme ile sonuçlar daraltılmıştır. Grupların karşılaştırılması sonucunda elde edilen farklılıklardan tespit edilen gen listeleri excel dosyası şeklinde ve grafiksel olarak

programdan alınmıştır. Belirlenen bölgelere ait tüm kromozomal bilgiler/gen bilgileri alınan listelere entegre edilmiştir.

Farklı gruplar arasındaki karşılaştırmalar sonucu mikroarray analizi ile elde edilmiş gen listeleri kullanılarak Kyoto Genler ve Genomlar Ansiklopedisi (KEGG) (210) ve WikiPathways (211) olmak üzere iki farklı pathway analiz aracı ile yolak analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu analiz araçları biyolojik yolaqlara ilişkin bilgiler içermektedir (210, 211). Mikroarray analizi ile elde edilmiş gen setleri bu metabolik araçlara yüklenmiş ve bu genlerin zenginleştiği yolaqlar tespit edilmiştir.



Şekil 3.2. Affymetrix GeneChip® Rat Gene 2.0 ST Array yöntemi.

3.2.8. Gerçek Zamanlı PCR (RT-PCR) Yöntemi ile Mikroarray Sonuçlarının Validasyonu

cDNA mikroarray sonuçları ekstraksiyon, işaretleme, hibridizasyon ve veri analizi gibi süreçlerden etkilenebildiği için sonuçların Northern blot hibridizasyonu

ya da RNase protection assay gibi yöntemlerle validasyonunun yapılması gerekmektedir. Ancak bu yöntemler oldukça zaman alıcı olup kullanılması gereken RNA miktarı fazla olduğu için mikroarray sonuçlarının validasyonu için genellikle RT-PCR yöntemi kullanılmaktadır (212, 213). Bu amaçla yolak analiz sonuçları göz önünde bulundurularak, steroid hormon biyosentezinde rol oynayan aldo-keto redüktaz ailesi 1 üyesi c3 (Akr1c3) geni ile ubiquinon biyosentezi ve oksidatif stres yolları ile ilişkili bulunan NAD(P)H dehidrogenaz, quinon 1 (nqo1) geni seçilmiştir. Ayrıca, maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonunun yetişkin yavruların hepatik gen ekspresyonu üzerine etkilerinin değerlendirilebilmesi amacıyla Apolipoprotein L 11a (apol11a), karboksil esteraz 2e (ces2e), ve glutatyon s transferaz alfa-3 (Gsta3) genleri de seçilerek yirmi haftalık erkek ve dişi ratların karaciğer dokularında RT-PCR yöntemi ile bu genlerin ekspresyon düzeyleri belirlenmiştir.

Karaciğer dokularından RNA ekstraksiyon işlemi GF-1 total RNA (Vivantis, Malezya) ekstraksiyon kiti ile ilgili (Non-skeletal animal tissue) protokol takip edilerek gerçekleştirilmiştir. Ekstraksiyon sonrası RNA değerleri Colibri Nanodrop (Titertek, Almanya) cihazında RNA-40 değeri ile ölçülmüştür.

Çıkan RNA ölçüm sonuçlarına göre cDNA çeviri aşamasında kullanılacak RNA hacimleri belirlenmiş ve cDNA sentez işlemi VERITI cihazında (Applied Biosystem, ABD) RTPL12 2-Step RT-PCR (Vivantis, Malezya) kiti ile gerçekleştirilmiştir. cDNA sentezi için oligod(T) primer olarak kullanılmıştır. RNA primer mixi 250 ng/ul sabitlenmiş ve 1 ul RNA ile 65°C'de 5 dakika inkübe edildikten sonra 4°C'de 10 dakika bekletilmiştir. Bu aşamada cDNA sentez mixi tüplere eklenmiş ve 42°C'de 60 dakika bekletilmiştir. Son olarak enzim inaktivasyonu için 85°C'de 5 dakika bekletilerek işlem tamamlanmıştır. Araştırmada kullanılan primer listesi EK-4'te gösterilmiştir.

PCR çalışmasında 2X Mastermix SybrG (Diagen, Türkiye) kit standart protokolü takip edilerek 94°C'de 2 dakika enzim aktivasyonu ve 35 döngü 94°C'de 30 saniye denaturasyon, 60°C'de 30 saniye bağlanma ve 72 °C'de 30 saniye uzama ile döngü tamamlanmıştır. Tamamlanmamış PCR zincirleri için 72°C'de 7 dakika son uzatma işlemi gerçekleştirilmiştir. 7500 Fast (Applied Biosystem, ABD) real-time cihazında kurulumlar gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak, housekeeping gen

olarak kullanılan beta aktin (ACTB) genine göre, $2^{-\Delta\Delta CT}$ yöntemi kullanılarak belirlenen uygun threshold ve baseline değerleriyle Ct eldesi sağlanmıştır (214).

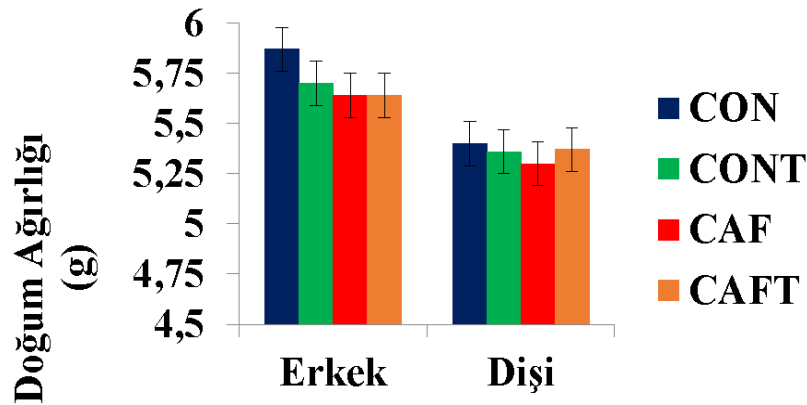
3.2.9. İstatistiksel Analizler

Verilerin tüm istatistiksel analizi SPSS Paket Programı Versiyon 23.0 ile yapılmıştır (IBM Corporation, New York, ABD). Gebelik öncesi, gebelik dönemi ve emzicilik süreçlerinde dört farklı diyetin uygulandığı bu çalışmada zamanla vücut ağırlığı, besin ve su tüketimi değişimine maternal diyetin etkisi tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılarak incelenmiştir. Yavruya ait verilerin değerlendirilmesinde ise anne diyeti ve cinsiyet sabit faktör olarak alınarak iki yönlü ANOVA testleri kullanılmıştır. Sabit faktörlerde (maternal diyet ve çalışma haftası) anlamlı istatistiksel farklılıklar gözlemlendiğinde, gruplar arası farkın analiz edilmesi için Tukey's post hoc testi uygulanmıştır. Belirtilen değerler ortalama ve standart hata şeklinde ifade edilmiştir. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlılık olduğunu belirtmektedir. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir (215).

4. BULGULAR

4.1. Yavruların Doğum Ağırlığına İlişkin Bulgular

Şekil 4.1’de annelerin tükettiği diyet türünün (CON:Kontrol, normal yem; CONT: Normal yem ve taurin suplementasyonu; CAF:Kafeterya diyeti; CAFT:Kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonu) yavruların doğum ağırlığı üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Maternal diyetin yavruların doğum ağırlığı üzerinde anlamlı bir etki göstermediği (CON: 5,64±0,09 g, CONT: 5,53±0,08 g, CAF: 5,54±0,09 g, CAFT: 5,55±0,11 g, $p>0,05$) belirlenirken, cinsiyetin yavruların doğum ağırlığı üzerinde anlamlı bir etki göstererek ($p<0,001$), tüm gruplarda erkek yavruların (5,74±0,07 g), dişi yavrulardan (5,39±0,07 g) daha yüksek doğum ağırlığına sahip olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.1. Yavruların doğum ağırlığı.

n=26 (CON, erkek), n=40 (CON, dişi), n= 36 (CONT, erkek), n=37 (CONT, dişi), n=36 (CAF, erkek), n=31 (CAF, dişi), n=33 (CAFT, erkek) ve n=34 (CAFT, dişi).

4.2. Üç Haftalık Yavruların Vücut Ağırlığı Değişimi ve Emzıklilik Sonu Organ Ağırlıklarına İlişkin Bulgular

Yavruların emzıklilik döneminde cinsiyete göre vücut ağırlığı değişimi Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Maternal diyet ile çalışma süresinin vücut ağırlığı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Buna göre, CAF ve CAFT grubunda yer alan yavruların vücut ağırlığı ortalaması, CON ve CONT gruplarından

daha düşük bulunmuştur (CON: 18,97±0,37 g, CONT: 20,09±0,37 g, CAF: 16,83±0,35 g ve CAFT: 16,61±0,33 g; $p<0,001$). Çalışma süresi ve maternal diyet arasında bir etkileşim bulunmaktadır ($p<0,001$). Cinsiyet, yavruların vücut ağırlıkları üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.1’de grupların emzicilik dönemi sonundaki vücut ağırlığı yüzdesine göre beyin, karaciğer, sağ ve sol böbrek ile kalp ağırlıkları gösterilmiştir. Emzicilik dönemi sonunda her batından bir erkek ve bir dişi yavruya uygulanan ötanazi sonucunda vücut ağırlığı yüzdesi üzerinden elde edilen organ ağırlıkları incelendiğinde, maternal diyet her iki cinsiyette de beyin ağırlığını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilemiştir ($p<0,01$). CON, CONT ($p>0,05$) ve CAF ($p>0,05$) grupları benzer iken; CAFT grubu, CON ($p<0,01$) ve CONT ($p<0,01$) grubuna kıyasla daha yüksek beyin ağırlığına sahiptir. CAF ve CAFT gruplarının vücut ağırlığı yüzdesine göre beyin ağırlıkları benzerdir.

Benzer şekilde, maternal diyet karaciğer ağırlığını her iki cinsiyette de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilemiştir ($p<0,001$). CON grubuna kıyasla; CONT ($p<0,01$), CAF ($p<0,001$) ve CAFT ($p<0,001$) grupları daha düşük karaciğer ağırlığına sahiptir. CAF ve CAFT grupları benzer iken; her ikisi de CONT grubundan anlamlı düzeyde düşük ağırlıktadır ($p<0,001$).

Erkek ve dişi yavrularda sağ böbrek ağırlığının maternal diyetten istatistiksel olarak önemli düzeyde etkilendiği belirlenmiştir ($p<0,001$). CON grubuna kıyasla; CONT ($p>0,05$) grubu benzer ağırlıkta iken; CAF ($p<0,001$) ve CAFT ($p<0,001$) grupları vücut ağırlığı yüzdesine göre daha düşük sağ böbrek ağırlığına sahiptir. CAF ve CAFT grupları benzer ağırlıktadır.

Maternal diyet sol böbrek ağırlığını da erkek ve dişi yavrularda istatistiksel olarak önemli düzeyde etkilemiştir ($p<0,001$). CON grubuna kıyasla; CONT ($p>0,05$) grubu benzer ağırlıkta iken; CAF ($p<0,001$) ve CAFT ($p<0,001$) grupları daha düşük sol böbrek ağırlığına sahiptir. CAF ve CAFT gruplarının vücut ağırlığı yüzdesine göre sol böbrek ağırlıkları benzerdir. Ayrıca, CONT grubuna kıyasla; CAF ($p<0,01$) ve CAFT ($p<0,05$) gruplarının sol böbrek ağırlığı daha düşüktür. Buna ek olarak, sol böbrek ağırlıkları sabit faktörlerden biri olan cinsiyete göre de farklılık

göstererek, dişi yavrularda erkek yavrulara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Erkek: $0,55\pm0,009$, Dişi: $0,58\pm0,008$, $p<0,05$).

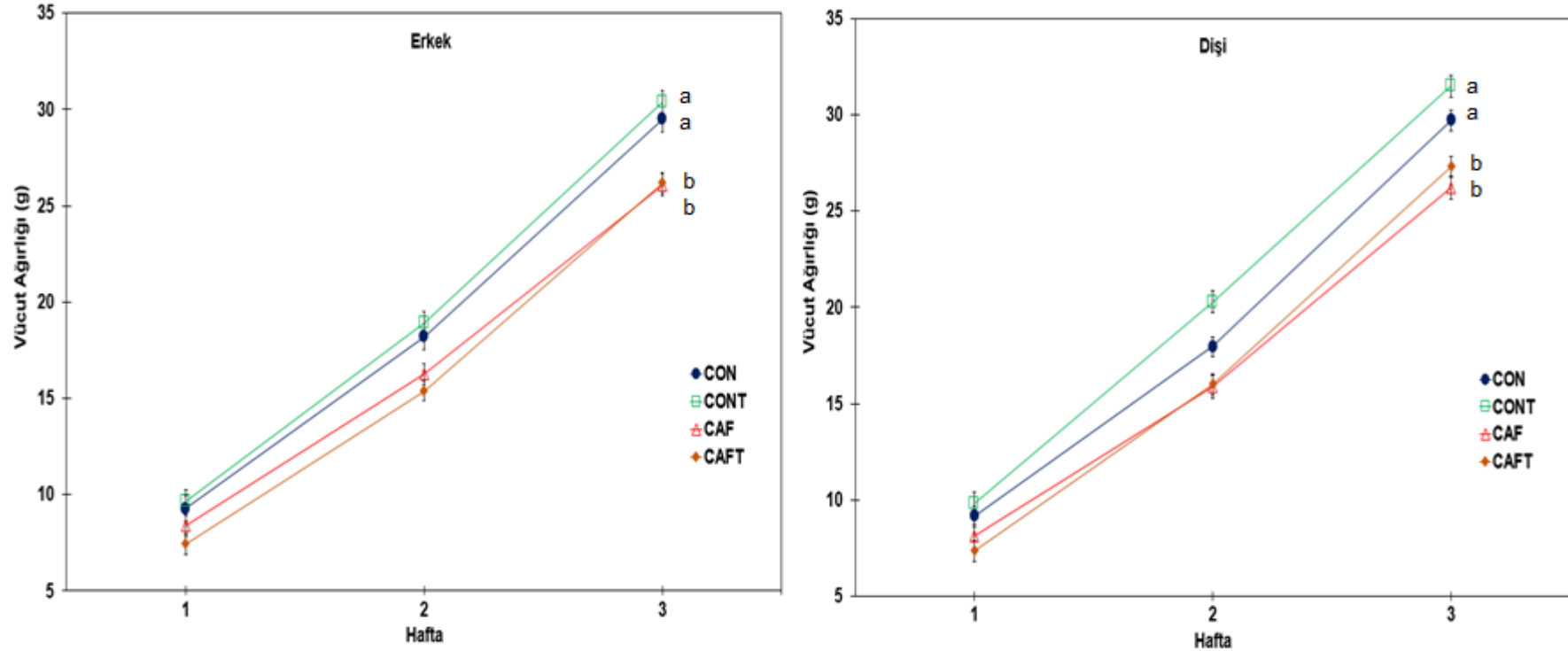
Kalp ağırlığı da maternal diyetten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilenmiştir ($p<0,001$). Her iki cinsiyette de CON, CONT ve CAFT grupları benzer kalp ağırlığına sahipken, CAF grubunun vücut ağırlığı yüzdesine göre kalp ağırlığı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.1. Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonunun yavruların emziklilik sonu organ ağırlıkları üzerine etkisi.

Erkek organ ağırlıkları (% vücut ağırlığı)	CON	CONT	CAF	CAFT
Beyin	$3,58\pm0,13^a$	$3,57\pm0,12^a$	$3,87\pm0,11^{a,b}$	$4,08\pm0,10^b$
Karaciğer	$4,31\pm0,11^a$	$3,91\pm0,11^b$	$3,43\pm0,10^c$	$3,45\pm0,10^c$
Böbrek (sağ)	$0,66\pm0,02^a$	$0,59\pm0,02^a$	$0,55\pm0,02^b$	$0,56\pm0,02^b$
Böbrek (sol)	$0,62\pm0,02^a$	$0,55\pm0,02^a$	$0,51\pm0,02^b$	$0,52\pm0,02^b$
Kalp	$0,51\pm0,02^a$	$0,51\pm0,02^a$	$0,57\pm0,01^b$	$0,51\pm0,01^a$

Dişi organ ağırlıkları (% vücut ağırlığı)	CON	CONT	CAF	CAFT
Beyin	$3,59\pm0,10^a$	$3,51\pm0,11^a$	$3,64\pm0,12^{a,b}$	$3,85\pm0,10^b$
Karaciğer	$4,25\pm0,09^a$	$3,95\pm0,09^b$	$3,47\pm0,10^c$	$3,49\pm0,09^c$
Böbrek (sağ)	$0,65\pm0,01^a$	$0,63\pm0,02^a$	$0,56\pm0,02^b$	$0,58\pm0,02^b$
Böbrek (sol)	$0,61\pm0,02^a$	$0,61\pm0,02^a$	$0,54\pm0,02^b$	$0,56\pm0,02^b$
Kalp	$0,51\pm0,01^a$	$0,53\pm0,02^a$	$0,55\pm0,02^b$	$0,53\pm0,02^a$

^{a,b,c} Tabloda aynı satırda yer alan farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı değerlere dikkat çekmektedir ($p<0,05$). (Genel Doğrusal Modellerin Çift Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır). n=12 (CON, erkek), n=24 (CON, dişi), n= 14 (CONT, erkek), n=17 (CONT, dişi), n=18 (CAF, erkek), n=15 (CAF, dişi), n=20 (CAFT, erkek) ve n=19 (CAFT, dişi).

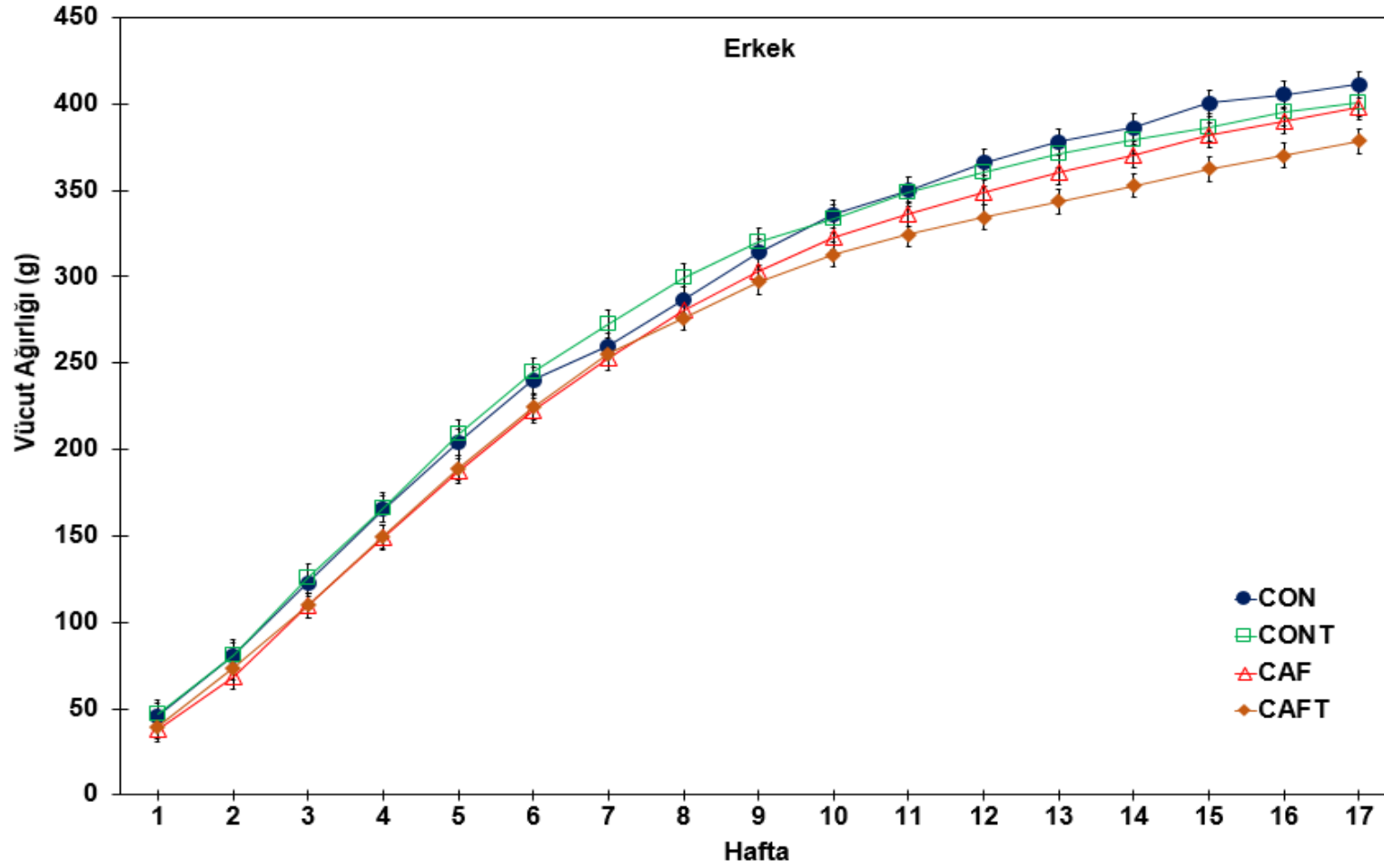


Şekil 4.2. Emziliklik döneminde maternal diyetin yavruların vücut ağırlığı üzerine etkisi.

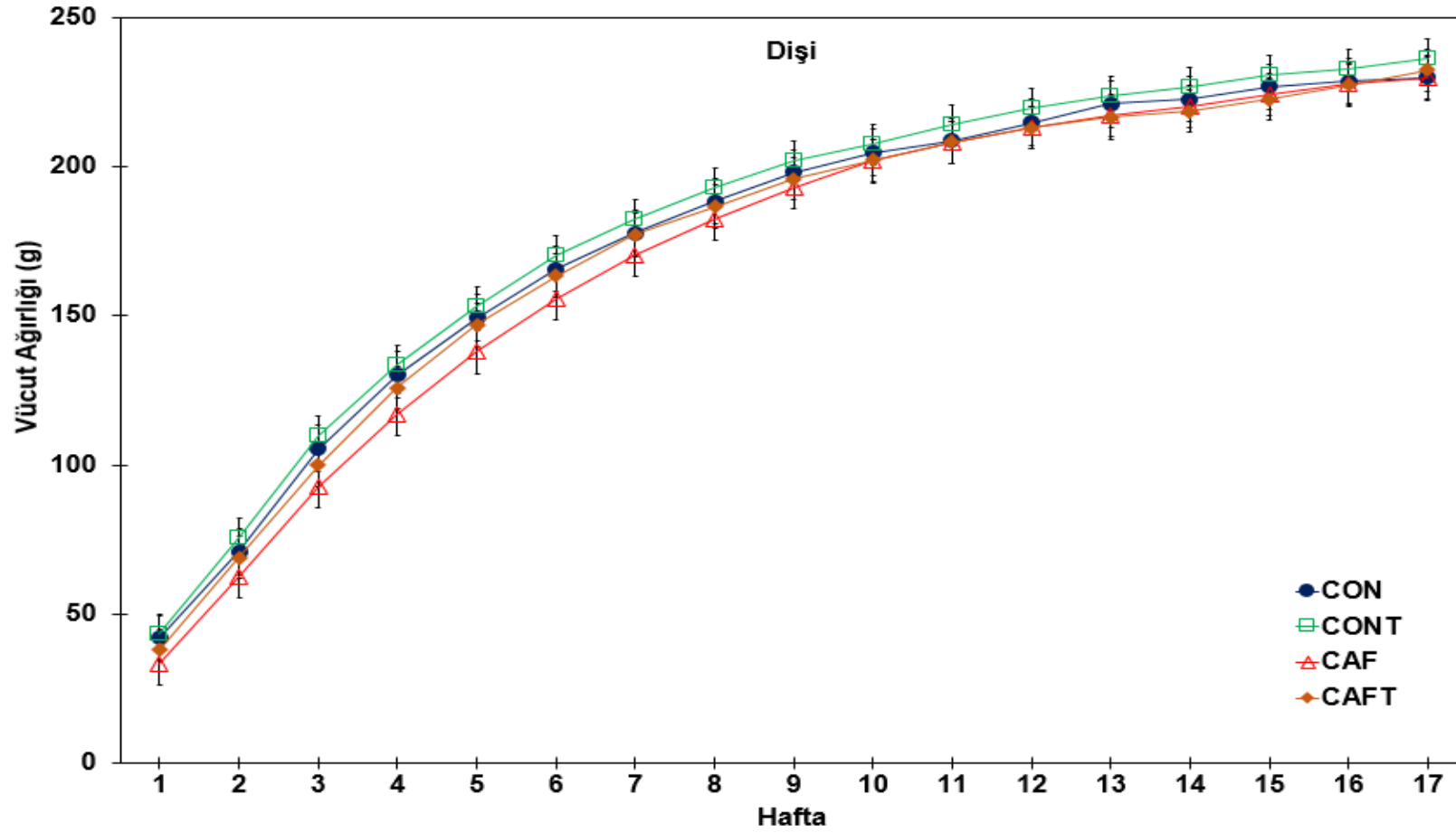
^{a,b} CAF ve CAFT grubunda yer alan yavruların vücut ağırlıkları, CON ve CONT grubunda yer alan yavrulardan daha düşüktür ($p < 0,001$). (Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi kullanılmıştır) $n=12$ (CON, erkek), $n=24$ (CON, dişi), $n=14$ (CONT, erkek), $n=17$ (CONT, dişi), $n=18$ (CAF, erkek), $n=15$ (CAF, dişi), $n=20$ (CAFT, erkek) ve $n=19$ (CAFT, dişi).

4.3. Yirmi Haftalık Yavruların Vücut Ağırlığı Değişimine İlişkin Bulgular

CON, CONT, CAF ve CAFT gruplarının erkek ve dişi yavrularının emziklilik dönemi sonrasındaki 17 hafta süresince vücut ağırlığında meydana gelen değişimler Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'de gösterilmiştir. Maternal diyetin bu dönemde vücut ağırlığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmazken ($p>0,05$), çalışma süresinin vücut ağırlığı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Erkek ratların vücut ağırlığı ortalaması dişi ratlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (CON erkek: $279,60\pm6,96$ g, CON dişi: $175,55\pm6,96$ g; CONT erkek: $278,89\pm7,62$ g, CONT dişi: $179,62\pm6,02$ g; CAF erkek: $265,80\pm6,44$ g, CAF dişi: $169,82\pm6,44$ g; CAFT erkek: $258,37\pm6,44$ g, CAFT dişi: $173,12\pm6,44$ g, $p<0,001$). Çalışma süresi ve maternal diyet arasında bir etkileşim bulunmaktadır ($p<0,001$).



Şekil 4.3. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık erkek yavruların vücut ağırlığı üzerine etkisi.



Şekil 4.4. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık dişi yavruların vücut ağırlığı üzerine etkisi.

4.3.1. Yirmi Haftalık Yavruların Yem Tüketimi ile Günlük Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımına İlişkin Bulgular

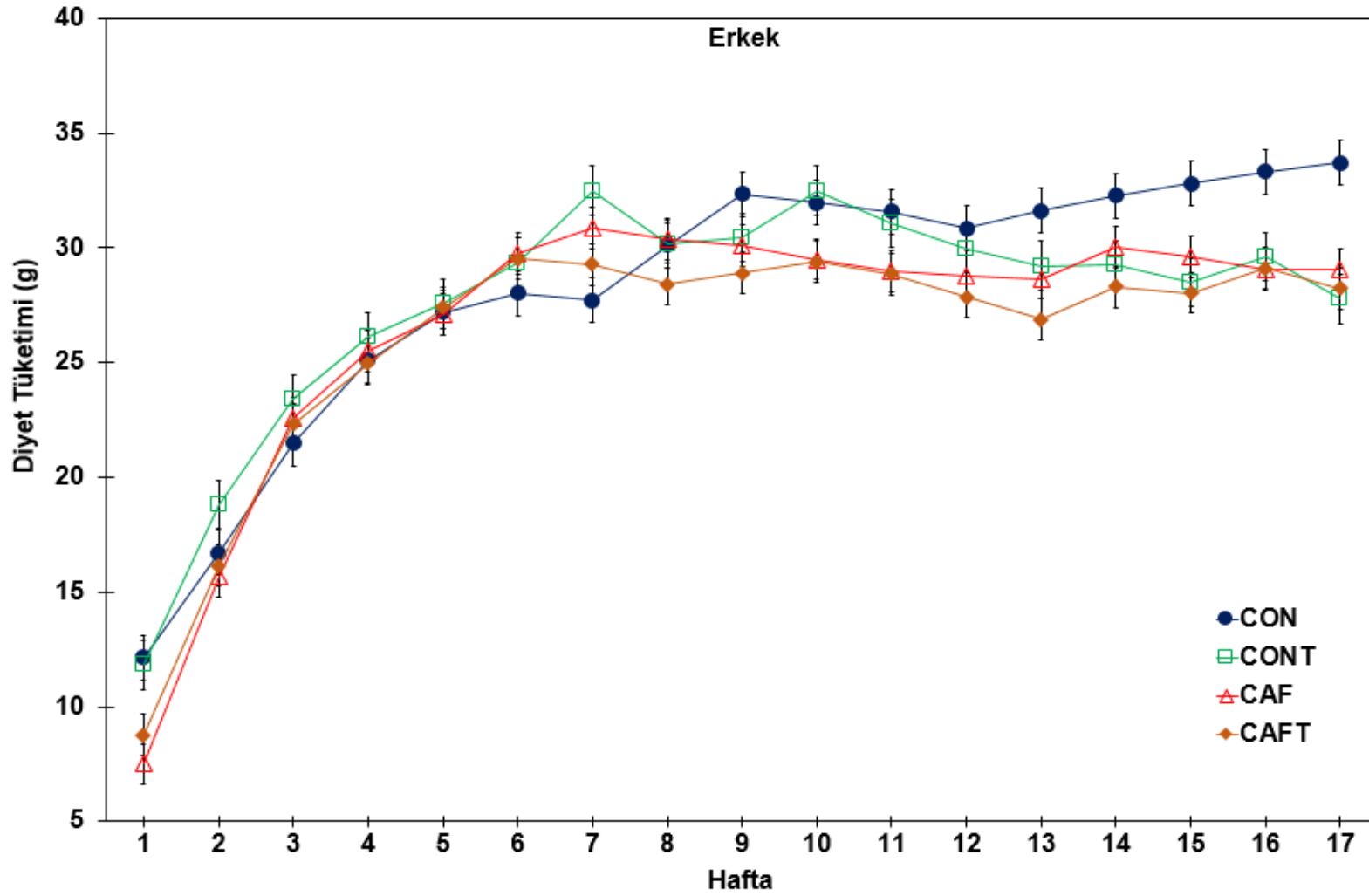
Yirmi haftalık erkek ve dişi yavruların 17 hafta süresince tükettiği günlük ortalama yem miktarları Şekil 4.5 ve Şekil 4.6’da belirtilmiştir. Maternal diyetin yem tüketimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmazken ($p>0,05$), çalışma süresinin yem tüketimi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Dişi ratların yem tüketim miktarı erkek ratlardan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha azdır (CON erkek: $28,17\pm 0,65$ g, CON dişi: $19,42\pm 0,65$ g; CONT erkek: $27,54\pm 0,72$ g, CONT dişi: $19,91\pm 0,57$ g; CAF erkek: $26,66\pm 0,60$ g, CAF dişi: $19,22\pm 0,60$ g; CAFT erkek: $26,03\pm 0,60$ g, CAFT dişi: $19,40\pm 0,60$ g, $p<0,001$). Çalışma süresi ve maternal diyet arasındaki etkileşim ise anlamlı düzeydedir ($p<0,001$).

Şekil 4.7 ve Şekil 4.8’de yirmi haftalık erkek ve dişi yavruların 17 hafta süresince enerji alımında meydana gelen değişimler gösterilmiştir. Maternal diyetin enerji alımı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmazken ($p>0,05$), çalışma süresinin enerji alımı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Erkek ratların ortalama enerji alımları dişi ratlardan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha fazladır (CON erkek: $330,07\pm 7,66$ kJ, CON dişi: $227,48\pm 7,66$ kJ; CONT erkek: $322,60\pm 8,39$ kJ, CONT dişi: $233,31\pm 6,63$ kJ; CAF erkek: $312,28\pm 7,09$ kJ, CAF dişi: $225,21\pm 7,09$ kJ; CAFT erkek: $304,98\pm 7,09$ kJ, CAFT dişi: $227,32\pm 7,09$ kJ, $p<0,001$). Çalışma süresi ve maternal diyet arasındaki etkileşim ise anlamlı düzeydedir ($p<0,001$).

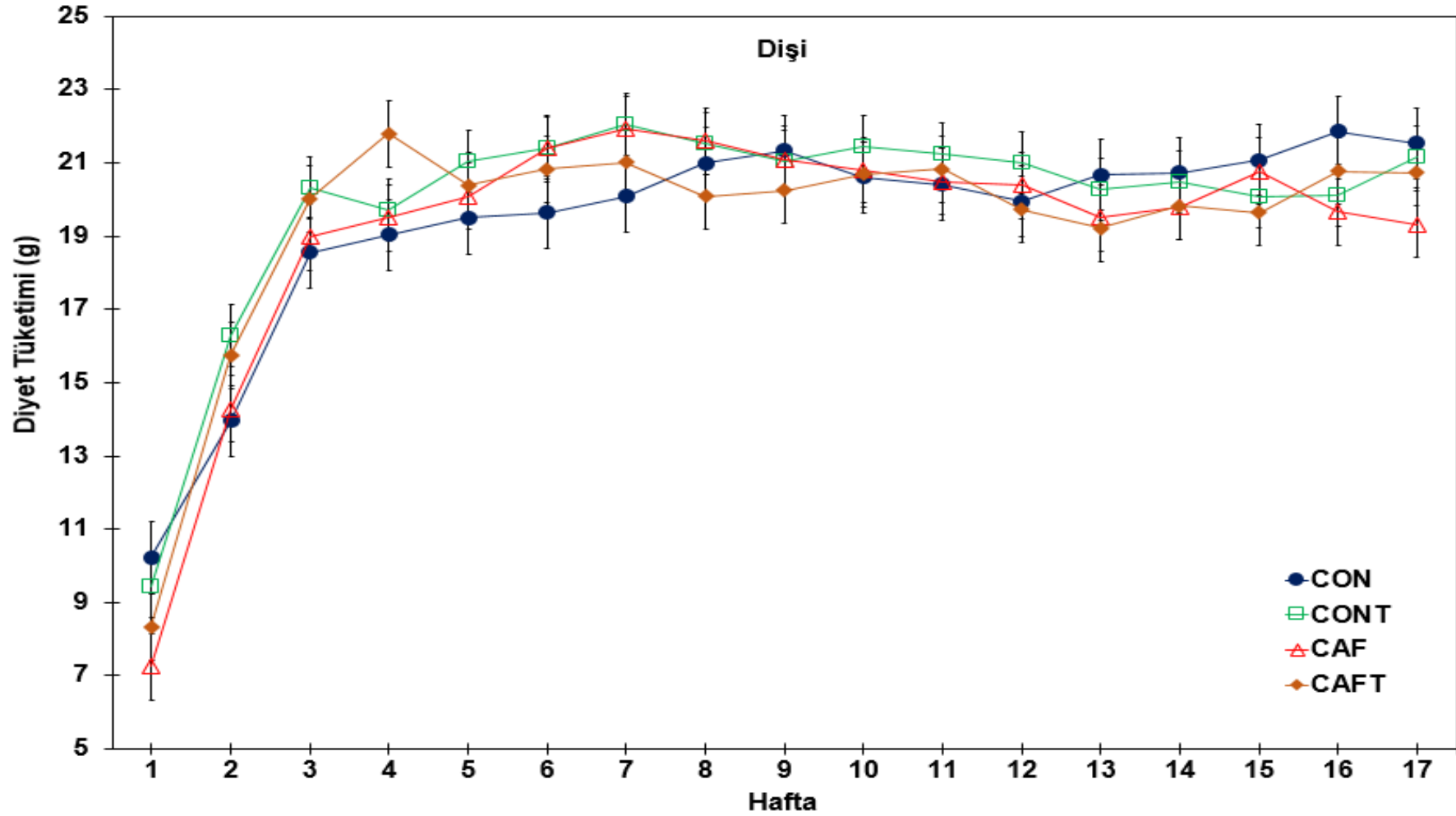
Yirmi haftalık erkek ve dişi yavruların 17 hafta süresince karbonhidrat alımında meydana gelen değişimler Şekil 4.9 ve Şekil 4.10’da gösterilmiştir. Maternal diyetin karbonhidrat alımı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmazken ($p>0,05$), çalışma süresinin karbonhidrat alımı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Dişi ratların ortalama karbonhidrat alım miktarı erkek ratlardan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşüktür (CON erkek: $20,00\pm 0,46$ g, CON dişi: $13,79\pm 0,46$ g; CONT erkek: $19,55\pm 0,51$ g, CONT dişi: $14,14\pm 0,40$ g; CAF erkek: $18,92\pm 0,43$ g, CAF dişi: $13,65\pm 0,43$ g; CAFT erkek: $18,48\pm 0,43$ g, CAFT dişi: $13,78\pm 0,43$ g, $p<0,001$). Çalışma süresi ve maternal diyet arasındaki etkileşim ise anlamlı düzeydedir ($p<0,001$).

Şekil 4.11 ve Şekil 4.12’de yirmi haftalık erkek ve dişi yavruların 17 hafta süresince protein alımında meydana gelen değişimler gösterilmiştir. Maternal diyetin protein alımı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmazken ($p>0,05$), çalışma süresinin protein alımı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Erkek ratların ortalama protein alım miktarı dişi ratlardan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha fazladır (CON erkek: $6,48\pm0,15$ g, CON dişi: $4,47\pm0,15$ g; CONT erkek: $6,33\pm0,16$ g, CONT dişi: $4,58\pm0,13$ g; CAF erkek: $6,13\pm0,14$ g, CAF dişi: $4,42\pm0,14$ g; CAFT erkek: $5,99\pm0,14$ g, CAFT dişi: $4,46\pm0,14$ g, $p<0,001$). Çalışma süresi ve maternal diyet arasındaki etkileşim ise anlamlı düzeydedir ($p<0,001$).

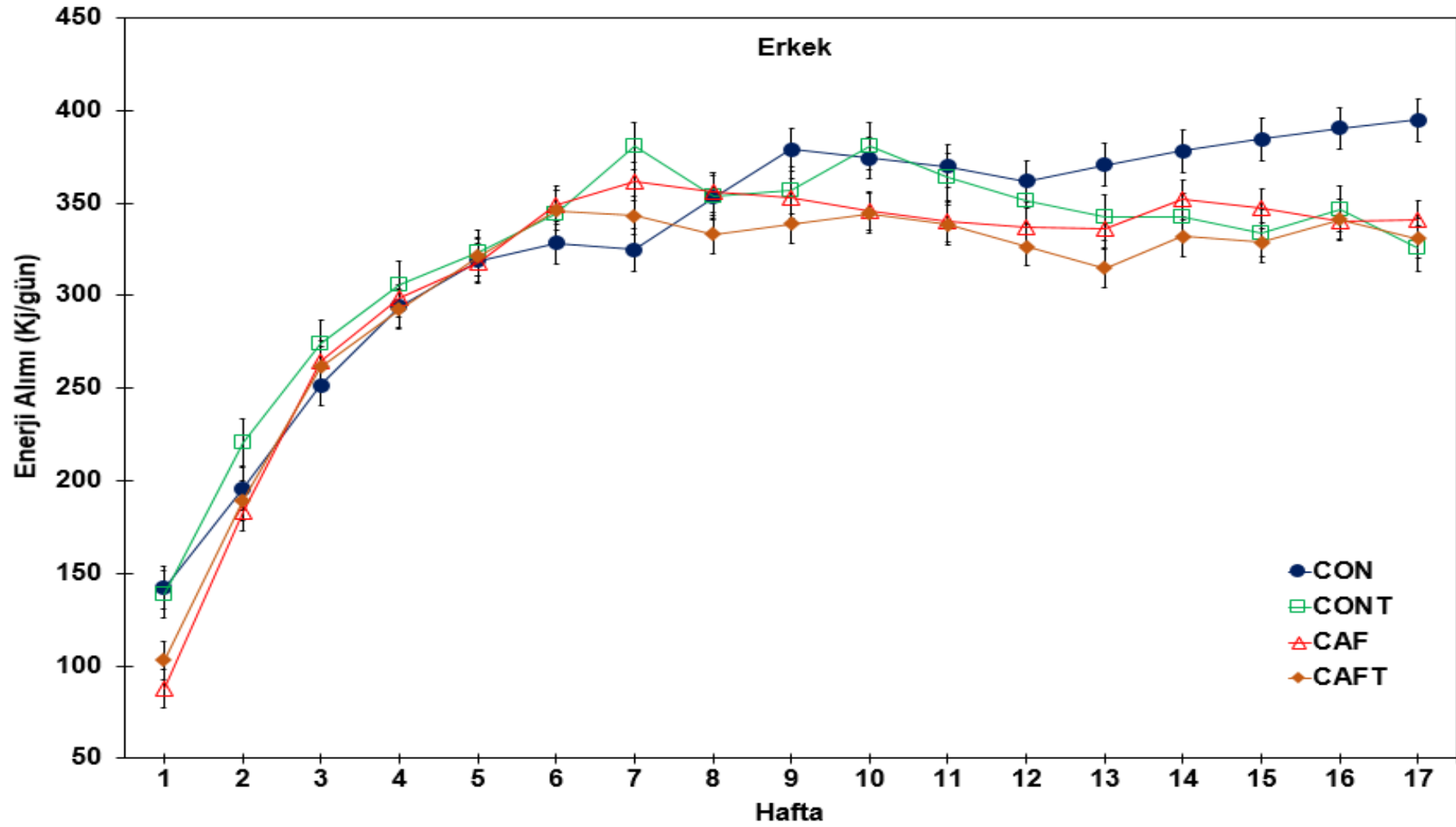
Yirmi haftalık erkek ve dişi yavruların 17 hafta süresince yağ alımında meydana gelen değişim Şekil 4.13 ve Şekil 4.14’te belirtilmiştir. Maternal diyetin yağ alımı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmazken ($p>0,05$), çalışma süresinin yağ alımı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Dişi ratların ortalama yağ alım miktarı erkek ratlardan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha az bulunmuştur (CON erkek: $1,69\pm0,04$ g, CON dişi: $1,16\pm0,04$ g; CONT erkek: $1,65\pm0,04$ g, CONT dişi: $1,19\pm0,03$ g; CAF erkek: $1,60\pm0,04$ g, CAF dişi: $1,15\pm0,04$ g; CAFT erkek: $1,56\pm0,04$ g, CAFT dişi: $1,16\pm0,04$ g, $p<0,001$). Çalışma süresi ve maternal diyet arasındaki etkileşim ise anlamlı düzeydedir ($p<0,001$).



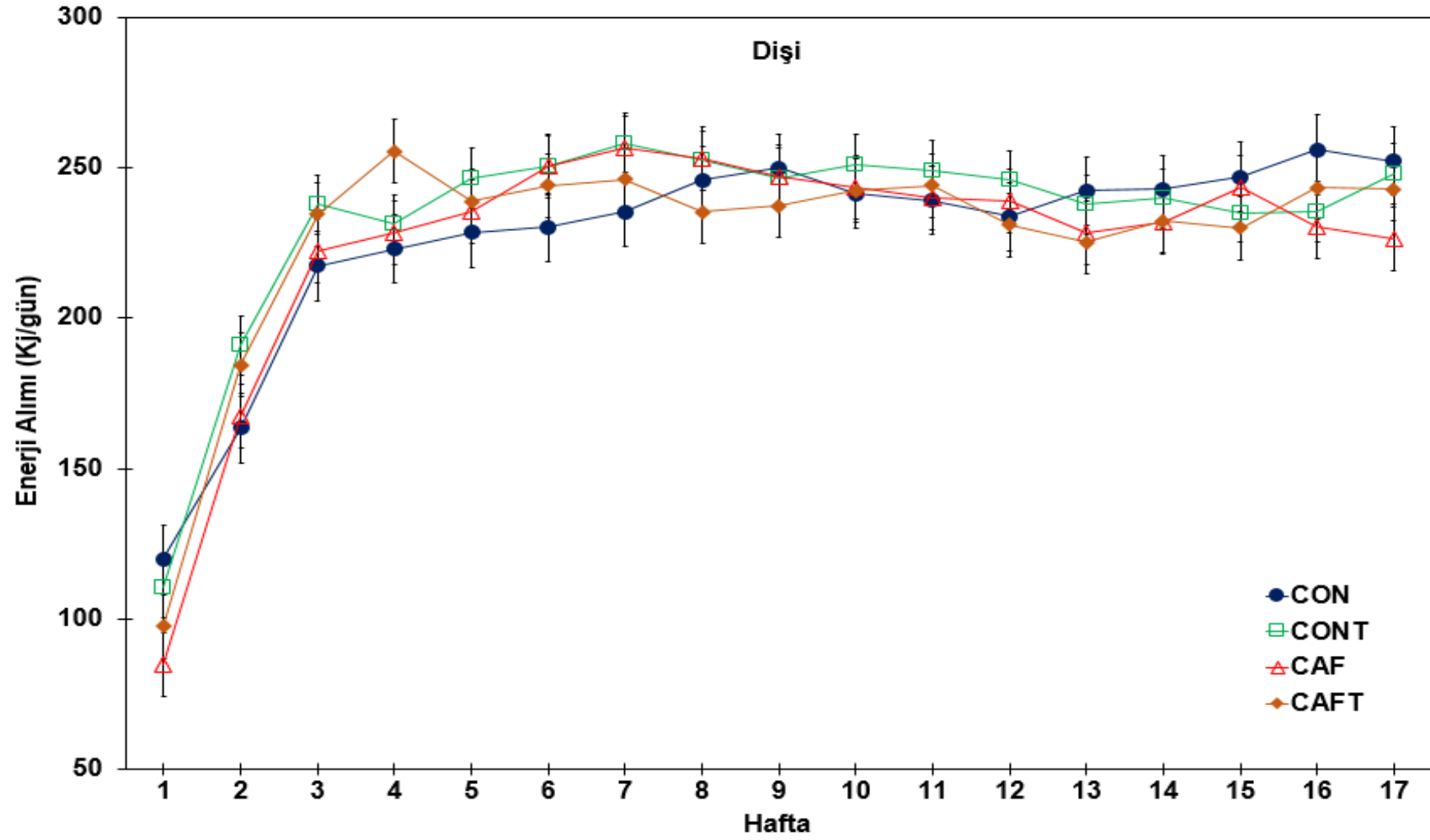
Şekil 4.5. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık erkek yavruların yem tüketimi üzerine etkisi.



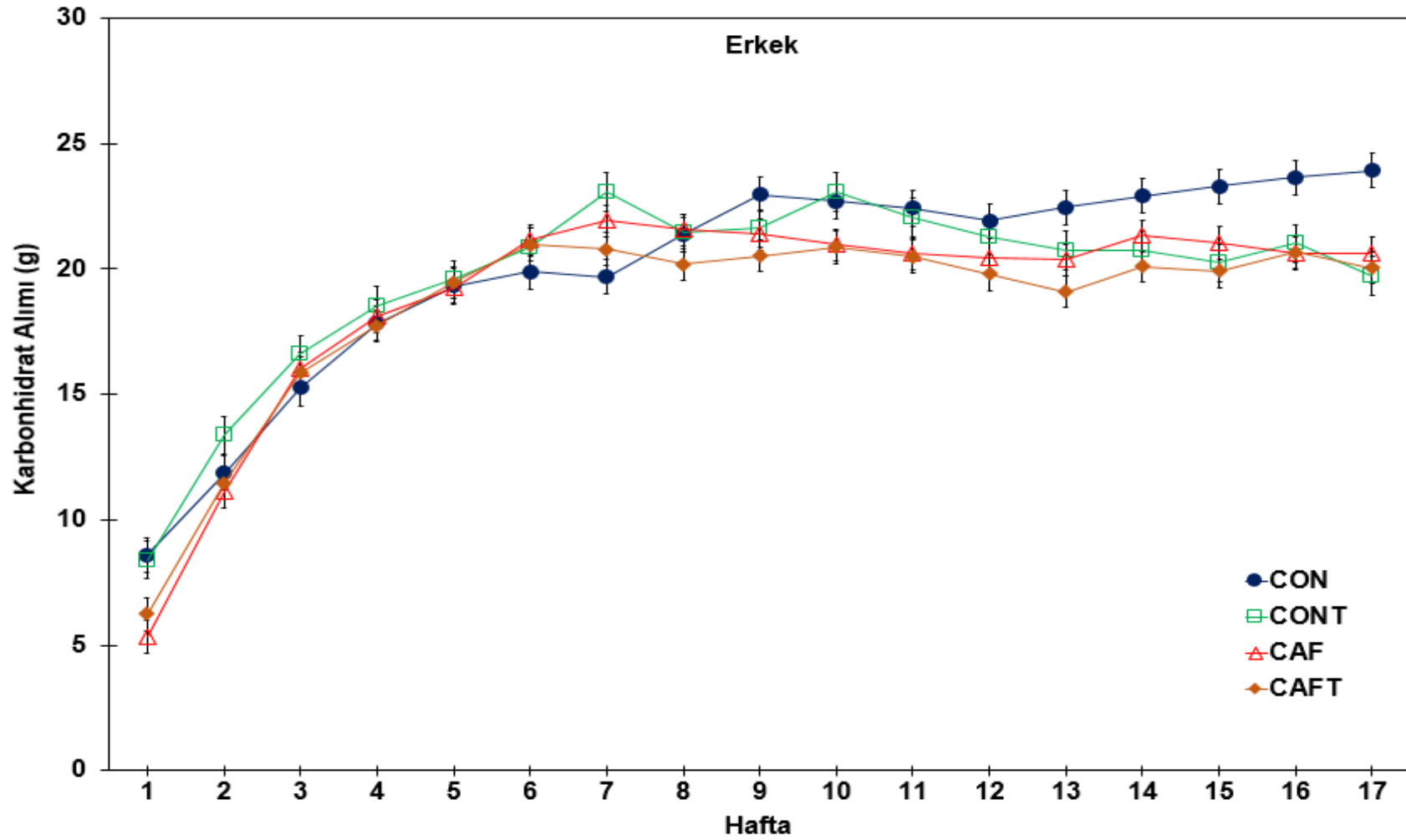
Şekil 4.6. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık dişi yavruların yem tüketimi.



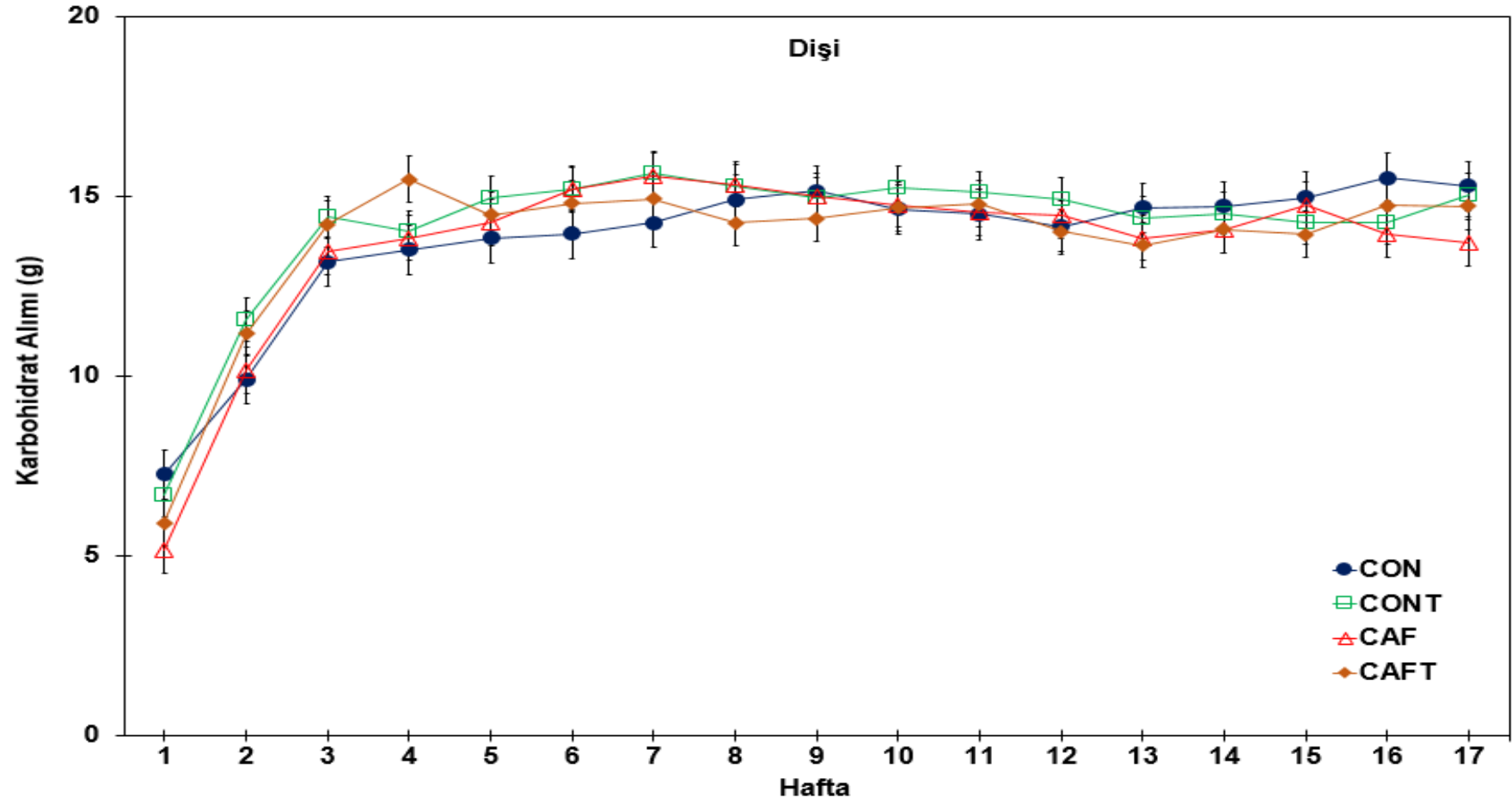
Şekil 4.7. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık erkek yavruların enerji alımı üzerine etkisi.



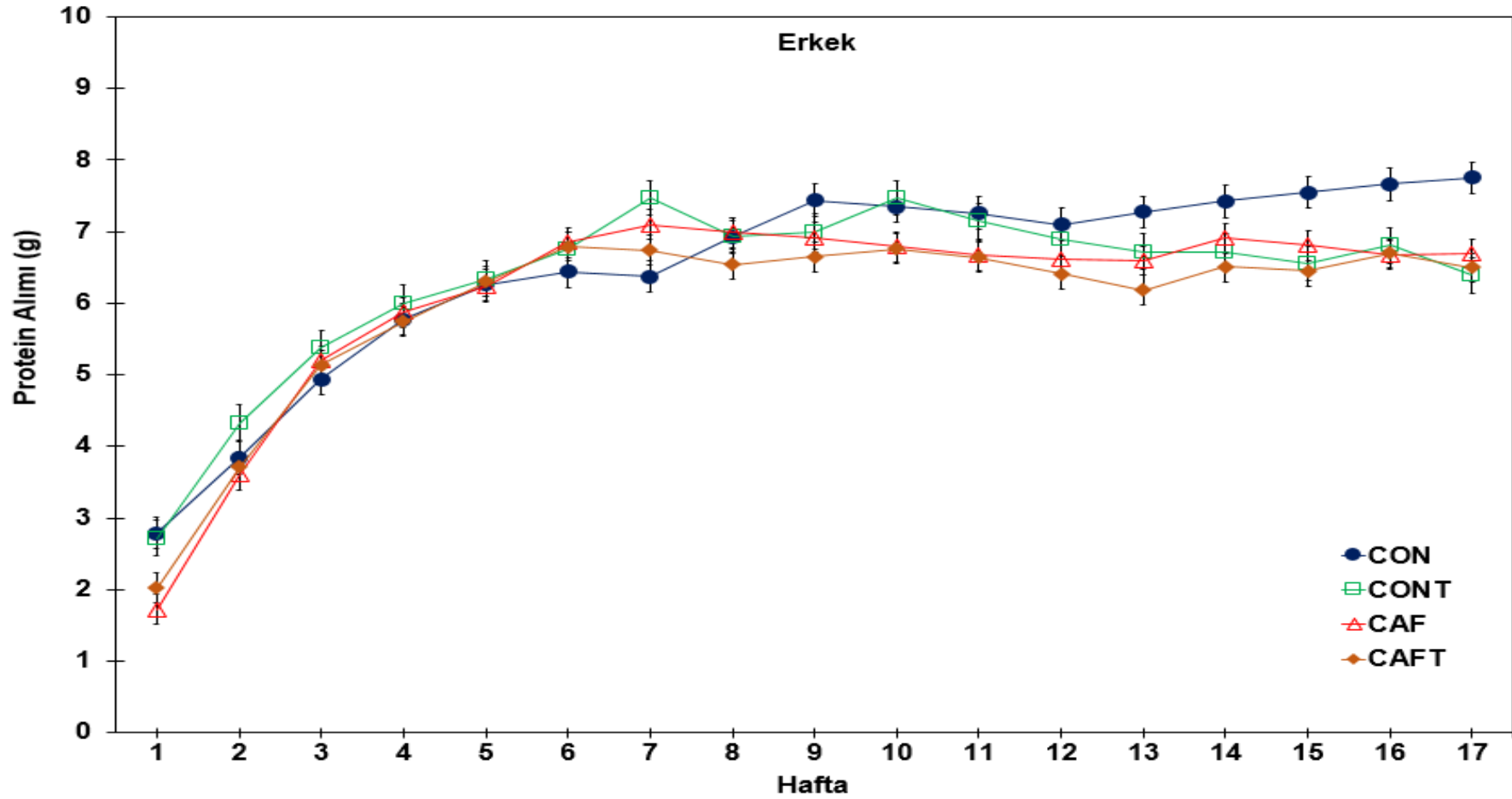
Şekil 4.8. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık dişi yavruların enerji alımı üzerine etkisi.



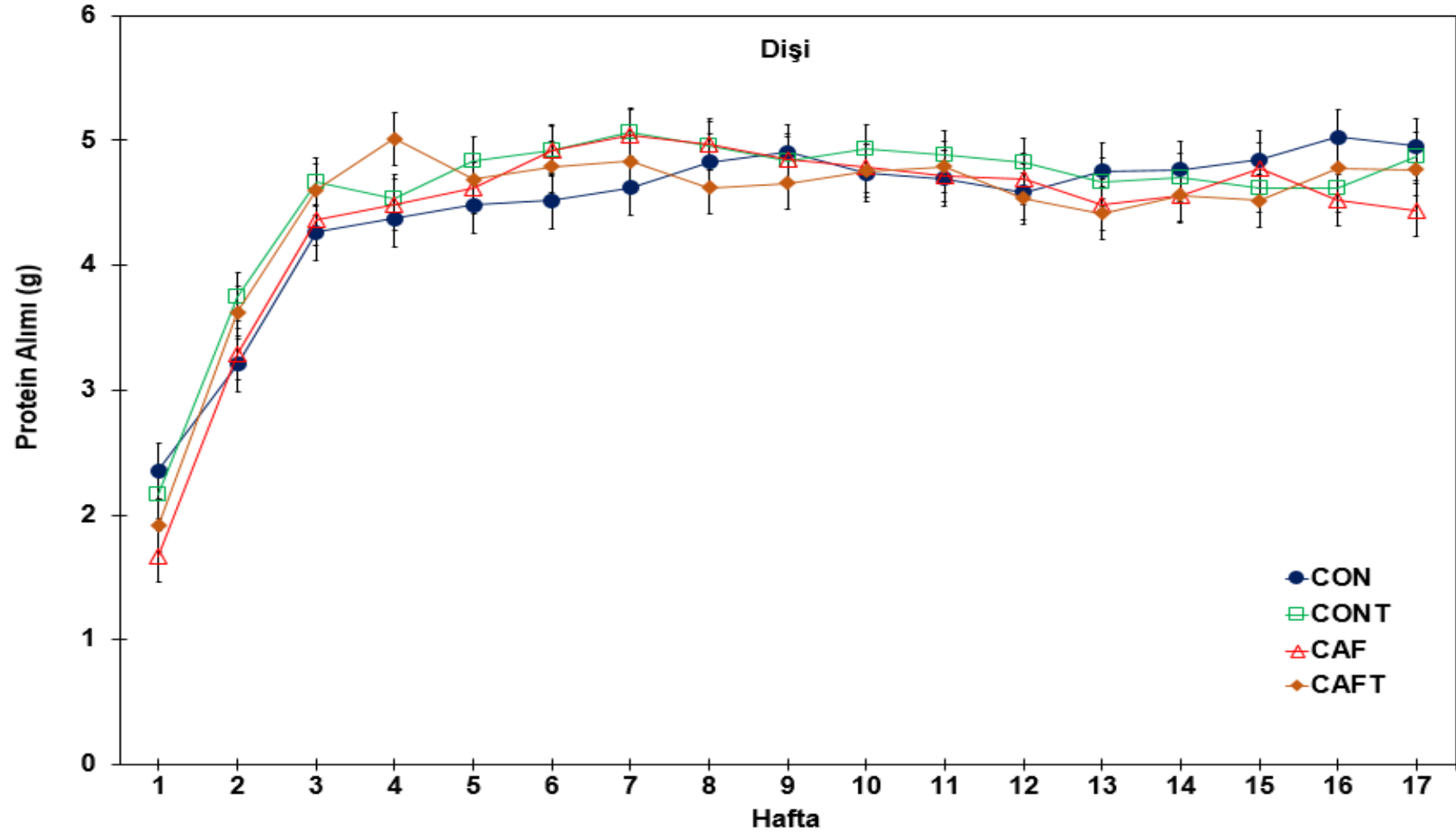
Şekil 4.9. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık erkek yavruların karbonhidrat alımı üzerine etkisi.



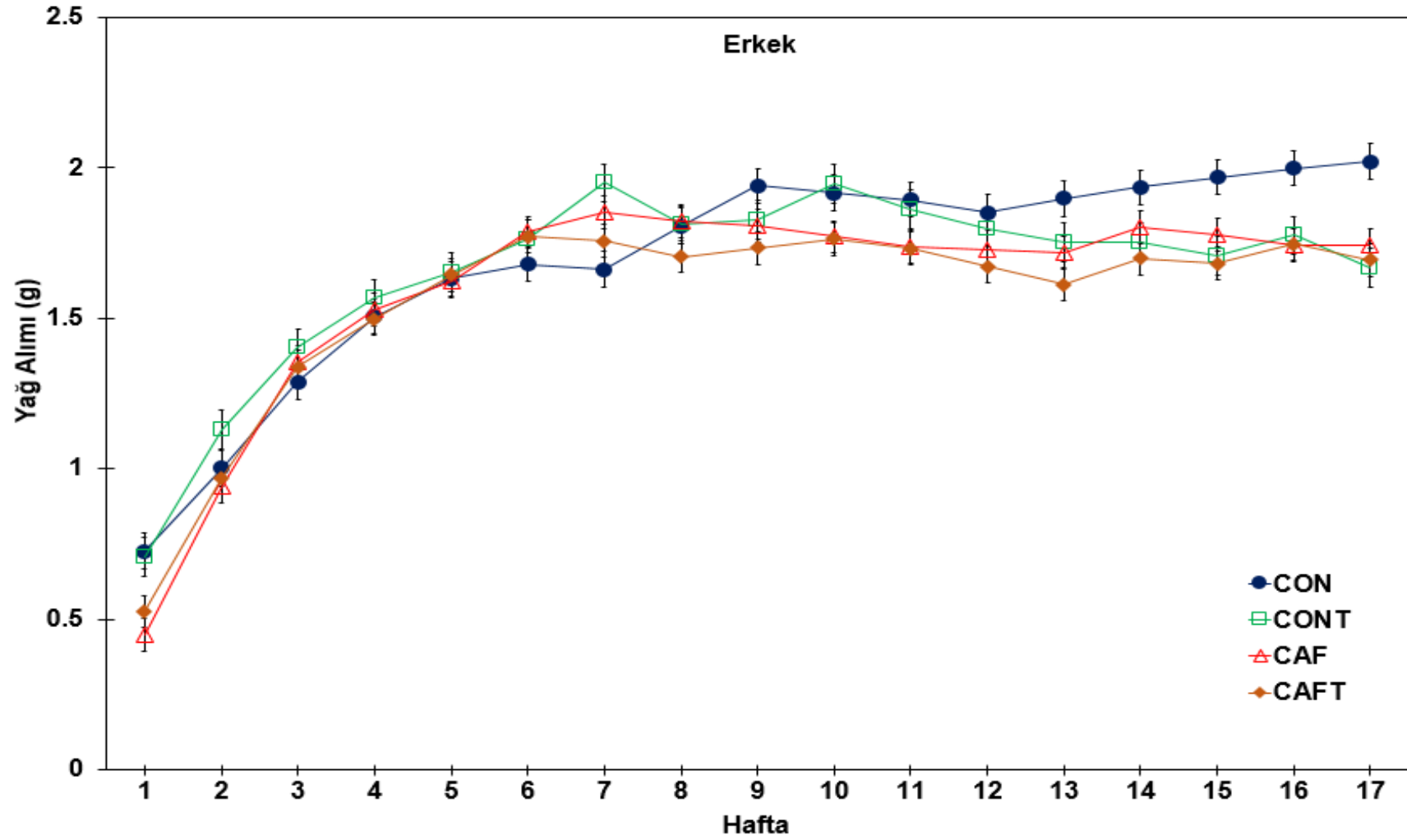
Şekil 4.10. Maternal diyetin ve taurin supplementasyonunun yirmi haftalık dişi yavruların karbonhidrat alımı üzerine etkisi.



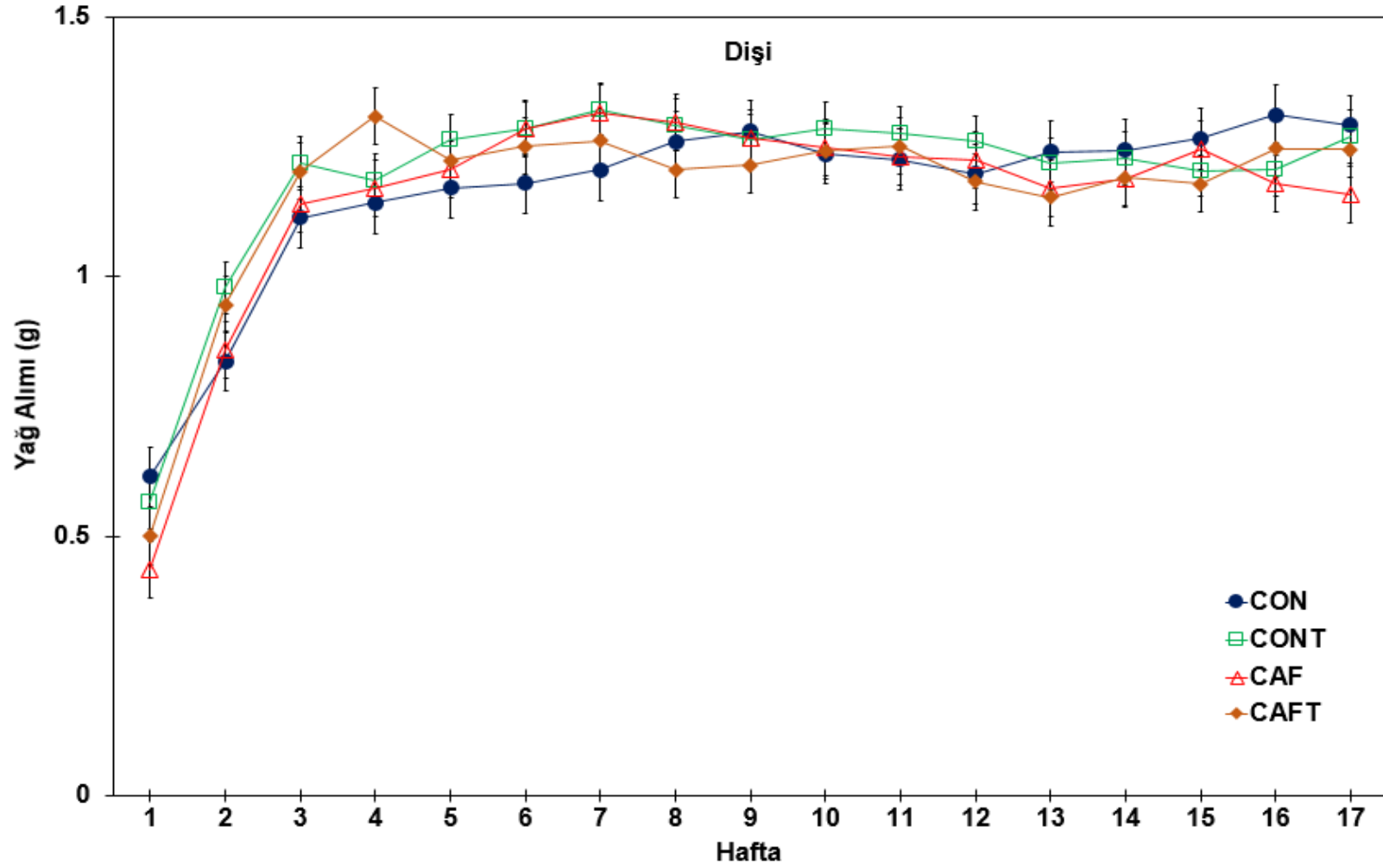
Şekil 4.11. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık erkek yavruların protein alımı üzerine etkisi.



Şekil 4.12 Maternal diyetin ve taurin supplementasyonunun yirmi haftalık dişi yavruların protein alımı üzerine etkisi.



Şekil 4.13. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık erkek yavruların yağ alımı üzerine etkisi.



Şekil 4.14. Maternal diyetin ve taurin supplementasyonunun yirmi haftalık dişi yavruların yağ alımı üzerine etkisi.

4.4. Yirmi Haftalık Yavruların Organ Ağırlıklarına İlişkin Bulgular

Yirmi haftalık yavruların vücut ağırlığı yüzdesi üzerinden elde edilen organ ağırlıkları Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Buna göre; her iki cinsiyette de gonadal yağ ağırlıkları incelendiğinde; maternal diyet gonadal yağ ağırlığını istatistiksel olarak önemli düzeyde etkilemiştir ($p<0,01$). CON, CONT ve CAFT gruplarının vücut ağırlığı yüzdesine göre gonadal ağırlığı benzer iken; CAF grubunun CON ($p<0,01$) ve CAFT ($p<0,05$) grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, dişi yavruların ($1,47\pm 0,08$) erkek yavrulara ($1,11\pm 0,08$) kıyasla daha yüksek gonadal yağa sahip oldukları tespit edilmiştir ($p<0,01$).

Maternal diyetin peri-renal yağ ağırlıkları üzerinde istatistiksel olarak önemli bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,05$). Benzer şekilde, maternal diyet beyin ağırlıkları üzerinde istatistiksel olarak önemli bir etkide bulunmamıştır ($p>0,05$). Beyin ağırlıkları cinsiyete göre ($p<0,001$) farklılık göstermiş olup, erkeklerin beyin ağırlığının ($0,48\pm 0,01$), dişilerin beyin ağırlığından ($0,77\pm 0,01$) daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Karaciğer ağırlığı maternal diyet ($p<0,05$) ile cinsiyete göre ($p<0,01$) anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. Her iki cinsiyette de, CON grubuna kıyasla CONT, CAF ve CAFT gruplarının benzer değerlere sahip olduğu; ancak CAFT grubunun CONT grubuna kıyasla daha düşük karaciğer ağırlığına sahip olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca, dişilerin karaciğer ağırlığının ($2,92\pm 0,03$), erkeklerin karaciğer ağırlığından ($2,76\pm 0,03$) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Maternal diyetin sağ böbrek ağırlıkları üzerinde istatistiksel olarak önemli bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,05$). Sağ böbrek ağırlıkları cinsiyete göre ($p<0,001$) farklılık göstermiş olup, erkeklerin sağ böbrek ağırlığının ($0,37\pm 0,00$), dişilerin sağ böbrek ağırlığından ($0,39\pm 0,00$) daha düşük olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde, maternal diyetin sol böbrek ağırlıkları üzerinde de istatistiksel olarak önemli bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,05$). Sol böbrek ağırlıkları cinsiyete göre ($p<0,001$) farklılık göstermiş olup, erkeklerin sol böbrek ağırlığının ($0,36\pm 0,00$), dişilerin sol böbrek ağırlığından ($0,37\pm 0,00$) daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Maternal diyet kalp ağırlıkları üzerinde istatistiksel olarak önemli bir etkide bulunmamıştır ($p>0,05$). Kalp ağırlıkları cinsiyete göre ($p<0,001$) farklılık göstermiş olup, erkeklerin kalp ağırlığının ($0,25\pm 0,00$), dişilerin kalp ağırlığından ($0,29\pm 0,00$)

daha düşük olduğu belirlenmiştir. Maternal diyetin pankreas ağırlıkları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,05$). Pankreas ağırlıkları cinsiyete göre ($p<0,05$) farklılık göstermiş olup, erkeklerin pankreas ağırlığının ($0,45\pm 0,01$), dişilerin pankreas ağırlığından ($0,52\pm 0,01$) daha düşük olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.2. Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonunun emziklilik sonrası dönemde yavruların organ ağırlıkları üzerine etkisi.

Erkek, organ ağırlıkları (% vücut ağırlığı)	CON (n=6)	CONT (n=5)	CAF (n=7)	CAFT (n=7)
Gonadal yağ	0,99±0,17 ^a	1,12±0,18 ^{a,b}	1,29±0,16 ^b	1,05±0,16 ^a
Peri-renal yağ	0,81±0,12 ^a	0,84±0,14 ^a	1,11±0,11 ^a	1,05±0,11 ^a
Beyin	0,46±0,02 ^a	0,48±0,02 ^a	0,46±0,02 ^a	0,51±0,02 ^a
Karaciğer	2,77±0,07 ^{a,b}	2,89±0,08 ^a	2,71±0,06 ^{a,b}	2,66±0,06 ^b
Böbrek (sağ)	0,38±0,01 ^a	0,37±0,01 ^a	0,36±0,01 ^a	0,36±0,01 ^a
Böbrek (sol)	0,36±0,01 ^a	0,35±0,01 ^a	0,36±0,01 ^a	0,36±0,01 ^a
Kalp	0,25±0,01 ^a	0,25±0,01 ^a	0,25±0,01 ^a	0,25±0,01 ^a
Pankreas	0,44±0,04 ^a	0,42±0,04 ^a	0,46±0,03 ^a	0,48±0,03 ^a

Dişi, organ ağırlıkları (% vücut ağırlığı)	CON (n=6)	CONT (n=8)	CAF (n=7)	CAFT (n=7)
Gonadal yağ	1,14±0,17 ^a	1,46±0,15 ^{a,b}	1,97±0,16 ^b	1,32±0,16 ^a
Peri-renal yağ	0,86±0,12 ^a	0,86±0,11 ^a	0,89±0,11 ^a	0,95±0,11 ^a
Beyin	0,77±0,02 ^a	0,76±0,02 ^a	0,77±0,02 ^a	0,78±0,02 ^a
Karaciğer	3,04±0,07 ^{a,b}	2,94±0,06 ^a	2,88±0,06 ^{a,b}	2,83±0,06 ^b
Böbrek (sağ)	0,40±0,01 ^a	0,38±0,01 ^a	0,39±0,01 ^a	0,39±0,01 ^a
Böbrek (sol)	0,38±0,01 ^a	0,38±0,01 ^a	0,37±0,01 ^a	0,36±0,01 ^a
Kalp	0,30±0,01 ^a	0,29±0,01 ^a	0,29±0,01 ^a	0,29±0,01 ^a
Pankreas	0,47±0,04 ^a	0,54±0,03 ^a	0,51±0,03 ^a	0,55±0,03 ^a

^{a,b} Tabloda aynı satırda yer alan farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı değerlere dikkat çekmektedir ($p<0,05$). (Genel Doğrusal Modellerin Çift Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır).

4.5. Yirmi Haftalık Yavruların Plazma Biyokimyasal Parametrelerine İlişkin Bulgular

CON, CONT, CAF ve CAFT gruplarında yer alan yirmi haftalık erkek ve dişi yavruların plazma biyokimyasal parametrelerine ilişkin bulgular Tablo 4.3'te verilmiştir. Maternal diyetin erkek ve dişi yavruların plazma glikoz konsantrasyonları üzerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılıklara neden olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). CONT grubundaki yavruların plazma glikoz düzeyleri CAFT grubundaki yavrulardan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha

yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Maternal diyetin plazma insülin düzeyleri üzerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde etkisi bulunmazken ($p>0,05$), erkeklerin plazma insülin düzeylerinin dişilerden daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Erkek: $39,70\pm 3,85$ $\mu\text{IU/mL}$ ve Dişi: $28,37\pm 3,62$ $\mu\text{IU/mL}$, $p<0,05$).

Gruplar arasında plazma HbA1C ve c-peptid düzeyleri bakımından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Plazma leptin düzeyleri ise her iki cinsiyette de, maternal diyetten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilenmiştir ($p<0,05$). CAF grubunda yer alan yavruların plazma leptin düzeyleri CON grubunda yer alan yavrulardan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Cinsiyetin plazma leptin düzeyleri üzerinde önemli bir etkisi bulunmaktadır ve erkeklerin plazma leptin düzeylerinin dişilerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Erkek: $105,41\pm 6,98$ pg/mL ve Dişi: $77,14\pm 6,57$ pg/mL , $p<0,01$). Maternal diyetin grupların plazma adiponektin düzeyleri üzerinde önemli bir etkisi bulunmazken ($p>0,05$), erkeklerin plazma adiponektin düzeyleri dişilerden istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşük bulunmuştur (Erkek: $3,70\pm 0,21$ ng/mL ve Dişi: $4,57\pm 0,20$ ng/mL , $p<0,01$). Grupların plazma IGF-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), erkeklerin plazma IGF-1 düzeyleri dişilerden önemli düzeyde daha yüksek bulunmuştur (Erkek: $1147,92\pm 65,46$ pg/mL ve Dişi: $706,17\pm 61,59$ pg/mL , $p<0,001$). Grupların plazma trigliserit, total kolesterol ve malondialdehid düzeylerinin benzer olduğu gösterilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Yirmi haftalık yavruların plazma biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi.

Erkek, Biyokimyasal Parametreler	CON (n=6)	CONT (n=5)	CAF (n=7)	CAFT (n=7)
Glikoz (mg/dL)	142,42±13,64 ^{a,b}	156,03±14,95 ^a	134,83±12,63 ^{a,b}	127,04±12,63 ^b
İnsülin (µIU/mL)	51,78±7,78	39,96±8,52	27,37±7,20	39,71±7,20
HbA1C (ng/mL)	11,78±5,29	7,01±5,79	22,91±4,89	17,54±4,89
C-peptid (ng/mL)	4,13±1,16	2,69±1,27	1,72±1,07	2,40±1,07
Leptin (pg/mL)	80,14±14,12 ^a	100,55±15,47 ^{a,b}	129,61±13,07 ^b	111,35±13,07 ^{a,b}
Adiponektin (ng/mL)	3,35±0,43	4,10±0,47	3,52±0,40	3,84±0,40
IGF-1 (pg/mL)	987,78±132,35	1118,95±144,99	1328,77±122,54	1156,20±122,54
Trigliserit (mmol/L)	1240,14±161,38	1308,79±176,79	1359,03±149,41	1412,59±149,41
Kolesterol (mmol/L)	2,64±0,13	2,66±0,15	2,70±0,09	2,64±0,09
MDA (µM)	8,32±3,38	11,00±3,70	14,90±3,13	6,60±3,13

Dişi, Biyokimyasal Parametreler	CON (n=6)	CONT (n=8)	CAF (n=7)	CAFT (n=7)
Glikoz (mg/dL)	123,60±13,64 ^{a,b}	171,97±11,82 ^a	135,37±12,63 ^{a,b}	122,70±12,63 ^b
İnsülin (µIU/mL)	34,39±7,78	30,52±6,74	28,81±7,20	19,77±7,20
HbA1C (ng/mL)	14,76±5,29	14,46±4,58	22,90±4,89	11,64±4,89
C-peptid (ng/mL)	2,60±1,16	3,46±1,00	4,69±1,07	2,58±1,07
Leptin (pg/mL)	64,45±14,12 ^a	75,30±12,23 ^{a,b}	98,71±13,07 ^b	70,09±13,07 ^{a,b}
Adiponektin (ng/mL)	3,86±0,43	5,28±0,37	4,76±0,43	4,39±0,40
IGF-1 (pg/mL)	690,53±132,35	779,38±114,62	596,07±122,54	758,70±122,54
Trigliserit (mmol/L)	1329,72±161,38	1297,54±139,76	1331,83±149,41	1456,55±149,41
Kolesterol (mmol/L)	3,08±0,13	2,44±0,12	2,72±0,12	2,75±0,12
MDA (µM)	11,27±3,38	8,85±2,92	3,24±3,13	8,71±3,13

^{a,b} Tabloda aynı satırda yer alan farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı değerlere dikkat çekmektedir (p<0,05). (Genel Doğrusal Modellerin Çift Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır).

4.6. Maternal Plazma Taurin Düzeyleri ile Yirmi Haftalık Yavruların Plazma Serbest Amino Asit Konsantrasyonuna İlişkin Bulgular

Maternal plazma taurin düzeyleri değerlendirildiğinde, CONT grubunda yer alan annelerin plazma taurin konsantrasyonlarının CON, CAF ve CAFT grubunda yer alan annelerden istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur (CON: 287,16±44,49 µmol/L, CONT: 473,24±41,19 µmol/L, CAF: 151,83±44,49 µmol/L ve CAFT: 291,16±41,19 µmol/L, p<0,05). CON, CAF ve CAFT gruplarında yer alan annelerin plazma taurin konsantrasyonları benzerdir (p>0,05)

Tablo 4.4 ve Tablo 4.5'te CON, CONT, CAF ve CAFT gruplarında yer alan yirmi haftalık erkek ve dişi yavruların plazma serbest amino asit konsantrasyonuna ilişkin bulgular gösterilmiştir. Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yirmi haftalık erkek ve dişi yavruların plazma amino asit konsantrasyonu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (p>0,05). Bazı amino asitlerin plazma konsantrasyonları cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Erkek yavruların plazma alanin, glisin, prolin, histidin, glutamik asit, valin, serin, fenilalanin, metiyonin ve treonin konsantrasyonları dişi yavruardan daha yüksek iken; plazma alfa-aminobütirik asit, lösin, glutamin ve sistatyonin konsantrasyonları ise daha düşük bulunmuştur (p<0,01).

Tablo 4.4. Yirmi haftalık erkek yavruların plazma serbest amino asit konsantrasyonunun değerlendirilmesi

Aminoasitler ($\mu\text{mol/l}$)	CON (n=6)	CONT (n=5)	CAF (n=7)	CAFT (n=7)
Alanin	934,02±59,26	793,26±64,91	887,20±54,86	880,37±59,26
Sarkozin	89,09±2,99	80,60±2,99	77,85±2,99	77,30±2,99
Glisin	977,90±48,83	962,20±53,49	806,18±45,21	883,65±48,83
α -aminobütirik asit	14,21±3,59	20,38±4,40	16,29±3,32	17,17±3,59
Valin	404,34±19,06	355,08±20,88	360,94±17,64	331,93±19,06
β -aminoizobütirik asit	14,71±1,46	13,35±1,46	17,48±1,88	16,45±1,63
Lösin	367,34±18,90	321,60±20,70	326,98±17,50	306,65±18,90
Allo-izolösin	-	-	-	-
İzolösin	189,95±10,22	182,90±11,20	178,92±9,47	161,86±10,22
Treonin	448,44±24,50	415,60±26,83	394,53±22,68	379,12±24,50
Serin	631,11±30,86	558,63±33,80	543,23±28,57	593,38±30,86
Prolin	237,73±10,96	223,74±12,01	210,47±10,15	218,48±10,96
Asparajin	94,05±10,10	88,88±11,07	83,44±9,35	88,80±10,10
Tioprolin	106,25±8,88	103,63±9,93	114,94±8,88	117,96±8,88
Aspartik asit	1400,67±93,34	1334,18±102,24	1381,17±86,41	1517,88±93,34
Metiyonin	67,40±6,39	67,04±7,00	78,86±5,91	67,90±6,39
Hidroksiprolin	42,24±7,01	36,15±7,68	41,27±6,49	39,31±7,01
Glutamik asit	259,24±34,34	221,98±37,62	287,81±31,80	278,37±34,34
Fenilalanin	974,89±43,03	886,57±47,14	877,85±39,84	888,47±43,03
Alfa aminoadipik asit	809,68±143,73	732,82±157,45	748,18±133,07	807,26±143,73
Alfa aminopimelik asit	354,09±18,92	340,58±20,72	345,62±17,51	388,64±18,92
Glutamin	236,28±32,86	211,77±36,00	190,99±30,42	194,75±35,99
Ornitin	198,64±37,38	212,78±40,94	212,92±34,60	183,87±37,38
Glisin-prolin	68,82±12,39	61,60±13,57	120,19±11,47	74,22±13,57
Lizin	1004,48±54,52	812,92±59,73	925,44±50,48	901,75±54,52
Histidin	152,62±5,93	132,78±6,50	143,43±5,49	132,97±5,93
Hidroksilizin	19,78±30,30	13,28±42,85	101,02±28,05	25,84±33,19
Tirozin	142,20±6,95	122,14±7,61	135,46±6,43	147,38±6,95
Prolin-hidroksiprolin	19,30±7,08	-	8,26±7,08	12,58±5,00
Triptofan	150,76±14,69	148,66±16,09	131,62±14,69	143,01±14,69
Sistatyonin	41,85±9,27	23,15±10,70	41,63±10,70	34,36±9,27
Sistin	21,68±9,25	12,65±9,25	32,90±8,45	23,74±8,45

Tablo 4.5. Yirmi haftalık dişi yavruların plazma serbest amino asit konsantrasyonunun değerlendirilmesi

Aminoasitler ($\mu\text{mol/l}$)	CON (n=6)	CONT (n=8)	CAF (n=7)	CAFT (n=7)
Alanin	681,26±59,26	610,10±51,32	778,46±54,86	697,54±54,86
Sarkozin	36,20±4,23	-	-	-
Glisin	533,54±48,83	474,82±42,29	466,71±45,21	548,46±45,21
α -aminobütirik asit	38,87±3,59	33,23±3,11	34,27±3,32	30,29±3,32
Valin	325,24±19,06	314,29±16,51	295,72±17,64	309,06±17,64
β -aminoizobütirik asit	13,54±1,63	14,69±2,30	13,23±3,26	14,23±1,46
Lösin	300,30±18,90	305,13±16,37	274,98±17,50	291,53±17,50
Allo-izolösin	-	-	-	-
İzolösin	177,43±10,22	165,90±8,85	158,35±9,45	161,74±9,45
Tronin	407,54±24,50	354,94±21,21	403,28±22,68	375,15±22,68
Serin	467,79±30,86	434,61±26,72	460,25±28,57	484,11±28,57
Prolin	196,47±10,96	173,75±9,49	204,15±10,15	208,21±10,15
Asparajin	104,68±10,10	67,33±8,75	81,52±9,35	76,34±9,35
Tioprolin	99,51±9,93	110,71±7,51	113,50±7,51	112,88±8,88
Aspartik asit	1228,95±93,34	1378,74±80,83	1430,78±86,41	1267,70±86,41
Metiyonin	59,17±6,39	46,32±5,53	50,78±5,91	58,95±5,91
Hidroksiprolin	52,62±7,01	29,62±6,07	31,80±6,49	32,77±6,49
Glutamik asit	204,11±34,34	192,89±29,74	145,44±31,80	188,90±31,80
Fenilalanin	730,46±43,03	755,00±37,26	701,21±39,84	725,72±39,84
Alfa aminoadipik asit	684,64±143,73	705,38±124,48	890,58±133,07	874,80±133,07
Alfa aminopimelik asit	334,97±18,92	326,09±16,38	337,77±17,51	331,88±17,51
Glutamin	264,92±32,86	254,34±28,45	247,43±30,42	274,46±30,42
Ornitin	233,39±37,38	116,78±32,37	146,43±34,60	163,95±34,60
Glisin-prolin	77,17±12,39	65,34±10,73	69,74±11,47	75,27±11,47
Lizin	949,40±54,52	990,60±47,22	949,22±50,48	1034,09±50,48
Histidin	108,89±5,93	105,06±5,14	110,73±5,49	113,95±5,49
Hidroksilizin	27,48±30,30	22,95±26,24	35,09±28,05	27,53±30,30
Tirozin	110,39±6,95	104,70±6,02	114,40±6,43	111,43±6,43
Prolin-Hidroksiprolin	18,37±5,00	11,10±7,08	14,22±5,00	-
Triptofan	154,37±14,69	159,60±12,72	137,90±13,60	141,16±13,60
Sistatyonin	39,60±10,70	41,20±8,29	49,81±7,57	69,62±9,27
Sistin	37,46±8,45	31,63±8,45	18,36±9,25	28,12±9,25

4.7. Yirmi Haftalık Yavruların Karaciğer Hücre Genomunda Mikroarray Analizine İlişkin Bulgular

Maternal diyetin ve taurin suplementasyonunun yetişkin erkek ve dişi yavruların hepatik gen ekspresyonu üzerinde önemli değişikliklere yol açtığı görülmektedir (EK-3). CONT grubunda yer alan yetişkin erkek ratların hepatik gen ekspresyonu, CON grubunda yer alan yetişkin erkek ratlar ile karşılaştırılmış ve maternal taurin suplementasyonu yetişkin erkek ratlarda 13 genin ekspresyonunda artışa ve 24 genin ekspresyonunda azalmaya yol açmıştır (Ek Tablo 1).

CONT grubunda yer alan yetişkin dişi ratların hepatik gen ekspresyonu, CON grubunda yer alan yetişkin dişi ratlar ile karşılaştırılmış ve maternal taurin suplementasyonu dişi ratlarda 153 genin ekspresyonunda artışa ve 96 genin ekspresyonunda azalmaya yol açmıştır (Ek Tablo 2). Dolayısıyla taurin suplementasyonu dişi ratlarda daha fazla sayıda genin ekspresyon düzeyinde farklılığa yol açmıştır.

CAF grubunda yer alan yetişkin erkek ratların hepatik gen ekspresyonu, CON grubunda yer alan yetişkin erkek ratlar ile karşılaştırılmış ve maternal kafeterya diyeti yetişkin erkek ratlarda 40 genin ekspresyon düzeyinde artışa ve 78 genin ekspresyon düzeyinde ise azalmaya yol açmıştır (Ek Tablo 3).

CAF grubunda yer alan yetişkin dişi ratların hepatik gen ekspresyonu, CON grubunda yer alan yetişkin dişi ratlar ile karşılaştırılmış ve maternal kafeterya diyeti yetişkin dişi ratlarda 41 genin ekspresyonunda artışa ve 80 genin ekspresyonunda azalmaya yol açmıştır (Ek Tablo 4).

CAFT grubunda yer alan yetişkin erkek ratların hepatik gen ekspresyonu, CAF grubunda yer alan yetişkin erkek ratlar ile karşılaştırılmış ve maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonu erkek ratlarda 69 genin ekspresyonunda artışa ve 23 genin ekspresyonunda azalmaya yol açmıştır (Ek Tablo 5).

CAFT grubunda yer alan yetişkin dişi ratların hepatik gen ekspresyonu, CAF grubunda yer alan yetişkin dişi ratlar ile karşılaştırılmış ve maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonu dişi ratlarda 19 genin ekspresyonunda artışa ve 11 genin ekspresyonunda azalmaya yol açmıştır (Ek Tablo 6).

4.8. Mikroarray Analizi ile Ekspresyon Düzeyleri Değişen Genlerin

KEGG Yolak Analizine İlişkin Bulgular

Maternal taurin suplementasyonuna maruz kalmış yetişkin erkek ratların değişen gen ekspresyonlarının yolak analiz sonuçları Tablo 4.6'da yer almaktadır. Buna göre bu genlerden anjiyopoetin benzeri protein 4 (angptl4)'ün kolesterol metabolizması ve PPAR sinyalizasyonu, sitokrom P450 ailesinin 2 alt ailesi b polipeptid 2 (cyp2b2)'nin araşidonik asit metabolizması ve nqo1'in ise keap1-nrf2 ve oksidatif stres yollarıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Maternal taurin suplementasyonuna maruz kalmış yetişkin erkek ratların değişen gen ekspresyonlarının yolak analiz sonuçlarının değerlendirilmesi

Yolak Adı	Gen Sembolü	Gen Adı	P
Kolesterol Metabolizması	Angptl4	Anjiyopoetin benzeri protein 4	0,022422
PPAR sinyalizasyonu	Angptl4	Anjiyopoetin benzeri protein 4	0,036352
Araşidonik asit metabolizması	Cyp2b2	Sitokrom P450 ailesinin 2 alt ailesi b polipeptid 2	0,036795
Keap1-Nrf2	Nqo1	NAD(P)H dehidrogenaz, quinon 1	0,0057516
Oksidatif stres	Nqo1	NAD(P)H dehidrogenaz, quinon 1	0,014990

CONT grubunun CON grubu ile karşılaştırıldığı mikroarray analiz sonuçlarına göre ekspresyon düzeyi farklılaşan genlerin zenginleştiği yollar KEGG ve WikiPathways yolak analizleri ile belirlenmiştir ($p < 0,05$).

Tablo 4.7’de maternal taurin suplementasyonuna maruz kalmış yetişkin dişi ratların değişen gen ekspresyonlarının yolak analiz sonuçları gösterilmiştir. Buna göre bu genlerden ribozomal protein L13a (rpl13a), ribozomal protein 34 (rpl34), ribozomal protein s15 (rps15), ribozomal protein s26 (rps26) ve ribozomal protein s29(rps29)’un sitoplazmik ribozomal proteinler, camello-like 2 (cml2), glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (g6pd), glutatyon S-transferaz kappa1 (gstk1) ve glutatyon S-transferaz, mu7 (gstm7)’nin glutatyon metabolizması ve adiponektin reseptör 1 (adipor1), NADH dehidrogenaz (ubiquinon) flavoprotein 3 (ndufv3), nükleer reseptör alt ailesi 1, grubu H, üyesi 3 (nr1h3), protein kinaz, AMP-aktif edici alfa 2, katalitik alt grubu (prkaa2) ve süksinat dehidrogenaz kompleksi, subunit C, integral membran proteini (sdhc)’nin ise alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

Tablo 4.7. Maternal taurin suplementasyonuna maruz kalmış yetişkin dişi ratların değişen gen ekspresyonlarının yolak analiz sonuçlarının değerlendirilmesi

Yolak Adı	Gen Sembolü	Gen Adı	P
Sitoplazmik ribozomal proteinler	Rpl13a	Ribozomal protein L13a	0,000031700
	Rpl34	Ribozomal protein 34	
	Rps15	Ribozomal protein S15	
	Rps26	Ribozomal protein S26	
	Rps29	Ribozomal protein S29	
Glutasyon metabolizması	Cml2	Camello-like 2	0,0029199
	G6pd	Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz	
	Gstk1	Glutasyon S-transferaz kappa1	
	Gstm7	Glutasyon S-transferaz, mu7	
Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması	Adipor1	Adiponektin reseptör 1	0,011996
	Ndufv3	NADH dehidrogenaz (ubiquinon) flavoprotein 3	
	Nr1h3	Nükleer reseptör alt ailesi 1, grubu H, üyesi 3	
	Prkaa2	Protein kinaz, AMP-aktive edici alfa 2, katalitik alt grubu Süksinat dehidrogenaz kompleksi, subunit C, integral membran proteini	

CONT grubunun CON grubu ile karşılaştırıldığı mikroarray analiz sonuçlarına göre ekspresyon düzeyi farklılaşan genlerin zenginleştiği yollar KEGG ve WikiPathways yolak analizleri ile belirlenmiştir ($p < 0,05$).

Maternal kafeterya diyetine maruz kalmış yetişkin erkek ratların değişen gen ekspresyonlarının yolak analiz sonuçları Tablo 4.8'de yer almaktadır. Buna göre bu genlerden Bcl-2 ilişkili X Protein (Bcl2-associated X protein) (Bax), histone cluster 1, H2af (hist1h2af), high-mobility group (nonhistone chromosomal) protein 1-like 1 (hmg111), high mobility group box 1 (hmg1) ve interlökin 33 (IL33)'ün nekroptozla ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Sitokin-sitokin reseptör etkileşimi ile ilişkili olabilecek genlerin ise ektodisplasın-A reseptörü (edar), interlökin 13 reseptör, alfa 2 (Il13ra2), interlökin 17 reseptör B (IL17rb) ve IL33 olduğu gösterilmiştir.

3 hidroksi 3 metil glutaril CoA redüktaz (hmgcr) ve fosfomevalonat kinaz (pmvk) kolesterol ve terpenoid biyosentezi, hmgcr ve abcb1a ise safra sekresyonu ile

ilişkili genlerdir. Steroid hormon biyosentezi ile ilişkili olan genlerin akr1c3, sitokrom P450, ailesi 3, alt ailesi a, polipeptid 9 (cyp3a9) ve hidrosisteroid (17-beta) dehidrogenaz 2 (hsd17b2) olduğu belirtilmiştir. Cyp3a9 ise linoleik asit metabolizması ile ilişkili genler arasında yer almaktadır.

Tablo 4.8. Maternal kafeterya diyetine maruz kalmış yetişkin erkek ratların değişen gen ekspresyonlarının yolak analiz sonuçlarının değerlendirilmesi

Yolak Adı	Gen Sembolü	Gen Adı	P
Nekroptoz	Bax	Bcl2-associated X protein	0,000082553
	Hist1h2af	Histone cluster 1, H2af	
	Hmg111	High-mobility group (nonhistone chromosomal) protein 1-like 1	
	Hmgb1	High mobility group box 1	
Sitokin-sitokin reseptör etkileşimi	IL33	İnterlökin 33	0,0068838
	Edar	Ektodisplasin-A reseptörü	
	Il13ra2	İnterlökin 13 reseptör, alfa 2	
	Il17rb	İnterlökin 17 reseptör B	
Kolesterol biyosentezi	IL33	İnterlökin 33	0,00081928
	Hmgcr	3 hidroksi 3 metil glutaril CoA redüktaz	
Safrasekresyonu	Pmvk	Fosfomevalonat kinaz	0,018035
	Hmgcr	3 hidroksi 3 metil glutaril CoA redüktaz	
	Abcb1a	ATP bağlayıcı kaset alt ailesi B (MDR/TAP), üyesi 1A	
Terpenoid biyosentezi	Hmgcr	3 hidroksi 3 metil glutaril CoA redüktaz	0,0019463
	Pmvk	Fosfomevalonat kinaz	
Steroid hormon biyosentezi	Akr1c3	Aldo-keto redüktaz ailesi 1 üyesi c3	0,0025043
	Cyp3a9	Sitokrom P450, ailesi 3, alt ailesi a, polipeptid 9	
	Hsd17b2	Hidrosisteroid (17-beta) dehidrogenaz 2	
Linoleik asit metabolizması	Cyp3a9	Sitokrom P450, ailesi 3, alt ailesi a, polipeptid 9	0,0064048

CAF grubunun CON grubu ile karşılaştırıldığı mikroarray analiz sonuçlarına göre ekspresyon düzeyi farklılaşan genlerin zenginleştiği yollar KEGG ve WikiPathways yolak analizleri ile belirlenmiştir ($p < 0,05$).

Tablo 4.9’da maternal kafeterya diyetine maruz kalmış yetişkin dişi ratların değişen gen ekspresyonlarının yolak analiz sonuçları gösterilmiştir. Buna göre bu genlerden katekol – O – metil transferaz (comt), hsd17b2 ve hidrosisteroid (17-

beta) dehidrogenaz 6 (hsd17b6) steroid hormon biyosentezi ile ilişkilidir. Comt ve nqo1'in östrojen metabolizması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, nqo1'in ubikinon biyosentezi ile Keap1-Nrf2 yolları ile de ilişkili olduğu belirtilmiştir. 4-aminobutirat aminotransferaz (abat) ve glutamik pruvat transaminaz (alanin aminotransferaz) 2 (gpt2) genleri ise alanin, aspartat ve glutamat metabolizması ile ilişkili bulunmuştur.

Tablo 4.9. Maternal kafeterya diyetine maruz kalmış yetişkin dişi ratların değişen gen ekspresyonlarının yolak analiz sonuçlarının değerlendirilmesi

Yolak Adı	Gen Sembolü	Gen Adı	P
Steroid Hormon Biyosentezi	Comt	Katekol – O – metil transferaz	0,00004497
	Hsd17b2	Hidroksisteroid (17-beta) dehidrogenaz 2	
	Hsd17b6	Hidroksisteroid (17-beta) dehidrogenaz 6	
	LOC100362350	hidroksisteroid 17-beta dehidrogenaz 6-benzeri	
Östrojen Metabolizması	Comt	Katekol – O – metil transferaz	0,00084803
	Nqo1	NAD(P)H dehidrogenaz, quinon 1	
Ubikinon biyosentezi	Nqo1	NAD(P)H dehidrogenaz, quinon 1	0,028887
Keap1-Nrf2	Nqo1	NAD(P)H dehidrogenaz, quinon 1	0,031258
Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması	Abat	4-aminobutirat aminotransferaz	0,0032162
	Gpt2	glutamik pruvat transaminaz (alanin aminotransferaz) 2	

CAF grubunun CON grubu ile karşılaştırıldığı mikroarray analiz sonuçlarına göre ekspresyon düzeyi farklılaşan genlerin zenginleştiği yollar KEGG ve WikiPathways yolak analizleri ile belirlenmiştir ($p < 0,05$).

Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonuna maruz kalmış yetişkin erkek ratların değişen gen ekspresyonlarının yolak analiz sonuçları Tablo 4.10'da yer almaktadır. Buna göre bu genlerden akr1c3, sitokrom P450, ailesi 7, alt ailesi a, polipeptid 1 (cyp7a1) ve hsd17b6 steroid hormon biyosentezi ile ilişkilidir. Cd36'nın yağ sindirim ve emilimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Cd36'nın cyp7a1 ile birlikte kolesterol metabolizması ve PPAR sinyalizasyon yolları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonuna maruz kalmış yetişkin erkek ratların değişen gen ekspresyonlarının yolak analiz sonuçlarının değerlendirilmesi

Yolak Adı	Gen Sembolü	Gen Adı	P
Steroid Hormon Biyosentezi	Akr1c3	aldo-keto redüktaz ailesi 1 üyesi c3	0,000039890
	Cyp7a1	Sitokrom P450, ailesi 7, alt ailesi a, polipeptid 1	
	Hsd17b6	Hidroksisteroid (17-beta) dehidrogenaz 6	
	LOC100362350	hidroksisteroid 17-beta dehidrogenaz 6-benzeri	
Kolesterol Metabolizması	Cd36	Cd36 molekülü	0,00022343
	Cyp7a1	Sitokrom P450, ailesi 7, alt ailesi a, polipeptid 1	
	RGD1565355	Yağ asidi translokaz benzeri/Cd36	
PPAR sinyalizasyonu	Cd36	Cd36 molekülü	0,00096990
	Cyp7a1	Sitokrom P450, ailesi 7, alt ailesi a, polipeptid 1	
Yağ sindirim ve emilimi	Cd36	Cd36 molekülü	0,0039784
	RGD1565355	Yağ asidi translokaz benzeri/Cd36	

CAFT grubunun CAF grubu ile karşılaştırıldığı mikroarray analiz sonuçlarına göre ekspresyon düzeyi farklılaşan genlerin zenginleştiği yollar KEGG ve WikiPathways yolları ile belirlenmiştir ($p < 0,05$).

Tablo 4.11'de maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonuna maruz kalmış yetişkin dişi ratların değişen gen ekspresyonlarının yolak analiz sonuçları gösterilmiştir. Buna göre bu genlerden asil-CoA sentetaz orta zincirli ailesi üyesi 3 (acsm3) butanoat metabolizması; aldehid dehidrogenaz ailesi 1 üyesi b1 (aldh1b1) ise yağ asitlerinin yıkımı ile ilişkili olan genler arasında yer almaktadır.

Tablo 4.11. Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonuna maruz kalmış yetişkin dişi ratların değişen gen ekspresyonlarının yolak analiz sonuçlarının değerlendirilmesi

Yolak Adı	Gen Sembolü	Gen Adı	P
Butanoat metabolizması	Acsm3	Asil-CoA sentetaz orta zincirli ailesi üyesi 3	0,018480
Yağ asitlerinin yıkımı	Aldh1b1	Aldehid dehidrogenaz ailesi 1 üyesi b1	0,030858

CAFT grubunun CAF grubu ile karşılaştırıldığı mikroarray analiz sonuçlarına göre ekspresyon düzeyi farklılaşan genlerin zenginleştiği yolaklar KEGG ve WikiPathways yolak analizleri ile belirlenmiştir ($p<0,05$).

4.9. Mikroarray Analiz Sonuçlarının RT-PCR Analizi ile Validasyonuna İlişkin Bulgular

Beş adet genin (Akr1c3, apol11a, ces2e, gsta3 ve nqo1) mikroarray ve RT-PCR sonuçlarına ilişkin değişim katsayıları ve p değerleri Tablo 4.12 ve Tablo 4.13'te gösterilmiştir. Mikroarray analizi sonucu elde edilen ham verinin değerlendirilmesi aşamasında yapılan filtreleme işleminde iki kattan daha fazla değişim gösteren genler baz alınmıştır. Dolayısıyla ikili grup karşılaştırmaları sonucunda iki kattan daha az değişim gösteren genler için değişim katsayısı belirtilmemiştir. Buna göre CAF grubunda yer alan erkek yavruların akr1c3 ekspresyon düzeyleri, CON grubunda yer alan yetişkin erkek yavrularla kıyaslandığında bu genin ekspresyon düzeylerinin arttığı belirlenmiştir ($p<0,01$). CAFT grubunda yer alan yetişkin erkek yavruların akr1c3 ekspresyon düzeylerinin CAF grubunda yer alan erkek yavrulara kıyasla azaldığı tespit edilmiştir ($p<0,01$). Diğer grup karşılaştırmalarında ise akr1c3 geninin ekspresyon düzeyi iki kattan daha az değişim gösterdiği için değişim katsayısı belirtilmemiştir. RT-PCR sonuçlarına göre bu genin ekspresyon düzeylerinin mikroarray sonuçları ile farklılık gösterdiği ve azalış-artış yönünün ters olduğu görülmektedir.

Mikroarray sonuçlarına göre CAF grubunda yer alan yetişkin erkek yavruların apol11a ekspresyon düzeyleri, CON grubunda yer alan yetişkin erkek yavrularla kıyaslandığında bu genin ekspresyon düzeyinin arttığı belirlenmiştir ($p<0,001$). CAFT grubunda yer alan yetişkin erkek yavruların apol11a ekspresyon düzeylerinin CAF grubunda yer alan yetişkin erkek yavrulardan daha az olduğu

saptanmıştır ($p < 0,01$). Diğer grup karşılaştırmalarında ise apol11a geninin ekspresyon düzeyi iki kattan daha az değişim gösterdiği için değişim katsayısı belirtilmemiştir. RT-PCR sonuçları değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak önemli düzeyde olmasa da CAF grubunda yer alan yetişkin erkek yavruların apol11a ekspresyon düzeylerinin CON grubunda yer alan yetişkin erkek yavrulara kıyasla artış gösterdiği belirlenmiştir ($p > 0,05$). CAFTE grubunda yer alan yetişkin erkek yavruların apol11a ekspresyon düzeylerinin CAF grubunda yer alan yetişkin erkek yavrulardan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha az olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Mikroarray sonuçlarına göre ces2e ekspresyon düzeyleri değerlendirildiğinde, CAF grubunda yer alan yetişkin erkek yavruların ces2e ekspresyon düzeylerinin CON grubunda yer alan yetişkin erkek yavrulardan daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). CAFT grubunda yer alan yetişkin erkek yavruların ces2e ekspresyon düzeyleri CAF grubunda yer alan yetişkin erkek yavrularla karşılaştırıldığında bu genin ekspresyon düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Diğer grup karşılaştırmalarında ise ces2e geninin ekspresyon düzeyi iki kattan daha az değişim gösterdiği için değişim katsayısı belirtilmemiştir. RT-PCR sonuçları değerlendirildiğinde, CAF ve CAFT gruplarında yer alan yetişkin erkek yavruların yer aldığı ikili grup karşılaştırmalarının mikroarray sonuçları ile benzer eğilim gösterdiği görülmektedir ($p > 0,05$).

Gsta3 ekspresyon düzeyleri değerlendirildiğinde, mikroarray sonuçlarına göre CAFT grubunda yer alan yetişkin erkek yavruların gsta3 ekspresyon düzeylerinin CAF grubunda yer alan yetişkin erkek yavrulara kıyasla daha az olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Diğer grup karşılaştırmalarında ise gsta3 geninin ekspresyon düzeyi iki kattan daha az değişim gösterdiği için değişim katsayısı belirtilmemiştir. RT-PCR sonuçlarına göre CAF grubunda yer alan yetişkin erkek yavruların gsta3 ekspresyon düzeylerinin CON grubunda yer alan yetişkin erkek yavrulardan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha fazla olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). CAFT grubunda yer alan yetişkin erkek yavruların gsta3 ekspresyon düzeyleri istatistiksel olarak önemli düzeyde olmasa da CAF grubunda yer alan yetişkin erkek yavrulardan daha az bulunmuştur ($p > 0,05$).

Mikroarray analiz sonuçları değerlendirildiğinde CONT grubunda yer alan yetişkin erkek yavruların CON grubunda yer alan yetişkin erkek yavrularla kıyaslandığında nqo1 ekspresyon düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Benzer şekilde CONT grubunda yer alan yetişkin dişi yavruların CON grubunda yer alan dişi yavrularla kıyaslandığında nqo1 ekspresyon düzeylerinin arttığı belirlenmiştir ($p<0,001$). CAF grubunda yer alan yetişkin erkek ve dişi yavruların nqo1 ekspresyon düzeyleri, CON grubunda yer alan erkek ve dişi yavrularla karşılaştırılmış ve gen ekspresyonlarında artış olduğu saptanmıştır ($p<0,01$). CAFT grubunda yer alan erkek yavruların nqo1 ekspresyon düzeyleri, CAF grubunda yer alan erkek yavrularla karşılaştırıldığında bu genin ekspresyon düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). CAFT grubunda yer alan dişi yavruların nqo1 ekspresyonu, CAF grubunda yer alan dişi yavrularla karşılaştırıldığında bu genin ekspresyon düzeyinin iki kattan daha az değişim göstermesi nedeniyle değişim katsayısının belirtilmediği gözlenmiştir. RT-PCR sonuçları değerlendirildiğinde, CAF grubunda yer alan yetişkin erkek yavruların nqo1 ekspresyon düzeylerinin CON grubunda yer alan yetişkin erkek yavrularla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli düzeyde daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer grup karşıştırmaları değerlendirildiğinde, nqo1 ekspresyon düzeylerindeki farklılaşmanın mikroarray sonuçları ile benzer eğilim gösterdiği saptanmıştır.

Tablo 4.12. Yetişkin erkek yavrularda mikroarray ve RT-PCR sonuçlarının karşılaştırılması

Genler	Mikroarray Sonuçları						RT-PCR Sonuçları					
	Grup Adı						Grup Adı					
	CONT vs CON		CAF vs CON		CAFT vs CAF		CONT vs CON		CAF vs CON		CAFT vs CAF	
	Değişim Katsayısı	P	Değişim Katsayısı	P	Değişim Katsayısı	P	Değişim Katsayısı	P	Değişim Katsayısı	P	Değişim Katsayısı	P
Akr1c3	N/A	N/A	2,06	0,001873*	-2,65	0,004261*	789,7718	0,2299	-0,1103	0,3722	1,018	0,5097
Apol11a	N/A	N/A	2,09	0,000028*	-2,01	0,005783*	1,6421	0,6356	2,2953	0,2498	-0,187	0,0235*
Ces2e	N/A	N/A	2,16	0,000006*	-2,62	0,000834*	3,1076	0,4670	2,53	0,6839	-0,503	0,4537
Gsta3	N/A	N/A	N/A	N/A	-2,25	0,000167*	8,5051	0,4005	18,6507	0,0195*	-0,433	0,1703
Nqo1	4,87	0,000008*	3,11	0,000048*	-4,18	0,000021*	8,4518	0,3191	5,6085	0,02*	-0,556	0,1199

N/A, mikroarray analizi sonucunda yapılan filtreleme işlemi nedeniyle herhangi bir değişim katsayısının bildirilmediğini ifade etmektedir. *p<0,05 (Genel Doğrusal Modellerin Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır)

Tablo 4.13. Yetişkin dişi yavrularda mikroarray ve RT-PCR sonuçlarının karşılaştırılması

Genler	Mikroarray Sonuçları						RT-PCR Sonuçları					
	Grup Adı						Grup Adı					
	CONT vs CON		CAF vs CON		CAFT vs CAF		CONT vs CON		CAF vs CON		CAFT vs CAF	
	Değişim Katsayısı	P	Değişim Katsayısı	P	Değişim Katsayısı	P	Değişim Katsayısı	P	Değişim Katsayısı	P	Değişim Katsayısı	P
Akr1c3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1527,0790	0,3421	-0,0673	0,1993	8,7968	0,3699
Apol11a	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-0,0727	0,1991	-0,3259	0,3327	3,7373	0,4098
Ces2e	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1,8266	0,6092	-0,7238	0,612	1,7853	0,5352
Gsta3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1,3950	0,6757	12,489	0,1307	-0,1170	0,1429
Nqo1	3,37	0,000214*	3,85	0,006027*	N/A	N/A	5,0721	0,3172	15,952	0,112	-0,1584	0,1439

N/A, mikroarray analizi sonucunda yapılan filtreleme işlemi nedeniyle herhangi bir değişim katsayısının bildirilmediğini ifade etmektedir. *p<0,05 (Genel Doğrusal Modellerin Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır)

5. TARTIŞMA

5.1. Üç Haftalık Yavrulara İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Tüm dünyada hafif şişman ve obez bireylerin sayısı hızla artmakta ve aşırı miktarda besin tüketimi ve sedanter yaşam tarzı obeziteye yol açan en önemli çevresel faktörler arasında yer almaktadır (216). Son yıllarda, gebelik öncesi dönem (217) ile maternal obezite (70) prevalansında da artış meydana gelmiştir. Maternal beslenme alışkanlıkları değerlendirildiğinde, maternal obezite durumunda bireylerin karbonhidrat alımlarının düşük; enerji, yağ ve şeker alımlarının ise yüksek olduğu bildirilmiştir (218, 219). Dolayısıyla aşırı miktarda besin tüketimi ve diyet kalitesindeki bozulma optimal olmayan bir beslenme çevresi oluşturmakta ve maternal ve fetal sağlık üzerinde olumsuz etkilere yol açmaktadır (220).

Yapılan çalışmalarda üreme çağındaki kadınlar ile gebelik dönemindeki kadınların besin tüketimleri değerlendirildiğinde bireylerin karbonhidrat alımlarının düşük olmasına karşın şeker tüketimlerinin oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir. Posa alımlarının önerilenin altında, yağ alımlarının ise önerilenin üstünde olduğu belirtilmiştir (221, 222). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 verilerine göre 19-30 yaş kadınların karbonhidrat, protein ve yağ alımları toplam enerjinin sırasıyla %51, %13,1 ve %35,8'ini oluşturmaktadır (223). Gebe kadınların toplam enerji alımlarının %52,7'sini karbonhidrat, %12,6'sını protein ve %34,7'sini ise yağlar oluşturmaktadır (223). Emziliklik durumunda ise bu oranlar sırasıyla %53,3, %12,6 ve %34,2 bulunmuştur. Posa alımları değerlendirildiğinde 19-30 yaş kadınların posa alımlarının 19 g, gebe kadınların 22 g ve emziren annelerin ise 22.1 g olduğu belirtilmiştir (223). Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi'ne göre karbonhidrat, protein ve yağ alımlarının toplam enerjinin sırasıyla %55-60'ı, %10-15'i ve %20-30'u olması önerilmektedir. Günlük posa alımının ise 19-30 yaş grubu kadınlarda 25 g, gebe kadınlarda 28 g ve emziliklik döneminde ise 29 g olması gerektiği belirtilmektedir (224). Bu durumda hem üreme çağındaki kadınların hem de gebe kadınlar ile emziliklik dönemindeki annelerin karbonhidrat ve posa alımlarının düşük, yağ alımlarının ise yüksek olduğu görülmektedir.

Üreme çağındaki kadınlar ile gebe ve emziliklik dönemlerinde bireylerin besin ögesi alımlarındaki dengesizlikler göz önünde bulundurulduğunda bu

araştırmada maternal aşırı beslenmenin tetiklenmesi amacıyla kafeterya diyet modeli kullanılmıştır. Kafeterya diyeti şeker, yağ ve tuz içeriği yüksek lezzetli insan yiyeceklerinden oluşan ve deney hayvanlarında obezitenin tetiklenmesi amacıyla kullanılan bir diyet modelidir. Bu diyet modeli hiperfajiye yol açarak enerji alımı ve ağırlık artışı tetiklemektedir (21, 169). Ayrıca adipoz doku artışı, glikoz ve insülin intoleransına da yol açabilmektedir (21).

Optimal olmayan maternal beslenme çevresinin yol açabileceği maternal ve fetal komplikasyonlar ile yenidoğanın uzun dönem sağlığı üzerine etkileri göz önünde bulundurulduğunda, maternal obezitenin önlenmesi ve maternal sağlığın ve gelecek nesillerin sağlığının korunması amacıyla bazı stratejilerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Gebelik döneminde önerilen yaşam tarzı değişiklikleri tek başına diyet modifikasyonu, tek başına fiziksel aktivite önerileri ya da diyet modifikasyonu ve fiziksel aktivite önerilerinin kombinasyonu şeklindedir. Ayrıca, metformin tedavisi ya da probiyotik kullanımı gibi müdahaleler de denenmektedir (225). Bu araştırmada ise maternal kafeterya diyeti ile beslenen ratlara taurin suplementasyonu yapılmış ve taurin amino asidinin gelişimsel programlama üzerine etkileri araştırılmıştır.

Maternal beslenme durumu, besin ögelerinin maternal dolaşımdaki konsantrasyonları, uteroplental kan akışı ve besin ögelerinin plasenta ile bebeğe taşınması doğum ağırlığını etkileyen en önemli faktörleri oluşturmaktadır (226). Maternal aşırı beslenme sonucu plasental kan akışındaki artış ve fetüse fazla miktarda besin ögesinin taşınması genellikle doğum ağırlığında artışa yol açmaktadır. Maternal obeziteye bağlı olarak gelişebilecek vasküler komplikasyonların eşlik ettiği durumlarda ise plasental kan akışındaki azalma ve fetüse yeterli miktarda besin ögesinin taşınmaması düşük doğum ağırlığına neden olmaktadır (227).

Deney hayvanları ile yürütülmüş araştırma sonuçlarına göre maternal kafeterya diyeti ile indüklenmiş maternal obezitenin doğum ağırlığı üzerine etkileri farklılık göstermektedir (163, 172, 228, 229). Yapılan çalışmalarda maternal kafeterya diyetine maruziyetin doğum ağırlığında artışa (171, 228, 230) ya da azalmaya (29, 172, 229, 231) yol açabileceği gösterilmiştir. Obez annelerin leptin seviyelerindeki yükseklik nedeniyle bu hormonun kan-plasenta bariyerini aşarak

fetüse ulaşabileceği ve fetal gelişimi etkileyerek doğum ağırlığında artışa yol açabileceği düşünülmektedir (163). Bazı araştırmalarda ise maternal kafeterya diyetinin doğum ağırlığı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (18, 163, 232, 233). Bu çalışmada da, kafeterya diyetine maruz kalan annelerin yavrularının doğum ağırlığı kontrol grubuna kıyasla benzer bulunmuştur. CAF grubunda yer alan ratların gebelik öncesi dönemde enerji alımları CON grubunda yer alan ratlardan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek iken; gebelik döneminde bu fark ortadan kalkmış ve grupların enerji alımlarının benzer olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, gebelik öncesi dönem ile gebelik süresince CAF grubunun vücut ağırlığı ortalamasının CON grubu ile benzer olması gruplar arasında doğum ağırlıkları bakımından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamasını açıklamaktadır (234). Maternal beslenme çevresinin doğum ağırlığı üzerine etkilerini değerlendiren araştırma sonuçlarında gözlenen bu farklılıklar araştırmalarda kullanılan deney hayvanlarının türü, diyet kompozisyonu ve müdahale süresine göre de değişebilmektedir.

Fetüsün taurin amino asidini sentezleme kapasitesi çok düşük olduğu için fetal gelişim süresince taurin amino asidi elzem hale gelmektedir. Fetüse yeterli miktarda taurin akışının sağlanması optimal fetal gelişim ve organogenez için büyük önem taşımaktadır (46). Fetüse yeterli miktarda taurin akışının sağlanmasında yeterli plasental TauT aktivitesi büyük önem taşımaktadır (192). Yapılan bir çalışmada, maternal obezitenin plasental TauT aktivitesinde azalmaya yol açtığı; ancak doğum ağırlığı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (48). Maternal obezitenin indüklendiği ratlarda taurin suplementasyonunun doğum ağırlığı üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir araştırma sonucunda, maternal obezitenin diyet ve taurin suplementasyonunun erkek yavruların doğum ağırlığı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (57). Maternal obezitenin diyet grubunda yer alan dişi yavruların doğum ağırlığı kontrol grubuna kıyasla daha düşük; taurin suplementasyonunun yapıldığı grupla benzer bulunmuştur (57). Li ve arkadaşları (200) maternal obezite ve taurin suplementasyonunun dişi yavruların doğum ağırlığı üzerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığını rapor etmiştir. Maternal obezitenin diyetle birlikte taurin suplementasyonunun yapılmış olduğu grupta yer alan erkek yavruların doğum ağırlığının maternal obezitenin diyet grubunda yer alan erkek

yavrulardan önemli düzeyde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla taurin supplementasyonu erkek yavruların doğum ağırlığında azalmaya yol açmıştır (200). Maternal obeziteye karşı maternal taurin supplementasyonunun olası koruyucu etkilerinin değerlendirildiği bu araştırmaların doğum ağırlığı üzerine etkileri farklılık göstermektedir. Bu araştırmada ise maternal kafeterya diyeti ve taurin supplementasyonunun doğum ağırlığı üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir ($p>0,05$). CAFT grubunda yer alan ratların gebelik öncesi dönem ile gebelik dönemlerinde enerji alımlarının CON, CONT ve CAF grubu ile benzer olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, vücut ağırlıkları ortalamaları bakımından da gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmemiştir (234). Dolayısıyla, bu bulguların gruplar arasında doğum ağırlıkları bakımından istatistiksel olarak önemli bir fark oluşmamasına neden olduğu düşünülebilir. Farklı bir çalışmada da, gebeliğin son döneminde uygulanan cerrahi yöntemlerle büyüme geriliğinin indüklendiği yavrularda maternal taurin supplementasyonunun doğum ağırlığı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (235).

Bu araştırmada maternal kafeterya diyeti ve taurin supplementasyonunun yavruların emzicilik sonu vücut ağırlıkları üzerine etkileri de değerlendirilmiştir. Doğum ağırlıkları tüm gruplar arasında benzerlik göstermesine rağmen, zamanla bu benzerlik ortadan kalkmış ve CAF ve CAFT grubunda yer alan erkek ve dişi yavruların vücut ağırlıklarının CON ve CONT grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$). Maternal kafeterya diyetinin yavruların emzicilik sonu vücut ağırlıkları üzerine etkilerinin değerlendirildiği bazı araştırma sonuçları maternal kafeterya diyetine maruziyetin yavruların emzicilik sonu vücut ağırlıklarında artışa yol açtığını bildirmiştir (171, 228, 236, 237). Bu durumun kafeterya diyeti ile beslenmiş annelerin sütlerinin yağ ve enerji içeriklerinin daha fazla olmasıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışma sonuçları ise maternal kafeterya diyetinin yavruların emzicilik sonu vücut ağırlıkları üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir (18, 229). Bu sonuçlara ek olarak literatürde maternal kafeterya diyetinin yavruların emzicilik sonu vücut ağırlıklarında azalmaya yol açtığını gösteren araştırmalar da mevcuttur (27, 29, 172, 176). Bu azalmanın kafeterya diyetinin yüksek yağ ve düşük protein içeriğinin anne sütü kompozisyonunu etkilemesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Kafeterya diyetinin anne sütünün yağ içeriğinde artışa, protein içeriğinde ise azalmaya yol açtığı ve bu durumun düşük proteinli diyet modeli ile benzerlik göstererek yavruların emzicilik sonu vücut ağırlıklarında azalmaya yol açtığı belirtilmiştir (27, 29). Bu çalışmada, CAF ve CAFT grubunda yer alan annelerin emzicilik süresince enerji alımlarının CON ve CONT grubunda yer alan annelerle benzer olduğu; ancak yağ alımlarının istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek; karbonhidrat ve protein alımlarının ise daha düşük olduğu bulunmuştur (234). Dolayısıyla, CAF ve CAFT grubunda yer alan annelerin makrobesin ögesi alımlarında gözlenen bu dengesizlik, düşük proteinli diyet modeli ile benzerlik göstermiş olup, yavruların emzicilik sonu vücut ağırlıklarında azalmaya yol açmış olabilir. Maternal obezojenik diyet ve taurin suplementasyonunun yavruların emzicilik sonu vücut ağırlıkları üzerine etkileri değerlendirildiğinde dişi yavruların emzicilik sonu vücut ağırlıklarının tüm gruplar arasında benzer olduğu bildirilmiştir (57). Erkek yavruların emzicilik sonu vücut ağırlıkları ise gruplar arasında farklılık göstermiş ve maternal obezojenik diyetle birlikte taurin suplementasyonunun obezojenik diyet grubuna kıyasla vücut ağırlığında önemli düzeyde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (57).

Maternal yüksek yağlı diyet fetüsün organ gelişimini etkileyerek yavrunun yaşamın ilerleyen dönemlerinde kronik hastalıklara yatkınlığını arttırmaktadır (238). Diyet müdahalesinin türü, fetüs gelişiminin hangi aşamasında uygulandığı ve uygulanma süresi de yetişkinlik dönemi kronik hastalık riskini etkileyen önemli parametrelerdendir. Aynı uyaran maruziyet anındaki farklılıklara bağlı olarak fetüs ya da yenidoğanın doku ve organ gelişiminde farklılıklara yol açabilmektedir (238). Bu araştırmada gebelik öncesi dönem ile gebelik ve emzicilik dönemlerinde maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonunun yavruların vücut ağırlığı yüzdesi üzerinden elde edilen organ ağırlıkları üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Gestasyon ve emzicilik dönemlerinde kafeterya diyetine maruz kalmış yavruların emzicilik sonu organ ağırlıklarının değerlendirildiği çalışmalarda kafeterya grubunda yer alan yavruların karaciğer ağırlıklarının kontrol grubu ile benzer olduğu bildirilmiştir (228, 236). Başka bir çalışmada ise gebelik öncesi 5 hafta ile gebelik ve emzicilik süresince yüksek yağlı diyetle beslenmiş annelerin yavrularının emzicilik sonu karaciğer ağırlıklarının kontrol grubundan daha fazla

olduğu rapor edilmiştir. Böbrek ve kalp ağırlıklarının ise kontrol grubu ile benzer olduğu belirtilmiştir (163). Farelerde maternal aşırı beslenmenin erkek yavruların kardiyak fonksiyonları üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir araştırmada maternal obezitenin erkek yavruların kalp ağırlığında artışa yol açtığı bildirilmiştir (239). Bu araştırmada da benzer şekilde maternal kafeterya diyetine maruz kalmış yavruların kap ağırlıklarının diğer gruplarda yer alan yavrulardan daha fazla olduğu bulunmuş ve taurin suplementasyonu ile CAFT grubunda yer alan yavruların kalp ağırlıklarının normalizasyonu sağlanmıştır. Gestasyon sonrası on ikinci günden itibaren doğum anına kadar yapılan taurin suplementasyonunun rahim içi büyüme geriliğini önleyerek yavruların beyin ağırlığında artışa yol açtığı gösterilmiştir (240). Bu araştırmada da maternal kafeterya diyetine ek olarak yapılan taurin suplementasyonunun CAFT grubunda yer alan yavruların beyin ağırlığında artışa yol açtığı belirlenmiştir.

5.2. Maternal Plazma Taurin Düzeyleri ile Yirmi Haftalık Yavrulara İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Yapılan çalışmalarda obezitenin plazma taurin düzeylerinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (49, 184). Obezitenin yol açtığı plazma taurin düzeylerindeki azalma ile ilgili bazı mekanizmalar öne sürülmektedir. Adipozitlerdeki taurin sentezinde ve intestinal emilimdeki azalma ve idrarla taurin atımındaki artış obez bireylerdeki taurin yetersizliğiyle ilişkilendirilmektedir (53). Obez bireylere 8 hafta boyunca günde 3 g taurin suplementasyonunun plazma taurin düzeylerinde önemli bir artışa yol açtığı bildirilmiştir (184). Deney hayvanları ile yürütülmüş araştırma sonuçları değerlendirildiğinde, yüksek yağlı diyetle beslenmenin farelerin plazma taurin düzeylerinde azalmaya yol açtığı rapor edilmiştir. Taurin suplementasyonu (%5) ile plazma taurin düzeylerinde artış sağlanmıştır (49). Gebelik ve emzicilik süresince obezojenik diyetle beslenmiş ratların plazma taurin düzeylerinin kontrol grubu ile benzer olduğu belirtilmiştir. Obezojenik diyetle birlikte taurin suplementasyonu yapılmış grubun plazma taurin konsantrasyonunun önemli düzeyde arttığı ve obezojenik diyet grubu ve kontrol grubundan daha fazla olduğu bildirilmiştir (57, 200). Bu araştırmada ise CONT grubunun plazma taurin düzeylerinin diğer gruplardan daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). CON, CAF

ve CAFT gruplarının plazma taurin düzeylerinin benzer olduğu bulunmuştur ($p>0,05$). Bu araştırmanın başlangıç aşamasındaki maternal dönemde CAFT grubunun su tüketimi CONT grubunun yaklaşık yarısı kadardır ve bu nedenle CONT grubunun taurin alımı CAFT grubunun yaklaşık 2 katı kadardır (234). CAFT grubunun plazma taurin düzeylerinin CON ve CAF grubu ile benzer olması, CAFT'nin yeterli miktarda taurin alamamış olmasından kaynaklanmış olabilir. Murakami ve arkadaşları (241) tarafından yapılmış bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen farelere 1,7 mg/g/gün taurin suplementasyonu yapılmış ve bu dozun taurinin obeziteye karşı koruyucu etkilerini sınırlandırabileceği belirtilmiştir. Taurin suplementasyonu farelerin vücut ağırlığı ve yağ yüzdesi üzerinde önemli bir değişikliğe yol açmaksızın serum ve karaciğer kolesterol seviyelerinde azalmaya neden olmuştur (241). Başka bir çalışmada ise 3 mg/g/gün taurin suplementasyonunun farelerin hem vücut ağırlıklarında hem de vücut yağ yüzdelerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde azalmaya yol açtığı ve obezite üzerine koruyucu etkilerinin çok daha belirgin olduğu bildirilmiştir (49). Bu çalışmada da CAFT grubunun tüketmiş olduğu su miktarı üzerinden bir hesaplama yapıldığında araştırma süresince yaklaşık 2,3 mg/g/gün taurin aldığı görülmektedir. Bu durumun CAF grubu ile CAFT grubu arasındaki farklılıkların net bir biçimde ortaya konmasını engellediği düşünülmektedir. Çünkü iki grup arasında doğum ağırlıkları, emzicilik dönemi sonundaki vücut ağırlıkları, gonadal yağ ağırlıkları dışındaki organ ağırlıkları ve biyokimyasal parametreler bakımından belirgin bir fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada gebelik öncesi dönem ile gebelik ve emzicilik dönemlerinde kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonunun yavruların yetişkinlik döneminde vücut ağırlıkları ile besin alımları üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Gruplar arasında vücut ağırlıkları ve besin, enerji, protein, yağ ve karbonhidrat alımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Yapılan çalışmalarda maternal kafeterya diyetine maruziyetin yetişkin yavruların vücut ağırlığı ve enerji alımları üzerine etkilerinin farklılık gösterdiği görülmektedir (233, 236, 237, 242). Gebelik ve emzicilik süresince maternal kafeterya diyetine maruziyetin yetişkin yavrularda hiperfajiyi indükleyerek enerji alımıyla birlikte yavruların vücut ağırlıklarında da artışa yol açtığı bildirilmiştir (228, 236). Gebelik

öncesi dönem ile gebelik ve emzicilik süresince kafeterya diyeti ile beslenmiş annelerin yetişkin yavrularında da benzer şekilde maternal diyetin hiperfajiye yol açarak vücut ağırlıklarında artışa yol açtığı rapor edilmiştir (237, 243).

Bazı çalışma sonuçları gebelik ve emzicilik süresince kafeterya diyetine maruziyetin yetişkin yavruların enerji alımı ve vücut ağırlıkları üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir (29, 242). Bu araştırmalarda bazı yavrulara sütten kesildikten sonra kafeterya diyeti tüketirilmiş ve bu dönemdeki diyet türünün metabolik fenotipin programlanmasında oldukça önemli olduğuna dikkat çekilmiştir. Sütten kesildikten sonra kafeterya diyeti ile beslenen yavruların enerji tüketimlerini arttırdıkları ve yağ, şeker ve tuz içeriği fazla olan yiyecekleri daha çok tercih ettikleri gözlenmiştir. Dolayısıyla gebelik ve emzicilik dönemlerinde maternal kafeterya diyetine maruz kalmış yavruların sütten kesildikten sonra kafeterya diyeti ile beslenmesi hiperfajinin indüklenmesinde önemli rol oynamış ve besin tercihlerini etkilemiştir.

Gebelik öncesi 10 hafta ile gebelik ve emzicilik süresince kafeterya diyetine maruz kalmış annelerin yetişkin yavrularının vücut ağırlıklarının kontrol grubu ile benzer olduğu bildirilmiştir (233). Başka bir çalışmada da emzicilik süresince kafeterya diyetine maruziyetin yetişkin erkek yavruların vücut ağırlıklarında herhangi bir değişikliğe yol açmadığı, yetişkin dişi yavruların vücut ağırlığında ise azalmaya yol açtığı rapor edilmiştir (27). Yetişkin erkek yavruların besin alımının kontrol grubu ile benzer olduğu, dişi yavruların ise kontrol grubundan daha az olduğu belirtilmiştir. Bu araştırma sonuçlarına göre yetişkin yavruların vücut ağırlıklarında artış olmaksızın maternal kafeterya diyetine maruziyetin vücut kompozisyonunu değiştirerek adipoz doku artışına yol açtığı bulunmuştur.

Bu çalışmada gebelik öncesi dönem ile gebelik ve emzicilik dönemlerinde maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonunun yetişkin yavruların vücut ağırlığı yüzdesi üzerinden elde edilen organ ağırlıkları üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Peri-renal yağ dokusu, beyin, sağ ve sol böbrek, kalp ve pankreas ağırlıkları üzerinde maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonunun herhangi bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Bu organların ağırlıkları cinsiyete göre farklılık göstermiş ve erkek yavruların organ ağırlıklarının dişi yavrulardan daha düşük olduğu belirtilmiştir ($p < 0,001$). Gonadal yağ dokularının ağırlıkları

değerlendirildiğinde ise CAF grubunda yer alan yetişkin yavruların CON ve CAFT grubuna kıyasla daha fazla miktarda gonadal yağ dokusu içerdikleri belirlenmiştir ($p<0,05$). Karaciğer ağırlıkları değerlendirildiğinde ise CAFT grubunun karaciğer ağırlığının CONT grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). CAF ve CON grubunda yer alan yetişkin yavruların karaciğer ağırlıklarının ise benzer olduğu sonucuna varılmıştır ($p>0,05$). Gebelik ve emzicilik süresince maternal kafeterya diyetine maruziyetin yetişkin yavruların karaciğer ağırlıkları üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (228, 230, 236, 242). Bu araştırmada da benzer şekilde maternal kafeterya diyetinin yetişkin yavruların karaciğer ağırlıkları üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Gebelik ve emzicilik süresince maternal kafeterya diyetine maruziyetin yetişkin yavruların kalp ve böbrek ağırlıkları üzerine etkileri değerlendirildiğinde, kafeterya grubunun kalp ve böbrek ağırlıklarının kontrol grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşük olduğu belirtilmiştir (230). Bu araştırmada ise maternal kafeterya diyetine maruziyetin yetişkin yavruların böbrek ve kalp ağırlıkları üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Maternal kafeterya diyetinin yetişkin yavruların yağ dokusu üzerine etkilerinin değerlendirildiği araştırmalara bakıldığında, Pomar ve arkadaşları (27) emzicilik süresince kafeterya diyetine maruz kalmış yetişkin yavruların bu maruziyet sonucu vücut kompozisyonunda meydana gelen değişikliklere dikkat çekmiştir. Maternal kafeterya diyetinin yetişkin yavruların yağ dokusunda artışa yol açtığını bildirmiştir. Kalem ve arkadaşları (233) gebelik öncesi dönem ile gebelik ve emzicilik süresince maternal kafeterya diyetine maruziyetin yetişkin yavruların vücut ağırlıklarında herhangi bir değişikliğe yol açmaksızın yağ dokusunda artışa yol açtığını rapor etmiştir. Başka bir çalışmada da gebelik ve emzicilik süresince maternal kafeterya diyeti tüketirilmiş annelerin yetişkin yavrularının vücut ağırlıklarının kontrol grubu ile benzer, visseral yağ miktarlarının ise kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu bulunmuştur (230). Bu araştırmada da benzer şekilde maternal kafeterya diyetine maruz kalmış yetişkin yavruların vücut ağırlıkları kontrol grubu ile benzer bulunmuş; ancak gonadal yağ miktarlarının kontrol grubundan daha fazla olduğu belirtilmiştir. Gebelik ve emzicilik süresince maternal kafeterya diyetine maruziyetin yetişkin yavruların yağ dokusu ağırlığı üzerine etkilerinin

değerlendirildiği bir araştırma sonucunda bu maruziyetin yetişkin yavruların vücut ağırlığı ve yağ dokusu miktarları üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Araştırma sonuçlarındaki farklılıkların müdahale süresi, zamanı ve kullanılan diyetlerin kompozisyonlarındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (242).

Taurin amino asidi sülfür içeren bir amino asit olup protein yapısına katılmamaktadır. Yapılan çalışmalarda taurinin çeşitli fizyolojik etkileri üzerinde durulmuş ve lipid metabolizması, hücrel osmoregülasyon, apoptozisin inhibisyonu ve protein fosforilasyonu üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (194). Bu çalışmada taurin suplementasyonunun yetişkin yavruların vücut ağırlıkları üzerinde herhangi bir değişikliğe yol açmasa da gonadal yağ miktarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Yenidoğan döneminde MSG uygulaması ile obezitenin indüklendiği erkek ratların yetişkinlik döneminde retroperitoneal ve peri-epididimal yağ miktarlarının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Taurin suplementasyonu (%2.5) ile retroperitoneal ve peri-epididimal yağ miktarlarında istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma olduğu gözlenmiştir (54). Gebelik ve emzilik süresince obezijenik diyet tüketirilmiş ratlara taurin suplementasyonu yapılmış ve taurin amino asidinin yetişkin erkek yavruların retroperitoneal yağ doku ağırlıklarında azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (244). Taurin suplementasyonunun besin alımı ve vücut ağırlığında herhangi bir değişikliğe yol açmaksızın dokulara yağ transportunu azaltarak lipid metabolizması üzerinde olumlu etkilere yol açabileceği düşünülmektedir. Başka bir çalışmada da taurin suplementasyonunun besin alımını etkilemeksizin dinlenme enerji harcamasını ve enerji metabolizmasında rol oynayan genlerin ekspresyon düzeylerini artırarak obezitenin önlenmesinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (49).

Maternal kafeterya diyetinin yetişkin erkek ve dişi ratların bazı biyokimyasal parametreleri üzerine etkileri değerlendirildiğinde, plazma insülin, HbA1c, c-peptid, total kolesterol, trigliserid, adiponektin ve MDA düzeyleri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Plazma glikoz düzeyleri değerlendirildiğinde ise CONT grubunda yer alan yetişkin erkek ve dişi ratların plazma glikoz düzeylerinin CAF grubundan önemli düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). CAF grubunda yer alan yetişkin erkek ve dişi ratların plazma

leptin düzeylerinin CON grubundan önemli düzeyde daha yüksek olduğu bildirilmiştir ($p<0,05$). Yapılan çalışmalarda maternal kafeterya diyetinin yetişkin ratların plazma biyokimyasal parametreleri üzerine etkilerinin farklılık gösterdiği görülmektedir (230, 236, 242, 245). Bazı çalışmalarda maternal kafeterya diyetine maruziyetin yetişkin yavruların plazma glikoz, insülin, trigliserid ve leptin düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (228, 230, 236). Diğer çalışma sonuçları ise maternal kafeterya diyetinin yetişkin yavruların plazma glikoz, insülin, trigliserid, leptin ve total kolesterol düzeyleri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir (27, 242, 245, 246). Bu araştırma sonuçlarına göre yavruların sütten kesildikten sonra normal diyetle beslenmesi durumunda maternal kafeterya diyetinin olumsuz etkilerinin büyük ölçüde azalabileceği görülmektedir. Ayrıca, yavruların sütten kesildikten sonra kafeterya diyeti ile beslenmesinin yağ dokusunda artışa yol açarak metabolik bozukluklara neden olduğu ve sütten kesilme dönemi sonrasındaki diyet türünün maternal kafeterya diyetine kıyasla olumsuz etkilerinin çok daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Taurin amino asidinin glikoz homeostazisinde rol oynadığı düşünülmektedir (247). Yapılan çalışmalarda maternal düşük proteinli diyetle maruziyetin fetüsün pankreas gelişimi, insülin salınımı ve glikoz homeostazisi üzerine olumsuz etkilerinin taurin suplementasyonu ile düzeltilebileceği gösterilmiştir (248-250). Maternal taurin suplementasyonunun düşük proteinli diyetlerin glikoz homeostazisi üzerine olumsuz etkilerinin önlenmesinde rol oynayabileceği gösterilmiş olsa da gebelik ve emzicilik süresince normal diyetle beslenmiş ratlara yapılan taurin suplementasyonunun yetişkin yavruların insülin salınımı ve glikoz homeostazisi üzerinde olumsuz etkilere yol açabileceği bildirilmiştir (235, 251). Dolayısıyla taurin suplementasyonunun dikkatli bir şekilde yapılması büyük önem taşımaktadır. Bu sonuçların bu çalışmada CONT grubunda yer alan yetişkin erkek ve dişi ratların plazma glikoz konsantrasyonundaki yüksekliğin açıklanmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Kafeterya diyetinin aminoasit konsantrasyonu üzerine etkilerinin değerlendirildiği araştırma sonuçları farklılık göstermektedir (174, 175, 252). Kafeterya diyeti ile beslenmenin proteinlerin sindirim/emilim oranını arttırdığı ve böylece kafeterya diyeti ile alınan aminoasitlerin kullanılabilirliğinin daha fazla olduğu düşünülmektedir. Kemirgenlere özgü yemlerin protein içeriklerinin büyük bir

kısmı bitkisel kaynaklıdır ve biyolojik değeri düşüktür. Kafeterya diyeti ile beslenen ratlar yem tüketimlerini azaltmakta ve sosis, karaciğer ezmesi, peynir ve süt gibi kaliteli protein kaynaklarına yönelmektedir. Bu durumda kafeterya diyeti ile beslenen ratlar kontrol grubuna kıyasla daha az miktarda protein tüketmelerine rağmen tükettikleri proteinin biyolojik değerinin yüksek olduğu görülmektedir (252). Bu araştırmanın başlangıç aşamasındaki maternal dönemde kafeterya diyeti ile beslenmiş ratlar yem tüketimlerini azaltmış ve içerisinde kaşar peynirinin de yer aldığı diğer yiyecekleri tüketme eğilimi göstermiştir. CAF ve CAFT grubunda yer alan ratların toplam protein alımlarının düşük olmasına karşın, kaşar peyniri tüketimi ile tüketilen proteinin biyolojik değerinin artmış olabileceği düşünülmektedir (234). Kafeterya diyetinin proteinden gelen enerji yüzdesinin düşük olması nitrojen korunum mekanizmalarını indükleyerek aminoasitlerin intestinal absorpsiyonunu arttırmakta ve üriner ve fekal nitrojen kayıplarını azaltmaktadır (174, 252). Ayrıca, aminoasit oksidasyonundaki azalma üre sentezini de azaltmaktadır (175). Kafeterya diyeti ile beslenen ratların aminoasit konsantrasyonlarının kontrol grubu ile büyük ölçüde benzerlik gösterdiği ve yukarıda bahsedilen mekanizmalar aracılığı ile triptofan, treonin, lizin ve serin düzeylerinin kontrol grubundan önemli düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (174). Oliva ve arkadaşları (175) ise kafeterya diyetinin erkek ve dişi ratların plazma aminoasit düzeyleri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını bildirmiştir.

Maternal kafeterya diyetinin yavruların emzicilik sonu plazma amino asit profili üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir araştırma sonucunda, maternal kafeterya diyetine maruziyetin amino asit dengesizliğine yol açtığı belirtilmiştir. Kafeterya grubunda yer alan erkek ve dişi yavruların plazma alanin, izolöysin, prolin, serin ve glisin düzeylerinde artış; metionin, fenilalanin ve treonin düzeylerinde ise azalma olduğu saptanmıştır. Özellikle glukoneojenik amino asit düzeylerindeki artışın hepatik glukoneogenezdeki artışın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, yüksek alanin düzeylerinin hepatik insülin direncinin bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (176). Bu çalışmada maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonunun yetişkin erkek ve dişi ratların plazma aminoasit profili üzerinde önemli bir farklılığa yol açmadığı gösterilmiştir ($p>0,05$). Yetişkin erkek ve dişi yavrular süttten kesildikten sonra 17 hafta boyunca normal rat yemi ile beslenmiş

ve grupların protein alımlarının benzer olduğu gözlenmiştir ($p>0,05$). Bunun sonucunda grupların plazma amino asit konsantrasyonlarının da benzerlik gösterdiği bulunmuştur.

5.3. Yirmi Haftalık Yavruların Farklılaşan Gen Ekspresyonlarının Yolak Analiz Sonuçlarına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Maternal taurin suplementasyonunun yetişkin erkek ratların hepatik gen ekspresyon düzeyleri üzerine etkileri değerlendirilmiş ve yolak analizi sonuçlarına göre *angptl4* ekspresyonunun baskılandığı, *nqo1* ve *cyp2b2* ekspresyon düzeylerinin ise arttığı tespit edilmiştir. *Angptl4*'ün LPL aktivitesini inhibe ederek ve beyaz adipoz dokunun lipolizini uyararak, plazma trigliserit ve yağ asidi düzeylerinde artışa yol açtığı ve lipid metabolizmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir (253). *Angptl4*'ün ekspresyonu PPAR reseptörleri tarafından düzenlenmektedir. PPAR- α ve PPAR- γ agonistleri *angptl4*'ün ekspresyon düzeyleri ile plazma *angptl4* konsantrasyonunda artışa yol açmaktadır. Açlık ve hipoksi birçok dokuda *angptl4* ekspresyonunda artışa yol açarken, yüksek yağlı diyetler azalmaya neden olmaktadır (254). *Angptl4*-transgenik farelerle yapılan bir çalışmada, *angptl4* ekspresyonundaki artışın LPL bağımlı VLDL lipolizini inhibe ederek hipertrigliseridemiye yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca, karaciğerde hepatik lipaz ve LPL bağımlı kolesterol alımını inhibe ederek kolesterol sentezinde artışa yol açtığı rapor edilmiştir (255). Yapılan çalışmalarda *angptl4*'ün lipid metabolizmasının yanı sıra glikoz homeostazisi ile insülin duyarlılığı üzerinde de önemli rol oynadığı gösterilmiştir (256, 257). Bu çalışmalarda, *angptl4*'ün hepatik glikoz üretimini baskılayarak plazma glikoz düzeylerinde azalma sağladığı gösterilmiştir. *Angptl4*'ün glikoz tolerasyonunda iyileşme sağlarken, hiperlipidemi, karaciğer yağlanması ve hepatomegaliyi indükleyebileceği bildirilmiştir. *Angptl4*'ün glikoz homeostazisi üzerine etkileri göz önünde bulundurulduğunda, maternal taurin suplementasyonunun yetişkin erkek yavrularda hepatik *angptl4* ekspresyonunu baskılayarak plazma glikoz düzeylerinde artışa yol açmış olabileceği düşünülmektedir. Bu sonuç taurin suplementasyonunun olası etkilerinin suplementasyon yapılan gruba ya da suplementasyon dozuna göre farklılaşabileceğini ortaya koymaktadır.

Araşidonik asidin sitokrom p450 (cyp450) enzim sistemleri tarafından katalizasyonu sonucunda epoksi yağ asitleri oluşmaktadır. Bu yağ asitleri birçok hücre ve organın fonksiyonunu etkilemektedir (258). Cyp2b2 enziminin de içinde yer aldığı cyp2 enzim ailesi araşidonik asitten 8,9 eikosatrienoik asit (EET), 11,12 EET ve 14,15 EET oluşumunu katalize eder (259). EET'ler, vazodilatasyon ve hücre içi sinyal transdüksiyonunu düzenleyerek kardiyovasküler homeostasinin sağlanmasında önemli rol oynar. Antiinflamatuvar özellik gösterir ve platelet agregasyonunu inhibe eder. Ayrıca, anjiyogenez ve metabolik süreçlerin kontrolünde de önemli rol oynamaktadır (260). EET'lerin bu etkilerinin yanı sıra genetik fare modellerinin kullanıldığı bazı çalışmalar EET yolağında rol oynayan enzimlerin inaktif hale getirilmesi ya da ekspresyon düzeylerinin artırılmasının glikoz homeostazisini etkileyebileceğini öne sürmektedir (261, 262). Yapılan bir çalışmada, EET metabolik yolağında rol oynayan genlerin ekspresyon düzeylerinin baskılanmasının yüksek yağlı diyet tüketirilmiş farelerde gözlenen insülin direncinin patogeneğinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (263). Bu sonuçlar, maternal taurin suplementasyonunun yetişkin erkek ratların hepatik EET yolağında rol oynayan cyp2b2 ekspresyon düzeylerinde artışa yol açarak glikoz homeostazisinin sağlanmasında önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Taurin amino asidinin hüresel oksidatif hasara karşı koruyucu etkileri göz önünde bulundurulduğunda genellikle antioksidan olarak sınıflandırılmaktadır (194). Yapılan bir çalışmada taurinin serbest radikalleri süpürücü özelliği ile reaktif oksijen ve nitrojen türlerini indirgeyici özellikleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda taurinin hidrojen peroksit (H₂O₂) dışındaki peroksil radikalleri süpürücü özelliği gösterilmiştir. Ayrıca, taurinin antioksidan aktivitesinin doza bağlı olarak değiştiği de bildirilmiştir (264). Ancak, diğer çalışmalarda taurinin H₂O₂, süperoksit anyonlar ya da hidroksil radikalleri süpürücü etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (265, 266). Bu sonucun, bu çalışmalarda kullanılan taurin dozunun düşük olması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Nqo1, kinon ve türevlerinin detoksifikasyonunda rol oynayan ve hücreleri redoks döngüsü ile oksidatif strese karşı koruyan bir enzimdir. Nqo1 ekspresyonu, antioksidan yanıt elementi (ARE) tarafından düzenlenmektedir. Nükleer faktör eritroid 2 (Nrf2), ARE'ye bağlanarak nqo1 gen ekspresyonunun indüklenmesinde ve regülasyonunda önemli rol oynamaktadır (267). Oksidatif stres

durumunda Nrf2 sinyalizasyon yolağının aktivasyonu, nqo1'in de içinde bulunduğu antioksidan enzimlerin ekspresyonunu indükleyerek karaciğeri korumaya çalışmaktadır (268). Çeşitli diyet modellerinin hepatik gen ekspresyon düzeyleri üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir araştırma sonucunda, nqo1 ekspresyon düzeylerinin sadece diyet kısıtlaması durumunda arttığı, diğer diyet modellerinin (yüksek yağlı, yüksek fruktozlu, aterojenik, Batı tarzı diyet) ise ekspresyon düzeyleri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (269). Bu çalışmada, annelere herhangi bir diyet müdahalesi yapılmaksızın maternal taurin suplementasyonunun yetişkin erkek yavruların hepatik gen ekspresyon düzeyleri üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, ortamda herhangi bir oksidatif stres kaynağı olmaması durumunda normal diyetle beslenen ratlarda taurin suplementasyonunun karaciğerde glutatyon transferaz, süperoksit dismutaz ve katalaz enzim aktivitelerinde artışa yol açtığı bildirilmiştir (270). Başka bir çalışmada ise normal diyetle beslenmiş ratlara yapılan taurin suplementasyonunun Nrf2 sinyalizasyon yolağında rol oynayan genlerin ekspresyon düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir (271). Bu çalışmada ise maternal taurin suplementasyonunun yetişkin erkek yavruların hepatik nqo1 ekspresyon düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Bu sonuç, taurin suplementasyonunun nqo1 ekspresyon düzeylerinde artışa yol açarak antioksidan özellik gösterebileceğini düşündürmektedir.

Maternal taurin suplementasyonu, yetişkin dişi ratların hepatik gen ekspresyon düzeylerinde farklılaşmaya yol açmış ve yolak analiz sonuçlarına göre bu genlerin zenginleştiği yolaklar tespit edilmiştir. Buna göre, sitoplazmik ribozomal proteinler, glutatyon metabolizması ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı yolaklarında rol oynayan bazı genlerin ekspresyon düzeylerinin farklılaştığı gözlenmiştir. Ribozomal proteinler, ribozomun yapısına katılır ve protein translasyonunun başlangıç, elongasyon ve sonlandırılması süreçlerinde rol oynar. Bu fonksiyonlarının yanı sıra ribozomal proteinlerin hücre büyümesi, proliferasyonu, farklılaşması, apoptozis, DNA onarımı, onkogenez ve immün yanıt gibi ekstraribozomal fonksiyonları da bulunmaktadır (272, 273). Rpl13a'nın inflamatuvar proteinlerin negatif regülatörü olduğu ve inflamatuvar sinyalizasyonu baskılayıcı etki gösterdiği düşünülmektedir (273). Rps29 ribozomal proteini, Bcl-2, survivin ve

nükleer faktör kappa B'nin ekspresyon düzeylerini baskılayarak kaspaz bağımlı apoptotik yolu aktive eder (274). Rpl34, rps15 ve rps26 ribozomal proteinleri, ribozomal stres durumunda p53'ü aktive eder ve p53-bağımlı hücre döngüsü ve apoptozisi indükler (275). Yapılan bir hücre çalışmasında, epigallokateşin gallat, taurin ve genisteinin içinde yer aldığı bir kombine tedavinin ribozom sinyalizasyon yolağını indükleyerek karaciğeri koruyucu özellik gösterebileceği belirtilmiştir (276). Başka bir çalışmada, maternal düşük ve normal proteinli diyetler ve taurin suplementasyonunun dört haftalık yavruların hepatik gen ekspresyon düzeyleri üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda, normal diyete ek olarak yapılan taurin suplementasyonunun yavruların hepatik mitokondriyel ribosomal proteinler ve lipid metabolizmasında rol oynayan genlerinin ekspresyon düzeylerinde artışa yol açtığı bildirilmiştir (277). Literatürde yer alan bu çalışma sonuçları, diyet müdahalesi olmaksızın yapılan maternal taurin suplementasyonunun yetişkin dişi yavrular üzerinde ribozomal protein ekspresyonunu indükleyerek koruyucu etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Glutasyon hücre içinde genellikle indirgenmiş formda (GSH) bulunur ve redox reaksiyonları sonucunda okside formu GSSG'ye dönüştürülür. Oksidatif stres GSH'ın GSSG'ye dönüşümünü indükler ve GSH/GSSG oranı azalır (278). G6pd enzimi, pentoz fosfat yolağı aracılığıyla nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH)'ın indirgenmiş formunun sentezlenmesinde rol oynar. NADPH bağımlı enzimler, glutasyon redüktaz, nitrik oksit sentaz ve NADPH oksidazın içinde yer aldığı hücrel redoks dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. G6pd enzimi, glutasyonun indirgenmiş formda tutulmasını sağlayan NADPH eldesinde rol oynaması nedeniyle bu enzimin antioksidan özellik gösterdiği düşünülmektedir (279). Glutasyon-S-transferazlar (GST) faz II detoksifikasyon enzim ailesinden biri olup, glutasyonun endojen ve eksojen elektrofilik bileşiklere konjugasyonunu katalize eder (280). Yapılan bir çalışmada sağlıklı ratlara 60 gün boyunca taurin suplementasyonu yapılmış ve taurin amino asidinin GSH düzeyleri üzerine etkisinin dokuya bağlı olarak farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Taurin suplementasyonu hepatik GSH düzeylerinde artışa, renal GSH düzeylerinde ise azalmaya yol açmıştır (281). Bu araştırma sonucu, maternal taurin suplementasyonunun yetişkin dişi yavrularda glutasyon metabolizmasında rol oynayan genlerin ekspresyon

düzeylerinde artışa yol açarak antioksidan özellik gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Bu araştırmada, maternal taurin suplementasyonunun yetişkin dişi ratların karaciğer dokularında alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasında rol oynayan genlerin ekspresyon düzeylerinde artışa yol açtığı belirlenmiştir. Adipor1, adiponektin reseptörlerinden biridir ve adiponektin, adipor1 aracılığı ile metabolik fonksiyonlarını yerine getirmektedir. Adipor1'in glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (282). Yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyetle maruziyetin hepatik adipor1 mRNA düzeylerinde azalmaya yol açtığı (283), başka bir çalışmada ise herhangi bir değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir (284). Felder ve arkadaşları (285) insülin direnci olan obez bireylerde hepatik adipor1 mRNA düzeylerinde artış olduğunu rapor etmiştir. Bu artışın kısmen de olsa bu bireylerin düşük olan plazma adiponektin düzeylerinin artırılmasına yönelik koruyucu bir mekanizma ile ilişkili olabileceğini ifade etmiştir (285). Yapılan bir çalışmada, etanol uygulaması sonucu meydana gelen plazma adiponektin düzeylerindeki azalmanın taurin suplementasyonu ile normalize edilebileceği gösterilmiş; ancak etanol-taurin grubunun hepatik adipor1 mRNA düzeylerinin etanol grubu ile benzer olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmada kontrol ve kontrol-taurin grupları arasında hepatik adipor1 ekspresyon düzeyleri bakımından istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmemiştir (286).

Nr1h3, karaciğer X reseptör alfa (LXR α) olarak da ifade edilmektedir (287). LXR α , lipid metabolizmasının transkripsiyonel regülasyonunda önemli rol oynayan bir nükleer reseptördür. LXR α 'nın transkripsiyonel aktivitesi artan hücrel kolesterol düzeylerine yanıt olarak indüklenir. LXR α kolesterolün emilimi, transportu, akışı, atımı ve safra asitlerine dönüşmesinde rol oynayan proteinlerin sekresyonunu sağlayan genlere bağlanarak bu genlerin ekspresyonunu düzenler (288). Ayrıca, kolesterol ve lipid metabolizmasının yanı sıra glikoz metabolizması ile immün ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde de rol oynadığı belirtilmiştir (289). LXR α aktivasyonu hepatik glukoneogenezi inhibe ederek plazma glikoz düzeylerinde azalmaya yol açmaktadır (290). Yapılan bir hücre çalışmasında, taurin suplementasyonunun hepatositlerde LXR α 'yı aktive ederek hepatik lipid birikimini önlediği gösterilmiştir (291).

AMP-aktive edilmiş protein kinazlar (AMPK) enerji homeostasisinin sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. AMPK α , β ve γ olmak üzere üç alt üiteden oluşmaktadır. Enzimin $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ olmak üzere 2 α alt ünitesi bulunmaktadır ve bu izoformları katalitik aktiviteye sahiptir (292). Enzimin $\alpha 2$ izoformu *prkaa2* geni tarafından kodlanmaktadır (293). AMPK'nin karaciğerde aktive olması yağ asidi oksidasyonunu artırırken, kolesterol ve trigliserit sentezini bloke eder. Ayrıca, AMPK aktivasyonunun açlık hiperglisemisinin azaltılmasında da önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (292).

Mitokondriyel oksidatif fosforilasyon sistemi enerji üretimi, serbest radikal oluşumu ve apoptozda kilit rol oynamaktadır (294). *Sdhc* ve *ndufv3* enzimleri mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda önemli rol oynar (294, 295). Yapılan bir çalışmada, tip 2 diyabetli hastaların karaciğer örneklerinde mitokondriyel oksidatif fosforilasyonda rol oynayan genlerin ekspresyon düzeyleri değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda, *sdhc* geninin de dahil olduğu oksidatif fosforilasyon ile ilişkili genlerin hepatik ekspresyon düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiştir. Oksidatif fosforilasyondaki artışın mitokondriyel oksijen akışını arttırdığı ve bu durumun reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açtığı belirtilmiştir. Reaktif oksijen türlerindeki artışın da obez bireylerde ortaya çıkan insülin direncinin indüklenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (296). Başka bir çalışmada da benzer şekilde tip 2 diyabetli bireylerin karaciğer örneklerinde mitokondriyel oksidatif fosforilasyonda rol oynayan genlerin ekspresyon düzeylerinde artış olduğu ve bu artışın açlık hiperglisemisi ile korele olduğu rapor edilmiştir (297). Maternal taurin suplementasyonuna maruz kalmış yetişkin erkek ve dişi yavruların plazma glikoz düzeylerinin maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonuna maruz kalmış yetişkin erkek ve dişi yavrulara kıyasla yüksek olması, taurin suplementasyonunun etkilerinin hem müdahale yapılan gruba hem de suplementasyon dozuna bağlı olarak değiştiğini göstermektedir.

Karaciğer, iskelet kası ve adipoz doku yağ asidi metabolizmasının kontrolü ile normal glikoz ve lipid homeostasisinin sağlanmasında kilit rol oynamaktadır. Aşırı lipid birikimi normal yağ asidi metabolizmasında bozulmaya yol açarak karaciğer, pankreas adacık hücreleri ve kas gibi adipoz doku dışındaki organ ve dokularda lipid birikimi ile sonuçlanmaktadır (298). Bu araştırmada gebelik öncesi,

gebelik ve emzicilik dönemlerinde ratlara fazla miktarda yağ içeren kafeterya diyeti tükettirilmiş ve yetişkin erkek yavruların karaciğer dokularında mikroarray analizi ile ekspresyon düzeyleri değişen genler tespit edilmiştir. Yolak analiz sonuçlarına göre bu genlerin zenginleştiği yolaklar belirlenmiş ve maternal kafeterya diyetine maruziyetin nekroptozda rol oynayan bazı genlerin ekspresyon düzeylerinde değişikliklere yol açtığı gözlenmiştir.

Hücre ölümünün özgün bir formu olan nekroptoz, düzenlenmiş nekroz olarak bilinmekte ve düzenlenmiş hücre ölümünün bir türünü oluşturmaktadır (299). Nekroptoz, apoptozisin inhibe olduğu durumlarda hücre ölümünün gerçekleştirilmesinde alternatif bir yolak olarak düşünülmektedir. Nekroptoz sonucunda hücreler şişerek parçalanır ve proinflamatuvar hücre içerikleri salınır (300). Apoptozun indüklenmesinde kaspaz aktivitesi rol oynar. Nekroptoz ise reseptör ilişkili serin/treonin protein kinaz 1 (RIPK1) ve RIPK3 aktivitesi ile mixed-lineage kinase domain like protein (MLKL) fosforilasyonu sonucunda gerçekleşir. Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), toll benzeri reseptör 3 (TLR3) ve TLR4 gibi immün sinyaller nekroptozu tetiklemektedir. TNF- α , kaspaz bağımlı apoptozu indükleyebileceği gibi, RIPK1/3-MLKL bağımlı nekroptozu da tetiklemektedir (301). Kaspaz 8, RIPK1/3'ün inaktivasyonuna yol açarak nekroptozu bloke etmektedir. Kaspaz 8 yokluğunda, RIPK1 ve RIPK3'ün etkileşimi ile heterodimerler oluşur ve bu kompleks yapı nekrozom olarak adlandırılır. Nekrozom, MLKL'yi fosforile eder ve MLKL'nin aktivasyonu ile nekroptoz indüklenir. Fosforlanmış MLKL oligomerleri hücre yüzey proteazlarını aktive ederek plazma membran geçirgenliğinde bozulmaya yol açar (302, 303). Hücre içi osmotik basıncın artması ve membran porlarının açılmasıyla hmgbl ve IL-33'ün de içinde bulunduğu damage-associated molecular patterns (DAMPs) salınımıyla nekroinflamasyon tetiklenir (304, 305).

Nekroptoz, mitokondriyal bir protein olan apoptoz indükleyici faktör (AIF) aracılığı ile kaspaz bağımsız olarak da indüklenebilmektedir. Poly-ADP-riboz polimeraz 1 (PARP-1) aktivasyonu kalpain proteazları ve Bax proteini ile birlikte AIF'in mitokondri iç membranından nükleusa geçişinde rol oynar (306). AIF, histon H2A ailesinin önemli bir üyesi olan H2AX (Hist1h2af) ile birlikte DNA degradasyonu ile programlı hücre ölümüne neden olmaktadır (307).

Yüksek yağlı diyetle beslenmiş, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması indüklenmiş olduğu farelerde nekrotoz yolağının aktive olduğu gösterilmiştir (308). Bu çalışmada maternal kafeterya diyetine maruz kalmış erkek yavruların yetişkinlik döneminde nekrotozda rol oynayan hmgb1, hmg111 ve IL-33 genlerinin ekspresyon düzeylerinde artış olduğu belirlenmiştir. DAMPs olarak da bilinen bu genlerin ekspresyon düzeylerindeki artışın inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda yüksek yağlı diyet tüketiminin farelerde hepatik hmgb1 ve IL-33 ekspresyon düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (309, 310). Dolayısıyla bu araştırma maternal kafeterya diyetine maruziyetin erkek yavruların yetişkinlik döneminde hepatik nekrotozu indükleyerek inflamatuvar kaskadı tetikleyebileceğini göstermektedir.

Hmgb1, nekrotozun yanı sıra DNA eksizyon tamiri yolağında da rol oynamaktadır. Bu yolda yer alan enzimlerle etkileşime girerek DNA eksizyon tamirini stimule edebileceği düşünülmektedir (311). Yapılan bir çalışmada, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin yol açtığı DNA hasarının tamir yolağında hmgb1'in rol oynadığı ve hepatik hmgb1 ekspresyonunda artış meydana geldiği gösterilmiştir (312). Bu çalışmada maternal kafeterya diyetine maruz kalmış yetişkin erkek yavruların hepatik hmgb1 ekspresyon düzeylerinde artış gözlenmiştir.

Karaciğerde yer alan Kupfer hücreleri inflamasyon ve metabolik strese karşı sitokin ve kemokin sekresyonu aracılığı ile immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynar (313). İnterlökin-1 sitokin ailesi, akut ve kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol oynar. Bu sitokin ailesinin IL-33'ün de içinde bulunduğu ondan fazla türü bulunmaktadır ve bu sitokinler proinflamatuvar özellik göstermektedir (314). Yapılan çalışmalarda yüksek yağlı diyetle beslenmiş farelerin hepatik IL-33 ekspresyon düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (315, 316). Ayrıca, Gao ve arkadaşları (317) yüksek yağlı diyetle beslenmiş farelerde IL-33 ekspresyonunun interlökin-13 (IL-13) ekspresyonunu indüklediğini rapor etmiştir (316). Bu çalışmada hepatik IL-33 ekspresyonunda artış, IL13 α 2 ekspresyonunda ise azalma gözlenmiştir. IL13 α 2'nin IL-13'e afinitesi oldukça yüksektir ve bu sitokinin IL-13 α 1'e bağlanmasını inhibe ederek IL-13 sinyalizasyonunu bozar (317). Dolayısıyla bu çalışmada IL-33 ekspresyonunun IL-13 ekspresyonunu indüklemek amacıyla IL13 α 2 ekspresyon düzeylerini baskılamış olduğu düşünülebilir. Yolak analiz

sonucuna göre maternal kafeterya diyetinin yetişkin erkek ratların hepatik EDA ekspresyonunda da artışa yol açtığı gösterilmiştir. Ektodisplasin A (EDA), tümör nekrozis faktör alfa ailesinin bir üyesidir ve yapılan bir çalışmada hepatik EDA ekspresyonundaki artışın insülin direnci ile korele olduğu gösterilmiştir. Hepatik steatoz EDA ekspresyonunda artışa yol açmış ve EDA'nın inflamatuvar kaskadın tetiklenmesinde rol oynayan bir hepatokin olduğu bildirilmiştir (318). Başka bir çalışmada da EDA'nın lipid depolanması ve eliminasyonu arasındaki dengeyi bozarak hepatik steatozu kötüleştirdiği rapor edilmiştir (319).

Maternal kafeterya diyetine maruziyetin kolesterol sentezi ile isoprenoid olarak da bilinen terpenoidlerin biyosentezinde rol oynayan hmgcr ve pmvk genlerinin ekspresyon düzeylerinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu genler isoprenoid sentezinin mevalonat yolağında önemli rol oynamaktadır. Mevalonat yolağı, asetattan isoprenoid sentezinde rol oynayan bir dizi enzimatik tepkimenin ilk basamaklarını oluşturmaktadır ve poliisoprenoid ve sterol sentezinden sorumludur (320). Hmgcr enzimi hmg-CoA'nın mevalonik aside dönüşümünü katalize eder ve mevalonat yolağının hız sınırlayıcı enzimi olarak bilinmektedir. Pmvk enzimi ise mevalonat-5-fosfatın mevalonat-5-difosfata dönüşümünü katalize eder (321).

Farklı diyet modellerinin farelerin hepatik gen ekspresyon düzeylerine ilişkin etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, kolesterol biyosentezinin hız sınırlayıcı basamağında rol oynayan hmgcr ile kolesterol biyosentezinde rol oynayan pmvk gen ekspresyonlarının aterojenik diyet ve Batı tarzı diyetlerle beslenen farelerde azaldığı bildirilmiştir (322). Başka bir çalışma sonucunda da yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin hepatik hmgcr ve pmvk gen ekspresyon düzeylerinde azalma olduğu rapor edilmiştir (323). Heyman-Lindén ve arkadaşları (324) da yapmış oldukları çalışma sonucunda yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde kolesterol biyosentezinde rol oynayan genlerin ekspresyon düzeylerinin baskılandığını ifade etmiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde hepatositlerdeki kolesterol birikiminin geri bildirim mekanizması ile kolesterol sentezinde rol oynayan gen ekspresyonlarının düzenlenmesinde kilit rol oynayan transkripsiyon faktörlerini inhibe ettiği gösterilmiştir (324). Ayrıca, oksisterollerin aktivasyonu ile de kolesterol sentezinde rol oynayan gen ekspresyonlarının baskılanabileceği düşünülmektedir (325). Yapılan bir çalışmada maternal yüksek yağlı diyetle maruziyetin yeni doğan yavruların

hepatik gen ekspresyon düzeylerinde değişikliklere yol açtığı ve isoprenoid sentezinde rol oynayan genlerin ekspresyon düzeylerini baskıladığı bildirilmiştir (326). Başka bir çalışmada da maternal yüksek yağlı diyetle maruziyetin yetişkin erkek yavruların hepatik hmgcr gen ekspresyon düzeylerinde azalmaya yol açtığı rapor edilmiştir (327). Bu araştırmada ayrıca Abcb1a ekspresyon düzeylerinde artış olduğu da gösterilmiştir. Abcb1a, ABC taşıyıcı ailesinin bir üyesidir ve ilaçlar ile diğer ksenobiyotiklerin safra ile atılmasından sorumludur (328). Farklı diyet modellerinin hepatik steatoz ile ilişkili genlerin ekspresyon düzeyleri üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir araştırmada, aterojenik diyetle beslenmenin Abcb1a ekspresyon düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (322). Bu artışın karaciğerdeki patolojik kolesterol birikiminden sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Bu araştırma, maternal kafeterya diyetinin yetişkin erkek yavruların kolesterol sentezi, safre sekresyonu ve isoprenoid sentezinin mevalonat yolağında rol oynayan gen ekspresyonlarında farklılaşmaya yol açarak metabolik fenotiplerinde değişikliklere yol açabileceğini ortaya koymaktadır.

Karaciğer, kolesterol biyosentezinden başlamak üzere steroid hormon biyosentez basamaklarının birçoğuna katılmaktadır. Steroid hormonlar bir dizi enzimatik tepkimenin ardından kolesterolden sentezlenir (329). Yolak analizi sonucunda maternal kafeterya diyetinin yetişkin erkek yavruların steroid hormon sentezinde rol oynayan hsd17b2, akr1c3 ve cyp3a9 genlerinin ekspresyon düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Bu sonuç, isoprenoid biyosentezinin mevalonat yolağında yer alan bazı genlerin ekspresyon düzeylerinde gözlenen değişikliklerle tutarlı olup, steroid hormon biyosentezinde rol oynayan bazı genlerin ekspresyon düzeylerindeki artışın hepatik kolesterol birikiminin bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir. 17β-Hidroksisteroid dehidrogenazlar steroid hormonların aktivasyonu ve inaktivasyonunda rol oynar. Hsd17b2 enzimi estradiol ve testosteronun sırasıyla estron ve androstenediona oksidasyonunda rol oynar (330). Yapılan çalışmalarda yüksek yağlı diyetle beslenmiş fare ve ratların hepatik hsd17b2 ekspresyon düzeylerinde artış olduğu rapor edilmiştir (331, 332). Akr1c3 ekspresyon düzeylerinin değerlendirildiği araştırmaların daha çok adipoz dokudaki androjen inaktivasyonu ile ilgili olduğu görülmektedir (333, 334). Bu çalışmalar akr1c3 ekspresyonunun özellikle abdominal obezite ile korele olduğunu ve androjen

inaktivasyonunun adiposit metabolizmasının modülasyonu ile adipoz dokunun bölgesel dağılımında rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada ise hepatik akr1c3 ekspresyonunda artış gözlenmiştir. Araştırma sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, steroid hormon biyosentezinde rol oynayan genlerin ekspresyon düzeylerindeki artışlar bu metabolik yolaktaki bozulmalara dikkat çekmektedir. Dolayısıyla, maternal kafeterya diyetine maruziyetin steroid hormon biyosentezinde değişikliklere yol açarak yetişkin erkek yavruların metabolik fenotiplerinde farklılaşmaya yol açabileceği düşünülmektedir.

Çoklu doymamış yağ asitleri iki ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitleridir ve n-3 ve n-6 olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Batı tarzı beslenme alışkanlıklarının baskın olduğu bir diyetin linoleik asit miktarı α -linolenik asit miktarından daha fazladır. Bu yağ asitleri memeliler tarafından sentezlenemediği için diyetle alınması elzemdir (335). Oksilipinler çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu oluşmaktadır. Çoklu doymamış yağ asitlerinin oksilipinlere dönüşümü sikloksigenaz, lipoksigenaz ve cyp450 enzim sistemleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Oksilipin oluşumunu katalize eden cyp enzimleri epoksigenaz ya da w-hidroksilaz aktivitesine sahiptir. Linoleik asit cyp enzimlerinin lipoksigenaz aktivitesi aracılığı ile 9,10 epoksi-oktadekanoik asit (9,10 EpOME) ve 12,13 EpOME oksilipinlerine dönüşmektedir. Bu aşamada rol oynayan enzimlerden bir tanesi cyp3a4 (cyp3a9) enzimidir (336, 337). Yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenmiş farelerin plazma EpOME konsantrasyonları kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde daha yüksek bulunmuş ve oksilipinlerin obezite patogenezinde rol oynayabileceği rapor edilmiştir (338). Bu çalışmada maternal kafeterya diyetine maruziyetin yetişkin erkek yavruların hepatik cyp3a9 ekspresyonlarında artışa yol açtığı gösterilmiştir. Bu sonuç, cyp3a9 ekspresyonundaki artışın EpOME sentezinde artış ile olumsuz metabolik etkilere yol açabileceğini düşündürmektedir.

Maternal kafeterya diyetine maruziyetin yetişkin dişi yavruların hepatik gen ekspresyon düzeyleri üzerine etkileri değerlendirildiğinde, bu maruziyetin yetişkin erkek yavrulara benzer şekilde steroid hormon biyosentezinde rol oynayan genlerin ekspresyon düzeylerinde artışa yol açtığı gözlenmiştir. Comt enzimi katekol östrojenlerin metabolizmasında rol oynamaktadır. Cyp450 enzim sistemleri aracılığıyla estradiol hidroksiestradiol dönüşür ve hidroksiestradiolün comt enzimi

tarafından metilasyonu sonucu 2 metoksiestradiol (2-ME) oluşumu gerçekleşir (339). Yüksek yağlı diyetle beslenmiş farelerde 2-ME yetersizliğinin glikoz homeostazisinde bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir. Bu yetersizliğin yüksek yağlı diyetin fosforile comt düzeylerini baskılaması sonucu gerçekleşmiş olabileceği ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmada yüksek yağlı diyete maruziyetin hepatik comt ekspresyonunda herhangi bir değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir (340). Fornes ve arkadaşları (341) maternal yüksek yağlı diyete maruziyetin yetişkin dişi ratların hepatik comt ekspresyon düzeylerinde artışa yol açtığını göstermiştir. Başka bir çalışmada da dietilnitrozamin maruziyeti ile indüklenmiş hepatik inflamasyonun comt ekspresyonunda artışa yol açtığı rapor edilmiştir (342). Bu araştırma sonuçları göz önünde bulundurulduğunda maternal kafeterya diyetine maruziyetin yetişkin dişi ratların hepatik comt ekspresyonunda artışa yol açarak olumsuz metabolik etkilere yol açabileceği düşünülmektedir.

Comt enziminin nqo1 enzimi ile birlikte özellikle göğüs kanserine karşı koruyucu rol oynayan detoksifiye edici enzimler olduğu gösterilmiştir (343, 344). Bir hücre kültürü çalışması sonucunda göğüs kanseri hücrelerinde TNF- α 'nın östrojen metabolizmasında rol oynayan comt ve nqo1 genlerinin ekspresyon düzeylerinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (343). Başka bir hücre kültürü çalışmasında da göğüs kanseri hücrelerinde leptinin comt ve nqo1 genlerinin ekspresyon düzeylerinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (344). Özellikle estradiole uzun süre maruziyetin göğüs kanseri riskini önemli düzeyde arttırdığı bilinmektedir. Estradiolün cyp450 enzim sistemleri aracılığıyla hidroksilasyonu sonucunda 2- ve 4- katekol östrojenler oluşmaktadır. Normal şartlarda katekol östrojenlerin kinon türevlerine oksidasyonu homeostasinin sağlanmasında önemli rol oynar; ancak homeostasinin bozulması durumunda aşırı miktarda katekol östrojen kinonları oluşmaktadır. Nqo1 enzimi bu kinon türevlerinin tekrar katekol türevlerine dönüşümünü katalize eder ve comt enzimi aracılığı ile katekol türevlerinin metoksi türevlerine dönüşümü gerçekleşir (343, 344). Maternal kafeterya diyeti yetişkin dişi yavruların östrojen metabolizmasında rol oynayan bu genlerin ekspresyon düzeylerinde artışa yol açmıştır. Yapılan çalışmaların hücre kültürü çalışmaları olması ve kanser üzerine etkilerinin değerlendirilmesi sonuçların farklılık göstermesine neden olmuş olabilir.

Bir hücrenin oksidatif strese maruz kalması durumunda Nrf2 sinyal yolağı nqo1 enziminin de içinde bulunduğu faz II enzimlerinin ekspresyonunu tetiklemektedir. Nqo1, reaktif oksijen türlerinin sentezini indükleyen ve redoks döngüsünü başlatan kinonların indirgenmesinde rol oynar (345). Yapılan bir çalışmada, hepatik nqo1 ekspresyonunun alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasının ilerleyen evreleri ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu durum, artmış nqo1 ekspresyon düzeylerinin oksidatif stres aracılı alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasına karşı koruyucu bir mekanizma olarak indüklenmiş olabileceğini göstermektedir (346). Başka bir çalışmada, maternal yüksek yağlı diyetle maruz kalmış yetişkin dişi yavruların hepatik nqo1 ekspresyon düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (347).

Gama amino bütirik asit (GABA) transaminaz olarak da bilinen abat enzimi GABA ve α -ketoglutaratın süksinat semialdehid ve glutamata dönüşümünde rol oynayan katabolik bir enzimdir. GABA'nın karaciğerde hücre döngüsünün pozitif regülatörü olduğu düşünülmektedir (348). Yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenmiş farelerde hepatik GABA transaminaz ekspresyonunda artış olduğu bildirilmiştir. Hepatik lipid birikiminin GABA sinyalizasyonunda artışa yol açarak GABA transaminaz ekspresyonunu indüklediği düşünülmektedir (349). Alanin aminotransferaz (ALT) olarak da bilinen glutamat-pruvat transaminaz enziminin hasarlı karaciğer hücrelerinden salınımı artmaktadır. Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması ALT aktivitesi ile serum ALT düzeylerinde önemli düzeyde artışa yol açmaktadır (350). Yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenmiş farelerin serum ALT düzeylerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (188). ALT enziminin ALT1 ve ALT2 olmak üzere 2 izoformu bulunmaktadır ve ALT2, gpt2 enzimi tarafından kodlanmaktadır. Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması hepatik gpt2 ekspresyon düzeylerinde artışa yol açmaktadır (351). Bu sonuçlar, maternal kafeterya diyetine maruziyetin yetişkin dişi ratların karaciğer dokularında fazla miktarda lipid birikimine yol açarak hepatik abat ve gpt2 ekspresyon düzeylerinde artışa yol açabileceğini düşündürmektedir.

Bu araştırmada maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonunun yetişkin erkek ve dişi yavruların hepatik gen ekspresyon düzeyleri üzerine etkileri değerlendirilmiş ve bu genlerin zenginleştiği yolaklar tespit edilmiştir. Buna göre,

maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonu yetişkin erkek ratların Cd36 ekspresyon düzeylerinde azalmaya yol açmıştır. Cd36, B sınıfı süpürücü reseptör ailesinin bir üyesi olup, okside düşük dansiteli lipoproteinler, uzun zincirli yağ asitleri, fosfolipidler ve kolajeni bağlayarak makrofajlar, adiposit, kardiyomiyosit ve kas hücrelerine taşınmasında önemli rol oynar (352). Yüksek yağlı diyetler hepatik Cd36 ekspresyonunu indükleyerek yağ asitlerinin hücre içine alınmasını artırır ve trigliserit birikimine yol açar. Bu durum da alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasına neden olabilir (353, 354). Karaciğer X reseptörleri (LXR), PPAR γ ve pregnan X reseptör (PXR)'ün de içinde bulunduğu nükleer reseptörler karaciğer yağlanması ile ilişkilendirilmektedir (355). Adiposit farklılaşmasındaki rolünün yanı sıra PPAR γ 'nın karaciğer yağlanmasının patogeneğinde de rol oynadığı bilinmektedir (356). PPAR γ tarafından indüklenen lipojenik genlerden biri de Cd36'dır. PXR ve LXR ise direkt olarak ya da PPAR γ aktivasyonunu indükleyerek Cd36 ekspresyonunda artışa yol açmaktadır (355). Yapılan çalışmalarda, maternal obezojenik diyet ve taurin suplementasyonunun annelerin hepatik Cd36 ekspresyon düzeylerinde artışa yol açtığı ve bu durumun karaciğerde lipit birikimini arttırabileceği bildirilmiştir (57, 200). Bu durum, taurin suplementasyonunun maternal lipid metabolizması üzerine olumsuz etkide bulunduğunu göstermektedir. Ancak, bu çalışmalarda maternal hepatik dokularda Cd36 ekspresyonu değerlendirilmiştir. Maternal diyet ve taurin suplementasyonunun yetişkin yavruların hepatik gen ekspresyon düzeyleri üzerine etkileri bilinmemektedir. Bu araştırmada ise maternal taurin suplementasyonunun yetişkin erkek yavruların hepatik gen ekspresyon düzeyleri üzerine etkileri değerlendirilmiş ve Cd36 ekspresyon düzeylerinde azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir. Bu sonuç, taurin suplementasyonunun yetişkin erkek yavruların lipid metabolizması üzerine olumlu etkilerinin olabileceğine ve hepatik Cd36 ekspresyonundaki azalmanın adipoz doku ağırlıklarındaki azalma ile ilişkilendirilebileceğine işaret etmektedir.

Cyp7a1, hepatik safra asidi sentezinde rol oynayan hız sınırlayıcı enzimdir. Kolesterolün 7 α -hidroksikolesterole dönüşümünü katalize eder ve bir dizi enzimatik tepkimenin ardından 7 α -hidroksikolesterol kolik aside çevrilir. Safra asidi sentezi kolesterol homeostasisinin sağlanmasında önemli rol oynar (357). Yapılan çalışmalarda, yüksek yağlı diyet tüketirilmiş farelerin hepatik cyp7a1 ekspresyon

düzeylerinde azalma gözlenmiş ve bu azalma karaciğerde kolesterol birikimi ile ilişkilendirilmiştir (358). Başka bir çalışmada da yüksek yağlı diyetle beslenmiş ratların hepatik cyp7a1 ekspresyon düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (359). Yüksek kolesterollü diyetlerle beslenmiş hayvan modellerinde taurin suplementasyonu ile plazma ve karaciğer kolesterol düzeylerinde azalma sağlandığı bilinmektedir. Taurin, LDL reseptör bağlama kapasitesini artırarak karaciğerden VLDL ve apoB-100 sekresyonunu azaltır ve Cyp7a1 ekspresyonunda artışa yol açarak kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü aktive eder. Farnesoid X reseptör (FXR), safra asidi reseptörü olup, safra asidi sentezi ve homeostasinin sağlanmasında önemli rol oynar. FXR, cyp7a1 ekspresyonunu baskılamaktadır (360). Bu çalışmada, maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonunun yetişkin erkek yavruların hepatik cyp7a1 ekspresyon düzeylerinde azalmaya yol açtığı görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenmiş farelere yapılan berberin suplementasyonunun intestinal FXR metabolik yolağını indükleyerek hepatik Cd36 ve cyp7a1 ekspresyon düzeylerinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Bu çalışma berberin suplementasyonunun cyp7a1 ekspresyon düzeylerinde azalmaya yol açmasına karşın intestinal FXR aracılı Cd36 ekspresyonunu baskılayarak hepatik trigliserit birikimini engelleyebileceğini ortaya koymaktadır (361). Hepatik Cd36 ve cyp7a1 ekspresyon düzeylerindeki azalma birlikte değerlendirilecek olursa maternal taurin suplementasyonunun da benzer bir mekanizma ile maternal kafeterya diyetine maruziyetin yol açabileceği olumsuz etkileri azaltabileceği düşünülebilir.

Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonunun steroid hormon biyosentezinde rol oynayan genlerin ekspresyon düzeylerinde azalmaya yol açtığı görülmektedir. Maternal kafeterya diyetinin yetişkin erkek ve dişi ratların steroid hormon biyosentezinde rol oynayan genlerin ekspresyon düzeylerinde artışa yol açtığı göz önünde bulundurulduğunda, taurin suplementasyonu ile steroid hormon biyosentezinde rol oynayan gen ekspresyonlarının normalizasyonunun sağlandığı görülmektedir. Yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenmiş ratların hepatik gen ekspresyon düzeyleri değerlendirildiğinde, cyp7a1'in de dahil olduğu steroid hormon biyosentezinde rol oynayan genlerin ekspresyon düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (362). Bu çalışmada, taurin suplementasyonu ile maternal kafeterya

diyetinin steroid hormon biyosentezinde yol açtığı olumsuz etkilerin azaltılabileceği düşünülmektedir.

Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonunun yetişkin dişi ratların hepatik gen ekspresyon düzeyleri üzerine etkileri değerlendirildiğinde, *aldh1b1* ve *acsm3* genlerinin ekspresyon düzeylerinde azalmaya yol açtığı görülmektedir. Aldehid dehidrogenazlar, çeşitli fizyolojik, patolojik ve farmakolojik süreçlerde rol oynayan reaktif alifatik ve aromatik aldehidlerin oksidasyonunda görev alır. Endojen ya da eksojen öncüllerden elde edilen aldehidlerin sağlık üzerine olumlu ve olumsuz etkileri bulunabilmektedir. Endojen aldehidler amino asitler, biyolojik aminler, vitaminler, steroidler ya da lipidlerin metabolizması sonucu elde edilmektedir (363). *Aldh1b1*, kısa ya da orta zincirli alifatik aldehidler, aromatik aldehidler ile lipid peroksidasyon ürünlerini katalize etmektedir (364). Yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyetlerle beslenen farelerin mikroarray analizi ile hepatik gen ekspresyon düzeyleri değerlendirilmiş ve KEGG metabolik yolak analizi gerçekleştirilmiştir. Buna göre, yağ asidi ve pruvat metabolizması ile dallı zincirli amino asitlerin degradasyonunda rol oynayan *aldh1b1* geninin ekspresyon düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (365). Başka bir çalışmada ise yüksek yağlı diyet tüketirilmiş farelere kuersetin suplementasyonu ile hepatik *aldh1b1* ekspresyonunun baskılandığı gösterilmiştir. *Aldh1b1* ekspresyonundaki azalma hepatik kuersetin suplementasyonunun hepatik lipid birikimini azaltması ile ilişkilendirilmiştir (366). Dolayısıyla, taurin amino asidinin *aldh1b1* ekspresyon düzeylerini baskılayarak maternal kafeterya diyetinin olumsuz etkilerini azaltılabileceği düşünülebilir.

Yağ asidi metabolizmasının ilk basamağı yağ asitlerinin koenzim A ile bağlanarak asil-CoA oluşumu ile başlar ve bu reaksiyon asil CoA sentetazlar tarafından katalize edilir (367). Orta zincirli asil CoA sentetazlar, orta zincirli yağ asitleri ile ksenobiyotik karboksilik asitlerin aktivasyonunu katalize eder. Hücre içi asil-CoA'ların aşırı birikimi toksik olabilir ve mitokondriyal strese yol açarak serbest radikallerin oluşmasına yol açabilir. (368). Yapılan bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenmiş farelerin hepatik *acsm3* ekspresyon düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. *Acsm3*'ün uzun zincirli yağ asitlerinin metabolizması sonucu oluşan metabolik ara ürünleri aktive ederek karaciğerde lipid birikimini arttırabileceği

düşünülmektedir (369). Başka bir çalışmada da benzer şekilde yüksek yağlı diyetin hepatik acsm3 düzeylerinde artışa yol açtığı rapor edilmiştir (370). Heyman-Linden ve arkadaşları (371) yüksek yağlı diyet tüketirilen gruplara frenk üzümü ya da kırmızı yaban mersini suplementasyonunun hepatik acsm3 ekspresyon düzeylerinde azalmaya yol açtığını göstermiştir. Bu çalışmada, maternal taurin suplementasyonunun yetişkin dişi ratların hepatik acsm3 ekspresyon düzeylerinde azalmaya yol açtığı belirlenmiştir. Çalışmaların sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, taurin amino asidinin acsm3 ekspresyon düzeylerinde azalmaya yol açarak kafeterya diyetinin lipid metabolizması üzerine olumsuz etkilerini azaltabileceği düşünülmektedir.

5.4. Mikroarray Analiz Sonuçlarının RT-PCR Analizi ile Validasyonuna İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

RT-PCR analiz sonuçları mikroarray sonuçları ile karşılaştırıldığında, akr1c3 dışındaki gen ekspresyonlarının mikroarray ile benzer eğilim gösterdiği görülmektedir. Mikroarray ve RT-PCR sonuçları karşılaştırıldığında akr1c3 gen ekspresyonunun farklı yönlerde olduğu görülmektedir. İkili grup karşılaştırmalarına göre mikroarray analizi CAF grubunda yer alan yetişkin erkek yavruların CON grubuna kıyasla akr1c3 ekspresyon düzeyinde azalma olduğunu, RT-PCR ise artış olduğunu göstermektedir. CAFT grubunda yer alan yetişkin erkek yavrular CAF grubunda yer alan yetişkin erkek yavrularla kıyaslandığında mikroarray ve RT-PCR sonuçlarının farklı yönlerde olduğu görülmektedir. Başka çalışmalarda da benzer sonuçlara rastlanmış ve bu durumun RT-PCR analizinde kullanılan primer dizisinin mikroarray analizinde kullanılan problarla örtüşmemesinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (372, 373).

RT-PCR sonucu elde edilen Ct değerleri, gen ekspresyonlarının hangi yönde ve kaç kat değiştiği, array sinyal değerleri ve bu değerler ile oluşturulan veriye ait p değeri, mikroarray ve RT-PCR sonuçları arasındaki korelasyonu etkilemektedir (213). Bu faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla yapılmış olan bir çalışmada, mikroarray analizi ile ekspresyon düzeyleri farklılaşan 277 adet gen tespit edilmiş ve bu sonuçların RT-PCR ile korelasyonu değerlendirilmiştir. Bu gen ekspresyonlarından %72,9'unun RT-PCR ile benzer yönde olduğu, %21,3'ünün ise

ekspresyonunun ters yönde değiştiği bildirilmiştir. Ayrıca, ekspresyon düzeyi artan genlerin azalan genlere kıyasla RT-PCR sonuçları ile daha iyi korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Deđiřim katsayısının da mikroarray analizi ile RT-PCR sonuçları arasındaki korelasyonu etkileyen bir diğer faktör olduğu gösterilmiştir. İki kattan daha fazla değişim gösteren genlerin RT-PCR ile daha iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Array sinyal değerleri ile oluşturulan veriye ait p değerinin de mikroarray ile RT-PCR sonuçları arasındaki korelasyonu önemli düzeyde etkilediği rapor edilmiştir. Genellikle p değeri 0,0001 ve altında olan gen ekspresyonlarının RT-PCR ile istatistiksel olarak önemli düzeyde korele olduğu saptanmıştır. Bu araştırma, mikroarray ile RT-PCR sonuçları arasındaki korelasyonun birçoğ faktör tarafından etkilenebileceğini ortaya koymaktadır (213). Dolayısıyla, mikroarray analizi sonucunda elde edilen genlerden iki kattan daha az değişim gösteren ve p değerleri büyük olanların sečilmesinin mikroarray analizi ile RT-PCR arasındaki korelasyon düzeyini azalttığı söylenebilmektedir.

Bu araştırmada, mikroarray analizi sonucu elde edilen ham verinin değerlendirilmesi aşamasında yapılan filtreleme işleminde iki kattan daha fazla değişim gösteren genlerin baz alınması nedeniyle ikili grup karşılaştırmaları sonucunda iki kattan daha az değişim gösteren genler için herhangi bir değişim katsayısı belirtilmemiştir. Dolayısıyla, bu genlerin ekspresyon durumunun RT-PCR sonuçları ile karşılaştırılamaması iki farklı yöntem ile elde edilen sonuçların farklı olduğu anlamına gelmemektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Bu çalışma gebelik öncesi dönem ile gebelik ve emzicilik süresince kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonunun doğum ağırlığı ve emzicilik döneminde vücut ağırlığı değişimi ile yetişkin yavruların plazma amino asit profili, glikoz, insülin, c-peptid, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, MDA, IGF-1, leptin ve adiponektin düzeyleri üzerine etkilerini değerlendirmek ve karaciğer dokularında çeşitli genlerin mRNA yanıt profilini belirlemek amacıyla yürütülmüş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Maternal diyetin doğum ağırlığı üzerinde istatistiksel olarak önemli bir etkisi bulunmamaktadır ($p>0,05$). Erkek yavruların doğum ağırlığı dişi yavruardan daha yüksektir ($p<0,001$).
2. Maternal diyetin yavruların emzicilik döneminde vücut ağırlığı değişimi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). CAF ve CAFT grubunda yer alan yavruların vücut ağırlığı ortalaması, CON ve CONT gruplarından daha düşüktür ($p<0,001$).
3. Üç haftalık yavruların vücut ağırlığı yüzdesi üzerinden elde edilen beyin ağırlıkları incelendiğinde, maternal diyetten etkilendiği ve CAFT grubunun, CON ve CONT grubuna kıyasla daha yüksek beyin ağırlığına sahip olduğu gösterilmiştir ($p<0,01$).
4. Maternal diyet vücut ağırlığı yüzdesi üzerinden elde edilen karaciğer ağırlığını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilemiştir ($p<0,001$). CON grubuna kıyasla; CONT, CAF ve CAFT grupları daha düşük karaciğer ağırlığına sahiptir ($p<0,001$). CAF ve CAFT grupları benzer iken; her ikisi de CONT grubundan anlamlı düzeyde düşük ağırlıktadır ($p<0,001$).
5. Maternal diyet sağ ve sol böbrek ağırlığını istatistiksel olarak önemli düzeyde etkilemiştir ($p<0,001$). CON grubuna kıyasla; CONT grubu benzer ağırlıkta iken ($p>0,05$); CAF ve CAFT grupları daha düşük sağ ve sol böbrek ağırlığına sahiptir ($p<0,05$). CAF ve CAFT grupları benzer ağırlıktadır.

6. Maternal diyet kalp ağırlığını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilemiştir ($p < 0,001$). CON, CONT ve CAFT grupları benzer kalp ağırlığına sahipken ($p > 0,05$), CAF grubuna kıyasla CON, CONT ve CAFT gruplarının kalp ağırlıkları daha düşüktür ($p < 0,05$).
7. Maternal diyetin yetişkin erkek ve dişi yavruların vücut ağırlığı üzerinde istatistiksel olarak önemli bir etkisi yoktur ($p > 0,05$).
8. Maternal diyetin yetişkin erkek ve dişi yavruların yem tüketimi, enerji, karbonhidrat, protein ve yağ alımları üzerinde istatistiksel olarak önemli bir etkisi bulunmamaktadır ($p > 0,05$).
9. Maternal diyet yetişkin erkek ve dişi yavruların vücut ağırlığı yüzdesi üzerinden elde edilen gonadal yağ ağırlıklarını istatistiksel olarak önemli düzeyde etkilemiştir ($p < 0,01$). CON, CONT ve CAFT gruplarının benzer değerlere sahip olduğu ($p > 0,05$); ancak CAF grubunun CON ve CAFT grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek değere sahip olduğu gözlenmiştir ($p < 0,05$).
10. Maternal diyet yetişkin erkek ve dişi yavruların vücut ağırlığı yüzdesi üzerinden elde edilen peri-renal yağ ağırlıkları üzerinde istatistiksel olarak önemli bir etkisi bulunmamaktadır ($p > 0,05$).
11. Maternal diyet yetişkin erkek ve dişi yavruların vücut ağırlığı yüzdesi üzerinden elde edilen beyin ağırlıkları üzerinde istatistiksel olarak önemli bir etkide bulunmamaktadır ($p > 0,05$).
12. Yetişkin erkek ve dişi yavruların vücut ağırlığı yüzdesi üzerinden elde edilen karaciğer ağırlıkları maternal diyete göre farklılık göstermektedir ($p < 0,05$). CON grubuna kıyasla CONT, CAF ve CAFT gruplarının benzer değerlere sahip olduğu ($p > 0,05$); ancak CAFT grubunun CONT grubuna kıyasla daha düşük karaciğer ağırlığına sahip olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$).
13. Maternal diyetin yetişkin erkek ve dişi yavruların vücut ağırlığı yüzdesi üzerinden elde edilen sağ ve sol böbrek ağırlıkları üzerinde istatistiksel olarak önemli bir etkisi bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

14. Maternal diyet yetişkin erkek ve dişi yavruların vücut ağırlığı yüzdesi üzerinden elde edilen kalp ve pankreas ağırlıkları üzerinde istatistiksel olarak önemli bir etkide bulunmamaktadır ($p>0,05$).
15. Maternal diyetin yetişkin erkek ve dişi yavruların plazma glikoz konsantrasyonları üzerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılıklara yol açtığı gösterilmiştir ($p<0,05$). CONT grubunun plazma glikoz düzeyleri CAFT grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$).
16. Maternal diyetin yetişkin erkek ve dişi yavruların plazma insülin, HbA1C, c-peptid, adiponektin, IGF-1, MDA, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri üzerinde istatistiksel olarak önemli bir etkisinin olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).
17. Maternal diyet yetişkin erkek ve dişi yavruların plazma leptin düzeyleri üzerinde istatistiksel olarak önemli bir etkiye sahiptir ($p<0,05$). CAF grubunun plazma leptin düzeyleri CON grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$).
18. Maternal plazma taurin düzeyleri değerlendirildiğinde, CONT grubunda yer alan annelerin plazma taurin konsantrasyonları CON, CAF ve CAFT grubunda yer alan annelerden istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$). CON, CAF ve CAFT grubunda yer alan annelerin plazma taurin konsantrasyonları benzerdir ($p>0,05$).
19. Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonunun yetişkin erkek ve dişi yavruların plazma amino asit konsantrasyonu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır ($p>0,05$).
20. CONT grubunda yer alan yetişkin erkek ratların hepatik gen ekspresyonu, CON grubunda yer alan yetişkin erkek ratlar ile karşılaştırılmış ve maternal taurin suplementasyonu yetişkin erkek ratlarda 13 genin ekspresyonunda artışa ve 24 genin ekspresyonunda azalmaya yol açmıştır ($p<0,05$).
21. CONT grubunda yer alan yetişkin dişi ratların hepatik gen ekspresyonu, CON grubunda yer alan yetişkin dişi ratlar ile karşılaştırılmış ve maternal

taurin suplementasyonu dişi ratlarda 153 genin ekspresyonunda artışa ve 96 genin ekspresyonunda azalmaya yol açmıştır ($p<0,05$).

22. CAF grubunda yer alan yetişkin erkek ratların hepatik gen ekspresyonu, CON grubunda yer alan yetişkin erkek ratlar ile karşılaştırılmış ve maternal kafeterya diyetine maruziyetin yetişkin erkek ratlarda 40 genin ekspresyon düzeyinde artışa ve 78 genin ekspresyon düzeyinde ise azalmaya yol açtığı gösterilmiştir ($p<0,05$).
23. CAF grubunda yer alan yetişkin dişi ratların hepatik gen ekspresyonu, CON grubunda yer alan yetişkin dişi ratlar ile karşılaştırılmış ve maternal kafeterya diyeti yetişkin dişi ratlarda 41 genin ekspresyonunda artışa ve 80 genin ekspresyonunda azalmaya yol açmıştır ($p<0,05$).
24. CAFT grubunda yer alan yetişkin erkek ratların hepatik gen ekspresyonu, CAF grubunda yer alan yetişkin erkek ratlar ile karşılaştırılmış ve maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonu erkek ratlarda 69 genin ekspresyonunda artışa ve 23 genin ekspresyonunda azalmaya yol açmıştır ($p<0,05$).
25. CAFT grubunda yer alan yetişkin dişi ratların hepatik gen ekspresyonu, CAF grubunda yer alan yetişkin dişi ratlar ile karşılaştırılmış ve maternal kafeterya diyeti ve taurin dişi ratlarda 19 genin ekspresyonunda artışa ve 11 genin ekspresyonunda azalmaya yol açmıştır ($p<0,05$).
26. Maternal kafeterya diyetine maruz kalmış yetişkin erkek ratların değişen gen ekspresyonlarından bazıları kolesterol metabolizması, PPAR sinyalizasyonu, araşidonik asit metabolizması, keap1-nrf2 ve oksidatif stres yollarında rol oynamaktadır ($p<0,05$).
27. Maternal taurin suplementasyonuna maruz kalmış yetişkin dişi ratların değişen gen ekspresyonlarından bazıları sitoplazmik ribozomal proteinler, glutatyon metabolizması ve alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasında rol oynamaktadır ($p<0,05$).
28. Maternal kafeterya diyetine maruz kalmış yetişkin erkek ratların değişen gen ekspresyonlarından bazıları nekroptoz, sitokin-sitokin reseptör etkileşimi, kolesterol biyosentezi, safra sekresyonu, terpenoid biyosentezi,

steroid hormon biyosentezi ve linoleik asit metabolizmasında rol oynamaktadır ($p<0,05$).

29. Maternal kafeterya diyetine maruz kalmış yetişkin dişi ratların değişen gen ekspresyonlarından bazıları steroid hormon biyosentezi, östrojen metabolizması, ubikinon biyosentezi, keap1-nrf2 ile alanin, aspartat ve glutamat metabolizmasında rol oynamaktadır ($p<0,05$).
30. Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonuna maruz kalmış yetişkin erkek ratların değişen gen ekspresyonlarından bazılarının steroid hormon biyosentezi, yağ sindirim ve emilimi, kolesterol metabolizması ve PPAR sinyalizasyon yollarında rol oynadığı tespit edilmiştir ($p<0,01$).
31. Maternal kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonuna maruz kalmış yetişkin dişi ratların değişen gen ekspresyonlarından bazılarının butanoat metabolizması ve yağ asitlerinin yıkımında rol oynadığı belirlenmiştir ($p<0,05$).
32. RT-PCR sonuçları değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak önemli düzeyde olmasa da CAF grubunda yer alan yetişkin erkek yavruların apol1a ekspresyon düzeyleri CON grubunda yer alan yetişkin erkek yavrulara kıyasla artış göstermiştir ($p>0,05$).
33. CAFTE grubunda yer alan yetişkin erkek yavruların apol1a ekspresyon düzeylerinin CAF grubunda yer alan yetişkin erkek yavrulardan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha az olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).
34. RT-PCR sonuçlarına göre CAF grubunda yer alan yetişkin erkek yavruların gsta3 ekspresyon düzeylerinin CON grubunda yer alan yetişkin erkek yavrulardan istatistiksel olarak önemli düzeyde daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).
35. CAFT grubunda yer alan yetişkin erkek yavruların gsta3 ekspresyon düzeyleri istatistiksel olarak önemli düzeyde olmasa da CAF grubunda yer alan yetişkin erkek yavrulardan daha az bulunmuştur ($p>0,05$).
36. RT-PCR sonuçları değerlendirildiğinde, CAF grubunda yer alan yetişkin erkek yavruların nqo1 ekspresyon düzeylerinin CON grubunda yer alan

yetişkin erkek yavrularla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli düzeyde daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

6.2. Öneriler

Gebelik öncesi dönem ile gebelik ve emzicilik süresince maternal beslenme çevresinin optimal düzeyde olması, fetal gelişim ve doğacak bebeğin uzun dönem sağlığının korunması bakımından büyük önem taşımaktadır. Maternal yetersiz beslenme ya da aşırı beslenme gibi optimal olmayan beslenme çevresi fetal gelişimi bozabilmekte ve doğacak bebeğin uzun dönem sağlığı üzerinde olumsuz etkilere yol açarak bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların riskini arttırabilmektedir. Günümüzde üreme çağındaki kadınlarda hızla artan obezite prevalansı ile gebelik süresince fazla miktarda ağırlık kazanımının fetal gelişimi etkilediği ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde çeşitli metabolik bozukluklara yol açtığı bilinmektedir. Bu durum maternal obezitenin azaltılması ve önlenmesine yönelik farklı stratejilerin geliştirilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Maternal aşırı beslenmenin yol açtığı metabolik bozuklukların azaltılması ve önlenmesi amacıyla yürütülmüş çalışmalara bakıldığında çeşitli besin bileşenlerinin suplementasyonu dikkat çekmektedir.

Bu araştırmada gebelik öncesi dönem ile gebelik ve emzicilik süresince kafeterya diyetinin yetişkin yavrularda yol açabileceği metabolik değişiklikler değerlendirilmiştir. Maternal kafeterya diyetine maruziyetin yetişkin yavruların vücut ağırlığında herhangi bir değişikliğe yol açmaksızın yağ doku miktarında artışa yol açtığı gözlenmiş ve plazma leptin düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca maternal kafeterya diyetinin hepatik gen ekspresyonunda çok önemli değişikliklere yol açtığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada maternal kafeterya diyetinin uzun dönem etkilerinin yanı sıra taurin suplementasyonunun olası koruyucu etkileri de değerlendirilmiştir. Maternal taurin suplementasyonu ile yetişkin erkek yavruların vücut ağırlıklarında herhangi bir değişiklik olmaksızın yağ doku miktarında azalma gözlenmiş ve bu ilişkinin Cd36 ekspresyonundaki azalma ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Gelecek nesillerin sağlığının korunması ve hızla artan kronik hastalık riskinin azaltılması amacıyla optimal maternal beslenme çevresinin sağlanması ve maternal obezitenin olumsuz etkilerini azaltacak stratejilerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada optimal olmayan beslenme çevresine maruz kalmaksızın yapılan maternal taurin suplementasyonunun yaşamın ilerleyen dönemlerinde glikoz metabolizmasını bozabileceği gösterilmiştir. Bu sonuç, özellikle sağlıklı gebeliklerde suplementasyon durumunun etrafıca değerlendirilmesi gerektiğini ve suplementasyon dozunun olumsuz etkilere yol açabileceğini düşündürmektedir. Taurin amino asidinin gelişimsel programlama üzerine olası koruyucu etkilerinin ve optimal dozunun değerlendirilmesi ve altta yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılması amacıyla daha fazla çalışmaya ve ileri analizlere ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Ellulu M, Abed Y, Rahmat A, Ranneh Y, Ali F. Epidemiology of obesity in developing countries: challenges and prevention. *Glob Epidemic Obes.* 2014;2(1):2.
2. World Health Organisation. Health and sustainable development: Telehealth [Internet]. 2018. [Accessed 19 Sep 2018]. <http://www.who.int/sustainable-development/health-sector/strategies/telehealth/en/>
3. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(9):1431-7.
4. Catalano P. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(4):642.
5. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307(5):491-7.
6. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1(4):170-8.
7. Taylor P, Samuelsson AM, Poston L. Maternal obesity and the developmental programming of hypertension: a role for leptin. *Acta Physiol (Oxf).* 2014;210(3):508-23.
8. Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, Bhattacharya S, McNeill G, Hannaford PC, et al. 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.
9. McArdle H, Andersen H, Jones H, Gambling L. Fetal programming: causes and consequences as revealed by studies of dietary manipulation in rats—a review. *Placenta.* 2006;27:56-60.
10. Alfaradhi MZ, Ozanne SE. Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Front Genet.* 2011;2.
11. Catalano PM, Presley L, Minium J, Hauguel-de Mouzon S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1076-80.
12. Group HSCR. Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: associations with maternal body mass index. *BJOG.* 2010;5(117):575-84.
13. Whitaker RC. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics.* 2004;114(1):e29-e36.
14. Gale CR, Javaid MK, Robinson SM, Law CM, Godfrey KM, Cooper C. Maternal size in pregnancy and body composition in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3904-11.

15. Lawlor DA, Smith GD, O'callaghan M, Alati R, Mamun AA, Williams GM, et al. Epidemiologic evidence for the fetal overnutrition hypothesis: findings from the mater-university study of pregnancy and its outcomes. *Am J Epidemiol.* 2006;165(4):418-24.
16. Bertram CE, Hanson MA. Animal models and programming of the metabolic syndrome: Type 2 diabetes. *Br Med Bull.* 2001;60(1):103-21.
17. Li M, Sloboda D, Vickers M. Maternal obesity and developmental programming of metabolic disorders in offspring: evidence from animal models. *Exp Diabetes Res.* 2011;2011.
18. 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.
19. Williams L, Seki Y, Vuguin PM, Charron MJ. Animal models of in utero exposure to a high fat diet: a review. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2014;1842(3):507-19.
20. Vickers M, Clayton Z, Yap C, Sloboda D. Maternal fructose intake during pregnancy and lactation alters placental growth and leads to sex-specific changes in fetal and neonatal endocrine function. *Endocrinology.* 2011;152(4):1378-87.
21. Sampey BP, Vanhoose AM, Winfield HM, Freerman AJ, Muehlbauer MJ, Fueger PT, et al. Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(6):1109-17.
22. Pini RTB, Ferreira do Vales LDM, Braga Costa TM, Almeida SS. Effects of cafeteria diet and high fat diet intake on anxiety, learning and memory in adult male rats. *Nutr Neurosci.* 2017;20(7):396-408.
23. Akyol A, Langley-Evans SC, McMullen S. Obesity induced by cafeteria feeding and pregnancy outcome in the rat. *Br J Nutr.* 2009;102(11):1601-10.
24. Mucellini AB, Goularte JF, da Cunha ACdA, Caceres RC, Noschang C, da Silva Benetti C, et al. Effects of exposure to a cafeteria diet during gestation and after weaning on the metabolism and body weight of adult male offspring in rats. *Br J Nutr.* 2014;111(8):1499-506.
25. 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.
26. Jacobs S, Teixeira DS, Guilherme C, da Rocha CF, Aranda BC, Reis AR, et al. The impact of maternal consumption of cafeteria diet on reproductive function in the offspring. *Physiol Behav.* 2014;129:280-6.
27. Pomar C, 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.

28. Bayol S, Simbi B, Bertrand J, Stickland N. Offspring from mothers fed a 'junk food' diet in pregnancy and lactation exhibit exacerbated adiposity that is more pronounced in females. *J Physiol*. 2008;586(13):3219-30.
29. Bayol SA, Farrington SJ, Stickland NC. A maternal 'junk food' diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for 'junk food' and a greater propensity for obesity in rat offspring. *Br J Nutr*. 2007;98(4):843-51.
30. Wright TM, Fone KC, 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.
31. Rooney K, Ozanne S. Maternal over-nutrition and offspring obesity predisposition: targets for preventative interventions. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(7):883.
32. Carlin J, George R, Reyes TM. Methyl donor supplementation blocks the adverse effects of maternal high fat diet on offspring physiology. *PloS One*. 2013;8(5):e63549.
33. Cordero P, Milagro FI, Campion J, Martinez JA. Maternal methyl donors supplementation during lactation prevents the hyperhomocysteinemia induced by a high-fat-sucrose intake by dams. *Int J Mol Sci*. 2013;14(12):24422-37.
34. Zou T, Chen D, Yang Q, Wang B, Zhu MJ, Nathanielsz PW, et al. Resveratrol supplementation of high-fat diet-fed pregnant mice promotes brown and beige adipocyte development and prevents obesity in male offspring. *J Physiol*. 2017;595(5):1547-62.
35. Pileggi CA, Segovia SA, Markworth JF, Gray C, Zhang XD, Milan AM, et al. Maternal conjugated linoleic acid supplementation reverses high-fat diet-induced skeletal muscle atrophy and inflammation in adult male rat offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310(5):R432-R9.
36. Reynolds CM, Segovia SA, Zhang XD, Gray C, Vickers MH. Conjugated linoleic acid supplementation during pregnancy and lactation reduces maternal high-fat-diet-induced programming of early-onset puberty and hyperlipidemia in female rat offspring. *Biol Reprod*. 2014;92(2):Article 40, 1-10.
37. Zhang M, Bi L, Fang J, Su X, Da G, Kuwamori T, et al. Beneficial effects of taurine on serum lipids in overweight or obese non-diabetic subjects. *Amino acids*. 2004;26(3):267-71.
38. Kim KS, Jang MJ, Fang S, Yoon SG, Kim IY, Seong JK, et al. Anti-obesity effect of taurine through inhibition of adipogenesis in white fat tissue but not in brown fat tissue in a high-fat diet-induced obese mouse model. *Amino Acids*. 2019;51(2):245-54.
39. You JS, Zhao X, Kim SH, Chang KJ. Positive correlation between serum taurine and adiponectin levels in high-fat diet-induced obesity rats. *Taurine 8*: Springer; 2013. p. 105-11.
40. Lourenco R, Camilo M. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr Hosp*. 2002;17(6):262-70.

41. Lambert IH, Kristensen D, Holm JB, Mortensen OH. Physiological role of taurine—from organism to organelle. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015;213(1):191-212.
42. Brosnan JT, Brosnan ME. The sulfur-containing amino acids: an overview. *J Nutr*. 2006;136(6):1636S-40S.
43. Chen W, Guo J, Zhang Y, Zhang J. The beneficial effects of taurine in preventing metabolic syndrome. *Food Funct*. 2016;7(4):1849-63.
44. Hibbard JU, Pridjian G, Whittington PF, Moawad AH. Taurine transport in the in vitro perfused human placenta. *Pediatr Res*. 1990;27(1):80-4.
45. Ramamoorthy S, Leibach F, Mahesh V, Han H, Yang-Feng T, Blakely R, et al. Functional characterization and chromosomal localization of a cloned taurine transporter from human placenta. *Biochem J*. 1994;300(3):893-900.
46. Norberg S, Powell TL, Jansson T. Intrauterine growth restriction is associated with a reduced activity of placental taurine transporters. *Pediatr Res*. 1998;44(2):233-8.
47. Desforges M, Ditchfield A, Hirst CR, Pegorie C, Martyn-Smith K, Sibley CP, et al. Reduced placental taurine transporter (TauT) activity in pregnancies complicated by pre-eclampsia and maternal obesity. *Taurine 8: Springer*; 2013. p. 81-91.
48. Ditchfield A, Desforges M, Mills T, Glazier J, Wareing M, Mynett K, et al. Maternal obesity is associated with a reduction in placental taurine transporter activity. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(4):557.
49. Tsuboyama-Kasaoka N, Shozawa C, Sano K, Kamei Y, Kasaoka S, Hosokawa Y, et al. Taurine (2-aminoethanesulfonic acid) deficiency creates a vicious circle promoting obesity. *Endocrinology*. 2006;147(7):3276-84.
50. Lee MY, Cheong SH, Chang KJ, Choi MJ, Kim SK. Effect of the obesity index on plasma taurine levels in Korean female adolescents. *Taurine 5: Springer*; 2003. p. 285-90.
51. Yamori Y, Longjian L, Ikeda K, Miura A, Mizushima S, Tomohiro M. Distribution of twenty-four hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHO-CARDIAC study. *Hypertens Res*. 2001;24(4):453-7.
52. Yamori Y, Taguchi T, Mori H, Mori M. Low cardiovascular risks in the middle aged males and females excreting greater 24-hour urinary taurine and magnesium in 41 WHO-CARDIAC study populations in the world. *J Biomed Sci*. 2010;17(1):S21.
53. Murakami S. Role of taurine in the pathogenesis of obesity. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(7):1353-63.
54. Nardelli TR, Ribeiro RA, Balbo SL, Vanzela EC, Carneiro EM, Boschero AC, et al. Taurine prevents fat deposition and ameliorates plasma lipid profile in monosodium glutamate-obese rats. *Amino Acids*. 2011;41(4):901-8.
55. Caetano LC, Bonfleur ML, Ribeiro RA, Nardelli TR, Lubaczewski C, da Silva JdN, et al. Taurine supplementation regulates I κ -B α protein expression in

- adipose tissue and serum IL-4 and TNF- α concentrations in MSG obesity. *Eur J Nutr.* 2015;1-9.
56. Bonfleur ML, Borck PC, Ribeiro RA, Caetano LC, Soares GM, Carneiro EM, et al. Improvement in the expression of hepatic genes involved in fatty acid metabolism in obese rats supplemented with taurine. *Life Sci.* 2015;135:15-21.
 57. Li M, Reynolds CM, Sloboda DM, Gray C, Vickers MH. Effects of taurine supplementation on hepatic markers of inflammation and lipid metabolism in mothers and offspring in the setting of maternal obesity. *PLoS One.* 2013;8(10):e76961.
 58. Li M, Reynolds C, Sloboda D, Gray C, Vickers M. Maternal taurine supplementation attenuates maternal fructose-induced metabolic and inflammatory dysregulation and partially reverses adverse metabolic programming in offspring. *J Nutr Biochem.* 2015;26(3):267-76.
 59. Allen L. Are we facing a noncommunicable disease pandemic? *J Epidemiol Glob Health.* 2017;7(1):5-9.
 60. World Health Organisation. Global health estimates 2016: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2016. 2018 (accessed Aug 20, 2018). http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/
 61. Esmailnasab N, Moradi G, Delaveri A. Risk factors of non-communicable diseases and metabolic syndrome. *Iran J Public Health.* 2012;41(7):77-85.
 62. Hanson M, Gluckman P. Developmental origins of noncommunicable disease: population and public health implications. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6 Suppl):1754S-8S.
 63. Mandy M, Nyirenda M. Developmental Origins of Health and Disease: the relevance to developing nations. *Int Health.* 2018;10(2):66-70.
 64. Ramachandran A, Ma RCW, Snehalatha C. Diabetes in asia. *The Lancet.* 2010;375(9712):408-18.
 65. Reece EA. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(3):199-203.
 66. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ.* 2017;356:j1.
 67. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev.* 2015;16(8):621-38.
 68. Collaborators GBDO, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27.
 69. World Health Organization. Fact sheet: Obesity and overweight. 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> [Accessed 25 may 2014].
 70. Chen C, Xu X, Yan Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202183.

71. Iva SK. Metabolic adaptations in pregnancy in lean and obese women—a literature review. *Research in Obstetrics and Gynecology*. 2013;2(4):37-47.
72. Nelson SM, Matthews P, Poston L. Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. *Hum Reprod Update*. 2009;16(3):255-75.
73. Kalhan SC. Protein metabolism in pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5 Suppl):1249S-55S.
74. Angueira AR, Ludvik AE, Reddy TE, Wicksteed B, Lowe WL, Layden BT. New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. *Diabetes*. 2015;64(2):327-34.
75. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(6):409-16.
76. Delhaes F, Giza SA, Koreman T, Eastabrook G, McKenzie CA, Bedell S, et al. Altered maternal and placental lipid metabolism and fetal fat development in obesity: Current knowledge and advances in non-invasive assessment. *Placenta*. 2018;69:118-24.
77. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(4):938-48.
78. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth. *Curr Pharm Biotechnol*. 2014;15(1):24-31.
79. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Maternal lipid metabolism during normal pregnancy and its implications to fetal development. *Clin Lipidol*. 2010;5(6):899-911.
80. Nascimento IBd, Dienstmann G, Souza MLRd, Silva TR, Fleig R, Silva JC. Dyslipidemia and maternal obesity: Prematurity and neonatal prognosis. *Rev Assoc Med Bras*. 2018;64(3):264-71.
81. Farias D, Franco-Sena A, Vilela A, Lepsch J, Mendes R, Kac G. Lipid changes throughout pregnancy according to pre-pregnancy BMI: results from a prospective cohort. *BJOG*. 2016;123(4):570-8.
82. Bozkurt L, Göbl CS, Hörmayer A-T, Luger A, Pacini G, Kautzky-Willer A. The impact of preconceptional obesity on trajectories of maternal lipids during gestation. *Sci Rep*. 2016;6:29971.
83. Pantham P, Aye ILH, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2015;36(7):709-15.
84. Segovia SA, Vickers MH, Reynolds CM. The impact of maternal obesity on inflammatory processes and consequences for later offspring health outcomes. *J Dev Orig Health Dis*. 2017;8(5):529-40.
85. Segovia SA, Vickers MH, Gray C, Reynolds CM. Maternal obesity, inflammation, and developmental programming. *Biomed Res Int*. 2014 (2014), p. 418975.

86. Pendeloski KPT, Ono E, Torloni MR, Mattar R, Daher S. Maternal obesity and inflammatory mediators: A controversial association. *Am J Reprod Immunol.* 2017;77(5):e12674.
87. Sebire NJ, Jolly M, Harris J, Wadsworth J, Joffe M, Beard R, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. *Int J Obes (Lond).* 2001;25(8):1175.
88. Lopez-Jaramillo P, Barajas J, Rueda-Quijano SM, Lopez-Lopez C, Felix C. Obesity and preeclampsia: common pathophysiological mechanisms. *Front Physiol.* 2018;9:1838.
89. Salihu H, De La Cruz C, Rahman S, August E. Does maternal obesity cause preeclampsia? A systematic review of the evidence. *Minerva Ginecol.* 2012;64(4):259-80.
90. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalan C, Uauy R, Herring S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(12):1025-36.
91. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30(8):2070-6.
92. Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(3):223-8.
93. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Bonamy A-KE, Persson M, Wikström A-K, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2013;309(22):2362-70.
94. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2010;341:c3428.
95. Korkmaz L, Baştuğ O, Kurtoğlu S. Maternal obesity and its short-and long-term maternal and infantile effects. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(2):114.
96. Galliano D, Bellver J. Female obesity: short- and long-term consequences on the offspring. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(7):626-31.
97. Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:640291.
98. Ruager-Martin R, Hyde MJ, Modi N. Maternal obesity and infant outcomes. *Early Hum Dev.* 2010;86(11):715-22.
99. Valsamakis G, Kyriazi EL, Mouslech Z, Siristatidis C, Mastorakos G. Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes and long-term metabolic consequences. *Hormones.* 2015;14(3):345-57.

100. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(6):636-50.
101. Persson M, Cnattingius S, Villamor E, Söderling J, Pasternak B, Stephansson O, et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. *BMJ*. 2017;357:j2563.
102. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VW, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(1):53-64.
103. Santangeli L, Sattar N, Huda SS. Impact of maternal obesity on perinatal and childhood outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(3):438-48.
104. Drake AJ, Reynolds RM. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction*. 2010;140(3):387-98.
105. Gaillard R, Santos S, Duijts L, Felix JF. Childhood health consequences of maternal obesity during pregnancy: a narrative review. *Ann Nutr Metab*. 2016;69(3-4):171-80.
106. Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(4):e61627.
107. Tie H-T, Xia Y-Y, Zeng Y-S, Zhang Y, Dai C-L, Guo JJ, et al. Risk of childhood overweight or obesity associated with excessive weight gain during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(2):247-57.
108. Stirrat L, Reynolds R. Effects of maternal obesity on early and long-term outcomes for offspring. *Res Rep Neonatol*. 2014;4:43-53.
109. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *The Lancet*. 1986;327(8489):1077-81.
110. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*. 1991;303(6809):1019-22.
111. Osmond C, Barker D, Winter P, Fall C, Simmonds S. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ*. 1993;307(6918):1519-24.
112. Fall C, Vijayakumar M, Barker D, Osmond C, Duggleby S. Weight in infancy and prevalence of coronary heart disease in adult life. *BMJ*. 1995;310(6971):17-20.
113. Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr*. 2004;93:26-33.
114. Padmanabhan V, Cardoso RC, Puttabyatappa M. Developmental programming, a pathway to disease. *Endocrinology*. 2016;157(4):1328-40.
115. Langley-Evans SC. Developmental programming of health and disease. *Proc Nutr Soc*. 2006;65(1):97-105.

116. 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.
117. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35(7):595-601.
118. Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(4):183-7.
119. Bianco-Miotto T, Craig JM, Gasser YP, van Dijk SJ, Ozanne SE. Epigenetics and DOHaD: from basics to birth and beyond. *J Dev Orig Health Dis.* 2017;8(5):513-9.
120. Conradt E, Adkins DE, Crowell SE, Raby KL, Diamond LM, Ellis B. Incorporating epigenetic mechanisms to advance fetal programming theories. *Dev Psychopathol.* 2018;30(3):807-24.
121. Cao-Lei L, Laplante DP, King S. Prenatal maternal stress and epigenetics: review of the human research. *Curr Mol Biol Rep.* 2016;2(1):16-25.
122. Neri C, Edlow AG. Effects of maternal obesity on fetal programming: molecular approaches. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;6(2):a026591.
123. Lee HS. Impact of maternal diet on the epigenome during in utero life and the developmental programming of diseases in childhood and adulthood. *Nutrients.* 2015;7(11):9492-507.
124. Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res.* 2011;21(3):381-95.
125. Kim J, Samaranyake M, Pradhan S. Epigenetic mechanisms in mammals. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(4):596.
126. Sato F, Tsuchiya S, Meltzer SJ, Shimizu K. MicroRNAs and epigenetics. *FEBS J.* 2011;278(10):1598-609.
127. Vo T, Hardy DB. Molecular mechanisms underlying the fetal programming of adult disease. *J Cell Commun Signal.* 2012;6(3):139-53.
128. Schulz LC. The Dutch Hunger Winter and the developmental origins of health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(39):16757-8.
129. Stanner SA, Yudkin JS. Fetal programming and the Leningrad Siege study. *Twin Res Hum Genet.* 2001;4(5):287-92.
130. Roseboom TJ, Painter RC, van Abeelen AF, Veenendaal MV, de Rooij SR. Hungry in the womb: what are the consequences? Lessons from the Dutch famine. *Maturitas.* 2011;70(2):141-5.
131. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2011;41(6):158-76.
132. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev.* 2006;82(8):485-91.
133. Koupil I, Plavinskaja S, Parfenova N, Shestov DB, Danziger PD, Vågerö D. Cancer mortality in women and men who survived the siege of Leningrad (1941–1944). *Int J Cancer.* 2009;124(6):1416-21.

134. Smil V. China's great famine: 40 years later. *BMJ*. 1999;319(7225):1619-21.
135. Lumey LH, Stein AD, Susser E. Prenatal famine and adult health. *Annu Rev Public Health*. 2011;32:237-62.
136. Vaiserman A. Early-life nutritional programming of type 2 diabetes: experimental and quasi-experimental evidence. *Nutrients*. 2017;9(3):236.
137. Wang N, Wang X, Li Q, Han B, Chen Y, Zhu C, et al. The famine exposure in early life and metabolic syndrome in adulthood. *Clin Nutr*. 2017;36(1):253-9.
138. Li Y, Jaddoe VW, Qi L, He Y, Wang D, Lai J, et al. Exposure to the Chinese famine in early life and the risk of metabolic syndrome in adulthood. *Diabetes Care*. 2011;34(4):1014-8.
139. Li C, Lumey L. Exposure to the Chinese famine of 1959–61 in early life and long-term health conditions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2017;46(4):1157-70.
140. Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Manson JE, et al. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation*. 1996;94(6):1310-5.
141. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation*. 1996;94(12):3246-50.
142. De Prins FA, Van Assche FA. Intrauterine growth retardation and development of endocrine pancreas in the experimental rat. *Biol Neonate*. 1982;41(1-2):16-21.
143. Skilton MR, Siitonen N, Wurtz P, Viikari JS, Juonala M, Seppala I, et al. High birth weight is associated with obesity and increased carotid wall thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(5):1064-8.
144. Cnattingius S, Villamor E, Lagerros YT, Wikstrom AK, Granath F. High birth weight and obesity--a vicious circle across generations. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(10):1320-4.
145. Roberts VH, Frias AE, Grove KL. Impact of maternal obesity on fetal programming of cardiovascular disease. *Physiology (Bethesda)*. 2015;30(3):224-31.
146. Alfaradhi M, Ozanne S. Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Front Genet*. 2011;2:27.
147. Andersen MD, Alstrup AKO, Duvald CS, Mikkelsen EFR, Vendelbo MH, Ovesen PG, et al. Animal models of fetal medicine and obstetrics. experimental animal models of human diseases-an effective therapeutic strategy: IntechOpen; 2018.
148. Vuguin PM. Animal models for small for gestational age and fetal programming of adult disease. *Horm Res*. 2007;68(3):113-23.

149. Ergaz Z, Avgil M, Ornoy A. Intrauterine growth restriction-etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? *Reprod Toxicol*. 2005;20(3):301-22.
150. Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE, Ekizoglou S, Doherty C, James L, Gusterson B, et al. The maternal endocrine environment in the low-protein model of intra-uterine growth restriction. *Br J Nutr*. 2003;90(4):815-22.
151. Dumortier O, Blondeau B, Duvillie B, Reusens B, Breant B, Remacle C. Different mechanisms operating during different critical time-windows reduce rat fetal beta cell mass due to a maternal low-protein or low-energy diet. *Diabetologia*. 2007;50(12):2495-503.
152. Heywood WE, Mian N, Milla PJ, Lindley KJ. Programming of defective rat pancreatic beta-cell function in offspring from mothers fed a low-protein diet during gestation and the suckling periods. *Clin Sci (Lond)*. 2004;107(1):37-45.
153. Petry CJ, Dorling MW, Pawlak DB, Ozanne SE, Hales CN. Diabetes in old male offspring of rat dams fed a reduced protein diet. *Int J Exp Diabetes Res*. 2001;2(2):139-43.
154. Langley-Evans SC, Welham SJ, Jackson AA. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci*. 1999;64(11):965-74.
155. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res*. 2001;49(4):460-7.
156. Qiao L, Chu K, Watzek JS, Lee S, Gao H, Feng GS, et al. High-fat feeding reprograms maternal energy metabolism and induces long-term postpartum obesity in mice. *Int J Obes (Lond)*. 2019.
157. Akyol A, Langley-Evans SC, McMullen S. Obesity induced by cafeteria feeding and pregnancy outcome in the rat. *Br J Nutr*. 2009;102(11):1601-10.
158. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev*. 2010;23(2):270-99.
159. Christians JK, Lennie KI, Wild LK, Garcha R. Effects of high-fat diets on fetal growth in rodents: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):39.
160. Ribaroff GA, Wastnedge E, Drake AJ, Sharpe RM, Chambers TJG. Animal models of maternal high fat diet exposure and effects on metabolism in offspring: a meta-regression analysis. *Obes Rev*. 2017;18(6):673-86.
161. Desai M, Jellyman JK, Han G, Beall M, Lane RH, Ross MG. Maternal obesity and high-fat diet program offspring metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):237 e1- e13.
162. Volpato AM, Schultz A, Magalhães-da-Costa E, de Gusmão Correia ML, Águila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Maternal high-fat diet programs for metabolic disturbances in offspring despite leptin sensitivity. *Neuroendocrinology*. 2012;96(4):272-84.

163. Chen H, Simar D, Lambert K, Mercier J, Morris MJ. Maternal and postnatal overnutrition differentially impact appetite regulators and fuel metabolism. *Endocrinology*. 2008;149(11):5348-56.
164. Franco JG, Fernandes TP, Rocha CP, Calvino C, Pazos-Moura CC, Lisboa PC, et al. Maternal high-fat diet induces obesity and adrenal and thyroid dysfunction in male rat offspring at weaning. *J Physiol*. 2012;590(21):5503-18.
165. Hou M, Chu Z, Liu T, Lv H, Sun L, Wang B, et al. A high-fat maternal diet decreases adiponectin receptor-1 expression in offspring. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(2):216-21.
166. Strakovsky RS, Zhang X, Zhou D, Pan YX. Gestational high fat diet programs hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression and histone modification in neonatal offspring rats. *J Physiol*. 2011;589(Pt 11):2707-17.
167. Pini RTB, Ferreira do Vales LDM, Braga Costa TM, Almeida SS. Effects of cafeteria diet and high fat diet intake on anxiety, learning and memory in adult male rats. *Nutr Neurosci*. 2017;20(7):396-408.
168. Guedine CRC, Pordeus LCM, Riul TR, Jordao AAJ, Almeida SS. Cafeteria diet during lactation and/or post-lactation altered lipid profile/lipid peroxidation and increased anxiety-like behavior in male rat offspring. *Nutr Neurosci*. 2018:1-11.
169. Shafat A, Murray B, Rumsey D. Energy density in cafeteria diet induced hyperphagia in the rat. *Appetite*. 2009;52(1):34-8.
170. 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.
171. Jacobs S, Teixeira DS, Guilherme C, da Rocha CF, Aranda BC, Reis AR, et al. The impact of maternal consumption of cafeteria diet on reproductive function in the offspring. *Physiol Behav*. 2014;129:280-6.
172. 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.
173. George G, Draycott SA, Muir R, Clifford B, Elmes MJ, Langley-Evans SC. Exposure to maternal obesity during suckling outweighs in utero exposure in programming for post-weaning adiposity and insulin resistance in rats. *Sci Rep*. 2019;9(1):10134.
174. Llado I, Pico C, Palou A, Pons A. Protein and amino acid intake in cafeteria fed obese rats. *Physiol Behav*. 1995;58(3):513-9.
175. Oliva L, Alemany M, Remesar X, Fernandez-Lopez JA. The food energy/protein ratio regulates the rat urea cycle but not total nitrogen losses. *Nutrients*. 2019;11(2).
176. Pomar CA, Kuda O, Kopecky J, Rombaldova M, Castro H, Pico C, et al. Alterations in plasma acylcarnitine and amino acid profiles may indicate poor

- nutrition during the suckling period due to maternal intake of an unbalanced diet and may predict later metabolic dysfunction. *FASEB J.* 2019;33(1):796-807.
177. Rooney K, Ozanne SE. Maternal over-nutrition and offspring obesity predisposition: targets for preventative interventions. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(7):883-90.
 178. Zou T, Chen D, Yang Q, Wang B, Zhu MJ, Nathanielsz PW, et al. Resveratrol supplementation of high-fat diet-fed pregnant mice promotes brown and beige adipocyte development and prevents obesity in male offspring. *J Physiol.* 2017;595(5):1547-62.
 179. Pileggi CA, Segovia SA, Markworth JF, Gray C, Zhang XD, Milan AM, et al. Maternal conjugated linoleic acid supplementation reverses high-fat diet-induced skeletal muscle atrophy and inflammation in adult male rat offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310(5):R432-9.
 180. Jack-Roberts C, Joselit Y, Nanobashvili K, Bretter R, Malysheva OV, Caudill MA, et al. Choline supplementation normalizes fetal adiposity and reduces lipogenic gene expression in a mouse model of maternal obesity. *Nutrients.* 2017;9(8).
 181. Sen S, Simmons RA. Maternal antioxidant supplementation prevents adiposity in the offspring of Western diet-fed rats. *Diabetes.* 2010;59(12):3058-65.
 182. Sanchez-Blanco C, Amusquivar E, Bispo K, Herrera E. Dietary fish oil supplementation during early pregnancy in rats on a cafeteria-diet prevents fatty liver in adult male offspring. *Food Chem Toxicol.* 2019;123:546-52.
 183. Zhang M, Bi LF, Fang JH, Su XL, Da GL, Kuwamori T, et al. Beneficial effects of taurine on serum lipids in overweight or obese non-diabetic subjects. *Amino acids.* 2004;26(3):267-71.
 184. Rosa FT, Freitas EC, Deminice R, Jordao AA, Marchini JS. Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Nutr.* 2014;53(3):823-30.
 185. You JS, Zhao X, Kim SH, Chang KJ. Positive correlation between serum taurine and adiponectin levels in high-fat diet-induced obesity rats. *Adv Exp Med Biol.* 2013;776:105-11.
 186. Lambert IH, Kristensen DM, Holm JB, Mortensen OH. Physiological role of taurine--from organism to organelle. *Acta Physiol (Oxf).* 2015;213(1):191-212.
 187. Ripps H, Shen W. Review: taurine: a "very essential" amino acid. *Mol Vis.* 2012, 18, 2673–2686
 188. Wen C, Li F, Zhang L, Duan Y, Guo Q, Wang W, et al. Taurine is involved in energy metabolism in muscles, adipose tissue, and the liver. *Mol Nutr Food Res.* 2019;63(2):e1800536.
 189. Hibbard JU, Pridjian G, Whittington PF, Moawad AH. Taurine transport in the in vitro perfused human placenta. *Pediatr Res.* 1990;27(1):80-4.

190. Ramamoorthy S, Leibach FH, Mahesh VB, Han H, Yang-Feng T, Blakely RD, et al. Functional characterization and chromosomal localization of a cloned taurine transporter from human placenta. *Biochem J.* 1994;300 (Pt 3):893-900.
191. Norberg S, Powell TL, Jansson T. Intrauterine growth restriction is associated with a reduced activity of placental taurine transporters. *Pediatr Res.* 1998;44(2):233-8.
192. Desforges M, Ditchfield A, Hirst CR, Pegorie C, Martyn-Smith K, Sibley CP, et al. Reduced placental taurine transporter (TauT) activity in pregnancies complicated by pre-eclampsia and maternal obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2013;776:81-91.
193. Ditchfield AM, Desforges M, Mills TA, Glazier JD, Wareing M, Mynett K, et al. Maternal obesity is associated with a reduction in placental taurine transporter activity. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(4):557-64.
194. Schaffer S, Kim HW. Effects and mechanisms of taurine as a therapeutic agent. *Biomol Ther (Seoul).* 2018;26(3):225-41.
195. Marcinkiewicz J, Kontny E. Taurine and inflammatory diseases. *Amino Acids.* 2014;46(1):7-20.
196. Ito T, Schaffer SW, Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. *Amino Acids.* 2012;42(5):1529-39.
197. Lin S, Hirai S, Yamaguchi Y, Goto T, Takahashi N, Tani F, et al. Taurine improves obesity-induced inflammatory responses and modulates the unbalanced phenotype of adipose tissue macrophages. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(12):2155-65.
198. Elwahab AHA, Ramadan BK, Schaalán MF, Tolba AM. A novel role of SIRT1/FGF-21 in taurine protection against cafeteria diet-induced steatohepatitis in rats. *Cell Physiol Biochem.* 2017;43(2):644-59.
199. Cao PJ, Jin YJ, Li ME, Zhou R, Yang MZ. PGC-1alpha may associated with the anti-obesity effect of taurine on rats induced by arcuate nucleus lesion. *Nutr Neurosci.* 2016;19(2):86-93.
200. Li M, Reynolds CM, Sloboda DM, Gray C, Vickers MH. Maternal taurine supplementation attenuates maternal fructose-induced metabolic and inflammatory dysregulation and partially reverses adverse metabolic programming in offspring. *J Nutr Biochem.* 2015;26(3):267-76.
201. Wiltgen M, Tilz GP. DNA microarray analysis: principles and clinical impact. *Hematology.* 2007;12(4):271-87.
202. Mello-Coelho V, Hess KL. A conceptual and practical overview of cDNA microarray technology: implications for basic and clinical sciences. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(10):1543-52.
203. Johnson AR, Wilkerson MD, Sampey BP, Troester MA, Hayes DN, Makowski L. Cafeteria diet-induced obesity causes oxidative damage in white adipose. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;473(2):545-50.

204. Lopez IP, Marti A, Milagro FI, Zulet Md Mde L, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA, et al. DNA microarray analysis of genes differentially expressed in diet-induced (cafeteria) obese rats. *Obes Res.* 2003;11(2):188-94.
205. Eroğlu F, Eroğlu HE. Ratlarda Analjezi ve Anestezi. In: Yücel O, editor. *Küçük Deney Hayvanlarından Rat.* Ankara 2012. p. 52-9.
206. Taub PR, Ramirez-Sanchez I, Ciaraldi TP, Gonzalez-Basurto S, Coral-Vazquez R, Perkins G, et al. Perturbations in skeletal muscle sarcomere structure in patients with heart failure and type 2 diabetes: restorative effects of (-)-epicatechin-rich cocoa. *Clin Sci (Lond).* 2013;125(8):383-9.
207. Badawy AA, Morgan CJ, Turner JA. Application of the Phenomenex EZ:faasttrade mark amino acid analysis kit for rapid gas-chromatographic determination of concentrations of plasma tryptophan and its brain uptake competitors. *Amino Acids.* 2008;34(4):587-96.
208. Auer H, Newsom DL, Kornacker K. Expression Profiling Using Affymetrix GeneChip Microarrays. *Methods Mol Biol.* 2009;509:35-46.
209. Ahmed FE. Microarray RNA transcriptional profiling: part II. Analytical considerations and annotation. *Expert Rev Mol Diagn.* 2006;6(5):703-15.
210. Kanehisa M, Sato Y, Kawashima M, Furumichi M, Tanabe M. KEGG as a reference resource for gene and protein annotation. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(D1):D457-D62.
211. Kutmon M, Riutta A, Nunes N, Hanspers K, Willighagen EL, Bohler A, et al. WikiPathways: capturing the full diversity of pathway knowledge. *Nucleic Acids Res.* 2015;44(D1):D488-D94.
212. Rajeevan MS, Vernon SD, Taysavang N, Unger ER. Validation of array-based gene expression profiles by real-time (kinetic) RT-PCR. *J Mol Diagn.* 2001;3(1):26-31.
213. Morey JS, Ryan JC, Van Dolah FM. Microarray validation: factors influencing correlation between oligonucleotide microarrays and real-time PCR. *Biol Proced Online.* 2006;8(1):175-93.
214. Wong ML, Medrano JF. Real-time PCR for mRNA quantitation. *Biotechniques.* 2005;39(1):75-85.
215. Hayran Ma, Hayran M. *Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik.* Ankara: Hayran Yayıncılık; 2011.
216. Rosini TC, Silva AS, Moraes C. Diet-induced obesity: rodent model for the study of obesity-related disorders. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2012;58(3):383-7.
217. Vahratian A. Prevalence of overweight and obesity among women of childbearing age: results from the 2002 National Survey of Family Growth. *Matern Child Health J.* 2009;13(2):268-73.
218. Dodd JM, Cramp C, Sui Z, Yelland LN, Deussen AR, Grivell RM, et al. The effects of antenatal dietary and lifestyle advice for women who are overweight

- or obese on maternal diet and physical activity: the LIMIT randomised trial. *BMC Med.* 2014;12:161.
219. Lindsay KL, Heneghan C, McNulty B, Brennan L, McAuliffe FM. Lifestyle and dietary habits of an obese pregnant cohort. *Matern Child Health J.* 2015;19(1):25-32.
 220. Thompson AL. Intergenerational impact of maternal obesity and postnatal feeding practices on pediatric obesity. *Nutr Rev.* 2013;71 Suppl 1:S55-61.
 221. Bailey RL, Pac SG, Fulgoni VL, 3rd, Reidy KC, Catalano PM. Estimation of Total Usual Dietary Intakes of Pregnant Women in the United States. *JAMA Netw Open.* 2019;2(6):e195967.
 222. Gao H, Stiller CK, Scherbaum V, Biesalski HK, Wang Q, Hormann E, et al. Dietary intake and food habits of pregnant women residing in urban and rural areas of Deyang City, Sichuan Province, China. *Nutrients.* 2013;5(8):2933-54.
 223. Sağlık Bakanlığı, 2014. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu (Turkey Nutrition and Health Survey 2010: Status and Assessment of Nutritional Habits Final Report), Ankara: Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
 224. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. 2015. Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi. http://www.bdb.hacettepe.edu.tr/TOBR_kitap.pdf. Ankara. (Erişim tarihi: 16.03.2017).
 225. Hanson M, Barker M, Dodd JM, Kumanyika S, Norris S, Steegers E, et al. Interventions to prevent maternal obesity before conception, during pregnancy, and post partum. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(1):65-76.
 226. Stephenson T, Symonds ME. Maternal nutrition as a determinant of birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86(1):F4-6.
 227. Howell KR, Powell TL. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction.* 2017;153(3):R97-R108.
 228. Bouanane S, Benkalfat NB, Baba Ahmed FZ, Merzouk H, Mokhtari NS, Merzouk SA, et al. Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in overfed obese rats and their offspring. *Clin Sci.* 2009;116(8):669-80.
 229. Sanchez-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.
 230. Speight A, Davey WG, McKenna E, Voigt JW. Exposure to a maternal cafeteria diet changes open-field behaviour in the developing offspring. *Int J Dev Neurosci.* 2017;57:34-40.
 231. Ferro Cavalcante TC, Marcelino da Silva AA, Lira MC, do Amaral Almeida LC, Marques AP, do Nascimento E. Early exposure of dams to a westernized

- diet has long-term consequences on food intake and physiometabolic homeostasis of the rat offspring. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(8):989-93.
232. Cardenas-Perez RE, Fuentes-Mera L, de la Garza AL, Torre-Villalvazo I, Reyes-Castro LA, Rodriguez-Rocha H, et al. Maternal overnutrition by hypercaloric diets programs hypothalamic mitochondrial fusion and metabolic dysfunction in rat male offspring. *Nutr Metab (Lond)*. 2018;15:38.
 233. Kalem Z, Namli Kalem M, Anadol E, Bakirarar B, Yilmaz C, Elmas C, et al. Maternal nutrition and reproductive functions of female and male offspring. *Reproduction*. 2018; 156(4):353-364.
 234. Alkan Tuğ T. Maternal dönemde kafeterya diyeti ve taurin suplementasyonunun laktasyon sonundaki bazı plazma parametrelerine etkisi: Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019.
 235. Hultman K, Alexanderson C, Manneras L, Sandberg M, Holmang A, Jansson T. Maternal taurine supplementation in the late pregnant rat stimulates postnatal growth and induces obesity and insulin resistance in adult offspring. *J Physiol*. 2007;579(Pt 3):823-33.
 236. Bouanane S, Merzouk H, Benkalfat NB, Soulimane N, Merzouk SA, Gresti J, et al. Hepatic and very low-density lipoprotein fatty acids in obese offspring of overfed dams. *Metabolism*. 2010;59(12):1701-9.
 237. Benkalfat NB, Merzouk H, Bouanane S, Merzouk SA, Bellenger J, Gresti J, et al. Altered adipose tissue metabolism in offspring of dietary obese rat dams. *Clin Sci (Lond)*. 2011;121(1):19-28.
 238. Williams L, Seki Y, Vuguin PM, Charron MJ. Animal models of in utero exposure to a high fat diet: a review. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(3):507-19.
 239. Loche E, Blackmore HL, Carpenter AA, Beeson JH, Pinnock A, Ashmore TJ, et al. Maternal diet-induced obesity programmes cardiac dysfunction in male mice independently of post-weaning diet. *Cardiovasc Res*. 2018;114(10):1372-84.
 240. Liu J, Liu L, Chen H. Antenatal taurine supplementation for improving brain ultrastructure in fetal rats with intrauterine growth restriction. *Neuroscience*. 2011;181:265-70.
 241. Murakami S, Kondo Y, Nagate T. Effects of long-term treatment with taurine in mice fed a high-fat diet: improvement in cholesterol metabolism and vascular lipid accumulation by taurine. *Adv Exp Med Biol*. 2000;483:177-86.
 242. 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.
 243. Nivoit P, Morens C, Van Assche FA, Jansen E, Poston L, Remacle C, et al. Established diet-induced obesity in female rats leads to offspring hyperphagia, adiposity and insulin resistance. *Diabetologia*. 2009;52(6):1133-42.

244. Li M, Reynolds C, Gray C, Patel R, Sloboda D, Vickers M. Long-term effects of a maternal high-fat: high-fructose diet on offspring growth and metabolism and impact of maternal taurine supplementation. *J Dev Orig Health Dis.* 2019;1-8.
245. 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):964-78.
246. King V, Norman JE, Seckl JR, Drake AJ. Post-weaning diet determines metabolic risk in mice exposed to overnutrition in early life. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12(1):73.
247. De la Puerta C, Arrieta F, Balsa J, Botella-Carretero J, Zamarrón I, Vázquez C. Taurine and glucose metabolism: a review. *Nutr Hosp.* 2010;25(6):910-9.
248. Cherif H, Reusens B, Ahn M, Hoet J, Remacle C. Effects of taurine on the insulin secretion of rat fetal islets from dams fed a low-protein diet. *J Endocrinol.* 1998;159(2):341-8.
249. Boujendar S, Arany E, Hill D, Remacle C, Reusens B. Taurine supplementation of a low protein diet fed to rat dams normalizes the vascularization of the fetal endocrine pancreas. *J Nutr.* 2003;133(9):2820-5.
250. Lee YY, Lee H-J, Lee S-S, Koh JS, Jin CJ, Park S-H, et al. Taurine supplementation restored the changes in pancreatic islet mitochondria in the fetal protein-malnourished rat. *Br J Nutr.* 2011;106(8):1198-206.
251. Merezak S, Reusens B, Renard A, Goosse K, Kalbe L, Ahn M, et al. Effect of maternal low-protein diet and taurine on the vulnerability of adult Wistar rat islets to cytokines. *Diabetologia.* 2004;47(4):669-75.
252. Esteve M, Rafecas I, Fernández-López J, Remesar X, Alemany M. Dietary amino acid balances in young Wistar rats fed a cafeteria diet. *Biochem Mol Biol Int.* 1993;29(6):1069-81.
253. La Paglia L, Listì A, Caruso S, Amodeo V, Passiglia F, Bazan V, et al. Potential role of ANGPTL4 in the cross talk between metabolism and cancer through PPAR signaling pathway. *PPAR Res.* 2017;2017.
254. Zandbergen F, Van Dijk S, Müller M, Kersten S. Fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4: a potential target for dyslipidemia? *Future Lipidol.* 2006;1(2):227-36.
255. Lichtenstein L, Berbée JF, van Dijk SJ, van Dijk KW, Bensadoun A, Kema IP, et al. Angptl4 upregulates cholesterol synthesis in liver via inhibition of LPL- and HL-dependent hepatic cholesterol uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(11):2420-7.
256. Xu A, Lam MC, Chan KW, Wang Y, Zhang J, Hoo RL, et al. Angiopoietin-like protein 4 decreases blood glucose and improves glucose tolerance but induces hyperlipidemia and hepatic steatosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(17):6086-91.

257. Wang Y, Liu LM, Wei L, Ye WW, Meng XY, Chen F, et al. Angiotensin-like protein 4 improves glucose tolerance and insulin resistance but induces liver steatosis in high-fat-diet mice. *Mol Med Rep.* 2016;14(4):3293-300.
258. Kroetz DL, Zeldin DC. Cytochrome P450 pathways of arachidonic acid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13(3):273-83.
259. Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev.* 2002;82(1):131-85.
260. Bellien J, Joannides R. Epoxyeicosatrienoic acid pathway in human health and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;61(3):188-96.
261. Xu X, Zhao CX, Wang L, Tu L, Fang X, Zheng C, et al. Increased CYP2J3 expression reduces insulin resistance in fructose-treated rats and db/db mice. *Diabetes.* 2010;59(4):997-1005.
262. Luria A, Bettaieb A, Xi Y, Shieh G-J, Liu H-C, Inoue H, et al. Soluble epoxide hydrolase deficiency alters pancreatic islet size and improves glucose homeostasis in a model of insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(22):9038-43.
263. Schäfer A, Neschen S, Kahle M, Sarioglu H, Gaisbauer T, Imhof A, et al. The epoxyeicosatrienoic acid pathway enhances hepatic insulin signaling and is repressed in insulin-resistant mouse liver. *Mol Cell Proteomics.* 2015;14(10):2764-74.
264. Oliveira MW, Minotto JB, de Oliveira MR, Zanotto-Filho A, Behr GA, Rocha RF, et al. Scavenging and antioxidant potential of physiological taurine concentrations against different reactive oxygen/nitrogen species. *Pharmacol Rep.* 2010;62(1):185-93.
265. Shi X, Flynn DC, Porter DW, Leonard SS, Vallyathan V, Castranova V. Efficacy of taurine based compounds as hydroxyl radical scavengers in silica induced peroxidation. *Ann Clin Lab Sci.* 1997;27(5):365-74.
266. Hanna J, Chahine R, Aftimos G, Nader M, Mounayar A, Esseily F, et al. Protective effect of taurine against free radicals damage in the rat myocardium. *Exp Toxicol Pathol.* 2004;56(3):189-94.
267. Atia A, Alrawaiq N, Abdullah A. A review of NAD (P) H: Quinone oxidoreductase 1 (NQO1); A multifunctional antioxidant enzyme. *J Appl Pharm Sci.* 2014;4(12):118-22.
268. Tang W, Jiang Y-F, Ponnusamy M, Diallo M. Role of Nrf2 in chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(36):13079.
269. Guo Y, Cui JY, Lu H, Klaassen CD. Effect of various diets on the expression of phase-I drug-metabolizing enzymes in livers of mice. *Xenobiotica.* 2015;45(7):586-97.
270. Nandhini A, Balakrishnan S, Anuradha C. Response of liver antioxidant system to taurine in rats fed high fructose diet. *Indian J Exp Biol.* 2002;40(9):1016-9.

271. Agca CA, Tuzcu M, Hayirli A, Sahin K. Taurine ameliorates neuropathy via regulating NF- κ B and Nrf2/HO-1 signaling cascades in diabetic rats. *Food Chem Toxicol.* 2014;71:116-21.
272. Wang W, Nag S, Zhang X, Wang MH, Wang H, Zhou J, et al. Ribosomal proteins and human diseases: pathogenesis, molecular mechanisms, and therapeutic implications. *Med Res Rev.* 2015;35(2):225-85.
273. Zhou X, Liao W-J, Liao J-M, Liao P, Lu H. Ribosomal proteins: functions beyond the ribosome. *J Mol Cell Biol.* 2015;7(2):92-104.
274. Khanna N, Sen S, Sharma H, Singh N. S29 ribosomal protein induces apoptosis in H520 cells and sensitizes them to chemotherapy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;304(1):26-35.
275. Xu X, Xiong X, Sun Y. The role of ribosomal proteins in the regulation of cell proliferation, tumorigenesis, and genomic integrity. *Sci China Life Sci.* 2016;59(7):656-72.
276. Li Y, Zhu M, Huo Y, Zhang X, Liao M. Anti-fibrosis activity of combination therapy with epigallocatechin gallate, taurine and genistein by regulating glycolysis, gluconeogenesis, and ribosomal and lysosomal signaling pathways in HSC-T6 cells. *Exp Ther Med.* 2018;16(6):4329-38.
277. Mortensen OH, Olsen HL, Frandsen L, Nielsen PE, Nielsen FC, Grunnet N, et al. A maternal low protein diet has pronounced effects on mitochondrial gene expression in offspring liver and skeletal muscle; protective effect of taurine. *J Biomed Sci.* 2010;17 Suppl 1:S38.
278. Gould RL, Pazdro R. Impact of Supplementary Amino Acids, Micronutrients, and Overall Diet on Glutathione Homeostasis. *Nutrients.* 2019;11(5):1056.
279. Matsui R, Xu S, Maitland KA, Hayes A, Leopold JA, Handy DE, et al. Glucose-6 phosphate dehydrogenase deficiency decreases the vascular response to angiotensin II. *Circulation.* 2005;112(2):257-63.
280. Townsend DM, Tew KD. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene.* 2003;22(47):7369-75.
281. Anand P, Rajakumar D, Jeraud M, Felix AJW, Balasubramanian T. Effects of taurine on glutathione peroxidase, glutathione reductase and reduced glutathione levels in rats. *Pak J Biol Sci.* 2011;14(3):219.
282. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(1):15-23.
283. Barnea M, Shamay A, Stark AH, Madar Z. A high-fat diet has a tissue-specific effect on adiponectin and related enzyme expression. *Obesity.* 2006;14(12):2145-53.
284. Neumeier M, Hellerbrand C, Gäbele E, Buettner R, Bollheimer C, Weigert J, et al. Adiponectin and its receptors in rodent models of fatty liver disease and liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2006;12(34):5490.

285. Felder T, Hahne P, Soyal S, Miller K, Höffinger H, Oberkofler H, et al. Hepatic adiponectin receptors (ADIPOR) 1 and 2 mRNA and their relation to insulin resistance in obese humans. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(5):846-51.
286. Chen X, Sebastian BM, Tang H, McMullen MM, Axhemi A, Jacobsen DW, et al. Taurine supplementation prevents ethanol-induced decrease in serum adiponectin and reduces hepatic steatosis in rats. *Hepatology*. 2009;49(5):1554-62.
287. Hashimoto K, Matsumoto S, Yamada M, Satoh T, Mori M. Liver X receptor- α gene expression is positively regulated by thyroid hormone. *Endocrinology*. 2007;148(10):4667-75.
288. Wang B, Tontonoz P. Liver X receptors in lipid signalling and membrane homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(8):452-63.
289. Zelcer N, Tontonoz P. Liver X receptors as integrators of metabolic and inflammatory signaling. *J Clin Invest*. 2006;116(3):607-14.
290. Geyeregger R, Zeyda M, Stulnig T. Liver X receptors in cardiovascular and metabolic disease. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63(5):524.
291. Hoang MH, Jia Y, Jun HJ, Lee JH, Hwang KY, Choi DW, et al. Taurine is a liver X receptor- α ligand and activates transcription of key genes in the reverse cholesterol transport without inducing hepatic lipogenesis. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(6):900-11.
292. Schimmack G, DeFronzo RA, Musi N. AMP-activated protein kinase: role in metabolism and therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(6):591-602.
293. Ross FA, MacKintosh C, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: a cellular energy sensor that comes in 12 flavours. *FEBS J*. 2016;283(16):2987-3001.
294. Hüttemann M, Lee I, Samavati L, Yu H, Doan JW. Regulation of mitochondrial oxidative phosphorylation through cell signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2007;1773(12):1701-20.
295. Guerrero-Castillo S, Cabrera-Orefice A, Huynen MA, Arnold S. Identification and evolutionary analysis of tissue-specific isoforms of mitochondrial complex I subunit NDUFV3. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2017;1858(3):208-17.
296. Takamura T, Misu H, Matsuzawa-Nagata N, Sakurai M, Ota T, Shimizu A, et al. Obesity upregulates genes involved in oxidative phosphorylation in livers of diabetic patients. *Obesity*. 2008;16(12):2601-9.
297. Misu H, Takamura T, Matsuzawa N, Shimizu A, Ota T, Sakurai M, et al. Genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately upregulated with fasting hyperglycaemia in livers of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(2):268-77.
298. Marechal L, Laviolette M, Rodrigue-Way A, Sow B, Brochu M, Caron V, et al. The CD36-PPAR γ pathway in metabolic disorders. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5).

299. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25(3):486-541.
300. Han J, Zhong C-Q, Zhang D-W. Programmed necrosis: backup to and competitor with apoptosis in the immune system. *Nat Immunol.* 2011;12(12):1143.
301. Zhou W, Yuan J, editors. Necroptosis in health and diseases. *Semin Cell Dev Biol.* 2014;35:14-23
302. Schwabe RF, Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(12):738-52.
303. Sun H, McKeen T, Wang H, Ni H-M. Necroptosis in ischemia-reperfusion injury of lean and steatotic livers. *Liver Res.* 2019;3:227-233.
304. Shi S, Verstegen MM, Mezzanotte L, de Jonge J, Löwik CW, van der Laan LJ. Necroptotic Cell Death in Liver Transplantation and Underlying Diseases: Mechanisms and Clinical Perspective. *Liver Transpl.* 2019; 25(7):1091-1104
305. Frank D, Vince JE. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk. *Cell Death Differ.* 2019;26(1):99-114.
306. Delavallée L, Cabon L, Galán-Malo P, Lorenzo HK, Susin SA. AIF-mediated caspase-independent necroptosis: A new chance for targeted therapeutics. *IUBMB Life.* 2011;63(4):221-32.
307. Artus C, Boujrad H, Bouharrou A, Brunelle MN, Hoos S, Yuste VJ, et al. AIF promotes chromatinolysis and caspase-independent programmed necrosis by interacting with histone H2AX. *EMBO J.* 2010;29(9):1585-99.
308. Roychowdhury S, McCullough RL, Sanz-Garcia C, Saikia P, Alkhouri N, Matloob A, et al. Receptor interacting protein 3 protects mice from high-fat diet-induced liver injury. *Hepatology.* 2016;64(5):1518-33.
309. Chen X, Ling Y, Wei Y, Tang J, Ren Y, Zhang B, et al. Dual regulation of HMGB1 by combined JNK1/2-ATF2 axis with miR-200 family in nonalcoholic steatohepatitis in mice. *FASEB J.* 2018;32(5):2722-34.
310. Núñez KG, Frank A, Gonzalez-Rosario J, Galliano G, Bridle K, Crawford D, et al. Interleukin-33/Cyclin D1 imbalance in severe liver steatosis predicts susceptibility to ischemia reperfusion injury. *PloS One.* 2019;14(4):e0216242.
311. Liu Y, Prasad R, Wilson SH. HMGB1: roles in base excision repair and related function. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2010;1799(1-2):119-30.
312. Ebrahimkhani MR, Daneshmand A, Mazumder A, Allocca M, Calvo JA, Abolhassani N, et al. Aag-initiated base excision repair promotes ischemia reperfusion injury in liver, brain, and kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(45):E4878-E86.
313. Harmon RC, Tiniakos DG, Argo CK. Inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5(2):189-200.
314. Febbraio MA. Role of interleukins in obesity: implications for metabolic disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(6):312-9.

315. Jeftic I, Jovicic N, Pantic J, Arsenijevic N, Lukic ML, Pejnovic N. Galectin-3 ablation enhances liver steatosis, but attenuates inflammation and IL-33-dependent fibrosis in obesogenic mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *Mol Med*. 2015;21(1):453-65.
316. Gao Y, Liu Y, Yang M, Guo X, Zhang M, Li H, et al. IL-33 treatment attenuated diet-induced hepatic steatosis but aggravated hepatic fibrosis. *Oncotarget*. 2016;7(23):33649.
317. Duffen J, Zhang M, Masek-Hammerman K, Nunez A, Brennan A, Jones JE, et al. Modulation of the IL-33/IL-13 Axis in Obesity by IL-13R α 2. *J Immunol*. 2018;200(4):1347-59.
318. Awazawa M, Gabel P, Tsaousidou E, Nolte H, Krüger M, Schmitz J, et al. A microRNA screen reveals that elevated hepatic ectodysplasin A expression contributes to obesity-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Nat Med*. 2017;23(12):1466.
319. Yang J, Zhou W, Zhu J, Wu Y, Xu L, Wang Y, et al. Circulating ectodysplasin A is a potential biomarker for nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Chim Acta*. 2019;499:134-41.
320. Mizioroko HM. Enzymes of the mevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis. *Arch Biochem Biophys*. 2011;505(2):131-43.
321. Buhaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem*. 2007;40(9-10):575-84.
322. Renaud HJ, Cui JY, Lu H, Klaassen CD. Effect of diet on expression of genes involved in lipid metabolism, oxidative stress, and inflammation in mouse liver—insights into mechanisms of hepatic steatosis. *PloS One*. 2014;9(2):e88584.
323. Kirpich IA, Gobejishvili LN, Homme MB, Waigel S, Cave M, Arteel G, et al. Integrated hepatic transcriptome and proteome analysis of mice with high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem*. 2011;22(1):38-45.
324. Heyman-Lindén L, Seki Y, Storm P, Jones HA, Charron MJ, Berger K, et al. Berry intake changes hepatic gene expression and DNA methylation patterns associated with high-fat diet. *J Nutr Biochem*. 2016;27:79-95.
325. Silva JP, van Booven D. Analysis of diet-induced differential methylation, expression, and interactions of lncRNA and protein-coding genes in mouse liver. *Sci Rep*. 2018;8(1):11537.
326. Yu HL, Miao HT, Gao LF, Li L, Xi YD, Nie SP, et al. Adaptive responses by mouse fetus to a maternal HLE diet by downregulating SREBP1: a microarray- and bio-analytic-based study. *J Lipid Res*. 2013;54(12):3269-80.
327. Rouschop SH, Karl T, Risch A, Van Ewijk PA, Schrauwen-Hinderling VB, Opperhuizen A, et al. Gene expression and DNA methylation as mechanisms of disturbed metabolism in offspring after exposure to a prenatal high fat diet. *J Lipid Res*. 2019;60(7):1250-1259

328. Hollenstein K, Dawson RJ, Locher KP. Structure and mechanism of ABC transporter proteins. *Current opinion in structural biology*. 2007;17(4):412-8.
329. Charni-Natan M, Aloni-Grinstein R, Osher E, Rotter V. Liver and steroid hormones—can a touch of p53 make a difference? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;12:374.
330. Moeller G, Adamski J. Multifunctionality of human 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;248(1-2):47-55.
331. Gu X, Xie Z, Wang Q, Liu G, Qu Y, Zhang L, et al. Transcriptome profiling analysis reveals multiple modulatory effects of Ginkgo biloba extract in the liver of rats on a high-fat diet. *FEBS J*. 2009;276(5):1450-8.
332. Imai Y, Boyle S, Varela GM, Caron E, Yin X, Dhir R, et al. Effects of perilipin 2 antisense oligonucleotide treatment on hepatic lipid metabolism and gene expression. *Physiol Genomics*. 2012;44(22):1125-31.
333. Blouin K, Richard C, Brochu G, Hould F-S, Lebel S, Marceau S, et al. Androgen inactivation and steroid-converting enzyme expression in abdominal adipose tissue in men. *J Endocrinol*. 2006;191(3):637-49.
334. Wake DJ, Strand M, Rask E, Westerbacka J, Livingstone DE, Soderberg S, et al. Intra-adipose sex steroid metabolism and body fat distribution in idiopathic human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(3):440-6.
335. Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res*. 2008;47(2):147-55.
336. Gabbs M, Leng S, Devassy JG, Monirujjaman M, Aukema HM. Advances in our understanding of oxylipins derived from dietary PUFAs. *Adv Nutr*. 2015;6(5):513-40.
337. Spector AA, Kim H-Y. Cytochrome P450 epoxygenase pathway of polyunsaturated fatty acid metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2015;1851(4):356-65.
338. Wang W, Yang J, Yang H, Sanidad KZ, Hammock BD, Kim D, et al. Effects of high-fat diet on plasma profiles of eicosanoid metabolites in mice. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2016;127:9-13.
339. Tofovic SP, Jackson EK. Estradiol metabolism: crossroads in pulmonary arterial hypertension. *Int J Mol Sci*. 2020;21(1):116.
340. Kanasaki M, Srivastava SP, Yang F, Xu L, Kudoh S, Kitada M, et al. Deficiency in catechol-o-methyltransferase is linked to a disruption of glucose homeostasis in mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):7927.
341. Fornes R, Manti M, Qi X, Vorontsov E, Sihlbom C, Nyström J, et al. Mice exposed to maternal androgen excess and diet-induced obesity have altered phosphorylation of catechol-O-methyltransferase in the placenta and fetal liver. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43, 2176–2188.
342. Lee SR, Lee S-y, Kim S-y, Ryu S-y, Park B-k, Hong E-J. Hydroxylation and sulfation of sex steroid hormones in inflammatory liver. *J Biomed Res*. 2017;31(5):437.

343. Kamel M, Shouman S, El-Merzebany M, Kilic G, Veenstra T, Saeed M, et al. Effect of tumour necrosis factor-alpha on estrogen metabolic pathways in breast cancer cells. *J Cancer*. 2012;3:310.
344. Shouman S, Wagih M, Kamel M. Leptin influences estrogen metabolism and increases DNA adduct formation in breast cancer cells. *Cancer Biol Med*. 2016;13(4):505.
345. Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013;53:401-26.
346. Hardwick RN, Fisher CD, Canet MJ, Lake AD, Cherrington NJ. Diversity in antioxidant response enzymes in progressive stages of human nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(12):2293-301.
347. Tanaka Y, Ikeda T, Yamamoto K, Masuda S, Ogawa H, Kamisako T. Gender-divergent expression of lipid and bile acid metabolism-related genes in adult mice offspring of dams fed a high-fat diet. *J Biosciences*. 2018;43(2):329-37.
348. Erlitzki R, Gong Y, Zhang M, Minuk G. Identification of γ -aminobutyric acid receptor subunit types in human and rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;279(4):G733-G9.
349. Geisler CE, Ghimire S, Hepler C, Higgins MR, Fregosi RF, Renquist BJ. Hepatic γ -Amino butyric acid release drives hyperinsulinemia and insulin resistance. *BioRxivorg*. 2018:475608.
350. Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology*. 2008;47(4):1363-70.
351. Sookoian S, Castaño GO, Scian R, Fernández Gianotti T, Dopazo H, Rohr C, et al. Serum aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease are a signature of liver metabolic perturbations at the amino acid and Krebs cycle level, 2. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(2):422-34.
352. Pepino MY, Kuda O, Samovski D, Abumrad NA. Structure-function of CD36 and importance of fatty acid signal transduction in fat metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2014;34:281-303.
353. Miquilena-Colina ME, Lima-Cabello E, Sánchez-Campos S, García-Mediavilla MV, Fernández-Bermejo M, Lozano-Rodríguez T, et al. Hepatic fatty acid translocase CD36 upregulation is associated with insulin resistance, hyperinsulinaemia and increased steatosis in non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C. *Gut*. 2011;60(10):1394-402.
354. Koonen DP, Jacobs RL, Febbraio M, Young ME, Soltys C-LM, Ong H, et al. Increased hepatic CD36 expression contributes to dyslipidemia associated with diet-induced obesity. *Diabetes*. 2007;56(12):2863-71.
355. Zhou J, Febbraio M, Wada T, Zhai Y, Kuruba R, He J, et al. Hepatic fatty acid transporter Cd36 is a common target of LXR, PXR, and PPAR γ in promoting steatosis. *Gastroenterology*. 2008;134(2):556-67. e1.

356. Inoue M, Ohtake T, Motomura W, Takahashi N, Hosoki Y, Miyoshi S, et al. Increased expression of PPAR γ in high fat diet-induced liver steatosis in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;336(1):215-22.
357. Gilardi F, Mitro N, Godio C, Scotti E, Caruso D, Crestani M, et al. The pharmacological exploitation of cholesterol 7 α -hydroxylase, the key enzyme in bile acid synthesis: from binding resins to chromatin remodelling to reduce plasma cholesterol. *Pharmacol Ther*. 2007;116(3):449-72.
358. Chen Q, Wang E, Ma L, Zhai P. Dietary resveratrol increases the expression of hepatic 7 α -hydroxylase and ameliorates hypercholesterolemia in high-fat fed C57BL/6J mice. *Lipids Health Dis*. 2012;11(1):56.
359. Duan Y, Zhang F, Yuan W, Wei Y, Wei M, Zhou Y, et al. Hepatic cholesterol accumulation ascribed to the activation of ileum Fxr-Fgf15 pathway inhibiting hepatic Cyp7a1 in high-fat diet-induced obesity rats. *Life Sci*. 2019;232:116638.
360. Chen W, Guo J-X, Chang P. The effect of taurine on cholesterol metabolism. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(5):681-90.
361. Sun R, Yang N, Kong B, Cao B, Feng D, Yu X, et al. Orally administered berberine modulates hepatic lipid metabolism by altering microbial bile acid metabolism and the intestinal FXR signaling pathway. *Mol Pharmacol*. 2017;91(2):110-22.
362. Sang J, Qu H, Gu R, Chen D, Chen X, Yin B, et al. Proteomics study of the effect of high-fat diet on rat liver. *Br J Nutr*. 2019;122(9):1062-72.
363. Muzio G, Maggiora M, Paiuzzi E, Oraldi M, Canuto RA. Aldehyde dehydrogenases and cell proliferation. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(4):735-46.
364. Stagos D, Chen Y, Brocker C, Donald E, Jackson BC, Orlicky DJ, et al. Aldehyde dehydrogenase 1B1: molecular cloning and characterization of a novel mitochondrial acetaldehyde-metabolizing enzyme. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(10):1679-87.
365. Guo Y, Darshi M, Ma Y, Perkins GA, Shen Z, Haushalter KJ, et al. Quantitative proteomic and functional analysis of liver mitochondria from high fat diet (HFD) diabetic mice. *Mol Cell Proteomics*. 2013;12(12):3744-58.
366. Jung CH, Cho I, Ahn J, Jeon TI, Ha TY. Quercetin reduces high-fat diet-induced fat accumulation in the liver by regulating lipid metabolism genes. *Phytother Res*. 2013;27(1):139-43.
367. Fujino T, Takei YA, Sone H, Ioka RX, Kamataki A, Magoori K, et al. Molecular identification and characterization of two medium-chain acyl-CoA synthetases, MACS1 and the Sa gene product. *J Biol Chem*. 2001;276(38):35961-6.
368. Boomgaarden I, Vock C, Klapper M, Döring F. Comparative analyses of disease risk genes belonging to the acyl-CoA synthetase medium-chain (ACSM) family in human liver and cell lines. *Biochem Genet*. 2009;47(9-10):739-48.

369. Ellis JM, Bowman CE, Wolfgang MJ. Metabolic and tissue-specific regulation of acyl-CoA metabolism. *PLoS One*. 2015;10(3):e0116587.
370. Lohr K, Pachl F, Gholami AM, Geillinger KE, Daniel H, Kuster B, et al. Reduced mitochondrial mass and function add to age-related susceptibility toward diet-induced fatty liver in C57BL/6J mice. *Physiol Rep*. 2016;4(19).
371. Heyman-Linden L, Seki Y, Storm P, Jones HA, Charron MJ, Berger K, et al. Berry intake changes hepatic gene expression and DNA methylation patterns associated with high-fat diet. *J Nutr Biochem*. 2016;27:79-95.
372. Rasooly R, Kelley DS, Greg J, Mackey BE. Dietary trans 10, cis 12-conjugated linoleic acid reduces the expression of fatty acid oxidation and drug detoxification enzymes in mouse liver. *Br J Nutr*. 2007;97(1):58-66.
373. Ashwell MS, Ceddia RP, House RL, Cassady JP, Eisen EJ, Eling TE, et al. Trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid alters hepatic gene expression in a polygenic obese line of mice displaying hepatic lipidoses. *J Nutr Biochem*. 2010;21(9):848-55.