

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

**MATERNAL DİYETLE ALINAN YÜKSEK FRUKTOZLU MISIR
ŞURUBUNUN İNSULİN ve BAZI LİPİD PARAMETRELERİ
AÇISINDAN ANNE VE YAVRU RATLAR ÜZERİNE OLASI
ETKİLERİ**

Dyt. Yağmur KAYA

**Diyetetik Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2016

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

**MATERNAL DİYETLE ALINAN YÜKSEK FRUKTOZLU MISIR
ŞURUBUNUN İNSULİN ve BAZI LİPİD PARAMETRELERİ
AÇISINDAN ANNE VE YAVRU RATLAR ÜZERİNE OLASI
ETKİLERİ**

Dyt. Yağmur KAYA

**Diyetetik Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Reyhan Nergiz ÜNAL**

**ANKARA
2016**

ONAY SAYFASI

Anabilim Dalı :Beslenme ve Diyetetik
 Program :Diyetetik
 Tez Başlığı :Maternal Diyetle Alınan Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun
 İnsülin ve Bazı Lipit Parametreleri Açısından Anne ve Yavru
 Ratlar Üzerine Olası Etkileri
 Öğrenci Adı-Soyadı :Yağmur KAYA
 Savunma Sınavı Tarihi :07.01.2015

Bu çalışma jürimiz tarafından yüksek lisans/doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı ve Tez Danışmanı : Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL

Hacettepe Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Gülhan SAMUR

Hacettepe Üniversitesi

Üye: Yrd. Doç. Dr. Mevlüde KIZIL

Hacettepe Üniversitesi

Üye: Yrd.Doç.Dr. Ash AKYOL MUTLU

Hacettepe Üniversitesi

Üye: Yrd.Doç.Dr. Perim ÖZYİĞİT

TÜRKER

Başkent Üniversitesi

ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Ersin FADILLIOĞLU

Müdür

TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleştirilmesinde, çalışmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen saygı değer danışman hocam Doç. Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL'a, çalışma süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi teknisyenleri ile Beslenme ve Diyetetik Besin Kimyası Araştırma Laboratuvarı teknisyenlerine ilgi ve yardımlarımdan dolayı çok teşekkür ederim.

Yağmur KAYA

ÖZET

Kaya, Y. Maternal Diyetle Alınan Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun İnsulin ve Bazı Lipid Parametreleri Açısından Anne ve Yavru Ratlar Üzerine Olası Etkileri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diyetetik Programı, Yüksek Lisans Tezi. Ankara, 2016. Bu çalışmanın amacı gebelik öncesi, sırası ve laktasyon dönemlerinde maternal diyetle fazla miktarda fruktoz alımının hem anne hem de yavru ratlarda bazı kan ve karaciğer lipid parametreleri ile insülin ve vücut yağ yüzdesi üzerine etkisini incelemektir. Çalışmaya 14 adet Sprague Dawley cinsi, dişi, virjin rat ve bu annelerden elde edilen 100 adet yavru dahil edilmiştir. 2 haftalık standartlaştırma sürecinin ardından ratlar iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba 0.2 g/mL (%20 w/v) olacak şekilde yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMS), ikinci gruba da aynı miktarda sükroz verilmiştir. Belirtilen şekilde 12 hafta beslenen ratların gebe kalmaları sağlanmıştır. Ratlar gebelik ve laktasyon dönemlerinde aynı şekilde beslenmeye devam etmiş, laktasyon döneminin sonunda ötanazi uygulanarak kan ve doku örneklerinin (karaciğer, kalp, böbrekler) izolasyonu yapılmıştır. Çalışma sonucunda maternal yem tüketimi ve vücut ağırlıkları değişimi bakımından gruplar arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak gebelik öncesi dönem, gebelik dönemi ve tüm müdahale dönemi boyunca anne ratların ilave YFMS içeren su tüketimlerinin sükroz grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). YFMS grubundaki anne ratların müdahale dönemi süresince enerji ve karbonhidrat alımlarının sükroz grubundaki ratlara göre önemli düzeyde daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Maternal diyetin yavruların doğum ağırlığı ve laktasyon döneminin birinci ve ikinci haftasına ait vücut ağırlıklarının değişimi üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Ancak maternal laktasyon döneminin 3. haftasında YFMS grubundaki yavru ratların vücut ağırlıklarının sükroz grubundaki yavrulara göre önemli düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Maternal diyetin anne ratların terminal organ ağırlıkları üzerine etkisinin olmadığı saptanırken ($p>0.05$); YFMS grubundaki yavru ratların kalp ve sağ böbrek ağırlıklarını anlamlı düzeyde arttırdığı bulunmuştur ($p<0.05$). Hem anne hem yavru ratlarda karaciğer trigliserit miktarları gruplar arasında farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Plazma insülin düzeylerinin sükroz grubundaki anne ratlarda anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülürken ($p<0.05$); bu parametre için yavrularda fark görülmemiştir ($p>0.05$). YFMS grubundaki hem anne hem de yavru ratlarda HOMA-IR indeksine insülin direncinin geliştiği görülürken yavru ratların HOMA-IR değerlerine ait fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). YFMS grubundaki yavru ratlarda plazma trigliserit düzeyleri ile toplam vücut yağ miktarının önemli düzeyde daha yüksek olduğu görülürken ($p<0.05$); anne ratlarda bu parametreler için gruplar arasında fark görülmemiştir ($p>0.05$). YFMS grubundaki hem anne hem de yavru ratların plazma glukoz seviyeleri sükroz grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Sonuç olarak, yüksek miktarda fruktoz tüketiminin anne ratlarda insülin direncine neden olarak anne ratların plazma glukoz düzeylerini yükselttiği; maternal diyetle yüksek fruktozlu mısır şurubu alımının yavru ratlarda insülin direnci geliştirerek özellikle plazma glukoz ve trigliserit düzeyleri ile toplam vücut yağ miktarlarında artışa neden olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları; erişkin başlangıçlı tip II diyabet, obezite gibi kronik hastalıkların oluşum riskini azaltmak için gebelik öncesi, gebelik sırası ve laktasyon dönemlerinde başta fruktoz olmak üzere ilave şeker tüketimine dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Fruktoz, sukroz, gelişimsel programlama, lipogenez, insülin direnci

Bu araştırma, Hacettepe Üniversitesi Bireysel Araştırmalar Birimi tarafından (Proje No: THD-2015-5528, Proje ID: 5528) desteklenmiştir.

ABSTRACT

Kaya, Y. Determination of the Effect of Maternal Dietary High Fructose Corn Syrup Intake on Mother Rats and Pups In Terms of Insulin and Lipid Parameters. Hacettepe University, Health Sciences Institute, Master of Science Thesis in Dietetics. Ankara, 2016. The aim of this study was to examine the effects of high fructose intake during preconception, throughout pregnancy and lactation on some lipid parameters and the insulin level in the plasma, triglyceride accumulation in the liver and total body fat accumulation of both the mother rats and pups. This study was carried out on Sprague Dawley strain, virgin female rats (n=14) and their pups (n=100). After a two- week wash out period rats were divided into two groups. The high fructose corn syrup (HFCS) with a concentration of 0.2 g/mL (20% w/v) in water was administered to the first group and the same amount of sucrose was administered to the other group. After a 12-week dietary manipulation period, the rats mated. The dietary manipulation continued in the same way during pregnancy and the lactation periods. At the end of the lactation period, blood and tissue samples (liver, heart, kidneys) were isolated from the rats and the animals were immediately euthanized. As a result, it was found that there were no significant differences between groups in terms of chow intake and body weights ($p>0.05$). It was determined that sugar-added-water intake was significantly higher in the HFCS group before pregnancy, during pregnancy and throughout diet manipulation period ($p<0.05$). Calorie and carbohydrate intake of dams in the HFCS group were significantly higher throughout the diet manipulation period ($p<0.05$). Maternal diet had no significant effect on the birth of the offspring and the body weight from birth to the first and second weeks of weaning of the pups ($p>0.05$). However it was determined that weight gain was significantly higher than sucrose group at the third week of weaning ($p<0.05$). Maternal diet had no significant effect on dams' terminal organ weights ($p>0.05$), but maternal HFCS intake had an important effect on the heart and right kidney weights ($p<0.05$). There was no significant effect of liver triglyceride levels of both dams and pups ($p>0.05$). While plasma insulin levels were significantly higher in dam rats of the sucrose group ($p<0.05$), there was no significant effect on plasma insulin levels of the pups ($p>0.05$). It was found that both dams and pups in the HFCS group had insulin resistance according to HOMA-IR index. Besides, the two groups of pups' HOMA-IR levels were significantly different from each other ($p<0.05$). While plasma triglyceride levels along with total body fat amount were significantly higher in pups of the HFCS group ($p<0.05$), there is no difference in dams between the two groups ($p>0.05$). It was found that plasma glucose levels were significantly higher in both dams and pups in the HFCS group ($p<0.05$). Consequently, it was found that overconsumption of high fructose corn syrup led to insulin resistance in the dams and pups of the HFCS group. As well as that, maternal high fructose corn syrup intake elevated dams' plasma glucose level and pups' plasma glucose, triglyceride along with total body fat amount. In conclusion, this study showed that to reduce the risk of chronic diseases such as type II diabetes, mellitus and obesity in the later life of children, added sugar intake like fructose in preconception, pregnancy and lactation periods might be restricted.

Key Words: Fructose, sucrose, developmental programming, lipogenesis, insulin resistance.

This research was supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project Number: THD-2015-5528, Project ID: 5528).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
TABLolar	xiii
ŞEKİLLER	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar	1
1.2. Amaç ve Varsayımlar	2
1.3. Hipotezler	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hastalık ve Sağlığın Erken Dönem Kökenleri	5
2.2. Gelişimsel Programlama Hipotezi	6
2.3. Gelişimsel Programlama ve Epidemiyolojik Veriler	8
2.3.1. Maternal Diyetle Enerji Yoksunluğu ve Yetersiz Beslenme	8
2.3.2. Maternal Obezite ve Aşırı Beslenme	10
2.4. Gelişimsel Programlama ve Deney Hayvanları Modelleri	11
2.5. Gelişimsel Programlamada Rol Oynayan Maternal Faktörler	14
2.6. Kronik Hastalıkların Programlanması	16
2.6.1. Kardiyovasküler Hastalıkların Gelişimsel Programlanması	16
2.6.2. Obezitenin Gelişimsel Programlanması	18
2.6.3. Tip 2 Diyabetin Gelişimsel Programlanması	20
2.7. Programlama Hipotezi ile İlgili Eleştiriler	22
2.8. Diyetle Fruktöz ve Gelişimsel Programlama	24
2.8.1. Yüksek Fruktözlu Mısır Şurubu	25
2.8.2. Diyetle Alınan Fruktözün Metabolizması	26
2.8.3. Fruktözün Neden Olduğu Metabolik Değişiklikler	28

2.8.4. Fruktöz ve Glukozun Metabolik Etkileri	31
2.8.5. Serbest Fruktöz ve Bağlı Fruktözün Etkileri	33
2.8.6. Günümüzde Fruktöz Alımı ve Metabolik Bozukluklar Arasındaki İlişki	33
3. MATERYAL ve METOT	37
3.1. Araştırma Gruplarının (Deney, Kontrol vb.) Sayısı	37
3.2. Araştırma Yeri ve Süresi	37
3.3. Hayvanların Temini, Diyet Müdahalesi ve Çiftleştirme	39
3.3.1. Hayvanların Temini ve Bakımı	39
3.3.2. Uygulanan Diyet Müdahalesi	39
3.3.3. Ratlara Verilen Yem	39
3.3.4. Ratlara Verilen İlave Şeker İçeren Solüsyon	40
3.3.5. Çiftleştirme, Gebelik ve Laktasyon	40
3.4. Ötanazi ile Organ ve Doku İzolasyonları	41
3.5. Organ ve Doku Analizleri	42
3.5.1. Toplam Vücut Yağı Miktarı Tayini	42
3.5.2. Karaciğer ve Kanda Trigliserit Analizi	43
3.5.3. Kanda İnsülin Analizi	44
3.5.4 Kanda Glukoz Analizi	44
3.5.5. İnsülin Direnci Varlığı (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance-HOMA-IR)	45
3.6. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	45
4. BULGULAR	47
4.1. Maternal Bulgular	47
4.1.1. Anne Ratların Yem Tüketimine İlişkin Bulgular	47
4.1.2. Anne Ratların Su Tüketimlerine İlişkin Bulgular	48
4.1.3. Anne Ratların İlave Şeker İçeren Sudan Gelen Günlük Enerji Alımlarına İlişkin Bulgular	50
4.1.4. Anne Ratların Yemden Gelen Günlük Enerji Alımlarına İlişkin Bulgular	51
4.1.5. Anne Ratların Günlük Enerji ve Makro Besin Ögesi Alım Miktarlarına İlişkin Bulgular	52
4.1.6. Anne Ratların Ağırlık Değişimine İlişkin Bulgular	53

4.1.7. Anne Ratların Terminal Organ Ağırlıklarına İlişkin Bulgular	54
4.1.8. Anne Ratların Kan ve Karaciğer Biyokimyasal Bulguları İle Toplam Vücut Yağı Miktarı	55
4.2. Fetal Bulgular	56
4.2.1. Yavru Ratların Doğum Ağırlıklarına İlişkin Bulgular	56
4.2.2. Yavru Ratların Vücut Ağırlığı Değişimine İlişkin Bulgular	57
4.2.3. Yavru Ratların Terminal Organ Ağırlıklarına İlişkin Bulgular	58
4.2.4. Yavru Ratların Kan ve Karaciğer Biyokimyasal Bulguları İle Toplam Vücut Yağı Miktarına İlişkin Bulgular	59
5. TARTIŞMA	61
5.1. Maternal Bulguların Değerlendirilmesi	62
5.1.1. Anne Ratların Ağırlık Kazanımı, Yem, Su ve Enerji Alımları	64
5.1.2. Anne Ratların Karaciğer ve Kan Biyokimyasal Bulguları	68
5.1.3. Anne Ratların Toplam Vücut Yağı Miktarı	74
5.2. Fetal Bulguların Değerlendirilmesi	75
5.2.1. Yavru Ratların Vücut Ağırlıkları	75
5.2.2. Yavru Ratların Kan ve Karaciğer Biyokimyasal Bulguları	79
5.2.3. Yavru Ratların Toplam Vücut Yağı Miktarı	82
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	83
KAYNAKLAR	88
EKLER	
Ek 1. Etik Kurul Onayı	

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADP	Adonezinfosfat
ApoB	Apolipoprotein B
ASP	Asilasyon Uyarıcı Protein
BKI	Beden Kütle İndeksi
CO ₂	Karbondioksit
CoA	Koenzim A
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DRI	Diyetle Referans Alım Düzeyi (Dietary Reference Intake)
FAD	Flavin Adenin Dinükleotit
FADH ₂	Dihidro Flavin Adenin Dinükleotit
GIS	Gastrointestinal Sistem (Gastrointestinal System)
GLUT	Glikoz Taşıyıcı Protein
H ₂ O	Dihidrojen Monooksit
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
HCl	Hidroklorikasit
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
HFCS	High Fructose Corn Syrup
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
IGF (2)	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (2) (Insulin Like Growth Factor)
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
NaCl	Sodyum Klorür
NAFLD	Non Alkolik Karaciğer Yağlanması (Non Alcoholic Fatty Liver Disease)
NBŞ	Nişasta Bazlı Şeker
NO	Nitrik Oksit
SF	Serum Fizyolojik
TG	Triaçilgliserol/Trigliserit
Tip II DM	Tip 2 Diabetes Mellitus

VKİ	Vücut Kütle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Very Low Density Lipoprotein)
VLDL-TG	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein- Triaçilgliserol
YFMŞ	Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa No
2.1. Gelişimsel programlama hipotezi şeması	8
2.2. Aşırı fruktoz tüketiminin varsayılan mekanizmaları	30
4.1. Maternal Diyetin Yavruların Doğum Ağırlığını Üzerine Etkisi	57
4.2. Maternal Diyetin Haftalara Göre Yavruların Vücut Ağırlığı Üzerine Etkisi	58

TABLOLAR

Tablo	Sayfa No
4.1. Anne Ratların Çalışma Süresince Yem Tüketim Durumu	48
4.2. Anne Ratların Çalışma Süresince İlave Şeker İçeren Su Tüketim Durumu	49
4.3. Anne Ratların İlave Şeker İçeren Sudan Gelen Günlük Enerji Alımları	51
4.4. Anne Ratların Günlük Enerji Alımına Yemlerin Katkısı	52
4.5. Anne Ratların Toplam Müdahale Dönemi Süresince Günlük Enerji ve Makro Besin Ögesi Alım Miktarları	53
4.6. Çalışma Süresince Dönemlere Göre Maternal Vücut Ağırlığı Değişimi	54
4.7. Maternal Diyetin Anne Ratların Terminal Organ Ağırlıkları Üzerine Etkisi	55
4.8. Anne Ratların Biyokimyasal Parametreleri ve Toplam Vücut Yağı Miktarları	56
4.9. Maternal Diyetin Yavruların Doğum Ağırlığını Üzerine Etkisi	57
4.10. Maternal Diyetin Haftalara Göre Yavruların Vücut Ağırlığı Üzerine Etkisi	58
4.11. Maternal Diyetin Yavruların Terminal Organ Ağırlıkları Üzerine Etkisi	59
4.12. Yavru Ratların Biyokimyasal Parametreleri ve Toplam Vücut Yağı Miktarları	60

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar

Gebelik, döllenmeyle başlayarak doğuma kadar süren, maternal metabolik düzene fetal büyüme ve gelişmenin de eklendiği, fizyolojik ve metabolik değişimlerin yoğun olarak gerçekleştiği bir dönemdir. Gebelik döneminde beslenme hem maternal gereksinimleri karşılamak hem de fetal büyüme ve gelişmeyi sağlamak açısından büyük önem taşımaktadır. Beslenme, fetüsün büyüme ve gelişmesinde ve organizmada metabolik dengenin oluşturulmasında yer alarak, diyetle yapılan değişiklikler birçok organ ve dokunun gelişimini etkilemekte ve kalıcı değişikliklere sebep olmaktadır (1-3). Organizmada metabolizmanın düzenlenmesi sırasında meydana gelen kalıcı değişiklikler, daha sonra oluşabilecek kronik hastalık riskini arttırabilmektedir (4,5). Son yıllarda yapılan araştırmalarda erişkin yaşlarda ortaya çıkan kronik hastalıklar (metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, obezite vb.), prenatal/maternal beslenme ile ilişkilendirilmektedir (4-7). "Fetal programlama hipotezi" olarak bilinen bu hipotez, gebelik sırasındaki maternal beslenmenin bebeğin yetişkin dönemdeki sağlığı üzerine etkilerini açıklamaktadır. Bu hipotezi ileri süren David Barker'a göre fetal dönemde maruz kalınan ortam, erişkin başlangıçlı kronik hastalıklar ile ilişkilendirilebilmektedir (8).

Annenin maruz kaldığı malnutrisyon, metabolik değişiklikler, hormonlar, enfeksiyon, inflamasyon, çeşitli kimyasallar ve diğer uyaranların fetüste yapısal, fizyolojik ve metabolik değişiklikler yaratmasının ileriki dönemlerde kronik hastalıkların oluşumuna neden olabildiği görüşü yapılan araştırmalarla günümüzde de desteklenmektedir (9). Güncel çalışmalar; kardiyovasküler hastalıklar, obezite, metabolik sendrom ve Tip II diyabet gibi kronik hastalıkların temel intrauterin dönemdeki büyüme ve gelişme yetersizliklerinden de kaynaklanabileceğini bildirmiştir (10-12).

Diyetin protein ve yağ içeriğindeki dengesizlikler fetal ve plasental gelişmeyi etkileyerek düşük doğum ağırlığına ve erişkin dönemde kardiyovasküler hastalıklara yol açmaktadır (13,14). Diğer bir makro besin ögesi olan karbonhidrat alımı ve fetal programlama ile yapılmış çalışmalar protein ve yağa göre sayıca daha azdır (15).

Bireylerin günlük diyetlerindeki başlıca fruktoz kaynakları bal, meyve, sükröz, yüksek fruktozlu mısır şurubu ve bunlarla tatlandırılmış çeşitli alkolsüz içecekler ve tatlılardır (16).

Türkiye Şeker Kurumu'nun verilerine göre dünyada kişi başına düşen ilave şeker tüketimi yaklaşık 21 kg/yıldır. Türkiye'de 2012/2013 döneminde kişi başına düşen pancar şekeri miktarı ise 29 kg/yıldır (17,18). Özellikle son yıllarda Avrupa ve Amerika'da yüksek fruktozlu mısır şurubunun artan kullanımı ile fruktoz günlük alınan enerjinin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (19,20). Ülkemizde fruktoz tüketim miktarına yönelik herhangi bir veri bulunmamaktadır. İşlenmiş besinlerden alınan fruktoz miktarının çocuklarda ve gebe kadınlarda hızlı bir ivme ile arttığı dikkatleri çekmektedir (21-23).

Basit yapılı bir karbonhidrat olan fruktozun, insüline bağımlı kan glukozunu etkilememesinin yanı sıra lipogenezi artırarak obezite ve kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayabilmektedir (15). Yüksek miktarda fruktoz tüketiminin vücutta insülin duyarlılığı ve insülinin intraselüler sinyal yollarını etkileyerek diyabet riskini artırabildiği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (24-26). Ayrıca farelerde fazla fruktoz tüketiminin karaciğerde oksidatif stres parametrelerini etkileyerek karbonhidrat metabolizmasında değişikliklere neden olabildiği; endotel disfonksiyon, inflamasyon belirteçlerinin artışı ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde de önemli rol oynayabileceği yayınlanmıştır (27-30).

1.2. Amaç ve Varsayımlar

Hızlı bir ivme ile artan maternal fruktoz alımının fetal programlama üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar yetersizdir. Bu nedenle bu çalışmada gebelerde fazla miktarda fruktoz tüketiminin yavruların sağlığı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Böylece gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon dönemleri sırasında fazla miktarda fruktoz alınmasının anne ve yavrularda vücutta yağ depolanması, karaciğerde trigliserit birikimi ile plazmada lipit ve insülin seviyeleri üzerine etkilerinin belirlenmesi planlanmıştır. Bu çalışmayla maternal diyetle alınan fazla fruktozun, yavrularda kronik hastalık riski gelişimi üzerine etkileri prelinier düzeyde saptanması öngörülmüştür. Böylece, ileriye dönük olarak besin ve beslenme politikalarının geliştirilmesinde, tıbbi beslenme tedavilerinde yeni yaklaşımların

oluşturulmasında hem hayvan hem de insan çalışmaları için altyapı niteliğinde veri elde edilmesi planlanmıştır.

Tezin birinci amacı; gebelik öncesi, sırası ve laktasyon döneminde fazla miktarda alınan yüksek fruktozlu mısır şurubunun anne ratlarda; bazı kan lipit parametreleri, glukoz, insülin, karaciğerde trigliserid birikimi ve obezite ile ilişkili olan vücut yağ miktarı üzerindeki etkilerini incelemektir. İkinci amacı ise; maternal diyetle fazla miktarda alınan yüksek fruktozlu mısır şurubuna maruz kalan yavru ratlarda; bazı kan lipit parametreleri, glukoz, insülin, karaciğerde trigliserid birikimi ve obezite ile ilişkili olan vücut yağ miktarı üzerindeki etkilerini incelemektir.

1.3. Hipotezler

Bu araştırmanın birinci hipotezi; fazla miktarda yüksek fruktozlu mısır şurubu (>%20 w/v) alımı anne ratlarda; bazı kan lipit parametreleri, glukoz, insülin duyarlılığı, lipogenezi etkileyebilir. İkinci hipotezi ise; maternal diyetle fazla miktarda yüksek fruktozlu mısır şurubuna (>%20 w/v) maruz kalan yavru ratlarda; bazı kan lipit parametreleri, glukoz, insülin duyarlılığı ve lipogenez etkilenebilir.

2. GENEL BİLGİLER

Dünya genelinde obezite nedeniyle yılda 2,8 milyon insan hayatını kaybetmektedir. 2008 yılında 20 yaş ve üzeri 1,5 milyar yetişkinin fazla kilolu olduğu, 200 milyonun üzerinde erkeğin ve yaklaşık 300 milyon kadının ise obez olduğu bildirilmiştir ve durum önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (31-35). Buna ek olarak diyabetik hastalıkların %44'ü, iskemik kalp hastalıklarının %23'ü ve %7-41 arasında değişen bir oranda kanser hastalıklarının sorumlusu olarak obezite dikkatleri çekmektedir (31-35). Ayrıca 2010 yılında 5 yaş altı 20 milyonun üzerinde çocuğun fazla kilolu olduğu bildirilmiştir (31,36,37). Ama 2015 yılında bu rakam belirgin bir artış göstererek 2.3 milyar çocuğun metabolik bozukluklarla ilişkili çocukluk çağı obeziteyle karşı karşıya olduğu ve bu rakamların yetişkinlikteki obeziteye de dönüşerek daha da artabileceği bildirilmiştir (31,36,37).

Obezite ile ilişkili olan kronik hastalıklardan Tip 2 Diabetes Mellitus'un (Tip II DM) temel nedeninin yüksek enerjili besin tüketimi ve azalmış enerji harcaması olduğu bildirilmiştir (38). Diğer yaygın kronik hastalık olan metabolik sendrom ise kardiyovasküler problemler ve diyabet ile olası gen, diyet, fiziksel aktivite ve diğer çevresel koşulların etkileşimleri sonucu oluşmaktadır (38,39). Konuya ilişkin epidemiyolojik ve klinik çalışmalara göre fetal ve bebeklik/çocukluk ile erişkin başlangıçlı kronik hastalıklar arasındaki ilişki dikkatleri çekmektedir (40-42). Bu ilişkiler "Gelişimsel Programlama", "Fetal Programlama" ve "Erişkin Başlangıçlı Hastalıklarının Gelişimsel Temelleri" hipotezleri ile açıklanmaktadır.

Gelişimsel programlamanın altında yatan mekanizmalar ile çevresel faktörlerin altında yatan mekanizmalar hala tartışılmaktadır. Bununla ilgili genel hipotez, intrauterin ortamdaki olumsuz koşullara karşılık, fetüsün hayatta kalma şansını arttırmak için fizyolojik gelişimini bu olumsuz koşullara göre adapte etmesidir (43). Bu adaptasyonlar, metabolik homeostazın ve endokrin sistemlerinin kontrol mekanizmalarının yeniden şekillenmesi şeklinde olabileceği düşünülmektedir (43). Böylece prenatal ve postnatal çevre arasındaki uyumsuzluğun derecesinin sonradan ortaya çıkan hastalıklar için önemli bir belirleyici olduğu bildirilmiştir (44,45). Buna göre, fetal fizyolojideki bu değişiklikler uterus (in utero) kısa vadeli hayatta kalım için yarar sağlayabildiği ve bunların postnatal yaşamda uyumsuzlara

neden olabileceği ve kronik hastalık risklerinin ortaya çıkabileceği tartışılmaktadır (44,46).

2.1. Hastalık ve Sağlığın Erken Dönem Kökenleri

Gebelik esnasında gelişmekte olan fetüs tamamıyla anneye bağımlıdır ve maternal ortam onun beslenme gereksinimlerinin karşılanabileceği yerdir. Maternal beslenme fetal sağlığı ve gebeliğin sonucunu belirleyecek kadar büyük öneme sahiptir (47,48). Bununla birlikte, gebelik öncesi ve gebelik sırasında uygunsuz beslenmenin sonuçlarının, yetişkinliğe kadar uzanan bir süreçte etkili olduğu da fark edilmiştir (49). Gebelik sırasında maruz kalınan diyet gibi bir etken ortadan kalktıktan sonra dahi fetüsün programlanması ile etkilerin devam etmesi “programlama”yı ifade etmektedir (49). Onlarca yıldır yapılan araştırmalar doğumdaki antropometrik ölçümler ile yetişkin yaşamdaki hastalıklar arasındaki ilişkiyi göstermiştir (45,50,51).

Fetal yaşam ve infant dönem boyunca karşılaşılan çevre ile erişkinlik döneminde karşılaşılan kronik hastalıklar riski arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğu görülmektedir (52). Bu ilişkiyi açıklamak için büyüme ve gelişme esnasında kritik aşamalardaki adaptasyonların homeostazın devamlılığını sağlayabileceği ve bu nedenle koşulların kötüleşmesi halinde de bu ilişkinin hayati öneme sahip olabileceği öngörülmektedir (53). Yaşamın erken dönemlerinde beslenmedeki farklılıklar bu adaptif süreçte güçlü bir sinyal olarak ortaya çıkmaktadır. Bu erken aşamalarında meydana gelen durumlarla nutrisyonel veya metabolik programlama olarak tanımlanan kalıcı cevapların oluşmasını anlamına gelmektedir (54). Bu kalıcı yanıtlar, fetal gelişimin kritik pencerelerinde bir uyarıcı veya bir travma ile karşılaşılması durumunda doku yapısı veya fonksiyonunda meydana gelen uzun dönemli değişiklikler olarak tanımlanır. Programlama yaşamın erken dönemlerinde etkili olan ve gelişen dokuların koşullara adaptasyonunu içeren doğuştan gelen bir yeteneğin sonucudur, organlardaki hemen hemen bütün hücre tiplerinin sahip olduğu bu yetenek doğumdan önce sadece kısa bir dönem için geçerlidir (55).

Epidemiyolojik çalışmalar, yetişkinlik dönemindeki hastalıkların intrauterin etkilerle programlanabildiğini ve bunun “Yetişkin Hastalıklarının Fetal Orijinleri Hipotezi” veya “Barker Hipotezi” olarak bilinen prensipten temel alabildiğini

göstermektedir (56). “Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri Hipotezi” aslen fetal ve infant gelişim ile insan popülasyonlarındaki hastalık durumları arasındaki ilişkiyi açıklamak için geliştirilen modellerden temel alır (55). Bu ilişkileri açıklayan epidemiyolojik çalışmalar, maternal ortamda büyüme ve gelişmeyi etkileyen etmenlerin ayrıca doku fonksiyonunu da değiştirebildiği savının oluşmasına yol açmıştır. Öyle ki bu sava göre, yetişkin fizyolojisi yaşamın erken dönemlerindeki deneyimin yansımasıdır (57). Deneysel modeller yaşamın erken dönemlerinde beslenmenin fizyolojik ve metabolik kalıcı etkiler yaratma kapasitesine sahip olarak; yaşın ilerlemesi ile hastalık risklerini belirlediği saptanmıştır (51).

Yetişkin dönemdeki sağlık ve yaşamın erken dönemlerindeki beslenme arasındaki ilişkiyi gösteren bulgular, artık sağlığın ve küresel ölçekte halk sağlığı beslenme programlarının geliştirilmesinde temel taşı oluşturur. 2009 yılında Birleşik Krallık 'ta yayınlanan bir raporda fetal ve erken dönem beslenme ile onun ilişkili olduğu yaşam boyu sağlığın önemi onaylanarak geliştirilmiştir (58). Bu raporda, koroner kalp hastalığı, tip 2 diyabet, osteoporoz, astım, akciğer hastalığı ve bazı kanser formları da dahil olmak üzere bütün bu hastalıkların oluşumu için erken dönem beslenmenin rolünün çok güçlü olduğu bulunmuştur (58,59).

2.2. Gelişimsel Programlama Hipotezi

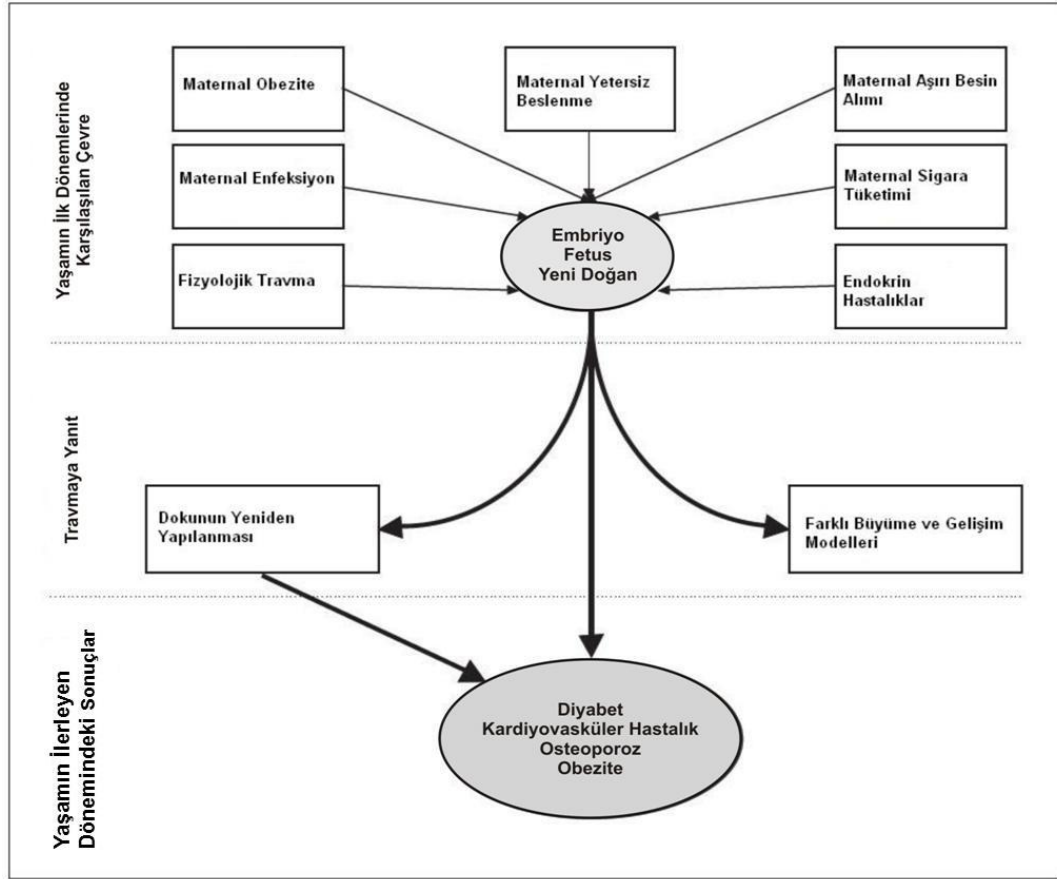
“Programlama” terimi ilk olarak Lucas tarafından gelişimin kritik aşamalarında çevresel olarak spesifik bir uyarıcı veya travma ile karşılaşılması halinde organizmanın fizyolojisinde kalıcı değişikliklerle sonuçlanan adaptasyonların tetiklenebileceği bir süreci tanımlamak için kullanılmıştır. (45,57,60). Dokuların büyük kısmı sadece embriyonik ve fetal gelişim dönemlerinde olumsuz çevreye karşı maternal sistem sinyalleri geri dönüşümsüz adaptasyonları indükleyerek embriyonun uterus dışındaki yaşamını ve sağlığını sınırlayabilir (61).

Hayatın erken dönemlerinde karşılaşılan çevre, yaşam boyu fizyolojik ve metabolik fonksiyon ve dolayısıyla hastalık risklerini belirleyebilir. Buradaki anahtar süreç ise organ ve dokuların yeniden şekillenmesi ile ortaya çıkan muhtemel hastalık riskleridir (62). Bütün dokular, kendi fonksiyonları ile ilgili bir yapıya sahiptir bu fonksiyon üniteleriyle fizyolojik fonksiyonlarını sürdürebilirler. Örneğin pankreastaki insülin sentezi ve sekresyonunun devamı için gerekli fonksiyonel ünite

birimleri adacıklardır. İnsan sistemlerinin çoğunda olduğu gibi pankreas tamamiyle doğuma kadar ve adacıklar da embriyo ana rahmindeyken (*in utero*) gelişir (63). Az sayıda adacık hücrelerinin uğradığı hemen göze çarpmayan gelişimsel bir maruziyetin pankreasın fonksiyonu üzerine hemen/ ani bir etkisi görülmeyebilir ama bu maruziyet yaşın ilerlemesine bağlı olarak pankreasın metabolik regülasyonunda düşüş görülmesini daha olası hale getirebilir. Bu ilkeler diğer doku ve organlar için de geçerlidir (64) ve bu nedenle intrauterin ortam doku yapısını modifiye edebilir ve yetişkinlikteki kronik hastalıklar için etkin bir risk faktörü teşkil edebilir (57).

Gelişim esnasında karşılaşılan nutrisyonel ortamın yanısıra potansiyel programlama etkisi olduğu kabul edilen diğer herhangi bir çevresel faktör de fetal gelişim üzerinde etkili olabilir. Sigara kullanımı, ciddi psikolojik travmalar, maternal enfeksiyon veya farmakolojik ajanlar bunlardan birkaçıdır (65-68). Potansiyel programlama uyaranlarına maruz kalma süresi vakanın sonucunu belirlemede kritik rol oynayabilir. En fazla hassasiyet, hızlı büyüme ve olgunlaşma dönemlerinde ortaya çıkar. Örneğin böbreklerin en fazla hasara maruz kalabileceği dönem nefrogenesis safhasıdır (64). Önemli bir kısmı anne karnındayken gelişen beyin, çok daha uzun bir süre dışardan gelebilecek etkenlere karşı korunmasız kalabilir. Çünkü nöral yollar ve bağlantılarının kapsamlı gelişimi çocukluk dönemine değin de devam eder (69). Maruz kalma süreci uzadıkça daha geniş bir yelpazede organ ve sistemler üzerinde etkisinin olması beklenir (57).

Etkin bir biçimde, programlamanın ilk modülatörü her bir bireyin genetik profilidir ve programlama bir dizi kümülatif olayın bir parçasıdır bu da yetişkinlikteki sağlık ve hastalığa zemin hazırlar (70).



Şekil 2.1. Gelişimsel programlama hipotezi şeması (57)

Şekil 2.1’de görüldüğü gibi maternal diyetin içeriği normal fetal gelişimi ve fizyolojik fonksiyon programlanması için en önemli etkenlerinden biridir. Bu alanda yapılan çalışmaların çoğu maternal yetersiz beslenmenin etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. Gelişimsel programlama genellikle gebelikteki yetersiz beslenme durumu ile insan popülasyonlarının hastalık süreçleri arasındaki ilişkileri primer programlama konusu olarak ele alır (62,71). Ancak güncel eğilim, gelişmiş ülkelerde bir programlama faktörü olarak gestasyonel dengesiz ve fazla beslenme üzerine artan çalışmalar bulunmaktadır (61).

2.3. Gelişimsel Programlama ve Epidemiyolojik Veriler

2.3.1. Maternal Diyetle Enerji Yoksunluğu ve Yetersiz Beslenme

Yaşamın erken döneminde karşılaşılan çevresel etkenlerin yetişkinlikteki hastalık risklerini belirlediğine dair ilk ipuçları İngiltere ve Galler’in kuzey-güney

olarak ayrılması sırasında beliren hastalıklar ve sonuçlarını değerlendiren çalışmalardan elde edilmiştir (8). Bu çalışmalarda doğum tarih ve döneminin kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (72). Tarihi kaynaklardan elde edilen kohort verileri yaşamın ilk döneminde maruz kalınan faktörler ile yetişkinlikteki kardiyovasküler hastalık (KVH) ve Tip II DM arasındaki ilişkinin varlığını ortaya koymuştur (72-78). Gelişimsel programlanan hipotezinin geliştirilmesine yol açan ilk bulgular Barker ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışma olan Hertfordshire kohort çalışmasıdır (79-82). Hertfordshire’da 1911 ve 1930 yılları arasında doğan 16000 kadın ve erkeğin doğum ağırlıkları ve 1 yaşındaki ağırlıkları değerlendirildiğinde düşük doğum ağırlığına sahip bireylerde yüksek KVH kaynaklı mortalite oranı, yüksek sistolik kan basıncı, artmış Tip II DM prevalansı ve metabolik sendrom riski artışı ile ilişkilendirilmiştir (79-83). Hertfordshire’ın yanı sıra yirminci yüzyılın ilk üçte birlik döneminde Preston (84), Lancs. ve Sheffield (80) ve Güney Yorkshire’da (85) doğmuş kadın ve erkeklerin dahil olduğu geniş retrospektif kohort çalışmalarda da doğrulanmıştır. Bu çalışmalarda aynı zamanda doğumdaki vücut yapısının ilerleyen dönemlerdeki hastalıkların belirteci olduğu da bildirilmiştir. Farklı çalışmalarda düşük doğum ağırlığı yine artmış KVH mortalitesi (86), erişkinlikteki yüksek kan basıncı (87) ve insüline bağımlı olmayan diyabet (88) ve metabolik sendrom riski (81) ile ilişkilendirilmiştir.

Daha sonra yapılan çalışmalarda, düşük doğum ağırlığı, düşük ponderal indeks (PI: vücut ağırlığı(g)x100/boy²), asimetrik fetal: plasental oran ve baş çevresinin yaşamın ilerleyen dönemlerinde hastalık riskleriyle ilişkili olduğu gözlenmiştir (80,85,89,90). Bu konuda yapılan bir kohort çalışmasında takibe alınan 64-75 yaş arası erkeklerin doğum ağırlıkları ile kan basınçları (80), Tip II DM (82) ve insülin direnci (81) arasında ters ilişki olduğu bildirilmiştir. Kapsamlı bir çalışma olan Hemşireler Sağlık Çalışması’nda, Curhan ve ark. tarafından 70297 kadının doğum ağırlıkları değerlendirilmiştir ve miyadında doğmuş tekil gebelikler arasında kardiyovasküler kalp hastalıkları ve inme riskinin doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu saptanmış ve rölatif risk, doğum ağırlığında her bir kg artış için 0,85 olarak hesaplanmıştır (91). Ayrıca düşük doğum ağırlığı ile erişkin dönemdeki yüksek kan basıncı arasında ilişki bulunmuştur (91,92).

Gebelikte yetersiz beslenme ile çocuklarda görülen hastalık ve sağlık ilişkisinin en iyi göstergeleri, İkinci Dünya Savaşı sırasında askeri müdahale esnasında yaşanan kıtlıkların ardından yapılan izlemlerden gelmektedir. En çok çalışılan bulgular ise Leningrad kuşatması (93) ve Hollanda Açlık Kışı'dır (94). Bu savaş zamanı gerçekleşen kıtlıklar sırasında çok sayıda insan ciddi beslenme yetersizliğine maruz kalmıştır. Bu bireylerin 60 yıllık izlemleri neticesinde insan gelişimi üzerinde prenatal stres etkisi ve uzun dönemli sağlık etkileriyle ilgili önemli ipuçları sağlamıştır. Bu durumda Hollanda Açlık Kışı'nın prenatal yetersiz beslenme olarak fetal büyüme üzerine sadece küçük bir etkisi vardır ama uzun vadede bunun kardiyovasküler hastalıkların (95), obezitenin (42), renal disfonksiyonun (96) ve insüline bağımlı olmayan diyabetin (97) programlanması için çok muazzam bir risk yarattığı aşıkardır. Bu izlem çalışmaları sayesinde gelişimin farklı dönemleri sırasında maternal yetersiz beslenmeye maruziyetin yetişkinlik döneminde KVH ve obezitenin en güçlü belirleyicisi olduğu gözlenmiştir (55).

2.3.2. Maternal Obezite ve Aşırı Beslenme

Obezite, Tip II DM, maternal obezite ve gestasyonel diyabet ile ilgili veriler maternal obezite ve çocuklardaki metabolik sendrom başlangıcı arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmıştır (98). Obezitenin en yüksek prevalansının obez ebeveynlerin çocukları arasında olduğu bildirilmiştir (99). Obez annelerin çocukları obez babalarinkine göre daha fazla kilolu veya obez olma riski altındadır (100-102). Ayrıca gebelik öncesi fazla kilolu olmanın infant için fazla kilolu olma ve abdominal obezite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (103). Buna ek olarak annelerin vücut kütle indeksi (VKİ) ve çocuklarda adipoz doku artışı ve insülin direnci arasında (104-106); ayrıca gebelikte maternal kilo kazanımı ile çocuklarda adipoz doku artışı arasında ilişkilerin var olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (107).

Epidemiyolojik çalışmalarda maternal VKİ ile gestasyonel diyabet ve çocuklarda adipoz doku artışı arasında ilişki bilinmektedir (108-110). Maternal diyabet ve obeziteye maruz kalan yavruda obezite için yüksek insidansın olası sebebi hastalıklara predispozisyonun gelişmesidir (111). Gebelikler arasındaki maternal kilo kazanımı ve artmış VKİ de çocuklar üzerinde diğer kardeşleriyle karşılaştırıldığında

Tip II DM ve VKİ prevelansının arttığı görülmüştür (112). Ayrıca, obez kadınlarda bariyatrik cerrahi öncesi doğan çocukların daha sonra doğan çocuklara göre obezite riskinin azaldığı bildirilmiştir (113,114). Bu bulgular farklı intrauterin koşullarda aynı anneden doğan çocuklarda oluşan birbirinden çok farklı hastalık risklerini göstermektedir. Ve aynı zamanda hem çevresel koşullar hem de genetik yatkınlıkların gelişim esnasında çocuklarda fizyolojik programla nedeni olabileceğini kanıtlamaktadır (98).

Bu bulgular dünya genelinde artmaya devam ettikçe doğurganlık çağındaki kadınlarda fazla kilolu ve obez olma oranları artmaya devam etmektedir. Amerika’da yetişkin obez kadınların prevelansı 1960 ve 2000 yılları arasında 3 kat artmıştır (115). Benzer şekilde İngiltere’de ilk prenatal kayıt alındıkları anda hamile kadınların VKİ’si 1990 ve 2004 yılları arasında ortalama $1,37 \text{ kg/m}^2$ artış göstererek obezite prevelansı üçe katlanmıştır (116). Bu endişe verici tabloyle obezitenin döngüsel olarak nesiller halinde aktarımını ortaya koymaktadır. Obezite aynı zamanda hipertansiyon, hepatik steatozis, ve KVH gibi eşlik eden metabolik hastalıklarla ilişkili tüm durumları da kapsadığı için bu durumu daha da derinleştirmektedir (98).

2.4. Gelişimsel Programlama ve Deney Hayvanları Modelleri

İnsan kohort araştırmaları gelişimsel programlamanın altında yatan mekanizmaların anlaşılması için büyük bir öneme sahiptirler ancak kontrol edilemeyen genetik ve çevresel kökenli değişkenlerin etkisi ile yorumlanamayan sonuçlar içerebilmektedir. Bu nedenle hayvan modellerinin kullanımı, fetüsün maruz kaldığı kontrol edilebilen koşulları ve maruziyetin çeşitli aşamalarında anne, fetüs ya da yavrudan elde edilen doku örnekleri ile gelişimsel programlamanın mekanizmaların çalışılmasına olanak sağlamıştır.

En yaygın kullanılan modeller kemirgenler olup altta yatan mekanizmaların anlaşılması için başka laboratuvar hayvanları da kullanılabilir (98,117). Primat modeller gebelik sırasında gelişimsel özellikler bakımından insan türüne büyük benzerlikleri göstermesine rağmen uzun gebelik dönemleri ve büyük hayvanların bakımı için artan maliyetler nedeniyle daha az tercih edilmektedirler (117). Babunlar üzerinde yapılan ilk çalışmada infant dönemin başlangıç

aşamalarında aşırı beslenmenin, yetişkinlikte yükselmiş trigliserit düzeylerine ve adipozitlerin hipertrofisine yol açtığı rapor edilmiştir (117). Başka araştırmacılar, diyet kaynaklı obez annelerin plasental morfolojisi ve fonksiyonundaki değişikliklerin, gestasyon yaşı büyük insan fetüsünde tanımlanan değişikliklere benzer olduğunu ve bu durumun fetüse besin ögesi geçişinin artışına yol açabileceğini bildirmişlerdir (118). Rhesus makat maymunları maternal aşırı besin alımı modellerinin çalışılması için iyi bir modeldir. Yapılan bir çalışmada kronik şekilde yüksek yağlı bir diyetle beslenen annelerin yavrularında non-alkolik karaciğer yağlanması hastalığının bulgularının geliştiğini ve bununla birlikte postnatal periyotta da varlığını sürdüren trigliserid birikimi ve vücut yağ yüzdesinde iki kat artışın görüldüğünü bildirmişlerdir. Takip eden gebeliklerde annenin diyetinin değiştirilerek kontrol diyeti ile zenginleştirilmesinden sonra, değişen ortama yanıt olarak gelişimsel etkinin, sonraki yavrularındaki bu olumsuz etkilerin engellendiği görülmüştür (119).

Primat modellerine benzer olarak koyun modellerinde de maternal diyetle oluşan obezitenin plasental yağ asit transporter ekspresyonunda artış ile fetüste yüksek trigliserid seviyeleri ve inflamasyon artışına neden olduğu bildirilmiştir (120,121). Yapılan diğer çalışmalarda artan lipojenik genlerin yavrularda yağ depolanmasını arttırdığı ve iskelet kas gelişiminde defektlere yol açtığı bildirilmiştir (122-125).

Maternal fazla besin alımı ile ilgili modelleme oluşturulurken en fazla tercih edilen türler bahsedildiği gibi kemirgenlerdir. Gebelik gelişim süreçleri farklı olsa da, kısa gebelik süreleri ve ömürleri, beslenme açısından insanlarda geniş benzerlikler ve maliyetlerinin düşüklüğü gibi sağladıkları avantajlarla tercih sebebidirler. Diyet manipülasyonu ile ilgili ilk çalışmalarda maternal yüksek yağlı diyetlerin etkileri incelenmiştir (126,127). Yüksek yağlı beslenen annelerin yavrularda adipozite, insülin direnci ve hipertansiyon bulguları saptanmıştır (126,127). Ancak günümüz beslenme şeklinin yüksek yağ ve şeker içermesi nedeniyle bunu yansıtan modellerin çalışılmasına başlanmıştır. Son dönemlerde anne ratlarda maternal obeziteyi indükleyecek yüksek yağlı, yüksek şekerli obezojenik diyetin, yavrularda hiperfaji, insülin direnci, hipertansiyon ve glukoz intoleransına neden olduğunu bildirilmiştir (61,128). Bu ratların yavrularının sütten kesilmelerinin

ardından “abur cubur” (örneğin yüksek karbonhidrat, şeker ve tuz içeren lezzetli, atıştırmalıklar) besinlere karşı hiperfaji gösterdikleri ve bu yönde bir tercihle “abur cubur” tarzı diyetle beslendiklerinde, ağırlık kazanımlarda anormal artışa rağmen iskelet kas kütlelerinde azalma olduğu görülmüştür (129,130). Diğer diyet manipülasyonlarının biri olan yüksek proteinli diyetlerin, metabolik sendrom başlangıcına neden olduğu bildirilmiştir (131). Diyet manipülasyonlarında tek bir makro besin ögesinin arttırılması diğerinin azaltılmasını gerektirebilir. Yani artan yağ oranı azalan karbonhidrat ve protein ile karşılanabilmektedir. Diyetin sonuçları değerlendirilirken bu tür çalışmalarda düşük protein ya da karbonhidratın da etkileri göz ardı edilmemelidir (61,128,130).

Metabolik bozuklukların babadan da (paternal) geçebileceğinin gösterildiği bir rat modelinde, erkek ratların kronik bir biçimde yüksek yağlı diyetle beslenmesinin düşük doğum ağırlığı, adipozite ve bozulmuş glukoz toleransı oluşturduğu bildirilmiştir (132). Buna göre paternal obezitenin çocukluk çağı ve yetişkinlik obezitesi üzerine etkisinin olduğunu düşündürmektedir (132). Obezite için annenin çocuk üzerindeki etkileri babanınkinden anlamlı derecede daha fazladır (102). Bunun maternal belli genlerin yavrularda obezite riskini oluşturmada etkisi olabileceğini yansıtmaya rağmen fetal gelişim üzerinde maternal obezitenin direk etkisi daha çok çalışılmaktadır (98).

Kemirgen modeller ayrıca erken postnatal dönemde aşırı besin alımının etkilerini araştırmak için de kullanılmaktadır. Plagemann ve ark. (133) doğumdan sonra her batındaki yavru sayısının boyutlarındaki küçülmenin yavrularda hiperfaji ve hiperinsülinemiye yol açtığını bulurken aynı zamanda diğer araştırmacılar da batın sayısındaki yavruların boyutlarının iri oluşunun, leptin duyarlılığını arttırarak obeziteye karşı koruyucu olduklarını rapor etmişlerdir (134). Ayrıca yapılan çapraz deneylerde postnatal aşırı besin alımının ileriki dönemlerde obez fenotipe katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Örneğin yağlı diyet alan anne ratın sütüyle beslenen yavrularda, gebelik esnasında yüksek yağa maruz kalan yavrularla benzer şekilde hipertansiyon ve endotelial hücre disfonksiyonun geliştiği görülmüştür (127). Maternal aşırı besin alımının ardından emzirme döneminde de bu diyetlerle maruziyetin metabolik sendrom bulgularını şiddetlendirdiği bulunmuştur (98). Farklı hayvan modellerinde yavruların fenotiplerinde ortak olarak hiperfaji, insülin direnci

ve artmış adipozite ve hipertansiyon sonuçların görülmesi, bu hastalıkların ortak mekanizmalara sahip olduğunu göstermektedir (98,129,135,136).

2.5. Gelişimsel Programlamada Rol Oynayan Maternal Faktörler

Maternal diyetin kendisinin mi yoksa obezite ile ilişkili maternal metabolik parametrelerin etkisinden dolayı mı fetüs üzerinde metabolik fenotip oluşmaktadır, bu bilinmemektedir ve insan deneklerde bu iki etkiyi birbirinden ayırmak güçtür. Obez kadınlar sıklıkla enerjisi yoğun diyetleri tüketmedirler ancak zayıf bir kadının da enerji bakımından yoğun bir diyet tüketmesi durumunda yavrularına aynı riskin eşit ölçüde geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle son çalışmalar, tek başına maternal obezitenin ve obezojenik maternal diyetin birbirinden bağımsız etkilerini ayırt etmeye yoğunlaşmıştır (98).

Epidemiyolojik bulgular maternal ağırlık kazanımının kendisinin gestasyonal yaşı büyük bebeklerin olma riskini ya da maternal BKI ya da glukoz toleransından bağımsız olarak çocukluk çağı obezitesini anlamlı bir biçimde arttırdığını göstermektedir (137). Tıp Enstitüsü tarafından önerilen gestasyonel ağırlık kazanım değerlerini aşan kadınlar daha fazla adipozite ve bununla ilişkili metabolik özellikleri gösteren çocukları olma olasılıkları artmaktadır (138). Ancak maternal ağırlık kazanımının etkilerini, hayvan çalışmalarında maternal diyetten ayırmak zordur. Tokluk kaynaklı kendi kendini sınırlayan besin alımı sayesinde, obezojenik diyetle dişi ratları besleyerek modellerin çoğunluğunda maternal ağırlık kazanımı ve obezite indüklenmektedir. Bu nedenle, yavrularda gözlemlenebilir herhangi bir sonuç, maternal diyetin, maternal obezitenin ya da her ikisinin birbiriyle etkileşimi sonucu olabilir (98).

Bebek doğum ağırlığı ve makrozominin maternal trigliseridlerle maternal glukoz toleransından daha güçlü bir ilişki içinde olduğu Di Cianni ve ark. tarafından gösterilerek diyet bileşenlerinin gebelik sırasında fetal gelişimi etkiliyebileceği bildirilmiştir (139). Howie ve ark., yüksek yağlı diyetlerle (%45 yağ) beslenen dişi ratların yavrularında artmış vücut ağırlığı ve adipozite göstermişlerdir (140). Geçmişte kendi anneleri yüksek yağlı diyet alırken onlardan süt alan ve yetişkinliğinde bu nedenle de obez olan anne ratlar ile sadece gebelik ve laktasyon dönemlerinde yüksek yağlı diyet alan anne ratlar arasında anlamlı bir farklılık

olmaksızın bu etkinin gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu çalışmada annelerin vücut ağırlıkları ve maternal ağırlık kazanımları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Aynı zamanda bu çalışmada gebelik ve laktasyon sırasında diyet ve obezitenin potansiyel etkilerini birbirinden bağımsız bir şekilde açıklanarak bu iki unsurun özellikle yavrular üzerinde programlama yeteneğine sahip olabileceğini gösterilmiştir (140).

Diyetteki yüksek yağın önemi ayrıca primatlarda yapılan deneylerde de gösterilmiştir. Buna göre gebelik esnasında maternal yüksek yağlı diyetin tüketiminin fetüste önemli düzeyde serbest yağ asitleri atışına neden olduğu, bunun da insülin direncine yol açtığı bildirilmiştir. Carmody ve ark.'da ayrıca insülin direnci gibi diğer maternal faktörlerin aracılığı ile diyetsel yağın öneminin altını çizmişlerdir. Bu çalışmada yüksek yağlı diyetin tek başına insülin direncinden bağımsız olarak yavruların vücut ağırlıklarını ve karaciğer trigliserit içeriklerini değiştirerek yavruların fenotipini etkilediğini bildirmişlerdir. Ancak maternal insülin direnci ve yüksek yağlı diyetin yaşamın erken dönemlerinde adipozite üzerine beraber etki gösterebileceklerine de değinilmiştir (141).

Hayvan modellerinde gebelik esnasında ağırlık kazanımı ile ilgili mevcut anlayışlar sınırlı olmasına rağmen pek çok çalışma maternal obezitenin perikonsepsiyonel ve laktasyon dönemlerindeki etkisini incelemiştir. Bu konuda maternal obezitenin yavrularda adipozite, hiperfaji ve insülin direncinin programlanmasında bağımsız bir etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir. Dört hafta süreyle yüksek (%60 yağ) veya düşük yağlı diyet (%10 yağlı) ile beslenen obez olan veya olmayan dişi ratlar değerlendirildiğinde; yüksek yağlı diyetle beslenen her iki grubun da yavrularına riski eşit ölçüde geçirdiklerini bildirmişlerdir (142). Dişi ratlarda maternal obezite ve enerjinin farklı makrobesin öğelerinden alımı çalışılmaya devam edilmektedir (143,144). Akyol ve ark. gebelikten önce veya gebelik sırasında kafeterya diyetine maruziyetin obez ebeveynlerin oluşmasına neden olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca gebelik sırasında kafeterya diyet tüketiminin anormal plasenta büyüklüklerine neden olduğunu ama obezite ile ilişkili çevrenin azalmış fetal ağırlığa neden olduğunu bildirmişlerdir (145). Ancak sonuç olarak gebelik öncesi, sırası ve sonrası dönemlerde maternal beslenme ile ilişkili etkenler ile ilgili daha fazla araştırmanın yapılması gerekmektedir.

2.6. Kronik Hastalıkların Programlanması

2.6.1. Kardiyovasküler Hastalıkların Gelişimsel Programlanması

20. yüzyılın başlarında kardiyovasküler hastalıkların insidansı gelişmiş ülkelerde inanılmaz bir biçimde yükselişe geçerek en yaygın ölüm nedenlerinden biri haline gelmiştir. Bu ülkelerin pek çoğunda bu yükseliş yıllar içerisinde bir düşüş izlemiştir ve bu yükselişten yaşam tarzındaki değişiklikler sorumlu tutulmamıştır. Ama şu an kardiyovasküler hastalıkların insidansı bütün dünya genelinde artış göstermektedir (146).

Yetişkin yaşam tarzı risk faktörlerinin, koroner kalp hastalık risk faktörlerini sınırlı düzeyde öngörme yeteneği sonucunda ortaya çıkan paradoks, yaşamın erken dönemlerinde karşılaşılan olumsuz çevrenin bu hastalıkta önemli rol oynayabileceğine dair bir hipotezin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu hipotez ilk defa Rose tarafından koroner kalp hastalığı olan bireylerin kardeşlerinde kontrol grubuna göre iki kat daha fazla ölü doğum ve infant mortalitesi görülme oranına sahip olduklarını bildirdiği araştırmasında desteklenmiştir. Bu onu “iskemik kalp hastalığı, bünyesel olarak zayıf olan bireylerde görülme eğilimi daha fazladır” şeklinde yorumlanmıştır (147). Bu çalışmanın ardından Forsdahl tarafından yapılan coğrafik çalışmalar da bu hipotezi desteklemiştir. Forsdahl, Norveç’in 20 ilçesinde geçmiş yıllara ait infant mortalite oranları ile sonradan gelişen aterosklerotik kalp hastalıkları arasında kuvvetli bir ilişkinin olduğunu göstermiştir (148).

Bütün bu çalışmalar çocukluk ve ergenlik döneminde olumsuz yaşam koşullarının bir risk faktörü olarak kalp hastalıklarının ortaya çıkışını öngörmesine rağmen İngiltere ve Galler’de yapılan çalışmalarda intrauterin yaşam ve erken bebeklik dönemi için olumsuz bir ortamın önemine daha güçlü bir şekilde dikkat çekilmiştir. Geçtiğimiz yüzyılda yüksek neonatal ve postneonatal mortalite oranına sahip olan bölgelerde koroner kalp hastalıkları riskinin belirgin olarak yükseldiğini bildirmişlerdir (8). Düşük doğum ağırlığının artmış neonatal ve postneonatal mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olması düşük doğum ağırlığıyla dünyaya gelip hayatta kalan bebeklerin yetişkinlikte koroner kalp hastalıkları riski altında olabileceği hipotezinin ortaya çıkmasına yol açmıştır (41).

İlk epidemiyolojik çalışmalar orta yaşlı ve daha büyük yaşlardaki kadın ve erkeklerin doğumda kaydedilmiş antropometrik ölçümlerinin izleme alındığı ve olumsuz intrauterin ortamın uzun dönemli etkilerini incelendiği bir strateji üzerine kurgulanmıştır. Yapılan bir araştırmada, İngiltere’de Herfordshire’da düşük doğum ağırlığı ile dünyaya gelen bireylerin, yetişkinlikte koroner kalp hastalıklarından ölme oranlarının bir hayli yüksek olduğu gösterilmiştir (72). Buna göre, 1911-1930 yılları arasında doğan 15726 erkek ve kadının, doğum ağırlığı arttıkça koroner kalp hastalıklarından ölme oranlarının da gittikçe düştüğü bildirilmiştir. Yüksek doğum ağırlığına sahip olan erkeklerde ve gestasyonel diyabetli annelerden makrozomik bebek olarak dünyaya gelen kadınlarda koroner kalp hastalıklarından ölüm oranlarının diğer gruba göre çok daha az olduğu rapor edilmiştir (146). Bir başka çalışmada Sheffield’de doğan 1586 erkeğin 1907-1925 yılları arasında gelişme geriliğinin bir sonucu olarak normalden daha küçük olarak doğmuş olan bireylerin, prematüre doğan bireylerden daha fazla hastalık riski altında oldukları bildirilmiştir (149).

Özellikle İngiltere’de bu alanda yapılan araştırmaların artışı ile fetal büyümedeki büyüme geriliğinin yaşamın sonraki dönemlerinde koroner kalp hastalıkları ile ilişkili olduğu görüşü büyük oranda yaygınlık kazanmıştır. Örneğin, ABD’de 70297 hemşire üzerinde yapılan çalışma; Caerphilly, Güney Galler’de 1200 erkek üzerinde yapılan çalışma ve Mysore, Güney Hindistan’da 517 kadın ve erkek üzerinde yapılan çalışma düşük doğum ağırlığı ve yetişkin koroner kalp hastalıkları arasındaki ilişkinin doğrulandığı çalışmalardır (77,150,151). Ayrıca yapılan bir diğer araştırmada > 45 yaş erkek ve kadınlarda koroner kalp hastalığı riski %15 olanların doğum ağırlığının < 2,5 kg iken hastalık riski %4 olan bireylerin doğum ağırlığının > 3,2 kg olduğu bildirilmiştir (77).

Bu ilişkilerin altında yatan mekanizmaları inceleyen çalışmalarda, doğum ağırlığı ile koroner kalp hastalığı riskinin, erken dönemde kısıtlı büyüme ve geleneksel kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasındaki ilişki ile paralellik gösterdikleri bildirilmiştir (146).

2.6.2. Obezitenin Gelişimsel Programlanması

Obezite giderek yaygınlığı daha da artan metabolik bir bozukluktur. Obezite genetik ve çevresel etmenleri içeren multifaktöriyel bir durum olmasına rağmen, obezitenin insidansındaki bu ani yükselişi sadece genetik faktörlere bağlamak bu yükselişi açıklamak için yetersiz kalacaktır (152). ABD’de yetişkin dönemdeki obezite prevalansı yaklaşık %32’dir ve bu oran gittikçe de artmaktadır (153).

Obez hastalarda, hiperlipidemia, insülin direnci, hipertansiyon, koroner kalp hastalıklarını içeren bir dizi sağlık problemleri ortaya çıkarken, bazı kanser türleri, solunum komplikasyonları ve üreme düzensizlikleri için de insidans artmaktadır. Obezite sıklıkla anormal karbonhidrat ve lipid metabolizması, endokrin fonksiyonunda pek çok değişikliklerle karakterizedir (154).

Obezitenin bir dizi genetik bileşenleri tanımlanmıştır (155-157). Ve hayvan çalışmalarında obezitenin fizyolojik mekanizmaları ile ilgili önemli oranda bilgi sağlayan tek gen mutasyonları kaynaklı değişmiş biyokimyasal yollar araştırılmıştır (153).

Obezitede leptinin rolü ile ilgili yapılan araştırmalar sonucunda, adipoz doku, beyin ve endokrin sistem arasında bir ilişki kurulmuştur ve leptinin vücut yağ depolarının kontrolündeki majör rolünü beslenme davranışının regülasyonu, otonom sinir sistemi aktivitesi, metabolik regülasyon ve vücut enerji dengesi aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmiştir (152,158). Ancak obez bireylerin büyük bir çoğunluğu leptin veya onun reseptörlerinde genetik anormalliklere sahip olmamasına rağmen leptin faaliyeti gösteren alt mediyatörlerdeki defektlerden kaynaklanan leptin direnci geliştirmektedirler (152,158). Yaşam tarzı ve diyet gibi postnatal çevresel faktörler tip 2 diyabet ve obezitenin gelişiminde önemli hızlandırıcılar olsa da ve obez bireylerde tip 2 diyabetin oluşum riski yüksektir. Ancak aşırı besin alımının sürdürülmesi ve insülin direnci veya hiperinsülinizm gelişimine rağmen glukoz homeostasisi, uzun bir süre için nispeten normal kalabilmektedir (159). Çünkü artan insülin gereksinmesine rağmen insülin üretimindeki artışla glisemi kontrolü sağlanabilmektedir. Ancak pankreas adacık hücreleri aracılığıyla obezite kaynaklı hiperinsülinizmin metabolik veya hormon mekanizmalarının insülin için artan ihtiyacı nasıl düzenlediği bilinmemektedir (159).

Obezitenin aynı zamanda bozulmuş fetal gelişim ile ilişkili olabileceği ve intrauterin gelişme geriliği ile doğan çocukların ilerleyen yaşlarda yüksek bir obezite riski ile karşı karşıya oldukları epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konulmuştur. Buna göre intrauterin gelişme geriliği ile doğan çocuklar, yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde obezite gelişimi riski ile karşı karşıyadırlar (160). Hollanda Açlık Kışı araştırmasında yetersiz maternal beslenmenin, yetişkin erkeklerde obezite oranlarındaki artışla sonuçlanması bu durumu net bir biçimde göstermektedir (42). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada, intrauterin gelişme geriliği ile dünyaya gelmiş çocuklarda, normal doğum ağırlığı ile dünyaya gelmiş aynı yaştaki çocuklara kıyasla daha yüksek oranda bozulmuş insülin duyarlılığına sahip oldukları bildirilmiştir (161).

Adipositlerin insüline karşı artmış hassasiyeti, gebelik sırasında olumsuz çevre tarafından indüklenebilen obeziteye yatkınlığı arttıran potansiyel bir mekanizmadır. Hayvan çalışmalarında gebelik esnasında yetersiz maternal beslenmenin yavrularda obezitenin gelişimi ile sonuçlandığı gösterilmiştir (162-164). Gebelik sırasında düşük proteinli diyet ile beslenen ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda, yavruların adipositlerinde insülin reseptör düzeylerinin arttığı veya adipositlerde insülin duyarlılığının yükseldiği bildirilmiştir (165).

“Yetişkin Sağlığı ve Hastalıklarının Gelişimsel Kökenleri” alanının odak noktası yetersiz fetal beslenmenin etkileri ile ilgili olsa da maternal ve dolayısıyla fetal aşırı besin alımı şu andaki küresel obezite salgınında artan bir öneme sahip olmuştur. Tarih boyunca insan popülasyonları aşırı beslenmeye maruziyeti nispeten daha kısa olmuştur. Bu nedenle az sayıda çalışma fazla besin alınan dönemlerde ani gelişen fetal adaptasyonları ve bu adaptasyonlardan sonra gelişen sekelleri araştırmıştır (166).

LaCoursiere ve ark. gebelik başlangıcında kadınların fazla kilolu veya obez olma insidansının 1991 ve 2001 yılları arasında %25’ten %35’e yükseldiğini bildirmişlerdir (167). Gebelikte fazla besin tüketiminin veya vücut yağ kütlesinin, maternal insülin direncinin uyarılma derecesi, artmış fetal besin ögesi geçişi ile aşırı büyüyen fetal ve infantın artmış vücut yağ dokusu ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (167). Danimarka’da 1936 ve 1983 yılları arasında doğmuş 300.000’den fazla çocuk üzerine yapılan bir araştırmada 4000 g’ın üzerinde doğum

ağırlığı ile 6-13 yaşları arasında fazla kilolu olma durumu arasında istikrarlı bir ilişkiyi bildirmişlerdir (168).

Artan fetal besin geçişinin artmış maternal enerji alımından mı yoksa maternal glukoz intoleransının mı bir sonucu olarak çocukluk ve yetişkinlik çağı obezitesinin yüksek risk faktörü olduğu tartışma konusudur (169). Çocuklar üzerinde yapılan uzunlamasına kohort bir çalışmada, ya maternal obezitenin ya da maternal gestasyonel diyabetin obezitenin ve metabolik sendromun gelişimi için *odds ratio* oranını anlamlı bir şekilde yükselttiği gösterilmiştir. Ayrıca yaşamın ilk haftaları veya ayları sırasında hızlı ağırlık kazanımının, çocukluk ve erken yetişkinlik döneminde artmış fazla kilolu ve obez olma riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (169).

Geniş prospektif güncel kohort bir çalışmada, 4 aylık infanttı 5 yaşına kadar çocukluk çağı kilo kazanımı ve vücut ağırlıkları ve vücut kütle indekslerinin, formula ile beslenme veya karışık beslenme şeklinde diyet enerji alımları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (170). Ayrıca infantlığın ilk haftasında, soya bazlı veya inek sütü bazlı formulanın her birinin alımında toplamda 100 gr artışın, yetişkinlikte hafif kilolu bir birey olma olasılığını %28 arttırdığı ile ilgili bir ilişki rapor edilmiştir (170). Başka bir çalışmada perinatal dönem süresince artmış enerji geçişine maruziyet ile çocukluk ve sonraki dönemlerde hafif kilolu veya obez olma arasındaki ilişkilerin altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir (171).

2.6.3. Tip 2 Diyabetin Gelişimsel Programlanması

İnsülin hormonu, pankreastaki langerhans adacıklarından salgılanan en önemli hormonlardan birisidir. Salgıladıkları hücre tiplerine göre değişen adacıkların, insülin salınımdan sorumlu hücre tipleri β hücreleridir (172). İnsülin salınımı besin alımı ile ilişkili bir geri bildirim ile ayarlanır. İnsülinin en önemli uyarıcısı glukoz olmakla birlikte aminoasitler ve trigliseritler de insülin salınımda etkilidir. Özellikle karbohidrattan zengin bir öğün tüketimi sonrasında kandaki glukoz seviyesinin artması ile insülin salınımını uyarılır (172). İnsülin, glukozun kas, yağ ve karaciğer hücreleri tarafından alınımını ve yine bu dokularda depolanmasını sağlar. Glukozun hücre içine alınması sonucunda kandaki konsantrasyonu normal düzeye düşer ve insülin salınımı yavaşlar. İnsülin salınımdaki bozukluk sonucu

ortaya çıkan diabetes mellitus hastalığının iki tipinden birincisi pankreastan insülin salınımındaki eksiklik sonucu ortaya çıkar. Tip-2 diyabet ise insülininden bağımsız diyabet olarak bilinir ve dokuların insüline duyarlılığının azalması sonucu gelişir. Fruktozun insülin direnciyle ve diyabetle olan ilişkisi ise halen tartışma konusudur. Çünkü fruktozun taşıyıcı sistemi olan GLUT5'in, pankreastaki β hücrelerinde az miktarda bulunması nedeniyle fruktozun glukozun aksine insülin salınımını tetiklemediği bilinmektedir (172). Fruktozun bu özelliği diyabet hastaları için fruktozu önerilebilir bir besin ögesi olarak gösterse de bazı uzun süreli hayvan çalışmalarında fruktoz tüketiminin insülin direncini arttırarak, glukoz toleransını bozduğu ve hiperinsülinemiye neden olduğu gösterilmiştir ve YFMS' nin sukroza göre daha yüksek olan fruktoz oranının insülin salgı mekanizmasında bozukluklara neden olduğu düşünülmektedir (172). Bununla birlikte, yüksek fruktozlu mısır şurubu ile tatlandırılmış içeceklerin uzun süreli tüketimlerinin insülin direnci, yağlı karaciğer, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ile yakından ilişkili olduğu ifade edilmektedir (173).

Obezitenin kendisi tek başına hiperinsülinizm ile karakterize insüline dirençli bir durumdur. "İnsülin Direnci Sendromu" glukoz intoleransı, hiperinsülinemia, artmış çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve hipertansiyon gibi geniş bir aralıktaki metabolik bozukluklardan oluşmaktadır (174). İnsülin direnci, Sendrom X olarak adlandırılan hipertansiyon, hiperinsülinizm, dislipidemia, obezite ve kardiyovasküler hastalıklara da katkı yaptığı düşünülen beşli tiratın gelişimi olarak düşünülmektedir (159). Her ne kadar insülin direnci ve hiperinsülinizm esansiyel hipertansiyonla yakından ilişkili gibi görünse de hipertansiyon tek başına insülin direncini antihipertansif ajanlarla kan basıncını düşürerek insülin duyarlılığını arttırmaz veya normalize etmez (154).

İnsülin direnci ve tip 2 diyabetin fetal gelişim sırasında programlanmış olduğuna dair sayısı gittikçe artan bulgular mevcuttur. Buna göre, düşük doğum ağırlığındaki kadın ve erkekler 'insülin direnci sendromu' gelişimi için normal ağırlıkta doğum ağırlığına sahip bireylerden daha fazla risk altında olduğu bildirilmiştir (175). Philips ve ark., Preston'da 103 erkek ve kadının üzerinde glukoz toleransı testi yürütülmüş ve mevcut vücut ağırlıkları benzer olan bireylerde, ortalama insülin direnci en yüksek olan bireyin en düşük doğum ağırlığına sahip

olduğunu ortaya koymuştur (88). Diğer taraftan, mevcut vücut ağırlığı en yüksek olan bireylerin de ortalama insülin direnci bakımından daha fazla risk altında oldukları da bildirilmiştir. Böylelikle en fazla ortalama insülin direnci gösteren bireyler, en düşük doğum ağırlığına sahip ama yetişkinlikte obez olan kişilerde gözlemlendiği belirtilmiştir (88).

Hales ve Barker'ın ortaya koyduğu "tutumlu fenotip" hipotezine göre intrauterin malnütrisyon insülin direncine ve azalmış β -hücre miktarına ve böylelikle yetişkin yaşamda fetüsün tip 2 diyabet geliştirmesine zemin hazırlamaktadır (176). Son dönemlerde geliştirilen "fetal kurtarma" hipotezine göre, malnütre fetüs periferik insülin direnci geliştirerek glukoz gibi besin öğelerinin temel organların lehine olacak şekilde yeniden dağılmasını sağlamaktadır (161). Bu iskelet kasında glukoz transport sayısı ve fonksiyonunda kalıcı bir azalma ile sonuçlanacaktır. Ve glisemik kontrolü ve yeterli miktarda insülin üretilmesini sağlamak için β -hücrelerinin devamlı olarak uyarılmasına ve nihayetinde β -hücre tükenmesi ile sonuçlanacaktır. Buna göre intrauterin büyüme geriliği olan çocuklarda bozulmuş insülin hassasiyeti tip 2 diyabetin gelişimini tanımlayan potansiyel erken dönem bir belirteçtir ve yetişkinlikte değişmiş insülin depolarının doğumda intrauterin büyüme geriliğinin şiddetine bağlıdır (161,177).

2.7. Programlama Hipotezi ile İlgili Eleştiriler

KVH ve metabolik sendromun intrauterindeki faktörlerin faaliyetleri sonucunda programlanmasını öne süren epidemiyolojik bulgular bazı araştırmacılar tarafından eleştirilmiştir (178,179). Kohort seçimi ve bulguların tekrarlanabilirliği ile ilgili sorunlar ve karıştırıcı faktörlerin düzeltimi ile ilgili problemlerin bu tür bir çalışma için kaçınılmaz bir zayıflık yaratmıştır ve orta yaştaki bireylerin hastalıklarının nutrisyonel programlanması kaçınılmaz bir biçimde tarihi veriler ve retrospektif kohortlara dayandırılmıştır (178). Bazı kritik noktalar eleştirilmekten kaçamamıştır. Huxley ve ark. meta analizlerle doğum ağırlığı ve vasküler hastalıkların göstergeleri arasındaki ilişkilerin etki büyüklüğünün aslında kohort büyüklüğü arttıkça azaldığı ve hastalıkların fetal orijinleri hipotezinin yayın yanlılığının bir ürünü olup ve ölçümde hata olduğu bildirilmiştir (178,180). Dahası olarak insanlarda fetal büyümenin besin alımının miktar ve kalitesindeki çeşitliliklere

karşı kayda değer bir biçimde dirençli olduğu için, maternal beslenmenin bozulmuş fetal büyüme ve uzun dönemli hastalık risklerine ortam hazırladığı açıklamanın temelinin zayıf olduğu belirtilmiştir (181,182). Aynı şekilde doğum ağırlığının gebelikte nutrisyonel durumu değerlendirmek için zayıf bir parametre olduğu ve düşük doğum ağırlığı ile doğan herhangi bir bebeğin bir dizi rutinin kısıtlanması aracılığıyla da gerçekleşebileceği ve gebelikte yetersiz beslenmenin tek açıklama olamayacağı ortaya konulmuştur (74). Sağlık ve hastalığın gelişimsel temelleri hipotezi bu nedenle daha çok biyolojik kanıtın gösterilmesine ihtiyaç duyduğu ve ancak o zaman halk sağlığı açısından önemi daha büyük sonuçlarla ilişkilendirilebileceği bildirilmiştir (55).

Epidemiyolojik çalışmaların, fetal yaşam ve 60-70 yıl sonraki sonuçları arasındaki ilişkileri araştıran yaklaşımları kaçınılmaz surette eleştiriye konu olacaktır. Açıkçası, devam eden bir dizi prospektif kohort çalışmanın varlığına rağmen, bu alanda yapılan hiç randomize kontrollü bir çalışmanın olmaması sonucunda literatür kaçınılmaz olarak retrospektif kohortlara ve vaka-kontrol çalışmalarına dayandırılmıştır. Bu çalışmalar düzeltilmemiş karıştırıcı faktörlerin varlığına meyillidir ve genellikle gebelikteki beslenme göstergeleri zayıf ajanlardır (57). Doğum ağırlığı tek başına fetüsün intrauterin fetüsle ilgili çok az bulgu verir ve büyümenin kısıtlanıp kısıtlanmadığı ya da hangi faktörlerin azalttığı ile ilgili hiçbir gösterge sağlayamamaktadır. Hollanda Açlık Kışı çalışmalarında gösterildiği gibi gebeliğin farklı aşamalarındaki beslenme yetersizliğinin belki nihai doğum ağırlığı ve doğumdaki boyunu etkiyebileceği bildirilmiştir (94,183). Dahası, gelişmiş ülkelerdeki popülasyonlar arasında maternal alım ve doğum ağırlığı arasındaki korelasyon zayıf olduğu belirtilmiştir (181,184). Fetüsün karşılaştığı, maternal alım, depo, maternal aktivite, plasental fonksiyon ve fetal gelişim oranını yansıtan nutrisyonel çevre gerçekte çok daha karmaşıktır. Huxley ve ark. (178) tarafından yapılan bir meta analizde fetal büyüme ile ilişkili kardiyovasküler hastalık ölçüm ve yayın yanlılığının yüksek etkisi tanımlanmasına rağmen diğer güçlü sistematik derlemelerde doğum antropometrisi ve tip-2 diyabet be kronik böbrek hastalığı riski arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde doğrulanmıştır (142,185).

Bu alanda yapılan epidemiyolojik çalışmalarla ilgili verilen sorunların olması kaçınılmazdır ancak araştırmaların çoğunluğu, programlamanın temel mekanizmasını

araştırmak ve fetal yaşam sırasında beslenme ile yetişkinlikteki fizyolojik ve metabolik fonksiyonları arasındaki ilişkileri araştırmak için planmıştır ve deneysel hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. Çok çeşitli türler üzerinde (kemirgenler, koyun ve primatlar dahil) maternal beslenme durumu ve kan basıncı, beslenme davranışı, adipozite ve glukoz homeostazisi arasında ilişkilerin olduğuna dair güçlü bulgular görülmüştür (70). Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgular gebelik sırasındaki farklı nutrisyonel hasarlara (demir eksikliği ve maternal aşırı besin tüketimi gibi) açık bir şekilde çocuklarda da esas itibarıyla aynı sonuçlar ortaya çıkmıştır (61,186,187). Bu durum programlanma hipotezinin sadece biyolojik olabilirliğini onaylamakla kalmamış aynı zamanda nutrisyonel stres etkenlerinin ileriki dönemlerde gelişimsel değişikliklerine neden olabileceğini düşündüren sınırlı sayıdaki mekanizmaların varlığını ortaya koymuştur (57).

2.8. Diyetle Fruktöz ve Gelişimsel Programlama

Beslenme, fetüsün büyüme ve gelişmesinde ve organizmada metabolik dengenin oluşturulmasında yer almakta olup, diyetle yapılan değişiklikler birçok organ ve dokunun gelişimini etkilemekte ve programlama gibi geri dönüşü olmayan etkilere neden olmaktadır (1,2,111,185,188). Organizmada metabolizmanın düzenlenmesi sırasında oluşan kalıcı değişiklikler, erişkin yaşlarda kronik hastalık riskinde artışa yol açabilmektedir (4,5). Annenin maruz kaldığı malnutrisyon, metabolizma, hormonlar, enfeksiyon, inflamasyon, çeşitli kimyasallar ve diğer uyaranların fetüste yapısal, fizyolojik ve metabolik değişiklikler yaratmasının kronik hastalıkların oluşumuna neden olabildiği görüşü günümüzde de desteklenmektedir (9). Güncel çalışmalar; kardiyovasküler hastalıklar, obezite, metabolik sendrom ve tip II diyabet gibi kronik hastalıkların temel sebebinin intrauterin dönemdeki büyüme ve gelişme yetersizlikleri ve dengesizliklerinden kaynaklanabileceğini bildirmiştir (10-12,189). Gelişimsel programlamanın, büyüme ve gelişmenin yanı sıra vücutta adipoz doku dağılımını, pankreasta beta hücre fonksiyonunu, hormonal yanıtı ve vasküler esnekliği etkilediği gösterilmiştir (10,190-192). Ancak bu etkilerin mekanizmaları tam olarak netlik kazanmamıştır. Gebelik ve laktasyon sırasında yüksek miktarda fruktoz alımının yavruların sağlığı üzerindeki etkilerinin tamamı henüz bilinmemektedir (190,191,193).

2.8.1. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

İnsanlar binlerce yıl, fruktozu ortalama 16-20 g/gün olacak şekilde diyetlerinde büyük ölçüde taze meyvelerden sağlarken, diyetlerin tüketime hazır hale gelmesi ile beraber serbest fruktoz tüketiminde önemli artış görülmüştür. Günümüzde Batı tarzı tüketime hazır diyetlerin enerjisinin yaklaşık %15-20'sinin kaynağını fruktoz oluşturmaktadır (yaklaşık 85-100 g/gün) (194). Doğal besinlerle alımında zararlı etkisi görülmeyen bu şekerin, besin endüstrisindeki kullanımı paralel olarak, doğal kaynaklar yerine bu doğal olmayan formun fazla tüketiminin obezite, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, Tip II DM, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, hiperürisemi, gut ve metabolik sendrom gibi hastalıklarla ilişkili olduğuna dair dikkat çekilmiştir (195).

Şekerin karanlık yüzünden yıllar önce şüphenilerek John Yudkin tarafından koroner kalp hastalıkları ve şeker tüketimi arasındaki ilişki vurgulanmıştır (196). Şeker, şeker kamışı veya şekerpancarından elde edilen doğal bir tatlandırıcı olup, birbirine α -1,4 glikosidik bağla bağlı bir molekül glikoz ve bir molekül fruktoz oluşan bir disakkarittir (142,197). Fruktoz, şekerin toplam içeriğinin yaklaşık yarısında bulunmasının yanısıra aynı zamanda meyveler ve balda da bulunan bir heksosdur. Buna karşın son yıllarda tatlandırıcıların nişasta izolasyonu ve hidrolizi yoluyla mısırdan üretilmeye başlamıştır ve glukozun hidrolizasyonu, glukozun bir kısmının enzimatik izomerizasyon ile fruktoza dönüştürülmektedir (142,197). Bu karışımın sonucu şekerden çok daha fazla endüstriyel üstünlüklere sahip, en önemli üstünlüğünün de fiyatının düşük olması olan ve Kuzey Amerika'da son 30 yılda artan bir ivme ile şeker tüketiminin yerine geçen yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMS) 'dur (198).

The Institute of Medicine of the National Academy 2002'de ilave şeker için Diyetle Referans Alım Düzeyi (Dietary References Intake-DRI) üst limit belirleyebilmek için yeterli kanıtların olmadığını çünkü, aşırı alımının spesifik bir sağlık problemine neden olmadığını bildirmiş ancak yine de ilave şekerin maksimum alım önerisi olarak toplam enerjinin %25'i olarak belirlemiştir (199).

YFMS'nin temel kullanım alanları, gazlı içecekler başta olmak üzere tüm tatlandırılmış hazır içecekler (meyve suyu, soğuk çay, meyveli sodalar vb.), çikolata, kek, şekerleme türleri, reçel-marmelat ve diğer jöle türü yiyeceklerdir. Fruktoz

kaynağı olan sükroz ve YFMS'nin kişi başına günlük tüketiminde 1970 ile 1997 yılları arasında 64 g/gün'den 81 g/gün'e çıkarak %26'lık bir artış olmuştur. Aynı yıllar için, sükroz ve YFMS'nin ayrı ayrı değerlendirmesi yapıldığında, sükroz tüketimi yıllık kişi başına 46,4 kg'dan 30,5 kg'a azalış gösterirken, YFMS tüketimi ise, 0,23 kg'dan 28,4 kg'a yükselmiştir. Besin üreticileri tarafından bu denli yaygın kullanılması, fruktozun sukrozdan daha güçlü bir tatlandırıcı olması, lezzet geliştirici etkisi ve daha ucuz olmasından kaynaklanmaktadır. Sükroz 100 birim tatlılığa sahipken, bu değer fruktoz için 173 birimdir (142). Türkiye Nişasta Bazlı Şekerin (NBŞ) üretimindeki kotayı 2015 yılı itibariyle %30'a çıkarırken Avrupa Birliği ülkelerinde nişasta bazlı şeker için bu oran en fazla ortalama %2'dir. (Fransa'da bu oran %0.42 iken, Almanya'da ise %0.89'dur) (200). Türkiye'de bireylere ait diyetle fruktoz tüketim miktarına yönelik veri bulunmamaktadır.

2.8.2. Diyetle Alınan Fruktozun Metabolizması

Gastrointestinal sistemde (GIS) fruktoz belli taşıyıcılarla, GLUT 5 ile taşınmaktadır (201,202). Bazı olgularda, fruktoz emilimi nicel olarak sınırlıdır ve büyük miktarlarda fruktozun tüketilmesinin ardından bazı malabsorbsiyonlar ortaya çıkar. Bu abdominal rahatsızlık ve diyareye aynı zamanda kolondaki fruktozun fermentasyonu sonucu uçucu yağ asitlerinin üretimine neden olur (203,204). İnce bağırsaktan emilen fruktoz, glikozdan farklı olarak neredeyse tamamı metabolik yollar aracılığıyla metabolize olur; ayrıca metabolizmanın başlangıç adımları insülininden bağımsızdır ve bu nedenle fruktoz insülin salgılanmasını ve plazma glukozunun artışını gerektirmeden büyük ölçüde metabolize olmaktadır. Bunun nedeni; 1) Fruktozun bir bölümünün laktat ve glukozla dönüştürüldüğü enterositlerde doğrudan metabolize olması ve 2) emilen fruktozun büyük kısmının da sırasıyla fruktokinaz, aldolaz B ve triokinazın aktiviteleri sonucu hızla fruktoz-1-fosfat ve trioz-fosfata dönüştürüldüğü karaciğer hücreleri tarafından alınmasıdır. Fruktoz ve aldolaz B, ADP ve sitrat tarafından inhibe edilmez ve dolayısıyla bunlar hücresel enerji durumları tarafından düzenlenmez. ADP ve sitrat konsantrasyonları glikolizin ilk basamaklarındaki kontrolü sağlamak için negatif bir geri bildirim uygularlar. Geri bildirim inhibisyonunun yokluğu sonucunda, bir yemekten sindirilen fruktozun hemen hemen tümü (ister saf bağlanmamış formda olsun, ister sukrozun içerisinde glikozla

bağlı halde bulunsun) hızlıca hepatik trioz-fosfata dönüştürülür (205). Bu substratlar akabinde karaciğer hücrelerinde okside edilir ya da kan dolaşımına salınmak üzere glikoz ve laktata dönüştürülür veya hepatik glikojen olarak depo edilir. Küçük ama triozfosfatların önemli bir kısmı da de nova lipogenezis yoluyla karaciğer hücrelerinde triaçilgliserole (TG) dönüştürülür. Fruktoz kullanımının diğer yollarından daha az önemli olmasına rağmen de nova lipogenezis aracılığıyla fruktozun kötü metabolik etkileriyle ilişkili olduğu görünmektedir (206).

Çünkü fruktoz metabolizması en azında başlangıç aşamalarında insülin salınımına bağlı değildir ve bu nedenle fruktoz emilimi sadece sınırlı bir glisemi artışına neden olduğundan fruktoz ilk başlarda diyabetik hastalar için doğal ikame olarak sukrozun yerine önerilmiştir. Ancak kemirgen ve insanlar üzerinde yapılan deneylerde diyetle yüksek miktarlarda alımda ciddi metabolik yan etkilerinin olduğu açığa çıkmıştır. Böylelikle yüksek fruktoz alımının trigliserid konsantrasyonlarında artışa, hepatik steatoz, insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkili olduğu görülmüştür (207,208).

Bu metabolik etkilerinin yanında, fruktozun mineral metabolizması üzerine olan etkileri de dikkate alınmalıdır. Fruktoz metal iyonları ile kompleks oluşturarak intestinal emilimi ve biyoyararlanımı değiştirebilir (209). Gerçekten de fruktozun ratlarda bakır emilimini azalttığı bildirilmiştir (210). Enerjisinin %20'si kadar fruktoz içeren diyetlerin insanlarda bakır dengesi üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olmadığı belirtilmiştir (211). Fruktozun ayrıca ratlarda demir emilimini arttırdığı ama çinko biyoyararlanımını değiştirmedeği görülmüştür (211,212). Fruktozun kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisi de ortaya konulmuştur. Glukozla tatlandırılmış içeceklerden alan farelerin fruktozla tatlandırılmış içecekleri tüketen farelere göre daha düşük fosfat ve kalsiyum düzeyleri ve idrarlarında artmış kalsiyum atımı gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar fruktozun doğrudan şeker alımı ve kemik sağlığı arasında gözlemlenen negatif ilişkiye dahil olmadığını düşündürmektedir (213). Ancak şekerli içecekler toplam fruktoz alımının önemli bir kısmından sorumludur. Bazı toplumlarda özellikle çocuklar ve gençler arasında bu tarz şekerli içeceklerin yüksek miktarlarda tüketiminin daha az miktarda süt tüketimi ve dolayısıyla düşük kalsiyum düzeyi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (214).

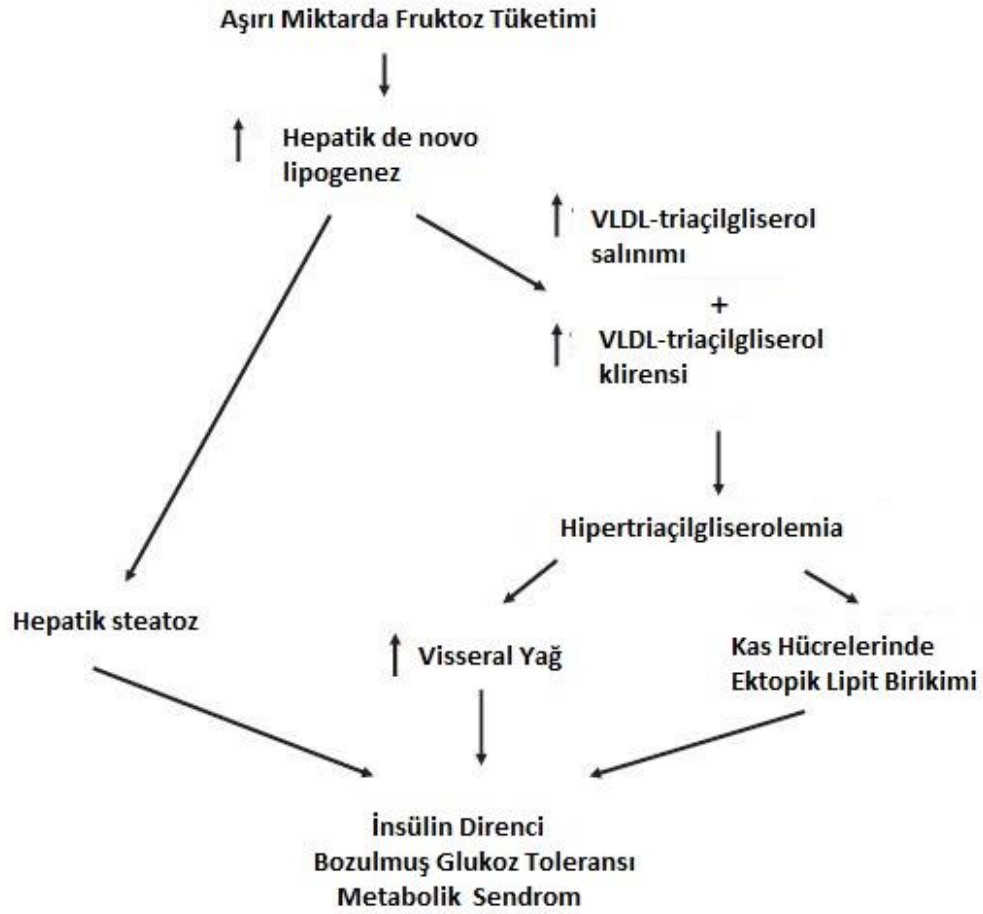
2.8.3. Fruktozun Neden Olduğu Metabolik Değişiklikler

Yüksek fruktoz veya yüksek sükrozlu diyetlerin kemirgenlerde obezite, diyabet ve dislipideminin gelişimine yol açarak her ikisinin de karaciğer, kas ve insülin duyarlılığında önemli bir azalmaya yol açtığı ile ilgili baskın bir bulgu bulunmaktadır (24). Oksidatif Stres ve endoplazmik retikulum stresinin de bu süreçlere dâhil olduğu görülmüştür (215-218). Ayrıca, yüksek sukroz içeren diyetlerin doğrudan sukrozun fruktoz bileşenine bağlı olarak istenmeyen yan etkilerinin görüldüğü bildirilmiştir (219). Fruktozun glukoz metabolizması üzerindeki yan etkileri lipid metabolizmasında oluşturduğu değişiklikler ile yakından ilişkilidir. Ratlarda, 6 hafta boyunca yüksek fruktozlu diyet uygulamasının intrahepatik yağ içeriği ve kan VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein)-triacilgliserol konsantrasyonlarında yükselişe neden olurken yaklaşık 3 aylık uygulamanın ise intramuskular yağ içeriğini arttırdığı bildirilmiştir (24). İlginç bir şekilde, insülin direncinin gelişimi benzer bir süreci izler: yüksek fruktozlu diyet uygulamasının ardından erken dönemde hepatik insülin direnci gözlemlenirken kas insülin direncinin daha geç görüldüğü kaydedilmiştir. Bu durum, fruktoz-kaynaklı insülin direncinin ektopik lipit birikimi ve dokuya özel lipotoksiste ile ilişkili olduğunu göstermektedir (220).

İnsanlarda yapılan araştırmalarda fruktozun olumsuz metabolik etkileri açık bir şekilde daha az kaydedilmiştir. Buna karşın, diyetin fruktoz içeriğinin hepatik de nova sentezini stimülasyonu ve azalmış VLDL-triacilgliserol klirensi aracılığıyla plazma trigliseritlerini yükselttiğine dair yeterli sayıda bulgu mevcuttur (221,222). Hayvan deneylerinde artmış VLDL-triacilgliserol salınımı diyetlerin fruktoz içeriği ile ilişkili bulunmuştur (223). Kadınlarda fruktoz tarafından uyarılan plazma trigliserit artışının önemli ölçüde baskılandığı bildirilerek bunun kadın cinsiyet hormonlarının koruyucu bir etkisinin sonucu olabileceği düşünülmektedir (224,225). İnsanlarda 1 hafta süresince yüksek fruktozlu hiperkalorik diyet uygulamanın dahi karaciğer ve iskelet kas hücrelerinde ektopik yağ depolanmasına yol açtığı belirtilmiştir (226). Fruktozun hepatik insülin duyarlılığını azalttığına ilişkin güçlü kanıtlar bulunmaktadır (222,227,228). Yapılan bir çalışmada 10 haftalık yüksek fruktozlu diyetin fazla kilolu bireylerde glukoz homeostazını bozduğunu bildirirken bununla birlikte yapılan az sayıda çalışmada yüksek fruktozlu diyetlerin tüm

vücudun insülin duyarlılığında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (229). Sağlıklı bireylerde farklı miktarlarda 4 haftaya kadar fruktoz suplementasyonun tüm vücut insülin duyarlılığını düşürmede başarısız olduğu belirtilmiştir. Bunun insüline dirençli obez deneklerde de olup olmadığının değerlendirilmesi gerekmektedir (226,230). Bir öğünde aynı miktarda fruktoz tüketiminin aynı miktarda tüketilen glukozla kıyasla daha az insülin salınımına neden olarak; daha fazla ghrelin, daha az leptin salınımına yol açtığı ve böylece besin alımını arttırdığı ve böylece obeziteye yol açtığı düşünülmektedir (231).

Hayvan modellerinde, yüksek fruktozlu diyetlerin hemen hemen her zaman artmış vücut yağ kütlesi, vücut yağ dağılımı ve karaciğer ve kasta ektopik yağ birikimi ile metabolik sendromun gelişiminde rol oynayabileceğini ve buna eşlik eden aşırı vücut yağ birikimi ve insülin direncine yol açtığı bildirilmiştir (198). İnsanlarda abdominal yağ dağılımının metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu ve bu intraviserel yağın insülin direncine subkutan yağdan daha fazla payı olduğu yıllardır tanımlanmaktadır (232,233). Bu bağlamda, vücut yağ dağılımı ile intrahepatik yağ içeriği arasındaki ilişkiler özel bir ilgi taşımaktadır. Pek çok obez hastanın gerçekten de önemli bir metabolik bozukluk sergilememesi “sağlıklı obez” veya “metabolik olarak fit obez” tanımının oluşturulmasına yol açmıştır (234). Bu sağlıklı obez denekler ve obez deneklerin metabolik komplikasyonlarını karşılaştırıldığında, hem intraviserel yağ ve intrahepatik yağ içeriğinin sıkı bir şekilde insülin direnci ile ilişkili olduğu görülmektedir. Ayrıca intrahepatik yağ içeriğinin özellikle metabolik sendromla daha fazla ilişkili görülmektedir (235,236). İnsanlarda, yüksek-fruktozlu bir diyetin hepatik yağ metabolizması üzerindeki etkilerinin artışı ile intrahepatik yağlanma ve viseral yağlanmayı artırarak viseral yağ depolarının fruktozun olumsuz metabolik etkilerinin merkezi olabileceği bildirilmiştir (226,229). Bu temellere dayanarak fruktoz tarafından başlatılan hepatik de nova lipogenez stimülasyonun, intrahepatik yağ depolanmasına, artmış VLDL-triaçilgliserol sekresyonuna ve hepatik insülin direncine neden olduğu yorumu daha fazla geçerlilik kazanmıştır. Bunun aynı zamanda ikincil olarak viseral yağ depolanmasına da yol açabileceği ama buna neden olan mekanizmaların daha fazla netlik kazanması gerektiği de bildirilmiştir (198).



Şekil 2.2. Aşırı fruktoz tüketiminin varsayılan mekanizmaları (198)

Artmış plazma VLDL-TG ve yüksek fruktozlu diyet tarafından tetiklenen lipit oksidasyonunun inhibisyonu ile kaslarda ektopik yağ birikimi, kas lipotoksitesi ve tüm vücutta oluşturduğu insülin direncinin seyri Şekil 2.2’de görülmektedir. Buna göre karaciğer hücrelerinde fruktoz de nova lipogenezi uyarır ve hepatik yağ asitlerinin artışına yol açar bu yağ ektopik karaciğer yağ birikimi olarak depolanabilir (hepatik steatozis) ya da VLDL-triaçilgliserol olarak salınabilir. Buna ek olarak, fruktoz ekstrahepatik VLDL-triaçilgliserol klirensini bozar. Aşırı miktarda fruktoz tüketildiği zaman, bunun hepatik steatoz ve hipertriaçilgliserolemiya yol açtığı bunlar da sırasıyla viseral yağ birikimi ve iskelet kasında ektopik lipit depolanmasını kolaylaştırmaktadır. Uzun vadede de hepatik ve kas lipotoksitesi ve viseral obezitenin bir sonucu olarak metabolik sendrom gelişmektedir (198).

Fruktozun ayrıca plazma ürik asidi arttırdığı bilinmektedir ve bu etkinin insülin direnci gelişiminde rol oynayabileceği belirtilmektedir. Ratlarda, fruktoz kaynaklı hiperürisemianın NO sentazın inhibisyonu ile sonuçlandığı kaydedilmiştir. Çünkü insülin kaynaklı glukoz kullanımı sadece insüline duyarlı hücrelerin önemli metabolik yollarının uyarılmasını değil aynı zamanda NO-bağımlı artışı kasta kan akışında uyarılmasını da gerektirir. Bu durum ürik asit ile insülin vasküler etkilerinin inhibisyonunu öngörmektedir. Böylece fruktoz kaynaklı insülin direnci de gerçekleşmiş olur (237). Bu hipotezi destekleyen bir çalışmada insülin direncinin gelişimi fruktoz ile beslenen ratlarda bir ürikozürik madde ile ürik asit konsantrasyonlarını düşürerek önlendi (238).

2.8.4. Fruktoz ve Glukozun Metabolik Etkileri

Günlük beslenmemizde, doğal olarak meyve ve balda bulunan serbest fruktoz enerji alımının mütevazı bir bileşenidir. Ayrıca bu konuda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, meyve ve balda bulunan fruktozun tüketiminin eklenmiş fruktoz gibi aynı olumsuz metabolik etkileri yaratmadığı gösterilmiştir. Bu etki meyve ve balda bulunan doğal antioksidanlar ve/veya meyvedeki diyet posasının varlığına bağlı olabilir (215,216). Diyetimizdeki fruktozun büyük çoğunluğu ise eklenmiş şekerlerden gelerek bunu iki ana kaynak oluşturmaktadır: sükroz (%50 fruktoz içerir) ve YFMS (%42-%55 fruktoz içerir). Bunun bir sonucu olarak, fruktoz ve glukoz alımları her zaman değişkenlik gösterir ve bu nedenle yüksek fruktoz tüketen bireyler aynı zamanda yüksek glukoz tüketicileridir. Ancak az sayıda çalışma yüksek fruktozlu diyetler ile yüksek glukozlu diyetlerin etkilerini karşılaştırmıştır. Kemirgenlerde, yüksek fruktozlu diyetlerin lipojenik genlerin ekspresyonunu artırarak peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör-alfa (PPAR- α)'ya bağımlı lipid oksidasyon genlerini baskılar ve intrahepatik yağ depolanması ve hipertrigliseridemiya neden olduğu gösterilmiştir. Yüksek glukozlu diyetlerin de lipojenik gen ekspresyonunu uyardığı ama fruktozun aksine lipid oksidasyon genlerini baskılamada ya da hepatik steatozis veya dislipidemia geliştirmede başarız olduğu bildirilmiştir (239).

İnsan çalışmalarında, nişastadan ikame edilmiş fruktozun plazma trigliserid düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (240). Buna ek olarak obez hiperinsülinemik

kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, früktoz alımı sükröz ve YFMŞ'de saf fruktoza göre yaklaşık %50 daha az olmasına rağmen, eşit miktarlarda saf fruktoz, sükröz ve YFMŞ uygulamasının ardından plazma trigliseritlerinde özdeş artışlara yol açtıklarını bildirilmiştir (225). Normal ağırlıkta ve obez kadınlarda 4 gün boyunca enerji gereksinmelerinin üzerinde %50 glukoz veya fruktoz içeren diyetlerle aşırı beslenmelerinin ardından, aynı koşullarda de nova lipogenezisin altında benzer gerçekleştiği bulunmuştur. Ayrıca plazma glikoz, triaçilgliserol veya insülin konsantrasyonları açısından da anlamlı bir farklılık görülmemiştir (241). Sağlıklı genç normal ağırlıktaki bireylerde, 6 gün 3,5 g/kg/gü yağsız miktarda (kabaca enerji gereksinmelerinin %30 kadarı) fruktoz veya glukoz yüklemesinin ardından VLDL-triaçilgliserol konsantrasyonlarında ve intrahepatik yağlanmayı her ikisinin de arttırdığını ancak bu artışların bireyler arasında büyük farklılıklar gösterdiğini kaydetmişleridir (242). Yine enerji gereksinmelerinin %30'u kadar enerjiyi glukoz veya fruktozlu içeceklerden alan fazla kilolu bireylerde *ad libitum* besin alımı ile vücut ağırlıklarının her iki şekeri tüketen bireylerde de aynı ölçüde artarken sadece fruktoz tüketen bireylerde bozulmuş glukoz toleransı geliştiği bildirilmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme ile artmış viseral adipoz doku hesaplandığında ilginç bir şekilde glukozun daha küçük büyüklükte artışa neden olurken fruktozun belirgin bir şekilde viseral adipoz dokuyu arttırdığı görüntülenmiştir ama bu istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır (229).

Bütün bu araştırmalar hiperkalorik koşullar içermektedir, bu nedenle şekerlere özgü atfedilen bu etkilerin, sadece hiperkalorik beslenmenin bir sonucu olup olmadığı merak edilebilmektedir. Kısa dönemli benzer aşırı besin alımının oluşturularak enerji gereksinmesinin %30 kadarı doymuş yağlardan sağlandığı araştırmalarda, yağdan bu şekilde aşırı tüketimin de intrahepatik yağ içeriğini arttırdığını ama plazma VLDL-triaçilgliserol düzeylerini yükseltmediği görülmüştür. Bütün yönleriyle düşünüldüğünde, ister basit şekerler ister doymuş yağ olarak aşırı enerji alımının intrahepatik yağ içeriğini arttırmasına rağmen şekerlere özgü olarak plazma VLDL-trigliserit düzeylerinde artış görülmektedir. Ancak fruktozun bu bahsedilen etkiyi oluşturmada glukozdan daha güçlü gibi görünmektedir. Böyle kısa süreli araştırmalardan her ne kadar daha uzun süreli diyet değişiklikleri için sonuç çıkarmak zor görünse de, zaman içerisinde bu beslenme

şekline devam edildiği müddetçe bireylerin vücut kompozisyonlarında önemli değişikliklerin oluşacağını öngörülebilir (198).

2.8.5. Serbest Fruktoz ve Bağlı Fruktozun Etkileri

Kuzey Amerika’da son 30 yılda YFMŞ sükrozun yerini çok önemli ölçüde almıştır. YFMŞ alımındaki artışa eşlik eden obezite prevalansındaki artış, YFMŞ’nin nedensel bir rolü olabileceğine dair endişeleri arttırmıştır (243). Kemirgenlerde YFMŞ açısından zengin bir diyetle beslenmenin vücut ağırlığı ve vücut yağ miktarını artırarak dislipidemi ve insülin direncine neden olduğu bildirilmiştir. Fruktoz için olduğu gibi, YFMŞ ile beslenme sonucunda da hepatositlerde bir endoplazmik retikulum stres yanıtını meydana getirmiştir. Bu nedenle YFMŞ’nin bu etkilerinin sükrozun etkileriyle sıkça karşılaştırıldığı görülmektedir (244,245).

YFMŞ sükrozdan biraz daha yüksek fruktoz içeriği ve monosakkarit olarak fruktoz ve glukoz sağlaması ile sükrozdan farklılık göstermektedir. Ancak hekzos olarak fruktoz, sükroz içerisinde glukozu bağımlı olarak tüketilen fruktozdan farklı metabolik etkilere sahiptir. Tip 2 diyabetli hastalarda, 35 gr sükroz veya YFMŞ verilmesinin ardından glukoz ve insülin cevaplarının oldukça benzer olduğu görülmüştür (246). Fruktozun glukozu göre ghrelini daha az inhibe edip leptini daha az yükselttiği gerçeğine YFMŞ’nin sükrozdan bu hormonlar üzerinde farklı bir etkisinin olacağını ve böylelikle daha az doyurucu etkiye sahip olacağı varsayılabilir (247). Ancak sağlıklı kadın gönüllülerde YFMŞ ve sükrozun benzer leptin artışları ve ghrelin supresyonu oluşturdukları kaydedilmiştir (248). Ayrıca, YFMŞ, sükroz veya eş molardeki glukoz-fruktoz karışımlarının benzer tokluk yanıtları ya da öğün alımının ardından benzer enerji alımlarına neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle serbest fruktozun glukozu bağılı fruktozdan farklı etkileri olabileceğine dair herhangi bir bulgu bulunmamaktadır (249,250).

2.8.6. Günümüzde Fruktoz Alımı ve Metabolik Bozukluklar Arasındaki İlişki

Fazla miktarda fruktoz tüketiminin yol açtığı bilinen en eski metabolik bozukluk visseral yağ birikimini arttıran postprandiyal hipertrigliseridemidir. Visseral yağın artışı, serbest yağ asitlerinin portal olarak karaciğere taşınmasını

arttırarak hepatik trigliserit birikimine aynı zamanda protein kinaz C aktivasyonuna ve hepatik insülin direncine katkıda bulunmaktadır. İnsülin direnciyle, VLDL üretimi artışı yönünde düzenlenmekte ve bunun sonucunda da fruktoz, serbest yağ asitleriyle birlikte kaslara doğru lipid taşınımını arttırmaktadır. Ancak fruktozun hepatik insülin direncini visseral yağlanma ve serbest yağ asidi taşınmasından bağımsız olarak başlatması da mümkündür. Daha önce de belirtildiği gibi, fruktoz hepatik lipogeneze substrat sağlayarak trigliserit birikimine, protein kinaz C aktivasyonu ve hepatik insülin direncine neden olabilmektedir. Sürekli ve düzenli bir şekilde pozitif bir enerji dengesi visseral yağ birikimini arttırması sonucunda ve serbest yağ asitlerinin portal yoldan karaciğere taşınmasını arttırarak metabolik sendroma yol açmaktadır. Yüksek fruktoz içeren bir beslenme bu yolaklardan ayrı olarak doğrudan de novo lipogenezi artırarak karaciğerde doğrudan ve hızlı bir şekilde lipid fazlalığına da neden olabilir. Hepatik lipid fazlalığı ise karaciğer trigliserit birikimine ve VLDL üretimi ve salgılanmasında artışa sebep olur. Karaciğer trigliserit birikiminin aynı zamanda protein kinaz C aktivitesini uyaran ve insülin sinyalini bozan artışla da ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (229).

Hiperkalorik, yüksek fruktozlu diyetlerin sadece hayvan modellerinde değil ayrıca insanlarda da bir dizi metabolik değişikliklere neden olduğu çok güçlü bulgularla gösterilmiştir. En önemli değişikliğin de hepatik lipid metabolizmasında ve plazma lipid profilinde yarattığı bozukluktur. Toplam şeker ve fruktoz alımı son 30 yılı aşkın süredir belirgin bir biçimde muazzam bir artış göstermiştir. Bununla birlikte yüksek fruktoz alımının şu andaki obezite ve ilişkili metabolik hastalıklar için doğrudan nedensel bir etki taşıdığına dair yorumların ortaya çıkmasına yol açmıştır (195,243).

Bireylerin diyet tüketimlerini değerlendirmek için çeşitli epidemiyolojik yöntemler kullanılarak yapılan pek çok ankette toplam şeker tüketimi, eklenmiş şeker ve fruktoz alımı sürekli olarak rapor edilmiştir buna göre dünya genelindeki bu son 30 yıldaki yükseliş bu çalışmalarla gözlemlenmiştir (251,252). ABD’de ortalama fruktoz tüketimi 1970’lerin sonunda 37 gr/gü den 1999-2004 yılları arasında 49 gr/gün’e çıkmıştır. Sadece fruktoz tüketimi değil aynı zamanda toplam enerji alımlarında bu süreçte artış görülmüştür (251).

Fruktoz alımının büyük bir bölümünden şekerli içeceklerin tüketimi sorumludur, geri kalan kısmını ise ağırlıklı olarak eklenmiş şekerler oluşturmaktadır. Bunun bir sonucu olarak glikoz alımı ile fruktoz alımı her zaman birlikte değişmektedir ve epidemiyolojik çalışmalar özel olarak tek başına glikoz ve früktoza atfedilebilir etkilerini birbirinden ayırmamaktadır. Bu nedenle, tatlandırılmış içeceklerin ve metabolik hastalıkların zamanla değişimleri karşılaştırılarak fruktozun potansiyel etkilerini değerlendirmek bu bağlamda daha uygun olacaktır. Bunu yaparken aynı zamanda tatlandırılmış içeceklerin tüketiminin hem şeker tüketimi hem de toplam enerji alımı üzerine olan etkisi aynı zamanda dikkate alınmasında yarar olacaktır (198).

Çeşitli çalışmalar tatlandırılmış içeceklerin tüketimi ve enerji alımı arasındaki ilişkiyi değerlendirerek tatlandırılmış içeceklerin tüketimi ve aşırı enerji alımının birbiriyle ilişkili olduğu yapılan bir meta analizde ortaya konulmuştur (214). Pek çok kesitsel çalışma tatlandırılmış içeceklerin tüketimi ağırlıklı olarak gençlerin vücut ağırlıkları arasında pozitif bir ilişki göstermiştir (194,253-260). Müdahale çalışmalarında fazla kilolu bireylerde tatlandırılmış içeceklerin azaltılmasının vücut ağırlığında azalmaya yol açarken, günlük diyetlere tatlandırılmış içeceklerin eklenmesinin vücut ağırlıklarında artışa neden olduğu gösterilmiştir (261-267).

Çeşitli büyük kapsamlı araştırmalarda tatlandırılmış içeceklerin tüketimi ve artmış tip-2 diyabet riski ile ilişkilendirilmiştir ancak bu etkinin temel olarak vücut ağırlığı değişiklikleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (268-270). Önemli bir diğer ilişkide tatlandırılmış içeceklerin tüketimi kalp hastalıklarının artmış insidansı arasında gözlemlenmiştir. Burada yine, bu tatlandırılmış içeceklerin tüketiminden kaynaklanan yüksek vücut ağırlığının esas olarak bu etkiyi oluşturduğu bildirilmiştir. İlişki yine de vücut ağırlığı için düzeltme yapıldıktan sonra da anlamlı bulunmuştur bu etki tatlandırılmış içeceklerin yüksek fruktozlu içeriğinden veya yüksek glisemik indeksinden de kaynaklanıyor olabilir (271). Son olarak non-alkolik steatohepatitli hastalarda sağlıklı kontrollere göre tatlandırılmış içecek tüketimlerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (272).

Yüksek fruktoz alımının olumsuz metabolik değişiklikler oluşturarak plazma trigliseritlerinde artışa, hepatik insülin direncine ve hepatik steatoza neden olduğu ile ilgili önemli bulgular mevcuttur. Bu etkiler istikrarlı bir şekilde kemirgenler üzerinde

yapılan araştırmalarda, yüksek fruktozlu beslenen ve genellikle artan vücut kütlesine sahip ratlarda gözlemlenmektedir. İnsanlarda, hiperkalorik koşullar altında günlük diyeteye yüksek miktarlarda fruktozun deneysel olarak eklenmesinin ardından hepatik steatozis ve hepatik insülin direnci görüldüğü bildirilmiştir. Vücut ağırlığını koruma diyetinin bir parçası olarak fruktoz uygulandığında da esas olarak plazma trigliseritlerini arttırmıştır (198).

Yapılan bir meta analizde >50 gr/gün fruktoz alımının bozulmuş plazma trigliseritleri konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuştur (273). Fruktoz tüketimi ve tatlandırılmış içecekler birbiriyle yakından ilişkilidir ve tatlandırılmış içeceklerin tüketiminin aşırı düzeylerde ağırlık kazanımı lehine rol oynayarak diyabet ve koroner hastalık risklerini arttırdığına dair çok kuvvetli bulgular mevcuttur. Bu nedenle Amerikan Kalp Vakfı tarafından erkekler için 140 kcal/gün ve kadınlar için 100 kkal/gün (yaklaşık bir kutuya tekabül eden miktar) den daha az olacak şekilde şeker tüketiminin sınırlandırılması önerilmiştir (274).

Ancak yine de bazı önemli sorular değinilmemiş olarak kalmaktadır. Hiperkalorik olmayan bir diyetle kilo korumak için verildiğinde fruktozun potansiyel olumsuz etkilerini, fruktoz ve diğer besin ögeleri arasındaki etkileşimleri tanımlamak, insüline dirençli obez hastalarda, tip-2 diyabetli hastaların çocuklarında fruktoz tüketiminin oluşturabileceği olumsuz metabolik etkileri değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (198).

3. MATERİYAL ve METOT

Yapılan bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından 07.05.2014 tarihli toplantısında 2014/25-2 karar numarası ile onaylanmıştır (Ek 1). Çalışmanın bütün aşamalarında Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu esaslarına uygun olarak uygulamaların yürütülmesi sağlanmıştır.

Araştırma bütçesinin bir kısmı ise Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden sağlanan Hızlı Destek Projesi ile karşılanmıştır (Proje No: THD-2015-5528).

3.1. Araştırma Gruplarının (Deney, Kontrol vb.) Sayısı

Bu araştırmada kullanılacak örneklem sayısını belirlemek için güç analizi yapılmıştır. Hesaplama bilimsel yayınlar ve proje ekibinin daha önceki hayvan çalışmalarından edindiği tecrübeleri ile elde edilmiş iki ortalama arasındaki fark kullanılmıştır (275,276) . Yanılma düzeyi = $\alpha = 0.05$ ve anlama kapasitesi = $\beta = \% 80$ olduğunda her bir grup için $n = 5$ ve toplam $n=10$ anne rat kullanımı hesaplanmıştır.

Başlangıçta her grupta 5 adet olmak üzere 2 grup için toplam 10 adet rat kullanılması planlanmıştır. Ancak çevresel sebeplerden oluşması muhtemel hayvan kayıpları göz önüne alındığında anne rat sayısı tez önerisinden fazla olacak şekilde 7 olarak düzenlenmiştir. Sükroz grubunda 7 adet anne, 46 adet yavru rat varken; fruktoz grubunda 7 adet anne ve 54 adet yavru rat çalışmaya katılmıştır. Bu çalışmada toplamda 14 adet anne ve 100 adet yavru rat üzerinde çalışılmıştır. (Ntoplam=114).

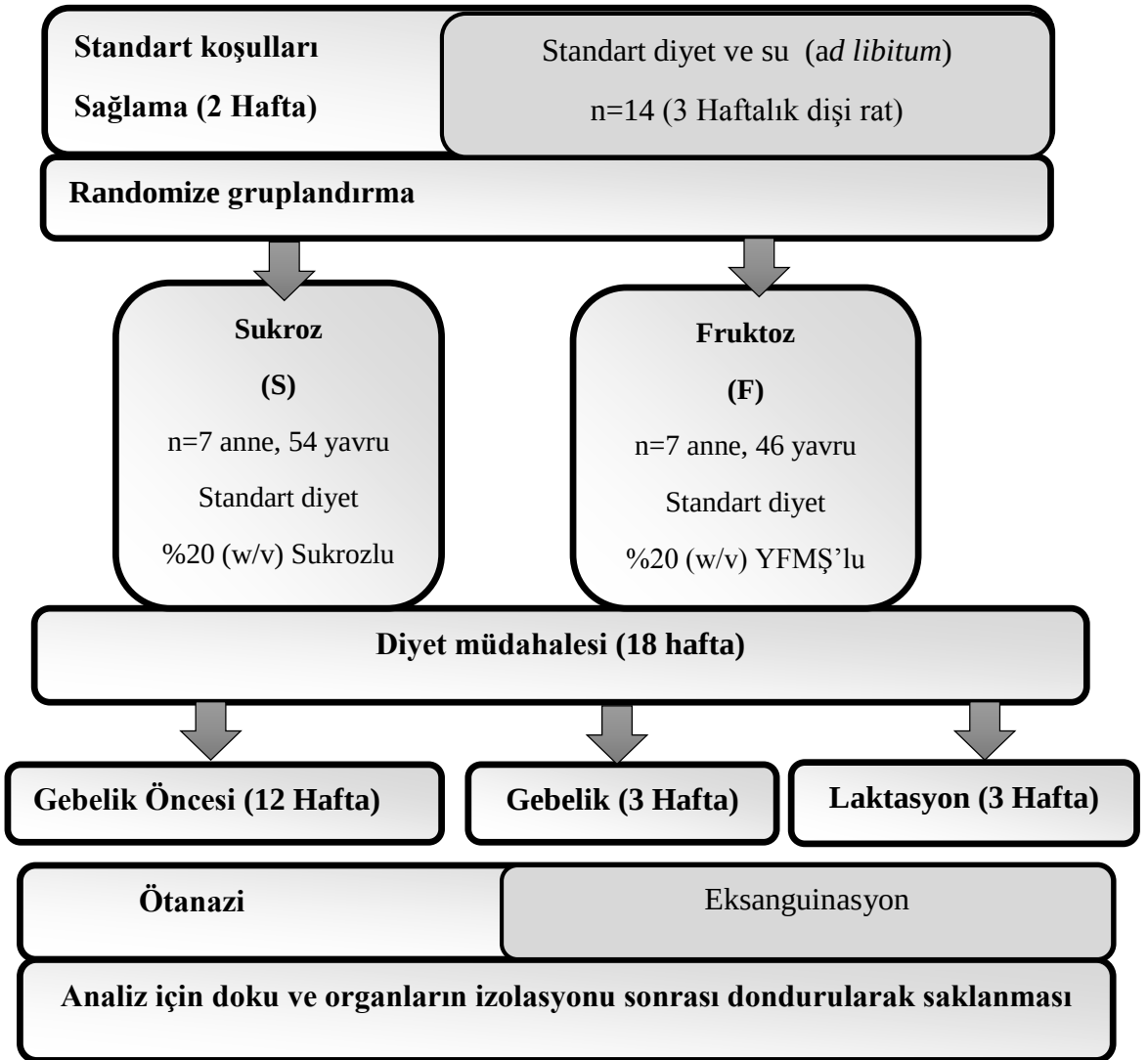
3.2. Araştırma Yeri ve Süresi

Bu tez araştırma süreçleri itibariyle üç aşamadan oluşmaktadır.

- I. Sprague Dawley cinsi ratların bakımı ve diyet müdahalesini kapsayan birinci kısımda; ratların gebelik öncesi, gebelik sırası, çiftleştirme ve laktasyon sırasındaki bakımları ve bu dönemlerdeki diyet müdahaleleri Hacettepe Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Araştırma ve Yetiştirme Ünitesi'nde yürütülmüştür.

- II. Çalışmanın ikinci kısmında anestezi altında kan alma; doku ve organ izolasyonları gibi cerrahi işlemler yer almaktadır ve bu aşama Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Ünitesi'nde yapılmıştır.
- III. Üçüncü aşamada izole edilen organ ve dokuların saklanması ve ileri laboratuvar analizleri ise Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda yürütülmüştür.

Süreçlerle ilgili olarak deney protokolünün özeti aşağıda özetlenmiştir:



3.3. Hayvanların Temini, Diyet Müdahalesi ve Çiftleştirme

3.3.1. Hayvanların Temini ve Bakımı

Çalışmada kullanılan Sprague Dawley cinsi dişi ve erkek ratlar, Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Yetiştirme Ünitesi'nden temin edilmiştir. Çalışmada 3 haftalık, aynı soydan gelen (*inbred*), sütten yeni kesilmiş (*weaning*), 10 adet dişi, daha önce çiftleşmemiş (virjin) ratlar ile çiftleşme için 2 adet erkek rat kullanılmıştır. Doğum sonrası toplam 100 adet yavru rat da çalışmaya dahil edilmiştir. Teslim alınan ratlar 0.1 grama duyarlı hassas terazi (SF-400A model) ile ölçülerek kafeslerine yerleştirilmiştir. Her bir rat ayrı kafeslere yerleştirilerek çalışma süresince ratların su ve yem tüketimleri böylelikle her bir rat bazında kaydedilebilmiştir. Dişi ratlar, çiftleşme haftasına kadar erkek ratlardan ayrı standart barınma kafeslerinde tutulmuştur. Ratların hepsi aynı ortam koşullarda (24 ± 2 °C, 12 saat dönüşümlü aydınlık/karanlık ortam) tutulmuştur. Çalışma boyunca ratların ağırlıkları iki günde bir olmak üzere araştırmacı tarafından tartımı sağlanarak kayıt edilmiştir.

3.3.2. Uygulanan Diyet Müdahalesi

Bütün ratlara (n=14 adet) çalışma süresince kısıtlama olmaksızın (*ad libitum*) su (2 hafta), çiftleşme öncesi (12 hafta) gebelik ve laktasyon sırasında (6 hafta) olmak üzere toplam 18 hafta süresince ilave karbonhidrat (YFMS veya sükroz) içeren solüsyon ve izokalorik standart laboratuvar yemi (*chow*) verilmiştir.

Diyet planı ratların ağırlık ve günlük beklenen yem ve su tüketimleri göz önüne alınarak 26.5 kkal/gün yemden, 28.8 kkal/gün ilave şeker eklenmiş sudan olmak üzere toplamda 55.3 kkal/gün enerji alacakları şekilde oluşturulmuştur.

3.3.3. Ratlara Verilen Yem

Çalışmada her bir rat için standart koşulları sağlayabilmek ve su/yem tüketimi düzeylerinde farklılık olan bir rat olup olmadığını tespit etmek ve müdahale öncesinde ratları standardize etmek (*wash-out*) için diyet müdahalesinin öncesinde ratların hepsine iki hafta aynı içme suyu ve izokalorik standart laboratuvar yemi (*chow*) sınırsız (*ad libitum*) olarak verilmiştir.

Ratların tamamı aynı standart laboratuvar yemi ile (Nükleon Laboratuvar Sistemleri Ltd. Şti., Ankara) beslenmiştir. Kullanılan yemin metabolize edilebilir enerjisi 265 kkal/100 g yem'dir. Makrobesin öğelerine bakıldığında protein içeriği ağırlık olarak en az 24 g/100 g yem, karbonhidrat ve yağ içeriği sırasıyla en az 60 g/100 g yem ve 13 g/100 g yem'dir. Türk Standartları Enstitüsü'nün yürürlükte bulunan Hayvan yemleri-Laboratuvar hayvanı yemleri Standardı'na (TS 9313) uygun yem kullanılmıştır (277). Çalışma süresince ratların günlük yem tüketimleri araştırmacı tarafından ölçülerek kaydedilmiştir.

3.3.4. Ratlara Verilen İlave Şeker İçeren Solüsyon

Standart koşulların sağlanması için iki hafta boyunca içme suyu ve *chow* diyetle standart koşullar altında tutulan ratlar, bu iki haftanın sonunda rastgele olarak iki gruba ayrılmıştır.

Birinci gruba (yüksek fruktozlu mısır şurubu eklenen grup: H) *ad libitum* olarak 0.2 g/mL fruktoz eklenmiş su (%20 w/v) verilmiştir (Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu, F55, Cargill, ABD). İkinci gruba (sükroz eklenen grup: S) izokalorik olacak şekilde sükroz eklenmiş su (0.2 g/mL, %20 w/v) yine *ad libitum* olacak şekilde verilmiştir (Vankim Kimya Gıda Ltd. Şti., İstanbul). Ratların suları iki günde bir değiştirilerek sulukları yıkanmış ve dezenfekte edildikten sonra her seferinde yeniden solüsyonları hazırlanarak tüketimlerine sunulmuştur. Çalışma süresince ratların günlük su/solüsyon tüketimleri araştırmacı tarafından ölçülerek kaydedilmiştir.

3.3.5. Çiftleştirme, Gebelik ve Laktasyon

Sprague Dawley cinsi, inbred, virjin ratlar diyet manipülasyonuna uygun şekilde 12 hafta boyunca beslendikten sonra çiftleşme için Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Yetiştirme Ünitesi'nden temin edilen Sprague Dawley cinsi, inbred iki adet erkek rat kullanılmıştır. Çiftleşme zamanına kadar dişi ve erkek ratlar ayrı kafeslerde tutulmuşlardır. Çiftleşme semen izi kontrol edilerek saptanmış ve çiftleşme sonucunda gebe kalan ratlar ayrı kafeslere alınarak gebelikleri süresince de (3 hafta) aynı şekilde yüksek fruktozlu mısır şurubu veya sükroz eklenmiş solüsyonlarını tüketmeye devam etmişlerdir. Sonuç olarak anne ratlar fruktoz ya da sükroz eklenmiş suyla 18 hafta boyunca beslenmiştir. Ancak çalışma

sırasında sükröz grubundan S2 ve S4'ün zamanında çiftleşmemesi ve çiftleştikten ve doğum yaptıktan sonra da yavrularına kanibalizm davranışı sonucunda diyet müdahaleleri 3 hafta kadar uzamıştır.

Doğum yapan her bir rattan 7-8 adet yavru rastgele olarak seçilerek kalan diğer yavrular annesinden ayrılarak karbondioksit (CO₂) inhalasyonu yoluyla ötanazi edilmiştir. Seçilen yavrular annelerin yanında aynı kafeste tutularak anne sütü alacak şekilde beslenmeye başlamışlardır. Anne ratlar, doğumdan sonraki laktasyon döneminde de (3 hafta) aynı diyetlerine devam ederken, yavru ratlar sadece anne sütü almışlardır. Laktasyon döneminin sonunda hem anne hem de yavru ratlar eksanguinasyon yöntemiyle ötanazi edilmiştir.

3.4. Ötanazi ile Organ ve Doku İzolasyonları

Anne ratların 3 haftalık laktasyon dönemi sona erdiğinde, hem anne hem de yavru ratlar anestezi altında kan alma, doku/organ izolasyonu ve ötanazi işlemleri için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Ünitesi'ne götürülmüştür. Cerrahi müdahale en az beş saatlik açlık sonrasında uygulanmıştır.

Müdahalenin beş saat öncesinde anne ratların kafesteki yemleri ve suları alınmış, yavrular ise anneden ayrılarak anneden süt almaları engellenmiştir. Ratlar enjeksiyon öncesinde tartılıp vücut ağırlığına göre 90 mg/kg ketamin (Richter Pharma, Avusturya) ve 10 mg/kg ksilazin (Alfasan International B.V., Hollanda) kullanılarak hazırlanan kokteylin subkutan enjeksiyonu ile genel anestezinin etkisi altına alınmıştır. Parmak kıştırma yönteminde artık tepki vermediği yani uyuşmanın tam gerçekleştiği noktada cerrahi müdahaleye başlanmıştır.

Ratlar genel anestezi altında sabitlenmiş ve cerrahi işleme başlanmıştır. Cerrahi operasyona gergin şekilde duran ratın alt orta kadrından başlanmış, her iki yandan yukarı doğru kaburgalara gelinceye kadar deri ve kas doku yavaşça kesilerek iç organların ortaya çıkması sağlanmıştır. Daha sonra uygun enjektörle *vena kava*'ya girilerek damardaki kan yavaşça enjektöre çekilmiştir. Alınabildiği kadar kan enjeksiyona çekildikten sonra eksanguinasyon yöntemiyle ötanazi gerçekleştirilmiştir.

Alınan sitratlı kan (12.9 mM, Merck Chemicals, Almanya) polipropilen santrifüj tüplerine konulup mikrosantrifüj cihazıyla 9400 rpm (10000g)'de 10 dk

santrifüj edildikten sonra plazma kısmı ayrılarak aynı şekilde ikinci kez santrifüj edilmiştir (Labnet International Inc., USA). Plazmalar dikkatle pipetlenerek temiz santrifüj tüplerine alınmış ve -80°C 'deki dondurucuda analiz gününe kadar bekletilmiştir.

Eksanguinasyon yöntemiyle ötenaziden sonra, ratların karaciğerleri çevre dokulardan dikkatli bir şekilde disekte edilerek serum fizyolojik (%0.9 NaCl izotonik SF) ile tamamıyla perfüze edilmiştir. Karaciğer 4 loba ayrılarak her bir lobun ağırlıkları 0.0001 grama duyarlı laboratuvar terazisi (Precisa, 220A) ile ölçülerek kaydedilmiştir. Ayrıca karaciğerin ayrılan bu dört lobunun her birinin yaklaşık yarısı olacak şekilde örnek alınarak analizler gerçekleştirilmiştir. Dokuların izolasyonu işlemi tamamlandıktan sonra karkaslar tartılarak ağırlıkları kaydedilmiştir. İzole edilen doku ve organlar ile karkaslar ileri düzey laboratuvar analizleri için -80°C 'deki dondurularak saklanmıştır (275).

3.5. Organ ve Doku Analizleri

3.5.1. Toplam Vücut Yağı Miktarı Tayini

Toplam vücut yağ miktarı analizi Soxhlet yöntemiyle Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir.

Analiz öncesi ağırlıkları tartılıp -80°C 'de saklanan karkaslar aynı koşullarada (37°C 'de, 1 saat) inkübatörde çözdürülmüştür (Binder GmbH, Almanya). Çözdürüldükten sonra etüvde kurutulmuştur (Gallenkamp, Fiestreem International Limited, UK). Sabit ağırlığa gelen karkaslar homojenize edilmiştir (Waring Commercial Blender, USA).

Cam balon içine kartuş ile numune ($2\text{ g} \pm 0,5\text{ mg}$) konulup, sodyum sitrat (Merck İlaç, Ecza ve Tic. A.Ş., İstanbul) eklenmiştir ve cam pamukla kapatılıp ekstraktöre yerleştirmiştir. Yeterli miktarda petrol eteri (Merck İlaç, Ecza ve Tic. A.Ş., İstanbul) ilave edilip soxhlet düzeneği (ekstraktör, su banyosu, ısıtıcılı tabla) çalıştırılmıştır (80°C 'de 6-8 saat). Ekstraksiyon sonrası evaporasyon yöntemiyle balonun içerisindeki çözücü damıtılarak geri alınmıştır (Büchi 461 Rotavapor, Switzerland). Cam balon etüve ($103 \pm 2^{\circ}\text{C}$) daha sonra da desikatöre alınarak

balonun son ağırlığı kaydedildikten sonra içindeki yağ miktarı yüzde (%) yağ olarak formülden hesaplanmıştır.

Hesaplamalar aşağıda gösterildiği gibi yapılmıştır (278)

Hesaplama formülü:

$$\% \text{ Yağ } \left(\frac{g}{100g} \right) = \frac{M2-M1}{m} \times 100$$

M1: Sabit tartıma getirilmiş balonun ağırlığı (g)

M2: Balonda son tartımda bulunan toplam yağ miktarı (g)

m: Alınan örneğin ağırlığı (g)

3.5.2. Karaciğer ve Kanda Trigliserit Analizi

Karaciğer ve kanda trigliserit analizi Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir.

Analiz öncesinde mikrohomojenizatör (T25 İka Labortechnik, Almanya) ile homojenize edilen karaciğerler ve santrifüj ile ayrılan plazmalarda, trigliserit analizi hazır kit yardımıyla kolorimetrik/ELISA yöntemiyle plazma ve karaciğerde dublike çalışılarak sonuçlar elde edilmiştir (Cayman Chemical Company, ABD).

Seçilen kit, plazmadaki trigliseritleri lipaz yardımıyla gliserol ve serbest yağ asitlerine hidroliz etmektedir. Daha sonra bir dizi enzimatik reaksiyonla renk değişimi sağlamaktadır. Özetle, trigliserid, lipoprotein lipaz tarafından gliserol ve yağ asitlerine hidrolize edilmektedir. Daha sonra gliserol, gliserol kinaz tarafından katalize edilen bir reaksiyonla adenosin trifosfat tarafından gliserol -3-fosfata ve adenosin difosfata fosforile edilmektedir. Gliserol-3-fosfat daha sonra gliserolfosfat oksidaz tarafından dihidroksiaseton fosfat ve hidrojen peroksit'e dönüştürülür. Daha sonra hidrojen peroksit, peroksidaz tarafından katalize edilen bir reaksiyonla mor renkli kinon üretmek üzere 4-aminoantipirin ve paraklorofenol ile reaksiyona girer. Reaksiyonun son basamağında parlak mor renk oluşturan kinon açığa çıkarmaktadır.

Gliserol miktarına paralel olarak oluşan renk yoğunlukları Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda mikroparka okuyucu ile okunmuştur (ChromMate 4300, Awareness Technology Inc, USA). Trigliserit konsantrasyonları bilinen standart

solüsyonların absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan "trigliserit standart eğrisi" yardımıyla her örneğin içerdiği trigliserit miktarı hesaplanmıştır.

3.5.3. Kanda İnsülin Analizi

Kanda insülin analizi Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir.

Santrifüj ile ayrılan plazmalarda, insülin analizi için hazır kit yardımıyla kolorimetrik/ELISA yöntemiyle plazmada dublike çalışılarak sonuçlar elde edilmiştir (Bertin Pharma, CNIM Company, Montigny-le- Bretonneux, France).

Seçilen kit, plazmadaki insülin konsantrasyonlarını, anti rat insülin için sınırlı spesifik olan kobay anti serum alanlarına bağlanmak için yarışan işaretlenmemiş rat insülini ve asetilkolin esteraza bağlı rat insülini (tracer) arasındaki ilişki üzerinden belirlemektedir. Kompleks kobay antiserum- rat insülini (serbest ya da tracer) plaka hücresinde bağlı olarak bulunan keçi anti kobay antikorlarına bağlanmaktadır. Hücreler yıkanıp enzimatik substrat içeren sıvı eklendiğinde sarı renkli bileşikler oluşmaktadır.

Konsantrasyonla ilişkili olarak oluşan farklı renk yoğunlukları mikroparka okuyucu ile okunmuştur (ChromMate 4300, Awareness Technology Inc, USA). İnsülin konsantrasyonları bilinen standart solüsyonların absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan "insülin standart eğrisi" yardımıyla her örneğin içerdiği insülin miktarı hesaplanmıştır.

3.5.4. Kanda Glukoz Analizi

Kanda glukoz analizi Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir.

Santrifüj ile ayrılan plazmalarda, glukoz analizi için hazır kit yardımıyla kolorimetrik/ELISA yöntemiyle plazmada dublike çalışılarak sonuçlar elde edilmiştir (Cayman Chemical Company, ABD).

Seçilen kit, glukoz oksidaz peroksit reaksiyonu yardımıyla glukoz konsantrasyonlarını belirlemektedir. Glukoz flavin adenin dinükleotid (FAD)'e bağımlı enzim glukoz oksidazın indirgenmesi ile δ -glukonolaktone'a okside olmaktadır. Glukoz oksidazın indirgenmiş formu onun moleküler oksijen ile okside

olmuş formuna rejenere olarak hidrojen peroksit oluşturmaktadır. Son olarak katalizör olan horseradish peroksidaz, 3,5 dikloro-2-hidroksilbenzenesülfonik asit ve 4-aminoantipirin (veya 4-aminofenazon) ile reaksiyona girerek pembe rengi ortaya çıkarmaktadırlar.

Konsantrasyonla ilişkili olarak oluşan farklı renk yoğunlukları mikropilaka okuyucu ile okunmuştur (ChromMate 4300, Awareness Technology Inc, USA). Glukoz konsantrasyonları bilinen standart solüsyonların absorban değerleri kullanılarak oluşturulan "glukoz standart eğrisi" yardımıyla her örneğin içerdiği glukoz miktarı hesaplanmıştır.

3.5.5. İnsülin Direnci Varlığı (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance-HOMA-IR)

Matthews ve ark. tarafından 1985’de tanımlanan HOMA-IR testi, hem insülin direnci hem de β -hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer yöntemlere göre bir testtir (279). Ratlarda insülin direncinin varlığı HOMA-IR formülü kullanılarak hesaplanmıştır. İnsülin direncinin varlığı HOMA-IR değerinin 2.2’ten yüksek olması olarak kabul edilmiştir (280).

HOMA-IR ile insülin direncini saptamak için kullanılan formül aşağıda belirtilmiştir (281).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık serum insulin düzeyi } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Açlık serum glukoz düzeyi (mmol/L)}}{22,5}$$

3.6. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 23.0 istatistik paket programı (Statistical Package for Social Science) kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin ortalamaları ($\bar{X}$) $\pm$ standart hatalarıyla (S_x) ifade edilmiştir. Maternal verilerin değerlendirilmesinde annenin diyeti sabit faktör ve batın sayısı randomize etki olarak alınarak Tekrarlanan Ölçümlerde Varyans Analizi ile Genel Doğrusal Modellerin Tek yönlü Varyans Analizi ve t testi kullanılmıştır. Fetal veriler, annenin diyeti sabit faktör ve batın sayısı randomize etki olarak alınarak Genel Doğrusal Modellerin Tek Yönlü Varyans Analizi ile ve t testi değerlendirilmiştir. Sonuçlar %95’lik güven aralığı içerisinde istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ değeri ile belirlenmiştir (282). P

değerinin 0.1'in altında olması da anlamlılık eğilimi olarak değerlendirilmiştir (283). Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Hacettepe Üniversitesi Bioistatistik Anabilim dalı'ndan da yardım alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Maternal Bulgular

4.1.1. Anne Ratların Yem Tüketimine İlişkin Bulgular

Araştırmada kullanılan maternal verilere ilişkin müdahale öncesi yem tüketimi, gebelik öncesi yem tüketimi, laktasyon dönemi yem tüketimi ve toplam müdahale dönemi yem tüketimi verileri g/gün cinsinden Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Ratların farklı dönemlerde yem tüketimi ortalamalarına bakıldığında müdahale öncesi dönemde YFMŞ grubu 12.9 ± 1.14 g/gün yem tüketirken sükroz grubunun 13.8 ± 0.72 g/gün yem tükettiği görülmüştür ($p=0.463$). Buna göre YFMŞ grubu ve sükroz grubunun müdahale öncesi yem tüketimleri arasında fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Gebelik öncesi dönemde YFMŞ grubu 9.1 ± 0.31 g/gün yem tüketirken, sükroz grubunusa 8.2 ± 0.26 g/gün yem tükettiği görülmüştür ($p=0.210$). Gebelik öncesi dönemde YFMŞ grubunun sükroz grubuna göre daha fazla yem tüketimi gözlenmesine karşın gruplar arasındaki bu farklılığın anlamlı düzeyde olmadığı gösterilmiştir ($p > 0.05$). Gebelik süresince günlük yem tüketim miktarı ortalaması YFMŞ grubunda 12.1 ± 0.80 g/gün iken sükroz grubunda ise 11.0 ± 0.80 g/gün olarak bulunmuştur ($p=0.446$). Gebelik dönemi süresince günlük ortalama yem tüketimi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

YFMŞ grubunun laktasyon dönemi süresince yem tüketimi 31.8 ± 2.54 g/gün iken sükroz grubunun ise 26.6 ± 3.56 g/gündür ($p=0.308$). Laktasyon döneminde YFMŞ grubunun günlük ortalama yem alımının sükroz grubuna göre daha fazla olmasına karşın bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Müdahale dönemi süresince ise YFMŞ grubu yem tüketimi 11.9 ± 0.80 g/gün iken sükroz grubunda ise 10.8 ± 0.60 g/gün olarak bulunmuştur ($p = 0.260$). Fakat gruplar arasındaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

Tablo 4.1. Anne Ratların Çalışma Süresince Yem Tüketim Durumu

Çalışma Dönemleri	Yüksek		p	F
	Fruktozlu	Sükroz		
	Mısır Şurubu (n=7)	(n=7)		
	X ± Sx	X ± Sx		
Müdahale Öncesi Dönem (g/gün)	12.9 ± 1.14	13.8 ± 0.72	0.463 [#]	0.574
Gebelik Öncesi Dönem (g/gün)	9.1 ± 0.31	8.2 ± 0.26	0.210 [#]	1.755
Gebelik Dönem (g/gün)	12.1 ± 0.80	11.0 ± 0.80	0.446 [#]	0.621
Laktasyon Dönemi (g/gün)	31.8 ± 2.54	26.6 ± 3.56	0.308 [#]	1.132
Müdahale Dönemi Boyunca (g/gün)	11.9 ± 0.80	10.8 ± 0.60	0.260 [#]	1.400

* p<0.05 # p>0.05

4.1.2. Anne Ratların Su Tüketimlerine İlişkin Bulgular

Anne ratlara ait müdahale öncesi dönem süresince tükettikleri çeşme suyu, gebelik öncesi dönem, gebelik dönemi ve laktasyon dönemleri boyunca tükettikleri ilave şeker içeren su miktarları mL/gün cinsinden Tablo 4.2’de verilmiştir. Müdahale öncesi dönemde YFMS grubunun çeşme suyu tüketimleri 27.6 ± 2.20 mL/gün iken, sükroz grubunda ise 30.5 ± 2.81 mL/gün’dür ($p=0.485$). Buna göre müdahale öncesi dönemde YFMS grubu ile sükroz grubuna arasında su tüketimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$). Gebelik öncesi dönemde YFMS grubu 76.2 ± 2.52 mL/gün ilave şeker içeren su tüketirken sükroz grubunun 65.7 ± 1.81 mL/gün ilave şeker içeren su tükettiği görülmüştür ($p=0.040$). İki grup arasındaki bu farklılığın istatistiksel düzeyde anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Gebelik dönemi süresince YFMS grubu 93.3 ± 6.10 mL/gün ilave şeker içeren su tüketirken sükroz grubunun 71.2 ± 3.64 mL/gün ilave şeker içeren su tükettiği görülmüştür ($p=0.011$). Gebelik döneminde YFMS grubunun su tüketiminin sükroz grubuna göre istatistiksel açıdan önemli düzeyde daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Laktasyon dönemleri sırasında YFMS grubunun ilave şeker içeren su

tüketimi 94.7 ± 6.56 mL/gün iken süktroz grubunun ise 89.6 ± 4.99 mL/gün ilave şeker içeren su tükettiğı görülmüştür ($p=0.246$). İki grup arasındaki bu farklılığın istatistiksel düzeyde anlamlı olduğı gösterilmiştir ($p>0.05$). Grupların toplam müdahale dönemi süresince ilave şeker içeren su tüketimleri değeriendirildiğinde YFMŞ grubunun 80.3 ± 2.17 mL/gün ilave şeker içeren su tüketirken süktroz grubunun 69.2 ± 1.80 mL/gün su tükettiğı görülmüştür ($p=0.010$). Gruplar arasındaki bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.2. Anne Ratların Çalışma Süresince İlave Şeker İçeren Su Tüketim Durumu

Çalışma Dönemleri	Yüksek	Süktroz	p	F
	Fruktozlu	(n=7)		
	Mısır Şurubu (n=7)			
	X ± Sx	X ± Sx		
Müdahale Öncesi Dönem (mL/gün)	27.6 ± 2.20	30.5 ± 2.81	0.485 [#]	0.518
Gebelik Öncesi Dönem (mL/gün)	76.2 ± 2.52	65.7 ± 1.81	0.040*	5.276
Gebelik Dönem (mL/gün)	93.3 ± 6,10	71.2 ± 3.64	0.011*	8.957
Laktasyon Dönemi (mL/gün)	94.7 ± 6.56	89.6 ± 4.99	0.246 [#]	1.491
Müdahale Dönemi Boyunca (mL/gün)	80.3 ± 2.17	69.2 ± 1.80	0.010*	9.374

* $p<0.05$ # $p>0.05$

4.1.3. Anne Ratların İlave Şeker İçeren Sudan Gelen Günlük Enerji Alımlarına İlişkin Bulgular

Anne ratların müdahale öncesi dönem, gebelik öncesi dönem, gebelik dönemi, laktasyon ve müdahale dönemleri boyunca ilave şeker içeren sudan gelen günlük enerji alımları Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Müdahale öncesi dönemde YFMŞ ve sükroz gruplarına ait anneler standardize edilmeleri için çeşme suyu tükettiklerinden bu dönemin enerji alımlarına herhangi bir katkısı olmamıştır. Gebelik öncesi dönemde yüksek fruktozlu mısır şurubu içeren suyu tüketen anne ratlar 76.2 ± 3.22 kkal/gün enerji alırken sükroz içeren suyu tüketen anne ratlar 65.7 ± 3.22 kkal/gün enerji almışlardır ($p=0.040$). İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Gebelik döneminde ise yüksek fruktozlu mısır şurubu içeren suyu tüketen anne ratların sudan gelen enerji alımlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0.011$). Laktasyon döneminde ise YFMŞ grubunun ilave şeker içeren sudan gelen enerji alımlarının sükroz grubuna göre daha fazla olduğu görülmüş; ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0.248$). Tüm diyet müdahalesi süresince YFMŞ grubunun ilave şeker içeren sudan gelen enerji alımlarının 64.2 ± 1.74 kkal/gün iken, sükroz grubunun ilave şeker içeren sudan gelen enerji alımlarının 55.4 ± 1.44 kkal/gün olduğu kaydedilmiştir ($p=0.010$). Gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4.3. Anne Ratların İlave Şeker İçeren Sudan Gelen Günlük Enerji Alımları

Çalışma Dönemleri	Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu (n=7)	Sükroz (n=7)	p	F
	X ± Sx	X ± Sx		
Müdahale Öncesi Dönem (kkal/gün)	-	-	-	-
Gebelik Öncesi Dönem (kkal/gün)	76.2 ± 3.22	65.7 ± 3.22	0.040*	5.273
Gebelik Dönemi (kkal/gün)	74.7 ± 4.88	57.0 ± 2.91	0.011*	8.956
Laktasyon Dönemi (kkal/gün)	75.7 ± 5.25	71.7 ± 3.99	0.248 [#]	1.474
Müdahale Dönemi Boyunca (kkal/gün)	64.2 ± 1.74	55.4 ± 1.44	0.010*	9.373

* p<0.05 # p>0.05

4.1.4. Anne Ratların Yemden Gelen Günlük Enerji Alımlarına İlişkin

Bulgular

Anne ratların müdahale öncesi dönem, gebelik öncesi dönem, gebelik dönemi, laktasyon ve müdahale dönemleri boyunca yemden gelen günlük enerji alımları Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Müdahale öncesi dönemde YFMŞ grubu 34.2 ± 3.01 kkal/gün enerji yemden alırken sükroz grubunun 36.4 ± 1.90 kkal/gün enerjiyi yemden aldığı görülmüştür ($p=0.463$, $p>0.05$). Ancak iki grup arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Gebelik öncesi dönemdeyse YFMŞ grubunun yemden gelen enerji alımlarının 24.1 ± 0.82 kkal/gün olduğu sükroz grubunun yemden gelen enerji alımlarının 21.8 ± 0.70 kkal/gün olduğu görülmüş; ancak gruplar arasındaki farklılığın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0.210$, $p>0.05$). Gebelik dönemindeyse YFMŞ grubunun yemden gelen enerji alımları 32.0 ± 2.11 kkal/gün iken sükroz grubunun yemden gelen enerji alımları 29.3 ± 2.11 kkal/gün'dür. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.441$, $p>0.05$). Laktasyon dönemi süresince de YFMŞ grubu yemden

ortalama 84.3 ± 6.72 kkal/gün enerji alırken sükroz grubunun yemden ortalama 70.4 ± 9.44 kkal/gün enerji aldığı görülmüştür ($p=0.308$). Fakat iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Müdahale dönemi süresince YFMŞ grubunun yemden gelen enerji alımının sükroz grubuna göre daha fazla olmasına rağmen gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.258$, $p>0.05$).

Tablo 4.4. Anne Ratların Günlük Enerji Alımına Yemlerin Katkısı

Çalışma Dönemleri	Yüksek		p	F
	Fruktozlu	Sükroz		
	Mısır Şurubu (n=7)	(n=7)		
	X ± Sx	X ± Sx		
Müdahale Öncesi Dönem (kkal/gün)	34.2 ± 3.01	36.4 ± 1,90	0.463 [#]	0.576
Gebelik Öncesi Dönem (kkal/gün)	24.1 ± 0.82	21.8 ± 0.70	0.210 [#]	1.755
Gebelik Dönemi (kkal/gün)	32.0 ± 2.11	29.3 ± 2.11	0.441 [#]	0.635
Laktasyon Dönemi (kkal/gün)	84.3 ± 6.72	70.4 ± 9.44	0.308 [#]	1.132
Müdahale Dönemi Boyunca (kkal/gün)	31.4 ± 2.11	28.6 ± 1.58	0.258 [#]	1.408

* $p<0.05$ # $p>0.05$

4.1.5 Anne Ratların Günlük Enerji ve Makro Besin Ögesi Alım

Miktarlarına İlişkin Bulgular

Toplam müdahale dönemi süresince anne ratların günlük enerji ve makro besin ögesi alım miktarları Tablo 4.5’de gösterilmiştir. Buna göre YFMŞ grubunun yem ve şeker ilave sudan gelen günlük enerji miktarı 95.7 ± 3.17 kkal/günken sükroz grubunun yem ve ilave şeker sudan aldığı günlük enerji miktarı 84.0 ± 2.61 kkal’dır ($p=0.003$). Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.005$). YFMŞ grubunun diyet müdahalesi süresince toplam karbonhidrat alımı ise 22.5 ± 0.74 g/gün iken sükroz grubunun 20.3 ± 0.62 g/gün olup aralarındaki bu

fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0.031$, $p<0.05$). Ancak YFMS grubu müdahale dönemi süresince 2.8 ± 0.19 g/gün protein tüketirken, sükroz grubu 2.6 ± 0.14 g/gün protein tüketmiştir ($p=0.253$). Ancak aralarındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$). Benzer şekilde YFMS grubu yağ alım miktarı 1.5 ± 0.10 g/gün iken sükroz grubunun 1.4 ± 0.08 g/gün olup aralarında yağ alım düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan önemli bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.258$, $p>0.05$).

Tablo 4.5. Anne Ratların Toplam Müdahale Dönemi Süresince Günlük Enerji ve Makro Besin Ögesi Alım Miktarları

Enerji ve Besin Ögeleri	Yüksek Fruktozlu	Sükroz	p	t
	Mısır Şurubu (n=7)	(n=7)		
	X $\pm$ Sx	X $\pm$ Sx		
Enerji (kkal/gün)	95.7 $\pm$ 3.17	84.0 $\pm$ 2.61	0.003*	14.353
Karbonhidrat (g/gün)	22.5 $\pm$ 0.74	20.3 $\pm$ 0.62	0.031*	5.980
Protein (g/gün)	2.8 $\pm$ 0.19	2.6 $\pm$ 0.14	0.253 [#]	1.440
Yağ (g/gün)	1.5 $\pm$ 0.10	1.4 $\pm$ 0.08	0.258 [#]	1.410

* $p<0.05$ # $p>0.05$

4.1.6. Anne Ratların Ağırlık Değişimine İlişkin Bulgular

YFMS ve sükroz grubu ratlara ait müdahale öncesi dönem (g/gün), gebelik öncesi dönem, gebelik dönemleri, laktasyon ve müdahale dönemleri boyunca değişen maternal vücut ağırlığındaki değişimler Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Müdahale öncesi dönemde YFMS grubunun vücut ağırlığı 75.9 ± 6.54 g iken 79.8 ± 7.25 g'dır ($p=0.657$). İki grup arasındaki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$). Gebelik öncesi dönemde ise YFMS grubu 219.2 ± 5.03 g ağırlığa sahipken sükroz grubu 223.2 ± 5.57 g ağırlığında olup aralarındaki fark istatistiksel açıdan önemli değildir ($p=0.757$, $p>0.05$). Gebelik dönemindeyse YFMS grubu anne ratlar 304.2 ± 9.39 g ağırlık kazanırken sükroz grubu anneler 305.3 ± 10.50 g ağırlık kazanmıştır ($p=0.956$). Aralarındaki bu fark yine istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Laktasyon döneminde ise YFMS grubu 285.3 ± 7.74 g ağırlığında iken sükroz grubu 287.5 ± 7.64 g ağırlığında olup aralarındaki istatistiksel

açından anlamlı bulunmamıştır ($p=0.906$, $p>0.05$). Müdahale dönemi boyunca sükröz grubunun vücut ağırlığı YFMŞ'ye göre daha fazla olmasına karşın aralarındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür ($p=0.886$, $p>0.05$).

Tablo 4.6. Çalışma Süresince Dönemlere Göre Maternal Vücut Ağırlığı Değişimi

Çalışma Dönemleri	Yüksek		p	F
	Fruktozlu	Sükröz		
	Mısır Şurubu (n=7)	(n=7)		
	X ± Sx	X ± Sx		
Müdahale Öncesi Dönem (g)	75.9 ± 6.54	79.8 ± 7.25	0.657 [#]	0.207
Gebelik Öncesi Dönem (g)	219.2 ± 5.03	223.2 ± 5.57	0.757 [#]	0.101
Gebelik Dönem (g)	304.2 ± 9.39	305.3 ± 10.50	0.956 [#]	0.003
Laktasyon Dönemi (g)	285.3 ± 7.74	287.5 ± 7.64	0.906 [#]	0.015
Müdahale Dönemi Boyunca (g)	238.2 ± 4.86	240.1 ± 5.15	0.886 [#]	0.022

* $p<0.05$ # $p>0.05$

4.1.7. Anne Ratların Terminal Organ Ağırlıklarına İlişkin Bulgular

Maternal ratlara ilişkin müdahale dönemi sonunda anne ratlara ait terminal karaciğer, kalp, sağ ve sol böbrek ağırlıkları Tablo 4.7'de mg cinsinden verilmiştir. YFMŞ grubunda yer alan ratlar ile sükröz grubunda yer alan ratlar arasında karaciğer, kalp, sağ böbrek ve sol böbrek ağırlıkları bakımından istatistiksel açıdan önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.7. Maternal Diyetin Anne Ratların Terminal Organ Ağırlıkları Üzerine Etkisi

Organlar	Yüksek Fruktozlu	Sükroz	p	t
	Mısır Şurubu (n=54)	(n=46)		
	X ± Sx	X ± Sx		
Karaciğer (mg)	11518.4 ± 832.42	12020.2 ± 865.24	0.692 [#]	0.408
Kalp (mg)	928.8 ± 109.91	927.9 ± 48.85	0.995 [#]	0.007
Sağ Böbrek (mg)	927.5 ± 28.13	984.0 ± 100.48	0.613 [#]	0.541
Sol Böbrek (mg)	972.1 ± 18.10	887.4 ± 70.26	0.203 [#]	1.364

* p<0.05 # p>0.05

4.1.8. Anne Ratların Kan ve Karaciğer Biyokimyasal Bulguları İle Toplam Vücut Yağı Miktarı

Anne ratlara ait plazma ve karaciğerdeki trigliserit miktarları, toplam plazma insülin düzeyi, plazma glukoz miktarı ve toplam vücut yağı miktarı Tablo 4.8’de gösterilmiştir. Buna göre YFMŞ grubuna ait maternal kan glukoz konsantrasyonu 316.6 ± 99.44 mg/dL iken sükroz grubunun maternal kan glukoz konsantrasyonu 105.7 ± 18.39 mg/dL olduğu görülmüştür. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p=0.007$, $p<0.05$). YFMŞ grubundaki maternal kan insülin düzeyi 1.7 ± 0.13 ng/dL iken sükroz grubundaki insülin düzeyinin 2.6 ± 0.22 ng/dL olduğu görülmüştür. Gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0.014$, $p<0.05$). Maternal insülin duyarlılığı YFMŞ grubunda 2.4 ± 1.59 iken sükroz grubunda ise 1.7 ± 0.41 olduğu görülmüştür. Maternal insülin duyarlılığının YFMŞ grubundaki anne ratlarda sükroz grubuna göre daha fazla olmasına karşın aralarındaki bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür ($p=0.760$, $p>0.05$). Anne ratların plazma trigliserit düzeylerine bakıldığında YFMŞ ve sükroz gruplarının sırasıyla 61.2 ± 9.87 mg/dL ve 53.5 ± 4.06 mg/dL olduğu görülmüştür. YFMŞ grubuna ait maternal plazma trigliserit düzeyi sükroz grubuna göre daha fazla gözükmesine karşın aralarındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p=0.601$, $p>0.05$). YFMŞ grubuna ait maternal karaciğer trigliserit düzeyleri 577.5 ± 96.78 mg/dL iken sükrozun

maternal karaciğer trigliserit düzeyleri 513.2 ± 51.35 mg/dL'dir. Ancak iki grup arasındaki bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p=0.597$, $p>0.05$). Anne ratların toplam vücut yağı ortalamalarına bakıldığında YFMŞ grubunun toplam vücut yağ miktarı 34.5 ± 4.62 g iken sükroz grubunun toplam vücut yağ miktarının 24.2 ± 4.05 g olduğu bulunmuştur. Ancak YFMŞ grubunun maternal vücut yağ miktarının sükroz grubuna göre daha fazla olmasına karşın aralarındaki farkın anlamlılık eğilimi göstermediği belirlenmiştir ($p=0.121$, $p>0.1$).

Tablo 4.8. Anne Ratların Biyokimyasal Parametreleri ve Toplam Vücut Yağı Miktarları

Enerji ve Besin Öğeleri	Yüksek	Sükroz	p	t
	Fruktozlu Mısır Şurubu (n=7)	(n=7)		
	X ± Sx	X ± Sx		
Kan Glukoz (mg/dL)	316.6 ± 99.44	105.7 ± 18.39	0.007*	3.020
Kan İnsülin (ng/dL)	1.7 ± 0.13	2.6 ± 0.22	0.014*	2.936
İnsülin duyarlılığı (HOMA/IR)	2.4 ± 1.59	1.7 ± 0.41	0.760 [#]	-0.316
Kan Trigliseridleri (mg/dL)	61.2 ± 9.87	53.5 ± 4.06	0.601 [#]	-0.544
Karaciğer Trigliseritleri (mg/dL)	577.5 ± 96.78	513.2 ± 51.35	0.597 [#]	-0.542
Toplam Vücut Yağı (g)	34.5 ± 4.62	24.2 ± 4.05	0.121 [#]	-1.669

* $p<0.05$ # $p>0.05$

4.2. Fetal Bulgular

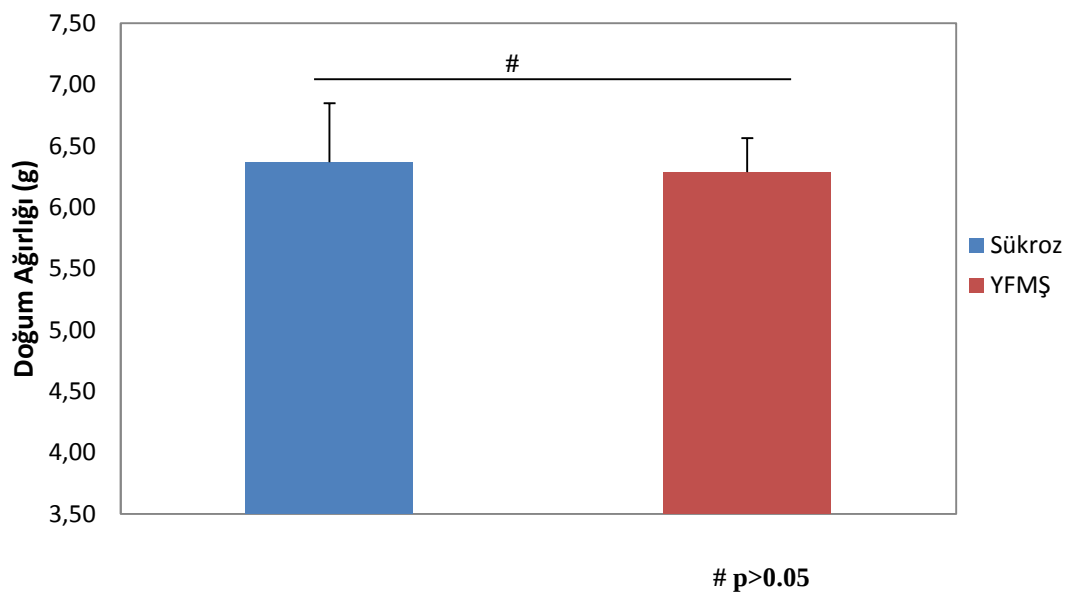
4.2.1. Yavru Ratların Doğum Ağırlıklarına İlişkin Bulgular

YFMŞ ve sükroz grubunda yer alan yavruların doğum ağırlıkları Tablo 4.9.'da ve Şekil 4.1'de ifade edilmiştir. YFMŞ grubunda bulunan ratların doğum ağırlığı 6.3 ± 0.26 g iken sükroz grubunda bulunan ratların doğum ağırlığı 6.4 ± 0.45 g'dır ($p=0.825$). Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel açıdan önemli düzeyde bulunmamıştır ($p>0.05$). Buna göre yavruların doğum ağırlıkları üzerinde maternal diyetin bir etkisi bulunmamaktadır.

Tablo 4.9. Maternal Diyetin Yavruların Doğum Ağırlığını Üzerine Etkisi

	Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu (n=54)	Sükroz (n=46)	p	t
	X ± Sx	X ± Sx		
Doğum Ağırlıkları (g)	6.3 ± 0.26	6.4 ± 0.45	0.825 [#]	0.129

* p<0.05 # p>0.05

**Şekil 4.1.** Maternal Diyetin Yavruların Doğum Ağırlığını Üzerine Etkisi

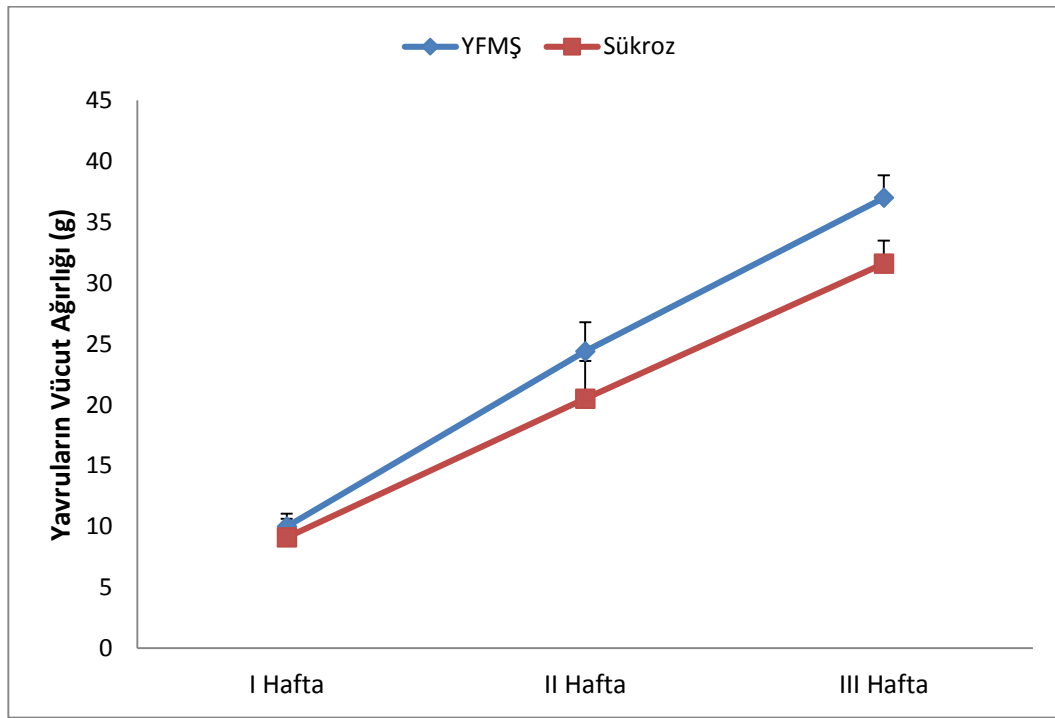
4.2.2. Yavru Ratların Vücut Ağırlığı Değişimine İlişkin Bulgular

YFMŞ ve sükroz grubunda yer alan yavruların laktasyon döneminde vücut ağırlığı değişimi Tablo 4.10 ve Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Buna göre YFMŞ grubundaki yavrular ile sükroz grubundaki yavruların laktasyonun ilk ve ikinci haftasındaki vücut ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel yönden anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). YFMŞ grubuna ait yavrularda laktasyonun üçüncü haftasına ait vücut ağırlıklarının 37.0 ± 1.89 g iken sükroz grubundaki yavruların 31.6 ± 1.86 g olup aralarındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlılık eğilimi gösterdiği belirlenmiştir ($p<0.1$).

Tablo 4.10. Maternal Diyetin Haftalara Göre Yavruların Vücut Ağırlığı Üzerine Etkisi

	Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu (n=54)	Sükroz (n=46)	p	F
	X ± Sx	X ± Sx		
I Hafta (g)	10.0 ± 1.52	9.1 ± 1.06	0.839 [#]	0.043
II Hafta (g)	24.4 ± 3.10	20.5 ± 2.37	0.459 [#]	0.590
III Hafta (g)	37.0 ± 1.89	31.6 ± 1.86	0.082*	3.663

* p<0.1 # p>0.05



Şekil 4.2. Maternal Diyetin Haftalara Göre Yavruların Vücut Ağırlığı Üzerine Etkisi

4.2.3. Yavru Ratların Terminal Organ Ağırlıklarına İlişkin Bulgular

YFMŞ ve sükroz grubundaki yavruların laktasyon dönemi sonunda karaciğer, kalp, sağ ve sol böbrek ağırlıkları Tablo 4.11’de ifade edilmiştir. Buna göre YFMŞ grubundaki ratların karaciğer 1383.1 ± 44.7 mg ağırlıkları iken, sükroz grubunun 1287.8 ± 113.47 mg’dur ($p=0.462$). Ancak aralarındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$). YFMŞ alan gruptaki yavruların kalp ağırlıkları ile sükroz

grubundaki yavruların kalp ağırlıkları arasındaki farkın anlamlılık eğilimi gösterdiği bulunmuştur (YF Kalp: 218.5 ± 9.5 ; S Kalp: 188.3 ± 14.77 , $p=0.060$, $p<0.1$). YFMS grubundaki yavruların sağ böbrek ağırlıkları 200.6 ± 4.5 mg olup sükroz grubunda yer alan yavruların sağ böbrek ağırlıkları 176.5 ± 8.78 mg olduğu görülmüştür. Aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.026$, $p<0.05$). YFMS grubunda yer alan yavruların sol böbrek ağırlıklarının sükroz alan gruptaki yavrulara göre daha yüksek olmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı kaydedilmiştir (YF sol böbrek: 198.6 ± 4.6 ; S sol böbrek: 183.3 ± 12.60 , $p>0.05$).

Tablo 4.11. Maternal Diyetin Yavruların Terminal Organ Ağırlıkları Üzerine Etkisi

Organlar	Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu (n=54)	Sükroz (n=46)	p	t
	X $\pm$ Sx	X $\pm$ Sx		
Karaciğer (mg)	1383.1 ± 44.7	1287.8 ± 113.47	0.462 [#]	0.782
Kalp (mg)	218.5 ± 9.5	188.3 ± 14.77	0.060*	2.074
Sağ Böbrek (mg)	200.6 ± 4.5	176.5 ± 8.78	0.026*	2.563
Sol Böbrek (mg)	198.6 ± 4.6	183.3 ± 12.60	0.234 [#]	1.286

* $p<0.1$ # $p>0.05$

4.2.4. Yavru Ratların Kan ve Karaciğer Biyokimyasal Bulguları İle Toplam Vücut Yağı Miktarına İlişkin Bulgular

Yavru ratlara ait plazma ve karaciğerdeki trigliserit miktarları, toplam plazma insülin düzeyi, plazma glukoz miktarı ve toplam vücut yağı miktarı Tablo 4.9'de gösterilmiştir. Buna göre YFMS grubundaki yavruların fetal kan glukoz konsantrasyonu 279.4 ± 62.58 mg/dL iken sükroz grubundaki yavruların 119.1 ± 14.21 mg/dL olup aralarındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlılık eğilimi gösterdiği bulunmuştur ($p=0.074$, $p<0.1$). YFMS grubundaki yavru ratların fetal kan insülin düzeyi 1.6 ± 0.00 ng/dL iken sükroz grubundaki yavru ratların fetal insülin düzeyinin 1.4 ± 0.19 ng/dL olduğu görülmüştür. Ancak gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.664$, $p>0.05$). YFMS grubundaki yavruların fetal insülin duyarlılığı 2.7 ± 0.88 iken sükroz grubundaki yavruların fetal

insülin duyarlılığının ise 1.1 ± 0.01 olduğu görülmüştür. YFMŞ grubundaki yavru ratların fetal insülin duyarlılığının sükroz grubundaki yavru ratların fetal insülin duyarlılığına göre anlamlılık eğilimi içerisinde daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.060$, $p<0.1$). Ayrıca YFMŞ grubundaki yavru ratların HOMA-IR değerlerinin 2.2'den yüksek olduğu için insülin direncinin varlığı tespit edilmiştir. YFMŞ grubundaki yavru ratların fetal plazma trigliserit düzeyi 67.6 ± 6.29 mg/dL iken sükroz grubundaki yavru ratların fetal plazma trigliserit düzeyi 45.1 ± 8.35 mg/dL'dir. Gruplar arasındaki bu farklılığın anlamlılık eğilimi gösterdiği bulunmuştur ($p=0.070$, $p<0.1$). YFMŞ grubundaki yavrulara ait fetal karaciğer trigliserit düzeylerinin sükroz grubundaki yavruların fetal karaciğer trigliserit düzeylerine göre daha fazla olmasına karşın; aralarındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (YF: 500.6 ± 36.55 ; S: 422.6 ± 64.60 , $p=0.350$, $p>0.05$). Fetal toplam vücut yağı ortalamaları değerlendirildiğinde ise YFMŞ grubuna ait yavruların vücut yağının 30.8 ± 1.11 g iken sükroz grubuna ait yavruların vücut yağının 22.9 ± 1.73 g olduğu bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel olarak önemli düzeyde olduğu görülmüştür ($p=0.000$, $p<0.001$)

Tablo 4.12. Yavru Ratların Biyokimyasal Parametreleri ve Toplam Vücut Yağı Miktarları

Enerji ve Besin Öğeleri	Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu (n=54)	Sükroz (n=46)	p	t
	X ± Sx	X ± Sx		
Kan Glukoz (mg/dL)	279.4 ± 62.58	119.1 ± 14.21	0.074*	2.172
Kan İnsülin (ng/dL)	1.6 ± 0.00	1.4 ± 0.19	0.664#	0.449
İnsülin duyarlılığı (HOMA/IR)	2.7 ± 0.88	1.1 ± 0.01	0.060*	2.421
Kan Trigliseridleri (mg/dL)	67.6 ± 6.29	45.1 ± 8.35	0.070*	1.992
Karaciğer Trigliseritleri (mg/dL)	500.6 ± 36.55	422.6 ± 64.60	0.350#	0.972
Toplam Vücut Yağı (g)	30.8 ± 1.11	22.9 ± 1.73	0.000*	6.376

* $p<0.1$ # $p>0.05$

5. TARTIŞMA

Modern yaşamın getirdiği beslenme tarzından dolayı insanlar ilave şeker içeren hazır besinlerden zengin bir beslenme şekline sahip hale gelmişlerdir (284). Son 30 yılda, yüksek fruktozlu mısır şurupları gıda endüstrisi tarafından sükroz yerine en çok kullanılan tatlandırıcı haline gelmiştir. Bu bağlamda, gebelik döneminde yüksek fruktozlu mısır şurubunun tüketimi, annenin metabolik parametrelerini, plasenta ve fetüs gelişimini etkileyerek postnatal dönemde hastalık riskini arttırmaktadır. Yapılan klinik ve hayvan çalışmaları, gebelik döneminde yüksek rafine karbonhidrat ve yağlı besin tüketiminin, çocuklarda obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve Tip II DM gelişim riskini arttırdığını göstermektedir (285).

Günlük diyetle önemli yer tutan iki basit şeker olan glukoz ve fruktoz, bitkisel kaynaklı karbonhidratların temel yapısını oluşturmaktadırlar. En önemli kaynağı, eşit oranda glukoz ve fruktoz açığa çıkaran sukroz (%50 glukoz, %50 fruktoz) ile besin endüstrisinde sıklıkla kullanılan tatlandırıcılardan biri olan yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMS)’dur. Günlük diyetle bal ve meyvelerden doğal olarak alınan serbest fruktoz; enerji alımının büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Meyve ya da bal ile alınan fruktoz, YFMS’den alınan fruktoz ile aynı olumsuz metabolik etkilere sahip olmadığı düşünülmektedir. Çünkü kimyasal olarak aynı yapıya sahip olsalar da, YFMS’deki fruktoz ile meyve ve balda doğal olarak bulunan fruktoz aynı olmadığı bildirilmiştir (198).

YFMS’deki fruktozun formu serbest iken meyve ve balda doğal olarak bulunan fruktoz diğer şekerlere bağlı olarak bulunmaktadır ve bu bağlı form lifli maddeler, yağ asitleri, vitaminler ve minerallerin de dahil olduğu kompleks bir yapının parçasıdır. Meyvelerdeki fruktozun çoğu D-fruktoz formunda iken YFMS’de farklı bir izomer olan L-fruktoz formunda bulunmaktadır. Bu nedenle, YFMS’deki fruktozun Krebs döngüsünde enerji üretiminden ziyade karaciğerde trigliserit ve vücut yağına dönüştüğü yani lipogenezde artışa neden olduğu bildirilmiştir (286).

Artan fruktoz alımının kronik hastalıkların gelişimsel programlanması üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar yetersizdir. Bu nedenle bu çalışmada fruktozun anne ve gelişmekte olan yavrular üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Bununla birlikte fruktozun metabolizmasının ve aşırı tüketimi sonucu insan sağlığına etkilerinin incelendiği çalışmalar olmakla birlikte YFMS'nin kullanıldığı ve sukrozla karşılaştırılarak incelendiği çalışmalar yeterli sayıda bulunmamaktadır.

Elde edilen bulgular; anne ve yavru ratlar için üç ana başlık altında olmak üzere (a) yem ve su tüketimi, enerji alımı ve vücut ağırlıkları, (b) organ ve dokularda biyokimyasal analizler ve (c) toplam vücut yağı analizleri olarak değerlendirilmiştir.

5.1. Maternal Bulguların Değerlendirilmesi

Fruktozun enerji dengesi ve adipozitenin endokrin düzenlemesiyle ilgili anahtar proteinlerin; insülin, leptin, ghrelin ve adiponektin olduğu bildirilmiştir (29,30,231,287-289). Fruktoz tüketilen bir öğünde aynı miktardaki glikoza kıyasla daha az insülin salgılandığı; bu durumun da daha fazla ghrelin, daha az leptin salınımına neden olarak besin alımını arttırdığı ve böylece obeziteye yol açtığı düşünülmektedir (231).

Çalışma modelimizde gebelik öncesi, gebelik sırasında ve laktasyon döneminde anne ratların içme suyuna fruktoz karıştırılmıştır. İçme suyundaki fruktoz oranı çalışmalarda farklı oranlarda kullanılmıştır. Bu oranlar; %60 (290), ağırlıklı olarak %10 (291-294) oranında ve son yıllarda yapılan bazı araştırmalarda ise içme suyuna katılan fruktoz %20 (w/v= g/100mL) oranındadır (295-297). Bu konudaki literatür incelendiğinde ise %10 (w/v= g/100mL) fruktoz içeren içme suyu ile yapılan araştırmalarda ratlarda insülin rezistansının geliştiği görülmüş ancak çalışma süresi uzatılmasına rağmen insülin rezistansına eşlik eden bir abdominal obezite gelişimi görülmemiştir (291,292,294).

%20 (w/v = g/100mL) oranında fruktoz içeren içme suyu ile yapılan araştırmaların ise müdahale süreleri değişkenlik göstermektedir. Örneğin, bazı araştırmacılar deneylerini 10 gün (298), 4 hafta (299), 8 hafta (295) süre zarfında uygulamışlardır. Bu çalışmalar neticesinde 10 günlük %20 fruktoz kullanımında hiperglisemi görülürken, 4 hafta fruktoz verilmesi sonucunda hiperinsülinemi ve hiperglisemi; 8 haftalık fruktoz verilmesi sonucunda ise deney hayvanlarında hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperinsülinemi geliştiği görülmüş; ancak 8 haftalık uygulanan bazı çalışmalarda hipertrigliseridemi (295) ve abdominal obezite gelişimi görülmemiştir (299).

Bu sonuçlar ışığında sürenin biraz daha fazla uzatılması gerektiğini düşündürmüştür. Ayrıca son yıllarda yapılmış sınırlı sayıdaki %20 oranında fruktozla beslenen rat çalışmalarında, fruktoz alan grupta kontrol grubuna göre görülen farkların artması, hipergliseminin gelişimi için 4 hafta, insülin direnci gelişmesi için ise 8 hafta yeterli olacağını fakat dislipidemi ve trigliseridemi geliştirmesi için 12 hafta veya daha uzun bir süre %20 oranında fruktoz kullanımının gerekliliğini göstermiştir (295-297).

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda % 20 oranında fruktoz içeren suyla 12 hafta gebelik öncesi dönem ve 3 hafta gebelik ve 3 hafta laktasyon dönemleri boyunca toplamda 18 hafta beslenmesine karar verilmiştir. Önceden yapılan bir araştırmada %20 oranında fruktozla 8 hafta süreyle yapılan diyet müdahalesi sonucunda kontrol grubu ile ağırlık farkının fazla olduğu ve abdominal obezitenin belirgin hale geldiği kaydedilmiştir (295). YFMŞ ile yapılan bir diğer çalışmada ratlar 6 ay boyunca YFMŞ tüketmeleri sonucunda abdominal obezite geliştirmiş ve bulgularımızla aynı doğrultuda bir sonuç gözlenmiştir (300). Fruktozla yapılan bir başka çalışmada ise 8 hafta süreyle; hayvanın tüketmiş olduğu yeme %60 oranında fruktozun katıldığı veya %10 (w/v= g/100mL) oranında fruktozun içme suyuna katıldığı gruplar arasında ağırlık artışında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (301).

Buna ek olarak diyet müdahalesi süresince ratlara %20 oranında YFMŞ-55 ve sukroz verilmiştir. YFMŞ-55, dünya genelinde en çok tüketilen ve meyve suyu, YFMŞ'nin kola türü gazlı içeceklerde kullanılan en yaygın türü olması sebebiyle tercih edilmiştir. YFMŞ-55'in kullanıldığı içeceklerdeki tatlandırıcı oranlarının %15-20 arasında değişmesi de diyet müdahalesindeki oranın %20 olarak karar verilmesinde bir etken olmuştur ve bu konuda yapılan daha önceki çalışmalar baz alınarak ratların yem ve sıvı tüketimlerine bir sınırlama koyulmayıp *ad libitum* beslenmeleri sağlanmıştır (302). Bu durum YFMŞ'nun sukroza göre daha yüksek oranda fruktoz içermesi ve fruktozun yağ asitlerine dönüşerek yağ depolanması ve yağlanmayı hızlandırması bu artışın sebebi olarak yorumlanabilir.

5.1.1. Anne Ratların Ağırlık Kazanımı, Yem, Su ve Enerji Alımları

Çalışmamızda sükroz grubundaki anne ratların vücut ağırlıklarının bütün çalışma dönemleri boyunca vücut ağırlıklarının YFMŞ grubundakilere göre daha fazla olmasına karşın aralarındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 4.6). Serbest ya da bağlı fruktoz içeren diyetlerin metabolik etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 8 hafta boyunca bir grup rat içme suyu içinde %10 (w/v= g/100mL) kadarını sükroz alırken, diğer grup ratlar içme suyu içinde fruktoz-glikoz (1:1) içeren şekeri içme suyunda %10 (w/v= g/100mL) oranında almışlardır. Ancak gruplar arasında ağırlık kazanımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (303). Aynı zamanda yapılan bir diğer araştırmada enerjinin %20'si kadar yüksek fruktozlu mısır şurubu içeren diyetle beslenen C57BL/6J farelerin 32 hafta sonunda kontrol grubuna göre vücut ağırlıklarında belirgin bir fark oluşmadığı bildirilmiştir (244). Bir başka çalışmada 4 hafta süresince enerjinin % 10'u kadar sukroz alımının ratlarda ağırlık değişimi ve enerji alımında anlamlı bir farka sebep olmadığı bildirilmiştir (304). Ayrıca yapılan bir diğer çalışmada 10 hafta süresince aralıklı olarak enerjinin %12,5 kadarı YFMŞ'den gelecek şekilde beslenen ratlarda yine anlamlı kilo artışı saptanmamıştır (305). Başka bir çalışmada da toplam enerjinin %63'ü kadar fruktoz alan grubun yem tüketiminin kontrol grubundan daha az olmasına rağmen vücut ağırlıkları arasında fark olmadığı bildirilmiştir (306). Aynı şekilde fruktoz yüksek tüketiminin kontrol grubuna göre farklılık oluşturmadığını bildiren başka çalışmalarda literatürde mevcuttur (185,191,307-310) . Bu çalışmalar bizim bulgularımızla paralellik göstermektedir.

Buna karşın literatürde sonuçları bizim çalışmamızdan farklılık gösteren çalışmalar da mevcuttur. Örneğin enerjinin % 8-10 kadarı sukroz ve fruktoz konsantrasyonlarından gelen bir çalışmada kısa süreli (8 hafta) ve uzun süreli (20-28 hafta) % 8'lik YFMŞ tüketen ratların %10'luk sukroz tüketen ratlara göre daha az enerji almasına karşın kontrol grubuna göre önemli ölçüde ağırlık kazandıkları gösterilmiştir (300). Bu çalışmalar gibi enerjinin %2,8 ile 65'i aralığında değişen oranlarda fruktoz tüketiminin vücut ağırlığında artışa neden olduğu bildirilmiştir (26,27,192,231,311-313). Bu çalışmalardan farklı olarak bir çalışmada fruktoz tüketiminin vücut ağırlığında azalmaya neden olduğu kaydedilmiştir (314). Diğer bir çalışmada ise ratlara sınırsız enerjinin % 30'u kadar sukroz verdiklerinde 30 gün

sonra sükröz grubunda kontrol grubuna göre vücut ağırlıklarının anlamlı olarak arttığı görülmüştür (315).

Ancak yapılan çalışmaların kapsamı, örneklem sayısı, insanlar veya hayvanlar üzerinde yapılması ve diyetin içeriği ortaya çıkan sonuçların birbirinden farklılık göstermesine neden olmuştur. Genel olarak bakıldığında ağırlık ve enerji alımıyla ilgili bulgularımız çalışmaların çoğunluğuyla uyumludur. Uyumsuz olanların muhtemel nedenleri; deney hayvanlarının farklı türde olması, çalışma sürelerinin farklı olması, uygulanan sukroz ve YFMŞ'nin farklı konsantrasyonları ve diyete eklenme şekillerinin farklı olması olabilir.

Bu çalışmalar özetlendiğinde ağırlık artışına yol açan fruktoz olarak düşünülebilir ve YFMŞ (%55) ve sükrözün (%50) fruktoz içeriği nedeniyle (%50) bu etkiyi gösterdiği söylenebilir. Fruktozun bu etkisinin ise vücut ağırlığını leptin, ghrelin gibi moleküllerle iştahın düzenlenme mekanizması üzerinden değil plazma asilasyon uyarıcı protein (ASP) ve adiponektin seviyeleri aracılığıyla değiştirmesi nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda obezite ile dolaşımdaki adiponektin düzeyi arasında ters ilişki olduğu bildirilmiştir (316). Fazla miktarda fruktoz tüketiminin daha çok visceral adipoz doku ağırlığında artışa neden olduğu bilinmektedir (317). Adiponektin visceral adipoz dokudan salınan bir proteindir. Ancak visceral adipoz doku ağırlığı arttıkça adiponektin salınımının azaldığı yayınlanmıştır (318). Fruktoz tüketiminin artması visceral adipoz doku ağırlığının artışına; bu da dolaşımdaki adiponektin miktarının azalmasına ve obezite gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir ancak bu hipotezin doğruluğu henüz kanıtlanmamıştır. Fruktoz tüketiminin vücut ağırlığına etki mekanizmasını anlayabilmek için plazma ASP ve adiponektin moleküllerinin de araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda anne ratların yem tüketimleri bakımından gruplar arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4.1). Çalışmamızla paralel olarak 16 hafta boyunca enerjinin %60'ı fruktozdan gelecek şekilde beslenen farelerin yem tüketimlerinin değişmediği bildiren çalışmalar mevcuttur (311). Buna karşılık 100g/L fruktozla beslenen ratların aynı miktarda glikoz tüketen ratlara göre daha fazla yem ama daha az su tükettiğini bildiren çalışma da söz konusudur. Aynı çalışmada ayrıca

gruplar arasında vücut ağırlıkları bakımından anlamlı bir farklılık olmadığı ama leptin direnci geliştiği bildirilmiştir (319).

Çalışmamızda ratların müdahale öncesi dönemde 2 hafta süresince aldıkları çeşme suyunun ardından ilave şeker içeren su tüketimi ile yem tüketimlerinde bir azalma görülmüştür ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2). Öte yandan şeker ilave edilmiş suların tüketiminin ardından ratlarda yem tüketiminde ciddi azalmalar olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yapılan bir çalışmada 8 hafta boyunca ratların içme sularının içerisine enerjinin %13 kadarı glikoz, fruktoz, sükroz veya yüksek fruktozlu mısır şurubu olacak şekilde karıştırılarak verilmiştir ve şeker ilave içeceklerinin alımının ardından ratların katı yemlerinin tüketiminde belirgin bir azalma gözlemlenmiştir (302). Yapılan bir başka çalışmada sırasıyla enerjinin %10'u ve %15'i oranında sükroz ve fruktoz çözeltisi tüketen farelerin yem tüketimlerinde anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir (320). Bu durum şeker ilave suları tüketen hayvanların enerji alımlarını dengelemek için yem tüketimlerini istemsiz bir şekilde azalttıkları şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda gebelik öncesi dönemde, gebelik döneminde ve bütün müdahale dönemi boyunca YFMS grubuna ait ratların sükroz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla ilave şeker içeren su tükettikleri görülmüştür (Tablo 4.2). Yapılan bir çalışmada, ratlara içecek olarak ayrı şişelerde YFMS ve sukrozla hazırlanan sulara ek olarak normal içme suyu da verilmiş ve ratların içecek tercihleri incelenmiştir ve YFMS'li su tüketiminin sukrozlu su tüketimine göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmüştür (321). Buna ek olarak bir başka çalışmada YFMS nin sukrozdan farklı olarak içerdiği az miktarda polisakkarit miktarının ratların YFMS'yi daha çok tercih etmelerine neden olacak şekilde tat almalarını etkilediği ifade edilmiştir (322). Yapılan bir diğer çalışmada da kola türevi içeceklerin herhangi bir sınırlama olmadan verildiği ratlarda normal su verilen ratlara kıyasla kola türevi içeceklerle hazırlanan solüsyonların tüketiminin günlük su tüketimine göre yaklaşık üç kat daha fazla olduğu görülmüştür (323). Bu durum ratlarda şekerin ortaya çıkardığı susuzluğun ve su ihtiyacının, yine tek seçenek olan şekerli suyla giderilmeye çalışılmak zorunda kalındığı ve bunun sonucu olarak ilave şeker içeren su tüketimlerinin de arttığı şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca

bu durumun nedeni ratların içme sularına eklenen karbonhidrat kaynaklarının tatlılık dereceleri arasındaki farktan da kaynaklanıyor olabilir. Fruktozun tatlılık derecesinin sükroza göre çok daha yüksek olması sonucu olarak YFMŞ'nin özellikle de sukroza kıyasla daha yüksek oranda fruktoz içermesi neticesinde YFMŞ'nin ratlara lezzet açısından daha cazip geldiği şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca YFMŞ'nin sukrozdan farklı olarak içerdiği az miktarda polisakkaritin ratların YFMŞ tercih etmelerine neden olacak şekilde tat almalarını etkilediği düşünülmektedir. Böylelikle YFMŞ lezzet ve papillaları etkileyerek leptin ve ghrelin gibi peptidler ile hipotalamusu etkileyerek fruktoza daha fazla isteği sağlayıp; dolaylı olarak da iştahı artırıyor olabilir.

Çalışmamızda YFMŞ grubunda şeker ilave içeren su tüketimi sükroz grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir (Tablo 4.2). Müdahale dönemi süresince de YFMŞ grubunun sükroz grubuna göre daha fazla yem tükettiği görülmesine karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.1). Ancak YFMŞ grubu daha fazla miktarda ilave şeker içeren su ve yem tükettiği için enerji alımları da doğal olarak daha yüksektir (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4). Müdahale dönemi süresince YFMŞ grubunun aldığı toplam enerji miktarı sükroz grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 4.5). Laktasyon dönemi haricindeki bütün dönemlerde YFMŞ grubunun şeker ilave sudan gelen enerji alımının sükroz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4.3). Bu konuyla ilgili olarak, Fruktoz ve iştah arasındaki ilişki ile ilgili yapılan bir insan çalışmasında normal VKİ'ye sahip kadınlarda günlük diyet enerjisinin %30'unu karşılayacak şekilde YFMŞ ve sukroz verilerek iştah üzerindeki etkileri 2 gün süresince takip edilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak sınırsız beslenmeye izin verildiği 2. gün sonunda glisemik indeksinin YFMŞ'ye göre daha yüksek olan sükrozun iştah arttırıcı etkisinin olabileceği daha fazla besin tüketimini teşvik ettiği bildirilmiştir (324). Böylece YFMŞ alımı vücut yağını ve vücut ağırlığını lipogenez aracılığı ile arttırabileceği düşünülmekle birlikte diyetin glisemik indeksi, karbonhidrat oranları gibi farklılıklar iştahı etkileyebilmektedir.

Bahsedilen literatür özetlendiğinde sukroz ve YFMŞ arasında glukoz/fruktoz oranları birbirinden farklıdır. Sukrozda fruktoz-glukoz oranı %50/%50 iken,

YFMS'de ise %55/%45 olup aslında aralarında bariz bir fark yoktur. Ama sukrozda bulunan doğal glukoz ve fruktozun yerine, YFMS'de bulunan ve nişastadan elde edilen glukoz ve fruktozun birbirlerinden farklı metabolize edilebilmesi nedeniyle aralarındaki bu farkları oluşturdıkları düşünülmektedir. Sonuç olarak YFMS alımı vücut yağını ve vücut ağırlığını lipogenez aracılığı ile arttırabilmektedir. Bu sürecin altında yatan mekanizmalar ise leptin ve ghrelin gibi peptidler ile lezzet ve papillaları etkileyerek hipotalamus aracılığı ile iştahı artırıyor olabileceği düşünülebilir.

5.1.2. Anne Ratların Karaciğer ve Kan Biyokimyasal Bulguları

İnsanda depo yağının en büyük bileşeni trigliseritlerdir ve büyük oranda karaciğerde sentezlenirler. Trigliseritlerin kandaki oranının artması ile diğer lipoprotein seviyelerinde de anormallikler ve koroner kalp rahatsızlıkları gibi hastalıklar ile karşılaşılabilir. Fruktoz metabolizması sonucunda yağ asidi sentezinin ve trigliserit oluşumunun hızlandığı ve bu nedenle yüksek oranda fruktoz tüketiminin hipertrigliseridemi ile sonuçlanabileceği bilinmektedir (207,317,325,326).

Çalışmamızda da YFMS grubu ratların serum ve karaciğer trigliserit seviyelerinin sukroz grubundaki ratlara göre daha yüksek düzeyde görülmesine karşın gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (Tablo 4.8). Fruktoz ve trigliserit düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar birbirinden çok farklı sonuçları içermektedir. Örneğin yapılan bir çalışmada yüksek fruktozla beslenen ratların plazma trigliserit düzeyleri bakımından gruplar arasında fark göstermediği bildirilmiştir (327). Ancak yüksek miktarlarda fruktoz tüketimin kan ve karaciğerdeki trigliserit seviyelerinde artışa neden olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. Yapılan bir çalışmada toplam enerjinin 10 mg/kg/gün kadar fruktoz içeren bir diyetle 2 hafta boyunca beslenen ratlarda plazma trigliserit seviyelerinde yükselme görülmüştür (328). İçme suyu içerisinde fruktoz (%15 w/v) ile beslenen ratların karaciğer trigliserit, total kolesterol düzeylerinin arttığı saptanmıştır (329). Bir başka çalışmada 6-7 ay süreyle enerjinin %8'i kadar YFMS verildiğinde ratlarda sukroz grubuna göre hipertrigliseridemi oluşumu gözlenmiştir (300). Fruktozun karaciğer üzerindeki harabiyetini araştıran bir başka çalışmada %10 (w/v= g/100mL) oranında fruktoz ile %20 (w/v= g/100mL) oranında fruktozlu içme

suyu 10 gün süreyle ratlara uygulanması sonucu, %20 oranında fruktoz tüketen ratların diğer gruba göre karaciğer yağlanması geliştirmesinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (298). Enerjinin %12,5'i oranında YFMŞ aralıklı olarak 10 hafta süresince uygulamalarıyla serum trigliserit, total kolesterol, VLDL-kolesterol düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (305). Yapılan bir başka çalışmada ratların % 60 (enerji) oranında fruktoz içeren sentetik yemle 20 hafta beslenmelerinin sonucunda serum trigliserit, total kolesterol düzeylerinde önemli derecede artış görülmüştür (301). Bu araştırmaya benzer şekilde yapılan bir diğer araştırmada % 60 (enerji) fruktoz içeren diyet tüketiminin sonucunda ise ratlarda serum total kolesterol, trigliserit, LDL düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ancak % 10 (enerji) fruktoz verdikleri ratlarda serum total kolesterol, trigliserit, LDL düzeyleri açısından kontrol grubuna göre bir farklılık oluşmadığını saptamışlardır (330). Farelere %15 (enerji) fruktoz ve % 10 (enerji) sukrozun 10 hafta süresince uygulanması sonucunda fruktozun karaciğerde yağlanmayı arttırdığı ancak sukrozun artırmadığını bildirmişlerdir (320). İnsanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, %20'si fruktozdan gelecek şekilde 2 haftadan uzun süre beslenmenin, sağlıklı bireylerin serum açlık trigliserit ve LDL-kolesterol konsantrasyonları ile açlık ve tokluk apolipoprotein-B konsantrasyonlarının arttığı belirlenmiştir (173). İnsanlarda yapılan bir çalışmada 6 hafta boyunca fruktozun toplam enerjinin %17' sini oluşturduğu diyetin izokalorik glikoz içeren bir diyetle karşılaştırıldığında sağlıklı erkeklerde öğün sonrası trigliserit konsantrasyonunu arttırdığı ama kadınlarda böyle bir etkinin olmadığı rapor edilmiştir (331). Sağlıklı erkek bireyler üzerinde yaptığı bir başka çalışmada, enerjinin %25'inin fruktozdan karşılayacak şekilde yapılan bir diyetin 6 gün tüketiminden sonra bireylerin açlık trigliserit ortalamalarının başlangıca göre 2 kat arttığı gözlenmiştir (222). Yapılan bir çalışmada, sağlıklı erkek bireylere verilen toplam enerjinin % 25' inin sukrozdan (toplam enerjinin % 50'si fruktoz) gelen diyetin verilisinin 18. gününde bireylerden alınan kan serum örnekleri incelendiğinde; hepatik SGOT ve SGPT seviyelerinde artış olduğu görülmüştür (332). Diğer çalışmalarda kadınlarda vücut yağı, yaş ve menapozal durumun öğün sonrası trigliserit konsantrasyonunu etkilediği gösterilmiştir (225,333,334). Ancak insanlarda uzun dönem (> 2 hafta), enerjinin %20-25'ini karşılayan fruktoz tüketiminin açlık trigliserit düzeylerini arttırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir

(229,318,319). Sonuçların birbiriyle çelişme nedeninin bireyler ve gruplar arasındaki çeşitlilikle, alınan fruktozun kaynağı ve miktarı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamız sonucunda YFMŞ grubuna ait kan ve karaciğer trigliserit seviyelerindeki yüksekliğinin nedeni YFMŞ'nin karaciğerde lipogenezi arttırarak trigliserit depolanması ve kanda trigliserit artışına neden olabildiğini düşündürmüştür.

ASP, trigliseritlerin adipoz dokuda depolanarak plazmadaki düzeylerinin düşürülmesinde önemli rol oynamaktadır (316). Fruktoz içeren bir öğün sonrası plazma trigliserit konsantrasyonu ile plazma ASP seviyesi arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (318). Fruktoz metabolizması sonucu artan de novo lipogenezin hepatik lipitler ile VLDL üretimi ve salınımını arttırması, öğün sonrası insülin cevabının azalması sonucu lipoprotein lipaz aktivitesini azaltması ve VLDL ile şilomikronların lipoprotein lipazın bağlanma alanları için yarış halinde olmasının ASP ve plazma trigliserit konsantrasyonları arasındaki ilişkinin muhtemel mekanizmaları olabileceği düşünülmektedir (316). Bu nedenle yapılacak yeni çalışmalarda bu moleküllerin düzeylerindeki değişimlerin de araştırılması gerekmektedir. Yüksek fruktozlu (toplam enerjinin %34'ü) veya yüksek yağlı (%42) diyetle beslenen farelerde hem plazma hem de karaciğer trigliserit düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve fruktoz içeriği yüksek olan diyetin vücut ağırlığını değiştirmeden lipit parametrelerini yüksek yağlı diyetle benzer şekilde arttırdığı bulunmuştur (310). Dünya çapında prevalansı artan non alkolik karaciğer yağlanması patogenezinde fruktozun de novo lipogenez ve karaciğerde trigliserit birikimine neden olarak rol oynayabileceği bildirilmiştir (335).

Çalışmamızda müdahale dönemi sonunda anne ratlara ait terminal organ ağırlıkları bakımından gruplar arasında herhangi bir fark görülmemiştir (Tablo 4.7). Yapılan bir çalışmada enerjinin %20'si kadar fruktoz %72'si kadar yağ içeren bir diyetle beslenen ratların karaciğer ağırlıklarının arttığı görülmüştür (336). Yapılan bir diğer çalışmada fruktozlu yemle beslenen ratların karaciğer ağırlıklarında kontrol grubuna göre anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir (337). Fruktozla yapılan bir başka çalışmada içme suyu içinde %30 (w/v= g/100mL) fruktozun 4 hafta boyunca ratlara verilmesi sonucunda karaciğer zedelenmesi ve steatozis oluşturularak karaciğer trigliserit ve kolesterol düzeyinin, karaciğer ağırlığının, plazma glikoz

düzeyinin ve insülin düzeyinin arttığı saptanmıştır (338). Yapılan bir diğer çalışmada C57BL/6 farelere enerjinin %45'i doymuş yağlardan gelen bir diyetle içme suyu içerisinde %4.2 (w/v= g/100mL) YFMŞ verilmiştir. 16 haftanın sonunda farelerin karaciğer ağırlıklarında belirgin artışlar kaydedilmiştir (245). Yüksek fruktoz (enerjinin %67'i) içeren diyetle 8 hafta süre ile beslenen ratların karaciğer doku ağırlıklarında artış olduğu gösterilmiştir (339). Buna karşılık, %5 ve %20 oranında fruktoz içeren diyet ile beslenen ratlarda ise herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (340). Karaciğer ağırlıklarındaki artış, karaciğerdeki yağlanmanın artışına bağlı olarak dokunun ağırlığının arttığı şeklinde düşünülebilir. Çalışmamızda YFMŞ ile beslenen ratların karaciğer ağırlığının sükroz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak artışı saptanmıştır (Tablo 4.7). YFMŞ diyetinin karaciğerde yağlanmaya neden olabilmesinden dolayı karaciğer ağırlıklarında bu klinik artışın görüldüğü düşünülmektedir.

Çalışmamız sonucunda sükroz grubundaki anne ratların kan insülin düzeylerinin YFMŞ grubuna göre istatistiksel olarak önemli ölçüde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.8). Bu konuda literatürdeki çalışmalara bakıldığında; yapılan bir çalışmada enerjinin %40'ı kadar yağ ve % 30'ı kadar sükroz veya maltodekstrinle beslenen ratlarda öğün sonrası glikoz düzeyleri değişmezken insülin düzeylerinin sükroz alan grupta daha yüksek bulunmuştur (341). Bu durumun farklı karbonhidrat türlerinin farklı gastrik boşalma hızlarına sahip olmasından kaynaklandığı bildirilmiştir. Yani suda daha çok çözünen karbonhidratlar gastrointestinal kanalı daha hızlı terk etmektedir (342). Sükrozla beslenen ratlarda öğünden sonraki üçüncü saatte en yüksek insülin konsantrasyonu görülmüştür (341). İnsülinin normal düzeye gelmesindeki gecikme glikoz intoleransının göstergesidir. Fruktoz ya da glikoz içeren içecekler tüketen bireylerle yapılan bir çalışmada bireylerde vücut ağırlığı ve yağ kütlesinde artış olmasının yanında insülin duyarlılığında azalma saptanmıştır ancak bu değişimlerin birbiriyle ilişkili olmadığı yayınlanmıştır (229). Bunun dışında yapılan diğer çalışmalarda, günlük enerjilerinin yine % 60'ı fruktozdan gelecek şekilde beslenen ratlarda insülin direncinin geliştiği gözlenmiştir (327,343,344). Öte yandan başka bir çalışmada kronik olarak yüksek fruktozla (%60 enerji) beslenen ratlarda açlık plazma insülin düzeylerinin değişmediği bildirilmiştir (232). Yüksek fruktoz alan ve biyokimyasal ölçümlerin

haftalık olarak yapıldığı başka çalışmalarda yüksek fruktoz alan grupta insülin direncinin genel karakteristikleri olan hiperinsülinemisinin ve hipertrigliseridemi de geliştiği gözlenmiştir (345,346). İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, enerjinin %20'si fruktozdan gelecek şekilde 2 haftadan uzun süre beslenmenin, sağlıklı bireylerde hiperinsülinemi oluşturduğu belirlenmiştir (173). Yapılan çalışmalarda sukroz ve YFMSŞ nin insülin değerlerinde benzer etkiler gösterebileceğine dair çalışmalar da bulunmaktadır. Gönüllü erkek bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, sukroz ve YFMSŞ içeren içeceklerin tüketimi sonrasında plazma insülin değerlerinde anlamlı bir fark görülmediği bildirilmiştir (249). Fruktoz alım miktarı ve süresi bu etkinin oluşmasında önemli yere sahiptir.

İnsülin değerlerindeki yükselmenin nedeninin, insülin salınımının arttırılması yoluyla mı ya da insülin duyarlılığını azaltılması aracılığıyla mı gerçekleştiğini anlamak amacıyla çalışmamızda HOMA-IR eşitliği ile insülin duyarlılığı da değerlendirilmiştir. Buna göre çalışmamız sonucunda açlık kan insülininin sukroz grubunda yüksek görülmesine karşın HOMA-IR değerleri YFMSŞ grubunda 2.2'den yüksek olduğu için, insülin direncinin YFMSŞ grubunda olduğu görülmüştür (Tablo 4.8). Yapılan bir çalışmada iki gruba ayrılan sağlıklı erkek bireylere günlük beslenmelerine ek olarak 1000 kcal glukoz ve 1000 kcal fruktoz verilmiştir ve 1 hafta sonra glukozla beslenen grupta insülin duyarlılığında değişme olmazken fruktozla beslenen grupta insülin duyarlılığında önemli derecede azalma olduğu görülmüştür (347). Yapılan bir başka çalışmada ratları toplam enerjinin %35'i fruktozdan gelen bir diyetle 4 hafta beslediklerinde, azalmış insülin duyarlılığı gözlemlenmişler, daha uzun süreli beslemenin (15 ay) sonucunda da benzer sonuçların elde edildiğini rapor etmişlerdir (348). İnsanlarda fruktoz ile tatlandırılmış içecek tüketiminin insülin duyarlılığını azalttığı fakat bu etkilerin glikozlu içecek tüketenlerde oluşmadığı saptanmıştır (229). Ratlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada yüksek fruktoz içeren (enerjinin %60'ı kadar) diyetle beslenen grupta glikoz intoleransı ve insülin direnci geliştiği bildirilmiştir (349). Farelerde üzerinde yapılan bir çalışmada %60 fruktoz, %5 yağ ve % 20 protein içeren bir diyetle 8 hafta süresince beslenmenin sonunda serum glukoz düzeyi, HbA1c HOMA-IR indeks değerlerinin artması ile insülin direnci geliştiği tespit edilmiştir (350). Deney hayvanları üzerinde yapılan iki farklı çalışmada laboratuvar hayvanlarını saf fruktozla beslemenin sonucunda plazma

serbest yağ asitleri, leptin, adiponektin düzeylerinde ve karın yağ dokusunda artış olduğunu ve insülin direnci varlığını bildirmişlerdir (287,351). Bu veriler ışığında yüksek fruktozla beslenme sonucu insülin konsantrasyonu ya da sinyal mekanizmalarındaki eksikliklerin adipoz doku artışı, obezite ve hiperglisemiye, oluşan hiperglisemi ve artmış adipoz doku kütlesinin de insülin direnci ve hiperinsülinemiye yol açtığı şeklinde iç içe geçmiş kısır bir döngü söz konusu olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız sonucunda YFMŞ ile beslenen ratların açlık kan glukoz düzeylerinin sükroz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 4.8). Literatür incelendiğinde fruktoz tüketiminin plazma glukoz düzeyini artırdığı gösteren çalışmalar mevcuttur (229,294,352). Ancak bu çalışmaların dışında yapılan bir çalışmada %20 (enerji) yüksek fruktozlu mısır şurubu içeren diyetle beslenen farelerde 32 hafta sonunda, beslenmenin insülin plazma glikoz insülin, trigliserit ve total kolesterol düzeylerinde belirgin bir değişiklik oluşturmadığı rapor edilmiştir (244). Yapılan bir başka çalışmada ise, yüksek oranda fruktoz içeren diyet ile beslenen ratlar arasında, plazma glukoz düzeyleri bakımından belirgin bir fark olmadığı bildirilmiştir (353). Fruktozla yapılan bir diğer çalışmada içme suyu içinde %30 (w/v= g/100mL) fruktozun 4 hafta boyunca Sprague–Dawley ratlara verilmesi sonucunda, plazma glikoz düzeyinin arttığı saptanmıştır (338). Ratlara içme suyu içerisinde %10 fruktoz (w/v= g/100mL) ile 2 hafta sonunda insülin duyarlılığı açısından incelendiğinde; fruktoz ile beslenen ratlarda, daha fazla azalma meydana geldiği görülmüştür (354). Aşırı miktarda fruktoz tüketiminin insülin hassasiyeti üzerine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada yağsız doku kütlesi (kg) başına 3,5 g fruktoz tüketen bireylerde daha düşük insülin duyarlılığı görülmüştür ve açlık hepatik glukoz düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (355). Yapılan bir başka çalışmada 30 hafta süren bir çalışmada %15 oranında YFMŞ-55 ile beslenen farelerin serum glukoz değerlerinde kontrol grubuna göre belirgin düzeyde bir artış görülmüştür (356). Yapılan bir başka çalışmada fruktozun kısa süreli ve/veya düşük oranda tüketiminin kandaki glukoz oranını düzenleyici etki gösterebileceği ve glukozun emilimine yardımcı olabileceği ama uzun süreli maruziyette ise kandaki glukoz değerlerinde yükselmeye neden olarak olumsuz etki yarattığı savunulmuştur (172). Bu bakımdan çalışmamızda YFMŞ

grubunun plazma glukoz düzeylerindeki anlamlı artış ve özetlenen literatür ışığında, orta veya uzun vadede fruktoz tüketiminin glukoz homeostazını bozduğunu düşündürmektedir.

Ayrıca yüksek fruktoz (toplam enerjinin yaklaşık % 65'i) tüketiminin vücutta insülin duyarlılığını ve insülinin intraselüler sinyal yollarını etkileyerek diyabet riskini artırabildiği ile ilgili birkaç çalışma mevcuttur (24-26,28). Bu çalışmalar doğrultusunda fruktoz alan grubun vücut ağırlığı değişmeden insülin düzeylerinde yükselme meydana gelmesinin nedeninin insülin sinyal yollarının bozulması olabileceği düşünülmüştür. Bundan sonra yapılacak olan çalışmalarda transkripsiyon faktörleri ve insülin sinyal yollarının incelenmesi bu mekanizmanın daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

5.1.3. Anne Ratların Toplam Vücut Yağı Miktarı

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar yüksek fruktoz alımının insülin rezistansı, hipertrigliseridemia, hepatik steatozise neden olduğunu göstermiştir. Ancak insülinin salgı mekanizmasının leptinle benzer şekilde çalıştığı plazma insülin düzeylerinin adipoz doku kitlesi arttığı zaman yükseldiği bilinmektedir (357). Bu nedenle ratların toplam vücut yağ miktarı değerlendirilmiştir. Çalışmamız sonucunda YFMS grubuna ait ratların toplamvücut yağ miktarının sükroz grubundaki ratlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4.8). Buna göre fruktoz anne ratların vücut ağırlıklarını istatistiksel olarak anlamlı şekilde değiştirmeden toplam vücut yağ miktarını arttırmaktadır. Fruktoz ve sükrozun ağırlık kazanımları ve yağlanma durumlarının lipojenik enzimlerin gen ekspresyonundaki farklılıklara göre karşılaştırıldığı bir insan çalışmasında fruktoz tüketiminin visceral adipoz doku ağırlığını arttırdığı, glukoz tüketiminin ise deri altı adipoz doku ağırlığında artışa yol açtığı yayınlanmıştır (229). Yapılan bir çalışmada farelerde 6 ay boyunca kronik olarak bir diyet tüketiminin toplam vücut yağ miktarını değiştirmedeği bildirilmiştir (319). Fakat benzer şekilde enerjinin %60'ı fruktozdan gelecek şekilde yüksek miktarda fruktoz tüketiminin visceral adipoz doku ağırlığını arttırdığı yönde başka çalışmalarda da yayınlanmıştır (198,317).

Vücut yağ kütlesi ile adipozit sayısı arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Adipozit sayısındaki artış sonucunda intraabdominal yağ dokusu da

artmaktadır. Bununla ilgili olarak küçük boyutlu adipozitlerin insülin direnci oluşumuyla ilişkili olabileceği yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (358). Ayrıca yine enerjinin %60'ı fruktozdan gelecek şekilde yüksek miktarda fruktoz tüketiminin ratlarda küçük boyutlu ve çok sayıda adipozit doku olduğu bir başka çalışmada gösterilmiştir (317). Buna göre adipoz dokudaki adipozit boyutlarının ve sayısının; fruktoz tüketimi ile insülin duyarlılığı arasındaki ilişkide etkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda YFMS grubundaki anne ratlar için hem insülin direncinin görülmesi hem de toplam vücut yağı miktarlarının yüksek olması insülin duyarlılığı ile adipoz doku arasındaki ilişkiyi de ayrıca doğrulamaktadır.

Epididimal yağ dokusu ağırlıklarının tartılarak fruktozun etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada yağ dokusu ağırlıkları daha önceden fruktoz almaya başlamış grupta daha sonra fruktoz almaya başlayan gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (359).

Buna göre fruktoz miktarının yanı sıra fruktozun tüketildiği yaşı ve süresinin de vücut yağlanmasında etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu etkinin mekanizmasının belirlenmesi için yavru ratların ağırlık kazanımı, yem-su tüketimi, plazma trigliserit ve insülin değerleri gibi erişkin dönem parametrelerinin de incelenmesi ayrıca büyük önem taşımaktadır.

5.2. Fetal Bulguların Değerlendirilmesi

5.2.1. Yavru Ratların Vücut Ağırlıkları

Fetal gelişim anne, plasenta ve fetüs arasındaki hormonal ve besin ögesi etkileşimleri ile düzenlenmektedir. Makro ve mikro besin öğelerinin anneden fetüse geçişi ve bu süreçlerin özgül taşıyıcılar, büyüme faktörleri ile fetal ve maternal endokrin çevre tarafından düzenlenmesi fetal gelişim açısından büyük önem arz etmektedir (360). Bu yönde maternal besin alımının fetal gelişim ve fetüsün metabolik yanıtları üzerine etkileri de değerlendirilmektedir (361).

Çalışmamızın sonucunda maternal diyetle YMFŞ'ye maruz kalan yavru ratların doğum ağırlıklarının sükroz grubundaki yavruların doğum ağırlıklarından istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmüştür (Tablo 4.9 ve Şekil 4.1). YFMS grubundaki bütün anne ratlarda istenilen yavru sayılarına ulaşılırken sükroz

grubundaki annelerinin birinin (S2) sadece bir adet diğ erinin (S4) ise 3 adet yavrusu olmuştur. Bu iki anne dışında diğ er bütün anne ratlardan 8-9 adet yavru elde edilmiştir. Yalnız az yavru doğ uran annelerin doğ an yavrularının doğ um ağırlıkları diğ er annelerin yavrularının doğ um ağırlığına göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum sükroz grubundaki yavru ratların ortalama vücut ağırlıklarını arttırarak YFMŞ grubunda görülebilecek muhtemel istatistiksel anlamlılığı baskılamış olabileceğini düş ündürmüştür. Güncel bir çalışmada %10 fruktoz ve fruktoz şurubu ile beslenen gebe ratlarda fruktoz şurubunun fetüs ağırlıkları üzerinde etkisi olmadığını bildirilmiştir (362). Çalışmamızda da YFMŞ'nin sükroz grubuna göre fetüs ağırlığını etkilemediği görülmüştür. Buna göre, maternal diyetin doğ um ağırlığı üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. S2 ve S4'ün yavrularının vücut ağırlıkları takip edildiğinde de ağırlık kazanımlarının diğ erlerine göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle, çalışmamızda YFMŞ ve sükroz grubundaki yavruların maternal laktasyon döneminde haftalara göre ağırlık kazanımı incelendiğinde de birinci ve ikinci haftaya ait vücut ağırlıkları bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı görülmüştür (Tablo 4.10 ve Şekil 4.2). Ancak maternal laktasyon dönemlerinin son haftasında YFMŞ grubundaki yavruların vücut ağırlıkları kazanımının anlamlılık eğilimi içerisinde sükroz grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 4.10 ve Şekil 4.2). Bu çalışmadaki yavruların maternal laktasyon döneminde ilk iki haftaya ait sonuçlarına benzer şekilde, gebelik ve laktasyon sırasında maternal diyetle %20 w/v fruktoz alan yavru ratların vücut ağırlıklarında kontrol grubuna göre fark olmadığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir (311,314). Yine çalışmamızda yavruların laktasyon dönemlerinin son haftasındaki sonuçlarına paralel olarak laktasyon sırasında 0,1g/ml gün kadar maternal fruktoz alımının yavrularda vücut ağırlığı artışa neden olduğu güncel bir çalışmada bildirilmiştir (307). Belirtilen çalışmada maternal fruktoz alımının yavrularda aynı zamanda leptin konsantrasyonlarında artışa neden olduğu da görülmüştür (307). Pedersen hipotezine göre ise fetal hiperinsülinemi durumunda insülin fetüste büyüme faktörü gibi etki göstererek fetüsün glukozu glikojen ve yağ olarak depolamasına ve normal fetüslerden daha büyük olmasına neden olduğunu ileri sürmektedir (363). Çalışmamızda YFMŞ grubundaki yavruların vücut

ağırlıklarında sükroz grubuna göre anlamlı bir değişim olmamasına karşın insülin düzeylerinin klinik olarak yüksekliği dikkat çekicidir (Tablo 4.10 ve Tablo 4.12).

Bütün bu çalışmalardan farklı olarak bir başka çalışmada fruktoz ile beslenen annelerin, fetüs doğum ağırlıklarında düşme olduğu bildirilmiştir (311). Gebelik sırasında fruktoz ile beslenen gebe ratların fetüslerinin ağırlıklarındaki düşüş nedeni olarak plasentanın substrat taşımasının bozulması ve annenin dolaşımındaki besinlerin fetüslere yeterince transfer olamadığı için fetüs ağırlığında düşüşe neden olabileceği şeklinde ifade edilmiştir (311). Bir başka çalışmada benzer sonuçlar, gebelik döneminde yüksek enerjili besin tüketiminin plasentanın normal fonksiyonunun bozulmasına neden olarak ve böylece fetüs gelişimini etkilediği şeklinde yorumlanmıştır (364). Literatüre bakıldığında gebelik sürecinde, karbonhidrat ve proteinden alınan enerji dengesinin, plasenta ve fetüs ağırlığı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Buna göre, yapılan bir diğer çalışmada da gebeliğin ilk dönemlerinde aşırı karbonhidrat tüketiminin, plasenta ve fetüs ağırlığında düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (184). Fakat yapılan bir diğer çalışmada, sukroz ile beslenen gebe ratlarda, fetüslerin vücut ağırlığının etkilendiği bildirilirken, başka bir çalışmada sükrozun etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (365). Bu durum bir başka çalışmada gebelik süresince ratların tükettikleri karbonhidrat çeşidine göre, fetüs plasental gelişim hızının değiştiği ve sonunda plasenta ağırlığında düşüşe neden olduğu şeklinde yorumlanmıştır (366).

Yapılan bir başka çalışmada ise iki günlük yavru ratlar anne sütü veya fruktoz içeren izokalorik formula ile beslenmiştir. Çalışmanın 8. haftasında anne sütü alan yavru ratlar rastgele bir biçimde ayrılarak yarısına enerjinin %65 kadarı fruktoz içeren yem verilmiştir. 8,10 ve 11. haftalarda fruktoz alan yavru ratların vücut ağırlığı anne sütü alan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken; fruktoz alan her iki gruptaki yavru ratların yem tüketimlerinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Bunun yanında en başından beri fruktoz içeren formula ile beslenen grupta 8-10. haftalarda fruktoz almaya başlayan gruba göre plazma leptin seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (359).

Yapılan diğer çalışmalarda da bahsedilen bu çalışmalara benzer sonuçların saptandığı görülmüştür. Buna göre daha erken yaşta fruktoz almaya başlayan yavru ratlarda daha fazla vücut ağırlığı kazanımı görülmüştür. Bu bakımdan yalnızca

tüketilen fruktoz miktarının değil aynı zamanda alınmaya başlanan yaş, alınan toplam süre vb. faktörlerin de büyük önem taşıdığına dikkat çekilmiştir (1-3,111).

Çalışmamızda maternal diyetin yavruların terminal ağırlıkları üzerine etkisi incelendiğinde, YFMS grubuna ait yavru ratların karaciğer ağırlıklarının sükroz grubundaki yavrulara göre daha fazla olmasına karşın aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 4.11). Bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmada, gebelik döneminde annenin fruktoz tüketiminin, fetüsün vücut ağırlıklarında bir artışa neden olmadığı, ancak fruktoz grubunun fetüslerinin karaciğer ağırlığının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada fetüste karaciğerde lipit birikiminde artışa neden olduğu da belirlenmiştir (367). Bu çalışmanın sonuçları ile çalışmamızın sonuçları paralellik göstermektedir.

Buna ek olarak, YFMS grubuna ait yavru ratların kalp ve sağ böbrek ağırlıklarının sükroz grubundaki yavru ratlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 4.11). Literatürde yavru ratların organ ağırlıklarını değerlendiren çalışmalar daha çok maternal protein kısıtlamasının doku ve organ gelişimleri üzerine etkilerini değerlendirmektedir. Bu da bilindiği üzere prenatal ve postnatal dönemde besin ögesi kısıtlaması pek çok doku ve organda hücre çoğalmasını engelleyerek organ ağırlıklarını azalmaktadır (368). Ancak yüksek fruktozun yetişkin ratların kalp ve böbrek ve kalp ağırlıkları üzerine olan etkilerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Buna göre yapılan bir çalışmada, yüksek-fruktoz diyetinin etkilerini normal rat böbreklerinde incelemişlerdir. Üç grup Sprague-Dawley rat %60 fruktoz, %60 glukoz veya standart rat yemiyle 6 hafta beslenmiştir ve sonuç olarak bu çalışmada, yüksek fruktoz diyetinin normal rat böbreğinde böbrek ağırlığını artırdığı ve tübülointerstisyel hasara neden olduğu bulunmuştur (369). Bunun dışında bazı çalışmalarda yüksek fruktoz tüketiminin kardiyak hipertrofi parametresi olan kalp ağırlığı/tibia uzunluğu üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Bu konuyla ilgili olarak yapılan bir çalışmada, 5 hafta boyunca yüksek fruktozlu yemle beslediği ratlarda çalışmanın 2. haftasından itibaren sol ventrikül kitlesinde artış saptarken, 3. haftasından itibaren de kardiyak hipertrofi saptamışlardır (370).

Yapılacak ileriki çalışmalarda yavru ratların kalp ve böbrek ağırlıklarının değerlendirilmesinin yanısıra tibia boyunun belirlenerek kalp ağırlığı/tibia uzunluğu oranı ile yüksek fruktozlu diyetin kardiyak hipertrofi oluşturunca etkisi ve renal histoloji incelenerek fruktozun böbrek tübülleri üzerine olan etkileri aydınlatılabilir.

5.2.2. Yavru Ratların Kan ve Karaciğer Biyokimyasal Bulguları

YFMS grubundaki yavru ratların plazma trigliserit miktarları sükröz grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.12). YFMS grubundaki yavru ratların karaciğer trigliserit miktarları da sükröz grubuna göre daha yüksek bulunmasına karşın bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 4.12). Yapılan bir çalışmada, gebelik döneminde % 63 fruktoz ile beslenen ratların karaciğerlerinde, hepatosit dejenerasyonu ve yağlanma gözlenmiştir (306). Gebelik döneminde enerjinin %10'u YFMS'den gelecek şekilde beslenen anne ratlar üzerinde yapılan bir çalışma sonucunda YFMS'nin fetüslerde karaciğer yağlanmasına neden olduğu saptanmıştır (371). Yapılan bir başka çalışmada ise dişi ratlar, gebelik ve emzirme döneminde %40 fruktoz oranında veya % 50 oranında sükröz içeren diyet ile beslenmeleri sonucunda, fruktoz ile beslenmiş ratların kanda glikoz ve trigliserid düzeylerinin yükseldiği ve yavrularda hiperglisemi oluşumu gözlenmiştir (372). Bu konuyla ilgili olarak yapılan diğer çalışmalara da bakıldığında gebelik ve laktasyon sırasında yüksek fruktozla (toplam enerjinin % 10-60'ı) beslenen ratlarda fetal karaciğer trigliseritlerinin yükseldiği, karaciğer ağırlığı ve hipertrigliseridemi olduğu başka çalışmalarla da gösterilmiştir (311,362,367). Gebelik süresince ratların içme sularına karıştırılarak verildiği % 10 (w/v=g/100 mL) ve % 60 oranında fruktozun, anne ve fetüslerde hipertrigliseridemi ve buna ek olarak hiperleptinemi görüldüğü bildirilmiştir (362). Öte yandan yapılan bir başka çalışmada, gebelik ve laktasyon sırasında fruktozla (toplam enerjinin % 60'ı) beslenen ratların yavrularında karaciğer trigliserit düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı bulunmuştur (308). Bu durumun fruktoz tüketimi sonucu oluşan serbest yağ asitlerinin karaciğer yerine iskelet kası gibi insüline duyarlı diğer dokulara taşınması sonucu gerçekleşmiş olabileceği düşünülmektedir (308). Ayrıca, bir çalışmada fruktoz içeren diyetin etkisi başarılı nesiller üzerinde incelenmiştir.

Sütten kesilmiş dişi ratlar nişasta (fruktozsuz) veya sukroz (% 50 fruktoz ve % 50 glukoz) ile beslenmişlerdir ve aynı diyetle yetiştirilen ardışık nesiller boyunca devam edilmiştir. Sonuçta sukroz ile beslenen annelerin ilk nesil yavrularının vücut ağırlıklarının, vücuttaki yağ oranının ve dolaşımdaki glukoz ve trigliserid düzeylerinin nişasta grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (373). Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ve belirtilen literatür ışığında YFMS'nin karaciğerde lipogenezi arttırarak trigliserit depolanması ve kanda trigliserit artışına neden olabildiği düşünülmektedir.

Gebelik sırasında yüksek karbonhidrat tüketiminin, yavruların doğum ağırlığından bağımsız olarak ileriki dönemlerde insulin ve leptin direncine yol açtığı çalışmalarca bildirilmektedir. Bu hormonal değişiklikler aynı zamanda obeziteye maruz kalma riskini de karakterize etmektedir (374).

Çalışmamızda YFMS grubuna ait yavru ratların açlık plazma glukoz düzeylerinin sukroz grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 4.12). Buna göre maternal diyetle maruziyet sonrası gelişimsel programlama ile etkilenen açlık kan glukozu, kan ve karaciğer trigliseridleri YFMS grubundaki yavrularda daha yüksektir. Aynı zamanda HOMA-IR eşitliğine göre değerlendirildiğinde YFMS grubundaki yavru ratların insülin direnci geliştirdikleri görülerek YFMS grubundaki yavru ratların insülin duyarlılığı değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.12). Gebelik döneminde enerjinin %10'u YFMS'den gelecek şekilde beslenen anne ratlar üzerinde yapılan bir çalışma sonucunda YFMS'nin fetüslerde karaciğer yağlanmasına neden olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada yavruların plazma adiponektin konsantrasyonlarında önemli bir artış olduğu gözlenmiştir (371). Gebelik sırasında günlük enerjinin %20'si fruktozdan gelecek şekilde beslenen ratların yavrularında fruktozun plazma insülin, fruktoz ve glukoz seviyelerinin arttığı ve dişi yavruların metabolik değişimlere daha hassas olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (314,375). Ayrıca, bir başka çalışmada fruktoz içeren diyetlerin devam eden nesiller üzerindeki etkisini incelenmiştir. Sütten kesilmiş dişi ratlar ya nişasta (fruktozsuz) ile ya da sukroz (% 50 fruktoz ve % 50 glukoz) ile beslenmişlerdir ve aynı diyetle beslenmesine ardışık nesiller boyunca devam edilmiştir. Bu çalışmada sukroz ile beslenen annelerin ilk nesil yavrularının vücut ağırlıklarının, vücuttaki yağ

oranının ve dolaşımdaki glukoz ve trigliserid düzeylerinin nişasta grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (373). Yapılan bir diğer çalışmada ise dişi ratlar gebelik ve emzirme döneminde %50 oranında fruktoz veya % 50 oranında sukroz içeren diyet ile beslenmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda fruktoz ile beslenmiş ratların kanında glukoz ve trigliserit düzeylerinin yükseldiği ve yavrularında ise hipergliseminin olduğu bildirilmiştir (372). Maternal olarak fruktozla beslenen yavru ratların insülin düzeylerinde meydana gelen artışın mekanizması ise açık değildir. Bu durum maternal veya fetal kaynaklı olabileceği ifade edilmektedir. Olası maternal kaynaklı etkiye bakıldığında annenin dolaşımdaki insülin düzeyinin yüksek olması sonucunda maternal insülinin plasenta yoluyla fetüse geçerek hiperinsülinemi oluşturabileceği düşünülmektedir (376). Fetal kaynaklı hiperinsülineminin mekanizmasına bakıldığında, maternal hiperglisemi sonucunda fazla miktardaki glukozun plasentadan geçerek fetüsün insülin salgılamasına neden olabileceği belirtilmektedir (376). Hiperglisemi sonucu gelişen hiperinsülineminin pankreasta β hücrelerinde hiperplazi ve hiperaktiviteye neden olarak yavrunun erişkin yaşamında da insülin direnci gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (376). Plasental fruktoz transferiyle ilgili çalışmalar henüz çok ilerlememiş olsa da elde edilen bazı sonuçlara göre, yüksek fetal fruktoz konsantrasyonu annenin dolaşımı ile ilişkilidir ve bu durum fruktozun aktif taşıma yolu ile anneden fetüse geçtiğini düşündürmektedir (377). Gebe ratlar ile yapılan bir çalışmada, içme sularına % 10 fruktoz karıştırılmış ve sonuçta doğan yavrularda hiperglisemi gözlenmiş fakat glikoz konsantrasyonlarının sütten kesildikten sonra normal seviyelere döndüğü bildirilmiştir (372). Yapılan bir çalışmada, dişi ratlar, gebelik ve emzirme döneminde enerjinin %40'ı fruktoz oranında veya % 50'si oranında sukroz içeren diyet ile beslenmişlerdir. Kontrol grupları, ek şeker içermeyen aynı diyetle sınırlama koymadan beslenmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, fruktoz ile beslenmiş ratların kanda glikoz ve trigliserid düzeylerinin yükseldiği ve yavrularda hiperglisemi oluşumu gözlenmiştir (372). Elde edilen bulgularımız ve literatür değerlendirildiğinde, YFMS'nin steahepatoz ile insülin direncine sebep olarak kan glukoz seviyelerini arttırabildiği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın sonuçlarının daha iyi irdelenebilmesi için yavru ratların erişkin dönemdeki ağırlık kazanımı, yem ve su tüketimi gibi parametrelerin izlenmesinin

yanında aynı zamanda ratların kan parametrelerinin de çalışma süresince kontrol edilmesi gerekmektedir. Ayrıca yağlanma miktarının yanı sıra yağ birikim bölgesinin ve adipoz dokunun saptanarak, plazma glukoz ve kolesterol seviyeleri ile transkripsiyon faktörleri, inflamasyon belirteçleri ve insülin sinyal yollarının etki mekanizmasını açıklamaya yönelik analizlerin yapılması gerekmektedir. Ayrıca fruktozun fetüse geçişinin, glikozun plasental taşımının bir sonucu olduğu öne sürülmüştür. Gebelik döneminde annenin fruktoz tüketimi ve serbest fruktozun plasental taşınımı ile fetüse geçişinin anlaşılması için daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

5.2.3. Yavru Ratların Toplam Vücut Yağı Miktarı

Çalışmamızın sonuçlarına göre YFMS grubundaki yavru ratların toplam vücut yağ miktarlarının sükroz grubundaki yavrulara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 4.12).

Yapılan güncel bir çalışmada laktasyon sırasında 0,1g/ml gün kadar maternal fruktoz alımının yavrularda vücut ağırlığında artışa neden olduğu ve retroperitoneal yağ, insülin ve leptin seviyelerinde artış gibi nöroendokrin ve metabolik bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir (307). Benzer şekilde 0,1 g/mL maternal fruktozun yavrularda vücut ağırlığının artışının yanında yağ depolarını da arttırdığı yine çalışmalarda gösterilmiştir (287,314). Çalışmamızda 0,2 g/mL/gün fruktoz verilerek bu çalışmalarla paralel sonuçlar gözlenmiştir. Bu etkinin yavrularda maternal fruktoz alımına bağlı olarak gelişen insulin direnci ve lipogenez artışının obezite ile ilişkili adipoz doku yani toplam vücut yağı artışına neden olabildiği düşünülmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yüksek fruktozlu mısır şurubu veya sükroza maruz kalan Sprague Dawley cinsi anne ve yavru ratlarda bazı lipit parametreleri, insülin ve lipogenez üzerine olası etkilerini araştırmak amacıyla yapılmış bu çalışma, H.Ü Deney Hayvanları Araştırma ve Yetiştirme Ünitesi, H.Ü Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Ünitesi ile H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmektedir:

1. Araştırmaya 14 adet anne rat ile başlanmış, YFMŞ grubunda 54; sükroz grubunda 46 adet yavrunun doğumuyla birlikte toplam rat sayısı 114'e ulaşmıştır.
2. Anne ratların yem tüketimleri değerlendirildiğinde; gebelik öncesi dönemde YFMŞ grubunda 9.1 ± 0.31 g/gün iken, sükroz grubunda ise 8.2 ± 0.26 g/gün ($p=0.210$); gebelik sırasında YFMŞ grubunda 12.1 ± 0.80 g/gün iken sükroz grubunda ise 11.0 ± 0.80 g/gün ($p=0.446$); laktasyon döneminde ise YFMŞ grubunda 31.8 ± 2.54 g/gün iken sükroz grubunda ise 26.6 ± 3.56 g/gündür ($p=0.308$).
3. Anne ratların ilave şeker içeren su tüketimleri değerlendirildiğinde, gebelik öncesi dönemde YFMŞ grubunda 76.2 ± 2.52 mL/gün iken sükroz grubunda ise 65.7 ± 1.81 mL/gün ($p=0.040$); gebelik sırasında YFMŞ grubunda 93.3 ± 6.10 mL/gün iken sükroz grubunda ise 71.2 ± 3.64 mL/gün ($p=0.011$); laktasyon döneminde fruktoz grubunda 94.7 ± 6.56 mL/gün iken sükroz grubunda ise 89.6 ± 4.99 mL/gün'dür ($p=0.246$).
4. Anne ratların ilave şeker içeren sudan gelen enerji alımları değerlendirildiğinde, gebelik öncesi dönemde ilave şeker içeren sudan gelen enerji alımları YFMŞ grubunda 76.2 ± 3.22 kkal/gün iken sükroz grubunda ise 65.7 ± 3.22 kkal/gün ($p=0.040$); gebelik sırasında YFMŞ grubunda 74.7 ± 4.88 kkal/gün iken sükroz grubunda ise 57.0 ± 2.91 kkal/gün ($p=0.011$); laktasyon döneminde YFMŞ grubunda 75.7 ± 5.25 kkal/gün iken sükroz grubunda ise 71.7 ± 3.99 kkal/gün'dür ($p=0.308$).

5. Anne ratların yemden gelen enerji alımları değerlendirildiğinde, gebelik öncesi dönemde yemden gelen enerji alımları YFMŞ grubunda 24.1 ± 0.82 kkal/gün iken sükroz grubunda ise 21.8 ± 0.70 kkal/gün ($p=0.210$); gebelik sırasında YFMŞ grubunda 32.0 ± 2.11 kkal/gün iken sükroz grubunda 29.3 ± 2.11 kkal/gün ($p=0.441$) ; laktasyon döneminde YFMŞ grubunda 84.3 ± 6.72 kkal/gün iken sükroz grubunda 70.4 ± 9.44 kkal/gün'dür ($p=0.308$).
6. Anne ratların toplam müdahale dönemi süresince günlük enerji ve makro besin ögesi alım miktarları değerlendirildiğinde, toplam enerji alımları YFMŞ grubunda 95.7 ± 3.17 kkal/gün iken sükroz grubunda ise 84.0 ± 2.61 kkal/gün ($p=0.003$); toplam karbonhidrat alımları YFMŞ grubunda 22.5 ± 0.74 kkal/gün, sükroz grubunda ise 20.3 ± 0.62 kkal/gün ($p=0.031$); toplam protein alımları YFMŞ grubunda 2.8 ± 0.19 kkal/gün, sükroz grubunda 2.6 ± 0.14 kkal/gün; toplam yağ alımları YFMŞ grubunda 1.5 ± 0.10 kkal/gün, sükroz grubunda 1.4 ± 0.08 kkal/gün'dür ($p=0.258$).
7. Anne ratların çalışma süresince dönemlere göre maternal vücut ağırlığı değişimleri değerlendirildiğinde, anne ratların vücut ağırlıkları gebelik öncesi dönemde YFMŞ grubunda 219.2 ± 5.03 g iken sükroz grubunda ise 223.2 ± 5.57 g ($p=0.757$); gebelik sırasında YFMŞ grubunda 304.2 ± 9.39 g iken sükroz grubunda ise 305.3 ± 10.50 g ($p=0.956$); laktasyon döneminde YFMŞ grubunda 285.3 ± 7.74 g iken sükroz grubunda ise 287.5 ± 7.64 g'dır ($p=0.906$).
8. Anne ratların terminal organ ağırlıkları üzerine maternal diyetin etkisi değerlendirildiğinde, anne ratların karaciğer ağırlıkları YFMŞ grubunda 11518.4 ± 832.42 mg iken sükroz grubunda ise 12020.2 ± 865.24 mg ($p=0.692$); kalp ağırlıkları YFMŞ grubunda 928.8 ± 109.91 mg iken sükroz grubunda ise 927.9 ± 48.85 mg ($p=0.995$); sağ böbrek ağırlıkları YFMŞ grubunda 927.5 ± 28.13 mg iken sükroz grubunda ise 984.0 ± 100.48 mg ($p=0.613$); sol böbrek ağırlıkları YFMŞ grubunda 972.1 ± 18.10 mg iken sükroz grubunda ise 887.4 ± 70.26 mg ($p=0.203$)'dır.

9. Anne ratların plazma glukoz düzeyleri YFMŞ grubunda 316.6 ± 99.44 mg/dL iken sükroz grubunda ise 105.7 ± 18.39 mg/dL'dir ($p=0.007$).
10. Anne ratların plazma insülin düzeyleri YFMŞ grubunda 1.7 ± 0.13 ng/dL iken sükroz grubunda ise 2.6 ± 0.22 ng/dL'dir ($p=0.014$).
11. Anne ratların HOMA-IR indeksine göre değerleri değerlendirildiğinde, YFMŞ grubundaki anne ratların HOMA-IR değerleri 2.4 ± 1.59 iken sükroz grubunda anne ratların ise 1.7 ± 0.41 'dir ($p=0.760$).
12. Anne ratların plazma trigliserit düzeyleri YFMŞ grubunda 61.2 ± 9.87 mg/dL sükroz grubunda ise 53.5 ± 4.06 mg/dL'dir ($p=0.601$).
13. Anne ratların karaciğer trigliserit düzeyleri YFMŞ grubunda 577.5 ± 96.78 mg/dL sükroz grubunda ise 513.2 ± 51.35 mg/dL'dir ($p=0.597$).
14. Anne ratların toplam vücut yağ miktarları YFMŞ grubunda 34.5 ± 4.62 g iken sükroz grubunda 24.2 ± 4.05 g olarak bulunmuştur ($p=0.121$).
15. Maternal diyetin yavruların doğum ağırlığını üzerine etkisi değerlendirildiğinde, YFMŞ grubundaki yavruların doğum ağırlığı 6.3 ± 0.26 g iken sükroz grubundaki yavruların doğum ağırlığı ise 6.4 ± 0.45 g'dır ($p=0.825$).
16. Maternal diyetin haftalara göre yavruların vücut ağırlığı üzerine etkisi değerlendirildiğinde, YFMŞ grubundaki yavru ratların laktasyon döneminin ilk haftasındaki vücut ağırlıkları 10.0 ± 1.52 g iken sükroz grubundaki yavruların ise 9.1 ± 1.06 g ($p=0.839$); YFMŞ grubundaki yavru ratların laktasyon döneminin ikinci haftasındaki vücut ağırlıkları 24.4 ± 3.10 g iken sükroz grubundaki yavruların ise 20.5 ± 2.37 g ($p=0.0459$); YFMŞ grubundaki yavru ratların laktasyon döneminin üçüncü haftasındaki vücut ağırlıkları 37.0 ± 1.89 g iken sükroz grubundaki yavruların ise 31.6 ± 1.86 g 'dır ($p=0.082$).
17. Maternal diyetin yavru ratların terminal organ ağırlıkları üzerine etkisi değerlendirildiğinde, yavru ratların karaciğer ağırlıkları YFMŞ grubunda 1383.1 ± 44.7 mg iken sükroz grubunda ise 1287.8 ± 113.47 mg ($p=0.462$); kalp ağırlıkları YFMŞ grubunda 218.5 ± 9.5 mg iken sükroz grubunda ise 188.3 ± 14.77 mg ($p=0.060$); sağ böbrek ağırlıkları YFMŞ grubunda 200.6 ± 4.5 mg iken sükroz grubunda ise 176.5 ± 8.78 mg

($p=0.026$); sol böbrek ağırlıkları YFMŞ grubunda 198.6 ± 4.6 mg iken sükroz grubunda ise 183.3 ± 12.60 mg ($p=0.234$)'dir.

18. Yavru ratların plazma glukoz düzeyleri YFMŞ grubunda 279.4 ± 62.58 mg/dL iken sükroz grubunda ise 119.1 ± 14.21 'dir ($p=0.074$).
19. Yavru ratların plazma insülin düzeyleri YFMŞ grubunda 1.6 ± 0.00 ng/dL iken sükroz grubunda ise 1.4 ± 0.19 ng/dL'dir ($p=0.664$).
20. Yavru ratların HOMA-IR indeksine göre değerleri değerlendirildiğinde, HOMA-IR değerleri YFMŞ grubundaki yavru ratlarda 2.7 ± 0.88 iken sükroz grubunda 1.1 ± 0.01 'dir ($p=0.060$).
21. Yavru ratların plazma trigliserit düzeyleri YFMŞ grubunda 67.6 ± 6.29 mg/dL sükroz grubunda ise 45.1 ± 8.35 mg/dL'dir ($p=0.070$).
22. Yavru ratların karaciğer trigliserit düzeyleri YFMŞ grubunda 500.6 ± 36.55 mg/dL sükroz grubunda ise 422.6 ± 64.60 mg/dL'dir ($p=0.350$).
23. Yavru ratların toplam vücut yağ miktarları YFMŞ grubunda 30.8 ± 1.11 g iken sükroz grubunda 22.9 ± 1.73 g olarak bulunmuştur ($p=0.000$).

Kronik hastalıkların gelişimsel programlanmasından farklı olarak yaşam seyri hipotezine göre erişkin yaşlardaki kronik hastalıkların oluşumunda gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon dönemlerinin yanında; erken postnatal dönem ve sonraki dönemlerde maruz kalınan şartların da etkisi vardır.

Bu çalışma ilave şeker tüketiminin yaşam seyri hipotezi ve obezitenin gelişimsel temelleri üzerindeki etkisi konusunda preliminar düzeyde bilgi sağlamıştır. Sonuç olarak gebelik öncesi, gebelik sırası ve laktasyon dönemleri sırasında fruktoz veya glukoz tüketiminin annelerde vücut yağı ve insülin düzeyleri ile yavrularda insülin düzeyini etkilediğini göstermiştir. Buradan hareketle bu dönemlerde yüksek miktarda fruktoz tüketiminin yavruların erişkin hayatlarında insülin direnci, tip II diabetes mellitus ve obezite gibi kronik hastalıklara neden olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada ratların %20 (w/v) oranında fruktoz alımının bazı olumsuz etkileri görülmüştür. Ancak insanlar ve ratlar arasında bulunan fizyolojik farklılıklardan dolayı bulunan sonuçların insanlar için kullanılması veya bu çalışmanın sonuçlarına bakarak insanlar için fruktoza özel bir öneri geliştirilmesi söz konusu değildir.

Ancak, yapılacak yeni hayvan veya insan çalışmaları için altyapı niteliği taşıyan bu çalışma ile birlikte örneklem sayısının daha fazla olduğu, yavru ratların erişkin dönemindeki parametrelerinin de (ağırlık kazanımı, yem ve su tüketimi vb.) izlendiği daha uzun süreli, çalışma süresince ratların kan parametrelerinin kontrol edildiği, yağlanma miktarının yanında yağ birikim bölgesinin ve adipoz dokunun da saptandığı ve etki mekanizmasını aydınlatmaya yönelik transkripsiyon faktörleri, inflamasyon belirteçlerinin, insülin sinyal yollarının analizlerin yapıldığı daha kapsamlı çalışmalar yapılması önerisi getirilebilir.

Böylece ileriye dönük olarak hem besin ve beslenme politikaları hem de tıbbi beslenme tedavilerinde yeni yaklaşımların geliştirilebilmesi için; diğer yandan da yapılması planlanan diğer hayvan ve insan çalışmaları için biyokimyasal mekanizmalar açısından altyapı niteliğinde veri elde edilmiş olup bu tez yapılacak yeni çalışmalar için bir başlangıç niteliği taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Allen, L.H. (2001) Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr*, 131 (2S-2), 581S-589S.
2. Budge, H., Gnanalingham, M.G., Gardner, D.S., Mostyn, A., Stephenson, T., Symonds, M.E. (2005) Maternal nutritional programming of fetal adipose tissue development: long-term consequences for later obesity. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 75 (3), 193-199.
3. Newnham, J.P. (2002) Discovering the mechanisms of fetal programming. *Clin Sci (Lond)*, 103 (6), 641-642.
4. Barker, D.J., Larsen, G., Osmond, C., Thornburg, K.L., Kajantie, E., Eriksson, J.G. (2012) The placental origins of sudden cardiac death. *Int J Epidemiol*, 41 (5), 1394-1399.
5. Langley-Evans, S.C., Alexander, B., McArdle, H.J., Sloboda, D.M. (2012) Developmental origins of health and disease. *J Nutr Metab*, 2012, 838640.
6. Lopuhaa, C.E., Roseboom, T.J., Osmond, C., Barker, D.J., Ravelli, A.C., Bleker, O.P. ve diğeri. (2000) Atopy, lung function, and obstructive airways disease after prenatal exposure to famine. *Thorax*, 55 (7), 555-561.
7. Ruder, E.H., Dorgan, J.F., Kranz, S., Kris-Etherton, P.M., Hartman, T.J. (2008) Examining breast cancer growth and lifestyle risk factors: early life, childhood, and adolescence. *Clin Breast Cancer*, 8 (4), 334-342.
8. Barker, D.J., Osmond, C. (1986) Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*, 1 (8489), 1077-1081.
9. Barker, D.J. (1995) Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*, 311 (6998), 171-174.
10. Portha, B., Chavey, A., Movassat, J. (2011) Early-life origins of type 2 diabetes: fetal programming of the beta-cell mass. *Exp Diabetes Res*, 2011, 105076.
11. Rinaudo, P., Wang, E. (2012) Fetal programming and metabolic syndrome. *Annu Rev Physiol*, 74, 107-130.

12. Siddiqui, N., Hladunewich, M. (2011) Understanding the link between the placenta and future cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med*, 21 (7), 188-193.
13. Tsukuda, K., Mogi, M., Iwanami, J., Min, L.J., Jing, F., Ohshima, K. ve diğ erleri. (2012) Influence of angiotensin II type 1 receptor-associated protein on prenatal development and adult hypertension after maternal dietary protein restriction during pregnancy. *J Am Soc Hypertens*, 6 (5), 324-330.
14. Yajnik, C.S., Deshmukh, U.S. (2012) Fetal programming: maternal nutrition and role of one-carbon metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*, 13 (2), 121-127.
15. Yürük, A.A. (2014). ***Sı çanlarda Maternal Diyetle Fruktöz Alımının Fetüse Etkilerinin Bazı Lipit Parametreleri ve Lipogenez Açısından Değ erlendirilmesi.*** Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
16. Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. (2004). Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi. Ankara.
17. Kurumu, T.Ş. (2015). Türkiye ve Dünya'da kişi başına düş en ilave ş eker tüketim miktarları, Ağ Sitesi: <http://www.sekerkurumu.gov.tr/>
18. Serpen, A., Hekim, V. Nbş kotası arttırılırken, obezite ile mücadele için günde en az otuz dakika yürüyün şeklinde öneride bulunmak ne derece mantıklı?
19. Gibney, M., Sigman-Grant, M., Stanton, J., Keast, D.R. (1995) Consumption of sugars. *The American journal of clinical nutrition*, 62 (1), 178S-193S.
20. Vos, M.B., Kimmons, J.E., Gillespie, C., Welsh, J., Blanck, H.M. (2008) Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *The Medscape Journal of Medicine*, 10 (7), 160.
21. Englund-Ögge, L., Brantsæter, A.L., Haugen, M., Sengpiel, V., Khatibi, A., Myhre, R. ve diğ erleri. (2012) Association between intake of artificially sweetened and sugar-sweetened beverages and preterm delivery: a large prospective cohort study. *The American journal of clinical nutrition*, 96 (3), 552-559.
22. Halldorsson, T.I., Strøm, M., Petersen, S.B., Olsen, S.F. (2010) Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective

- cohort study of 59,334 Danish pregnant women. *The American journal of clinical nutrition*, ajcn. 28968.
23. Ventura, E.E., Davis, J.N.,Goran, M.I. (2011) Sugar content of popular sweetened beverages based on objective laboratory analysis: focus on fructose content. *Obesity*, 19 (4), 868-874.
 24. Bizeau, M.E.,Pagliassotti, M.J. (2005) Hepatic adaptations to sucrose and fructose. *Metabolism*, 54 (9), 1189-1201.
 25. Spolarics, Z.,Meyenhofer, M. (2000) Augmented resistance to oxidative stress in fatty rat livers induced by a short-term sucrose-rich diet. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1487 (2), 190-200.
 26. Wu, T., Giovannucci, E., Pischon, T., Hankinson, S.E., Ma, J., Rifai, N. ve diğ erleri. (2004) Fructose, glycemic load, and quantity and quality of carbohydrate in relation to plasma C-peptide concentrations in US women. *Am J Clin Nutr*, 80 (4), 1043-1049.
 27. Busserolles, J., Zimowska, W., Rock, E., Rayssiguier, Y.,Mazur, A. (2002) Rats fed a high sucrose diet have altered heart antioxidant enzyme activity and gene expression. *Life Sci*, 71 (11), 1303-1312.
 28. Castro, M.C., Francini, F., Schinella, G., Caldiz, C.I., Zubiria, M.G., Gagliardino, J.J. ve diğ erleri. (2012) Apocynin administration prevents the changes induced by a fructose-rich diet on rat liver metabolism and the antioxidant system. *Clinical Science*, 123 (12), 681-692.
 29. Francini, F., Castro, M.C., Gagliardino, J.J.,Massa, M.L. (2009) Regulation of liver glucokinase activity in rats with fructose-induced insulin resistance and impaired glucose and lipid metabolism. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 87 (9), 702-710.
 30. Francini, F., Castro, M.C., Schinella, G., García, M.E., Maiztegui, B., Raschia, M.A. ve diğ erleri. (2010) Changes induced by a fructose-rich diet on hepatic metabolism and the antioxidant system. *Life sciences*, 86 (25), 965-971.
 31. Franks, P.W., Hanson, R.L., Knowler, W.C., Sievers, M.L., Bennett, P.H.,Looker, H.C. (2010) Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med*, 362 (6), 485-493.

32. Heerwagen, M.J., Miller, M.R., Barbour, L.A., Friedman, J.E. (2010) Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 299 (3), R711-722.
33. Koplan, J.P., Liverman, C.T., Kraak, V.I., Committee on Prevention of Obesity in, C., Youth. (2005) Preventing childhood obesity: health in the balance: executive summary. *J Am Diet Assoc*, 105 (1), 131-138.
34. Organization, W.H. (2006). World health statistics 2006: World Health Organization.
35. van Dieren, S., Beulens, J.W., van der Schouw, Y.T., Grobbee, D.E., Neal, B. (2010) The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 17 Suppl 1, S3-8.
36. Ahmed, M.L., Ong, K.K., Dunger, D.B. (2009) Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab*, 20 (5), 237-242.
37. Han, J.C., Lawlor, D.A., Kimm, S.Y. (2010) Childhood obesity. *Lancet*, 375 (9727), 1737-1748.
38. Bell, C.G., Walley, A.J., Froguel, P. (2005) The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet*, 6 (3), 221-234.
39. Hofbauer, K.G. (2002) Molecular pathways to obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26 Suppl 2, S18-27.
40. Breier, B.H., Vickers, M.H., Ikenasio, B.A., Chan, K.Y., Wong, W.P. (2001) Fetal programming of appetite and obesity. *Mol Cell Endocrinol*, 185 (1-2), 73-79.
41. Godfrey, K.M., Barker, D.J. (2000) Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr*, 71 (5 Suppl), 1344S-1352S.
42. Ravelli, A.C., van Der Meulen, J.H., Osmond, C., Barker, D.J., Bleker, O.P. (1999) Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr*, 70 (5), 811-816.
43. Vickers, M.H. (2011) Developmental programming of the metabolic syndrome-critical windows for intervention. *World journal of diabetes*, 2 (9), 137.

44. Gluckman, P.D., Hanson, M.A., Beedle, A.S., Spencer, H.G. (2008) Predictive adaptive responses in perspective. *Trends Endocrinol Metab*, 19 (4), 109-110; author reply 112.
45. Gluckman, P.D., Hanson, M.A., Low, F.M. (2011) The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 93 (1), 12-18.
46. Gluckman, P.D., Hanson, M.A. (2004) Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res*, 56 (3), 311-317.
47. Aherne, F.X., Williams, I.H. (1992) Nutrition for optimizing breeding herd performance. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 8 (3), 589-608.
48. Freetly, H.C., Cundiff, L.V. (1998) Reproductive performance, calf growth, and milk production of first-calf heifers sired by seven breeds and raised on different levels of nutrition. *J Anim Sci*, 76 (6), 1513-1522.
49. Barker, D.J. (2002) Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab*, 13 (9), 364-368.
50. Barker, D.J. (2006) Birth weight and hypertension. *Hypertension*, 48 (3), 357-358.
51. Langley-Evans, S.C., McMullen, S. (2010) Developmental origins of adult disease. *Med Princ Pract*, 19 (2), 87-98.
52. Barker, D.J. (2004) The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl*, 93 (446), 26-33.
53. Gluckman, P.D., Hanson, M.A. (2004) The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab*, 15 (4), 183-187.
54. Lucas, A. (1991) Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp*, 156, 38-50; discussion 50-35.
55. Langley-Evans, S.C. (2006) Developmental programming of health and disease. *Proc Nutr Soc*, 65 (1), 97-105.
56. Truswell, A.S. (2006) Fetal Nutrition and Adult Disease. Programming of Chronic Disease through Fetal Exposure to Undernutrition. *Nutrition & Dietetics*, 63 (2), 127-127.

57. Langley-Evans, S.C. (2015) Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. *J Hum Nutr Diet*, 28 Suppl 1, 1-14.
58. Hanson, M., Fall, C., Robinson, S., Baird, J. (2009). Early life nutrition and lifelong health: British Medical Association.
59. Prentice, A. (2011). The influence of maternal, fetal and child nutrition on the development of chronic disease in later life: The Stationery Office.
60. Gluckman, P.D., Hanson, M.A. (2004) Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*, 305 (5691), 1733-1736.
61. Samuelsson, A.M., Matthews, P.A., Argenton, M., Christie, M.R., McConnell, J.M., Jansen, E.H. ve diğeri. (2008) Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension*, 51 (2), 383-392.
62. Langley-Evans, S.C. (2009) Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism. *Journal of Anatomy*, 215 (1), 36-51.
63. Snoeck, A., Remacle, C., Reusens, B., Hoet, J.J. (1990) Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol Neonate*, 57 (2), 107-118.
64. Langley-Evans, S.C., Welham, S.J., Jackson, A.A. (1999) Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci*, 64 (11), 965-974.
65. Salmasi, G., Grady, R., Jones, J., McDonald, S.D., Knowledge Synthesis, G. (2010) Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 89 (4), 423-441.
66. Schmiegelow, C., Minja, D., Oesterholt, M., Pehrson, C., Suhrs, H.E., Bostrom, S. ve diğeri. (2013) Malaria and fetal growth alterations in the 3(rd) trimester of pregnancy: a longitudinal ultrasound study. *PLoS One*, 8 (1), e53794.
67. Seckl, J.R., Meaney, M.J. (2004) Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci*, 1032, 63-84.

68. Yehuda, R., Engel, S.M., Brand, S.R., Seckl, J., Marcus, S.M., Berkowitz, G.S. (2005) Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (7), 4115-4118.
69. Plagemann, A., Harder, T., Rake, A., Melchior, K., Rohde, W., Dorner, G. (2000) Hypothalamic nuclei are malformed in weanling offspring of low protein malnourished rat dams. *J Nutr*, 130 (10), 2582-2589.
70. Langley-Evans, S.C. (2013) Fetal programming of CVD and renal disease: animal models and mechanistic considerations. *Proc Nutr Soc*, 72 (3), 317-325.
71. Godfrey, K.M., Lillycrop, K.A., Burdge, G.C., Gluckman, P.D., Hanson, M.A. (2007) Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res*, 61 (5 Pt 2), 5R-10R.
72. Osmond, C., Barker, D.J., Slattery, J.M. (1990) Risk of death from cardiovascular disease and chronic bronchitis determined by place of birth in England and Wales. *J Epidemiol Community Health*, 44 (2), 139-141.
73. Barker, D.J., Osmond, C. (1987) Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 295 (6590), 83-86.
74. Law, C.M., Shiell, A.W., Newsome, C.A., Syddall, H.E., Shinebourne, E.A., Fayers, P.M. ve diğeri. (2002) Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation*, 105 (9), 1088-1092.
75. Moore, V.M., Cockington, R.A., Ryan, P., Robinson, J.S. (1999) The relationship between birth weight and blood pressure amplifies from childhood to adulthood. *J Hypertens*, 17 (7), 883-888.
76. Poulsen, P., Vaag, A. (2006) The intrauterine environment as reflected by birth size and twin and zygosity status influences insulin action and intracellular glucose metabolism in an age- or time-dependent manner. *Diabetes*, 55 (6), 1819-1825.
77. Stein, C.E., Fall, C.H., Kumaran, K., Osmond, C., Cox, V., Barker, D.J. (1996) Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet*, 348 (9037), 1269-1273.

78. Yajnik, C.S., Fall, C.H., Vaidya, U., Pandit, A.N., Bavdekar, A., Bhat, D.S. ve diğ erleri. (1995) Fetal growth and glucose and insulin metabolism in four-year-old Indian children. *Diabet Med*, 12 (4), 330-336.
79. Barker, D., Law, C., Osmond, C. (1991) Birth weight as a risk factor for raised blood pressure. *BMJ: British Medical Journal*, 303 (6795), 186.
80. Barker, D.J., Bull, A.R., Osmond, C., Simmonds, S.J. (1990) Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*, 301 (6746), 259-262.
81. Barker, D.J., Hales, C.N., Fall, C.H., Osmond, C., Phipps, K., Clark, P.M. (1993) Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*, 36 (1), 62-67.
82. Hales, C.N., Barker, D.J., Clark, P.M., Cox, L.J., Fall, C., Osmond, C. ve diğ erleri. (1991) Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*, 303 (6809), 1019-1022.
83. Barker, D.J., Osmond, C., Golding, J., Kuh, D., Wadsworth, M.E. (1989) Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*, 298 (6673), 564-567.
84. Barker, D.J., Winter, P.D., Osmond, C., Margetts, B., Simmonds, S.J. (1989) Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*, 2 (8663), 577-580.
85. Barker, D.J., Osmond, C., Simmonds, S.J., Wield, G.A. (1993) The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ*, 306 (6875), 422-426.
86. Fall, C.H., Osmond, C., Barker, D.J., Clark, P.M., Hales, C.N., Stirling, Y. ve diğ erleri. (1995) Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *BMJ*, 310 (6977), 428-432.
87. Law, C.M., Barker, D.J., Bull, A.R., Osmond, C. (1991) Maternal and fetal influences on blood pressure. *Arch Dis Child*, 66 (11), 1291-1295.
88. Phillips, D., Barker, D., Hales, C., Hirst, S., Osmond, C. (1994) Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia*, 37 (2), 150-154.

89. Barker, D.J., Martyn, C.N., Osmond, C.,Wield, G.A. (1995) Abnormal liver growth in utero and death from coronary heart disease. *BMJ*, 310 (6981), 703-704.
90. Law, C.M., Gordon, G.S., Shiell, A.W., Barker, D.J.,Hales, C.N. (1995) Thinness at birth and glucose tolerance in seven-year-old children. *Diabet Med*, 12 (1), 24-29.
91. Curhan, G.C., Chertow, G.M., Willett, W.C., Spiegelman, D., Colditz, G.A., Manson, J.E. ve diğeri. (1996) Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation*, 94 (6), 1310-1315.
92. Bavdekar, A., Yajnik, C.S., Fall, C.H., Bapat, S., Pandit, A.N., Deshpande, V. ve diğeri. (1999) Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children: small at birth, big at 8 years, or both? *Diabetes*, 48 (12), 2422-2429.
93. Stanner, S.A.,Yudkin, J.S. (2001) Fetal programming and the Leningrad Siege study. *Twin Res*, 4 (5), 287-292.
94. Roseboom, T.J., van der Meulen, J.H., Ravelli, A.C., Osmond, C., Barker, D.J.,Bleker, O.P. (2001) Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Twin Res*, 4 (5), 293-298.
95. Roseboom, T.J., van der Meulen, J.H., Osmond, C., Barker, D.J., Ravelli, A.C., Schroeder-Tanka, J.M. ve diğeri. (2000) Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart*, 84 (6), 595-598.
96. Painter, R.C., Roseboom, T.J., van Montfrans, G.A., Bossuyt, P.M., Krediet, R.T., Osmond, C. ve diğeri. (2005) Microalbuminuria in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *J Am Soc Nephrol*, 16 (1), 189-194.
97. Ravelli, A.C., van der Meulen, J.H., Osmond, C., Barker, D.J.,Bleker, O.P. (2000) Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure, and obesity. *Arch Dis Child*, 82 (3), 248-252.
98. Alfaradhi, M.Z.,Ozanne, S.E. (2011) Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Front Genet*, 2, 27.
99. Whitaker, R.C., Wright, J.A., Pepe, M.S., Seidel, K.D.,Dietz, W.H. (1997) Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*, 337 (13), 869-873.

100. Catalano, P.M., Farrell, K., Thomas, A., Huston-Presley, L., Mencin, P., de Mouzon, S.H. ve diğerleri. (2009) Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr*, 90 (5), 1303-1313.
101. Lawlor, D.A., Smith, G.D., O'Callaghan, M., Alati, R., Mamun, A.A., Williams, G.M. ve diğerleri. (2007) Epidemiologic evidence for the fetal overnutrition hypothesis: findings from the mater-university study of pregnancy and its outcomes. *Am J Epidemiol*, 165 (4), 418-424.
102. Whitaker, K.L., Jarvis, M.J., Beeken, R.J., Boniface, D., Wardle, J. (2010) Comparing maternal and paternal intergenerational transmission of obesity risk in a large population-based sample. *Am J Clin Nutr*, 91 (6), 1560-1567.
103. Pirkola, J., Pouta, A., Bloigu, A., Hartikainen, A.L., Laitinen, J., Jarvelin, M.R. ve diğerleri. (2010) Risks of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33 (5), 1115-1121.
104. Koupil, I., Toivanen, P. (2008) Social and early-life determinants of overweight and obesity in 18-year-old Swedish men. *Int J Obes (Lond)*, 32 (1), 73-81.
105. Mingrone, G., Manco, M., Mora, M.E., Guidone, C., Iaconelli, A., Gniuli, D. ve diğerleri. (2008) Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion in offspring. *Diabetes Care*, 31 (9), 1872-1876.
106. Whitaker, R.C. (2004) Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics*, 114 (1), e29-36.
107. Reynolds, R.M., Osmond, C., Phillips, D.I., Godfrey, K.M. (2010) Maternal BMI, parity, and pregnancy weight gain: influences on offspring adiposity in young adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (12), 5365-5369.
108. Boney, C.M., Verma, A., Tucker, R., Vohr, B.R. (2005) Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, 115 (3), e290-296.
109. Laitinen, J., Power, C., Jarvelin, M.R. (2001) Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity. *Am J Clin Nutr*, 74 (3), 287-294.

110. Lake, J.K., Power, C., Cole, T.J. (1997) Child to adult body mass index in the 1958 British birth cohort: associations with parental obesity. *Arch Dis Child*, 77 (5), 376-381.
111. Dabelea, D., Hanson, R.L., Lindsay, R.S., Pettitt, D.J., Imperatore, G., Gabir, M.M. ve diğerleri. (2000) Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*, 49 (12), 2208-2211.
112. Villamor, E., Cnattingius, S. (2006) Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet*, 368 (9542), 1164-1170.
113. Kral, J.G., Biron, S., Simard, S., Hould, F.S., Lebel, S., Marceau, S. ve diğerleri. (2006) Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics*, 118 (6), e1644-1649.
114. Smith, J., Cianflone, K., Biron, S., Hould, F.S., Lebel, S., Marceau, S. ve diğerleri. (2009) Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 94 (11), 4275-4283.
115. Flegal, K.M., Carroll, M.D., Ogden, C.L., Curtin, L.R. (2010) Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*, 303 (3), 235-241.
116. Kanagalingam, M.G., Forouhi, N.G., Greer, I.A., Sattar, N. (2005) Changes in booking body mass index over a decade: retrospective analysis from a Glasgow Maternity Hospital. *BJOG*, 112 (10), 1431-1433.
117. Lewis, D.S., Bertrand, H.A., McMahan, C.A., McGill, H.C., Jr., Carey, K.D., Masoro, E.J. (1986) Prewaning food intake influences the adiposity of young adult baboons. *J Clin Invest*, 78 (4), 899-905.
118. Farley, D., Tejero, M.E., Comuzzie, A.G., Higgins, P.B., Cox, L., Werner, S.L. ve diğerleri. (2009) Feto-placental adaptations to maternal obesity in the baboon. *Placenta*, 30 (9), 752-760.
119. McCurdy, C.E., Bishop, J.M., Williams, S.M., Grayson, B.E., Smith, M.S., Friedman, J.E. ve diğerleri. (2009) Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. *J Clin Invest*, 119 (2), 323-335.

120. Zhu, M.J., Du, M., Nathanielsz, P.W., Ford, S.P. (2010) Maternal obesity up-regulates inflammatory signaling pathways and enhances cytokine expression in the mid-gestation sheep placenta. *Placenta*, 31 (5), 387-391.
121. Zhu, M.J., Ma, Y., Long, N.M., Du, M., Ford, S.P. (2010) Maternal obesity markedly increases placental fatty acid transporter expression and fetal blood triglycerides at midgestation in the ewe. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 299 (5), R1224-1231.
122. Yan, X., Zhu, M.J., Xu, W., Tong, J.F., Ford, S.P., Nathanielsz, P.W. ve diğeri. (2010) Up-regulation of Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappaB signaling is associated with enhanced adipogenesis and insulin resistance in fetal skeletal muscle of obese sheep at late gestation. *Endocrinology*, 151 (1), 380-387.
123. Tong, J.F., Yan, X., Zhu, M.J., Ford, S.P., Nathanielsz, P.W., Du, M. (2009) Maternal obesity downregulates myogenesis and beta-catenin signaling in fetal skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 296 (4), E917-924.
124. Zhu, M.J., Han, B., Tong, J., Ma, C., Kimzey, J.M., Underwood, K.R. ve diğeri. (2008) AMP-activated protein kinase signalling pathways are down regulated and skeletal muscle development impaired in fetuses of obese, over-nourished sheep. *The Journal of physiology*, 586 (10), 2651-2664.
125. Muhlhausler, B.S., Duffield, J.A., McMillen, I.C. (2007) Increased maternal nutrition stimulates peroxisome proliferator activated receptor- γ , adiponectin, and leptin messenger ribonucleic acid expression in adipose tissue before birth. *Endocrinology*, 148 (2), 878-885.
126. Buckley, A.J., Keseru, B., Briody, J., Thompson, M., Ozanne, S.E., Thompson, C.H. (2005) Altered body composition and metabolism in the male offspring of high fat-fed rats. *Metabolism*, 54 (4), 500-507.
127. Khan, I.Y., Dekou, V., Douglas, G., Jensen, R., Hanson, M.A., Poston, L. ve diğeri. (2005) A high-fat diet during rat pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 288 (1), R127-133.
128. Nivoit, P., Morens, C., Van Assche, F.A., Jansen, E., Poston, L., Remacle, C. ve diğeri. (2009) Established diet-induced obesity in female rats leads to

- offspring hyperphagia, adiposity and insulin resistance. *Diabetologia*, 52 (6), 1133-1142.
129. Bayol, S.A., Farrington, S.J., Stickland, N.C. (2007) A maternal 'junk food' diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for 'junk food' and a greater propensity for obesity in rat offspring. *Br J Nutr*, 98 (4), 843-851.
 130. Bayol, S.A., Simbi, B.H., Stickland, N.C. (2005) A maternal cafeteria diet during gestation and lactation promotes adiposity and impairs skeletal muscle development and metabolism in rat offspring at weaning. *J Physiol*, 567 (Pt 3), 951-961.
 131. Daenzer, M., Ortmann, S., Klaus, S., Metges, C.C. (2002) Prenatal high protein exposure decreases energy expenditure and increases adiposity in young rats. *J Nutr*, 132 (2), 142-144.
 132. Ng, S.F., Lin, R.C., Laybutt, D.R., Barres, R., Owens, J.A., Morris, M.J. (2010) Chronic high-fat diet in fathers programs beta-cell dysfunction in female rat offspring. *Nature*, 467 (7318), 963-966.
 133. Plagemann, A., Heidrich, I., Götz, F., Rohde, W., Dörner, G. (1991) Obesity and enhanced diabetes and cardiovascular risk in adult rats due to early postnatal overfeeding. *Experimental and clinical endocrinology*, 99 (3), 154-158.
 134. Patterson, C.M., Bouret, S.G., Park, S., Irani, B.G., Dunn-Meynell, A.A., Levin, B.E. (2010) Large litter rearing enhances leptin sensitivity and protects selectively bred diet-induced obese rats from becoming obese. *Endocrinology*, 151 (9), 4270-4279.
 135. Mitra, A., Alvers, K.M., Crump, E.M., Rowland, N.E. (2009) Effect of high-fat diet during gestation, lactation, or postweaning on physiological and behavioral indexes in borderline hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 296 (1), R20-28.
 136. Page, K.C., Malik, R.E., Ripple, J.A., Anday, E.K. (2009) Maternal and postweaning diet interaction alters hypothalamic gene expression and modulates response to a high-fat diet in male offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 297 (4), R1049-1057.

137. Oken, E., Taveras, E.M., Kleinman, K.P., Rich-Edwards, J.W., Gillman, M.W. (2007) Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years. *Am J Obstet Gynecol*, 196 (4), 322 e321-328.
138. Fraser, A., Tilling, K., Macdonald-Wallis, C., Sattar, N., Brion, M.-J., Benfield, L. ve diğerleri. (2010) Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation*, 121 (23), 2557-2564.
139. Di Cianni, G., Miccoli, R., Volpe, L., Lencioni, C., Ghio, A., Giovannitti, M.G. ve diğerleri. (2005) Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabetic Medicine*, 22 (1), 21-25.
140. Howie, G.J., Sloboda, D.M., Kamal, T., Vickers, M.H. (2009) Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet. *J Physiol*, 587 (Pt 4), 905-915.
141. Carmody, J.S., Wan, P., Accili, D., Zeltser, L.M., Leibel, R.L. (2011) Respective contributions of maternal insulin resistance and diet to metabolic and hypothalamic phenotypes of progeny. *Obesity (Silver Spring)*, 19 (3), 492-499.
142. White, J.S. (2008) Straight talk about high-fructose corn syrup: what it is and what it ain't. *Am J Clin Nutr*, 88 (6), 1716S-1721S.
143. Shankar, K., Harrell, A., Liu, X., Gilchrist, J.M., Ronis, M.J., Badger, T.M. (2008) Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 294 (2), R528-538.
144. Shankar, K., Kang, P., Harrell, A., Zhong, Y., Marecki, J.C., Ronis, M.J. ve diğerleri. (2010) Maternal overweight programs insulin and adiponectin signaling in the offspring. *Endocrinology*, 151 (6), 2577-2589.
145. Akyol, A., Langley-Evans, S.C., McMullen, S. (2009) Obesity induced by cafeteria feeding and pregnancy outcome in the rat. *British journal of nutrition*, 102 (11), 1601-1610.
146. Barker, D. (1998) Mothers, babies and health in adult life. *Edinburgh, Churchill-Livingstone*.

147. Rose, G. (1964) Familial patterns in ischaemic heart disease. *British journal of preventive & social medicine*, 18 (2), 75.
148. Forsdahl, A. (1977) Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *British journal of preventive & social medicine*, 31 (2), 91-95.
149. Barker, D., Osmond, C., Simmonds, S., Wiold, G. (1993) The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *Bmj*, 306 (6875), 422-426.
150. Frankel, S., Elwood, P., Smith, G.D., Sweetnam, P., Yarnell, J. (1996) Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *The Lancet*, 348 (9040), 1478-1480.
151. Rich-Edwards, J.W., Stampfer, M.J., Manson, J.E., Rosner, B., Hankinson, S.E., Colditz, G.A. ve diğ erleri. (1997) Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *Bmj*, 315 (7105), 396-400.
152. Widdowson, P. (1997) Obesity in diabetes and the impact of leptin. *Diabetes Rev Int*, 6, 2-5.
153. Campfield, L.A., Smith, F.J., Burn, P. (1998) Strategies and potential molecular targets for obesity treatment. *Science*, 280 (5368), 1383-1387.
154. Moller, D. (1993). Insulin resistance: John Wiley & Sons.
155. Akiyama, T., Tachibana, I., Shirohara, H., Watanabe, N., Otsuki, M. (1996) High-fat hypercaloric diet induces obesity, glucose intolerance and hyperlipidemia in normal adult male Wistar rat. *Diabetes research and clinical practice*, 31 (1), 27-35.
156. Flatt, P., Bailey, C. (1981) Development of glucose intolerance and impaired plasma insulin response to glucose in obese hyperglycaemic (ob/ob) mice. *Hormone and metabolic research = Hormon-und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 13 (10), 556-560.
157. Kawano, K., Hirashima, T., Mori, S., Saitoh, Y., Kurosumi, M., Natori, T. (1992) Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications: Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. *Diabetes*, 41 (11), 1422-1428.

158. Wilson, B.D., Ollmann, M.M., Barsh, G.S. (1999) The role of agouti-related protein in regulating body weight. *Molecular medicine today*, 5 (6), 250-256.
159. Reaven, G.M. (1993) Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annual review of medicine*, 44 (1), 121-131.
160. Desai, M., Hales, C. (1997) Role of fetal and infant growth in programming metabolism in later life. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 72 (02), 329-348.
161. Hofman, P.L., Cutfield, W.S., Robinson, E.M., Bergman, R.N., Menon, R.K., Sperling, M.A. ve diğeri. (1997) Insulin Resistance in Short Children with Intrauterine Growth Retardation 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82 (2), 402-406.
162. Anguita, R.M., Sigulem, D.M., Sawaya, A.L. (1993) Intrauterine food restriction is associated with obesity in young rats. *The Journal of nutrition*, 123 (8), 1421.
163. Jackson, A.A., Langley-Evans, S., McCarthy, H. (1996). Nutritional influences in early life upon obesity and body proportions [Bildiri]. Ciba Foundation Symposium 201-The Origins and Consequences of Obesity.
164. Jones, A., Pothos, E., Rada, P., Olster, D., Hoebel, B. (1995) Maternal hormonal manipulations in rats cause obesity and increase medial hypothalamic norepinephrine release in male offspring. *Developmental brain research*, 88 (2), 127-131.
165. Ozanne, S., Nave, B., Wang, C., Shepherd, P., Prins, J., Smith, G. (1997) Poor fetal nutrition causes long-term changes in expression of insulin signaling components in adipocytes. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 273 (1), E46-E51.
166. McMillen, I.C., MacLaughlin, S.M., Muhlhausler, B.S., Gentili, S., Duffield, J.L., Morrison, J.L. (2008) Developmental origins of adult health and disease: the role of periconceptional and foetal nutrition. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 102 (2), 82-89.
167. LaCoursiere, D.Y., Bloebaum, L., Duncan, J.D., Varner, M.W. (2005) Population-based trends and correlates of maternal overweight and obesity,

- Utah 1991-2001. *American journal of obstetrics and gynecology*, 192 (3), 832-839.
168. Rugholm, S., Baker, J.L., Olsen, L.W., Schack-Nielsen, L., Bua, J., Sørensen, T.I. (2005) Stability of the association between birth weight and childhood overweight during the development of the obesity epidemic. *Obesity Research*, 13 (12), 2187-2194.
 169. Boney, C.M., Verma, A., Tucker, R., Vohr, B.R. (2005) Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, 115 (3), e290-e296.
 170. Ong, K.K., Emmett, P.M., Noble, S., Ness, A., Dunger, D.B. (2006) Dietary energy intake at the age of 4 months predicts postnatal weight gain and childhood body mass index. *Pediatrics*, 117 (3), e503-e508.
 171. Stettler, N., Stallings, V.A., Troxel, A.B., Zhao, J., Schinnar, R., Nelson, S.E. ve diğeri. (2005) Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation*, 111 (15), 1897-1903.
 172. Gaby, A.R. (2005) Adverse effects of dietary fructose. *Alternative medicine review*, 10 (4), 294.
 173. Stanhope, K.L., Havel, P.J. (2009) Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. *The Journal of nutrition*, 139 (6), 1236S-1241S.
 174. Howard, B.V. (1999) Insulin resistance and lipid metabolism. *The American journal of cardiology*, 84 (1), 28-32.
 175. Strauss, R.S. (1997) Effects of the intrauterine environment on childhood growth. *British Medical Bulletin*, 53 (1), 81-95.
 176. Hales, C.N., Barker, D.J. (1992) Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 35 (7), 595-601.
 177. Garofano, A., Czernichow, P., Bréant, B. (1998) Postnatal somatic growth and insulin contents in moderate or severe intrauterine growth retardation in the rat. *Neonatology*, 73 (2), 89-98.

178. Huxley, R., Neil, A., Collins, R. (2002) Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet*, 360 (9334), 659-665.
179. Kramer, M.S., Joseph, K.S. (1996) Enigma of fetal/infant-origins hypothesis. *Lancet*, 348 (9037), 1254-1255.
180. Huxley, R.R., Neil, H.A. (2004) Does maternal nutrition in pregnancy and birth weight influence levels of CHD risk factors in adult life? *Br J Nutr*, 91 (3), 459-468.
181. Langley-Evans, A.J., Langley-Evans, S.C. (2003) Relationship between maternal nutrient intakes in early and late pregnancy and infants weight and proportions at birth: prospective cohort study. *J R Soc Promot Health*, 123 (4), 210-216.
182. Mathews, F., Yudkin, P., Neil, A. (1999) Influence of maternal nutrition on outcome of pregnancy: prospective cohort study. *BMJ*, 319 (7206), 339-343.
183. Lumey, L.H. (1992) Decreased birthweights in infants after maternal in utero exposure to the Dutch famine of 1944-1945. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 6 (2), 240-253.
184. Godfrey, K., Robinson, S., Barker, D.J., Osmond, C., Cox, V. (1996) Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ*, 312 (7028), 410-414.
185. Whincup, P.H., Kaye, S.J., Owen, C.G., Huxley, R., Cook, D.G., Anazawa, S. ve diğeri. (2008) Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA*, 300 (24), 2886-2897.
186. Gambling, L., Dunford, S., Wallace, D.I., Zuur, G., Solanky, N., Srai, S.K. ve diğeri. (2003) Iron deficiency during pregnancy affects postnatal blood pressure in the rat. *J Physiol*, 552 (Pt 2), 603-610.
187. Langley-Evans, S.C., Welham, S.J., Sherman, R.C., Jackson, A.A. (1996) Weanling rats exposed to maternal low-protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension. *Clin Sci (Lond)*, 91 (5), 607-615.
188. Newnham, J.P. (2002) Discovering the mechanisms of fetal programming. *Clinical Science*, 103 (6), 641-642.

189. de Boo, H.A., Harding, J.E. (2006) The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 46 (1), 4-14.
190. Leach, L., Taylor, A., Sciota, F. (2009) Vascular dysfunction in the diabetic placenta: causes and consequences. *J Anat*, 215 (1), 69-76.
191. Symonds, M.E., Pearce, S., Bispham, J., Gardner, D.S., Stephenson, T. (2004) Timing of nutrient restriction and programming of fetal adipose tissue development. *Proc Nutr Soc*, 63 (3), 397-403.
192. Veiga-Lopez, A., Astapova, O.I., Aizenberg, E.F., Lee, J.S., Padmanabhan, V. (2009) Developmental programming: contribution of prenatal androgen and estrogen to estradiol feedback systems and periovulatory hormonal dynamics in sheep. *Biol Reprod*, 80 (4), 718-725.
193. Porte, D., Jr., Baskin, D.G., Schwartz, M.W. (2002) Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr Rev*, 60 (10 Pt 2), S20-29; discussion S68-84, 85-27.
194. Drewnowski, A., Bellisle, F. (2007) Liquid calories, sugar, and body weight. *Am J Clin Nutr*, 85 (3), 651-661.
195. Johnson, R.J., Segal, M.S., Sautin, Y., Nakagawa, T., Feig, D.I., Kang, D.H. ve diğeri. (2007) Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 86 (4), 899-906.
196. Yudkin, J. (1963) Dietary Carbohydrate and Ischemic Heart Disease. *Am Heart J*, 66, 835-836.
197. Wolf, A., Bray, G.A., Popkin, B.M. (2008) A short history of beverages and how our body treats them. *Obes Rev*, 9 (2), 151-164.
198. Tappy, L., Le, K.A., Tran, C., Paquot, N. (2010) Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. *Nutrition*, 26 (11-12), 1044-1049.
199. Trumbo, P., Schlicker, S., Yates, A.A., Poos, M. (2002) Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *Journal of the American Dietetic Association*, 102 (11), 1621-1630.
200. Karaoğlu, M.M. (2008) Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 33.

201. Corpe, C.P., Burant, C.F.,Hoekstra, J.H. (1999) Intestinal fructose absorption: clinical and molecular aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 28 (4), 364-374.
202. Douard, V.,Ferraris, R.P. (2008) Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 295 (2), E227-237.
203. Kneepkens, C.M., Vonk, R.J.,Fernandes, J. (1984) Incomplete intestinal absorption of fructose. *Arch Dis Child*, 59 (8), 735-738.
204. Ravich, W.J., Bayless, T.M.,Thomas, M. (1983) Fructose: incomplete intestinal absorption in humans. *Gastroenterology*, 84 (1), 26-29.
205. Mayes, P.A. (1993) Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr*, 58 (5 Suppl), 754S-765S.
206. Parks, E.J., Skokan, L.E., Timlin, M.T.,Dingfelder, C.S. (2008) Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. *J Nutr*, 138 (6), 1039-1046.
207. Havel, P.J. (2005) Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev*, 63 (5), 133-157.
208. Lê, K.-A.,Tappy, L. (2006) Metabolic effects of fructose. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 9 (4), 469-475.
209. O'Dell, B.L. (1993) Fructose and mineral metabolism. *Am J Clin Nutr*, 58 (5 Suppl), 771S-778S.
210. Johnson, M.A. (1986) Interaction of dietary carbohydrate, ascorbic acid and copper with the development of copper deficiency in rats. *J Nutr*, 116 (5), 802-815.
211. Reiser, S., Smith, J.C., Jr., Mertz, W., Holbrook, J.T., Scholfield, D.J., Powell, A.S. ve diğerleri. (1985) Indices of copper status in humans consuming a typical American diet containing either fructose or starch. *Am J Clin Nutr*, 42 (2), 242-251.
212. Smith, J.C., Jr., Failla, M.L., Fields, M., Rose, A.,Seidel, K. (1987) Lack of an effect of dietary fructose on severity of zinc deficiency in rats. *J Nutr*, 117 (8), 1443-1446.
213. Tsanzi, E., Light, H.R.,Tou, J.C. (2008) The effect of feeding different sugar-sweetened beverages to growing female Sprague-Dawley rats on bone mass and strength. *Bone*, 42 (5), 960-968.

214. Vartanian, L.R., Schwartz, M.B., Brownell, K.D. (2007) Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health*, 97 (4), 667-675.
215. Busserolles, J., Gueux, E., Rock, E., Demigne, C., Mazur, A., Rayssiguier, Y. (2003) Oligofructose protects against the hypertriglyceridemic and pro-oxidative effects of a high fructose diet in rats. *J Nutr*, 133 (6), 1903-1908.
216. Busserolles, J., Gueux, E., Rock, E., Mazur, A., Rayssiguier, Y. (2002) Substituting honey for refined carbohydrates protects rats from hypertriglyceridemic and prooxidative effects of fructose. *J Nutr*, 132 (11), 3379-3382.
217. Mellor, K., Ritchie, R.H., Meredith, G., Woodman, O.L., Morris, M.J., Delbridge, L.M. (2010) High-fructose diet elevates myocardial superoxide generation in mice in the absence of cardiac hypertrophy. *Nutrition*, 26 (7-8), 842-848.
218. Wei, Y., Wang, D., Pagliassotti, M.J. (2005) Fructose selectively modulates c-jun N-terminal kinase activity and insulin signaling in rat primary hepatocytes. *J Nutr*, 135 (7), 1642-1646.
219. Thresher, J.S., Podolin, D.A., Wei, Y., Mazzeo, R.S., Pagliassotti, M.J. (2000) Comparison of the effects of sucrose and fructose on insulin action and glucose tolerance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 279 (4), R1334-1340.
220. Unger, R.H. (2003) Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology*, 144 (12), 5159-5165.
221. Chong, M.F., Fielding, B.A., Frayn, K.N. (2007) Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. *Am J Clin Nutr*, 85 (6), 1511-1520.
222. Faeh, D., Minehira, K., Schwarz, J.M., Periasamy, R., Park, S., Tappy, L. (2005) Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes*, 54 (7), 1907-1913.
223. Taghibiglou, C., Carpentier, A., Van Iderstine, S.C., Chen, B., Rudy, D., Aiton, A. ve diğeri. (2000) Mechanisms of hepatic very low density lipoprotein overproduction in insulin resistance. Evidence for enhanced lipoprotein

- assembly, reduced intracellular ApoB degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster model. *J Biol Chem*, 275 (12), 8416-8425.
224. Couchepin, C., Le, K.A., Bortolotti, M., da Encarnacao, J.A., Oboni, J.B., Tran, C. ve diğeri. (2008) Markedly blunted metabolic effects of fructose in healthy young female subjects compared with male subjects. *Diabetes Care*, 31 (6), 1254-1256.
 225. Stanhope, K.L., Griffen, S.C., Bair, B.R., Swarbrick, M.M., Keim, N.L., Havel, P.J. (2008) Twenty-four-hour endocrine and metabolic profiles following consumption of high-fructose corn syrup-, sucrose-, fructose-, and glucose-sweetened beverages with meals. *Am J Clin Nutr*, 87 (5), 1194-1203.
 226. Le, K.A., Ith, M., Kreis, R., Faeh, D., Bortolotti, M., Tran, C. ve diğeri. (2009) Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 89 (6), 1760-1765.
 227. Dirlewanger, M., Schneiter, P., Jequier, E., Tappy, L. (2000) Effects of fructose on hepatic glucose metabolism in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 279 (4), E907-911.
 228. Schwarz, J.M., Schutz, Y., Piolino, V., Schneider, H., Felber, J.P., Jequier, E. (1992) Thermogenesis in obese women: effect of fructose vs. glucose added to a meal. *Am J Physiol*, 262 (4 Pt 1), E394-401.
 229. Stanhope, K.L., Schwarz, J.M., Keim, N.L., Griffen, S.C., Bremer, A.A., Graham, J.L. ve diğeri. (2009) Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*, 119 (5), 1322-1334.
 230. Le, K.A., Faeh, D., Stettler, R., Ith, M., Kreis, R., Vermathen, P. ve diğeri. (2006) A 4-wk high-fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr*, 84 (6), 1374-1379.
 231. Teff, K.L., Grudziak, J., Townsend, R.R., Dunn, T.N., Grant, R.W., Adams, S.H. ve diğeri. (2009) Endocrine and metabolic effects of consuming

- fructose-and glucose-sweetened beverages with meals in obese men and women: influence of insulin resistance on plasma triglyceride responses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94 (5), 1562-1569.
232. Klein, S., Fontana, L., Young, V.L., Coggan, A.R., Kilo, C., Patterson, B.W. ve diğerleri. (2004) Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*, 350 (25), 2549-2557.
 233. Vague, J. (1956) The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*, 4 (1), 20-34.
 234. Wildman, R.P. (2009) Healthy obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 12 (4), 438-443.
 235. Fabbrini, E., Magkos, F., Mohammed, B.S., Pietka, T., Abumrad, N.A., Patterson, B.W. ve diğerleri. (2009) Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106 (36), 15430-15435.
 236. Stefan, N., Kantartzis, K., Machann, J., Schick, F., Thamer, C., Rittig, K. ve diğerleri. (2008) Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*, 168 (15), 1609-1616.
 237. Baron, A.D., Steinberg, H.O., Chaker, H., Leaming, R., Johnson, A., Brechtel, G. (1995) Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans. *J Clin Invest*, 96 (2), 786-792.
 238. Nakagawa, T., Hu, H., Zharikov, S., Tuttle, K.R., Short, R.A., Glushakova, O. ve diğerleri. (2006) A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*, 290 (3), F625-631.
 239. Roglans, N., Vila, L., Farre, M., Alegret, M., Sanchez, R.M., Vazquez-Carrera, M. ve diğerleri. (2007) Impairment of hepatic Stat-3 activation and reduction of PPARalpha activity in fructose-fed rats. *Hepatology*, 45 (3), 778-788.
 240. Hollenbeck, C.B. (1993) Dietary fructose effects on lipoprotein metabolism and risk for coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*, 58 (5 Suppl), 800S-809S.

241. McDevitt, R.M., Bott, S.J., Harding, M., Coward, W.A., Bluck, L.J., Prentice, A.M. (2001) De novo lipogenesis during controlled overfeeding with sucrose or glucose in lean and obese women. *Am J Clin Nutr*, 74 (6), 737-746.
242. Ngo Sock, E.T., Le, K.A., Ith, M., Kreis, R., Boesch, C., Tappy, L. (2010) Effects of a short-term overfeeding with fructose or glucose in healthy young males. *Br J Nutr*, 103 (7), 939-943.
243. Bray, G.A., Nielsen, S.J., Popkin, B.M. (2004) Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr*, 79 (4), 537-543.
244. Collison, K.S., Saleh, S.M., Bakheet, R.H., Al-Rabiah, R.K., Inglis, A.L., Makhoul, N.J. ve diğeri. (2009) Diabetes of the liver: the link between nonalcoholic fatty liver disease and HFCS-55. *Obesity (Silver Spring)*, 17 (11), 2003-2013.
245. Tetri, L.H., Basaranoglu, M., Brunt, E.M., Yerian, L.M., Neuschwander-Tetri, B.A. (2008) Severe NAFLD with hepatic necroinflammatory changes in mice fed trans fats and a high-fructose corn syrup equivalent. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 295 (5), G987-995.
246. Akgun, S., Ertel, N.H. (1985) The effects of sucrose, fructose, and high-fructose corn syrup meals on plasma glucose and insulin in non-insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes Care*, 8 (3), 279-283.
247. Teff, K.L., Elliott, S.S., Tschop, M., Kieffer, T.J., Rader, D., Heiman, M. ve diğeri. (2004) Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (6), 2963-2972.
248. Melanson, K.J., Zukley, L., Lowndes, J., Nguyen, V., Angelopoulos, T.J., Rippe, J.M. (2007) Effects of high-fructose corn syrup and sucrose consumption on circulating glucose, insulin, leptin, and ghrelin and on appetite in normal-weight women. *Nutrition*, 23 (2), 103-112.
249. Akhavan, T., Anderson, G.H. (2007) Effects of glucose-to-fructose ratios in solutions on subjective satiety, food intake, and satiety hormones in young men. *Am J Clin Nutr*, 86 (5), 1354-1363.

250. Soenen, S., Westerterp-Plantenga, M.S. (2007) No differences in satiety or energy intake after high-fructose corn syrup, sucrose, or milk preloads. *Am J Clin Nutr*, 86 (6), 1586-1594.
251. Marriott, B.P., Cole, N., Lee, E. (2009) National estimates of dietary fructose intake increased from 1977 to 2004 in the United States. *J Nutr*, 139 (6), 1228S-1235S.
252. Park, Y.K., Yetley, E.A. (1993) Intakes and food sources of fructose in the United States. *Am J Clin Nutr*, 58 (5 Suppl), 737S-747S.
253. Bandini, L.G., Vu, D., Must, A., Cyr, H., Goldberg, A., Dietz, W.H. (1999) Comparison of High-Calorie, Low-Nutrient-Dense Food Consumption among Obese and Non-Obese Adolescents. *Obesity Research*, 7 (5), 438-443.
254. Berkey, C.S., Rockett, H.R., Field, A.E., Gillman, M.W., Colditz, G.A. (2004) Sugar-added beverages and adolescent weight change. *Obes Res*, 12 (5), 778-788.
255. Giammattei, J., Blix, G., Marshak, H.H., Wollitzer, A.O., Pettitt, D.J. (2003) Television watching and soft drink consumption: associations with obesity in 11- to 13-year-old schoolchildren. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 157 (9), 882-886.
256. Liebman, M., Pelican, S., Moore, S.A., Holmes, B., Wardlaw, M.K., Melcher, L.M. ve diğerleri. (2003) Dietary intake, eating behavior, and physical activity-related determinants of high body mass index in rural communities in Wyoming, Montana, and Idaho. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27 (6), 684-692.
257. Ludwig, D.S., Peterson, K.E., Gortmaker, S.L. (2001) Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet*, 357 (9255), 505-508.
258. Schulze, M.B., Manson, J.E., Ludwig, D.S., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Willett, W.C. ve diğerleri. (2004) Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA*, 292 (8), 927-934.
259. Troiano, R.P., Briefel, R.R., Carroll, M.D., Bialostosky, K. (2000) Energy and fat intakes of children and adolescents in the united states: data from the

- national health and nutrition examination surveys. *Am J Clin Nutr*, 72 (5 Suppl), 1343S-1353S.
260. Welsh, J.A., Cogswell, M.E., Rogers, S., Rockett, H., Mei, Z., Grummer-Strawn, L.M. (2005) Overweight among low-income preschool children associated with the consumption of sweet drinks: Missouri, 1999-2002. *Pediatrics*, 115 (2), e223-229.
 261. Raben, A., Vasilaras, T.H., Moller, A.C., Astrup, A. (2002) Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr*, 76 (4), 721-729.
 262. Tordoff, M.G., Alleva, A.M. (1990) Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high-fructose corn syrup on food intake and body weight. *Am J Clin Nutr*, 51 (6), 963-969.
 263. Ashley, J.M., St Jeor, S.T., Perumean-Chaney, S., Schrage, J., Bovee, V. (2001) Meal replacements in weight intervention. *Obes Res*, 9 Suppl 4, 312S-320S.
 264. Ditschuneit, H.H., Flechtner-Mors, M., Johnson, T.D., Adler, G. (1999) Metabolic and weight-loss effects of a long-term dietary intervention in obese patients. *Am J Clin Nutr*, 69 (2), 198-204.
 265. Ebbeling, C.B., Feldman, H.A., Osganian, S.K., Chomitz, V.R., Ellenbogen, S.J., Ludwig, D.S. (2006) Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics*, 117 (3), 673-680.
 266. Rothacker, D.Q., Staniszewski, B.A., Ellis, P.K. (2001) Liquid meal replacement vs traditional food: a potential model for women who cannot maintain eating habit change. *J Am Diet Assoc*, 101 (3), 345-347.
 267. Yip, I., Go, V.L., DeShields, S., Saltsman, P., Bellman, M., Thames, G. ve diğerleri. (2001) Liquid meal replacements and glycemic control in obese type 2 diabetes patients. *Obes Res*, 9 Suppl 4, 341S-347S.
 268. Bazzano, L.A., Li, T.Y., Joshipura, K.J., Hu, F.B. (2008) Intake of fruit, vegetables, and fruit juices and risk of diabetes in women. *Diabetes Care*, 31 (7), 1311-1317.

269. Montonen, J., Jarvinen, R., Knekt, P., Heliovaara, M., Reunanen, A. (2007) Consumption of sweetened beverages and intakes of fructose and glucose predict type 2 diabetes occurrence. *J Nutr*, 137 (6), 1447-1454.
270. Palmer, J.R., Boggs, D.A., Krishnan, S., Hu, F.B., Singer, M., Rosenberg, L. (2008) Sugar-sweetened beverages and incidence of type 2 diabetes mellitus in African American women. *Arch Intern Med*, 168 (14), 1487-1492.
271. Fung, T.T., Malik, V., Rexrode, K.M., Manson, J.E., Willett, W.C., Hu, F.B. (2009) Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr*, 89 (4), 1037-1042.
272. Nseir, W., Nassar, F., Assy, N. (2010) Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 16 (21), 2579-2588.
273. Livesey, G., Taylor, R. (2008) Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr*, 88 (5), 1419-1437.
274. Johnson, R.K., Appel, L.J., Brands, M., Howard, B.V., Lefevre, M., Lustig, R.H. ve diğ erleri. (2009) Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 120 (11), 1011-1020.
275. Nergiz-Ünal, R., Kuijpers, M.J., de Witt, S.M., Heeneman, S., Feijge, M.A., Caraballo, S.C.G. ve diğ erleri. (2013) Atheroprotective effect of dietary walnut intake in ApoE-deficient mice: involvement of lipids and coagulation factors. *Thrombosis research*, 131 (5), 411-417.
276. Yang, X.R., Wat, E., Wang, Y.P., Ko, C.H., Koon, C.M., Siu, W.S. ve diğ erleri. (2013) Effect of dietary cocoa tea (*Camellia ptilophylla*) supplementation on high-fat diet-induced obesity, hepatic steatosis, and hyperlipidemia in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
277. Enstitüsü, T.S. (2015). Laboratuvar Hayvan Yemleri Standartı, Ağ Sitesi: <https://www.tse.org.tr/upload/tr/dosya/icerikyonetimi/7127/28092015133409-2.pdf>
278. Adams, W.N., Miescier, J.J. (1980) Commentary on AOAC method for paralytic shellfish poisoning. *J Assoc Off Anal Chem*, 63 (6), 1336-1343.

279. Matthews, D., Hosker, J., Rudenski, A., Naylor, B., Treacher, D., Turner, R. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28 (7), 412-419.
280. Cacho, J., Sevillano, J., de Castro, J., Herrera, E., Ramos, M. (2008) Validation of simple indexes to assess insulin sensitivity during pregnancy in Wistar and Sprague-Dawley rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 295 (5), E1269-E1276.
281. Rössner, S.M., Neovius, M., Mattsson, A., Marcus, C., Norgren, S. (2010) HOMA-IR and QUICKI: decide on a general standard instead of making further comparisons. *Acta Pædiatrica*, 99 (11), 1735-1740.
282. Hayran, M. (2011). Sağlık araştırmaları için temel istatistik: Omega Araştırma.
283. Rosner, B. (2010). Fundamentals of biostatistics: Cengage Learning.
284. Erkan, S., BABACAN, O. (2014) Fructose; is that a public health problem? *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 13 (5), 401-404.
285. Zhang, Z.Y., Zeng, J.J., Kjærgaard, M., Guan, N., Raun, K., Nilsson, C. ve diğerleri. (2011) Effects of a maternal diet supplemented with chocolate and fructose beverage during gestation and lactation on rat dams and their offspring. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 38 (9), 613-622.
286. Morell, S.F., Nagel, R. (2009) Worse than we thought the low down on high fructose corn syrup and agave. *Nectar*, Spring, 44-52.
287. Alzamendi, A., Giovambattista, A., Raschia, A., Madrid, V., Gaillard, R.C., Rebolledo, O. ve diğerleri. (2009) Fructose-rich diet-induced abdominal adipose tissue endocrine dysfunction in normal male rats. *Endocrine*, 35 (2), 227-232.
288. Fernandez-Fernandez, R., Martini, A.C., Navarro, V.M., Castellano, J.M., Dieguez, C., Aguilar, E. ve diğerleri. (2006) Novel signals for the integration of energy balance and reproduction. *Mol Cell Endocrinol*, 254-255, 127-132.
289. Havel, P.J. (2001) Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Experimental Biology and Medicine*, 226 (11), 963-977.

290. Wong, P.S., Johns, E.J. (1999) Effect of acute saline volume loading on renal sympathetic nerve activity in anaesthetised fructose-fed and fat-fed rats. *Journal of the autonomic nervous system*, 75 (1), 60-69.
291. Bar-On, H., Stein, Y. (1968) Effect of glucose and fructose administration on lipid metabolism in the rat. *The Journal of nutrition*, 94 (1), 95-105.
292. Sánchez-Lozada, L.G., Tapia, E., Jiménez, A., Bautista, P., Cristóbal, M., Nepomuceno, T. ve diğerleri. (2007) Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 292 (1), F423-F429.
293. Vazquez-Prieto, M.A., Renna, N.F., Diez, E.R., Cacciamani, V., Lembo, C., Miatello, R.M. (2011) Effect of red wine on adipocytokine expression and vascular alterations in fructose-fed rats. *American journal of hypertension*, 24 (2), 234-240.
294. Xu, X., Zhao, C.X., Wang, L., Tu, L., Fang, X., Zheng, C. ve diğerleri. (2010) Increased CYP2J3 expression reduces insulin resistance in fructose-treated rats and db/db mice. *Diabetes*, 59 (4), 997-1005.
295. Abdulla, M.H., Sattar, M.A., Abdullah, N.A., Khan, M.A.H., Swarup, K.R.A., Johns, E.J. (2011) The contribution of α 1B-adrenoceptor subtype in the renal vasculature of fructose-fed Sprague–Dawley rats. *European journal of nutrition*, 50 (4), 251-260.
296. Barbosa, C., Albuquerque, E., Faria, E., Oliveira, H., Castilho, L. (2007) Opposite lipemic response of Wistar rats and C57BL/6 mice to dietary glucose or fructose supplementation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40 (3), 323-331.
297. Mayer, M.A., Höcht, C., Gironacci, M., Opezzo, J.A., Taira, C.A., Fernández, B.E. ve diğerleri. (2008) Hypothalamic angiotensinergic–noradrenergic systems interaction in fructose induced hypertension. *Regulatory peptides*, 146 (1), 38-45.
298. Armutcu, F., Coskun, Ö., Gürel, A., Kanter, M., Can, M., Ucar, F. ve diğerleri. (2005) Thymosin alpha 1 attenuates lipid peroxidation and improves fructose-induced steatohepatitis in rats. *Clinical biochemistry*, 38 (6), 540-547.

299. Motoyama, C.S., Pinto, M.J., Lira, F.S., Ribeiro, E.B., do Nascimento, C.M., Oyama, L.M. (2010) Gum Guar fiber associated with fructose reduces serum triacylglycerol but did not improve the glucose tolerance in rats. *Diabetology & metabolic syndrome*, 2 (1), 61.
300. Bocarsly, M.E., Powell, E.S., Avena, N.M., Hoebel, B.G. (2010) High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacol Biochem Behav*, 97 (1), 101-106.
301. Abdullah, M.M., Riediger, N.N., Chen, Q., Zhao, Z., Azordegan, N., Xu, Z. ve diğeri. (2009) Effects of long-term consumption of a high-fructose diet on conventional cardiovascular risk factors in Sprague-Dawley rats. *Molecular and cellular biochemistry*, 327 (1-2), 247-256.
302. Light, H.R., Tsanzi, E., Gigliotti, J., Morgan, K., Tou, J.C. (2009) The type of caloric sweetener added to water influences weight gain, fat mass, and reproduction in growing Sprague-Dawley female rats. *Experimental biology and medicine*, 234 (6), 651-661.
303. Sheludiakova, A., Rooney, K., Boakes, R.A. (2012) Metabolic and behavioural effects of sucrose and fructose/glucose drinks in the rat. *European journal of nutrition*, 51 (4), 445-454.
304. Avena, N.M., Bocarsly, M.E., Rada, P., Kim, A., Hoebel, B.G. (2008) After daily bingeing on a sucrose solution, food deprivation induces anxiety and accumbens dopamine/acetylcholine imbalance. *Physiology & behavior*, 94 (3), 309-315.
305. Figlewicz, D., Ioannou, G., Jay, J.B., Kittleson, S., Savard, C., Roth, C. (2009) Effect of moderate intake of sweeteners on metabolic health in the rat. *Physiology & behavior*, 98 (5), 618-624.
306. Zou, M., Arentson, E.J., Teegarden, D., Koser, S.L., Onyskow, L., Donkin, S.S. (2012) Fructose consumption during pregnancy and lactation induces fatty liver and glucose intolerance in rats. *Nutrition Research*, 32 (8), 588-598.
307. Alzamendi, A., Castrogiovanni, D., Gaillard, R.C., Spinedi, E., Giovambattista, A. (2010) Increased male offspring's risk of metabolic-neuroendocrine dysfunction and overweight after fructose-rich diet intake by the lactating mother. *Endocrinology*, 151 (9), 4214-4223.

308. Ching, R.H., Yeung, L.O., Iris, M., Sit, W.-H., Li, E.T. (2011) Supplementation of bitter melon to rats fed a high-fructose diet during gestation and lactation ameliorates fructose-induced dyslipidemia and hepatic oxidative stress in male offspring. *The Journal of nutrition*, 141 (9), 1664-1672.
309. Jackson, C.M., Alexander, B.T., Roach, L., Haggerty, D., Marbury, D.C., Hutchens, Z.M. ve diğerleri. (2012) Exposure to maternal overnutrition and a high-fat diet during early postnatal development increases susceptibility to renal and metabolic injury later in life. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 302 (6), F774-F783.
310. Schultz, A., Neil, D., Aguila, M.B., Mandarim-de-Lacerda, C.A. (2013) Hepatic adverse effects of fructose consumption independent of overweight/obesity. *Int J Mol Sci*, 14 (11), 21873-21886.
311. Rawana, S., Clark, K., Zhong, S., BÅ'SON, A. (1993) Low Dose Fructose Ingestion during Gestation and Lactation Affects Carbohydrate Metabolism in Rat Dams and Their Offspring^{1'2'3}.
312. Roberts, C.K., Barnard, R.J., Sindhu, R.K., Jurczak, M., Ehdaie, A., Vaziri, N.D. (2006) Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome. *Metabolism*, 55 (7), 928-934.
313. Thirunavukkarasu, V., Anitha Nandhini, A.T., Anuradha, C.V. (2004) Cardiac lipids and antioxidant status in high fructose rats and the effect of alpha-lipoic acid. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 14 (6), 351-357.
314. Vickers, M., Clayton, Z., Yap, C., Sloboda, D. (2011) Maternal fructose intake during pregnancy and lactation alters placental growth and leads to sex-specific changes in fetal and neonatal endocrine function. *Endocrinology*, 152 (4), 1378-1387.
315. Novelli, E., Diniz, Y., Galhardi, C., Ebaid, G., Rodrigues, H., Mani, F. ve diğerleri. (2007) Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory animals*, 41 (1), 111-119.
316. Rezvani, R., Cianflone, K., McGahan, J.P., Berglund, L., Bremer, A.A., Keim, N.L. ve diğerleri. (2013) Effects of sugar-sweetened beverages on plasma

- acylation stimulating protein, leptin and adiponectin: Relationships with Metabolic Outcomes. *Obesity*, 21 (12), 2471-2480.
317. Bursać, B.N., Vasiljević, A.D., Nestorović, N.M., Veličković, N.A., Milutinović, D.D.V., Matic, G.M. ve diğeri. (2014) High-fructose diet leads to visceral adiposity and hypothalamic leptin resistance in male rats—do glucocorticoids play a role? *The Journal of nutritional biochemistry*, 25 (4), 446-455.
 318. Swarbrick, M.M., Havel, P.J. (2008) Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans. *Metabolic syndrome and related disorders*, 6 (2), 87-102.
 319. Shapiro, A., Mu, W., Roncal, C., Cheng, K.-Y., Johnson, R.J., Scarpace, P.J. (2008) Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 295 (5), R1370-R1375.
 320. Jürgens, H., Haass, W., Castaneda, T.R., Schürmann, A., Koebnick, C., Dombrowski, F. ve diğeri. (2005) Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obesity research*, 13 (7), 1146-1156.
 321. Ackroff, K., Sclafani, A. (2011) Rats' preferences for high fructose corn syrup vs. sucrose and sugar mixtures. *Physiology & behavior*, 102 (5), 548-552.
 322. Nissenbaum, J.W., Sclafani, A. (1987) Qualitative differences in polysaccharide and sugar tastes in the rat: A two-carbohydrate taste model. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 11 (2), 187-196.
 323. Celec, P., Pálffy, R., Gardlík, R., Behuliak, M., Hodosy, J., Jáni, P. ve diğeri. (2010) Renal and metabolic effects of three months of decarbonated cola beverages in rats. *Experimental Biology and Medicine*, 235 (11), 1321-1327.
 324. Melanson, K. (2006). Eating Rate and Satiation [Bildiri]. Obesity Society (NAASO) 2006 Annual Meeting, October.
 325. Bocarsly, M.E., Barson, J.R., Hauca, J.M., Hoebel, B.G., Leibowitz, S.F., Avena, N.M. (2012) Effects of perinatal exposure to palatable diets on body weight and sensitivity to drugs of abuse in rats. *Physiology & behavior*, 107 (4), 568-575.

326. Cambri, L.T., Ghezzi, A.C., Ribeiro, C., Dalia, R.A., de Mello, M.A.R. (2010) Recovery of rat growth and lipid profiles in adult rats subjected to fetal protein malnutrition with a fructose-rich diet. *Nutrition research*, 30 (2), 156-162.
327. Hwang, I.S., Ho, H., Hoffman, B.B., Reaven, G.M. (1987) Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension*, 10 (5), 512-516.
328. Sharabi, Y., Oron-Herman, M., Kamari, Y., Avni, I., Peleg, E., Shabtay, Z. ve diğ erleri. (2007) Effect of PPAR- γ agonist on adiponectin levels in the metabolic syndrome: lessons from the high fructose fed rat model. *American journal of hypertension*, 20 (2), 206-210.
329. Mostarda, C., Moraes-Silva, I.C., Salemi, V.M.C., Machi, J.F., Rodrigues, B., De Angelis, K. ve diğ erleri. (2012) Exercise training prevents diastolic dysfunction induced by metabolic syndrome in rats. *Clinics*, 67 (7), 815-820.
330. de Moura, R.F., Ribeiro, C., de Oliveira, J.A., Stevanato, E., de Mello, M.A.R. (2009) Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols. *British journal of nutrition*, 101 (08), 1178-1184.
331. Bantle, J.P., Raatz, S.K., Thomas, W., Georgopoulos, A. (2000) Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *The American journal of clinical nutrition*, 72 (5), 1128-1134.
332. Ouyang, X., Cirillo, P., Sautin, Y., McCall, S., Bruchette, J.L., Diehl, A.M. ve diğ erleri. (2008) Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 48 (6), 993-999.
333. Kolovou, G.D., Anagnostopoulou, K.K., Pilatis, N.D., Giannopoulou, M., Hoursalas, I.S., Pavlidis, A.N. ve diğ erleri. (2004) The influence of natural menopause on postprandial lipemia in heterozygotes for familial hypercholesterolemia. *Journal of Women's Health*, 13 (10), 1119-1126.
334. Nabeno, Y., Fukuchi, Y., Matsutani, Y., Naito, M. (2007) Influence of aging and menopause on postprandial lipoprotein responses in healthy adult women. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 14 (3), 142-150.
335. Abid, A., Taha, O., Nseir, W., Farah, R., Grosovski, M., Assy, N. (2009) Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *Journal of hepatology*, 51 (5), 918-924.

336. Sohet, F.M., Neyrinck, A.M., Pachikian, B.D., De Backer, F.C., Bindels, L.B., Niklowitz, P. ve diğerleri. (2009) Coenzyme Q10 supplementation lowers hepatic oxidative stress and inflammation associated with diet-induced obesity in mice. *Biochemical pharmacology*, 78 (11), 1391-1400.
337. Kostogrys, R.B., Pisulewski, P.M. (2010) Effect of conjugated linoleic acid (CLA) on lipid profile and liver histology in laboratory rats fed high-fructose diet. *Environmental toxicology and pharmacology*, 30 (3), 245-250.
338. Song, M., Schuschke, D.A., Zhou, Z., Chen, T., Pierce, W.M., Wang, R. ve diğerleri. (2012) High fructose feeding induces copper deficiency in Sprague–Dawley rats: a novel mechanism for obesity related fatty liver. *Journal of hepatology*, 56 (2), 433-440.
339. Karsenty, J., Landrier, J.-F., Rousseau-Ralliard, D., Robbez-Masson, V., Margotat, A., Deprez, P. ve diğerleri. (2013) Beneficial effects of omega-3 fatty acids on the consequences of a fructose diet are not mediated by PPAR delta or PGC1 alpha. *European journal of nutrition*, 52 (8), 1865-1874.
340. Rönn, M., Lind, P.M., Karlsson, H., Cvek, K., Berglund, J., Malmberg, F. ve diğerleri. (2013) Quantification of total and visceral adipose tissue in fructose-fed rats using water-fat separated single echo MRI. *Obesity*, 21 (9), E388-E395.
341. Hallfrisch, J., Cohen, L., Reiser, S. (1981) Effects of feeding rats sucrose in a high fat diet. *The Journal of nutrition*, 111 (3), 531-536.
342. Guilloteau, P., Zabielski, R., Hammon, H.M., Metges, C.C. (2009) Adverse effects of nutritional programming during prenatal and early postnatal life, some aspects of regulation and potential prevention and treatments. *J Physiol Pharmacol*, 60 Suppl 3, 17-35.
343. Dai, S., McNeill, J.H. (1995) Fructose-induced hypertension in rats is concentration- and duration-dependent. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 33 (2), 101-107.
344. Lee, M.K., Miles, P.D., Khoursheed, M., Gao, K.M., Moossa, A.R., Olefsky, J.M. (1994) Metabolic effects of troglitazone on fructose-induced insulin resistance in the rat. *Diabetes*, 43 (12), 1435-1439.

345. Güner, S., Tay, A., Altan, V., Özçelikay, A. (2001) Effect of sodium molybdate on fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension in rats. *Trace elements and electrolytes*, 18 (1), 39-46.
346. Tay, A., Özçelikay, A.T., Altan, V.M. (2002) Effects of L-arginine on blood pressure and metabolic changes in fructose-hypertensive rats. *American journal of hypertension*, 15 (1), 72-77.
347. Beck-Nielsen, H., Pedersen, O., Lindskov, H.O. (1980) Impaired cellular insulin binding and insulin sensitivity induced by high-fructose feeding in normal subjects. *Am J Clin Nutr*, 33 (2), 273-278.
348. Thorburn, A.W., Storlien, L.H., Jenkins, A.B., Khouri, S., Kraegen, E. (1989) Fructose-induced in vivo insulin resistance and elevated plasma triglyceride levels in rats. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 49 (6), 1155-1163.
349. Ross, A., Bartness, T., Mielke, J., Parent, M. (2009) A high fructose diet impairs spatial memory in male rats. *Neurobiology of learning and memory*, 92 (3), 410-416.
350. Nassar, N.N., Schaalan, M.F. (2010) Effect of Pioglitazone, Simvastatin and Their Combination on Adiponectin and TNF- α Level in the Metabolic Syndrome: Novel Findings from the High Fructose-Fed Rat Model. *The FASEB Journal*, 24 (1_MeetingAbstracts), 570.575.
351. Melanson, K.J., Angelopoulos, T.J., Nguyen, V., Zukley, L., Lowndes, J., Rippe, J.M. (2008) High-fructose corn syrup, energy intake, and appetite regulation. *Am J Clin Nutr*, 88 (6), 1738S-1744S.
352. Lu, J., Ji, J., Meng, H., Wang, D., Jiang, B., Liu, L. ve diğerleri. (2013) The protective effect and underlying mechanism of metformin on neointima formation in fructose-induced insulin resistant rats. *Cardiovasc Diabetol*, 12, 58.
353. Werman, M.J., Bhatena, S.J. (1995) Fructose metabolizing enzymes in the rat liver and metabolic parameters: Interactions between dietary copper, type of carbohydrates, and gender. *The Journal of nutritional biochemistry*, 6 (7), 373-379.
354. Vilà, L., Roglans, N., Perna, V., Sánchez, R.M., Vázquez-Carrera, M., Alegret, M. ve diğerleri. (2011) Liver AMP/ATP ratio and fructokinase expression are

- related to gender differences in AMPK activity and glucose intolerance in rats ingesting liquid fructose. *The Journal of nutritional biochemistry*, 22 (8), 741-751.
355. Lê, K.-A., Ith, M., Kreis, R., Faeh, D., Bortolotti, M., Tran, C. ve diğerleri. (2009) Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *The American journal of clinical nutrition*, 89 (6), 1760-1765.
 356. Collino, M., Benetti, E., Rogazzo, M., Mastrocola, R., Yaqoob, M.M., Aragno, M. ve diğerleri. (2013) Reversal of the deleterious effects of chronic dietary HFCS-55 intake by PPAR- δ agonism correlates with impaired NLRP3 inflammasome activation. *Biochemical pharmacology*, 85 (2), 257-264.
 357. Berne, R.M., Levy, M.N., Koeppen, B.M., Stanton, B.A., Alican, İ., Derneği, T.F.B. (2008). *Fizyoloji: Güneş Tıp Kitabevleri*.
 358. Faraj, M., Lu, H.L., Cianflone, K. (2004) Diabetes, lipids, and adipocyte secretagogues. *Biochemistry and cell biology*, 82 (1), 170-190.
 359. Huynh, M., Luiken, J.J., Coumans, W., Bell, R.C. (2008) Dietary fructose during the suckling period increases body weight and fatty acid uptake into skeletal muscle in adult rats. *Obesity*, 16 (8), 1755-1762.
 360. Wu, G., Bazer, F.W., Cudd, T.A., Meininger, C.J., Spencer, T.E. (2004) Maternal nutrition and fetal development. *The Journal of nutrition*, 134 (9), 2169-2172.
 361. Yajnik, C.S., Deshmukh, U.S. (2008) Maternal nutrition, intrauterine programming and consequential risks in the offspring. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 9 (3), 203-211.
 362. Rodríguez, L., Panadero, M.I., Roglans, N., Otero, P., Álvarez-Millán, J.J., Laguna, J.C. ve diğerleri. (2013) Fructose during pregnancy affects maternal and fetal leptin signaling. *The Journal of nutritional biochemistry*, 24 (10), 1709-1716.
 363. Dunn, G.A., Bale, T.L. (2009) Maternal high-fat diet promotes body length increases and insulin insensitivity in second-generation mice. *Endocrinology*, 150 (11), 4999-5009.

364. Lenders, C.M., Hediger, M.L., Scholl, T.O., Khoo, C.-S., Slap, G.B., Stallings, V.A. (1997) Gestational age and infant size at birth are associated with dietary sugar intake among pregnant adolescents. *The Journal of nutrition*, 127 (6), 1113-1117.
365. Munilla, M.A., Herrera, E. (2000) Maternal hypertriglyceridemia during late pregnancy does not affect the increase in circulating triglycerides caused by the long-term consumption of a sucrose-rich diet by rats. *The Journal of nutrition*, 130 (12), 2883-2888.
366. Clapp III, J.F. (2002) Maternal carbohydrate intake and pregnancy outcome. *Proceedings of the Nutrition Society*, 61 (01), 45-50.
367. Mukai, Y., Kumazawa, M., Sato, S. (2013) Fructose intake during pregnancy up-regulates the expression of maternal and fetal hepatic sterol regulatory element-binding protein-1c in rats. *Endocrine*, 44 (1), 79-86.
368. Dumortier, O., Blondeau, B., Duvillie, B., Reusens, B., Bréant, B., Remacle, C. (2007) 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*, 50 (12), 2495-2503.
369. Nakayama, T., Kosugi, T., Gersch, M., Connor, T., Sanchez-Lozada, L.G., Lanaspa, M.A. ve diğerleri. (2010) Dietary fructose causes tubulointerstitial injury in the normal rat kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 298 (3), F712-F720.
370. Delbosc, S., Paizanis, E., Magous, R., Araiz, C., Dimo, T., Cristol, J.-P. ve diğerleri. (2005) Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat. *Atherosclerosis*, 179 (1), 43-49.
371. Malo, E., Saukko, M., Santaniemi, M., Hietaniemi, M., Lammentausta, E., Sequeiros, R.B. ve diğerleri. (2012) Plasma lipid levels and body weight altered by intrauterine growth restriction and postnatal fructose diet in adult rats. *Pediatric research*, 73 (2), 155-162.
372. Jen, K.C., Rochon, C., Zhong, S., WHITCOMB, A. (1991) Fructose and Sucrose Feeding during Pregnancy and Lactation in Rats Changes Maternal and Pup Fuel Metabolism 1 Â» 2.

373. Ghusain-Choueiri, A.A., Rath, E.A. (1995) Effect of carbohydrate source on lipid metabolism in lactating mice and on pup development. *British Journal of Nutrition*, 74 (06), 821-831.
374. Fergusson, M.A., Koski, K.G. (1990) Comparison of effects of dietary glucose versus fructose during pregnancy on fetal growth and development in rats. *The Journal of nutrition*, 120 (11), 1312-1319.
375. Galjaard, S., Devlieger, R., Van Assche, F.A. (2013) Fetal growth and developmental programming. *Journal of perinatal medicine*, 41 (1), 101-105.
376. Pedersen, J., Bojsen-Møller, B., Poulsen, H. (1954) Blood sugar in newborn infants of diabetic mothers. *Acta endocrinologica*, 15 (1), 33-52.
377. Goran, M.I., Dumke, K., Bouret, S.G., Kayser, B., Walker, R.W., Blumberg, B. (2013) The obesogenic effect of high fructose exposure during early development. *Nature Reviews Endocrinology*, 9 (8), 494-500.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

 **HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1090-1082 - Faks: 0 (312) 310 0580
www.etikkurul.hacettepe.edu.tr/index_hdk.php

Sayı: B-301/21141-05.06.007
Sayı: 52338575 -61

12 Mayıs 2014

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 07.05.2014 (ÇARŞAMBA)
TOPLANTI SAYISI	: 2014/04
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2014/25
KARAR NUMARASI	: 2014/25-2
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Yrd.Doç.Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL
HAYVAN DENEYLERİNDEN	
SORUMLU ARAŞTIRMACI	: Yrd.Doç.Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL, Arş.Gör. Yağmur KAYA, Arş.Gör. Armağan Ayтуğ YÜRÜK
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	: -
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI	: 10 adet dişi, 2 adet erkek sprague dawley rat

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden Yrd.Doç.Dr. Reyhan NERGİZ ÜNAL'ın araştırma yürütücüsü olduğu 2014/25 kayıt numaralı "*Maternal Diyetle Alınan Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun İnsulin ve Bazı Lipid Parametreleri Açısından Anne ve Yavru Ratlar Üzerine Olası Etkileri*" isimli çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre uygun bulunarak oy birliği ile onaylanmasına karar verilmiştir.

Sorumlu araştırmacı deneylere başlangıç tarihini Etik Kurula bildirmekle yükümlüdür.

Prof. Dr. Ömer GÖRDUYSUS
Başkan Yardımcısı

