



T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜŐÜ

ANATOMİ ANABİLİM DALI

**PRENATAL VE POSTNATAL DÖNEM
YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENMENİN
BEYAZ VE KAHVERENGİ YAĞ DOKUSU ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KANTİTATİF OLARAK ARAŞTIRILMASI**

GÜLAY MADAN

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. YÜKSEL AYDAR

ESKİŞEHİR 2023



T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANATOMİ ANABİLİM DALI

**PRENATAL VE POSTNATAL DÖNEM
YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENMENİN
BEYAZ VE KAHVERENGİ YAĞ DOKUSU ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KANTİTATİF OLARAK ARAŞTIRILMASI**

GÜLAY MADAN

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. YÜKSEL AYDAR

ESKİŞEHİR 2023

ÖZET

Başlık: Prenatal ve postnatal dönemde yüksek yağlı diyetle beslenmenin beyaz ve kahverengi yağ dokusu üzerine etkilerinin kantitatif olarak araştırılması

Amaç: Obezite genellikle beyaz yağ dokusu (BYD) artışı ile ilişkilendirilirken, kahverengi yağ dokusu (KYD) Uncoupling protein-1 (UCP-1) protein aracılığıyla enerji harcamasını ve termogenezisi düzenler. Amacımız, prenatal ve postnatal dönemlerde yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenmenin BYD ve KYD'nin yapısal özellikleri ve UCP-1 aktivasyonu üzerindeki etkilerini incelemektir.

Yöntem: Sekiz dişi Wistar-Albino sıçan, çiftleşme sonrası standart diyet (SD) ve YYD gruplarına ayrıldı. Yavrular, sütten kesildikten sonra kendi içinde SD ve YYD alt gruplarına (SDSD, SDHF, HFSD, HFHF) bölündü. Postnatal 63. gününde hayvanlar sakrifiye edildi ve örnekler alındı. Adiponektin, leptin, TNF- α , IL-6 ve IL-1 β düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Hematoksilen-eozin boyama yöntemiyle KYD ve BYD histolojik olarak incelendi ve stereolojik analizleri yapıldı. KYD'deki UCP-1 düzeyi Western-Blot yöntemiyle belirlendi.

Bulgular: Annesi YYD ile beslenen yavruların daha yüksek vücut ağırlığı ve karın çapı, daha düşük IL-1 β ve IL-6, adiponektin düzeylerine sahip oldukları bulundu. Sütten kesme sonrası YYD ile beslenen yavruların ve annesi SD diyetle beslenenlerin daha yüksek UCP-1 düzeyine sahip olduğu gözlemlendi. BYD'de hem anne hem de yavru YYD uygulanmasının adiposit çapında artışa ve birim adiposit sayısında azalmaya neden olurken, KYD'de anne ve yavruya YYD uygulanmasının farklı etkileri olduğu tespit edildi.

Sonuç: YYD, adiposit morfolojisini etkileyerek obezite riskini artırabilir. Hem maternal hem de gelişim dönemindeki YYD'nin etkilerinin incelenmesi ve erken dönem beslenme programlarının düzenlenmesi, sağlıklı büyüme ve gelişmenin sağlanması ve obezitenin önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Yüksek yağlı diyet, Kahverengi yağ dokusu, Beyaz yağ dokusu, UCP-1, Stereoloji, Western Blot

ABSTRACT

Title: Quantitative investigation of the effects of high-fat diet on white and brown fat tissues in the prenatal and postnatal period

Objective: Obesity is often associated with an increase in white adipose tissue (WAT), while brown adipose tissue (BAT) regulates energy expenditure and thermogenesis through Uncoupling protein-1 (UCP-1) protein. Our aim was to examine the effects of a high-fat diet (HFD) during prenatal and postnatal periods on the structural characteristics of WAT and BAT, and UCP-1 activation.

Method: Eight female Wistar-Albino rats were divided into standard diet (SD) and HFD groups after mating. After weaning, the offspring were divided into SD and HFD subgroups (SDSD, SDHF, HFSD, HFHF). On the postnatal 63rd day, the animals were sacrificed and the samples were collected. Levels of adiponectin, leptin, TNF- α , IL-6, and IL-1 β were measured using ELISA. WAT and BAT were histologically examined with Hematoxylin-Eosin staining and stereological analyses were performed. UCP-1 level in BAT was determined using Western Blot.

Results: The present results revealed that the offspring fed with HFD by their mother had higher body weight and abdominal diameter, lower IL-1 β and IL-6, and adiponectin levels. The current results also showed that the offspring fed with HFD after weaning and those whose mothers were fed with SD diet had higher UCP-1 levels. Consumption of HFD by mother and offspring resulted in an increase in adipocyte diameter and a decrease in the number of adipocytes per unit in WAT, while different effects of HFD were noted in BAT of the mother and offspring fed with HFD.

Conclusion: HFD appeared to increase obesity risk by affecting adipocyte morphology. Understanding the effects of HFD both during maternal and developmental periods is critical to regulate early nutrition programs in terms of ensuring healthy growth, development and thereby preventing obesity.

Keywords: High fat diet, Brown adipose tissue, White adipose tissue, UCP-1, Stereology, Western Blot

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY SAYFASI	
ETİK BEYAN	
TEŞEKKÜR	
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Obezite	4
2.1.1. Obezitenin patofizyolojisi	4
2.1.2. Obezitenin Ölçümü	5
2.2. Yağ Dokusu.....	6
2.2.1. Beyaz yağ dokusu.....	7
2.2.2. Kahverengi yağ dokusu.....	8
2.3. Adipoz Dokudan Üretilen Adipokinler.....	10
2.3.1. İnterlökin-1 β	10
2.3.2. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α).....	10
2.3.3. Leptin	11
2.3.4. İnterleukin 6 (IL-6).....	12
2.3.5. Adiponektin.....	12
2.3.6. Uncoupling Protein 1 (UCP-1).....	12
2.4. Prenatal ve Postnatal Dönemlerde Yüksek Yağlı Diyetle Beslenmenin Etkileri.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	15
3.1. Deney Hayvanları	15
3.2. Beslenme Yöntemi ve Grupların Oluşturulması.....	15
3.3. Kan ve Yağ Doku Örneklerinin Alınması	18

4.1.2. Grupların ortalama vücut uzunlukları	41
4.1.3. Diyet ortalama karın çevre uzunlukları	42
4.2. Biyokimya Analiz Bulguları	43
4.2.1. Glikoz Düzeyleri	43
4.2.2. Trigliserit Düzeyleri	45
4.2.3. HDL Kolesterol Düzeyleri	45
4.2.4. LDL Kolesterol Düzeyleri.....	47
4.2.5. VLDL Kolesterol Düzeyleri.....	48
4.3. Serum ELISA Bulguları.....	49
4.3.1. Serum IL-1 β düzeyleri	49
4.3.2. Serum TNF- α düzeyleri.....	50
4.3.3. Serum leptin düzeyleri	51
4.3.4. Serum IL-6 düzeyleri	52
4.3.5. Serum adiponektin düzeyleri.....	53
4.4. KYD'deki UCP-1 Protein Düzeyleri (WB Analizi).....	55
4.5. Stereolojik Analizler	56
4.5.1. KYD ve BYD adipositlerinin çaplarına ilişkin bulgular.....	56
4.5.1.1. <i>Visseral BYD adipositlerinin çapları</i>	56
4.5.1.2. <i>Subkütan BYD adipositlerinin çapları</i>	58
4.5.1.3. <i>KYD adipositlerinin çapları</i>	60
4.5.2. KYD ve BYD'de birim alana düşen adiposit sayıları.....	62
4.5.2.1. <i>Visseral BYD'de birim alana düşen adiposit sayıları</i>	62
4.5.2.2. <i>Subkütan BYD'de birim alana düşen adiposit sayıları</i>	63
4.5.2.3. <i>KYD'de birim alana düşen adiposit sayıları</i>	65
4.5.3. KYD ve BYD adiposit nükleuslarının çapları.....	67
4.5.3.1. <i>Visseral BYD nükleuslarının çapları</i>	67
4.5.3.2. <i>Subkütan BYD nükleuslarının çapları</i>	68
4.5.3.3. <i>KYD nükleuslarının çapları</i>	70
4.5.4. Adipositlerin nükleus, sitoplazmik yapı ve lipit oranları	71
4.5.4.1. <i>BYD'deki nükleus ve sitoplazmik yapıların toplam adiposit alanına oranları</i>	71

4.5.4.2. KYD'deki lipit damlacıklarının toplam adiposit alanına oranları	73
5. TARTIŞMA	75
5.1. Vücut Ağırlık Ortalamaları	75
5.2. Glikoz ve Trigliserit Düzeyleri	77
5.3. HDL, LDL, VLDL Kolesterol Düzeyleri.....	78
5.4. Adipokinler	80
5.5. KYD'deki UCP-1 Protein Düzeyleri	83
5.6. Stereolojik Analizler	85
5.6.1. BYD adiposit çapları ve birim alana düşen adiposit sayısı.....	85
5.6.1.1. Visseral ve subkütan BYD adipositlerinin çapları.....	85
5.6.1.2. Visseral ve subkütan BYD'de birim alana düşen adiposit sayısı	86
5.6.2. KYD adiposit çapları ve birim alana düşen adiposit sayısı.....	86
5.6.3. KYD ve BYD nükleuslarının çapları	88
5.6.3.1. Visseral BYD nükleuslarının çapları	88
5.6.3.2. Subkütan BYD nükleuslarının çapları	89
5.6.3.3. KYD nükleuslarının çapları	90
5.6.4. Adipositlerin nükleus, sitoplazmik yapı ve lipit oranlarının incelenmesi.....	90
5.6.4.1. BYD'de nükleus ve sitoplazmik yapıların toplam adiposit alanına oranları	90
5.6.4.2. KYD'deki lipit damlacıklarının toplam adiposit alanına oranları	90
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	93
7. KAYNAKLAR DİZİNİ	94
8. EKLER DİZİNİ.....	114
EK-1 ETİK KURUL KARARI	
EK-2 KONTROL DİYETİ YEM İÇERİĞİ	
EK-3 YÜKSEK YAĞLI DİYET YEM İÇERİĞİ	
EK-4 BENZERLİK RAPORU	
9. ÖZGEÇMİŞ.....	125

10. YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI..... 126



TABLolar DİZİNİ

Tablo 3. 1. ELISA testi için kullanılan malzeme listesi.....	22
Tablo 3. 2. Bir Örnek İçin Gereken Solüsyon Miktarı.....	29
Tablo 4. 1. Glikoz düzeyleri için Post Hoc ikili karşılaştırma sonuçları	44
Tablo 4. 2. Diyet Gruplarına Göre Trigliserit Düzeyleri	45
Tablo 4. 3. HDL kolesterol düzeyleri için post hoc ikili karşılaştırma sonuçları	46
Tablo 4. 4. Diyet gruplarına göre VLDL düzeyleri	48
Tablo 4. 5. Diyet Gruplarına Göre IL-1 β Düzeyleri Karşılaştırması	49
Tablo 4. 6. IL-6 Düzeyleri Regresyon Analizi Sonuçları	53
Tablo 4. 7. ADP Düzeyleri için Post Hoc İkili Karşılaştırma Sonuçları	54
Tablo 4. 8. Visseral BYD adiposit çaplarının gruplar arası ikili karşılaştırma tablosu	57
Tablo 4. 9. Subkütan BYD adiposit çaplarının gruplar arası ikili karşılaştırmaları...	59
Tablo 4. 10. KYD adiposit çaplarının gruplar arası ikili karşılaştırma tablosu	61
Tablo 4. 11. Visseral BYD’de birim alana düşen adiposit sayıları ve ikili karşılaştırmalar tablosu	62
Tablo 4. 12. Subkütan BYD adiposit sayıları ve ikili karşılaştırmalar tablosu.....	64
Tablo 4. 13. KYD birim alandaki adiposit sayıları ve ikili karşılaştırmalar tablosu .	66
Şekil 4. 21. KYD ölçüm alanı başına düşen adiposit sayısı karşılaştırma grafiği	66
Tablo 4. 14. Visseral BYD nükleus çapları ve ikili karşılaştırmalar tablosu.....	67
Tablo 4. 15. Subkütan BYD nükleus çapları ve ikili karşılaştırmalar tablosu.....	69
Tablo 4. 16. Grupların KYD nükleus çapları ve ikili karşılaştırmalar tablosu	71
Tablo 4. 17. Visseral BYD VF oranları ve ikili karşılaştırmalar tablosu.....	72
Tablo 4. 18. Grupların KYD VF oranları ve ikili karşılaştırmalar tablosu	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Adipoz dokunun genel özelliklerinin şematik (A) ve Hematoksilen - Eozin (H&E) boyama ile morfolojik görünümü (B).....	7
Şekil 2. 2. Kemirgenlerde (A) ve insanlarda (B) termojenik adipositlerin anatomik konumları	9
Şekil 3. 1. Dişi wistar albino ratların yüksek yağlı (HF) ve standart diyet (SD) gruplarına ayrılması	16
Şekil 3. 2. Gebe sıçanların diyetlerine uygun tek olarak kafeslere yerleştirilmesi ...	16
Şekil 3. 3. (A) SD grubu anne ve yavruları, (B) HF grubu anne ve yavruları	17
Şekil 3. 4. Deney Gruplarının Oluşum Şeması	18
Şekil 3. 5. İntramüsküler anestezi yapılırken	19
Şekil 3. 6. Prone pozisyonunda Kahverengi Yağ Dokusu (KYD) diseksiyonu.....	19
Şekil 3. 7. Supine pozisyonunda visseral BYD diseksiyonu SDSD grubu.....	20
Şekil 3. 8. Supine pozisyonunda visseral BYD diseksiyonu HFHF grubu.....	20
Şekil 3. 9. Serum IL-1 β düzeylerinin ölçümü	24
Şekil 3. 10. Serum TNF- α düzeylerinin ölçümü	25
Şekil 3. 11. Serum Leptin düzeylerinin ölçümü.....	26
Şekil 3. 12. Serum IL-6 düzeylerinin ölçümü	27
Şekil 3. 13. Serum adiponektin düzeylerinin ölçümü	28
Şekil 3. 14. Western blot analizi için süpernatant oluşumu	29
Şekil 3. 15. Proteinlerin yüklemeye hazırlanması ve inkübasyonu	30
Şekil 3. 16. Yürütme işlemi (Jel elektroforezi)	30
Şekil 3. 17. Jelin Membrana transfer işlemi.....	31
Şekil 3. 18. Membranın iBind™ Flex kartına yerleştirilmesi	32
Şekil 3. 19. Antikor uygulama	32
Şekil 3. 20. Western Blot görüntüleme	33
Şekil 3. 21. Stereoinvestigator kullanılarak sistematik random sampling yoluyla framelerin gösterilmesi.....	34
Şekil 3. 22. Visseral beyaz yağ dokusunda adiposit çap ölçümü, 10X objektifte.....	34
Şekil 3. 23. Kahverengi yağ dokusunda adiposit çap ölçümü, 40X objektifte	35
Şekil 3. 24. Kahverengi yağ dokusunda nükleus çap ölçümü 40X objektifte.....	36

Şekil 3. 25. Beyaz yağ dokusunda nükleus çap ölçümü 40X objektifte	36
Şekil 3. 26. Birim alana düşen adiposit sayısı.....	37
Şekil 3. 27. Beyaz yağ dokusunda sayım çerçevesi içerisindeki noktaların Cavalieri probu ile sayılması	38
Şekil 3. 28. Kahverengi yağ dokusunda sayım çerçevesi içerisindeki noktaların Cavalieri probu ile sayılması.....	39
Şekil 4. 1. Sütten kesme sonrası diyet gruplarının haftalık vücut ağırlık değişimleri	41
Şekil 4. 2. Diyet gruplarının vücut uzunluklarının karşılaştırılması	42
Şekil 4. 3. Gruplara göre ortalama karın çevre uzunluklarının karşılaştırılması	43
Şekil 4. 4. Diyet gruplarının kan glikoz düzeyleri	44
Şekil 4. 5. Diyet gruplarının HDL kolesterol düzeyleri	46
Şekil 4. 6. Diyet gruplarının LDL kolesterol düzeyleri	48
Şekil 4. 7. Diyet Gruplarının IL-1 β Düzeyleri	50
Şekil 4. 8. Diyet gruplarının TNF- α düzeyleri	51
Şekil 4. 9. Diyet gruplarının leptin düzeyleri	52
Şekil 4. 10. Diyet Gruplarının IL-6 Düzeyleri	53
Şekil 4. 11. Diyet Gruplarının Adiponektin (ADP) Düzeyleri.....	54
Şekil 4. 12. KYD'deki UCP-1 Protein Düzeyleri	55
Şekil 4. 13. Visseral beyaz yağ dokusu 4 grup H&E boyama 40X yaklaştırma.....	56
Şekil 4. 14. Visseral BYD adiposit çapı karşılaştırma grafiği	57
Şekil 4. 15. Subkütan beyaz yağ dokusu 4 grup H&E boyama 40X yaklaştırma.....	58
Şekil 4. 16. Subkütan BYD adiposit çapı karşılaştırma grafiği	59
Şekil 4. 18. KYD adiposit çapı karşılaştırması	61
Şekil 4. 19. Visseral BYD birim alan başına düşen adiposit sayıları grafiği.....	63
Şekil 4. 20. Subkütan BYD ölçüm alanı başına düşen adiposit sayıları grafiği.....	65
Şekil 4. 21. KYD ölçüm alanı başına düşen adiposit sayısı karşılaştırma grafiği	66
Şekil 4. 22. Visseral BYD nükleus çapları karşılaştırma grafiği	68
Şekil 4. 23. Subkütan BYD nükleus çapları karşılaştırma grafiği	69
Şekil 4. 24. KYD nükleus çapları karşılaştırma grafiği	70
Şekil 4. 25. Visseral BYD VF oranları karşılaştırma grafiği	73
Şekil 4. 26. KYD – VF oranları karşılaştırma grafiği	74

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ATP	: Adenozin trifosfat
BYD	: Beyaz yağ dokusu
CF	: Counting Frame
CAA	: Çeyrekler Arası Aralıklar
DS	: Doğum sonrası
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GLM	: Genel Doğrusal Model
H&E	: Hemotoksilen eozin
HF	: Yüksek yağlı (high-fat) diyet grubu
HFHF	: YYD ile beslenen annenin YYD ile beslenen yavru grubu
HFSD	: YYD ile beslenen annenin SD ile beslenen yavru grubu
IL-1 β	: İnterleukin-1 β
IL-6	: İnterleukin 6
KW	: Kruskall Wallis
KYD	: Kahverengi yağ dokusu
MWU	: Mann Whitney-U
NNK	: Nöral kök hücre
SD	: Standart diyet (Standart diyet grubu)
SDHF	: SD ile beslenen annenin YYD ile beslenen yavru grubu
SDSD	: SD ile beslenen annenin SD ile beslenen yavru grubu
SRS	: Sistematik random sampling
T2DM	: Tip 2 diabetes mellitus
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü alfa
UCP-1	: Uncoupling protein-1
VF	: Volume Fraction
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YY	: Yüksek yağlı
YYD	: Yüksek yağlı diyet

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, yüksek kalorili ve yağca zengin diyetle alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması sonucunda vücutta aşırı yağ birikiminin neden olduğu bir sağlık sorunudur. Obezitenin; tip 2 diyabet, kalp krizi ve koroner kalp rahatsızlıkları gibi kardiovasküler hastalıkların yanında prognozu kötü seyreden farklı kanser tipleri, uyku apnesi, hipertansiyon gibi birçok patofizyolojik değişiklik ve/veya hastalıkla ilişkili önemli bir sağlık problemi olduğu gösterilmiştir. Obezite, hareketsiz yaşam ve yüksek kalorili beslenme nedeniyle tüm dünyada artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir ve her geçen gün daha da fazla insanı etkilemektedir (M. M. Almeida vd., 2017; Yuan vd., 2019). Obezitenin en belirgin özelliği, vücut yağ dokusu (adipoz doku) miktarındaki artıştır. Bağ dokunun özel bir tipi olan yağ dokusu adipositlerden oluşur. Adipoz doku, metabolik ve endokrin olarak son derece aktif bir dokudur (M. M. Almeida vd., 2017; Burgio vd., 2015; Büyükdere & Mutlu, 2020). Beyaz yağ dokusu (BYD) ve kahverengi yağ dokusu (KYD) olarak adlandırılan, yapısal ve işlevsel olarak farklı iki ana tip adipoz dokunun yanı sıra son yıllarda bej yağ dokusu da tanımlanmıştır. Bu üç tür adipoz doku, renk, dağılım, damarlanma ve metabolik aktivite açısından farklılıklar gösterir (Marlatt & Ravussin, 2017; Yuan vd., 2019).

Yapılan çalışmalar obez kişilerin KYD aktivitesinin, obez olmayanlara göre daha düşük olduğunu göstermektedir (Van Marken Lichtenbelt vd., 2009). KYD aktivasyonu, termojenez yoluyla enerji harcayabildiği için potansiyel bir anti-obezite mekanizması olarak kabul edilmektedir. KYD miktarının fazla olmasının ilerleyen yaşlarda ortaya çıkan obeziteye karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (Cypess vd., 2009; D. L. de Almeida vd., 2013). Bunların yanında, KYD'nin fonksiyonunun arttırılması veya BYD'de kahverengi adiposit benzeri genlerin uyarılması, obeziteye karşı dirençle uyum göstermektedir (Cannon & Nedergaard, 2004). Hayvan modellerinde; KYD'deki bozulmanın BYD birikimi ile ilişkili olduğu ve KYD'deki azalmanın insanlarda vücut kitle indeksinin artışına eşlik ettiği belirtilmektedir (D. L. de Almeida vd., 2013). *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, KYD'de bulunan UCP-1'in termojenik fonksiyonu aktive ettiğini ve böylece enerji harcanmasını arttırdığını göstermiştir. Yine, *in vivo* çalışmalar UCP-1 genine sahip olmayan farelerin obez bir

fenotipe sahip olduğunu göstermiştir (Feldmann vd., 2009). Bu bağlamda, vücutta KYD miktarının artırılması obezite tedavisinde bir yöntem olarak düşünülmektedir (D. L. de Almeida vd., 2013).

Obezitenin gelişmesiyle birlikte, BYD adipositlerinin hem sayısal (hiperplazi) hem de boyutsal (hipertrofi) olarak büyüdüğü gösterilmiştir (Parlee & MacDougald, 2014). BYD'deki değişiklikler ile birlikte oluşan yağ dokusu disfonksiyonu, insanlarda ve kemirgenlerde metabolik ve hormonal değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler de metabolik ve kardiovasküler hastalıkların oluşumuna yol açmaktadır. BYD tarafından salgılanan adipokinler arasında leptin, TNF- α , IL-6, IL-1 β , MCP1 gibi birçok proinflamatuvar sitokin yer alırken, anti-inflamatuvar özelliklere sahip olan adiponektin ise daha az miktarda dolaşıma katılmaktadır (Berköz & Yalın, 2008; Heinonen vd., 2020; Kershaw & Flier, 2004). Bu durumun insülin direnci, obezite ve metabolik sendrom gibi patolojik durumların gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir (Heinonen vd., 2020; Mermer & Acar TEK, 2017).

Araştırmalar yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenme sonucu oluşan obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların nedeni olarak BYD'deki artışı göstermektedir (Hida vd., 2005; Revelo vd., 2014). KYD ise içeriğinde bulunan UCP-1 aracılığı ile enerji harcamaktadır ve bu rolü KYD'yi obezitenin önlenmesi ve tedavisi için hedef haline getirmektedir. Literatürde YYD ile beslenmenin obeziteye neden olduğu gösterilse de farklı dönemlerde YYD ile beslenmenin BYD ve KYD miktarları, morfolojileri ve fonksiyonları üzerine etkilerini karşılaştırmalı olarak gösteren kapsamlı kantitatif çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışma ile maternal, laktasyon ve postnatal dönemler boyunca YYD ile beslenmenin KYD ve BYD yapısını değiştirip değiştirmediğinin, UCP-1 aktivasyonu üzerine etkilerinin ve dönemler arasındaki farklılıkların neler olduğunun ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla çalışma kapsamında; prenatal, laktasyon ve süttten kesme sonrası dönemlerde YYD ile beslenen hayvanların KYD ve BYD adipositlerinin ve nükleuslarının çapı, sayısı yanı sıra lipit veziküllerinin kapladığı alanlar da incelendi. Bunların yanında obezite ile ilişkili olduğu bilinen biyokimyasal parametrelerden adiponektin, leptin, TNF- α , IL-6, IL-1 β düzeyleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

KYD ve BYD miktarının ve aktivasyonunun farklı dönemlerde nasıl etkilendiğinin ortaya çıkarılması; dönemsel beslenme rejimi ile obezite arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacaktır. Elde edilecek veriler obezite için beslenme program ve diyetlerinin düzenlenmesine, koruyucu önlemlerin önerilmesine ve geliştirilmesine de katkı sağlayacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Obezite, son yıllarda giderek daha fazla insanı etkileyen dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. Aynı zamanda dünya sağlık örgütüne (DSÖ) göre obezite, sağlık için risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi olarak da tanımlanan karmaşık ve çok faktörlü bir hastalıktır. DSÖ obeziteyi Avrupa Bölgesinde sakatlık ve ölümün önemli faktörlerinden biri olarak tanımlanmıştır (WHO Regional office for Europe, 2022). Günümüzde iki milyardan fazla insanı etkileyerek küresel bir salgın haline gelen obezite; tip 2 diabetes mellitus (T2DM), hipertansiyon, kardiovasküler hastalıklar, osteoartrit, uyku apnesi, solunum problemi, belirli kanser türleri gibi farklı hastalıklara zemin hazırlamaktadır (Caballero, 2019; Mayoral vd., 2020). DSÖ'ye göre aşırı kilo ve obezite yüksek kan basıncı, diyet riskleri ve tütünden sonra bulaşıcı olmayan hastalıklar için dördüncü en yaygın risk nedeni olarak belirtilmiştir (WHO Regional office for Europe, 2022).

2.1.1. Obezitenin patofizyolojisi

Obezitenin patofizyolojisi; vücutta artan yağ birikimiyle ilgili çevresel ve genetik faktörlerin yanında çok çeşitli faktörler içerir (Chen vd., 2009; Garaulet vd., 2010; WHO Regional office for Europe, 2022). Yüksek enerjili besin tüketimi, yeme miktarında artış (Burton-Freeman, 2000), fiziksel aktivite yetersizliği ve inaktif yaşam biçimi obezite nedenleri arasında yer almaktadır (Stamatakis vd., 2009). Bunların sonucu olarak enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizlik, adipoz dokuda morfolojik değişimlerle birlikte hormon salınımını da etkileyerek obezite nedeni olmaktadır. Ayrıca obezite, düşük düzeyde kronik inflamasyon ile de ilişkilidir (Märginean vd., 2019; Trayhurn & Wood, 2005). Bu inflamasyon; TNF- α , IL-6 ve CRP gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasında artışa yol açmaktadır (Lasselin vd., 2014). Adipoz doku tarafından üretilen, inflamasyon ve immün yanıtı düzenleyen proteinler olan sitokinler, obezitenin patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Adipoz doku tarafından salgılanan leptin, insülin direncini ve yağ depolama işlevini artırmaya yardımcı olurken, adiponektin insülin hassasiyetini artırır ve inflamasyonu azaltmaktadır (Fang & Judd, 2018; Jager vd., 2007; Tzanavari vd., 2010).

Ayrıca beyin ve hormonlar arasındaki etkileşimi düzenleyen nöroendokrin sistem, obezitenin patofizyolojisinde önemli bir etkiye sahiptir. Obezite, bu sistemin düzenlenmesinde bir dengesizlikle sonuçlanabilir. Örneğin; hipotalamus, iştahı kontrol eden ve metabolizmayı düzenleyen peptid hormonları salgılar. İştah arttığında, hipotalamus, iştahı arttıran hormonlar olan oreksin ve neuropeptid Y salgılar. Bunun tersine, iştah bastırıcı hormonlar olan leptin, insülin ve glukagon benzeri peptidler salgılandığında, hipotalamus iştahı azaltır (Chen vd., 2009; Gamber vd., 2012). Obezite, ayrıca 'leptin ve insülin direnci' olarak adlandırılan durumlarla da ilişkilidir. Bu durumlar, vücudun bu iki önemli hormonun etkilerine karşı duyarlılığının azaldığı durumları ifade eder. Leptin, yağ dokusundan salgılanan bir hormondur ve beyindeki iştah merkezlerini kontrol ederek iştahı azaltır ve enerji harcamasını artırır. Benzer şekilde, insülin direnci de obezite ile ilişkilidir ve vücutta yüksek düzeyde insülin bulunur, ancak hücreler insülini kullanamaz ve kan şekeri düzeyleri yükselir (Izquierdo vd., 2019; van Vliet vd., 2020).

Obezitenin patofizyolojisinde, genetik faktörlerle birlikte hormonal dengesizlikler de yer almaktadır. Hormonal dengesizlikler, obezitenin gelişiminde ve kilo verme çabalarında zorluk yaşanmasına neden olabilir (Butler, 2016; Romieu vd., 2017). Tüm bu faktörler, obezitenin patofizyolojisinde ve obezite ile ilişkili sağlık sorunlarının gelişiminde etkili olmaktadır (Blüher, 2019).

2.1.2. Obezitenin Ölçümü

Obezitenin ölçümü, genellikle antropometrik yöntemler kullanılarak yapılmaktadır. Ölçümler için birkaç farklı yöntem vardır. En yaygın olarak kullanılan ölçüm yöntemi vücut kitle indeksidir (VKİ). VKİ; bir kişinin kilosunun, boyunun metre cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplanır. VKİ, 18,5'in altında olanlar zayıf, 18,5-24,9 arasında olanlar normal kilolu, 25-29,9 arasında olanlar fazla kilolu, 30-34,9 arasında olanlar obez sınıf 1, 35-39,9 arasında olanlar obez sınıf 2, 40 ve üzerinde olanlar morbid obez olarak kabul edilir (Caballero, 2019; Deurenberg & Yap, 1999; O'Neill, 2015). Başka bir ölçüm yöntemi ise bel çevresi ölçümüdür. Crista iliaca seviyesinden zemine paralel bir şekilde, belin etrafından ölçüm yapılır (NHLBI, 2002). Bu ölçüm karın yağını değerlendirdiği için önemlidir, çünkü diğer bölgelerdeki yağa kıyasla tip 2 diyabet, kalp hastalığı ve belirli kanser türleri dahil

olmak üzere çeşitli sağlık sorunları riskiyle daha güçlü bir şekilde ilişkilidir (NHLBI, 2013).

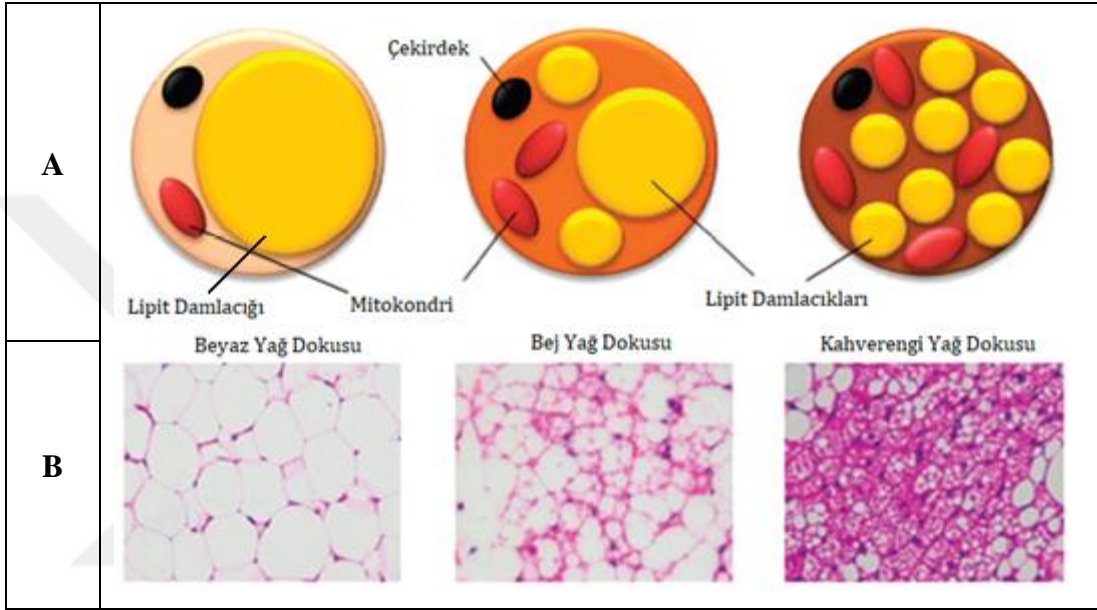
VKİ ölçümü, adipozitenin doğrudan ölçümünü sağlamamakla birlikte, boy ve kilo ölçümleri non-invaziv olduğundan özel beceriler veya pahalı donanım gerektirmediğinden, klinik veya gözetim ortamlarında pratik bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (Mayoral vd., 2020; O'Neill, 2015; WHO Regional office for Europe, 2022). Ayrıca, cilt altı yağ ölçümleri, elektromanyetik empedans ve bio-empedans ölçümleri gibi diğer ölçüm yöntemleri de mevcuttur. Ancak bu yöntemler genellikle daha pahalı ve daha az erişilebilir yaklaşımlardır (WHO Regional office for Europe, 2022).

2.2. Yağ Dokusu

Bağ dokunun özel bir tipi olan ve adipositlerden oluşan yağ dokusu, enerji homeostazını düzenleyen ve koordine eden karmaşık bir dokudur. Yağ dokusunun başlangıçta sadece bir enerji depolama alanı olduğu düşünülse de son yıllarda yapılan çalışmalar, birçok önemli endokrin fonksiyonu yerine getirdiğini ortaya koymuştur. Yağ dokusu, pro-inflamatuar veya anti-inflamatuar aktivitelere sahip endokrin organ olarak da işlev görür. Ayrıca adipoz doku disfonksiyonu nedeniyle adipokinlerin düzensiz üretimi veya salgılanması, obeziteye bağlı komplikasyonların patogenezinin neden olduğu gösterilmiştir (Deng & Scherer, 2010; Ouchi vd., 2011). Yağ dokunun disfonksiyonu; obezite, tip 2 diyabet ve lipodistrofiler gibi metabolik hastalıklarla ilişkili patolojinin merkezinde yer alır (Cristancho & Lazar, 2011).

Yağ dokusu aynı zamanda enerji değişimlerine yanıt olarak beslenmeyi ve metabolizmayı düzenleyen endokrin ve metabolik olarak da aktif bir dokudur (Cinti vd., 1997; Moreno-Mendez vd., 2020; Sun vd., 2011). Yağ dokusunun değişen besin ortamına uyum sağlama yeteneği, metabolik kontrolün sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir. Besin fazlalığı veya eksikliği, yağ dokusunun şeklini büyük ölçüde değiştirir ve topluca yağ dokusu yeniden şekillenmesi olarak bilinen birçok olayı tetikler (Martinez-Santibañez & Nien-Kai Lumeng, 2014). Yağ dokusu besin fazlalığındaki değişikliklere adiposit hipertrofisi ve hiperplazisi yoluyla hızlı ve dinamik bir şekilde yanıt vermektedir.

Temel olarak iki ana tip yağ dokusu bulunur. Yapıları ve işlevleri açısından birbirinden ayrılan bu iki ana adipoz doku beyaz yağ dokusu (BYD) ve kahverengi yağ dokusu (KYD)'dir. Renk, dağılım, damarlanma ve metabolik aktivite açısından farklılık gösteren bu dokulara ek olarak son yıllarda bej yağ dokusu olarak tanımlanan bir adipoz doku tipi daha bulunmaktadır (Şekil 2. 1.) (Cinti vd., 1997; Kwok vd., 2016; Marlatt & Ravussin, 2017; Yuan vd., 2019).



Şekil 2. 1. Adipoz dokunun genel özelliklerinin şematik (A) ve Hematoksilen - Eozin (H&E) boyama ile morfolojik görünümünü (B) (Kwok vd., 2016)

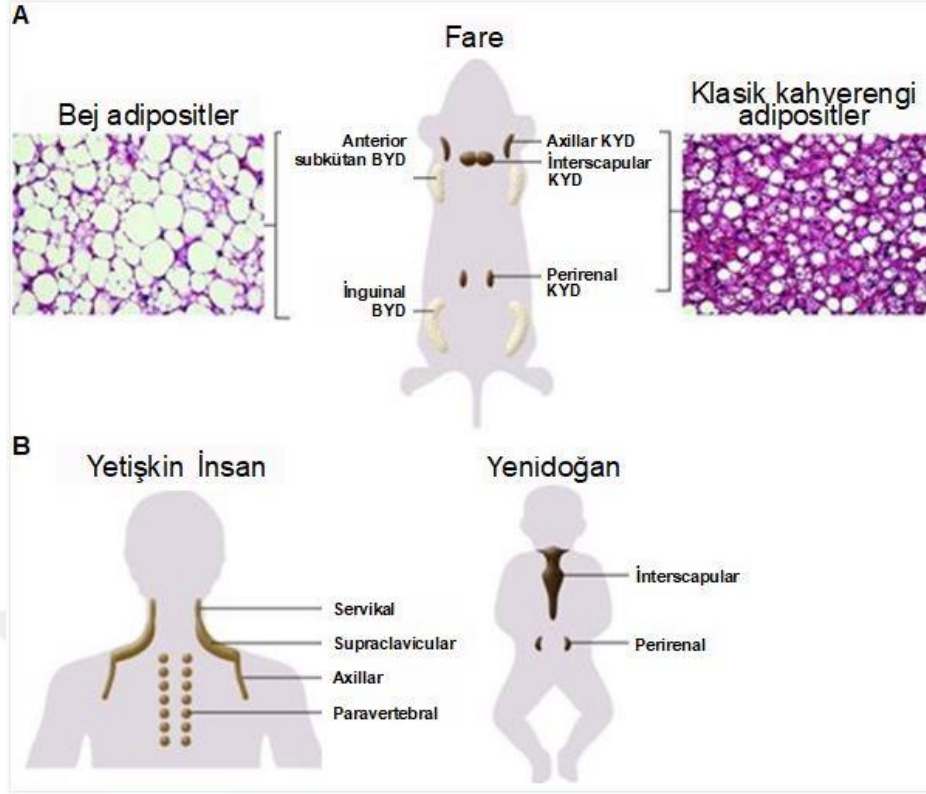
2.2.1. Beyaz yağ dokusu

BYD, insanlarda gebeliğin son döneminde kemirgenlerde ise postnatal dönemin başında gelişen, dinamik ve değiştirilebilir bir dokudur (Parlee vd., 2014). BYD, büyük ve tek lipit damlacığı içeren adipositlerden oluşur, uniloküler olup mitokondri içerikleri azdır. BYD, vücutta hem visseral hem de subkütan olarak bulunur. Visseral BYD, vücudun mezenterik, retroperitoneal, perianal ve perigonadal bölgelerinde dağılım gösterir (Y.-H. Lee vd., 2014; Sanchez-Gurmaches & Guertin, 2014). Beyaz adipositlerin ana işlevi yüksek enerjili molekülleri trigliserite çevirerek depolamaktır, ihtiyaç duyulduğunda trigliseriti yağ asidine çevirerek enerji ihtiyacını karşılarlar. BYD lipit metabolizmasının yanında değişik hormon ve sitokinler

salgılayarak endokrin organ olarak da görev yapar bu yönüyle de bir organ olarak kabul edilirler. BYD’de adipokin adı verilen leptin, adiponektin, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 β (IL-1 β), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP1) ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) gibi çok sayıda protein salgılanır (Berköz & Yalın, 2008). Bunların yanında, BYD tarafından salgılanan adipokinler; proinflamatuvar veya antiinflamatuvar sitokinler olarak işlev görürler (Yuan vd., 2019). Bunlara ek olarak, BYD visseral yağlanma ve metabolik bozukluklarla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Obezitenin gelişmesiyle birlikte hem her bir adipositin hem de tüm BYD depolarının morfolojisi ve işlevi değişir. BYD'nin yeniden modellenme biçimi olarak nitelendirilen bu değişim sürecinde, adipositler hem sayı hem de boyut olarak genişleyerek daha fazla enerjiyi trigliserit olarak depolarlar (Parlee vd., 2014).

2.2.2. Kahverengi yağ dokusu

KYD; kahverengi adipositlerden oluşur, çok sayıda küçük lipid damlacığı içerir, aynı zamanda multilokülerdir ve yüksek miktarda mitokondriye sahiptir. Adrenerjik inervasyona sahip olan KYD yoğun şekilde vaskülerizedir (Cinti, 2018; Lecoultre & Ravussin, 2011). KYD, uzun yıllar yeni doğanlarda bulunan ve doğumdan birkaç ay sonra kaybolan bir doku olarak kabul edilmiştir. Ancak, son çalışmalar KYD'nin yetişkin insanlarda da mevcut ve metabolik olarak aktif olduğunu göstermektedir (D. L. de Almeida vd., 2013). KYD, erişkinlerde çok az bulunması, adipositlerinde yağ damlacıklarının küçük olması, mitokondrilerinin UCP-1 içermesi ve termoregülayonda görev alması nedeniyle BYD’den ayrılır. Kemirgenlerde ve insanlarda KYD’nin temel anatomik yeri interscapular bölge ve derin sırt kaslarının etrafıdır (Şekil 2. 2.) (Park vd., 2014; Poulos vd., 2010; Uysal vd., 2017).



Şekil 2. 2. Kemirgenlerde (A) ve insanlarda (B) termojenik adipositlerin anatomik konumları (Sidossis & Kajimura, 2015)

KYD termogenezden sorumludur (Gómez-Hernández vd., 2012; Portillo vd., 1998; L. Wu vd., 2019). UCP-1 ekspresyonu oksidatif fosforilasyonla ısı üretir ve enerji harcar. KYD’de bulunan UCP-1’in aktivite yetersizliğinde obezite eğilimi artar (Feldmann vd., 2009; X. Liu vd., 2003). UCP-1 ablasyonu yapılan termonötral ortamdaki farelerin kontrol diyet grubunda bile UCP-1 eksikliğinin obeziteyi tetiklediği gösterilmiştir. Yine yabani-tip farelerde YYD ile beslenme sonucu diyet kaynaklı termogenez gözlenirken, UCP-1 ablasyonu yapılmış olanlarda böyle bir etki oluşmadığı belirtilmiştir. Bu da diyetle tetiklenen termogenezin tamamen UCP-1’den kaynaklandığını açıkça göstermiştir (Feldmann vd., 2009). KYD’ye olan ilginin yakın zamanda artması, UCP-1’i metabolik bozuklukların tedavi stratejileri için potansiyel bir hedef haline getirmektedir. Bu yönüyle yapılan çalışmalarda KYD miktarının artırılmasının obezite tedavisi için etkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (Kozak & Anunciado-Koza, 2008; Yuan vd., 2019).

2.3. Adipoz Dokudan Üretilen Adipokinler

Adipokinler, temel olarak adipoz doku tarafından salgılanan çok sayıda bioaktif peptit veya proteinlere verilen addır. Adipokinler bağışıklık sistemi ile birlikte enerji ve vasküler homeostazın sağlanmasında aktif rol oynamaktadır (Fantuzzi, 2005; Maury & Brichard, 2010; Trayhurn & Wood, 2005). Adipokinler, obezite ve obeziteye bağlı oluşan hastalıkların patogenezinde temel etkenlerdir. Obezitede; proinflamatuvar özellikteki adipokinler fazla üretilirken, antiinflamatuvar veya insüline duyarlı adipokinler azalmaktadır (Maury & Brichard, 2010).

2.3.1. İnterlökin-1 β

IL-1 ailesine ait olan İnterleukin-1 β (IL-1 β), proinflamatuvar bir sitokindir. Büyük ölçüde makrofajlar tarafından üretilen IL-1 β , insan adipoz dokusu tarafından da üretilmektedir (Eder, 2009; Jager vd., 2007). IL-1 β inflamasyon ve immün yanıtların düzenlenmesinde ve obezite ile ilişkili insülin direncinin gelişiminde rol oynamaktadır. IL-1 β , obezite ile ilişkili inflamasyonun oluşmasında önemli bir yere sahiptir (Bing, 2015; Eder, 2009). Obezitede, vücut yağ dokusu fazla miktarda arttığında düşük dereceli inflamasyon oluşmaktadır. Bu inflamasyon, adipositlerin çevresindeki immün hücrelerinin salgıladığı çeşitli sitokinlerin etkisiyle oluşmaktadır. Araştırmalar, IL-1 β 'nin, obeziteye bağlı olarak yüksek seviyelerde salgılandığını ve bu durumun diğer inflamatuvar sitokinlerin de artışına yol açtığını göstermiştir (Choe vd., 2016; Esser vd., 2014; Jager vd., 2007). Yapılan çalışmalarda obez olan kemirgenlerin ve insanların adipoz dokusunda IL-1 β ekspresyonunun arttığı gösterilmektedir (Jager vd., 2007). IL-1 β 'nin yüksek seviyede olması, obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların oluşumunda önemli bir faktördür (Libby, 2017; Viana-Huete & Fuster, 2019). İnterleukin-1 β 'nin azaltılması, obezite ve tip 2 diyabet gibi hastalıkların önlenmesinde ve bunların tedavisinde IL-1 β aktivitesinin veya üretimini bloke edilmesi etkili bir strateji olarak görülmektedir (Jager vd., 2007).

2.3.2. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α)

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), monosit ve makrofajlar tarafından üretilen pro-inflamatuvar bir sitokindir. TNF- α , beyaz adipoz doku tarafından da eksprese edilir. TNF- α ekspresyonu visseral BYD'de subkütan BYD'den daha fazladır

(Coppack, 2001; Fantuzzi, 2005; Idriss & Naismith, 2000). TNF- α , obezite ile ilişkili birçok sağlık sorununun patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. TNF- α , inflamasyonu artırarak insülin direncine, diyabete ve kardiyovasküler hastalıklara yol açtığı ileri sürülmektedir (Plomgaard vd., 2007). Obezitenin patofizyolojisinde yer alan farklı nedenler arasında adipositlerin TNF- α üretiminde artışa neden olması da yer almaktadır. Obezite, insanlarda VKİ artışı ile birlikte visseral BYD miktarının da artmasıyla TNF- α düzeylerinde artışa neden olmaktadır (Starling, 2020). Aynı şekilde, sıçanlarda oluşturulan obezite modellerinde de TNF- α düzeyleri artmaktadır (Makki vd., 2013). TNF- α 'nın seviyesini düşürmek, obezite ile ilişkili sağlık sorunlarının tedavisinde potansiyel bir strateji olarak görülmektedir (Moon vd., 2004; Tzanavari vd., 2010).

2.3.3. Leptin

Leptin, primer olarak BYD tarafından üretilir ve salgılanır (Skowronski vd., 2022). Leptinin adipoz dokudaki üretimi trigliserit depolarıyla orantılıdır. Leptin; gıda tüketiminin ve enerji harcanmasının düzenlenmesi, proinflamatuvar bağışıklık süreçlerinde, üreme fonksiyonunu düzenlenmesinde anjiyogenez ve lipolizde aktif olarak rol oynamaktadır. Bununla birlikte merkezi sinir sistemini de kontrol ederek; adipoz doku ile hipotalamus arasındaki negatif geri besleme mekanizması yoluyla VKİ'nin düzenlenmesinde ve enerji depolarının korunmasında aktif rol oynar. Leptin seviyesinin düşmesi ile birlikte gıda tüketimi artmaktadır ve enerjinin harcanması baskılanmaktadır ve VKİ artmaktadır. Yeterli leptin seviyesinde ise tam tersi durum oluşmaktadır, gıda alımını baskılar ve enerji harcamasını normalleştirir (Houseknecht vd., 1998; Margetic vd., 2002; Obradovic vd., 2021; Pan & Myers, 2018).

Normalde, leptin vücutta yükseldiğinde iştah bastırıcı etkileri olur ve enerji harcamasını artırır. Bu şekilde, leptin obezite ile ilişkili olabilecek aşırı kilo birikimini engellemeye yardımcı olabilir. Ancak, bazı obez bireylerde leptin düzeyleri yüksek olmasına rağmen iştah bastırıcı etkileri göstermez. Bu duruma "leptin direnci" denir. Leptin direnci, leptin sinyallerine hücrelerin yanıt vermemesi veya etkisiz hale gelmesi durumunu ifade eder. Bu durumda, vücut leptin salgılar, ancak beyin leptin sinyallerini doğru şekilde algılayamaz veya yanıt vermez. Sonuç

olarak, beyin kilo kaybetme sinyalleri alamaz ve iştahı azaltma veya enerji harcamasını artırma konusunda etkili olamaz.

2.3.4. Interleukin 6 (IL-6)

Interleukin 6 (IL-6); monositler, makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve yağ hücreleri dahil olmak üzere çok farklı hücreler tarafından sentezlenen proinflamatuvar bir sitokindir. Visseral yağ dokusunda subkütan yağ dokusuna göre daha fazla salgılanır. Obezite durumunda plazma IL-6 seviyesi artar. Visseral yağ hücresinden sentezlenen IL-6 portal dolaşım ile birlikte karaciğere gelerek hepatik trigliserit oluşumuna neden olmaktadır (Ahmet, 2003; Coppack, 2001; Kaur vd., 2020). IL-6, birçok fizyolojik inflamatuvar ve immünolojik süreçte çok fazla işlevi olan bir sitokindir. IL-6'nın deregölasyonu, kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların temel dayanağı olarak görülmektedir (Ataie-Kachoie vd., 2014).

2.3.5. Adiponektin

Adiponektin; adipoz dokudan salgılanan antiinflamatuvar ve antiaterojenik adipokindir. Adiponektin makrofajlar üzerinde inhibitör etki oluşturarak organlardaki kronik inflamasyonu azaltmaktadır. Bu inhibisyon etkisiyle dolaşım sistemi, kalp ve akciğerde koruyucu etki oluşturmaktadır. Adiponektin, kronik inflamasyona karşı koruyuculuğunun yanında gıda tüketimi ve insülin duyarlılığı ile glikoz ve lipit metabolizmasını düzenler. Adiponektin iskelet kasındaki yağ asidi oksidasyonunu uyarak karaciğerde glikoz üretimini inhibe eder. Böylece vücut enerji homeostazında iyileşme sağlamaktadır, dolayısıyla da obeziteye karşı koruyucudur. Obezite, kardiovasküler hastalıklar ve tip 2 diabetes mellitus'ta serumdaki adiponektin seviyesi düşüktür (Berköz & Yalın, 2008; Fang & Judd, 2018; Kadowaki & Yamauchi, 2005; H. Lee vd., 2013; Shibasaki vd., 2010).

2.3.6. Uncoupling Protein-1 (UCP-1)

UCP-1, mitokondriyal iç zarında sentezlenen, molekül ağırlığı 33 kDa olan proton (H⁺) taşıyıcı bir proteindir (Demine vd., 2019; Ricquier & Bouillaud, 2000). Daha çok KYD'ye özgü olan bu protein tüm vücut enerji homeostazında önemli bir etkiye sahiptir (Bartelt & Heeren, 2014). Kahverengi adipositlerde çok sayıda sempatik inervasyon vardır ve yüzeyinde bulunan β 3-adrenoseptörler aracılığıyla

katekolaminler tarafından stimule edilmektedir. β 3-adrenoseptörler tarafından stimule edilmesi sonucunda lipoliz aktivasyonu oluşmaktadır (Krauss vd., 2005; Scheja & Heeren, 2019; Uysal vd., 2017). Bu durumda elektron transfer zincirini adenozin trifosfat (ATP) sentezinden ayırarak UCP-1 tarafından ısı üretilmektedir (Cannon & Nedergaard, 2004; Nakamura & Nakamura, 2018; Scheja & Heeren, 2019). UCP-1, KYD'nin enerji yerine ısı üretmesine neden olur (Tang vd., 2022). Mitokondrinin normal işlem mekanizması ATP sentezi vasıtasıyla protonların mitokondriyel membrandan geçişini sağlamaktır. Fakat protonlar UCP-1 aracılığıyla sitoplazmadan mitokondriyel matrikse geri döndüklerinde eşleşmeleri engellenir ve depolanan enerji ATP üretimi olmadan ısı olarak ortaya çıkar (Reddy vd., 2014; Rousset vd., 2004; Scheja & Heeren, 2019). Bu durum “non-shivering termogenez” olarak adlandırılır. Isı, mitokondriyel iç membran boyunca proton gradiyentinin yayılması ile sağlanmaktadır, bu da UCP-1 aracılığı ile gerçekleşmektedir (Nedergaard vd., 2001). UCP1, termojenez etkisi nedeniyle istirahat metabolizma hızını uyarmakta ve obezite için farmakolojik hedef oluşturmaktadır (Bertholet vd., 2022). UCP-1 aktivasyonunun artırılması; tip 2 diabetes mellitus (T2DM), obezite ve buna bağlı gelişebilecek hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde terapötik hedef olarak görülmektedir (Cheng vd., 2021). UCP-1 proteininin aşırı ekspresyonu, hem bej hem de kahverengi adipositlerin glikoz alımını, yağ asidi oksidasyonunu ve lipolizini artırmaktadır, bu da insülin duyarlılığının artmasına ve kan glikozu, kan lipitleri ve yağ kütlelerinde azalmaya yol açarak T2DM'yi önlemektedir (Cheng vd., 2021).

2.4. Prenatal ve Postnatal Dönemlerde Yüksek Yağlı Diyetle

Beslenmenin Etkileri

Annenin gebelik ve/veya doğum sonrası laktasyon dönemi boyunca beslenme şekli, yavrunun yetişkinlik dönemindeki metabolizmasında, fizyolojisinde ve organlarında kalıcı adaptasyonlara neden olmaktadır, ayrıca yavrunun erişkin dönemde karşılaşacağı kronik hastalıkların belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (Campos-Silva vd., 2018; Perng & Oken, 2017). Yapılan çalışmalarda annedeki obezite artışına bağlı olarak yavrularda nörogelişimsel bozukluk riskinin arttığını göstermiştir (Sullivan vd., 2015). Epidemiyolojik çalışmalar, maternal obezitenin

yavrularda davranış bozukluklarının gelişme riskini artırdığını göstermektedir. Benzer şekilde hayvan modellerinde maternal obezitenin yavrularda sosyal davranışlarda bozulmalara, artan kaygı ve depresif davranışlara, azalmış bilişsel gelişim ve hiperaktivite gibi davranışsal problemlere neden olduğu belirtilmiştir. YYD tüketiminin maternal leptin, insülin, glikoz, trigliseritler ve inflamatuvar sitokinleri artırdığı gösterilmiştir (Abuaish vd., 2018; Afolabi vd., 2018; Reynolds vd., 2015).

Maternal obezite ve YYD'nin yavru beyinlerinin yapısal ve fonksiyonel gelişimi üzerinde etkileri olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Birçok çalışma, hamilelik ve emzirme döneminde maternal obezitenin çocuklarda beyin gelişimi üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğunu göstermektedir (Adane vd., 2016; Casas vd., 2013). Obezite, çocuklarda daha düşük bilişsel performans, dikkat eksikliği, hafıza sorunları ve duygusal bozukluklar gibi durumlarla ilişkilendirilebilir. YYD'nin etkileri konusunda da benzer şekilde çalışmalar yapılmıştır. YYD'nin yavru beyinlerinde nörogenез üzerinde etkili olduğunu gösteren bazı bulgular vardır. YYD, beyin hücrelerinin doğru şekilde oluşmasını ve işlev görmesini etkileyebilir (Boitard vd., 2015; Cheng vd., 2021). Postnatal dönemde YYD tüketiminin obezite ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik değişikliklerle ilişkili olmasının yanında beyin plastisitesi (Z. Liu vd., 2015; Wolfrum & Peleg-Raibstein, 2019) ve hafıza bozukluğu üzerinde belirgin etkileri vardır (Vargas-Rodríguez vd., 2022).

Fetal dönemde YYD'ye maruz kalma, yavrularda dalak lenfosidinde azalmaya ve bozulmuş antijene özgü immün reaksiyonlara neden olmaktadır. Ayrıca TNF- α üretimi ve serum trigliserit düzeylerini de yükseltmektedir (Odeka vd., 2010).

Gelişimin kritik dönemlerinden olan prenatal, laktasyon ve postnatal dönemdeki beslenme şekli yapısal ve metabolik değişikliklerle birlikte yavruda kalıcı fiziksel ve zihinsel değişikliklere neden olmaktadır. Gelişimin kritik dönemlerindeki YYD tüketimi hipertansiyon, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler gibi bulaşıcı olmayan hastalık riskleriyle ilişkilendirilmiştir (Akhaphong vd., 2022; dos Santos vd., 2022; Perng & Oken, 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Doktora tez çalışmamız için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'ndan (HADYEK) 824/2021 karar numarası ile etik kurul izni alındı. Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2240 nolu proje kapsamında desteklendi. Deneysel çalışmanın tüm aşamaları 15 Ekim 1978'de Paris UNESCO merkezinde ilan edilen Hayvan Hakları Evrensel Bildirisi ve 12.05.2006 tarih ve 26166 sayılı Resmî Gazete' de yayımlan Hayvanların Korunmasına Dair Uygulama Yönetmeliği'ne uygun olarak gerçekleştirildi.

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda kullanılan Wistar albino cinsi hayvanlar (8 haftalık, 150-200gr, hiç doğum yapmamış) Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan alındı. Alınan hayvanlar 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ($23\pm 2^{\circ}\text{C}$) ortamda tutuldu. Çalışma boyunca hayvanlar diyetlerine uygun şekilde *ad libitum* olarak beslendi. Su ve yeme ulaşimleri serbesti.

3.2. Beslenme Yöntemi ve Grupların Oluşturulması

Deney grupları oluşturulmadan önce hayvanlar, deney aşamasında kullanacakları yemlere adapte olabilmeleri için iki hafta boyunca %10 yağ (C1090-10, Altromin; Almanya) içeren alıştırma diyeti ile beslendi. Alıştırma periyodunun sonunda 4 adet dişi wistar albino yüksek yağlı (high-fat) diyet (HF) grubuna 4 adet dişi Wistar albino da standart diyet (SD) grubuna ayrıldı (Şekil 3. 1.). HF grubundaki hayvanlara %60 yağlı yem (C1090-60, Altromin; Almanya) verilirken SD grubundaki hayvanlara %10 yağlı standart diyet yemi (C1090-10, Altromin; Almanya) verildi.



Şekil 3. 1. Dişi wistar albino ratların yüksek yağlı (HF) ve standart diyet (SD) gruplarına ayrılması

Alıştırma periyodunun sonunda, hayvanlar çiftleştirilmek üzere her kafeste iki dişi bir erkek sıçan olmak üzere dört gece bekletildi. Çiftleşme sürecinde de sıçanlar yine gruplarına uygun diyet ile beslendi. Dişi sıçanların gebe kalması sağlandıktan sonra sıçanlar her kafeste bir anne olacak şekilde barındırıldı (Şekil 3. 2.). Anne sıçanlar gestasyon ve laktasyon süreleri boyunca gruplarına uygun diyet ile beslendi.



Şekil 3. 2. Gebe sıçanların diyetlerine uygun şekilde tek olarak kafeslere yerleştirilmesi

Laktasyon dönemi sonrası (Şekil 3. 3.) postnatal 21. günde yavrular annelerinden ayrıldı. Anneler deney dışı bırakıldı. Her iki diyet grubundaki annelerin yavruları da süttten kesme sonrası HF ve SD gruplarına ayrılarak diyetlerine uygun yem ile beslendi.



Şekil 3. 3. (A) SD grubu anne ve yavruları, (B) HF grubu anne ve yavruları
SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet

Laktasyon dönemi sonunda yavrular her grupta 7 hayvan olacak şekilde aşağıdaki tabloda belirtilen 4 farklı gruba ayrıldı ve 6 hafta boyunca gruplarına uygun diyetle beslendi (Şekil 3. 4.).

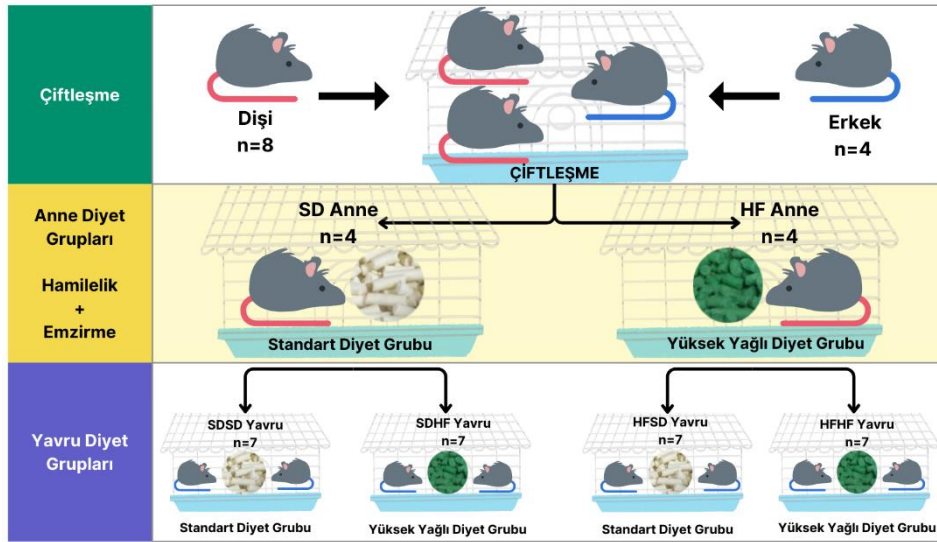
Dört deney grubumuzun isimlendirmesi, annelerin hamilelik ve emzirme dönemi beslenme grubunu temsil etmek için ilk iki harfi kullanırken, süttten kesme sonrası yavruların beslenme grubunu temsil etmek için son iki harfi kullanarak aşağıdaki şekilde oluşturuldu.

SDSD: Anneleri standart diyetle beslenen ve süttten kesme sonrası da standart diyet uygulanan yavruların olduğu grup.

SDHF: Anneleri standart diyetle beslenen ancak süttten kesme sonrası yüksek yağlı diyet uygulanan yavruların olduğu grup.

HFSD: Anneleri yüksek yağlı diyetle beslenen ancak süttten kesme sonrası standart diyet uygulanan yavruların olduğu grup.

HFHF: Anneleri yüksek yağlı diyetle beslenen ve süttten kesme sonrası da yüksek yağlı diyet uygulanan yavruların olduğu grup.



Şekil 3. 4. Deney Gruplarının Oluşum Şeması

Postnatal 21. günden itibaren yavruların kilosu haftalık olarak postnatal 63. güne kadar ölçüldü. 63. günde kilo, boy ve karın çevreleri ölçüldükten sonra doku örneklerini alma işlemleri gerçekleştirildi.

3.3. Kan ve Yağ Doku Örneklerinin Alınması

Postnatal 63.günde sıçanlardan adipoz doku ve kan örnekleri alındı. Sıçanlar üzerinde yapılan tüm cerrahi işlemler derin anestezi altında yapıldı. Anestezi için 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg xylazine intramüsküler olarak verildi (Şekil 3. 5.). Cerrahi işlemlere başlamadan önce sıçanın derin anestezide olduğu kontrol edildi. Hayvanların derin anestezi altında olduğu; arka ayakları dişli penset ile sıkıştırıldığında hayvanın tepki vermemesi, bıyıklarının düşmesi, palpebra ve kornea reflekslerinin yokluğu ile teyit edildi. Diğer taraftan, vücut kitle ölçümünün yapılması için anesteziye giren sıçanların nazo-anal uzunlukları ve karın çevre ölçümleri yapıldı. Sırt ve karın bölgelerinden yağ dokularını toplamadan önce yağ dokularının kıllarla karışmasını önlemek için hayvanların sırt ve karın bölgeleri serum fizyolojik ile yıkandı. Cerrahi masasına alınan hayvanlardan önce intrakardiyak yolla kan örnekleri alındı, alınan kan örnekleri 4°C’de 3000 rpm’de 10dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstte kalan serum örnekleri ependorf tüplere alınarak analiz yapılacak güne kadar -80°C’de saklandı. Takiben, hayvanlar prone pozisyonunda iken serum fizyolojik ile sırt bölgeleri temizlendikten sonra

interscapular bölgelerinden kahverengi yağ dokuları (KYD) toplandı (Şekil 3. 6.). Alınan KYD'nin bir kısmı Western blot (WB) analizleri için hızlı bir şekilde önce -20°C bir gün tutulduktan sonra analiz yapılacak güne kadar -80°C'de saklandı. Kalan KYD ise histolojik incelemeler için %4'lük paraformaldehit solüsyonu içerisinde fikse edildi.

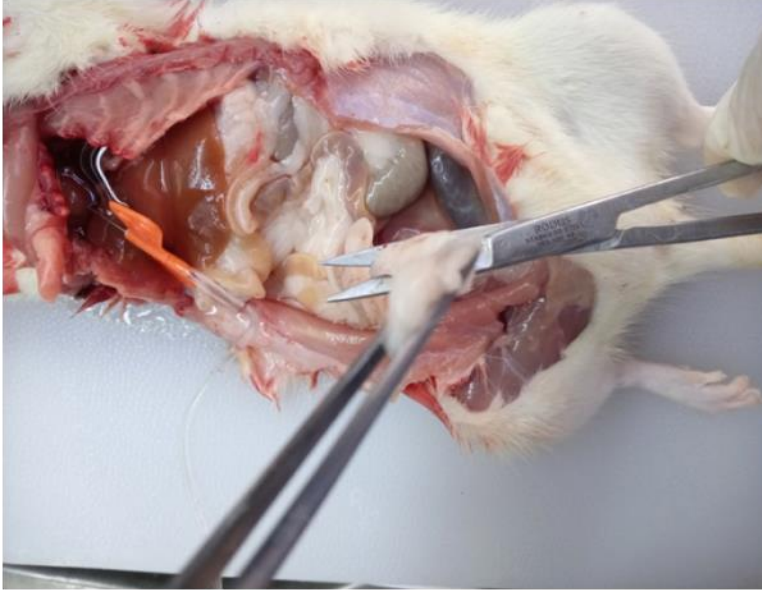


Şekil 3. 5. İntramüsküler anestezi yapılırken

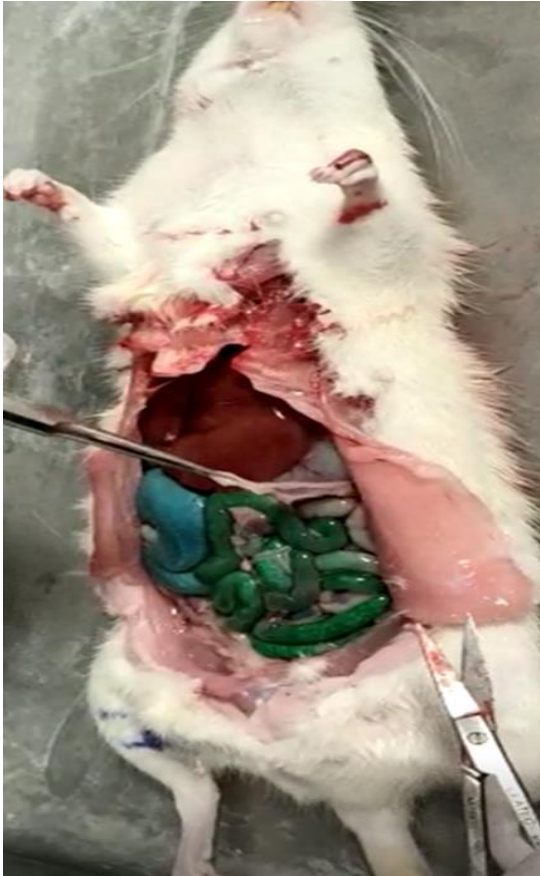


Şekil 3. 6. Prone pozisyonunda Kahverengi Yağ Dokusu (KYD) diseksiyonu

Beyaz yağ dokuları (BYD) ise uyluk deri altı (subkütan) bölgelerinden ve karın bölgesindeki iç organların üzerinden (visseral bölgeden) toplandı ve %4'lük paraformaldehit solüsyonu içerisinde fikse edildi (Şekil 3. 7. ve Şekil 3. 8.).



Şekil 3. 7. Supine pozisyonunda visseral BYD diseksiyonu **SDSD** grubu
BYD: Beyaz Yağ Dokusu SDSD: Hem kendisi hem de annesi standart diyetle beslenen grup.



Şekil 3. 8. Supine pozisyonunda visseral BYD diseksiyonu **HFHF** grubu
BYD: Beyaz Yağ Dokusu HFHF: Hem kendisi hem de annesi yüksek yağlı diyetle beslenen grup.

3.4. Histolojik Uygulamalar

KYD ve BYD, gruplarına uygun olarak ayrı kaplar içerisinde %4'lük paraformaldehit solüsyonunda 48 saat süre ile fikse edildi. Daha sonra fiksasyonu sağlanan dokularda paraformaldehitin uzaklaştırılması amacı ile 2-3 saat akan çeşme suyunda yıkandı. Daha sonra doku takip aşamasına geçildi.

3.4.1. Doku takibi

Dokuların dehidratasyonlarını sağlamak amacı ile sırası ile %70, %80, %90, %96, %100 Alkol serilerinden 1 saat bekletilerek geçirildi. Dehidratasyonlarının tamamlanmasından sonra dokular 2 kez 30'ar dakika ksilolde bekletildi. Serilerdeki solüsyon uygulaması bittikten sonra dokuları parafin bloklara gömülmesi için 60°C'deki etüvde eritilmiş parafine base mold içinde alındı. Daha sonra 3 aşamalı olarak 1 saat parafine alındı sonrasında dokular parafin bloklarda bloklandı.

3.4.2. Kesitlerin alınması

Parafin bloklardaki KYD, visseral BYD ve subkütan BYD de kesitlerin alınması için bloklar mikrotoma sabitlendi. Daha sonra dokuların hemotoksilen eozin (H&E) ile boyama için bloklar tıraşlandı ve 5 µm kesitler alındı. Alınan kesitler dikkatli bir şekilde 40-45 C° su banyosuna fırça yardımı ile bırakıldı. Su da açılan dokular, daha önceden üzerlerine doku adı ve numarası yazılmış lamlara alındı.

3.4.3. Deparafinizasyon aşaması

Bu aşamada, lamların üzerindeki dokuların çevresindeki parafinin erimesi ve dokunun lama tutunması için dokular yaklaşık 2 saat 60 C° etüvde bekletilerek parafinin uzaklaşması sağlandı. Deparafinizasyon için lamdaki dokular 2 kez 10 dk. ardından 1 kez de 5 dk. ksilende bekletildi. Dehidrasyon işlemi için dokular 1'er dakika süreyle sırasıyla %100-%95-%80-%70 alkol serisinden geçirildi. Alkol serisinden geçirilerek dehidrasyon işlemi tamamlanan dokular, histolojik ve stereolojik değerlendirmeler için H&E ile boyandı.

3.4.4. Hematoksilen eozin boyama protokolü

Lamdaki dokular dehidrasyon için 1'er dk. süreyle sırasıyla %100 - %90 - %80 - %70 - %50 alkol serisinden geçirildi. Takiben 2 dk. boyunca hematoksilen boyası

içerisinde bekletildi. Ardından dokular çeşme suyunda 1 dk. boyunca yıkandıktan sonra Eozin Y (Alkolik) ile 2 dk. boyandı. Boyama sonrası dokular yüzdelik oranları azalan sırasıyla %100 - %90 - %80 - %70 - %50 alkol serisine alındı ve işlem sonrasında lamlar oda sıcaklığında birkaç saniye kurutuldu. Daha sonra da şeffaflandırma yapabilmek için 3 aşamalı olarak 1'er dk. ksilende tutuldular. Boyama protokolü, lamlara entellan damlatılıp lamel ile kapatılarak tamamlandı.

3.5. Serum ELISA Testi

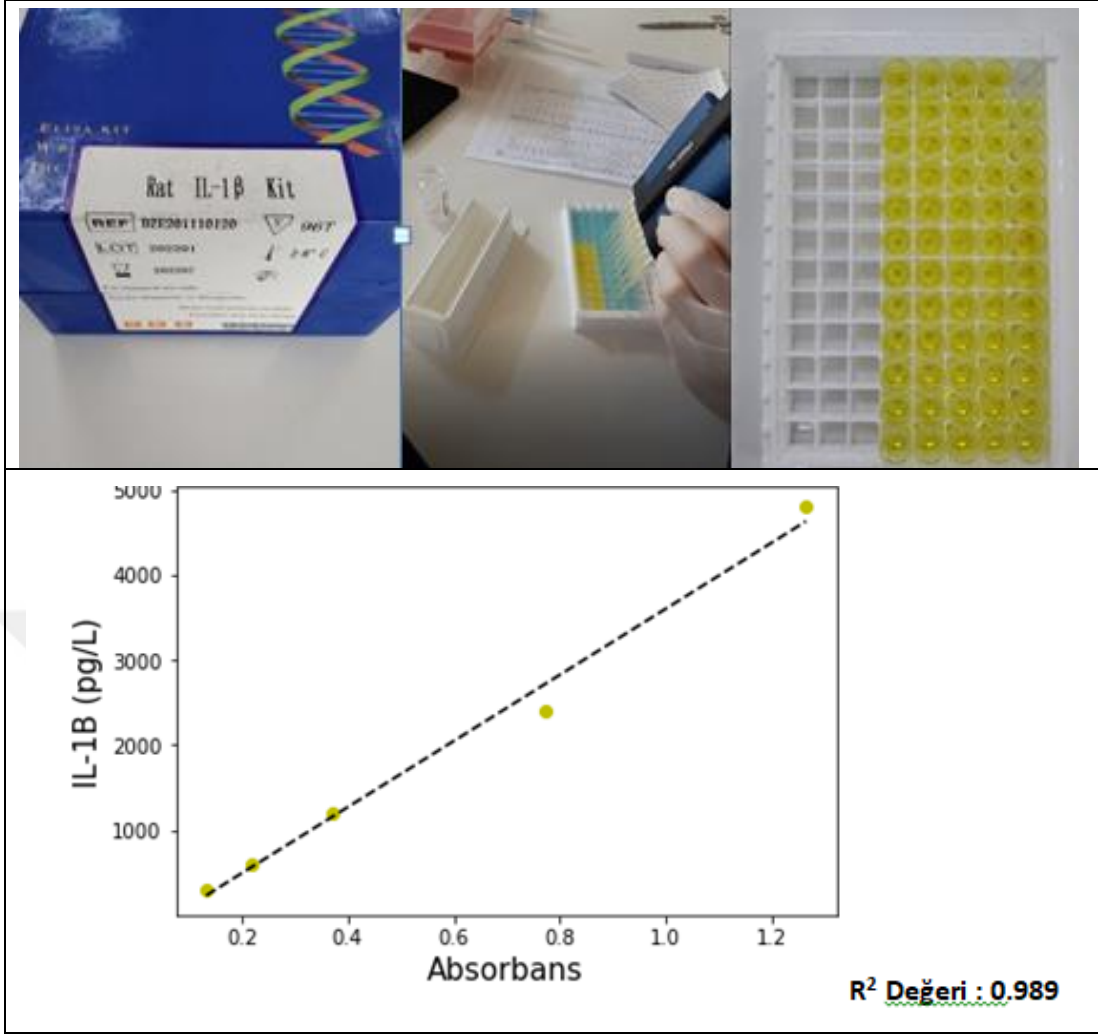
ELISA testleri Tablo 3. 1.'de gösterilen malzemeler kullanılarak gerçekleştirildi.

Tablo 3. 1. ELISA testi için kullanılan malzeme listesi

Malzeme No	Kullanılan Malzemeler
1	Antikor kaplanmış plaka
2	ELISA Standardı, liyofilize
3	Standart/Numune seyreltici
4	Biyotinlenmiş antijen, liyofilize
5	Avidin-HRP Solüsyonu
6	Biyotinlenmiş antijen seyreltici
7	Avidin HRP seyreltici
8	Substrat Solüsyonu A
9	Substrat Solüsyonu B
10	Durdurma Solüsyonu
11	Yıkama tamponu (25x)
12	Plaka kapatıcı
13	37°C±0.5°C inkübatör
14	mikropipet ve tek kullanımlık uçlar
15	Deiyonize veya damıtılmış su
16	1,5 ml'lik Tüp
17	Havlu Kağıdı
18	450 ± 10 nm dalga boyu filtresine sahip mikrolaka okuyucu
19	PBS (fosfat tamponlu salin)

3.5.1. Serum IL-1 β düzeylerinin ölçümü

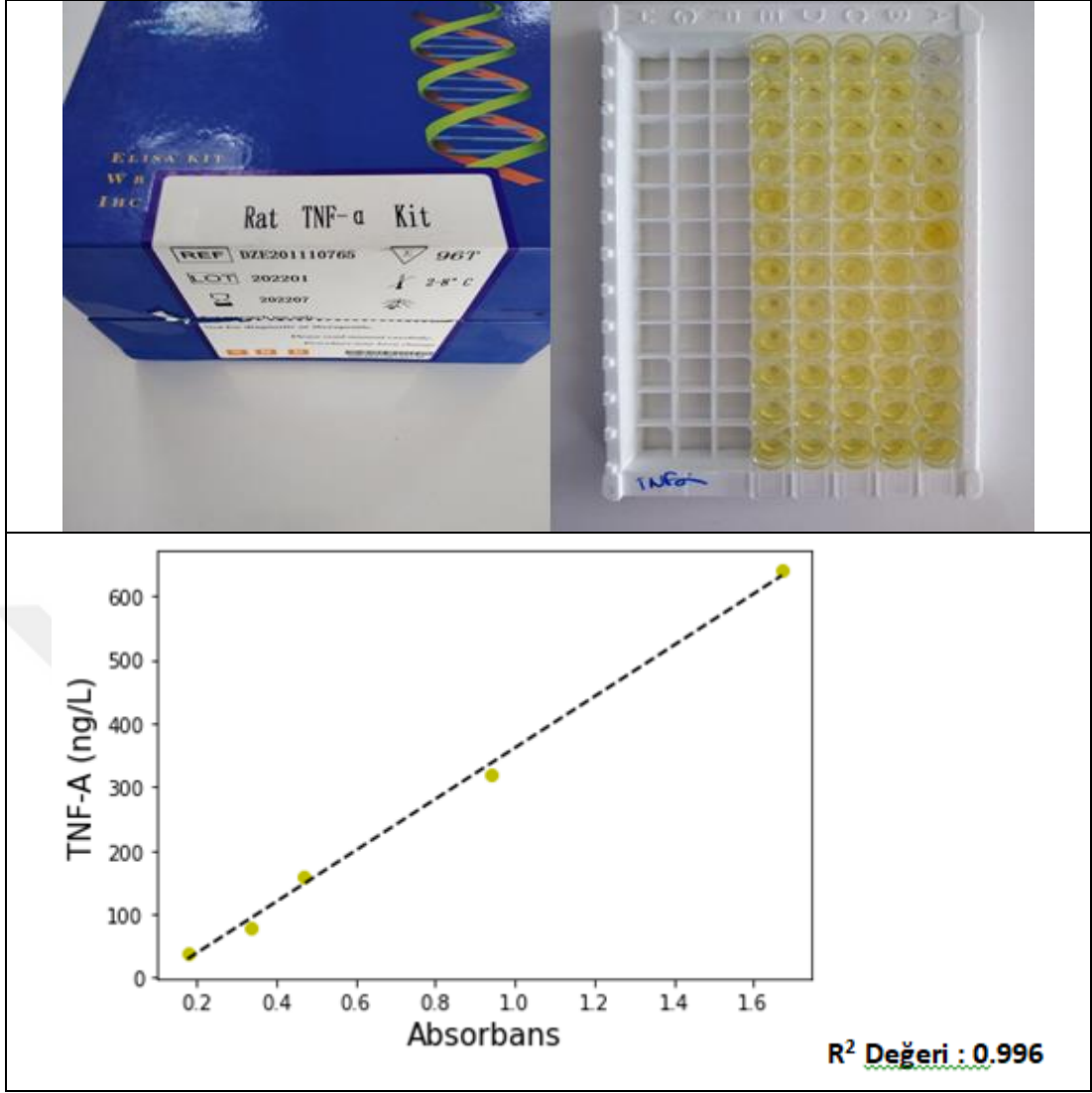
Serum İnterlökin-1 β ölçümü SUNRED marka Rat Interleukin 1 β (IL-1 β) ELISA ölçüm kiti (Catalogue No: 201-11-0120, Sunred Bio, Shanghai, China) ile yapıldı. Tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve numuneler kit talimatlarına göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi ve testler oda sıcaklığında yapıldı. Yıkama (dilüye) tamponunu hazırlamak için test kiti ile gelen konsantre yıkama tamponu 25X kat distile su ile seyreltildi (500 ml yıkama tamponu için 20 ml konsantre yıkama tamponuna 480 ml distile su eklendi). Analiz için Rat IL-1 β monoklonal antikoru ile önceden kaplanmış olan 96-kuyucuklu mikroplyetler kullanıldı. Negatif kontrol için ayrılan kuyucukların her birine 50 μ l standart solüsyonu eklendi. Rat IL-1 β düzeylerini ölçmek için kullanılan test kuyucuklarına 40 μ l örnek, 10 μ l biyotinlenmiş antijen ile 50 μ l HRP eklenerek karıştırıldıktan sonra 37°C'de 1 saat inkübe edildi. Standart ve blank kuyularına biyotinlenmiş antijen eklenmedi. Bu işlemler yapılırken pipetle kuyuların diplerine değilmemeye dikkat edildi. İnkübasyondan sonra; mikroplyetler 5 kez 1 dk. boyunca 300 μ l yıkama tamponu ile yıkandı ve kâğıt havlu kullanılarak kurulandı. Daha sonra; her kuyucuğa 50 μ l kromojen substrat solüsyonu A ve ardından 50 μ l kromojen substrat solüsyonu B eklendi. Mikroplyetler yeni bir kapatici ile kapatılarak karanlıkta 37°C'de 10 dk. boyunca inkübe edildi. Takiben her kuyucuğa 50 μ l stop (durdurma) solüsyonu eklendi. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra absorbands okuması 15 dk. içinde 450 nm'ye ayarlanmış Chromate 4300 marka ELISA okuyucu cihazında yapıldı (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Veriler lineer regresyon analizi kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar pg/l olarak verildi (Şekil 3. 9.).



Şekil 3. 9. Serum IL-1 β düzeylerinin ölçümü

3.5.2. Serum TNF- α düzeylerinin ölçümü

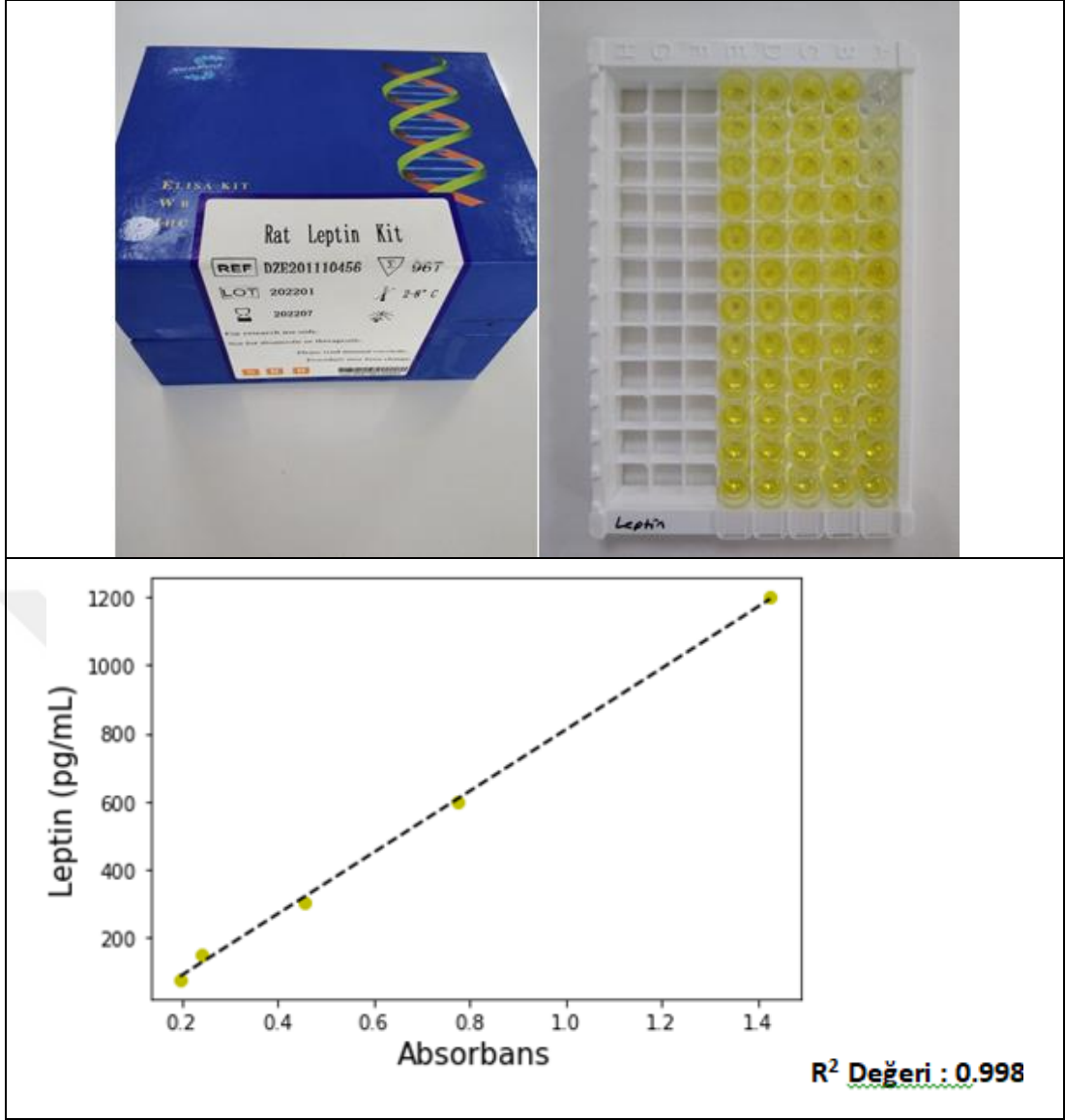
Serumda TNF- α ölçümü SUNRED marka Rat IL-1 β ELISA ölçüm kiti (Catalogue No: 201-11-0765) ile yapıldı (Sunred Bio, Shangai, China). Tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve numuneler kit talimatlarına göre hazırlandı. Absorbans okuması Chromate 4300 marka elisa okuyucu cihazında 450 nm'de yapıldı (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Veriler lineer regresyon analizi kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/l olarak verildi (Şekil 3. 10.).



Şekil 3. 10. Serum TNF- α düzeylerinin ölçümü

3.5.3. Serum leptin düzeylerinin ölçümü

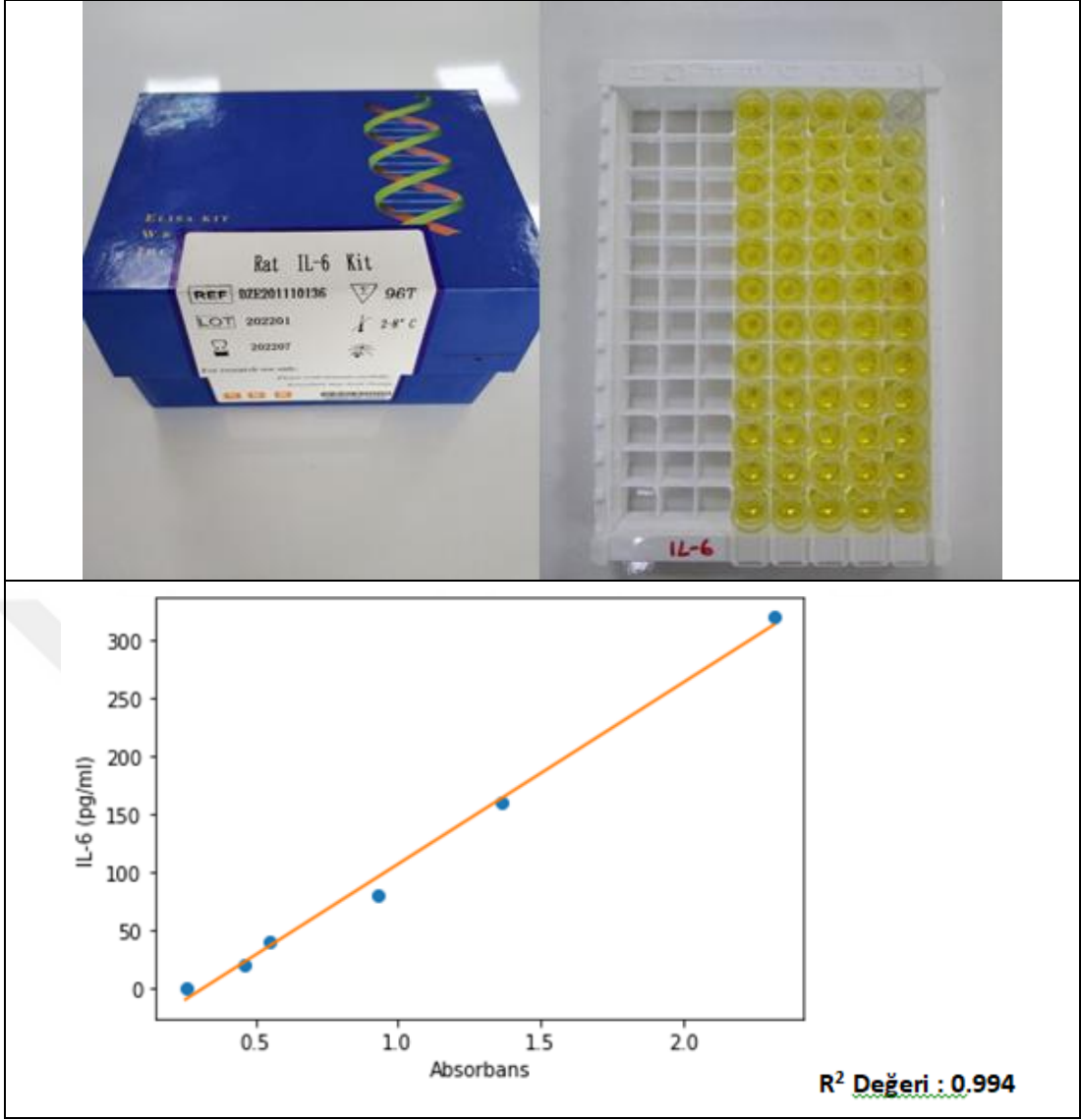
Serumda Leptin ölçümü SUNRED marka Rat IL-1 β ELISA ölçüm kiti (Catalogue No: 201-11-0765) ile yapıldı (Sunred Bio, Shangai, China). Tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve numuneler kit talimatlarına göre hazırlandı. Absorbans okuması Chromate 4300 marka elisa okuyucu cihazında 450 nm'de yapıldı (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Veriler lineer regresyon analizi kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/l olarak verildi (Şekil 3. 11.).



Şekil 3. 11. Serum Leptin düzeylerinin ölçümü

3.5.4. Serum IL-6 düzeylerinin ölçümü

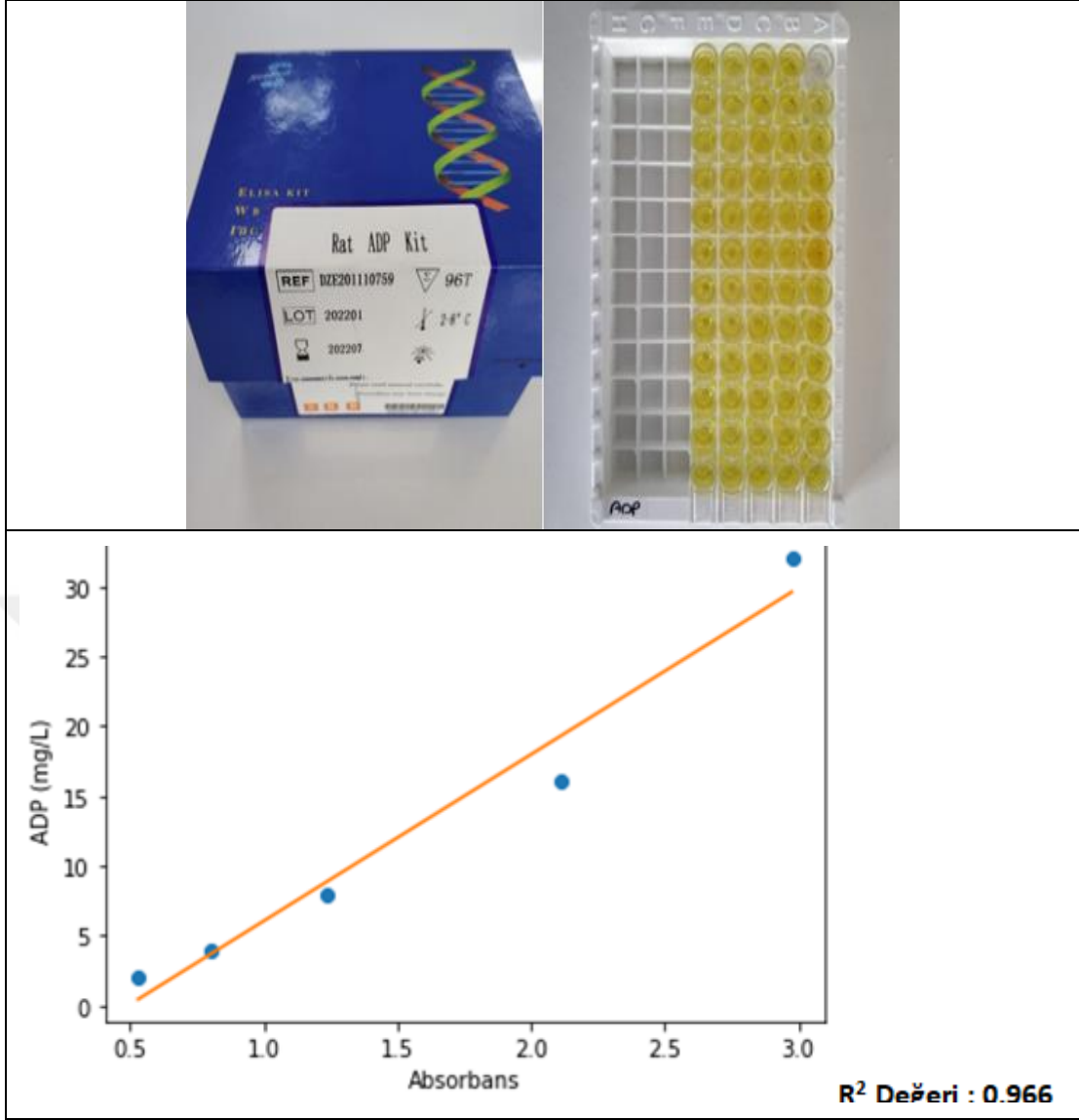
Serumda IL-6 ölçümü SUNRED marka Rat IL-6 ELISA ölçüm kiti (Catalogue No:201-11-0136) ile yapıldı (Sunred Bio, Shanghai, China). Tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve numuneler kit talimatlarına göre hazırlandı. Absorbans okuması Chromate 4300 marka elisa okuyucu cihazında 450 nm'de yapıldı (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Veriler lineer regresyon analizi kullanılarak hesaplandı sonuçlar mg/ml olarak verildi (Şekil 3. 12.).



Şekil 3. 12. Serum IL-6 düzeylerinin ölçümü

3.5.5. Serum adiponektin düzeylerinin ölçümü

Serumda ADP ölçümü SUNRED marka Rat ADP ELISA ölçüm kiti (Catalogue No:201-11-0759) ile yapıldı (Sunred Bio, Shangai, China). Tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve numuneler kit talimatlarına göre hazırlandı. Absorbans okuması Chromate 4300 marka elisa okuyucu cihazında 450nm'de yapıldı (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Veriler lineer regresyon analizi kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar mg/L olarak verildi (Şekil 3. 13.).



Şekil 3. 13. Serum adiponektin düzeylerinin ölçümü

3.6. Western Blot Analizi

3.6.1. Protein izolasyonu

Derin dondurucudan -80 °C'den çıkarılan eppendorf tüp içindeki KYD parçaları gruplarına uygun olarak buz üzerine alındı. Doku parçaları buz üzerindeyken çok küçük parçalara ayrıldı. Eppendorf tüp içerisine parçalanmayı kolaylaştıran 2 tane büyük, 3 tane küçük boncuk koyarak parçalanmış dokularla birlikte homojenleştiriciye aktarıldı. Homojenleştirme işlemi proteaz inhibitörü ve RIPA buffer (Thermo Fisher Scientific) tampon çözeltisi tekrar eklenerek

tamamlandı. Yaklaşık olarak her 10 mg doku için 500 µl RIPA tamponu eklendi. Numuneler iyice homojenize edildikten sonra 30 dk. buz üzerinde tutuldu. Ardından örnekler 12000xg'de 15 dk. 4°C'de santrifüj yapıldı. Tüplerde biriken süpernatant yeni bir tüpe aktarıldı (Şekil 3. 14.).



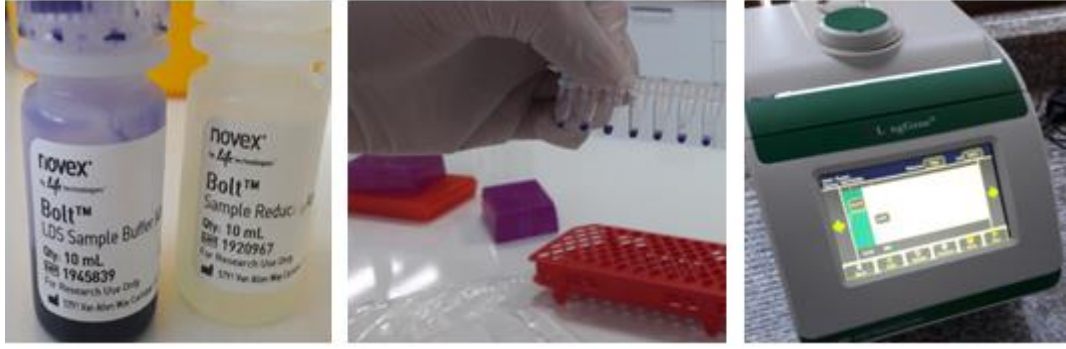
Şekil 3. 14. Western blot analizi için süpernatant oluşumu

3.6.2. Protein Miktarı Tayini ve jele yüklenmesi için hazırlanması

Temiz eppendorf tüplere alınan süpernatantlardaki protein miktarı tayini, Qubit protein ölçüm kiti (Qubit Protein Assay Kit; Q33211, Invitrogen, USA) kullanılarak, DeNovix QFX florometre cihazında (DeNovix Inc. Wilmington, ABD) kit prosedürüne göre yapıldı. Takiben içerisinde süpernatant bulunan eppendorf tüplerinin her birine 4 µl Qubit Protein reagent ve 4 µl Qubit Protein Buffer eklenerek tüpler vortexlendi, süpernatantları 20 kat dilüe edilerek protein konsantrasyonları ayarlandı ve protein ölçümleri yapıldı. Yapılan ölçüm sonrasında her bir gruptaki total protein miktarı Tablo 3. 2.'de hazırlanan solüsyon kullanılarak eşitlendi. Hazırlanan tüpler 70 °C 'de 10 dk. inkübe edildikten sonra buz üzerinde bir süre bekletildi (Şekil 3. 15.). Proteinler jele yüklemek için hazır hale getirildi.

Tablo 3. 2. Bir Örnek İçin Gereken Solüsyon Miktarı

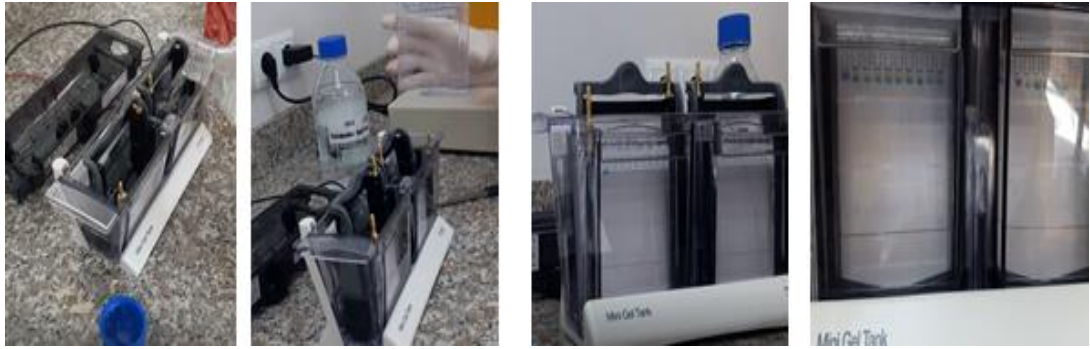
LDS Sample Buffer	2,5 µl
Sample Reducing Agent	1 µl
Distile Su	6,5 µl - (sample) µl
Toplam	10 µl



Şekil 3. 15. Proteinlerin yüklemeye hazırlanması ve inkübasyonu

3.6.3. Yürütme işlemi (Jel elektroforezi)

Hazırlanan proteinlerin yürütme işlemi (runnig) invitrogen™ mini gel tankında yapıldı. Yürütme işlemi için tank önce running buffer 1X solüsyonu ile dolduruldu. Daha sonra proteinlerin yükleneceği Bolt™ % 4-12 Bis-Tris Plus Jel kasetleri tanka yerleştirildi. İlk olarak, jelin birinci kuyucuğuna marker (ladder) olarak SeeBlue Plus2 pre-stained protein standardı olarak Thermo Fisher Scientific (Catalog no LC5925,Invitrogen) yüklendi. Diğer kuyucuklara içerisinde 70 µg total protein bulunan örnekler yüklendi ve jelde yürütüldü. Yürütme işlemi 200 voltta yaklaşık olarak 20-25 dk. yapıldı (Şekil 3. 16.).



Şekil 3. 16. Yürütme işlemi (Jel elektroforezi)

3.6.4. Proteinin membrana transferi ve blotlama

Jeldeki proteinlerin, nitroselüloz membrana transfer (blotlama) işlemi için Thermo Fisher Scientific IBlot 2 Dry Blotting Sistemi kullanıldı. İlk olarak jeli haznesinden çıkarmak için jel haznesi içi saf su dolu küvette sudan geçirildi. Jel haznesi köşelerinden spatula ile kaldırılarak yavaşça üst kapağı çıkarıldı ve içerisindeki jel alınarak dikkatlice membran (IBlot 2 NC Stack, Invitrogen) üzerine yerleştirildi. Daha sonra jelin üzerine membran paketi içerisinde bulunan filtre kâğıdı konuldu ve üzerinden silindir ile yavaşça geçilerek jel ile teması sağlandı. Filtre kâğıdının üzerine bakır membran yerleştirildikten sonra bakır membran üzerine de absorban pedi yerleştirildi. IBlot 2 cihazının programında yer alan P3 seçildi ve 7 dk. boyunca blotlama (jelden membrana transfer işlem) işlemi yapıldı (Şekil 3. 17.). Transfer işlemi bittikten sonra jel atıldı. Transfer kâğıdındaki (membrandaki) jel görüntüsü kesilerek alındı.



Şekil 3. 17. Jelin Membrana transfer işlemi

3.6.5. Bloklama

Bloklama aşmasında kullanılacak olan blocking solüsyonu (40 ml saf su + 10 ml 5X Buffer + 500 µl 100X Additive) iBind™ Flex Solution (Invitrogen) kiti kullanılarak hazırlandı. Daha sonra membran kâğıdı, içerisinde bloking solüsyonu olan kapta yatay olarak 5 dk. inkübe edildi. İnkübasyondan sonra Invitrogen™ iBind™ Flex Western cihazına özgü olan iBind™ Flex kartı cihaza yerleştirildi ve bloking solüsyonu (10 ml) ile tüm yüzeyi ıslatıldı. Membran karta yerleştirilirken ters yerleştirildi, silindirle üzerinden geçilerek sabitlendi ve cihazın kapağı kapatıldı (Şekil 3. 18.).



Şekil 3. 18. Membranın iBind™ Flex kartına yerleştirilmesi

Daha sonra antikorların hazırlanması aşamasına geçildi. Bu aşama için 4 tane 2,5 ml eppendorf tüpe 2'şer ml blocking solüsyonundan konuldu. Ardından β -Actin ölçümü için 1. tüpe primer antikor olarak 6 μ l β -Actin antikorunu (Rabbit, sc-130656, Santa Cruz Biotechnology), 2. tüpe sekonder antikor olarak 2 μ l HRP Goat Anti-Rabbit IgG (H+L) (Catalog No.: AS014, ABclonal), UCP1 ölçümü için ise 3. tüpe primer antikor 2ul UCP1 Rabbit pAb (Catalog No. A5857, Abclonal) antikorunu, 4. tüpe de sekonder antikor olarak 2 μ l HRP Goat Anti-Rabbit IgG (H+L) (Catalog No. AS014, ABclonal) konularak vortexlendi. iBind cihazının üst kısmında bulunan bölmelere sırası ile:

1. Bölmeye: 2 ml primer antikor,
- 2 Bölmeye: 2 ml iBind solüsyonu,
3. Bölmeye: 2 ml seconder antikor,
4. Bölmeye: 6 ml iBind solüsyonu

Konularak bölme kapağı kapatıldı ve içerisindeki membranla birlikte 3 saat bekletildi (Şekil 3. 19.).



Şekil 3. 19. Antikor uygulama

3.6.6. Görüntüleme

Görüntüleme işlemi için kemilüminesans görüntüleme sistemi kullanıldı. Bu görüntüleme için seconder antikora özgü substrat (Clarity™ Western ECL Substrate, Bio-Rad) kullanıldı. Membran 1:1 hazırlanan ECL solüsyonunda karanlık ortamda 5 dk. inkübe edildi. Daha sonra membran Genbox cihazında tabloya yerleştirildi, membran resmi bilgisayar programı ile çekildi (Şekil 3. 20.).



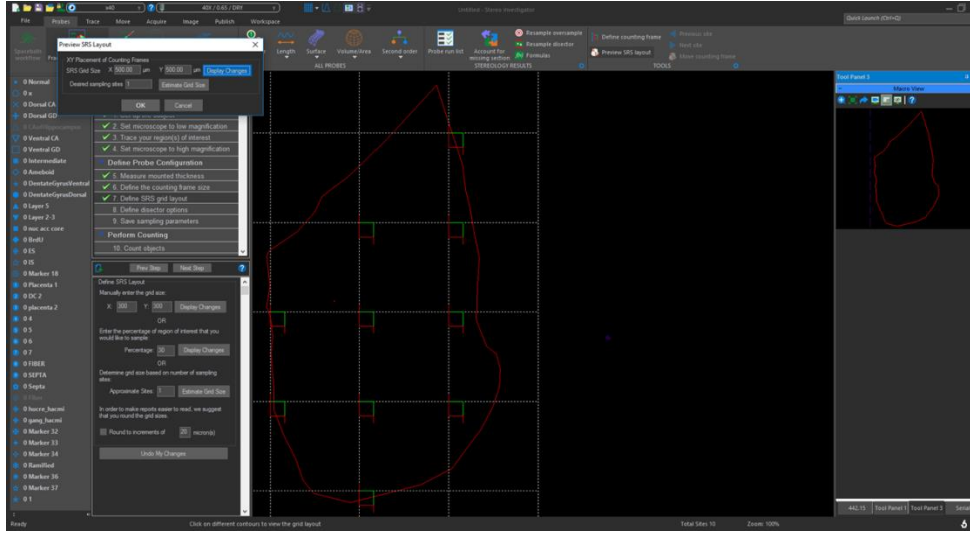
Şekil 3. 20. Western Blot görüntüleme

3.7. Stereolojik Analizler

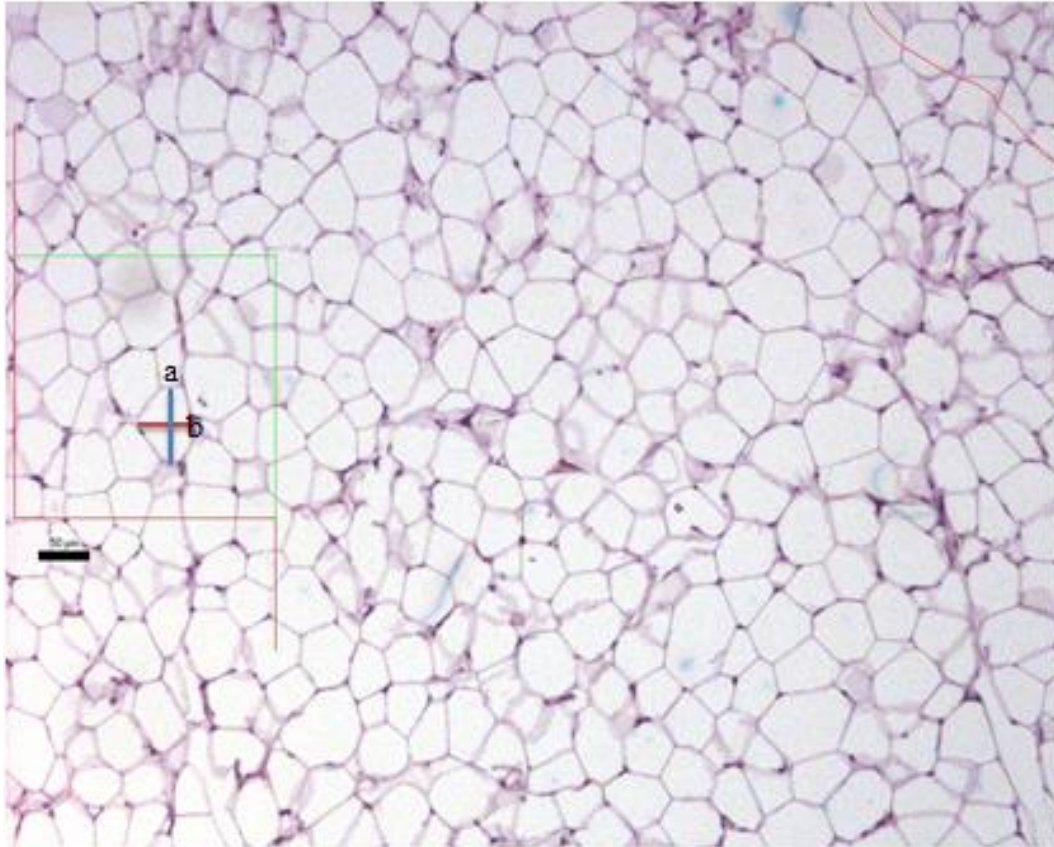
H&E ile boyanan kesitlerde Stereoinvestigator (Version 9.0; MicroBrightField Inc, VT, USA) kullanılarak aşağıda belirtilen ölçümler yapıldı.

3.7.1. KYD ve BYD adipositlerinin çapının hesaplanması

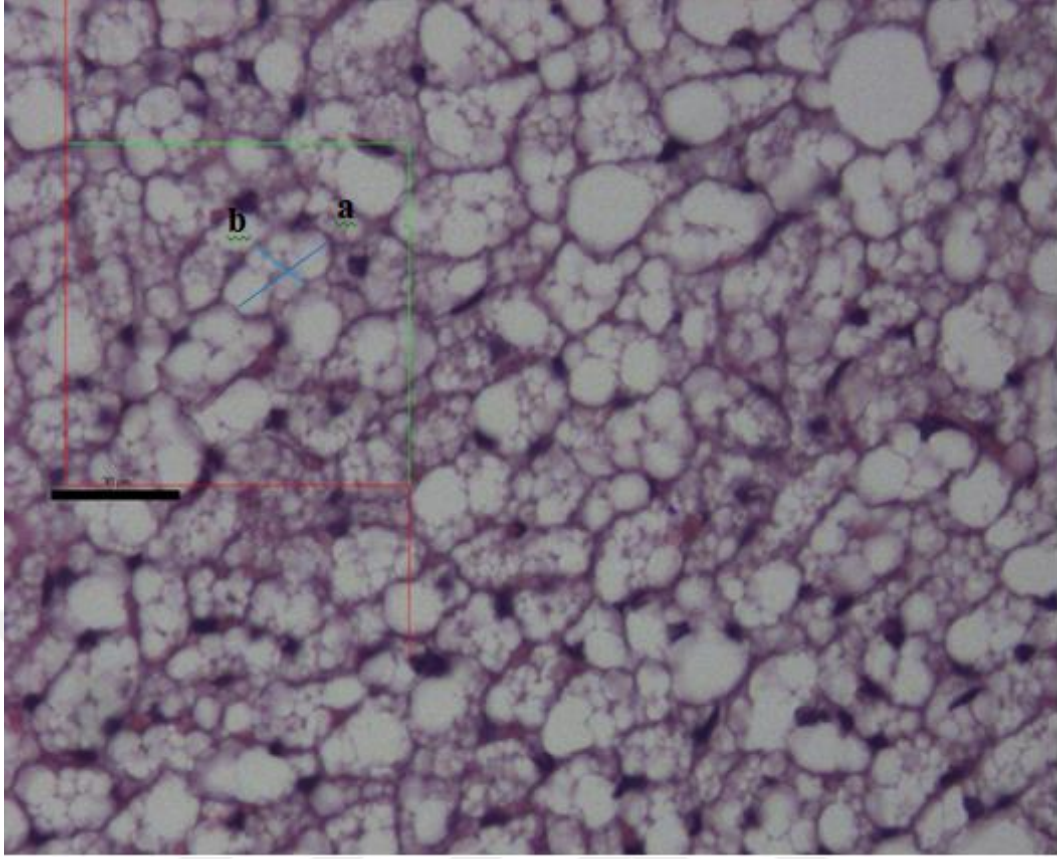
Stereolojik analizler için 5 µm kalınlığındaki kesitler kullanıldı. Adipositlerin ortalama çapının hesaplanması; BYD adipositleri için kesitlerde 10X büyültmede, KYD adipositleri için ise 40X büyültmede sistematik random sampling (SRS) yoluyla 80x80 frame kullanarak her gruptan yaklaşık 200-300 adet adipositin uzun ve kısa (a ve b) çap uzunlukları belirlendi. Adipositlerin ortalama çapı $\bar{D} = \sqrt{axb}$ (\bar{D} = adipositlerin ortalama çapı, a = adipositin uzun eksen, b = adipositin kısa eksen) formülü kullanılarak hesaplandı.



Şekil 3. 21. Stereoinvestigator kullanılarak sistematik random sampling yoluyla framelerin gösterilmesi



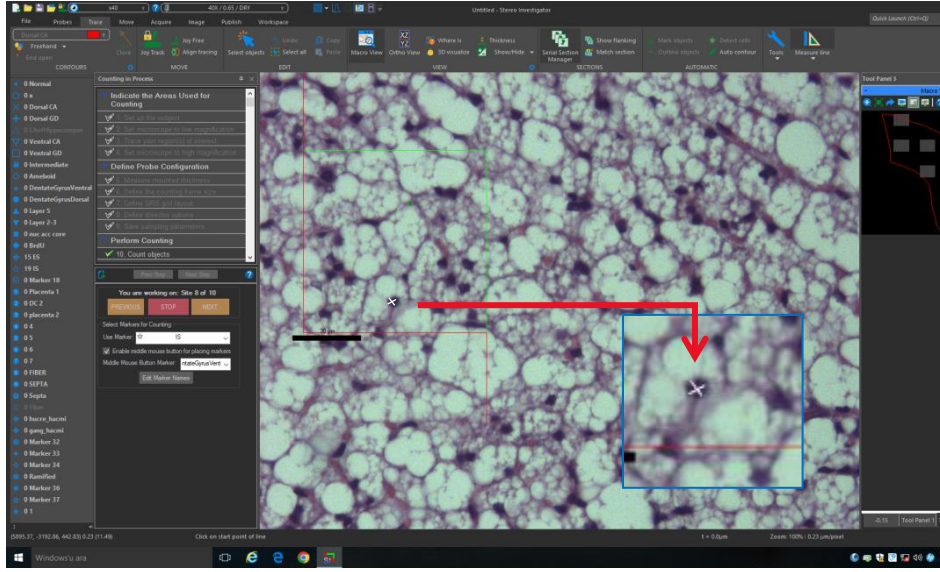
Şekil 3. 22. Visseral beyaz yağ dokusunda adiposit çap ölçümü, 10X objektifte a ve b: ölçüm yapılan eksenler;



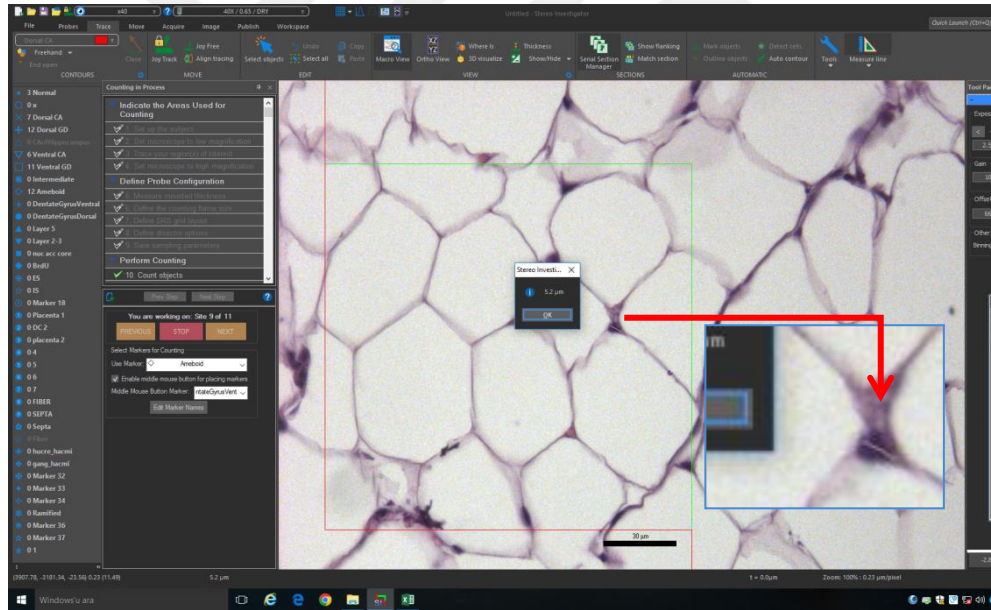
Şekil 3. 23. Kahverengi yağ dokusunda adiposit çap ölçümü, 40X objektifte a ve b: ölçüm yapılan eksenler;

3.7.2. KYD ve BYD adiposit nükleuslarının çapının hesaplanması

Bu amaçla, 5 µm kalınlığındaki kesitlerde KYD ve BYD’de bulunan adiposit nükleus çapları için 40X büyültmede, SRS yoluyla 150x150 frame kullanarak her bir dokudan yaklaşık 100-200 tane nükleusun uzun ve kısa (a ve b) çap uzunlukları belirlendi (Şekil 3. 24. ve Şekil 3. 25.). Nükleusların ortalama çapı formül ile hesaplandı ($\bar{D} = \sqrt{axb}$ \bar{D} : Nükleusların ortalama çapı a : Nükleusların uzun eksenini b : Nükleusların kısa eksenini (uzun eksenin tam ortasından geçen ve eksene dik olan)).



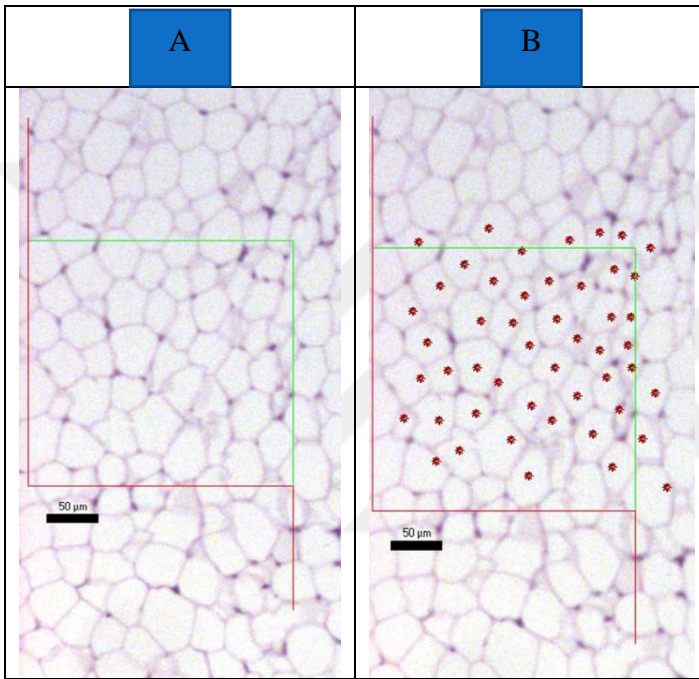
Şekil 3. 24. Kahverengi yağ dokusunda nükleus çap ölçümü 40X objektifte



Şekil 3. 25. Beyaz yağ dokusunda nükleus çap ölçümü 40X objektifte

3.7.3. Birim alana düşen adiposit sayısının hesaplanması

Birim alana düşen BYD adiposit sayısını saptamak için, 10X büyültmede SRS yoluyla 250x250 tarafsız sayım çerçevesi (frame) kullanarak 10 farklı alanda birim alana düşen adiposit sayısı saptandı. Bunu yaparken frame içerisinde olanlarla sağ ve üst çizgileri üzerine değen adipositler (Şekil 3. 26-B'deki yeşil çizgili kısımlar) sayılırken, sol ve alt çizgilere (Şekil 3. 26-B'deki kırmızı çizgili kısımlar) değen adipositler sayılmadı.



Şekil 3. 26. Birim alana düşen adiposit sayısı

A. BYD adiposit sayımı için kullanılan tarafsız sayım çerçevesi

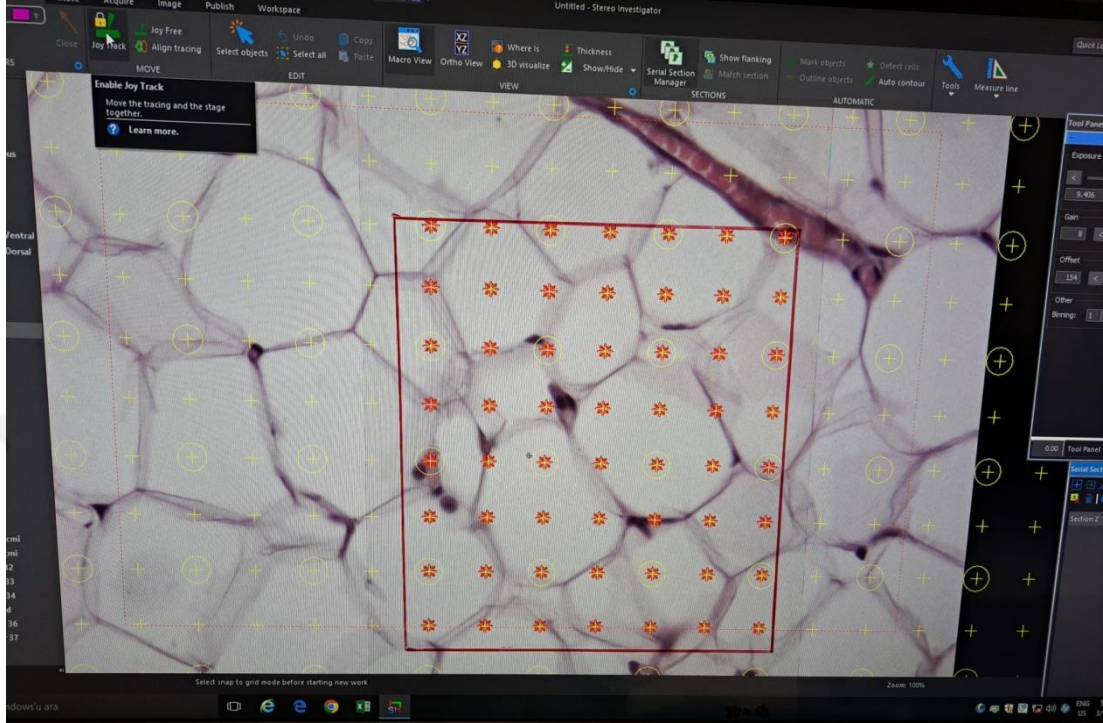
B. Tarafsız sayım çerçevesi içinde sayılabilen adipositler

3.7.4. Adipositlerin nükleus, sitoplazmik yapı ve lipit oranlarının incelenmesi

3.7.4.1. BYD'de nükleus ve sitoplazmik yapıların toplam adiposit alanına oranının hesaplanması

BYD'deki nükleus ve sitoplazmik yapıların toplam adiposit alanına oranlarını [Volüme Fraction (VF)] saptamak için, koyu alanların toplam alana oranı stereoinvestigator programında cavalieri probu kullanılarak hesaplandı. Bu hesaplama için 40X büyültmede SRS yoluyla 10 farklı alanda 20cmx20cm'lik sayım

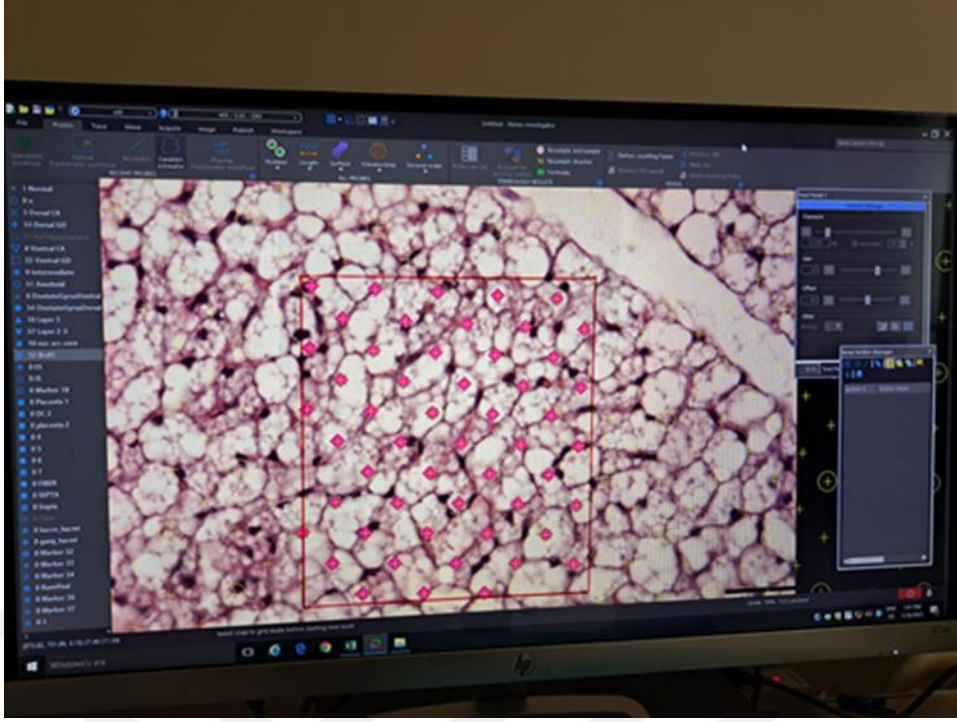
çerçevesi içerisine 20 µm grid spacing (grit aralığı) kullanılarak noktalama yapıldı (Şekil 3. 27.). Daha sonra aranan oran sayım çerçevesi içerisindeki koyu alana düşen nokta sayısı toplam alana düşen toplam nokta sayısına bölünerek hesaplandı.



Şekil 3. 27. Beyaz yağ dokusunda sayım çerçevesi içerisindeki noktaların Cavalieri probu ile sayılması

3.7.4.2. KYD'deki lipit damlacıklarının toplam adiposit alanına oranının hesaplanması

KYD'deki beyaz alanların toplam alana oranı (VF) stereoinvestigator programında Cavalieri probu kullanılarak hesaplandı. Bu hesaplama için 40X büyültmede SRS yoluyla 10 farklı alanda 20cmx20cm'lik sayım çerçevesi içerisine 20µm grid spacing (grit aralığı) kullanılarak noktalama yapıldı (Şekil 3. 28.). Daha sonra aranan oran sayım çerçevesi içerisindeki beyaz alana düşen nokta sayısı toplam alana düşen toplam nokta sayısına bölünerek hesaplandı.



Şekil 3. 28. Kahverengi yağ dokusunda sayım çerçevesi içerisindeki noktaların Cavalieri probu ile sayılması

3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için “Statistical Package for the Social Sciences” (IBM SPSS Versiyon 20; IBM, ABD) istatistik programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesinde “Kolmogorov-Smirnov” ve “Shapiro-Wilk” testleri kullanıldı. Gruplar arası farkı karşılaştırmak için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve Kruskal Wallis (KW) Testleri ile Post-Hoc Tukey HSD testleri kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda Bağımsız Örneklem T-Testi ve Mann Whitney-U (MWU) testi kullanıldı. Anne ve vavru beslenmesinin değişkenler üzerindeki etki düzeylerini incelemek için Doğrusal Regresyon ve Genelleştirilmiş Karşılaştırmalı Model (GLM) analizleri yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

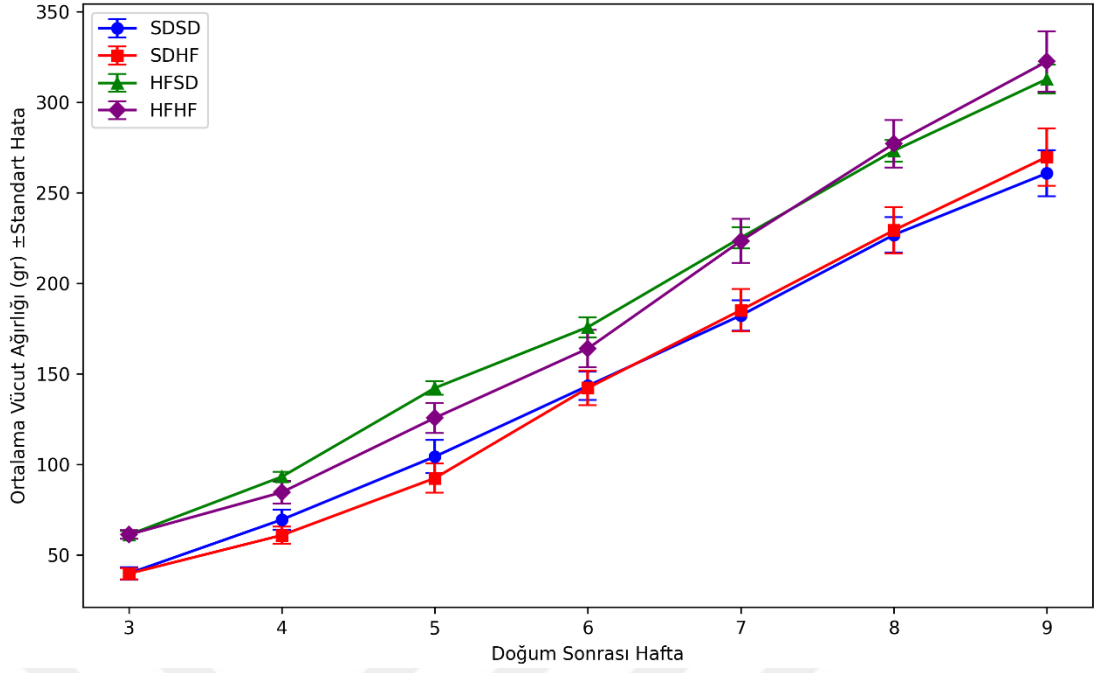
4. BULGULAR

4.1. Grupların Ağırlık, Boy ve Karın Çevresi Ölçümleri

4.1.1. Grupların ortalama vücut ağırlıkları ve haftalık değişimleri

Deney gruplarının sütten kesme sonrasında ağırlıkları ve haftalık ağırlık değişimleri Şekil 4. 1.'de gösterildi. Sütten kesme sonrası [doğum sonrası (DS) 21.gün] ağırlıklarına bakıldığında YYD ile beslenen annelerin yavrularının ağırlıkları [ortanca=62,0gr(56,5-65,2)] SD ile beslenen annelerin yavrularına kıyasla [ortanca=35,8gr(33,9-47,2)] daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$). Çalışma sonunda da (DS. 63. gün) annesi YYD ile beslenmiş yavruların ($\bar{x}=317,66$ gr $\pm 33,77$) annesi SD ile beslenmiş yavrulara kıyasla ($\bar{x}=265,29$ gr $\pm 36,87$) daha yüksek vücut ağırlığına sahip oldukları gözlemlendi ($p<0,001$).

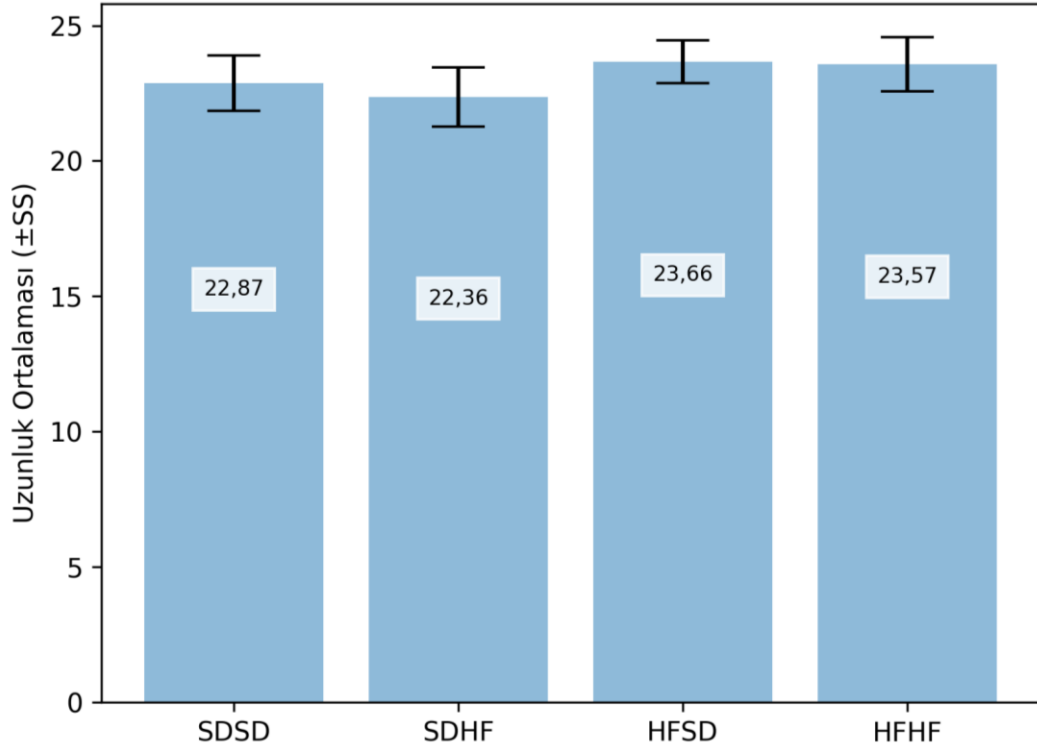
Sütten kesme sonrası yem ile beslenmeye başlanan yavrulardan YYD ile beslenen yavruların başlangıçta SD ile beslenen yavrulara kıyasla daha düşük bir kilo alım süreci izledikleri, SDHF grubunun 6. haftada HFHF grubunun ise 7. haftada aynı anne diyet grubunun SD ile beslenen yavrularının ağırlıklarına eriştikleri, sonrasında ise istatistiksel olarak anlamlı olmayacak düzeyde geçtikleri gözlemlendi. 9. hafta (DS 63. gün) ağırlık ortalamaları SDSD $\bar{x}=260,76$ gr ($\pm 33,50$) SDHF $\bar{x}=269,81$ gr ($\pm 42,15$) $p=0,664$ ve HFSD $\bar{x}=312,81$ gr ($\pm 21,29$) HFHF $\bar{x}=322,50$ gr ($\pm 44,30$) $p=0,615$ şeklinde bulundu.



Şekil 4. 1. Sütten kesme sonrası diyet gruplarının haftalık vücut ağırlık değişimleri
SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, Diyet Gruplarının ilk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyetini, son iki harf sütten kesme sonrası yavru diyetini göstermektedir.

4.1.2. Grupların ortalama vücut uzunlukları

DS 63. günde deney gruplarının nazo-anal uzunluk ortalamaları SDSD $\bar{x}=22,87$ cm $\pm 1,02$, SDHF $\bar{x}=22,36$ cm $\pm 1,09$, HFSD $\bar{x}=23,66$ cm $\pm 0,80$, HFHF $\bar{x}=23,57$ cm $\pm 1,01$ şeklindeydi. Uzunluklar karşılaştırıldığında gruplar arasında bazı farklılıklar olmakla birlikte (Şekil 4. 2.) bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (ANOVA p=0,067).

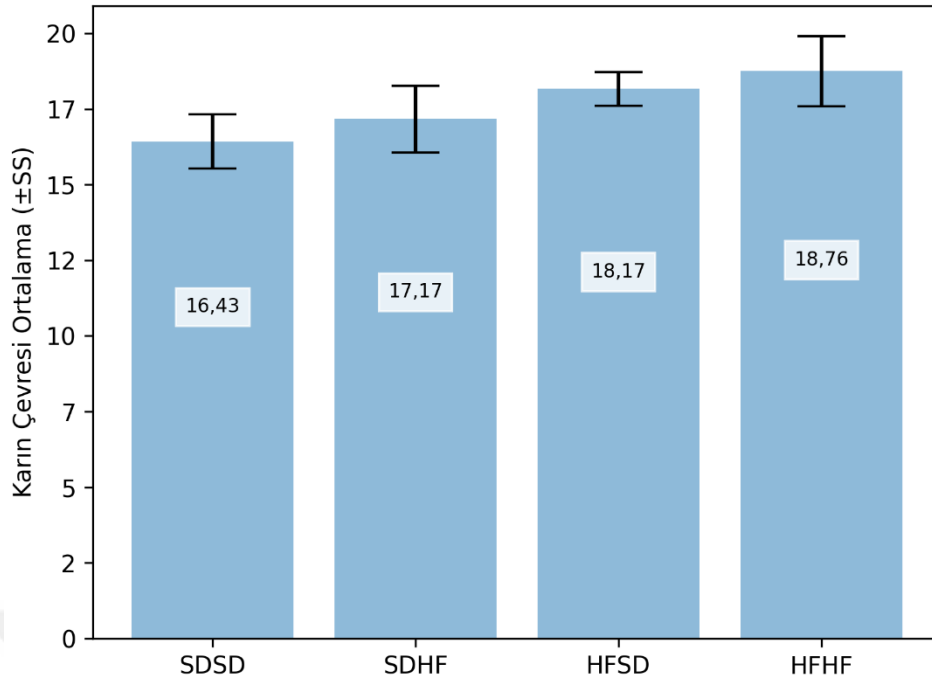


Şekil 4. 2. Diyet gruplarının vücut uzunluklarının karşılaştırılması (cm)

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, Diyet Gruplarının ilk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyetini, son iki harf sütten kesme sonrası yavru diyetini göstermektedir.

4.1.3. Diyet gruplarının ortalama karın çevre uzunlukları

Farklı diyet gruplarının DS 63. gün karın çevresi ortalamaları Şekil 4. 3.'de gösterilmiştir. Grupların karın çevreleri arasında görülen farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (ANOVA $p=0,001$). Post-Hoc Tukey testi sonuçlarına bakıldığında aynı diyet grubunda yer alan yavrulardan anneleri YYD ile beslenmiş olanların daha geniş çevre ölçüsüne sahip olduğu gözlemlendi. Bu durum sütten kesme sonrası hem SD ile beslenen yavrular (SDDS $\bar{x}=16,43$ cm $\pm 0,9$ HFSD $\bar{x}=18,17$ cm $\pm 0,56$ $p=0,012$) hem de YYD ile beslenen yavrular için de geçerliydi (SDHF $\bar{x}=17,17$ cm $\pm 1,1$ HFHF $\bar{x}=18,76$ cm $\pm 1,16$ $p=0,024$). Diğer taraftan her iki anne diyet grubunda da aynı anne diyet grubu içinde YYD ile beslenen yavruların SD ile beslenenlerden daha geniş karın çevresine sahip olduğu gözlemlense de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (SD anne $p=0,485$, HF Anne $p=0,669$).



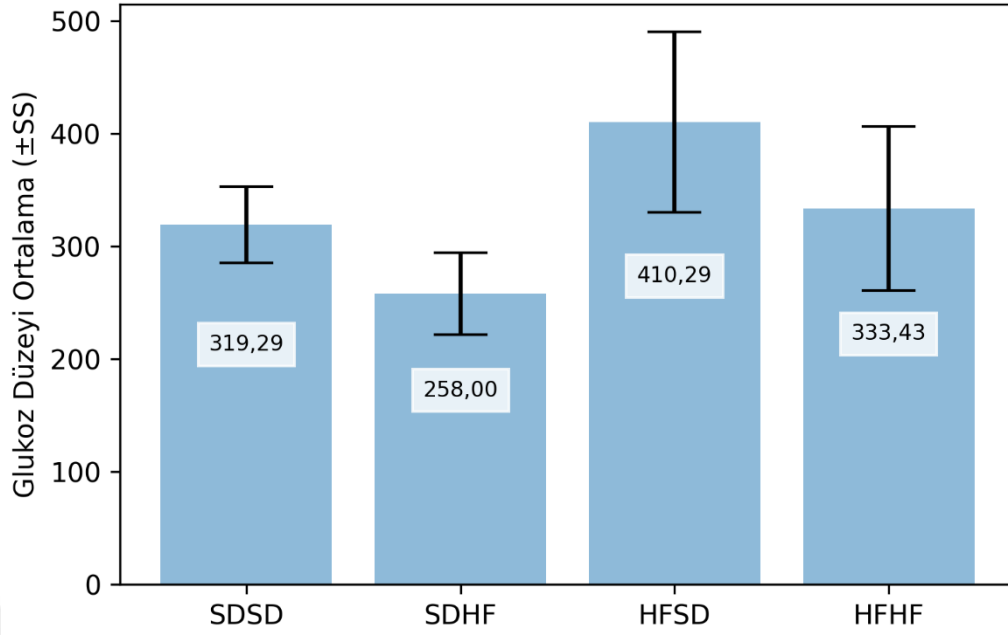
Şekil 4. 3. Gruplara göre ortalama karın çevre uzunluklarının karşılaştırılması (cm)

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, Diyet Gruplarının ilk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyetini, son iki harf sütten kesme sonrası yavru diyetini göstermektedir.

4.2. Biyokimya Analiz Bulguları

4.2.1. Glikoz Düzeyleri

Diyet gruplarının kan glikoz düzeyleri de başka bir parametre olarak karşılaştırıldı (Şekil 4. 4.). Buna göre ortalama glikoz düzeyleri en yüksek olan grubun HFSD (\bar{x} =410,29) ve en düşük olan grubun da SDHF grubu olduğu (\bar{x} =258,00) bulundu. Dört grup arasındaki glikoz düzeyleri ortalamalarını karşılaştırdığımızda, glikoz düzeyleri arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı (ANOVA p =0,001). Post-hoc Tukey HSD testine göre, SDHF ile HFSD grupları arasında (p <0,001) ve SDDS ile HFSD grupları arasında anlamlı bir fark olduğu (p =0,040) bulundu (Tablo 4. 1.). Diğer ikili karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bununla birlikte anne diyeti ile yavrunun sütten kesme sonrası diyetinin farklı etkileri olduğu Şekil 4. 4.'te görülmektedir.



Şekil 4. 4. Diyet gruplarının kan glüköz düzeyleri

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, Diyet Gruplarının ilk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyetini, son iki harf süttten kesme sonrası yavru diyetini göstermektedir.

Tablo 4. 1. Glüköz düzeyleri için Post Hoc ikili karşılaştırma sonuçları*

(I) Diyet Grubu [#]	(J) Diyet Grubu [#]	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	p*	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
SDSD	SDHF	61,29	31,76	0,243	-26,33	148,90
	HFSD	-91,00	31,76	0,040	-178,62	-3,38
	HFHF	-14,14	31,76	0,970	-101,76	73,47
SDHF	SDSD	-61,29	31,76	0,243	-148,90	26,33
	HFSD	-152,29	31,76	<0,001	-239,90	-64,67
	HFHF	-75,43	31,76	0,109	-163,05	12,19
HFSD	SDSD	91,00	31,76	0,040	3,38	178,62
	SDHF	152,29	31,76	<0,001	64,67	239,90
	HFHF	76,86	31,76	0,100	-10,76	164,47
HFHF	SDSD	14,14	31,76	0,970	-73,47	101,76
	SDHF	75,43	31,76	0,109	-12,19	163,05
	HFSD	-76,86	31,76	0,100	-164,47	10,76

*:Tukey HSD Testi, SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, #: İlk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyetini, son iki harf süttten kesme sonrası yavru diyetini göstermektedir.

4.2.2. Trigliserit Düzeyleri

Diyet gruplarının trigliserit düzeyleri Tablo 4. 2.'de verilmiştir. Grupların trigliserit düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (KW $p=0,115$).

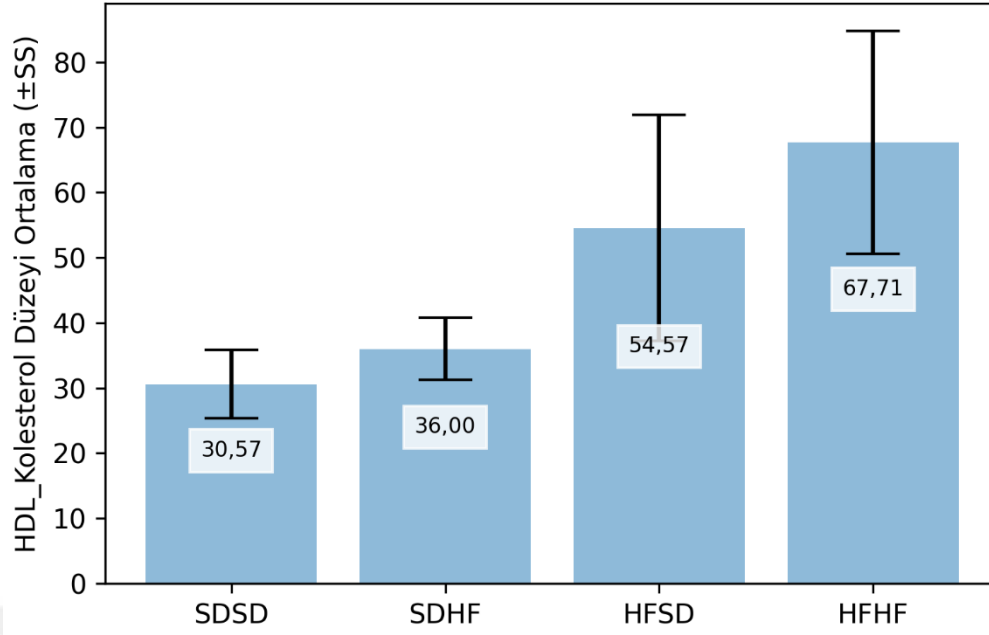
Tablo 4. 2. Diyet Gruplarına Göre Trigliserit Düzeyleri

Diyet Grubu*	n	Sıra			
		Ortalaması	Ortanca	1.Ç	3.Ç
SDSD	7	9,43	130,00	109,00	180,00
SDHF	7	19,29	247,00	118,00	427,00
HFSD	7	16,71	227,00	131,00	241,00
HFHF	7	12,57	171,00	157,00	196,00

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, *: İlk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyetini, son iki harf süttten kesme sonrası yavru diyetini göstermektedir.

4.2.3. HDL Kolesterol Düzeyleri

Farklı diyet gruplarının HDL kolesterol düzeyleri Şekil 4. 5.'de gösterilmiştir. Gruplar arasında HDL kolesterol düzeyleri açısından görülen farklılıkların istatikselsel olarak anlamlı olduğu görüldü (ANOVA $p<0,001$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için yapılan Post-Hoc Tukey testi sonuçları Tablo 4. 3.'de sunulmuştur. Aynı diyet grubunda yer alan yavruardan anneleri YYD ile beslenmiş olanların daha yüksek HDL kolesterol düzeyine sahip olduğu gözlemlendi, bu durum süttten kesme sonrası hem SD ile beslenen yavruar ($p=0,008$) hem de YYD ile beslenen yavruarda için geçerliydi ($p=0,001$). Diğer taraftan aynı diyet ile beslenen annelerin yavruarından YYD ile beslenenlerin SD ile beslenen yavruarından daha yüksek HDL kolesterol düzeyine sahip olduğu gözlemlense de istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı (SDSD-SDHF $p=0,853$, HFSD-HFHF $p=0,238$). Anne ve yavru diyetinin HDL kolesterol düzeyi üzerindeki etkilerini incelemek için yapılan Genel Doğrusal Model (GLM) analizinde anne diyetinin HDL kolesterol üzerinde daha belirgin bir etkisi olduğu tespit edildi (anne diyeti $F=33,873$, $p<0,001$ ve yavru diyeti $F=3,764$, $p=0,064$).



Şekil 4. 5. Diyet gruplarının HDL kolesterol düzeyleri

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, Diyet gruplarının ilk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyetini, son iki harf sütten kesme sonrası yavru diyetini göstermektedir.

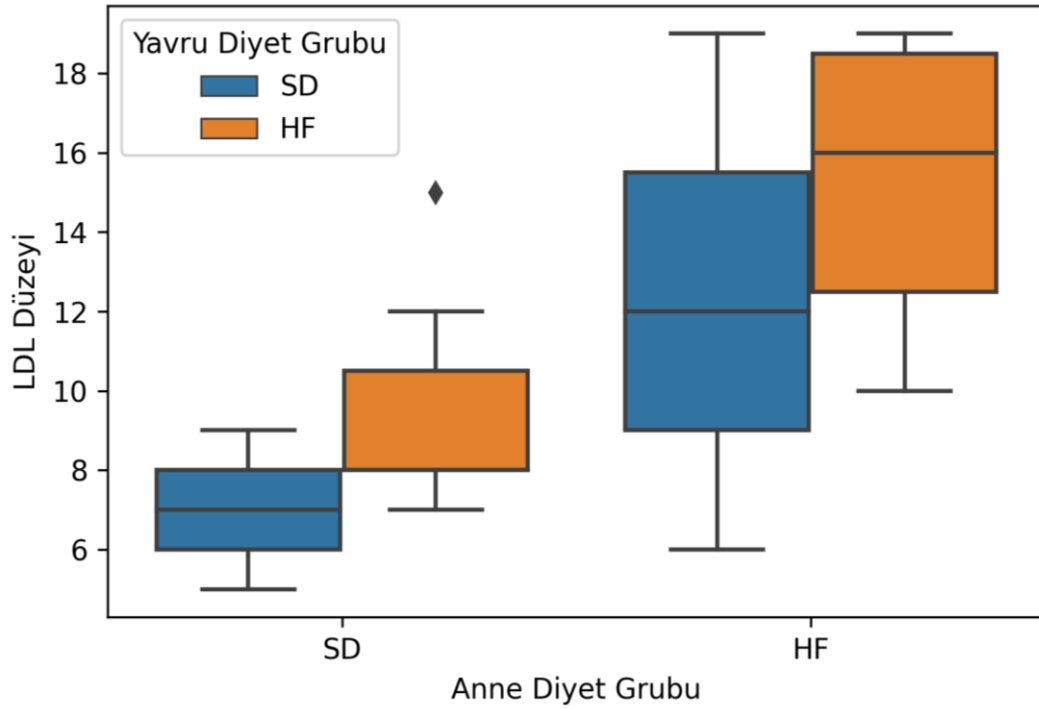
Tablo 4. 3. HDL kolesterol düzeyleri için post hoc ikili karşılaştırma sonuçları*

(I) Diyet Grubu [#]	(J) Diyet Grubu [#]	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	p	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
SDDS	SDHF	-5,43	6,77	0,853	-24,10	13,24
	HFSD	-24,00*	6,77	0,008	-42,67	-5,33
	HFHF	-37,14*	6,77	<0,001	-55,82	-18,47
SDHF	SDDS	5,43	6,77	0,853	-13,24	24,10
	HFSD	-18,57	6,77	0,052	-37,24	0,10
	HFHF	-31,71*	6,77	0,001	-50,39	-13,04
HFSD	SDDS	24,00*	6,77	0,008	5,33	42,67
	SDHF	18,57	6,77	0,052	-0,10	37,24
	HFHF	-13,14	6,77	0,238	-31,82	5,53
HFHF	SDDS	37,14*	6,77	<0,001	18,47	55,82
	SDHF	31,71*	6,77	0,001	13,04	50,39
	HFSD	13,14	6,77	0,238	-5,53	31,82

*:Tukey HSD Testi, SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, #: İlk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyetini, son iki harf sütten kesme sonrası yavru diyetini göstermektedir.

4.2.4. LDL Kolesterol Düzeyleri

Farklı diyet gruplarının LDL kolesterol düzeyleri Şekil 4. 6.'da gösterildi. En yüksek LDL kolesterol düzeyi YYD ile beslenen annelerin YYD ile beslenen yavrularında ($\bar{x}=15,29 \pm 3,64$) gözlenirken en düşük LDL düzeyi SD ile beslenen annelerin SD ile beslenen yavrularında ($\bar{x}=7,00 \pm 1,41$) gözlemlendi. Diyet grupları arasında LDL kolesterol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu görüldü (ANOVA $p=0,001$). Aynı diyet grubunda yer alan yavrulardan anneleri YYD ile beslenmiş olanların daha yüksek LDL kolesterol düzeyine sahip olduğu gözlemlendi, bu durum hem SD ile beslenen yavrular (T-Testi $p=0,025$) hem de YYD ile beslenen yavrularda için geçerliydi (T-Testi $p=0,007$). Diğer taraftan SD ile beslenen annelerin YYD ile beslenen yavrularının SD ile beslenen yavrularından daha yüksek LDL kolesterol düzeyine sahip olduğu sınırdan anlamlı bir biçimde saptandı (T-Testi $p=0,055$). YYD ile beslenen annelerin YYD ile beslenen yavrularının SD ile beslenen yavrulardan daha yüksek LDL kolesterol düzeyine sahip olduğu gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (MWU $p=0,207$). Doğrusal Regresyon analizi ile annenin YYD ile beslenmesinin LDL kolesterol düzeyleri üzerinde daha güçlü bir etkiye sahip olduğu ($\beta=5,500$ $p<0,001$) buna karşın, yavru beslenme tarzının LDL kolesterol düzeyleri üzerinde daha düşük bir etkiye sahip olduğu ($\beta=2,786$ $p=0,036$) bulundu.



Şekil 4. 6. Diyet gruplarının LDL kolesterol düzeyleri

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet

4.2.5. VLDL Kolesterol Düzeyleri

Diyet gruplarının VLDL kolesterol düzeyleri Tablo 4. 4.'te verildi. Grupların VLDL düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (KW $p=0,128$).

Tablo 4. 4. Diyet gruplarına göre VLDL düzeyleri

Diyet Grubu*	n	Sıra			
		Ortalaması	Ortanca	1.Ç	3.Ç
SDSD	7	9,64	27,00	22,00	36,00
SDHF	7	19,29	49,00	24,00	85,00
HFSD	7	16,57	45,00	26,00	48,00
HFHF	7	12,50	34,00	31,00	39,00

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, *: İlk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyetini, son iki harf süttan kesme sonrası yavru diyetini göstermektedir.

4.3. Serum ELISA Bulguları

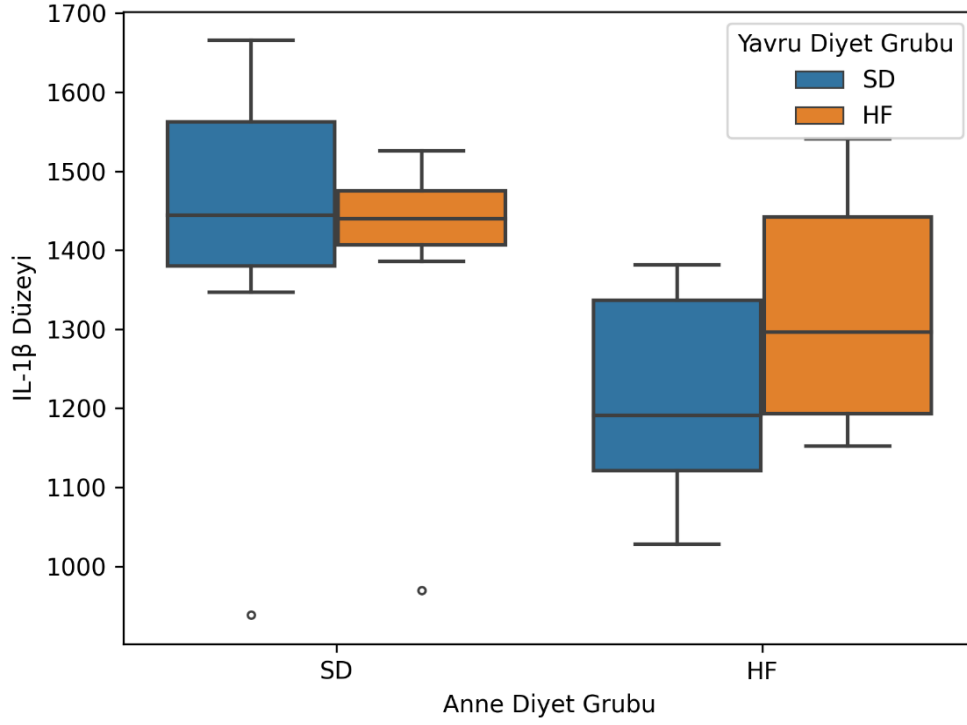
4.3.1. Serum IL-1 β düzeyleri

Diyet gruplarının IL-1 β düzeyleri Tablo 4. 5. ve Şekil 4. 7.'de verildi. Gruplar arasında IL-1 β düzeyleri açısından farklılıklar olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (KW $p=0,093$). Ancak grafiksel açıdan bakıldığında standart diyetle beslenen annelerin IL-1 β düzeylerinin daha yüksek olması ve elde edilen p değerinin 0,1'in altında olması nedeniyle anne diyetine yönelik farklılıkların analizi için ikili karşılaştırmalar yapıldı. Buna göre, sütten kesme sonrası SD ile beslenen yavrulardan anneleri YYD ile beslenenlerin daha düşük IL-1 β düzeyine sahip oldukları tespit edildi. (MWU $p = 0,048$). Sütten kesme sonrası YYD ile beslenen yavruların anne diyetlerinin IL-1 β düzeyi üzerine etkisi açısından ise anlamlı bir farklılık bulunmadı (MWU $p = 0,406$).

Tablo 4. 5. Diyet Gruplarına Göre IL-1 β Düzeyleri Karşılaştırması (pg/L)

Diyet Grubu [#]	Ortanca	1.Ç	3.Ç	Sıra Ortalaması	p^*
SDSD	1443,82	1346,58	1638,29	18,21	0,093
SDHF	1439,93	1385,47	1486,60	17,64	
HFSD	1190,99	1074,31	1377,69	8,36	
HFHF	1296,01	1175,43	1467,15	13,79	

*: Kruskal Wallis Testi, SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, #: İlk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyetini, son iki harf sütten kesme sonrası yavru diyetini göstermektedir.

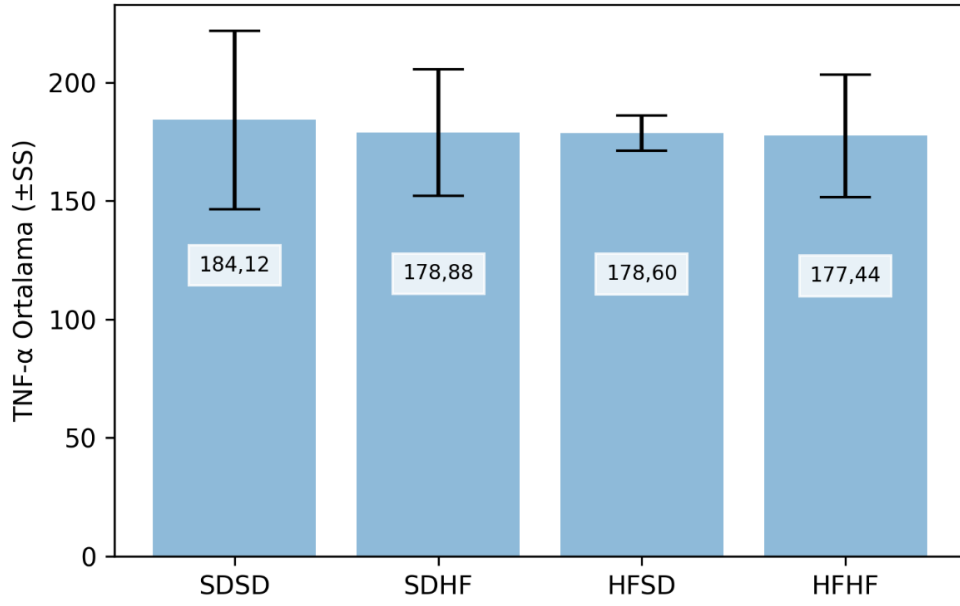


Şekil 4. 7. Diyet Gruplarının IL-1 β Düzeyleri (pg/L)

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet

4.3.2. Serum TNF- α düzeyleri

Grupların (SDSD, SDHF, HFSD ve HFHF) TNF- α düzeyleri karşılaştırıldı. Grupların ortalama TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0,966$). Diyet grupları ortalama TNF- α düzeyleri Şekil 4. 8.'de gösterildi.

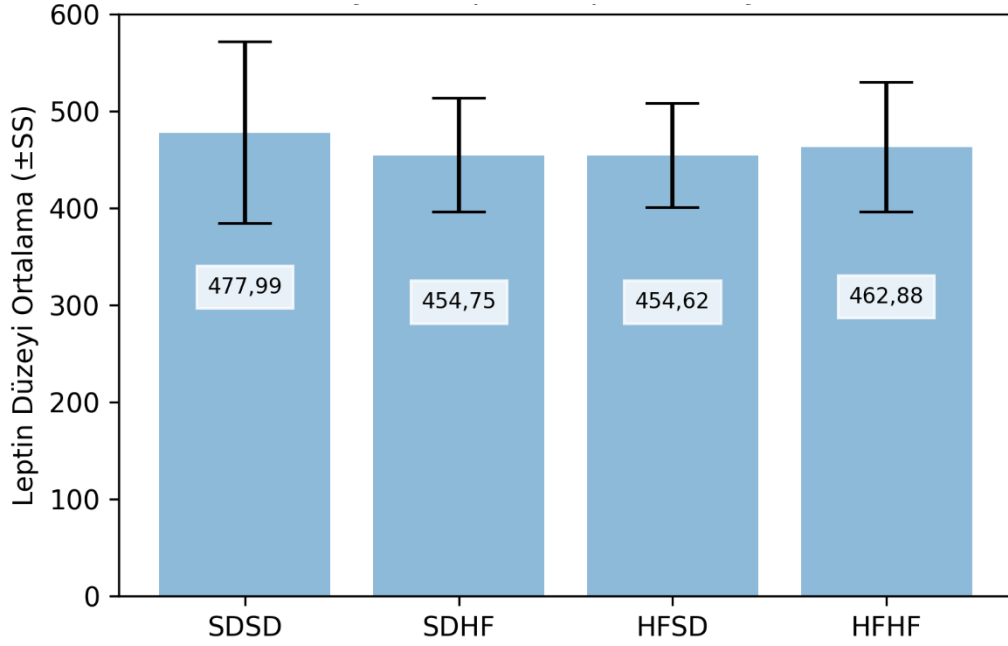


Şekil 4. 8. Diyet gruplarının TNF- α düzeyleri (ng/L)

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, Diyet gruplarının ilk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyetini, son iki harf süttten kesme sonrası yavru diyetini göstermektedir.

4.3.3. Serum leptin düzeyleri

Diyet gruplarının ortalama leptin düzeyleri Şekil 4. 9.'da gösterildi. Diyet gruplarının (SDSD, SDHF, HFSD ve HFHF) leptin düzeyleri karşılaştırıldı. Grupların leptin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0,914$).

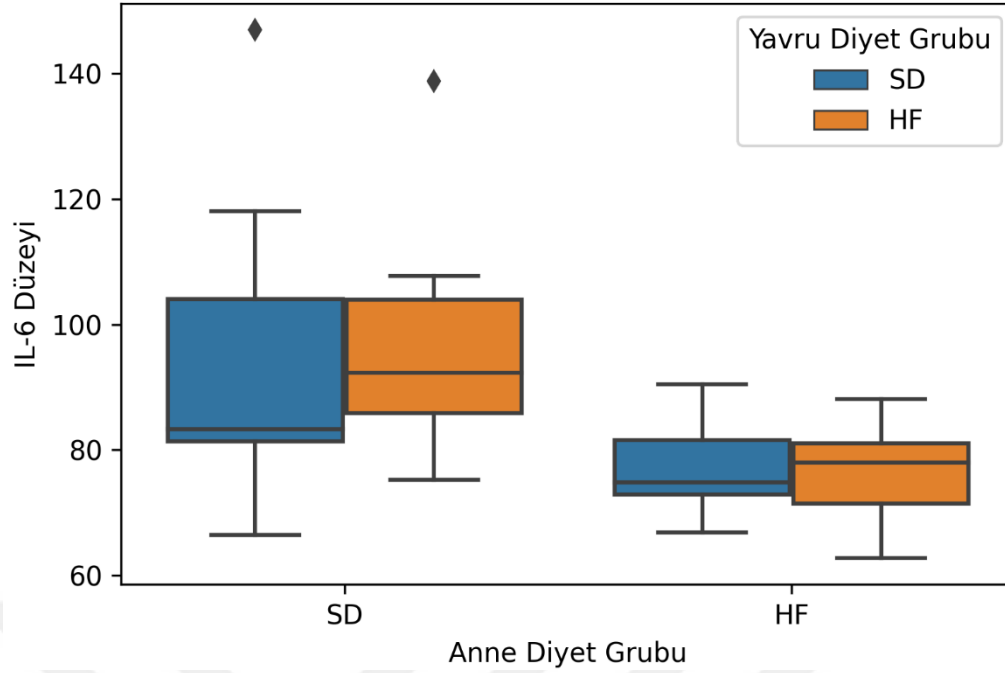


Şekil 4. 9. Diyet gruplarının leptin düzeyleri (pg/mL)

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, Diyet gruplarının ilk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyetini, son iki harf sütten kesme sonrası yavru diyetini göstermektedir.

4.3.4. Serum IL-6 düzeyleri

IL-6 düzeyleri açısından diyet grupları karşılaştırıldı. Diyet gruplarının ortalama IL-6 düzeyleri Şekil 4. 10.'da gösterildi. IL-6 ortalamaları SDDS grubu için $\bar{x}=95,37\pm 27,65$ SDHF $\bar{x}=97,99\pm 20,87$ HFSD $\bar{x}=77,28\pm 7,94$ HFHF $\bar{x}=76,27\pm 8,83$ şeklindeydi. YYD ile beslenen annelerin yavrularının daha düşük IL-6 düzeylerine sahip oldukları görülse de gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (ANOVA $p= 0,063$). Ancak grafiksel açıdan bakıldığında standart diyetle beslenen annelerin IL-6 düzeylerinin daha yüksek olması ve elde edilen p değerinin istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilen 0,05'in çok az üzerinde olması nedeniyle anne ve yavru diyet gruplarına odaklanarak regresyon analizi yapıldı. Regresyon analizine bakıldığında (Tablo 4. 6.) annenin YYD ile beslenmesinin yavruların IL-6 düzeylerini azaltıcı yönde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu gözlemlendi ($p = 0,007$). Ancak, yavrunun YYD ile beslenmesinin IL-6 düzeyleri üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmedi ($p=0,906$).



Şekil 4. 10. Diyet Gruplarının IL-6 Düzeyleri (mg/ml)

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet

Tablo 4. 6. IL-6 Düzeyleri Regresyon Analizi Sonuçları

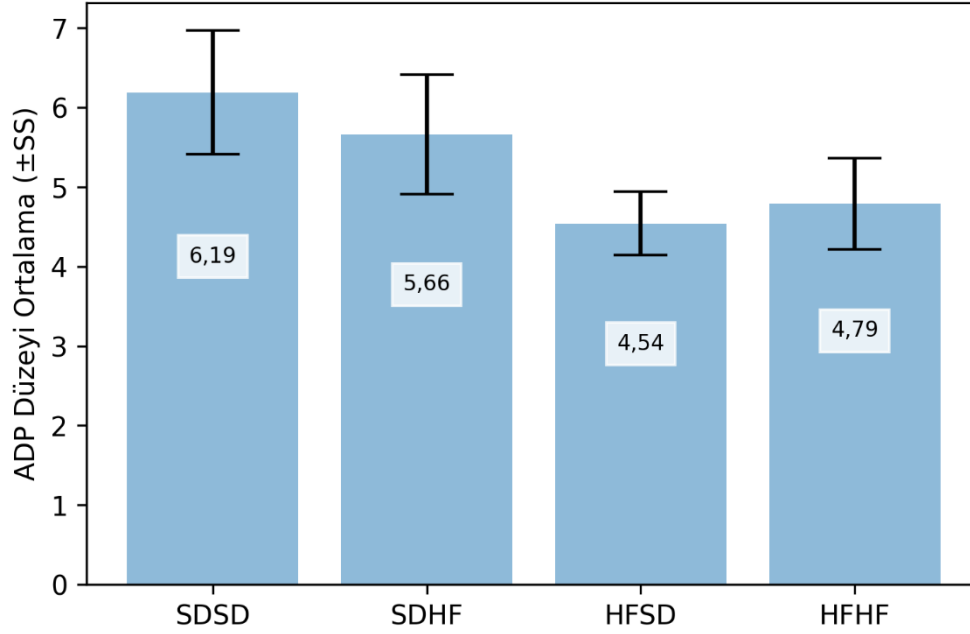
Model	Standardize Edilmemiş Katsayılar		Standardize Edilmiş Katsayılar	t	P
	B	Std. Hata	Beta		
(Sabit)	115,365	14,799		7,795	<0,001
Anne Diyet Grubu	-19,899	6,790	-0,506	-2,930	0,007
Yavru Diyet Grubu	0,808	6,790	0,021	0,119	0,906

R² =0,256 Düzeltilmiş R² =0,196

4.3.5. Serum adiponektin düzeyleri

Diyet grupları arasında (SDSD, SDHF, HFSD ve HFHF) adiponektin düzeyi ortalama değerleri karşılaştırıldı (Şekil 4. 11.). SDSD grubunun ortalama ADP değerinin (6,19) diğer gruplardan daha yüksek olduğu saptandı (SDHF = 5,66 HFSD = 4,54 HFHF = 4,79). ADP düzeyleri için gruplar arasında görülen farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (ANOVA p<0,001). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için yapılan Post-Hoc Tukey testi sonuçları Tablo 4. 7.'de verildi. Aynı diyet grubunda yer alan yavrulardan anneleri YYD ile beslenenlerin anneleri SD ile beslenenlere kıyasla daha düşük ADP düzeyine sahip

oldukları tespit edildi. Bu durum süttten kesme sonrası hem SD ile beslenen ($p<0,001$) hem de YYD ile beslenen yavrular için geçerliydi ($p=0,081$).



Şekil 4. 11. Diyet Gruplarının Adiponektin (ADP) Düzeyleri (mg/L)

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, Diyet gruplarının ilk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyetini, son iki harf süttten kesme sonrası yavru diyetini göstermektedir.

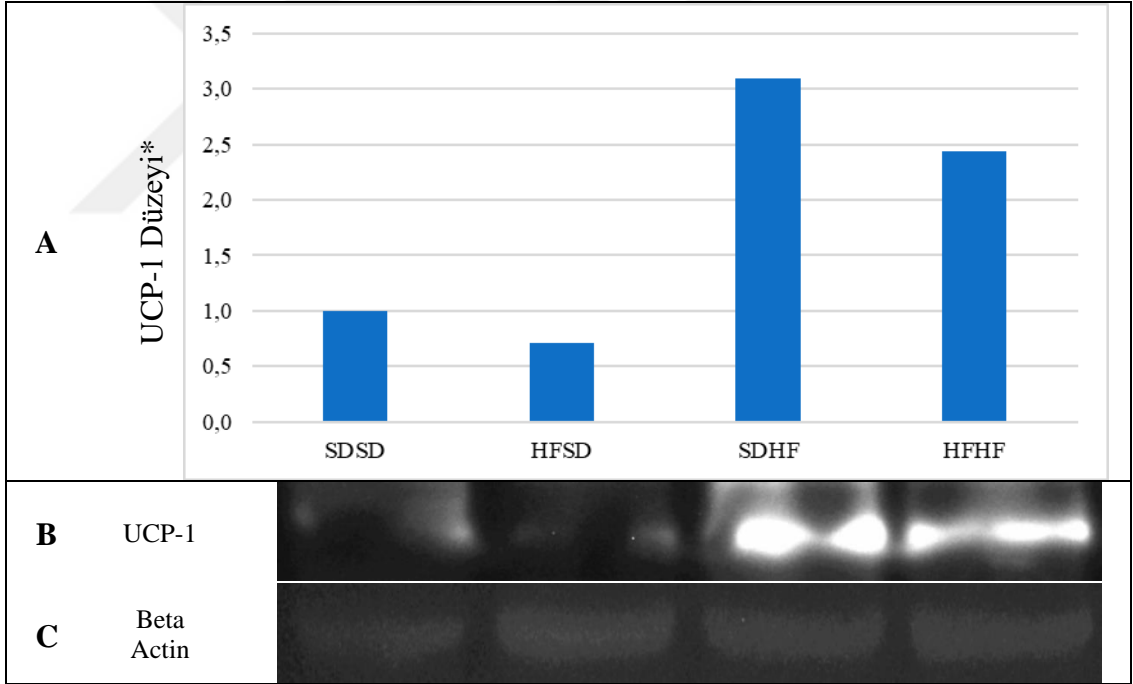
Tablo 4. 7. ADP Düzeyleri için Post Hoc İkili Karşılaştırma Sonuçları*

(I) Diyet Grubu [#]	(J) Diyet Grubu [#]	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	<i>p</i> *	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
SDDS	SDHF	0,53	0,35	0,435	-0,42	1,48
	HFSD	1,65*	0,35	<0,001	0,70	2,60
	HFHF	1,40*	0,35	0,002	0,45	2,35
SDHF	SDDS	-0,53	0,35	0,435	-1,48	0,42
	HFSD	1,12*	0,35	0,017	0,17	2,07
	HFHF	0,87	0,35	0,081	-0,08	1,82
HFSD	SDDS	-1,65*	0,35	<0,001	-2,60	-0,70
	SDHF	-1,12*	0,35	0,017	-2,07	-0,17
	HFHF	-0,25	0,35	0,891	-1,20	0,71
HFHF	SDDS	-1,40*	0,35	0,002	-2,35	-0,45
	SDHF	-0,87	0,35	0,081	-1,82	0,08
	HFSD	0,25	0,35	0,891	-0,71	1,20

*:Tukey HSD Testi, SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, #: İlk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyetini, son iki harf süttten kesme sonrası yavru diyetini göstermektedir.

4.4. KYD'deki UCP-1 Protein Düzeyleri (WB Analizi)

Hayvanların kahverengi yağ dokuları ile yapılan Western Blot işlemi sonrası elde edilen UCP-1 ve Beta Aktin bandlarını gösteren görüntüler ve görüntülerin analizi ile elde edilen UCP-1 düzeyleri Şekil 4. 12.'de gösterilmiştir. Farklı diyet grupları arasında UCP-1 düzeyleri açısından değişkenlik olduğu görüldü. SDSD grubu referans alınarak elde edilen normalize UCP-1 değerlerine göre her iki anne diyet grubunda da süttten kesme sonrası YY diyetle beslenen yavruların daha yüksek UCP-1 değerlerine sahip olduğu gözlemlendi (SDSD=1,00, HFSD=0,71, SDHF=3,09 ve HFHF=2,44). Diğer taraftan SD veya HF olmasına bakılmaksızın her iki yavru diyet grubunda da annesi SD diyetle beslenenlerin daha yüksek UCP-1 düzeyine sahip olduğu gözlemlendi.



Şekil 4. 12. KYD'deki UCP-1 Protein Düzeyleri

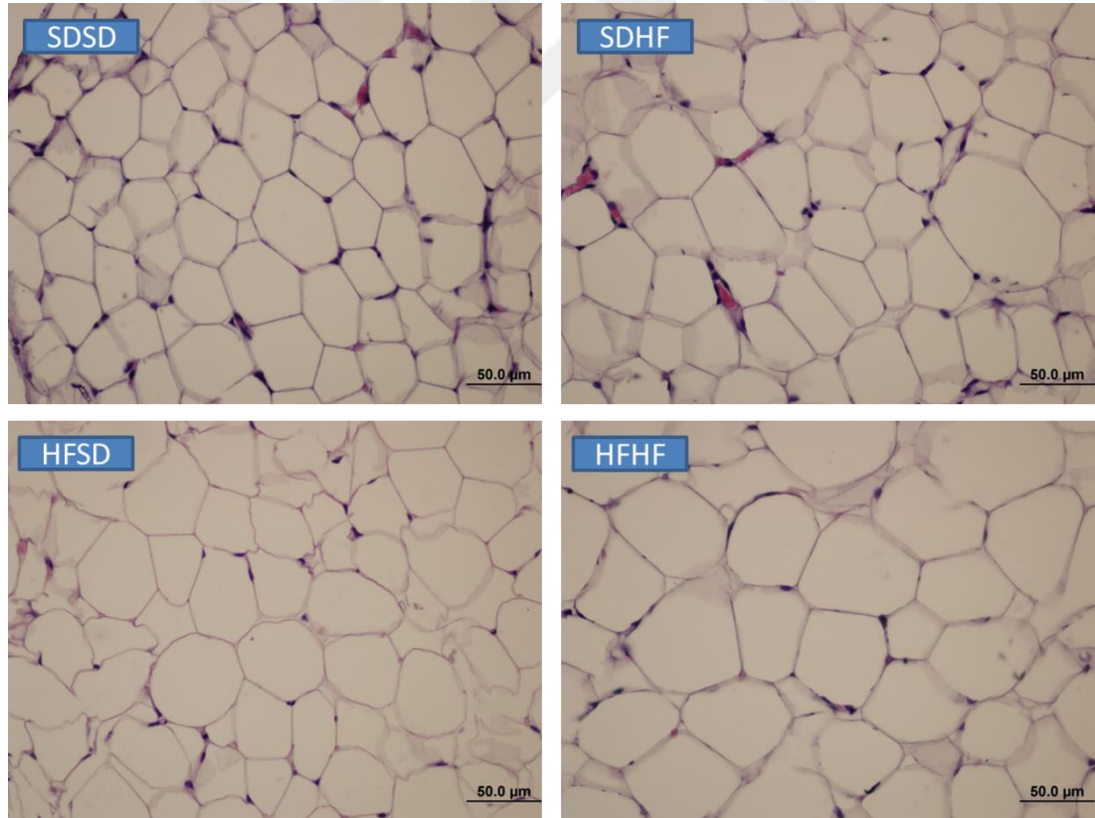
(A) KYD'de Western Blot Analizi Sonucu UCP-1 Protein Düzeyleri (B) UCP-1 yoğunluğunu gösteren WB Görüntü Bandı (C) Beta Aktin yoğunluğunu gösteren WB Görüntü Bandı *: UCP-1 Düzeyi: Beta Aktin normalizasyonu sonrası SDSD kontrol grubuna göre normalize edilmiş değerler. SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, Diyet Gruplarında ilk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyetini, son iki harf süttten kesme sonrası yavru diyetini göstermektedir.

4.5. Stereolojik Analizler

4.5.1. KYD ve BYD adipositlerinin çaplarına ilişkin bulgular

4.5.1.1. Visseral BYD adipositlerinin çapları

Farklı diyet gruplarında visseral BYD'ye ait H&E ile boyanan kesitlerinin histolojik görüntüleri Şekil 4. 13.'te, visseral BYD'de yer alan adiposit çaplarının büyüklükleri Tablo 4. 8. ve Şekil 4. 14.'te gösterilmiştir. Visseral BYD'deki adiposit çapları en büyük olan grubun HFHF (ortanca=59,22 μm) grubu ve en küçük olan grubun da SDSD grubu (ortanca çap=36,66 μm) olduğu saptandı. Dört grubun adiposit çapları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (KW Test, $p<0,001$). Deney grupları arasında ikili karşılaştırmalar amacıyla Mann-Whitney testi uygulandı (Tablo 4. 8.). Anne ve/veya yavruya YY diyet uygulanan gruplarda (SDHF, HFSD, HFHF) adiposit çaplarının hem anne hem de yavruya standart diyet uygulanan SDSD grubuna göre anlamlı derecede daha büyük olduğu gözlemlendi (Şekil 4. 14.).



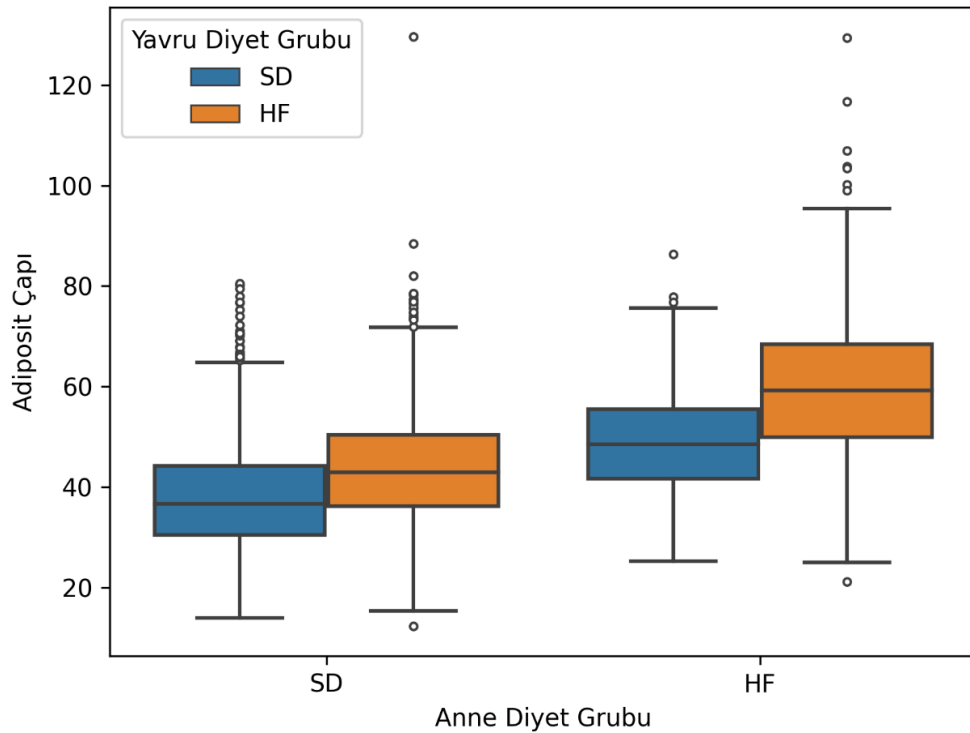
Şekil 4. 13. Visseral beyaz yağ dokusu 4 grup H&E boyama 40X yaklaştırma

SD: Standart diyet HF: Yüksek yağlı diyet, #: İlk iki harf anne, son iki harf yavru diyeti, bar: 50 μm

Tablo 4. 8. Visseral BYD adiposit çaplarının gruplar arası ikili karşılaştırma tablosu

	Gruplar [#]	Ortanca (µm)	ÇAA (µm)	p*
1	SDSD	36,66	(30,56-44,33)	<0,001
	SDHF	42,94	(36,15-50,49)	
2	HFSD	48,58	(41,71-55,52)	<0,001
	HFHF	59,22	(49,91-68,43)	
3	SDSD	36,66	(30,56-44,33)	<0,001
	HFSD	48,58	(41,71-55,52)	
4	SDHF	42,94	(36,15-50,49)	<0,001
	HFHF	59,22	(49,91-68,43)	
5	SDSD	36,66	(30,56-44,33)	<0,001
	HFHF	59,22	(49,91-68,43)	
6	SDHF	42,94	(36,15-50,49)	<0,001
	HFSD	48,58	(41,71-55,52)	

*:Man Whitney U Testi, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralıklar, SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet,
#: İlk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyeti, son iki harf süten kesme sonrası yavru diyeti

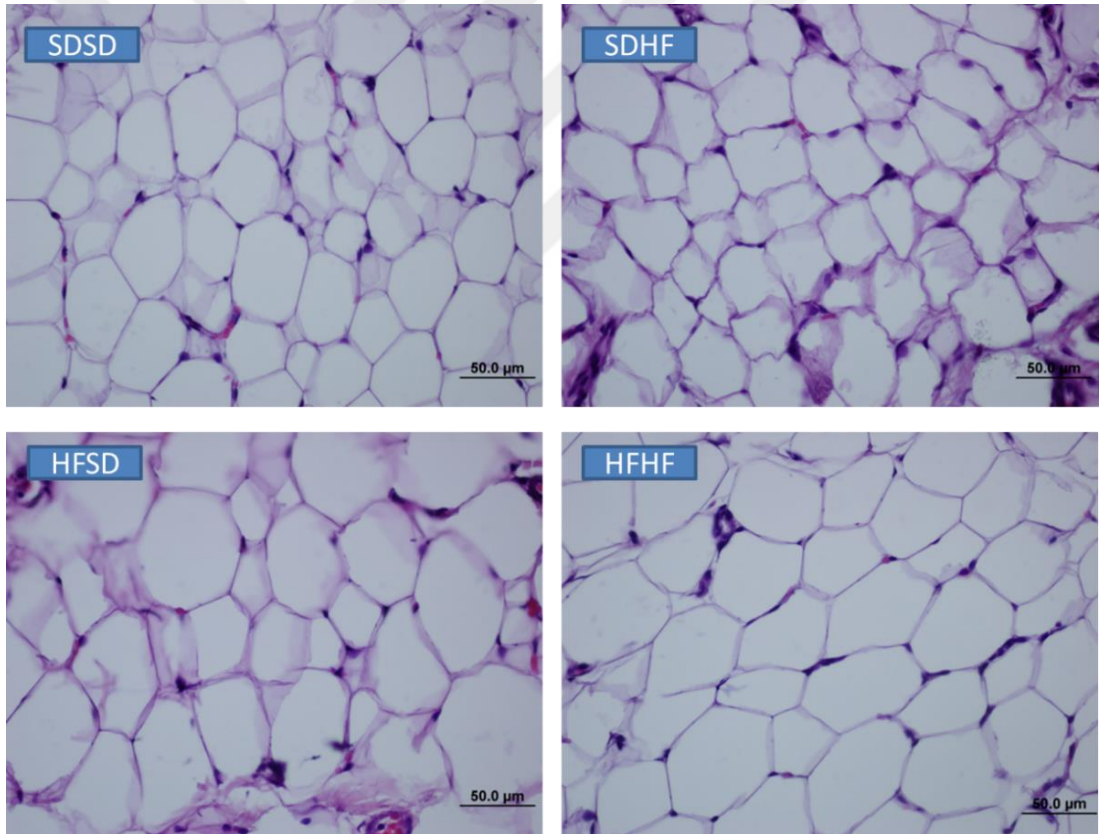


Şekil 4. 14. Visseral BYD adiposit çapı karşılaştırma grafiği (µm)

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet

4.5.1.2. Subkütan BYD adipositlerinin çapları

Farklı diyet gruplarında subkütan BYD'ye ait H&E ile boyanan kesitlerinin histolojik görüntüleri Şekil 4. 15.'te, subkütan BYD'de yer alan adiposit çaplarının büyüklükleri Tablo 4. 9. ve Şekil 4. 16.'da gösterildi. Buna göre subkütan BYD'deki adiposit çapları en büyük olan grubun HFHF (ortanca=56,76) ve en küçük olan grubun da SDSD grubu olduğu (ortanca çap=32,17) hesaplandı. Dört grubun adiposit çapları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (KW Test, $p<0,001$). Deney grupları arasındaki farkları daha ayrıntılı incelemek amacıyla Mann-Whitney testi uygulandı (Tablo 4. 9.). Anne veya yavruya YY diyet uygulanan gruplarda (SDHF, HFSD, HFHF) adiposit çaplarının hem anne hem de yavruya standart diyet uygulanan SDSD grubuna göre anlamlı derecede daha büyük olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 4. 16.).

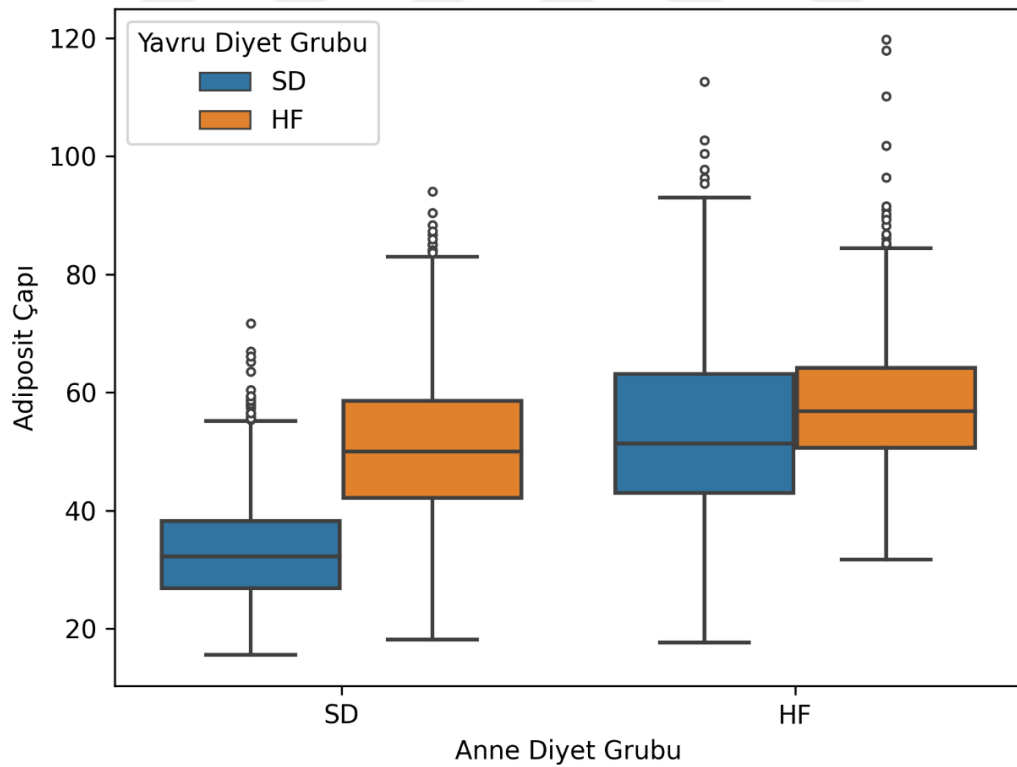


Şekil 4. 15. Subkütan beyaz yağ dokusu 4 grup H&E boyama 40X yaklaştırma
SD: Standart diyet HF: Yüksek yağlı diyet, #: İlk iki harf anne, son iki harf yavru diyeti, bar: 50 µm

Tablo 4. 9. Subkütan BYD adiposit çaplarının gruplar arası ikili karşılaştırmaları

	Gruplar [#]	Ortanca (µm)	ÇAA (µm)	p*
1	SDSD	32,17	(26,81-38,18)	<0,001
	SDHF	49,98	(42,11-58,60)	
2	HFSD	51,29	(42,92-63,07)	<0,001
	HFHF	56,76	(50,57-64,14)	
3	SDSD	32,17	(26,81-38,18)	<0,001
	HFSD	51,29	(42,92-63,07)	
4	SDHF	49,98	(42,11-58,60)	<0,001
	HFHF	56,76	(50,57-64,14)	
5	SDSD	32,17	(26,81-38,18)	<0,001
	HFHF	56,76	(50,57-64,14)	
6	SDHF	49,98	(42,11-58,60)	0,017
	HFSD	51,29	(42,92-63,07)	

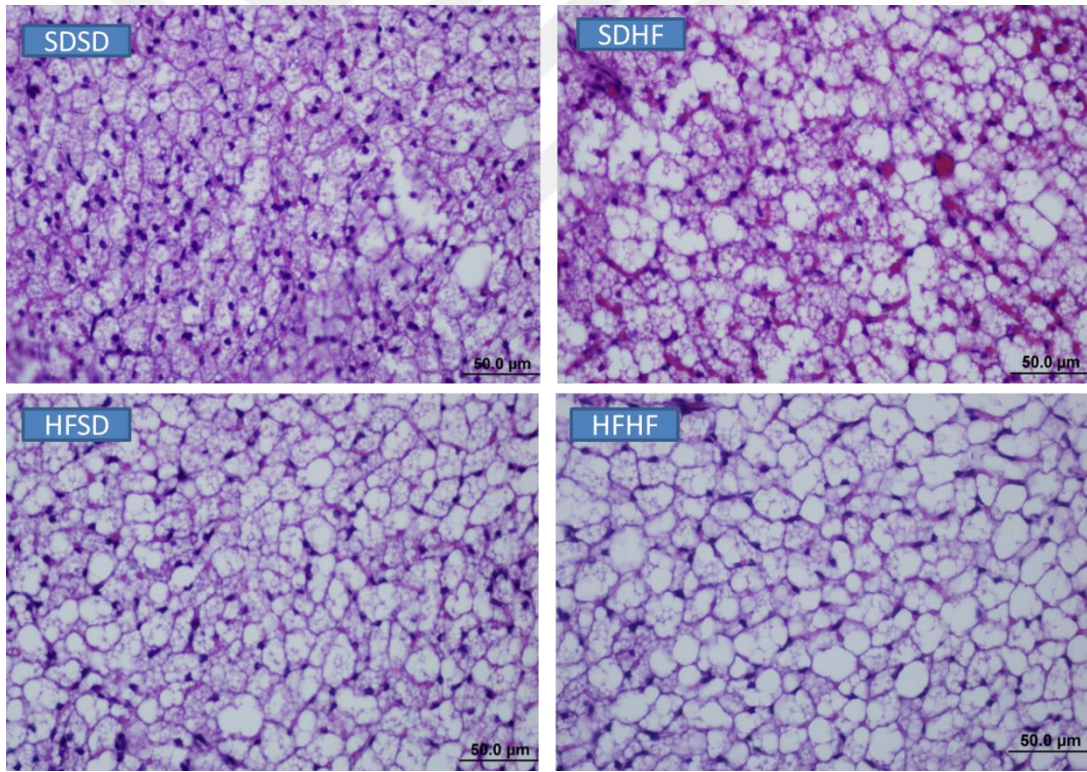
*:Man Whitney U Testi, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralıklar, SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, #: İlk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyeti, son iki harf süten kesme sonrası yavru diyeti

**Şekil 4. 16.** Subkütan BYD adiposit çapı karşılaştırma grafiği

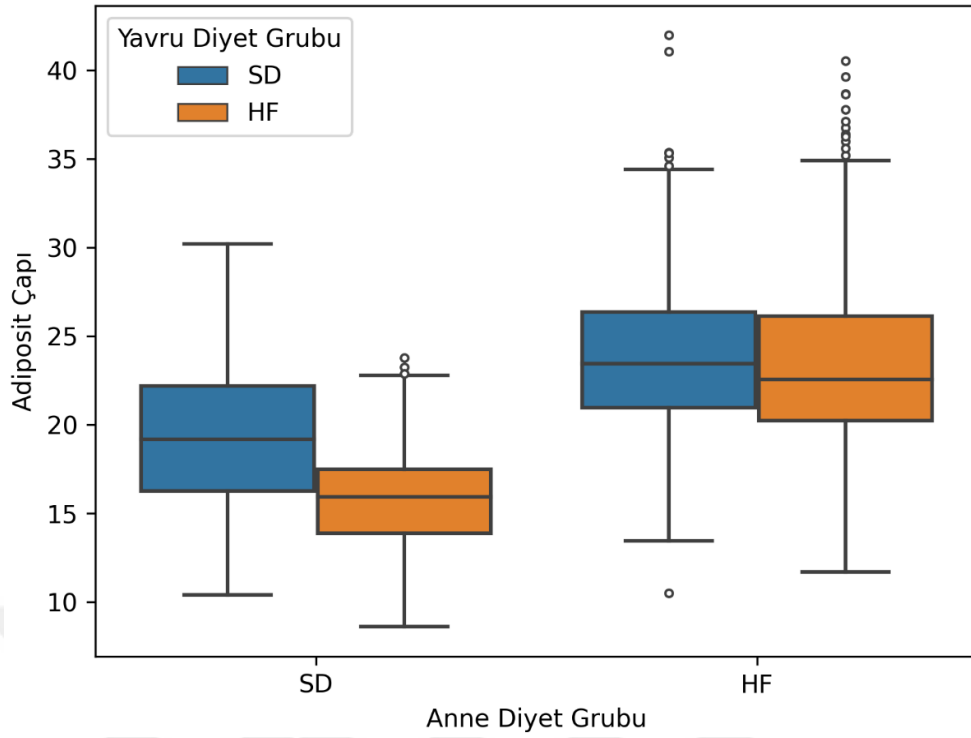
SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet

4.5.1.3. KYD adipositlerinin çapları

Farklı diyet gruplarında KYD'ye ait H&E ile boyanan kesitlerinin histolojik görüntüleri Şekil 4. 17.'de, KYD'de yer alan adiposit çaplarının büyüklükleri Tablo 4. 10. ve Şekil 4. 18.'de gösterildi. Dört grup arasında adiposit çapları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi (KW Test, $p<0,001$). Aynı diyet grubunda yer alan yavrulardan anneleri YYD ile beslenmiş olanların kahverengi yağ dokusundaki adipositlerin daha büyük çapa sahip oldukları gözlemlendi, bu durum süttten kesme sonrası hem SD ile beslenen yavrular (MWU testi $p<0,001$) hem de YYD ile beslenen yavrular için geçerliydi (MWU testi $p<0,001$). Diğer taraftan annesi aynı diyet grubunda yer alan yavrulardan YYD ile beslenmiş olanların KYD'deki adipositlerin daha küçük çapa sahip oldukları gözlemlendi, bu durum hem annesi SD ile beslenen yavrular (MWU testi $p<0,001$) hem de annesi YYD ile beslenen yavrular için geçerliydi (MWU testi $p=0,009$).



Şekil 4. 17. Kahverengi yağ dokusu 4 grup H&E boyama 40X yaklaştırma
SD: Standart diyet HF: Yüksek yağlı diyet, #: İlk iki harf anne, son iki harf yavru diyeti, bar: 50 µm



Şekil 4. 18. KYD adiposite çapı karşılaştırması (µm)

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet

Tablo 4. 10. KYD adiposite çaplarının gruplar arası ikili karşılaştırma tablosu

	Gruplar#	Ortanca (µm)	ÇAA (µm)	<i>p</i> *
1	SDSD	19,17	(16,26-22,19)	<0,001
	SDHF	15,94	(13,88-17,48)	
2	HFSD	23,44	(20,96-26,38)	0,009
	HFHF	22,55	(20,24-26,15)	
3	SDSD	19,17	(16,26-22,19)	<0,001
	HFSD	23,44	(20,96-26,38)	
4	SDHF	15,94	(13,88-17,48)	<0,001
	HFHF	22,55	(20,24-26,15)	
5	SDSD	19,17	(16,26-22,19)	<0,001
	HFHF	22,55	(20,24-26,15)	
6	SDHF	15,94	(13,88-17,48)	<0,001
	HFSD	23,44	(20,96-26,38)	

*: Man Whitney U Testi, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralıklar, SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet
#: İlk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyeti, son iki harf süten kesme sonrası yavru diyeti

4.5.2. KYD ve BYD’de birim alana düşen adiposit sayıları

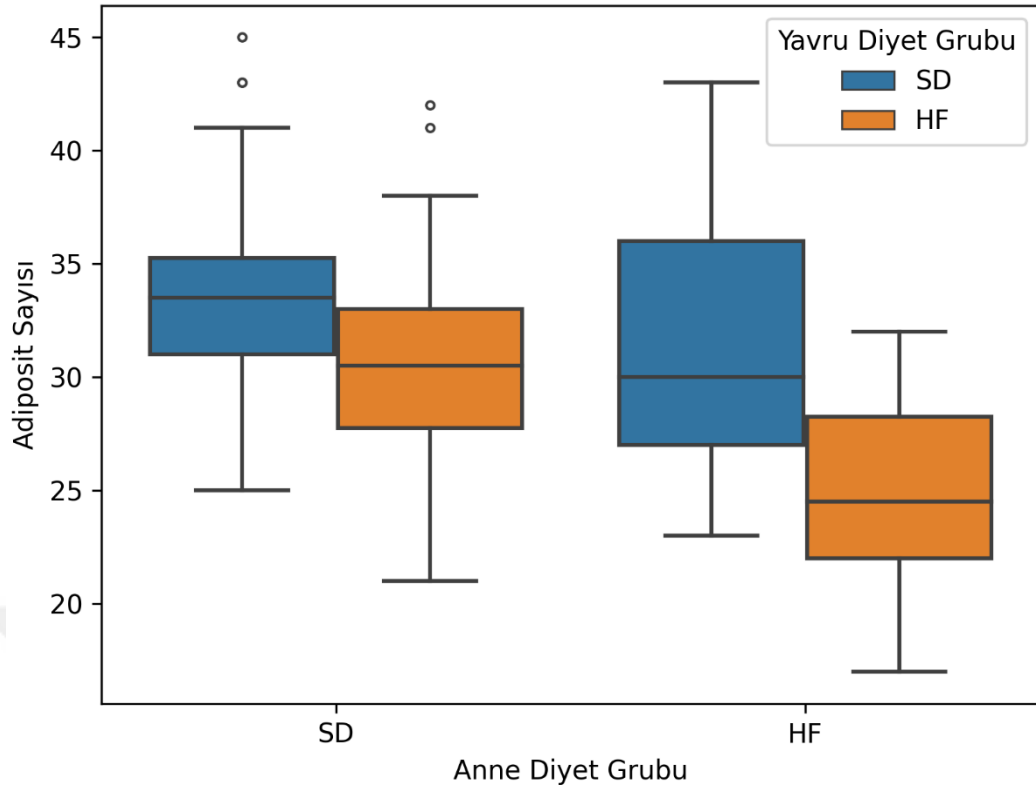
4.5.2.1. Visseral BYD’de birim alana düşen adiposit sayıları

Çalışmamızdaki diyet gruplarının visseral BYD’de her bir ölçüm alanı (Counting Frame (CF)) içinde yer alan adiposit sayılarına ilişkin bilgiler Tablo 4. 11. ve Şekil 4. 19.’da gösterildi. Visseral BYD’de CF başına düşen ortalama adiposit sayısı en fazla olan grubun SDSD grubu (ortanca=33,50) ve en az olan grubun da HFHF grubu (ortanca=24,50) olduğu gözlemlendi. Dört grubun adiposit çapları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (KW Test, $p < 0,001$). Anne ve/veya yavruya YY diyet uygulanan gruplarda (SDHF, HFSD, HFHF) CF başına düşen adiposit sayısının hem anne hem de yavruya standart diyet uygulanan SDSD grubuna göre anlamlı derecede daha az olduğu gözlemlendi (Tablo 4. 11. ve Şekil 4. 19.) . Bununla birlikte anneleri YY diyetle beslenip kendileri SD ile beslenen yavrular (HFSD) ile anneleri SD ile beslenip kendileri YY diyet ile beslenen yavrular (SDHF) arasında visseral BYD’de birim alan düşen adiposit sayısı açısından belirgin bir fark bulunmadı ($p = 0,794$).

Tablo 4. 11. Visseral BYD’de birim alana düşen adiposit sayıları ve ikili karşılaştırmalar tablosu

	Gruplar*	Ortanca (ÇAA)	\bar{x} (\pm SS)	<i>p</i>
1	SDSD	33,5 (31-35,5)	33,65 (4,03)	<0,001 ^a
	SDHF	30,5 (27,5-33)	30,55 (4,41)	
2	HFSD	30 (27-36)	31,18 (5,32)	<0,001 ^b
	HFHF	24,5 (22-28,5)	25,17 (3,74)	
3	SDSD	33,5 (31-35,5)	33,65 (4,03)	0,002 ^b
	HFSD	30 (27-36)	31,18 (5,32)	
4	SDHF	30,5 (27,5-33)	30,55 (4,41)	<0,001 ^a
	HFHF	24,5 (22-28,5)	25,17 (3,74)	
5	SDSD	33,5 (31-35,5)	33,65 (4,03)	<0,001 ^a
	HFHF	24,5 (22-28,5)	25,17 (3,74)	
6	SDHF	30,5 (27,5-33)	30,55 (4,41)	0,794 ^b
	HFSD	30 (27-36)	31,18 (5,32)	

a: Bağımsız Örneklem T-Testi, **b:** Mann Whitney U Testi, **ÇAA:** Çeyrekler Arası Aralıklar, **SD:** Standart diyet, **HF:** Yüksek yağlı diyet, *****: İlk iki harf anne, son iki harf yavru diyetini göstermektedir.



Şekil 4. 19. Visseral BYD birim alan başına düşen adiposit sayıları grafiği
SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet

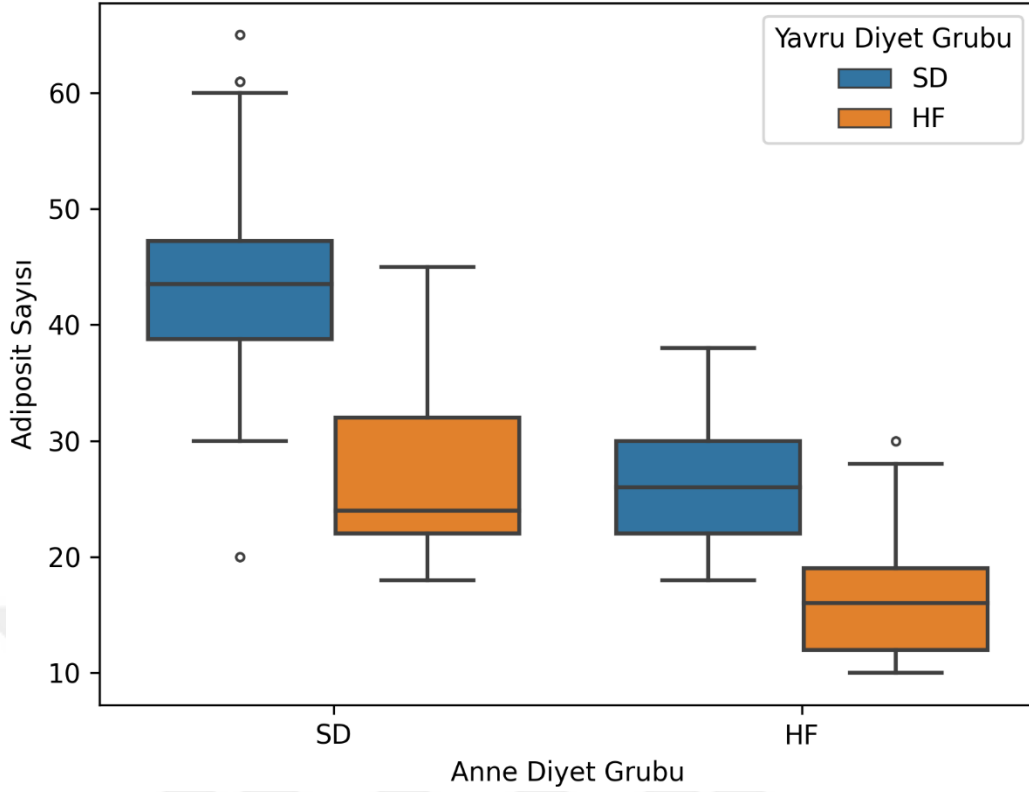
4.5.2.2. Subkütan BYD'de birim alana düşen adiposit sayıları

Çalışmamızdaki diyet gruplarının subkütan BYD'de her bir ölçüm alanı (Counting Frame (CF)) içinde yer alan adiposit sayılarına ilişkin bilgiler Tablo 4. 12. ve Şekil 4. 20.'de gösterildi. Subkütan BYD'de CF başına düşen ortalama adiposit sayısı en fazla olan grubun SDSD grubu (ortanca=43,5) ve en az olan grubun da HFHF grubu (ortanca=16) olduğu gözlemlendi. Dört grubun adiposit çapları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (KW Test, $p < 0,001$). Anne ve/veya yavruya YY diyet uygulanan gruplarda (SDHF, HFSD, HFHF) CF başına düşen adiposit sayısının hem anne hem de yavruya standart diyet uygulanan SDSD grubuna göre anlamlı derecede daha az olduğu gözlemlendi (Tablo 4. 12. ve Şekil 4. 20.). Bununla birlikte anneleri YY diyetle beslenip kendileri SD ile beslenen yavrular (HFSD) ile anneleri SD ile beslenip kendileri YY diyet ile beslenen yavrular (SDHF) arasında subkütan BYD'de birim alan başına düşen adiposit sayısı açısından belirgin bir fark bulunmadı ($p=0,805$).

Tablo 4. 12. Subkütan BYD adiposit sayıları ve ikili karşılaştırmalar tablosu

	Karşılaştırılan Gruplar [#]	Ortanca (ÇAA)	\bar{X} (\pm SS)	<i>p</i> *
1	SDSD	43,5 (38,5-47,5)	43,91 (10)	<0,001
	SDHF	24 (22-32)	27,43 (7,05)	
2	HFSD	26 (22-30)	26,55 (5,08)	<0,001
	HFHF	16 (12-19)	16,29 (4,91)	
3	SDSD	43,5 (38,5-47,5)	43,91 (10)	<0,001
	HFSD	26 (22-30)	26,55 (5,08)	
4	SDHF	24 (22-32)	27,43 (7,05)	<0,001
	HFHF	16 (12-19)	16,29 (4,91)	
5	SDSD	43,5 (38,5-47,5)	43,91 (10)	<0,001
	HFHF	16 (12-19)	16,29 (4,91)	
6	SDHF	24 (22-32)	27,43 (7,05)	0,805
	HFSD	26 (22-30)	26,55 (5,08)	

*: Man Whitney U Testi, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralıklar, SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, #: İlk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyeti, son iki harf süttten kesme sonrası yavru diyeti



Şekil 4. 20. Subkütan BYD ölçüm alanı başına düşen adiposit sayıları grafiği
SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet

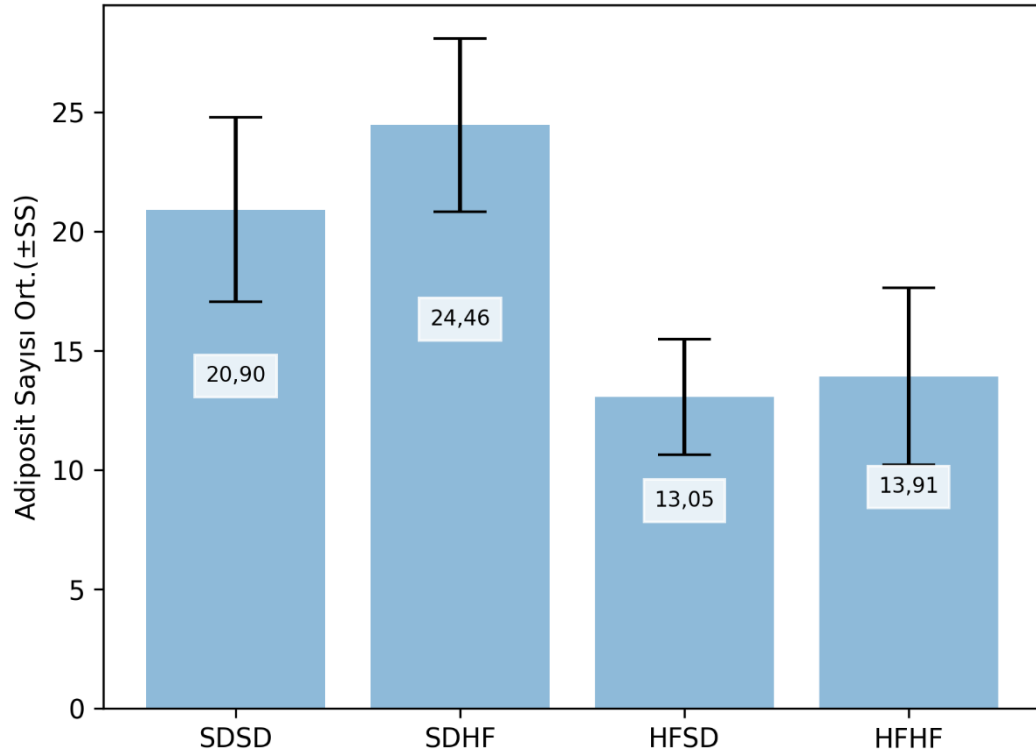
4.5.2.3. KYD'de birim alana düşen adiposit sayıları

Diyet gruplarının KYD'deki her bir ölçüm alanı (CF) içinde yer alan adiposit sayılarına ilişkin bilgiler Tablo 4. 13. ve Şekil 4. 21.'de gösterildi. KYD'de CF başına düşen ortalama adiposit sayısı en fazla olan grubun SDHF grubu ($\bar{x}=24,46$) ve en az olan grubun da HFSD grubu ($\bar{x}=13,05$) olduğu gözlemlendi. Dört grubun adiposit çapları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (ANOVA, $p<0,001$). Annelerine YYD uygulanan grupların (HFSD, HFHF) CF başına düşen adiposit sayısının annelerine standart diyet uygulanan gruplara (SDSD, SDHF) göre anlamlı derecede daha az olduğu gözlemlendi (Tablo 4. 13. ve Şekil 4. 21.). Bununla birlikte annesi aynı diyet grubunda yer alan yavruardan YY ile beslenenlerin (SDHF, HFHF) SD diyetle beslenenlere (SDSD, HFSD) kıyasla daha fazla adiposit sayısına sahip olduğu, bu farkın SDHF için istatistiksel olarak anlamlı olduğu halde HFHF için anlamlı olmadığı tespit edildi ($p<0,001$, $p=0,674$).

Tablo 4. 13. KYD birim alandaki adiposit sayıları ve ikili karşılaştırmalar tablosu

(I) Diyet Grubu [#]	(J) Diyet Grubu [#]	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	p*	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
SDSD	SDHF	-3,560	0,806	<0,001	-5,65	-1,47
	HFSD	7,846	0,784	<0,001	5,81	9,88
	HFHF	6,988	0,761	<0,001	5,01	8,97
SDHF	SDSD	3,560	0,806	<0,001	1,47	5,65
	HFSD	11,406	0,806	<0,001	9,31	13,50
	HFHF	10,548	0,784	<0,001	8,51	12,58
HFSD	SDSD	-7,846	0,784	<0,001	-9,88	-5,81
	SDHF	-11,406	0,806	<0,001	-13,50	-9,31
	HFHF	-0,858	0,761	0,674	-2,84	1,12
HFHF	SDSD	-6,988	0,761	<0,001	-8,97	-5,01
	SDHF	-10,548	0,784	<0,001	-12,58	-8,51
	HFSD	0,858	0,761	0,674	-1,12	2,84

*:Tukey HSD, SD: Standart diyet HF: Yüksek yağlı diyet, #: İlk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyetini, son iki harf süten kesme sonrası yavru diyetini göstermektedir.



Şekil 4. 21. KYD ölçüm alanı başına düşen adiposit sayısı karşılaştırma grafiği

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, Diyet gruplarının ilk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyetini, son iki harf süten kesme sonrası yavru diyetini göstermektedir.

4.5.3. KYD ve BYD adiposit nükleuslarının çapları

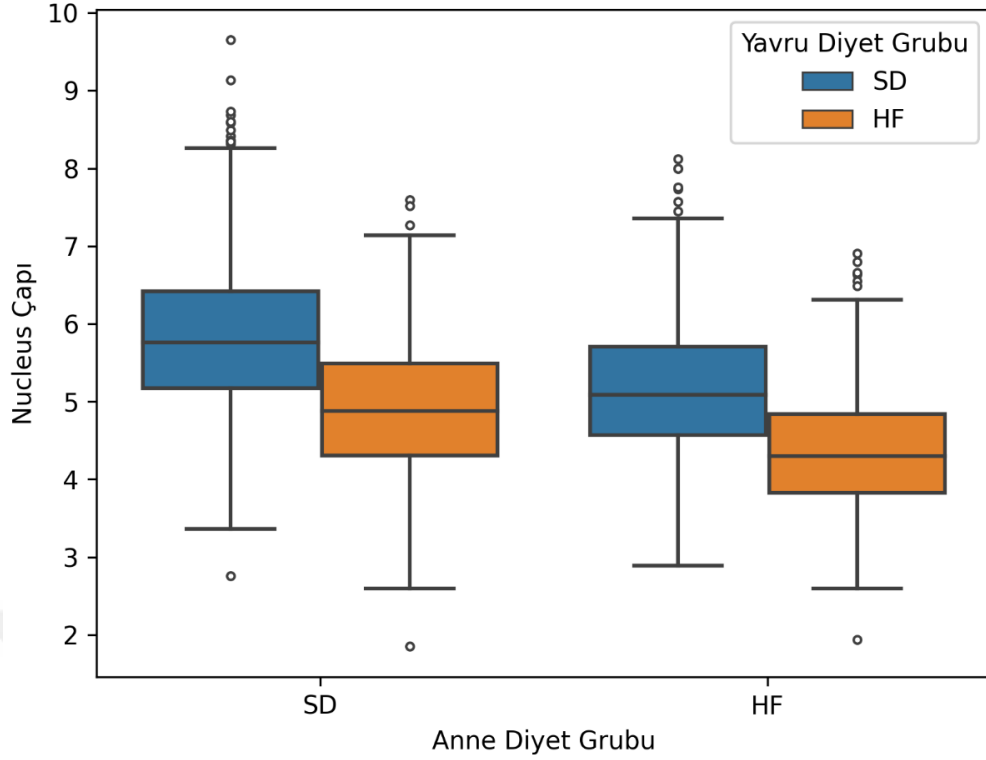
4.5.3.1. Visseral BYD nükleuslarının çapları

Farklı diyet gruplarının visseral BYD' de yer alan nükleus çaplarının büyüklükleri Tablo 4. 14. ve Şekil 4. 22.'de gösterildi. Visseral BYD'deki nükleus çapları en büyük olan grubun SDSD grubu (ortanca çap=5,76 µm) ve en küçük olan grubun da HFHF grubu (ortanca=4,3 µm) olduğu gözlemlendi. Dört grubun nükleus çapları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (KW Test, $p<0,001$). Deney grupları arasında ikili karşılaştırmalar amacıyla Mann-Whitney testi uygulandı (Tablo 4. 14.). Anne ve/veya yavruya YYD ile beslenen gruplarda (SDHF, HFSD, HFHF) nükleus çaplarının hem anne hem de yavruya standart diyet uygulanan SDSD grubuna göre anlamlı derecede daha küçük olduğu gözlemlendi (Şekil 4. 22.).

Tablo 4. 14. Visseral BYD nükleus çapları ve ikili karşılaştırmalar tablosu

	Karşılaştırılan Gruplar [#]	Ortanca (µm)	ÇAA (µm)	p^*
1	SDSD	5,76	(5,17-6,42)	<0,001
	SDHF	4,87	(4,3-5,49)	
2	HFSD	5,08	(4,57-5,71)	<0,001
	HFHF	4,3	(3,82-4,84)	
3	SDSD	5,76	(5,17-6,42)	<0,001
	HFSD	5,08	(4,57-5,71)	
4	SDHF	4,87	(4,3-5,49)	<0,001
	HFHF	4,3	(3,82-4,84)	
5	SDSD	5,76	(5,17-6,42)	<0,001
	HFHF	4,3	(3,82-4,84)	
6	SDHF	4,87	(4,3-5,49)	<0,001
	HFSD	5,08	(4,57-5,71)	

*: Man Whitney U Testi, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralıklar, SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet
#: İlk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyeti, son iki harf süten kesme sonrası yavru diyeti



Şekil 4. 22. Visseral BYD nükleus çapları karşılaştırma grafiği

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet

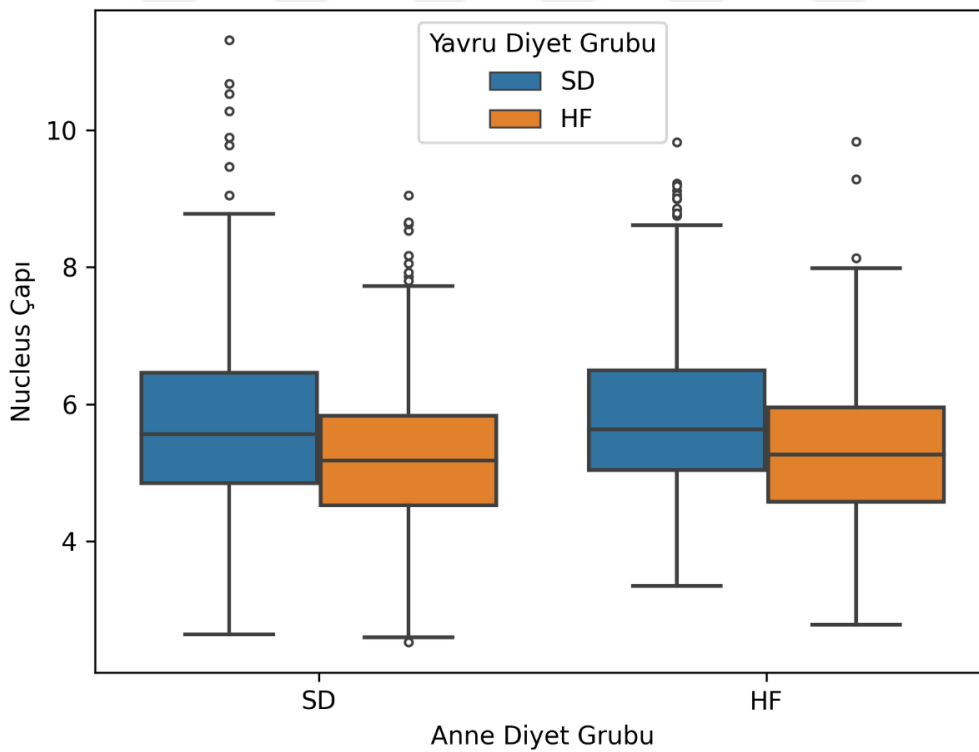
4.5.3.2. Subkütan BYD nükleuslarının çapları

Farklı diyet gruplarının subkütan BYD’de yer alan adiposit nükleuslarının çaplarının büyüklükleri Tablo 4. 15. ve Şekil 4. 23.’de gösterildi. Buna göre subkütan BYD’deki adiposit nükleuslarının çapları en büyük olan grubun HFSD (ortanca çap=5,63) ve en küçük olan grubun da SDHF grubu (ortanca=5,18) olduğu gözlemlendi. Dört grubun adiposit çapları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (KW Test, $p<0,001$). Deney grupları arasındaki farkları daha ayrıntılı incelemek amacıyla Mann-Whitney testi uygulandı (Tablo 4. 15.). YYD ile beslenen yavruların adiposit nükleus çaplarının aynı anne grubunda yer alan ve SD uygulanan yavrulara kıyasla daha küçük adiposit çapına sahip oldukları tespit edildi (Şekil 4. 23.). Bu durum hem SD diyetle beslenen annelerin yavruları (SDSD=5,56 SDHF 5,18 $p<0,001$) hem de HF diyetle beslenen annelerin yavruları (HFSD=5,63 HFHF 5,27 $p<0,001$) için geçerliydi. Diğer taraftan aynı diyet grubuna sahip yavruların anne diyet gruplarının nükleus çapı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı bulundu (Tablo 4. 15.).

Tablo 4. 15. Subkütan BYD nükleus çapları ve ikili karşılaştırmalar tablosu

	Gruplar [#]	Ortanca (µm)	ÇAA (µm)	p*
1	SDSD	5,56	(4,84-6,46)	<0,001
	SDHF	5,18	(4,53-5,83)	
2	HFSD	5,63	(5,03-6,49)	<0,001
	HFHF	5,27	(4,57-5,96)	
3	SDSD	5,56	(4,84-6,46)	0,100
	HFSD	5,63	(5,03-6,49)	
4	SDHF	5,18	(4,53-5,83)	0,233
	HFHF	5,27	(4,57-5,96)	
5	SDSD	5,56	(4,84-6,46)	<0,001
	HFHF	5,27	(4,57-5,96)	
6	SDHF	5,18	(4,53-5,83)	<0,001
	HFSD	5,63	(5,03-6,49)	

*:Man Whitney U Testi, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralıklar, SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet, #: İlk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyeti, son iki harf süten kesme sonrası yavru diyeti

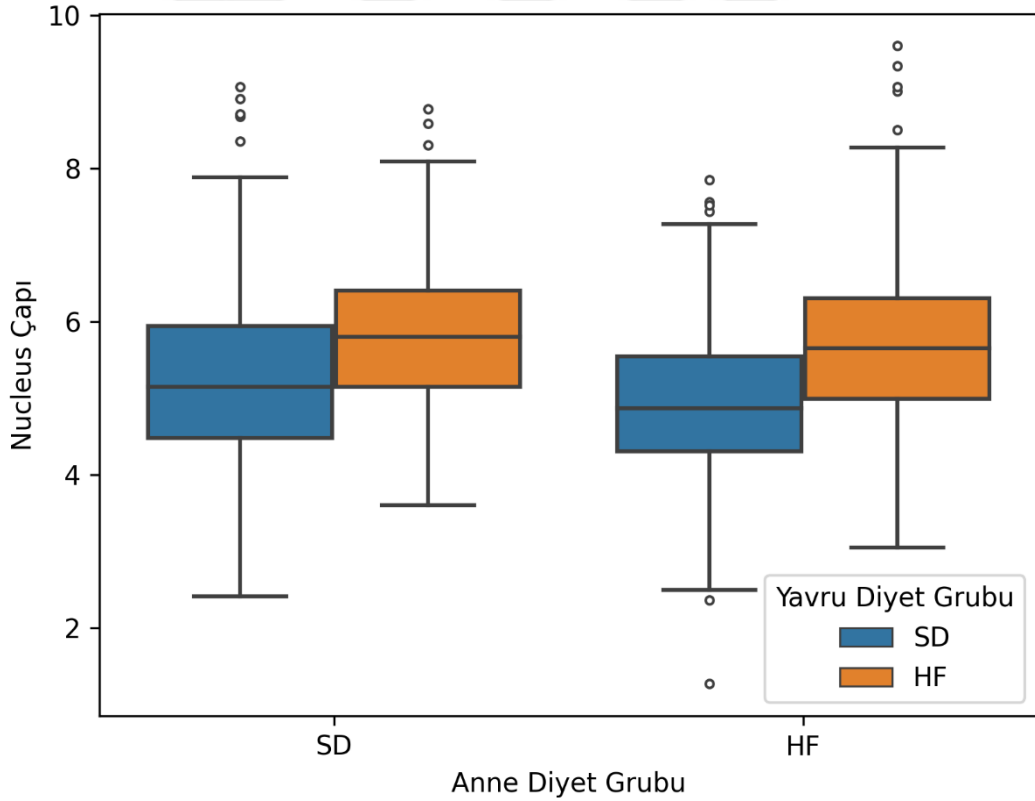


Şekil 4. 23. Subkütan BYD nükleus çapları karşılaştırma grafiği

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet

4.5.3.3. KYD nükleuslarının çapları

Farklı diyet gruplarının KYD’de yer alan adiposit nükleus çaplarının büyüklükleri Tablo 4. 16. ve Şekil 4. 24.’de gösterildi. Dört grup arasında nükleus çapları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi (KW Test, $p<0,001$). Aynı anne diyet grubunda yer alan yavrulardan YYD ile beslenmiş olanların KYD’deki nükleusların daha büyük çapa sahip oldukları gözlemlendi. Bu durum hem SD ile beslenen annelerin yavruları (MWU testi $p<0,001$) için hem de YYD ile beslenen annelerin yavruları (MWU testi $p<0,001$) için benzerdi (Tablo 4. 16.). Diğer taraftan aynı diyet grubunda yer alan yavrulardan anneleri YYD ile beslenmiş olanların kahverengi yağ dokusundaki nükleusların daha küçük çapa sahip oldukları gözlemlendi. Bu durum ise süttten kesme sonrası hem SD ile beslenen yavrular (MWU testi $p<0,001$) hem de YYD ile beslenen yavrular için geçerliydi (MWU testi $p=0,008$).



Şekil 4. 24. KYD nükleus çapları karşılaştırma grafiği

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet

Tablo 4. 16. Grupların KYD nükleus çapları ve ikili karşılaştırmalar tablosu

	Karşılaştırılan Gruplar [#]	Ortanca (µm)	ÇAA (µm)	p*
1	SDSD	5,15	(4,48-5,95)	<0,001
	SDHF	5,8	(5,14-6,4)	
2	HFSD	4,87	(4,3-5,54)	<0,001
	HFHF	5,65	(4,98-6,31)	
3	SDSD	5,15	(4,48-5,95)	<0,001
	HFSD	4,87	(4,3-5,54)	
4	SDHF	5,8	(5,14-6,4)	0,008
	HFHF	5,65	(4,98-6,31)	
5	SDSD	5,15	(4,48-5,95)	<0,001
	HFHF	5,65	(4,98-6,31)	
6	SDHF	5,8	(5,14-6,4)	<0,001
	HFSD	4,87	(4,3-5,54)	

*: Man Whitney U Testi, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralıklar, SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet
#: İlk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyeti, son iki harf süten kesme sonrası yavru diyeti

4.5.4. Adipositlerin nükleus, sitoplazmik yapı ve lipit oranları

4.5.4.1. BYD'deki nükleus ve sitoplazmik yapıların toplam adiposit alanına oranları

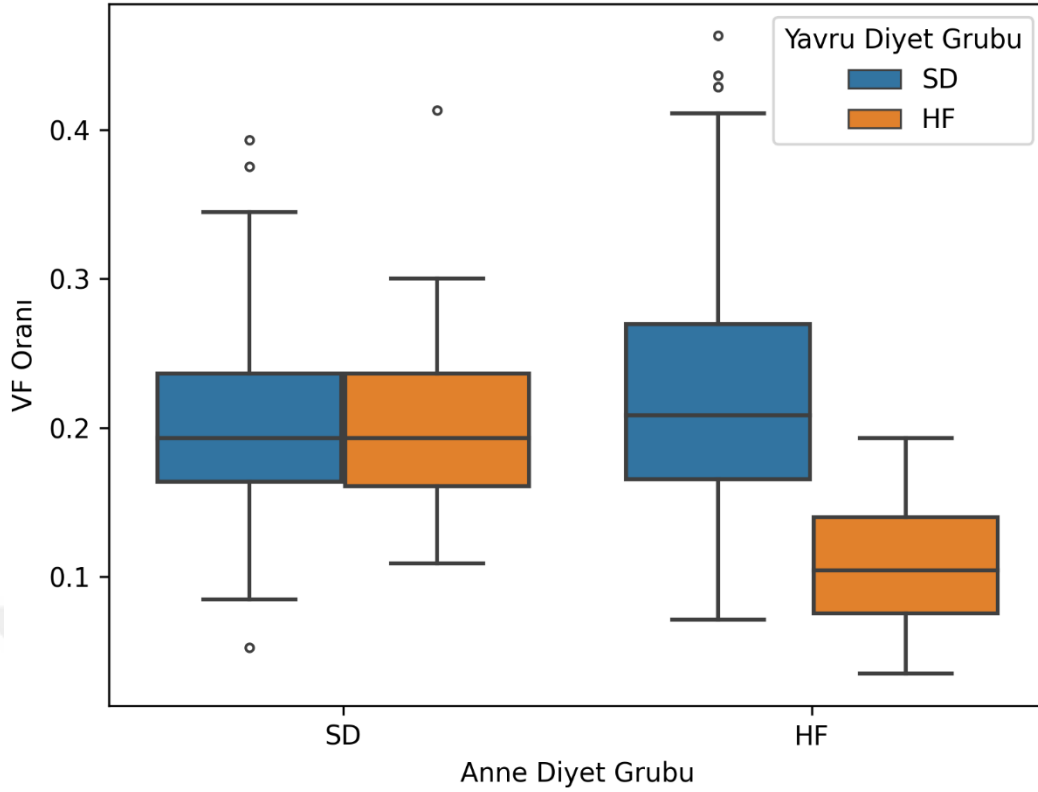
Farklı diyet gruplarının visseral BYD nükleus ve stoplazmik alan (Volume Fraction (VF)) oranları Tablo 4. 17. ve Şekil 4. 25.'de gösterildi. Visseral BYD'deki nükleus ve stoplazmik alan VF oranı en küçük olan grubun HFHF (ortanca=%10,4) grubu olduğu gözlemlendi. Dört grubun adiposit çapları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (KW Test, p<0,001). Hem hamilelik ve emzirme döneminde anneye hem de süten kesme sonrası yavruya YY diyet uygulanan HFHF

grubunun diğer tüm gruplara (SDSD, SDHF, HFSD) kıyasla daha düşük VF oranına sahip olduğu tespit edildi (Tablo 4. 17.).

Tablo 4. 17. Visseral BYD VF oranları ve ikili karşılaştırmalar tablosu

	Karşılaştırılan Gruplar [#]	Ortanca (%)	ÇAA (%)	<i>p</i> *
1	SDSD	19,3	16,4-23,6	0,394
	SDHF	19,3	16,1-23,6	
2	HFSD	20,8	16,4-27	<0,001
	HFHF	10,4	7,3-14,1	
3	SDSD	19,3	16,4-23,6	0,188
	HFSD	20,8	16,4-27	
4	SDHF	19,3	16,1-23,6	<0,001
	HFHF	10,4	7,3-14,1	
5	SDSD	19,3	16,4-23,6	<0,001
	HFHF	10,4	7,3-14,1	
6	SDHF	19,3	16,1-23,6	0,042
	HFSD	20,8	16,4-27	

*: Man Whitney U Testi, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralıklar, SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet
#: İlk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyeti, son iki harf süttten kesme sonrası yavru diyeti

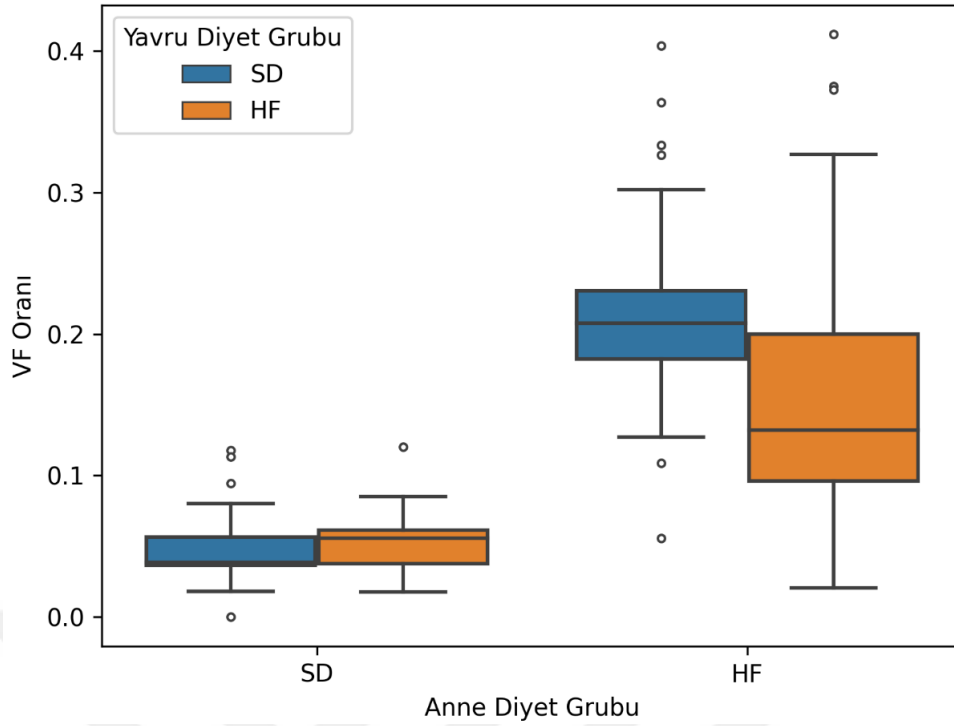


Şekil 4. 25. Visseral BYD VF oranları karşılaştırma grafiği

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet

4.5.4.2. KYD'deki lipit damlacıklarının toplam adiposit alanına oranları

KYD'deki adipositlerin nükleus ve stoplazmik yapıların (koyu alanlar) toplam adiposit alanına oranı (VF) gruplara göre Tablo 4. 18. ve Şekil 4. 26.'da gösterildi. Dört grup arasında KYD VF oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi (KW Testi, $p < 0,001$). Aynı diyet grubunda yer alan yavrulardan anneleri YYD ile beslenmiş olanların KYD adipositlerinin nükleus ve stoplazmik alanlarının toplam alana oranının daha büyük oldukları gözlemlendi. Bu bulgu süttten kesme sonrası hem SD ile beslenen yavrular (MWU testi $p < 0,001$) hem de YYD ile beslenen yavrular için benzerdi (MWU testi $p < 0,001$). Diğer taraftan annesi YYD ile beslenen yavrulardan süttten kesme sonrası SD ile beslenenlerin YYD ile beslenen yavrulara kıyasla daha büyük VF oranına sahip oldukları gözlemlendi ($p < 0,001$). Fakat annesi SD ile beslenen yavrulardan süttten kesme sonrası SD ile beslenenlerin (SDSD) YYD ile beslenen yavrulara (SDHF) kıyasla daha küçük VF oranına sahip oldukları gözlemlendi ($p = 0,022$).



Şekil 4. 26. KYD – VF oranları karşılaştırma grafiği

SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet

Tablo 4. 18. Grupların KYD VF oranları ve ikili karşılaştırmalar tablosu

	Gruplar [#]	Ortanca (%)	ÇAA (%)	<i>p</i> *
1	SDSD	3,85	3,64-5,66	0,022
	SDHF	5,56	3,77-6,12	
2	HFSD	20,76	18,18-23,08	<0,001
	HFHF	13,21	9,62-20	
3	SDSD	3,85	3,64-5,66	<0,001
	HFSD	20,76	18,18-23,08	
4	SDHF	5,56	3,77-6,12	<0,001
	HFHF	13,21	9,62-20	
5	SDSD	3,85	3,64-5,66	<0,001
	HFHF	13,21	9,62-20	
6	SDHF	5,56	3,77-6,12	<0,001
	HFSD	20,76	18,18-23,08	

*: Man Whitney U Testi, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralıklar, SD: Standart diyet, HF: Yüksek yağlı diyet
#: İlk iki harf hamilelik ve emzirme dönemi anne diyeti, son iki harf süten kesme sonrası yavru diyeti

5. TARTIŞMA

Obezite, dünya çapında prevalansı artmaya devam eden önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (WHO Regional office for Europe, 2022). Bu durum, obeziteyi önleme ve/veya tedavi arayışlarını daha bir önemli hale getirmiştir (Bartelt & Heeren, 2014; Golden vd., 2016; Zalesin vd., 2008). Obezitenin başta kardiovasküler hastalıklar olmak üzere diyabet, hipertansiyon, metabolik bozukluklar ve farklı kanser türleri gibi çok farklı hastalıkların oluşma riskini artırdığı gösterilmiştir (M. M. Almeida vd., 2017; Dias-Rocha vd., 2018; Yuan vd., 2019). Bu nedenle obezite gelişiminin önlenmesi ve obezite ile daha etkili bir mücadele için, obezitenin gelişimine katkıda bulunan faktörlerin ve obezite oluşumunun altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

Beslenme, obezitenin gelişiminde önemli bir faktördür. Prenatal ve postnatal dönemlerdeki beslenme alışkanlıkları, ileriki yaşlarda obezite riskini etkileyebilmektedir. Özellikle yüksek yağlı diyetlerin, obezite riskini artırabileceği bilinmektedir (M. M. Almeida vd., 2017; Moreno-Mendez vd., 2020; Oliveira vd., 2011; Tan vd., 2010). Prenatal ve postnatal dönemde yüksek yağlı diyetin, beyaz ve kahverengi yağ dokusuna olan etkileri obezite patogenezinin daha iyi anlaşılmasında önemli bir konudur (Guzzardi vd., 2022).

Prenatal ve postnatal dönemlerde tüketilen yüksek yağlı diyetlerin, beyaz ve kahverengi yağ dokusunun morfolojik ve fonksiyonel özelliklerini nasıl etkilediğini tam olarak irdeleyen literatürdeki çalışmaların sayısı sınırlıdır. Bu nedenle, bu tezde prenatal ve postnatal dönemde yüksek yağlı diyetle beslenmenin beyaz ve kahverengi yağ dokusundaki değişimleri nasıl etkilediği kantitatif olarak araştırılmıştır.

5.1. Vücut Ağırlık Ortalamaları

Çalışmamızda yer alan grupların süttten kesme sonrası ağırlıklarına bakıldığında YYD ile beslenen annelerin yavrularının ağırlıklarının SD ile beslenen annelerin yavrularına kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışma sonunda da annesi YYD ile beslenmiş yavruların annesi SD ile beslenmiş yavrulara kıyasla daha yüksek vücut ağırlığına sahip oldukları tespit edilmiştir. Araştırmamızdaki bulgular

diyet grupları arasında karın çevrelerinin ölçümlerine ait farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. Aynı diyet grubunda yer alan yavruların anneleri YYD ile beslenmiş olanların daha geniş karın çevresine sahip olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, maternal YY diyetin yavruların karın çevresini artırdığına işaret etmektedir. Literatürde hamilelik dönemi ve emzirme sırasında YYD ile beslenen annelerin yavrularının vücut ağırlıklarına ilişkin farklı sonuçlar bildirilmiştir. Yapılan çalışmaların bazıları (Connor vd., 2012; Howie vd., 2009) YYD ile beslenen annelerin yavrularının daha küçük olarak dünyaya geldiklerini rapor ederken çalışmaların büyük bir kısmı da anlamlı bir farklılığın olmadığını rapor etmişlerdir (Lépinay vd., 2015; Paradis vd., 2017; Purcell vd., 2011). Yapılan çalışmalar doğum sonrası sıfır veya birinci gün için bu şekilde olan değerlerin emzirme döneminde YYD ile devam eden anne diyetinin süttten kesme sırasında yavruların vücut ağırlıklarını kontrol grubuna kıyasla daha fazla artırdığını göstermektedir (Connor vd., 2012; Lépinay vd., 2015; Lima vd., 2018; Paradis vd., 2017; Purcell vd., 2011). Ribaroff vd. (2017) de yaptığı meta-regresyon analizinde YYD ile beslenen annelerin yavrularının doğum ağırlıkları açısından farklı olmadığını fakat YYD ile devam eden emzirme dönemi ile yavruların süttten kesme ve nihai vücut ağırlıklarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (Ribaroff vd., 2017). Benzer şekilde, M. M. Almeida vd. (2017) kilolar açısından farkın DS 12. günden itibaren, Liang vd. (2016) ise DS 7.günden itibaren anlamlı olmaya başladığını göstermişlerdir. Literatürdeki birçok çalışmada perinatal dönemdeki YY diyetin yavrularda vücut yağ birikimini, adipoziteyi ve kilo alımını artırabileceğini, bazı etkilerin emzirme sırasında veya süttten kesme sonrası YYD ile birleştirildiğinde daha belirgin olduğunu göstermektedir. Gawlińska vd ark. yaptıkları derleme çalışmasında bu duruma vurgu yaparak anne süttünün bileşiminin çocuklukta obezitenin gelişmesinde çok önemli bir faktör olabileceğine işaret etmişlerdir (Gawlińska vd., 2021).

Çalışmamızda süttten kesme sonrası YYD ile beslenen yavruların SD ile beslenen yavrulara kıyasla daha düşük bir kilo alım süreci izledikleri ve ancak DS 6. ve 7. haftalarda aynı anne diyet grubunun SD ile beslenen yavrularının ağırlıklarına eriştikleri, sonrasında ise istatistiksel olarak anlamlı olmayacak düzeyde geçtikleri gözlenmiştir. Bulgularımız literatürle birlikte ele alındığında Howie vd.'nin (2009)

çalışması ile Q. Wu ve Suzuki'nin (2006) araştırmalarında da belirttiği gibi annenin hamilelik ve emzirme sürecindeki beslenme şeklinin, doğum sonrası diyetten bağımsız olarak yavruların kilo alım ve obezite süreci üzerinde açıkça etkili olabileceğini göstermektedir.

5.2. Glikoz ve Trigliserit Düzeyleri

Vücut için enerji kaynağı olan kan glikoz seviyesinin belirli düzeyde bulunması önemlidir. Çalışmamızdaki diyet gruplarının kan glikoz düzeyleri karşılaştırıldığında annenin hamilelik ve emzirme döneminde YYD ile beslenmesi yavrulardaki glikoz düzeyini artırdığı gözlenirken, yavruların süttten kesme sonrası YYD ile beslenmesinin glikoz düzeyini azalttığı tespit edilmiştir. Literatürde glikoz düzeyini rapor eden birçok çalışma bulunmakta, yapılan çalışmalarda kullanılan yem içerikleri de oldukça değişkenlik göstermektedir (Butruille vd., 2019; Connor vd., 2012; Desai vd., 2014; Gawlińska vd., 2021; Janthakhin vd., 2017; Lépinay vd., 2015; Paradis vd., 2017).

Gawlińska vd. (2021) tarafından yapılan ve prelinik çalışmaların sonuçlarını özetleyen araştırmaya göre, gebelik ve emzirme dönemlerinde annelerin YYD'lerinin, yavruların kan glikoz düzeylerine olan etkisinin değişkenlik gösterdiği ifade edilmiştir. Wistar ve Sprague Dawley sıçanları üzerinde yapılan bu çalışmalarda kullanılan farklı diyetler ve değerlendirme zamanları dikkate alındığında, glikoz düzeylerinde bazılarında artış veya azalış rapor edilmiş olsa da genel olarak glikoz düzeylerinde gebelik ve/veya emzirme dönemlerinde YYD beslenmeye bağlı anlamlı bir değişikliğin olmadığı belirtilmiştir. Bahsi geçen çalışmada özellikle birden fazla aşamadaki glikoz düzeylerini rapor eden Connor vd. (2012), gebelik ve emzirme dönemlerinde YYD ile beslenen wistar sıçanlarının erkek ve diři yavrularında glikoz düzeylerinin DS. 2, 27 ve 120. günlerinde değişmediği rapor edilmişlerdir. İlgili çalışmada, sadece 27. gününde erkek yavrularda glikoz düzeylerinde azalma görüldüğü bildirilmiştir.

Diğer bir çalışmada ise Yang vd. (2022) ise hem anne hamilelik ve emzirme dönemi hem de süttten kesme sonrası yavru YYD'sinin glikoz düzeyini artırdığını belirtmiştir. Magliano vd. (2013) süttten kesme sonrası aynı SD ile beslenen

yavrulardan anneleri YYD ile beslenen grubun daha yüksek glikoz düzeyine sahip olduklarını rapor etmişlerdir. Yang ile Magliano'nun sonuçları çalışmamızla uyumlu olmakla birlikte diğer başka araştırmacılar farklı diyet kombinasyonları ve değerlendirme zamanları kullanarak yaptıkları çalışmalarda, genellikle glikoz düzeyleri açısından kontrol grubu ile anlamlı farklılık olmadığını ifade etmişlerdir (Butruille vd., 2019; Gawlińska vd., 2021; Janthakhin vd., 2017; Lépinay vd., 2015; Paradis vd., 2017).

Plazma trigliserit düzeyleri, dolaşımındaki yağların bir ölçüsüdür ve sağlık açısından önemlidir. Çalışmamızdaki diyet gruplarının trigliserit düzeyleri arasında farklılık olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Literatürde de trigliserit düzeylerine ilişkin farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Desai vd. (2014) emzirme sırasında YYD ile beslenen annelerin yavrularının sütten kesme sırasında ve DS. 180. günde daha yüksek trigliserit düzeyine sahip olduklarını bildirirken, Lepinay vd. (2015) ise hamilelik ve emzirme dönemlerinde YYD ile beslenen annelerin yavrularında trigliserit düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığını rapor etmişlerdir.

Sonuç olarak, maternal yüksek yağlı diyetlerin yavruların glikoz ve trigliserit düzeylerine olan etkisi, hayvan modeli, diyetin bileşimi ve değerlendirme zamanı gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir olduğunu düşündürmektedir.

5.3. HDL, LDL, VLDL Kolesterol Düzeyleri

HDL, periferik dokulardaki fazla kolesterolü uzaklaştırarak atılmak üzere karaciğere taşınması nedeniyle, ateroskleroza ve bunun sonucunda ortaya çıkan koroner kalp hastalığı gelişimine karşı koruyucu olarak kabul edilmektedir (Schuck vd., 2022).

Çalışmamızda aynı diyet grubunda yer alan yavrulardan anneleri YYD ile beslenmiş olanların daha yüksek HDL ve LDL kolesterol düzeyine sahip olduğu, bu durumun sütten kesme sonrası hem SD ile beslenen yavrular hem de YYD ile beslenen yavrular için de geçerli olduğu tespit edildi. Aynı anda HDL ve LDL'de görülen artışın beklenmeyen bir durum olduğu bunun da kullanılan diyet içeriği ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz. Bu durum bize maternal YYD'sinin yavruların

HDL ve LDL düzeyleri üzerinde artırıcı etki oluşturduğunu göstermektedir. Diğer taraftan aynı diyet grubunda yer alan annelerin yavrularından YYD ile beslenenlerin SD ile beslenen yavrulara kıyasla daha yüksek HDL ve LDL kolesterol düzeyine sahip olduğu gözlenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Anne ve yavru diyetinin HDL kolesterol düzeyi üzerindeki etkilerini bir arada incelemek için yapılan analiz sonuçları da dikkate alındığında çalışmamız, anne beslenmesinin yavru HDL kolesterol düzeyi üzerinde daha belirgin bir etkisi olduğunu göstermektedir. Yine benzer şekilde annenin YYD ile beslenmesinin LDL kolesterol düzeyleri üzerinde yavrunun YYD ile beslenmesine kıyasla daha güçlü bir etkiye sahip olduğu da çalışmamızda tespit edilmiştir.

Literatürde YYD'nin plazma HDL düzeyini azalttığına yönelik bulgularla (Binayi vd., 2023) birlikte YYD'nin HDL düzeyini yükselttiği bulgular da mevcuttur. Yang vd. (2022) sütten kesme sonrası YYD ile beslenmenin plazma HDL düzeyini artırma eğiliminde olduğunu göstermişlerdir. Bu şekilde farklı bulguların olmasının sebebinin YYD yeminin içeriği ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Trans ve doymuş yağ asitleri açısından zengin yüksek yağlı bir diyetin tüketilmesinin, lipit metabolizmasını olumsuz etkileyen değişikliklerin ortaya çıkmasında belirleyici bir faktör olduğu ileri sürülmektedir (Vieira vd., 2023).

HDL için literatürde farklı bulgular olmakla birlikte, çalışmamızda olduğu gibi literatürde de LDL düzeyi hem anne hem de sütten kesme sonrası yavru YYD tüketimi ile arttığı görülmektedir. LDL'nin yükselmesi önemli bir sağlık sorunu oluştururken randomize kontrollü çalışmalar, LDL kolesterolü 70 mg/dL'nin altına düşürmenin, aterosklerotik vasküler olay riskini azalttığını göstermiştir (Tobert, 2022). Çalışmamızda annesi YY diyetle beslenen yavrulardan sütten kesme sonrası SD ile beslenenlerin SDSA grubunun neredeyse 2 katı LDL düzeyine sahip oldukları düşünüldüğünde özellikle annenin YYD ile beslenmesinin yükselmiş LDL kaynaklı sağlık sorunları açısından önemli risk oluşturduğu öne sürülebilir.

Çalışmamızda VLDL düzeyleri açısından gruplar arasında LDL düzeylerine benzer farklılıklar gözlenmiş fakat bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Her ikisi de vücutta lipit taşıma görevini üstlenen lipoproteinler olduğu için LDL ve VLDL düzeylerinin YYD ile beslenen hayvanlarda genellikle

birlikte yükselmesi beklenir, çünkü YYD ile yağ asidi ve kolesterol miktarı artar (Duan vd., 2019; Tao vd., 2006). Ancak, bu iki lipoprotein türü farklı mekanizmalarla sentezlenir ve metabolize olur (Parhofer & Barrett, 2006).

HDL, LDL ve VLDL'nin her biri, kardiyovasküler sağlık açısından önemli olan lipoproteinlerdir ve bu lipoproteinlerin optimal düzeylerde tutulması kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaya yardımcı olabilir.

5.4. Adipokinler

Adipoz doku vücut enerji homeostazının düzenlenmesinde önemli bir metabolik organdır ve çok sayıda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar adipokin, adipoz doku tarafından salgılanmaktadır (Choe vd., 2016). Çalışmamızda, farklı diyet grupları arasında proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β , TNF- α ve IL-6) ve metabolik düzenleyici adipokinlerin (leptin ve adiponektin) serum düzeyleri incelenmiştir.

Leptin, enerji homeostazını düzenleyen ve iştah üzerinde önemli etkiye sahip bir hormondur. Yağ hücreleri tarafından salgılanan leptin hipotalamus üzerine etki ederek iştahı baskılamaktadır. Çalışmamızda leptin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. White vd. (2009) yaptıkları çalışmada hamilelik öncesi, hamilelik ve emzirme sırasında YYD ile beslenen annelerin yavrularının daha yüksek serum leptin düzeyine sahip olduklarını göstermişlerdir. Benzer şekilde Magliano vd. (2013) yaptığı çalışmada da YYD ile beslenen anne yavrularında serum leptin düzeyinin yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Bunlar gibi literatürdeki birçok çalışmada YYD'nin serum leptin seviyesinde artışa neden olduğu ileri sürülürken (Desai vd., 2014; Janthakhin vd., 2017), bazı çalışmalar leptin düzeyinde anlamlı bir farklılığının olmadığı bildirmişlerdir (Paradis vd., 2017). Bazı çalışmalarda diyet içeriğinde kullanılan yağın içeriğine (D'Asti vd., 2010), cinsiyete veya zamana göre leptin düzeylerinde farklı sonuçlar bulduklarını ortaya koymuşlardır (Connor vd., 2012). Gawlińska vd.'nin (2021) yapmış olduğu review çalışmasında da hamilelik ve emzire döneminde YYD ile beslenmenin çalışmaların bazılarında serum leptin düzeyini yükseltirken bazılarında farklılık olmadığını göstermişlerdir.

Milanski vd. (2009) diyetteki yağ oranının yanında doymuş doymamış yağ asidi oranının leptin açısından önemli olduğunu çalışmalarında açıkça göstermişlerdir. İlgili çalışmada daha yüksek doymamış yağ oranına sahip YYD ile beslenen grubun daha düşük orandaki doymamış YYD ile beslenen gruba kıyasla kontrol grubuna yakın sonuçlar verdiğini rapor etmişlerdir. Çalışmada özellikle daha yüksek orandaki doymamış yağ asidi içeriği olan YYD diyetle beslenen hayvanlarda leptin direncinin gelişmediğini ve kontrol grubundakine benzer şekilde leptinin iştah üzerindeki etkisinin devam ettiği rapor edilmiştir (Milanski vd., 2009). Çalışmamızda da kullanılan YYD içeriğindeki doymamış yağ asidi içeriğinin doymuş yağ asidi içeriğine kıyasla daha yüksek olduğu düşünüldüğünde gruplar arasında anlamlı fark olmayışının bundan kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Diğer taraftan TNF- α 'nın leptin ekspresyonunu aktive ettiği (Finck & Johnson, 2002; Zhang vd., 2000) ve çalışmamızdaki TNF- α düzeyinin kontrol grubundan farklılaşmamış olduğu da dikkate alındığında leptin düzeylerinin farklılaşmamış olması daha da iyi anlaşılabilir.

TNF- α , özellikle makrofajlar tarafından üretilen ve sistemik inflamasyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan güçlü bir proinflamatuvar sitokindir (Sade-Feldman vd., 2013; Santos-Alvarez vd., 1999). Bu sitokin, insulin direnci, ateroskleroz ve diğer metabolik bozukluklarla ilişkilendirilmektedir (Bach vd., 2015). Çalışmamızda TNF- α düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Borst ve Conever'ın yaptığı araştırmada YYD beslenen ratlarda western blot ile yapılan ölçümde iskelet kasında ve visseral BYD'de TNF- α proteininin artış gösterdiğini fakat kanda ELISA ile TNF- α tespit edilemediğini belirtmişlerdir (Borst & Conover, 2005). Makki vd. (2013) sıçanlarda oluşturulan obezite modellerinde TNF- α düzeylerinin arttığını ifade etmişlerdir. Dalvi vd. (2017) ise kısa süreli HFD uygulamasının TNF- α üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını, ancak uzun süreli HFD uygulamasının TNF- α ekspresyonunu artırdığını tespit etmişlerdir. Bunlara benzer şekilde literatürdeki çalışmalar, yüksek yağlı diyetlerin TNF- α seviyelerini artırabileceğini, ancak bu etkilerin başlangıç vücut yağ oranı, diyetlerin süresi ve bileşimi, ölçüm yöntemleri ve kullanılan analizler gibi faktörlere bağlı olarak değişebileceğini düşündürmektedir (Borst & Conover, 2005; Dalvi vd., 2017; Vodnizza vd., 2017). Çalışmamızda serum TNF- α düzeyinin kontrol

grubundan farklı olmamasının nedeninin serum TNF- α düzeyini yükseltmek için sürenin yeterli olmamış olabileceğini düşünmekteyiz. Bunlara ek olarak Santos-Santos-Alvarez vd.'nin (1999) çalışmalarında leptin'in TNF- α üzerindeki etkisinin doza bağımlı olduğunu belirtmektedirler. Çalışmamızda YYD ile beslenen gruplarda gözlemediğimiz leptin düzeylerinin kontrolden anlamlı düzeyde farklı olmaması Santos-Alvarez vd.'nin (1999) çalışmaları dikkate alındığında TNF- α düzeylerindeki değişim eksikliğinin açıklanmasına katkı sağlayabilir.

IL-1 β , geniş bir hücre yelpazesinde inflamasyon ve immün yanıtları düzenleyen bir sitokindir (Rider vd., 2011). Ayrıca, IL-1 β 'nın, enerji homeostazını ve metabolik süreçleri etkileyen bir rolü olduğu düşünülmektedir (Tack vd., 2012). YYD ile beslenmenin IL-1 β düzeyleri için literatürde farklı sonuçlar yer almaktadır. Nov vd. (2013) yaptıkları çalışmalarında, IL-1 β düzeyleri YYD grubunda düşük olsa da, YYD uygulanan farelerde portal kanda IL-1 β düzeylerinin sistemik dolaşımdaki düzeylere kıyasla tercihli bir artışa neden olduğunu belirtmişlerdir. Yanguas-Casás vd. (2021) araştırmalarına göre YYD beslenen erkek farelerin IL-1 β düzeyinin dişi farelerinde daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Araştırmamız da ise, IL-1 β düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan farklılıklar olsa da grafiksel açıdan standart diyetle beslenen annelerin yavrularının IL-1 β düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bulgularımız sterolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğine IL-1 β 'nin adipoz dokunun genişleyebilirliğini de sınırlayabileceğini düşündürmektedir.

IL-6, hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkileri olan çok yönlü bir sitokindir (Kumolosasi vd., 2014). İmmün ve inflamatuvar yanıtların yanı sıra, enerji metabolizması üzerinde de etkili olabilir (Ives vd., 2011). Araştırmamız, anne beslenmesinin IL-6 düzeyi üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu, annenin YYD ile beslenmesinin yavrunun IL-6 düzeyini azalttığını göstermiştir. Diğer taraftan süttten kesme sonrası YYD uygulanmasının IL-6 düzeyini arttırmaya başladığı fakat istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark oluşturamadığı görülmektedir. Bu durum, yani süttten kesme sonrası YYD ile IL-6 düzeyinin yükselmesi literatürle uyumlu (Magliano vd., 2013) olmakla birlikte sürenin istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme için yeterli olmamış olabileceğinden kaynaklanmış olabilir. Burada dikkat

edilmesi gereken önemli bir hususun yüksek yağlı diyetle beslenmenin kendisinden ayrı olarak içeriğinin de önemli olabileceği göz önüne alınmalıdır. Çünkü çalışmamızda maternal YYD'nin IL-6 ve IL-1 β gibi proinflamatuvar unsurların serum düzeylerini azaltıcı yönde etkisi görülmüştür. Bunun yemin yağ içeriğinin yüksek miktarda tekli doymamış yağ asidi içermesinden kaynaklı olduğunu düşünüyoruz. Magliano vd. (2013) aynı SD ile beslenen yavrulardan anneleri YYD ile beslenen grubun daha yüksek IL-6 düzeyine sahip olduklarını rapor etmişlerdir.

ADP, yağ hücreleri tarafından salgılanan ve insülin hassasiyetini arttıran bir protein hormondur (Pereira vd., 2012). Ayrıca, anti-inflamatuvar özelliklere sahip olduğu ve metabolik süreçleri düzenleyebileceği saptanmıştır (Gradidge vd., 2016). Çalışmamızda ADP düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görüldü. En yüksek ADP düzeylerinin anneleri SD ile beslenen SDSD ve SDHF gruplarına ait olduğu tespit edildi. İkili karşılaştırma sonuçlarına göre, aynı diyet grubunda yer alan yavrulardan anneleri YYD ile beslenenlerin anneleri SD ile beslenenlere kıyasla daha düşük ADP düzeyine sahip oldukları belirlendi. Magliano vd. (2013) süttten kesme sonrası aynı SD ile beslenen yavrulardan anneleri YYD ile beslenen grubun daha düşük ADP düzeyine sahip olduklarını rapor etmişlerdir. YYD'den SD'ye geçmenin bir stres unsuru oluşturarak ADP düzeyini HFSD grubunda düşürmüş olabileceği söylenebilir (Sobesky vd., 2014; South vd., 2012).

Sonuç olarak, bu çalışma annelerin ve yavruların aldığı diyetlerin proinflamatuvar sitokinler ve adipokinler üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Özellikle annelerin YYD ile beslenmesinin yavruların IL-6, IL-1 β ve ADP düzeylerini azaltıcı yönde etkilediği ve aynı diyet grubunda yer alan yavrulardan anneleri YYD ile beslenenlerin anneleri SD ile beslenenlere kıyasla daha düşük düzeylere sahip oldukları tespit edilmiştir. Bu bulgular, diyetin anneler ve yavrular üzerinde ayrı ayrı ve kümülatif etkilerinin daha fazla araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

5.5. KYD'deki UCP-1 Protein Düzeyleri

Çalışmamızda her iki anne diyet grubunda da süttten kesme sonrası YYD ile beslenen yavruların daha yüksek UCP1 düzeyine sahip olduğu bulunmuştur. Araştırmamızdaki bulgulara benzer şekilde, White vd. (2009) anne diyetlerinin ne

olduğundan bağımsız olarak süttten kesme sonrasında YYD ile beslenen yavruların, düşük yağlı diyet uygulanan yavrulara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek UCP1 düzeylerine sahip olduklarını rapor etmişlerdir. Doğrudan ilgili hayvan üzerinde (yani maternal diyet aşaması olmadan) YYD uygulaması ile yapılan çalışmalar oldukça fazladır. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda YYD uygulamasının KYD'deki UCP1 düzeyi (Folie vd., 2022) ve mRNA ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Fromme & Klingenspor, 2011; García-Ruiz vd., 2015). Çalışmamızdaki UCP1 bulguları da YYD ile beslenmenin KYD'de UCP1 düzeyini artırdığı yönündeki literatürü kuvvetli biçimde desteklemektedir.

Diğer taraftan çalışmamızda YYD ile beslenen annelerin yavrularının SD ile beslenen annelerin yavrularına kıyasla daha düşük UCP1 düzeyine sahip oldukları tespit edilmiştir. Literatürde bu konuda değişik bulgular bulunmaktadır. Almeida vd. (2017) maternal YY diyetin, erkek yavruların subkütan BYD'sindeki UCP1 içeriğini %56 azalttığını ve dişi yavruların KYD'sindeki UCP1 düzeyini ise 3,4 kat arttırdığını, diğer düzeylerdeki farklılıkların anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. White vd. (2009) ise anne diyetinin erişkin yavruların UCP1 düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını rapor etmişlerdir. Diğer taraftan Liang vd. (2016) ise sadece emzirme döneminde YYD ile beslenen annelerin yavrularının hem DS 10.gün hem de süttten kesme sırasında (DS 21.gün) kontrol grubuna kıyasla daha yüksek UCP1 ekspresyonuna sahip olduklarını rapor etmişlerdir. Liang vd. (2016) yavrulardaki bu UCP1 yüksekliğini şaşkırtıcı bulduklarını bildirmiş ve soğuga maruziyet durumunda UCP1 ekspresyonunun YYD ile beslenenlerde yükselmediğini dolayısıyla da her ne kadar UCP1 ekspresyonu daha yüksek olsa da YYD ile beslenen yavruların soğuk uyarana karşı termojenik adaptasyonlarının bozulduğunu ortaya koymuşlardır. Bu nedenle çalışmamızdakine benzer şekilde YYD ile beslenen yavruların daha yüksek UCP1 protein düzeyine sahip olduğunu gösteren çalışmalardaki bulguların daha dikkatli yorumlanması gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca literatürdeki çalışmalarda UCP1 düzeyi açısından görülen farklılıkların uygulanan YY diyet içeriklerindeki yağ oranı farklılıklarından kaynaklanabileceği de unutulmamalıdır.

5.6. Stereolojik Analizler

5.6.1. BYD adiposit çapları ve birim alana düşen adiposit sayısı

5.6.1.1. *Visseral ve subkütan BYD adipositlerinin çapları*

Adiposit çaplarında meydana gelen değişiklikler metabolik hastalıklarla ilişkili süreçlerin daha iyi anlaşılması açısından önemlidir. Yağ dokusu birikimi sonucu lipit damlacıklarının genişlemesi ile karakterize olan adiposit hipertrofisi, obezite ve ilişkili metabolik hastalıkların patogeneğinde önemli bir faktördür. Visseral bölgedeki büyümüş adipositler dislipidemi ile ilişkilendirilirken büyümüş subkütan BYD adipositleri de glikoz ve insülin anormallikleri ile bağlantılı oldukları öne sürülmüştür (Hoffstedt vd., 2010). Diğer taraftan visseral yağ dokusu birikiminin subkütan yağ dokusu birikimine kıyasla obezite ile ilişkili patolojilerin gelişimi açısından çok daha önemli etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Fox vd., 2007; Magliano vd., 2013; Pou vd., 2007).

Çalışmamız, araştırma sürecinin herhangi bir evresinde (anne ve/veya yavru diyeti sırasında) YYD uygulanan tüm grupların (SDHF, HFSD, HFHF) hem visseral hem de subkütan BYD'deki adiposit çaplarının, tüm süreç boyunca SD uygulanan gruba (SDSD) göre anlamlı derecede daha büyük olduğunu göstermiştir. Bu durum hem annelerin hamilelik ve emzirme dönemlerinde hem de yavruların süttten kesme sonrası YYD ile beslenmelerinin visseral BYD adipositlerinin çaplarını artırdığını göstermektedir. Almeida vd. (2017) yaptıkları çalışmada maternal YYD'nin hem erkek hem de dişi yavrularda visseral ve subkütan BYD adiposit çapını kontrol grubuna göre daha fazla artırdığını göstermiştir. Çalışmamızda annelerin ve yavruların her iki dönemde de YYD aldığı HFHF grubunda, adiposit çaplarının en yüksek olduğu bulunmuştur. Literatürde de benzer şekilde hem maternal hem de yavruya uygulanan YYD'nin adiposit çapını artırma konusunda daha etkili olduğunu göstermektedir (Bibi vd., 2017; Liang, Yang, Fu, vd., 2016; Zou vd., 2017). Bu bulgular, annelerin hamilelik ve emzirme dönemlerinde aldığı YYD, yavruların yağ dokusunun büyümesi ve adiposit çapı üzerinde kalıcı etkiler bırakabileceğini diğer taraftan hem annenin hem de yavrunun YYD ile beslenmesinin adiposit çaplarının genişlemesi üzerinde kümülatif etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda YYD ile beslenen annenin yavrularının süttten kesme sonrası SD ile

beslenmesinin hem subkütan hem de visseral BYD adiposit çaplarını azaltıcı etkisi güncel literatürle de uyumludur (Folie vd., 2022). Aşağıda belirttiğimiz üzere çalışmamızdaki visseral ve subkütan BYD'deki birim alana düşen adiposit sayısına ilişkin bulgular da adiposit çaplarına ilişkin bulgularımızla doğrudan örtüşür niteliktedir.

5.6.1.2. Visseral ve subkütan BYD'de birim alana düşen adiposit sayısı

Çalışmamız, araştırma sürecinin herhangi bir evresinde (anne ve/veya yavru diyeti sırasında) YYD uygulanan tüm grupların (SDHF, HFSD, HFHF) hem visseral hem de subkütan BYD'de birim alanda bulunan adiposit sayısının, tüm süreç boyunca standart diyet uygulanan gruba (SDSD) göre anlamlı derecede daha az olduğunu göstermiştir. Bu durum, hem annelerin hamilelik ve emzirme dönemlerinde hem de yavruların süttten kesme sonrası yüksek yağlı diyet ile beslenmelerinin visseral ve subkütan BYD'deki birim alanda yer alan adiposit sayısını azalttığını göstermektedir. Bununla birlikte annelerin YYD beslenmesi ile yavruların süttten kesme sonrasındaki benzer zaman diliminde YYD beslenmesinin hem visseral hemde subkütan BYD'de adiposit sayılarını azaltma konusunda belirgin bir fark olmadığı bulunmuştur. Buradaki bulgularımız adiposit çaplarına ilişkin bulgularımızla birlikte ele alındığında YYD ile visseral ve subkütan adiposit hipertrofinin gerçekleştiğini yani birim alandaki adiposit sayıları azalırken adipositlerin genişlediğini göstermektedir. Hoffstedt vd. (2010) hem subkütan hem de visseral BYD hiperplazisinin (yani birim alandaki adiposit sayısının artmasının), adiposit hipertrofisine (yani adipositlerin genişlemesi ile birim alandaki adiposit sayısının azalmasına) kıyasla daha iyi glikoz, insülin ve lipit düzeyleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

5.6.2. KYD adiposit çapları ve birim alana düşen adiposit sayısı

KYD adiposit çapları hem visseral hem de subkütan BYD adiposit çaplarına kıyasla daha küçüktür. KYD adipositlerinin çaplarındaki genişleme adiposit fonksiyonlarının başkalaşması açısından önemlidir (Cinti, 2011). Araştırmamızda annelerin hamilelik ve emzirme dönemlerinde YYD ile beslenmelerinin KYD 'deki adipositlerin çaplarını artırdığı ve bunun her iki yavru diyetinde de geçerli olduğu

bulundu. Diğer taraftan yavrunun YYD ile beslenmesinin de KYD'deki adiposit çapını azalttığı ve bunun her iki anne diyet grubunda da meydana geldiği gözlemlendi. Bu durum bize anne YYD'nin kahverengi adiposit çapını artırıcı etki oluştururken sütten kesme sonrası yavru YYD'nin kahverengi adiposit çapını azaltıcı etki yaptığını göstermektedir. Ayrıca yavru YYD'nin adiposit çapını azaltıcı etkisinin SD diyetle beslenen annenin yavruları üzerinde çok daha belirgin olduğu da yine çalışmamızda gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda SDDS ve SDHF gruplarının KYD'de ölçüm alanı başına düşen ortalama adiposit sayısı HFSD ve HFHF gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum, yüksek yağlı diyet alan annelerin yavrularının KYD'deki adiposit sayısının, standart diyet alan annelerin yavrularına göre daha düşük olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan aynı anne grubunda olan yavrudan HF diyetle beslenenlerin KYD'deki adiposit sayısının SD diyetle beslenen yavrulara kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, annelerin HF diyet ile beslenmelerinin KYD'deki adiposit sayısını azaltan bir etki oluşturmasına karşın yavruların sütten kesme sonrası YYD ile beslenmesinin adiposit sayısını arttırdığına işaret etmektedir.

KYD'deki adiposit çapının artmasının altında yatan mekanizma visseral ve subkütan BYD'deki ile benzer şekilde YYD ile ortaya çıkan fazla yağ asitlerinin enerji depolama kapasitesini aşması ve lipit damlacıklarının büyümesine yol açması olabilir. Büyüyen lipit damlacıkları ve beraberinde görülen adiposit hipertrofisi nedeniyle de çalışmamızda da görüleceği üzere birim alana düşen adiposit sayısında azalma meydana gelmektedir. Bu süreç aslında YYD ile oluşan yeni duruma karşı bir adaptasyon süreci ile ilişkilendirilebilir. Bu süreçte, KYD'nin esas fonksiyonu olan termojenik kapasitesi azalır ve enerji depolama fonksiyonları artar. Yine bu süreçte, KYD adipositlerinde çoklu küçük lipit damlacıklarının daha az sayıda büyük lipit damlacıklarına dönüşmesine yol açar (Folie vd., 2022) ve “whitening-beyazlaşma” olarak da nitelendirilen (Shimizu & Walsh, 2015) olay gerçekleşir ve doku fonksiyonel ve morfolojik açıdan beyaz yağ dokusuna benzemeye başlar. Çalışmamızda H&E ile boyanmış doku kesitlerinin görüntüleri de bu durumu doğrulamakta, literatürdeki çalışmalar da araştırmamızda görülen morfolojik

değişiklikleri açıkça desteklemektedir (Folie vd., 2022). Diğer taraftan KYD adipositlerinin çaplarının genişlemesi belirli bir düzeye kadar olmakta, BYD'ye benzemeye başlasa bile lipit damlacıklarının ve adiposilerin genişlemesi BYD adipositleri kadar olmamakta ve devam eden beyazlaşma süreci KYD adipositlerinin ölümüne yol açmaktadır (Kotzbeck vd., 2018). Anne YY diyetinin UCP1 düzeyi üzerindeki etkisine ilişkin bulgularımız hem literatürle (García-Ruiz vd., 2015) hem de KYD adipositlerinin yapısal özelliklerine ilişkin bulgularımızla doğrudan örtüşür niteliktedir. Bununla birlikte çalışmamızda sütten kesme sonrası YYD ile beslenen yavruların KYD adiposit çapının daha düşük bulunması olumlu bir etki olarak düşünülebilir. Ancak Liang vd. (2016) göstermiş olduğu gibi, KYD'nin oda sıcaklığındaki fonksiyonundan bağımsız olarak, YYD ile beslenen yavruların soğuk uyarana karşı termojenik adaptasyonları bozulabilir. Bu bağlamda, çalışmamızda sütten kesme sonrası YYD ile beslenen yavruların KYD adiposit çapının daha düşük bulunması olumlu bir yapısal sonuç olarak görünse de bu durumun fonksiyonel açıdan anlamlı olmayabileceğini belirtmek gerekmektedir.

Sonuçlar maternal YY diyetin KYD'deki adiposit sayısını azaltıp adiposit içeriğindeki lipit damlacıklarına daha fazla yağ depolayarak KYD'nin beyazlaşmasına daha belirgin bir katkı yaptığını ve KYD fonksiyonu açısından daha olumsuz bir etkiye sahip olduğuna işaret etmektedir. Bu durum da annenin hamilelik ve emzirme dönemlerinde beslenme şekline daha fazla dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir.

5.6.3. KYD ve BYD nükleuslarının çapları

5.6.3.1. *Visseral BYD nükleuslarının çapları*

Çalışmamız, araştırma sürecinin herhangi bir evresinde (anne ve/veya yavru diyeti sırasında) yüksek yağlı diyet uygulanan tüm grupların (SDHF, HFSD, HFHF) visseral BYD'deki adipositlerin nükleus çaplarının, tüm süreç boyunca standart diyet uygulanan gruba (SDSD) göre anlamlı derecede daha küçük olduğunu göstermiştir. Bu durum da hem annelerin hamilelik ve emzirme dönemlerinde hem de yavruların sütten kesme sonrası YYD ile beslenmelerinin visseral BYD adiposit nükleus çaplarını azalttığını göstermektedir. Ayrıca, annelerin ve yavruların her iki dönemde

de yüksek yağlı diyet aldığı HFHF grubunda, nükleus çaplarının en küçük olduğu görülmektedir. Bu bulgular, yüksek yağlı diyetin hem annelerin hamilelik ve emzirme dönemlerinde hem de yavruların büyüme dönemlerinde alındığında visseral BYD adiposit nükleuslarının çaplarının daralması üzerinde kümülatif etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Beyaz yağ hücreleri, trigliseritlerin depolanması için özelleşmiş yağ depolama organelleri olan lipit damlacıklarına sahiptir (Gómez-Hernández vd., 2012). Bu lipit damlacıkları, hücrenin büyük bir kısmını kaplayarak hücre içindeki diğer organellerin alanını daraltır. Dolayısıyla, beyaz yağ hücrelerinde nükleusların az olması, hücre içindeki alanı optimize ederek lipit depolama kapasitesini artırır. Nükleusların az olması aynı zamanda, beyaz yağ dokusunun farklılaşma ve işlevini de etkiler. Bu durum; hücrelerin ana işlevi enerji depolama olduğu için, hücrelerin çeşitli hormonların ve diğer sinyal moleküllerinin etkilerine yanıt vermesini zorlaştırıyor olabilir. Bu nedenle, beyaz yağ hücreleri, diğer dokulara göre daha az işlevsel nükleuslara sahip olabilirler (Gómez-Hernández vd., 2012; Parlee vd., 2014). Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular hem annenin beslenme düzeninin hem de yavruların süttten kesildikten sonra aldığı diyetin visseral beyaz yağ dokusundaki adiposit nükleuslarının çapları üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermiştir.

5.6.3.2. Subkütan BYD nükleuslarının çapları

Çalışmamız, süttten kesme sonrasında yüksek yağlı diyet uygulanan tüm grupların (SDHF, HFHF) subkütan BYD'deki nükleus çaplarının, süttten kesme sonrası standart diyet uygulanan gruplara (SDSD, HFSD) göre anlamlı derecede daha küçük olduğunu göstermiştir. Bu durum yavruların süttten kesme sonrası YYD ile beslenmelerinin subkütan BYD nükleuslarını çaplarını küçülttüğünü göstermektedir. Diğer taraftan aynı diyet grubuna sahip yavruların anne diyet gruplarının nükleus çapı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı da çalışmamızda gösterilmiştir. Bu durum da yavruların nükleus çap büyüklüklerinin annelerin hamilelik ve emzirme sürecinden anlamlı bir biçimde etkilenmediğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular, yavruların sütten kesildikten sonra aldığı diyetin subkütan BYD'deki nükleus çapları üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ancak annelere uygulanan diyetin ise anlamlı bir etkisi olmadığı göstermiştir.

5.6.3.3. KYD nükleuslarının çapları

Kahverengi yağ dokusu, küçük yağ damlacıklarının çevresinde yüksek yoğunlukta mitokondri içermektedir. Mitokondriler, oksidatif fosforilasyon yoluyla hücrelerin enerji ihtiyacını karşılar ve bu sırada ısı üretirler (Cannon & Nedergaard, 2004). Kahverengi yağ hücrelerinde nükleusların çapının artması, hücrenin mitokondri sayısının artmasıyla ilişkilidir. Bu da hücrenin ısı üretim kapasitesini artırır. Kahverengi yağ dokusunun nükleus sayısının artması, bu dokunun fonksiyonu ve metabolik aktivitesiyle yakından ilişkilidir. Lidell vd. (2013) yaptığı çalışmada, farelerin soğuk ortama maruz kalmaları sonrasında kahverengi yağ dokusunun mitokondri sayısının arttığı ve bu dokunun enerji tüketiminde de artış olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle, kahverengi yağ dokusunun nükleuslarının çapının artması, bu dokunun ısı üretim kapasitesini artırarak, enerji tüketimini artırabileceğini düşündürmektedir.

Araştırmamızda sütten kesme sonrası yavrunun YYD ile beslenmesinin KYD'deki nükleus çapını arttırdığı ve bunun her iki anne diyet grubunda da meydana geldiği açıkça gözlenmiştir. Diğer taraftan annelerin hamilelik ve emzirme dönemlerinde YYD ile beslenmelerinin KYD'deki nükleusların çaplarını küçülttüğü ve bunun her iki yavru diyetinde de geçerli olduğu bulunmuştur. Bu durum bize anne YY diyetinin KYD nükleus çaplarını küçültücü etki oluştururken yavru YY diyetinin KYD nükleus çapını artırıcı etki yaptığını göstermektedir. Birbirlerine zıt yönde olmakla birlikte anne beslenme biçiminin nükleus çapı üzerindeki etkisinin yavru diyetine kıyasla daha az olduğu da çalışmamızda gözlenmiştir.

5.6.4. Adipositlerin nükleus, sitoplazmik yapı ve lipit oranlarının incelenmesi

5.6.4.1. BYD'de nükleus ve sitoplazmik yapıların toplam adiposit alanına oranları

Literatürde yer alan çalışmalar, farklı yağ dokusu türlerinin morfolojik ve histolojik özellikleri hakkında bilgi sağlamaktadır. Örneğin, Boucher vd. (2012)

tarafından yapılan bir çalışmada, insulin ve IGF-1 sinyalizasyonu bozulmuş farelerde beyaz yağ dokusunun morfolojik ve histolojik özelliklerinde belirgin değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde, Armani vd. (2010) tarafından yapılan bir incelemede, yağ hücrelerinin farklılaşmasının moleküler mekanizmaları hakkında bilgi verilmiştir. Tchkonja vd (2006). yaptıkları çalışmada ise, farklı insan yağ dokusu tiplerinin morfolojik özellikleri incelenmiştir.

Yukarıdaki çalışmaların hepsi, yağ dokusunun histolojik özellikleri üzerine yapılan araştırmaların önemine işaret etmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda gözlenen nükleus ve stoplazmik alanların toplam alana oranındaki farklılıklar, yağ dokusunun farklılaşması ve fonksiyonu hakkında önemli ipuçları sağlayabilir. Ancak, daha kapsamlı ve detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda gruplara arasında nükleus ve stoplazmik alan gibi görece koyu alanların (H-E boyamada mor ve pembe ağırlıklı alanların) toplam alana oranı açısından farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Ancak bu farklılığın hem anne hem de yavru diyeti YY diyet olan HFHF grubundan kaynaklandığı bulunmuştur. Bu durum sadece YY diyetin hem anneye hem de yavruya uygulanması ile VF oranı üzerinde değişikliğe yol açtığını diğer durumlarda anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını göstermektedir.

5.6.4.2. KYD'deki lipit damlacıklarının toplam adiposit alanına oranları

Kahverengi yağ dokusunun histolojik görüntülerinde koyu renkli (mor, pembe) alanlar, yağ hücrelerinin çekirdeklerini ve sitoplazmalarını içerirken, açık renkli (beyaz) alanlar, yağ hücrelerinin yağ içeren sitoplazmalarını ifade eder. Bu nedenle, kahverengi yağ dokusunda koyu renkli (mor, pembe) alanların oranı, yağ hücrelerinin çekirdek ve sitoplazma oranı ile doğrudan ilişkilidir. Aksine, açık renkli (beyaz) alanların oranı, yağ hücrelerinin yağ içeren sitoplazma oranı ile ilgilidir.

Kahverengi yağ dokusunun yapısı gereği koyu renkli (mor, pembe) alanların oranı ve açık renkli (beyaz) alanların oranı arasında ters yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Yağ hücrelerinin çekirdek ve sitoplazma oranı arttıkça, koyu renkli (mor, pembe) alanların oranı artar, ancak açık renkli (beyaz) alanların oranı azalır. KYD'deki koyu renkli (mor, pembe) alanların oranı farklı koşullarda

değişebilmektedir. Örneğin, soğuk hava koşullarında bu oran artabilmektedir (Cinti, 2018). Benzer şekilde, diyabetik hastalarda bu oranın değişebileceği gösterilmiştir (Hanssen vd., 2015)

Araştırmamızda annelerin hamilelik ve emzirme dönemlerinde YY diyet ile beslenmelerinin kahverengi yağ dokusundaki nükleus ve stoplazmik alan VF oranını artırdığı ve bunun her iki yavru diyetinde de geçerli olduğu bulunmuştur. Ancak yavrunun yüksek yağlı diyetle beslenmesinin de kahverengi yağ dokusundaki adiposit VF oranı üzerine etkisinin her iki anne diyet grubunda farklılık gösterdiği gözlemlenmiştir. Dolayısıyla bu durum bize anneden gelen bir takım yapısal durumların yavrunun beslenmesi ile etkileşim oluşturduğu ve her iki anne diyet grubunda farklı sonuçlara yol açtığını düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, annenin beslenme düzeninin ve yavruların süten kesildikten sonra aldığı diyetin, vücut ağırlığı, karın çevresi, kan glikoz ve LDL kolesterol düzeyleri, adiposit çapları ve birim alana düşen adiposit sayıları üzerinde belirleyici olduğunu göstermiştir. Hem visseral hem de subkütan beyaz yağ dokusundaki adiposit çapları ve sayıları üzerinde annenin ve yavrunun aldığı diyetin belirgin etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, annenin hamilelik ve emzirme dönemlerinde aldığı yüksek yağlı diyetin, yavruların yağ dokusunun büyümesi ve adiposit çapı üzerinde kalıcı etkiler bırakabileceği ve farklı dönemlerde yüksek yağlı diyet ile beslenmenin yağ dokusunun büyümesi ve adiposit çaplarının genişlemesi üzerinde kümülatif etkilere sahip olabileceği belirlenmiştir.

Bu bulgular ışığında, obezite ve metabolik hastalıkların önlenmesi amacıyla diyetin, özellikle gelişim dönemindeki bireyler üzerindeki etkilerinin daha fazla incelenmesi gerekmektedir. Yaşamın ilk dönemlerinde diyetin düzenlenmesi ve yüksek yağ içeriğine sahip diyetlerden kaçınılması daha doğru bir yaklaşım olabilir. Ayrıca annelerin hamilelik ve emzirme dönemlerindeki beslenme düzeninin de dikkate alınması önemlidir. Hem annenin hem de yavrunun beslenme düzeninin, yavrunun vücut kompozisyonu üzerinde önemli bir rol oynadığı söylenebilir. Bu nedenle, annelerin beslenme düzeni konusunda daha fazla araştırma yapılması ve diyetin yavru üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması için daha fazla çalışma yapılması önerilir.

7. KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abuaish, S., Spinieli, R. L., & McGowan, P. O. (2018). Perinatal high fat diet induces early activation of endocrine stress responsivity and anxiety-like behavior in neonates. *Psychoneuroendocrinology*, *98*(August), 11–21. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.08.003>
- Adane, A. A., Mishra, G. D., & Tooth, L. R. (2016). Maternal pre-pregnancy obesity and childhood physical and cognitive development of children: a systematic review. *International Journal of Obesity (2005)*, *40*(11), 1608–1618. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.140>
- Afolabi, O. A., Alagbonsi, A. I., Oyinloye, R. T., Salahdeen, H. M., Salman, T. M., & Olatunji, L. A. (2018). High-fat diet reduces weight gain but increases other cardio-metabolic indices in offspring of normotensive and hypertensive rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*, *124*(3), 218–225. <https://doi.org/10.1080/13813455.2017.1383441>
- Ahmet, E. (2003). Yağ Hücresi ve Salgı Ürünlerinin Fonksiyonları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, *56*(3), 1. https://doi.org/10.1501/Tipfak_00000000074
- Akhaphong, B., Gregg, B., Kumusoglu, D., Jo, S., Singer, K., Scheys, J., DelProposto, J., Lumeng, C., Bernal-Mizrachi, E., & Alejandro, E. U. (2022). Maternal High-Fat Diet During Pre-Conception and Gestation Predisposes Adult Female Offspring to Metabolic Dysfunction in Mice. *Frontiers in Endocrinology*, *12*(January), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.780300>
- Almeida, M. M., Dias-Rocha, C. P., Souza, A. S., Muros, M. F., Mendonca, L. S., Pazos-Moura, C. C., & Trevenzoli, I. H. (2017). Perinatal maternal high-fat diet induces early obesity and sex-specific alterations of the endocannabinoid system in white and brown adipose tissue of weanling rat offspring. *British Journal of Nutrition*, *118*(10), 788–803. <https://doi.org/10.1017/S0007114517002884>
- Armani, A., Mammi, C., Marzolla, V., Calanchini, M., Antelmi, A., Rosano, G. M. C., Fabbri, A., & Caprio, M. (2010). Cellular models for understanding adipogenesis, adipose dysfunction, and obesity. *Journal of Cellular Biochemistry*, *110*(3), 564–572. <https://doi.org/10.1002/jcb.22598>
- Ataie-Kachoie, P., Pourgholami, M. H., Richardson, D. R., & Morris, D. L. (2014). Gene of the month: Interleukin 6 (IL-6). *Journal of Clinical Pathology*, *67*(11), 932–937. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202493>
- Bach, E., Møller, A. B., Jørgensen, J. O. L., Vendelbo, M. H., Jessen, N., Olesen, J. F., Pedersen, S. B., Nielsen, T. S., & Møller, N. (2015). Intact pituitary function is decisive for the catabolic response to TNF- α : studies of protein, glucose and fatty acid metabolism in hypopituitary and healthy subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *100*(2), 578–586. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2489>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Bartelt, A., & Heeren, J. (2014). Adipose tissue browning and metabolic health. *Nature Reviews Endocrinology*, *10*(1), 24–36. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.204>
- Berköz, M., & Yalın, S. (2008). Yağ Dokusunun İmmünolojik ve İnflamatuvar Fonksiyonları. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg*, *1*(1), 1–9.
- Bertholet, A. M., Natale, A. M., Bisignano, P., Suzuki, J., Fedorenko, A., Hamilton, J., Brustovetsky, T., Kazak, L., Garrity, R., Chouchani, E. T., Brustovetsky, N., Grabe, M., & Kirichok, Y. (2022). Mitochondrial uncouplers induce proton leak by activating AAC and UCP1. *Nature*, *606*(7912), 180–187. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04747-5>
- Bibi, S., Kang, Y., Du, M., & Zhu, M.-J. (2017). Maternal high-fat diet consumption enhances offspring susceptibility to DSS-induced colitis in mice. *Obesity*, *25*(5), 901–908. <https://doi.org/10.1002/oby.21816>
- Binayi, F., Moslemi, M., Khodaghohi, F., Hedayati, M., & Zardooz, H. (2023). Long-term high-fat diet disrupts lipid metabolism and causes inflammation in adult male rats: possible intervention of endoplasmic reticulum stress. *Archives of Physiology and Biochemistry*, *129*(1), 204–212. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1808997>
- Bing, C. (2015). Is interleukin-1 β a culprit in macrophage-adipocyte crosstalk in obesity? *Adipocyte*, *4*(2), 149–152. <https://doi.org/10.4161/21623945.2014.979661>
- Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, *15*(5), 288–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Boitard, C., Maroun, M., Tantot, F., Cavaroc, A., Sauvant, J., Marchand, A., Layé, S., Capuron, L., Darnaudery, M., Castanon, N., Coutureau, E., Vouimba, R. M., & Ferreira, G. (2015). Juvenile Obesity Enhances Emotional Memory and Amygdala Plasticity through Glucocorticoids. *Journal of Neuroscience*, *35*(9), 4092–4103. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3122-14.2015>
- Borst, S. E., & Conover, C. F. (2005). High-fat diet induces increased tissue expression of TNF- α . *Life Sciences*, *77*(17), 2156–2165. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.03.021>
- Boucher, J., Mori, M. A., Lee, K. Y., Smyth, G., Liew, C. W., MacOtela, Y., Rourk, M., Blüher, M., Russell, S. J., & Kahn, C. R. (2012). Impaired thermogenesis and adipose tissue development in mice with fat-specific disruption of insulin and IGF-1 signalling. *Nature Communications*, *3*(May). <https://doi.org/10.1038/ncomms1905>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Burgio, E., Lopomo, A., & Migliore, L. (2015). Obesity and diabetes: From genetics to epigenetics. *Molecular Biology Reports*, 42(4), 799–818. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3751-z>
- Burton-Freeman, B. (2000). Symposium: Dietary Composition and Obesity: Do We Need to Look beyond Dietary Fat? Dietary Fiber and Energy Regulation. *J. Nutr*, 130, 272–275.
- Butler, M. G. (2016). Single Gene and Syndromic Causes of Obesity: Illustrative Examples. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 140, 1–45. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.12.003>
- Butruille, L., Marousez, L., Pourpe, C., Oger, F., Lecoutre, S., Catheline, D., Görs, S., Metges, C. C., Guinez, C., Laborie, C., Deruelle, P., Eeckhoutte, J., Breton, C., Legrand, P., Lesage, J., & Eberlé, D. (2019). Maternal high-fat diet during suckling programs visceral adiposity and epigenetic regulation of adipose tissue stearoyl-CoA desaturase-1 in offspring. *International Journal of Obesity*, 43(12), 2381–2393. <https://doi.org/10.1038/S41366-018-0310-Z>
- Büyükdere, Y., & Mutlu, A. A. (2020). Taurin Amino Asidinin Obezite ve Yağ Doku Üzerindeki Etkileri Effects of Taurine Amino Acid on Obesity and Adipose Tissue. *H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 7(1), 41–54. <https://doi.org/10.21020/husbfd.604727>
- Caballero, B. (2019). Humans against Obesity: Who Will Win? *Advances in Nutrition*, 10, S4–S9. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy055>
- Campos-Silva, P., Costa, W. S., Sampaio, F. J. B., & Gregorio, B. M. (2018). Prenatal and/or postnatal high-fat diet alters testicular parameters in adult wistar albino rats. *Histology and Histopathology*, 33(4), 407–416. <https://doi.org/10.14670/HH-11-941>
- Cannon, B., & Nedergaard, J. (2004). Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiological Reviews*, 84(1), 277–359. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>
- Casas, M., Chatzi, L., Carsin, A.-E., Amiano, P., Guxens, M., Kogevinas, M., Koutra, K., Lertxundi, N., Murcia, M., Rebagliato, M., Riaño, I., Rodríguez-Bernal, C. L., Roumeliotaki, T., Sunyer, J., Mendez, M., & Vrijheid, M. (2013). Maternal pre-pregnancy overweight and obesity, and child neuropsychological development: two Southern European birth cohort studies. *International Journal of Epidemiology*, 42(2), 506–517. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt002>
- Chen, H., Simar, D., & Morris, M. J. (2009). Hypothalamic neuroendocrine circuitry is programmed by maternal obesity: Interaction with postnatal nutritional environment. *PLoS ONE*, 4(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006259>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Cheng, L., Wang, J., Dai, H., Duan, Y., An, Y., Shi, L., Lv, Y., Li, H., Wang, C., Ma, Q., Li, Y., Li, P., Du, H., & Zhao, B. (2021). Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*, 10(1), 48–65. <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1870060>
- Choe, S. S., Huh, J. Y., Hwang, I. J., Kim, J. I., & Kim, J. B. (2016). Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Frontiers in Endocrinology*, 7(APR), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00030>
- Cinti, S. (2011). Between brown and white: Novel aspects of adipocyte differentiation. *Annals of Medicine*, 43(2), 104–115. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.535557>
- Cinti, S. (2018). Adipose Organ Development and Remodeling. *Comprehensive Physiology*, 8(4), 1357–1431. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170042>
- Cinti, S., Frederich, R. C., Zingaretti, M. C., De Matteis, R., Flier, J. S., & Lowell, B. B. (1997). Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. *Endocrinology*, 138(2), 797–804. <https://doi.org/10.1210/endo.138.2.4908>
- Connor, K. L., Vickers, M. H., Beltrand, J., Meaney, M. J., & Sloboda, D. M. (2012). Nature, nurture or nutrition? Impact of maternal nutrition on maternal care, offspring development and reproductive function. *The Journal of Physiology*, 590(9), 2167–2180. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.223305>
- Coppack, S. W. (2001). Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proceedings of the Nutrition Society*, 60(3), 349–356. <https://doi.org/10.1079/pns2001110>
- Cristancho, A. G., & Lazar, M. A. (2011). Forming functional fat: A growing understanding of adipocyte differentiation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 12(11), 722–734. <https://doi.org/10.1038/nrm3198>
- Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., Kuo, F. C., Palmer, E. L., Tseng, Y.-H., Doria, A., Kolodny, G. M., & Kahn, C. R. (2009). Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0810780>
- D'Asti, E., Long, H., Tremblay-Mercier, J., Grajzer, M., Cunnane, S. C., Di Marzo, V., & Walker, C. D. (2010). Maternal dietary fat determines metabolic profile and the magnitude of endocannabinoid inhibition of the stress response in neonatal rat offspring. *Endocrinology*, 151(4), 1685–1694. <https://doi.org/10.1210/EN.2009-1092>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Dalvi, P. S., Chalmers, J. A., Luo, V., Han, D.-Y., Wellhauser, L., Liu, Y., Tran, D. Q., Castel, J., Luquet, S., Wheeler, M. B., & Belsham, D. D. (2017). High fat induces acute and chronic inflammation in the hypothalamus: effect of high-fat diet, palmitate and TNF- α on appetite-regulating NPY neurons. *International Journal of Obesity*, *41*(1), 149–158. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.183>
- de Almeida, D. L., Fabrício, G. S., Trombini, A. B., Pavanello, A., Tófolo, L. P., da Silva Ribeiro, T. A., de Freitas Mathias, P. C., & Palma-Rigo, K. (2013). Early Overfeed-Induced Obesity Leads to Brown Adipose Tissue Hypoactivity in Rats. *Cellular Physiology and Biochemistry*, *32*(6), 1621–1630. <https://doi.org/10.1159/000356598>
- Demine, S., Renard, P., & Arnould, T. (2019). Mitochondrial uncoupling: A key controller of biological processes in physiology and diseases. *Cells*, *8*(8). <https://doi.org/10.3390/cells8080795>
- Deng, Y., & Scherer, P. E. (2010). Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1212*, 1–19. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05875.x>
- Desai, M., Jellyman, J. K., Han, G., Beall, M., Lane, R. H., & Ross, M. G. (2014). Maternal obesity and high-fat diet program offspring metabolic syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *211*(3), 237.e1-237.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.025>
- Deurenberg, P., & Yap, M. (1999). The assessment of obesity: methods for of obesity. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, *13*(1), 1–11.
- Dias-Rocha, C. P., Almeida, M. M., Santana, E. M., Costa, J. C. B., Franco, J. G., Pazos-Moura, C. C., & Trevenzoli, I. H. (2018). Maternal high-fat diet induces sex-specific endocannabinoid system changes in newborn rats and programs adiposity, energy expenditure and food preference in adulthood. *Journal of Nutritional Biochemistry*, *51*, 56–68. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.09.019>
- dos Santos, L. S., de Matos, R. J. B., Cordeiro, G. dos S., dos Santos, J. N., Perez, G. dos S., Gonçalves, M. dos S., Ribeiro, I. de O., & Barreto Medeiros, J. M. (2022). Perinatal and post-weaning exposure to an obesogenic diet promotes greater expression of nuclear factor- κ B and tumor necrosis factor- α in white adipose tissue and hypothalamus of adult rats. *Nutritional Neuroscience*, *25*(3), 502–510. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1764291>
- Duan, Y., Zhang, F., Yuan, W., Wei, Y., Wei, M., Zhou, Y., Yang, Y., Chang, Y., & Wu, X. (2019). Hepatic cholesterol accumulation ascribed to the activation of ileum Fxr-Fgf15 pathway inhibiting hepatic Cyp7a1 in high-fat diet-induced obesity rats. *Life Sciences*, *232*. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2019.116638>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Eder, C. (2009). Mechanisms of interleukin-1 β release. İçinde *Immunobiology* (C. 214, Sayı 7, ss. 543–553). <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2008.11.007>
- Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A. J., & Paquot, N. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 105(2), 141–150. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.006>
- Fang, H., & Judd, R. L. (2018). Adiponectin regulation and function. *Comprehensive Physiology*, 8(3), 1031–1063. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170046>
- Fantuzzi, G. (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and clinical immunology*, 115(5), 911–919.
- Feldmann, H. M., Golozoubova, V., Cannon, B., & Nedergaard, J. (2009). UCP1 Ablation Induces Obesity and Abolishes Diet-Induced Thermogenesis in Mice Exempt from Thermal Stress by Living at Thermoneutrality. *Cell Metabolism*, 9(2), 203–209. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.12.014>
- Finck, B. N., & Johnson, R. W. (2002). Anti-inflammatory agents inhibit the induction of leptin by tumor necrosis factor-alpha. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 282(5), R1429-35. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00569.2001>
- Folie, S., Radlinger, B., Goebel, G., Salzmann, K., Staudacher, G., Röss, C., Tilg, H., & Kaser, S. (2022). Changing the dietary composition improves inflammation but not adipocyte thermogenesis in diet-induced obese mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 99, 108837. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108837>
- Fox, C. S., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Pou, K. M., Maurovich-Horvat, P., Liu, C. Y., Vasan, R. S., Murabito, J. M., Meigs, J. B., Cupples, L. A., D'Agostino, R. B., & O'Donnell, C. J. (2007). Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments. *Circulation*, 116(1), 39–48. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355>
- Fromme, T., & Klingenspor, M. (2011). Uncoupling protein 1 expression and high-fat diets. İçinde *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* (C. 300, Sayı 1, ss. R1-8). <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00411.2010>
- Gamber, K. M., Huo, L., Ha, S., Hairston, J. E., Greeley, S., & Bjørnbæk, C. (2012). Over-expression of leptin receptors in hypothalamic POMC neurons increases susceptibility to diet-induced obesity. *PLoS ONE*, 7(1), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030485>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Garaulet, M., Ordovás, J. M., & Madrid, J. A. (2010). The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *International Journal of Obesity*, *34*(12), 1667–1683. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.118>
- García-Ruiz, E., Reynés, B., Díaz-Rúa, R., Ceresi, E., Oliver, P., & Palou, A. (2015). The intake of high-fat diets induces the acquisition of brown adipocyte gene expression features in white adipose tissue. *International Journal of Obesity*, *39*(11), 1619–1629. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.112>
- Gawlińska, K., Gawliński, D., Filip, M., & Przegaliński, E. (2021). Relationship of maternal high-fat diet during pregnancy and lactation to offspring health. *Nutrition Reviews*, *79*(6), 709–725. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa020>
- Golden, N. H., Schneider, M., Wood, C., Daniels, S., Abrams, S., Corkins, M., De Ferranti, S., Magge, S. N., Schwarzenberg, S., Critch, J., Hubbard, V., Scanlon, K., Soto, V., Burrowes, D., Haro, T., Braverman, P. K., Adelman, W., Alderman, E. M., Breuner, C. C., ... Lindros, J. (2016). Preventing obesity and eating disorders in adolescents. *Pediatrics*, *138*(3). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1649>
- Gómez-Hernández, A., Otero, Y. F., De Las Heras, N., Escribano, Ó., Cachofeiro, V., Lahera, V., & Benito, M. (2012). Brown fat lipoatrophy and increased visceral adiposity through a concerted adipocytokines overexpression induces vascular insulin resistance and dysfunction. *Endocrinology*, *153*(3), 1242–1255. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1765>
- Gradidge, P. J. L., Norris, S. A., Jaff, N. G., & Crowther, N. J. (2016). Metabolic and body composition risk factors associated with metabolic syndrome in a cohort of women with a high prevalence of cardiometabolic disease. *PLoS ONE*, *11*(9), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162247>
- Guzzardi, M. A., Collado, M. C., Panetta, D., Tripodi, M., & Iozzo, P. (2022). Maternal High-Fat Diet Programs White and Brown Adipose Tissues In Vivo in Mice, with Different Metabolic and Microbiota Patterns in Obesity-Susceptible or Obesity-Resistant Offspring. *Metabolites*, *12*(9), 1–14. <https://doi.org/10.3390/metabo12090828>
- Hanssen, M. J. W., Hoeks, J., Brans, B., van der Lans, A. A. J. J., Schaart, G., van den Driessche, J. J., Jörgensen, J. A., Boekschoten, M. V., Hesselink, M. K. C., Havekes, B., Kersten, S., Mottaghy, F. M., van Marken Lichtenbelt, W. D., & Schrauwen, P. (2015). Short-term cold acclimation improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nature Medicine*, *21*(8), 863–865. <https://doi.org/10.1038/nm.3891>
- Heinonen, S., Jokinen, R., Rissanen, A., & Pietiläinen, K. H. (2020). White adipose tissue mitochondrial metabolism in health and in obesity. *Obesity Reviews*. <https://doi.org/10.1111/obr.12958>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Hida, K., Wada, J., Eguchi, J., Zhang, H., Baba, M., Seida, A., Hashimoto, I., Okada, T., Yasuhara, A., Nakatsuka, A., Shikata, K., Hourai, S., Futami, J., Watanabe, E., Matsuki, Y., Hiramatsu, R., Akagi, S., Makino, H., & Kanwar, Y. S. (2005). Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(30), 10610–10615. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504703102>
- Hoffstedt, J., Arner, E., Wahrenberg, H., Andersson, D. P., Qvisth, V., Löfgren, P., Rydén, M., Thörne, A., Wirén, M., Palmér, M., Thorell, A., Toft, E., & Arner, P. (2010). Regional impact of adipose tissue morphology on the metabolic profile in morbid obesity. *Diabetologia*, *53*(12), 2496–2503. <https://doi.org/10.1007/S00125-010-1889-3>
- Houseknecht, K. L., Baile, C. A., Matteri, R. L., & Spurlock, M. E. (1998). The Biology of Leptin: A Review. *Journal of Animal Science*, *76*(5), 1405–1420. <https://doi.org/10.2527/1998.7651405x>
- Howie, G. J., Sloboda, D. M., Kamal, T., & Vickers, M. H. (2009). Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet. *The Journal of Physiology*, *587*(Pt 4), 905. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2008.163477>
- Idriss, H. T., & Naismith, J. H. (2000). TNF α and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship(s). *Microscopy Research and Technique*, *50*(3), 184–195. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20000801\)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H)
- Ives, S. J., Blegen, M., Coughlin, M. A., Redmond, J., Matthews, T., & Paolone, V. (2011). Salivary estradiol, interleukin-6 production, and the relationship to substrate metabolism during exercise in females. *European Journal of Applied Physiology*, *111*(8), 1649–1658. <https://doi.org/10.1007/S00421-010-1789-8>
- Izquierdo, A. G., Crujeiras, A. B., Casanueva, F. F., & Carreira, M. C. (2019). Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? *Nutrients*, *11*(11), 1–11. <https://doi.org/10.3390/nu11112704>
- Jager, J., Grémeaux, T., Cormont, M., Le Marchand-Brustel, Y., & Tanti, J.-F. (2007). Interleukin-1 β -Induced Insulin Resistance in Adipocytes through Down-Regulation of Insulin Receptor Substrate-1 Expression. *Endocrinology*, *148*(1), 241–251. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0692>
- Janthakhin, Y., Rincel, M., Costa, A. M., Darnaudéry, M., & Ferreira, G. (2017). Maternal high-fat diet leads to hippocampal and amygdala dendritic remodeling in adult male offspring. *Psychoneuroendocrinology*, *83*, 49–57. <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2017.05.003>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Kadowaki, T., & Yamauchi, T. (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews*, 26(3), 439–451. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0005>
- Kaur, S., Bansal, Y., Kumar, R., & Bansal, G. (2020). A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 28(5), 115327. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115327>
- Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(6), 2548–2556. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
- Kotzbeck, P., Giordano, A., Mondini, E., Murano, I., Severi, I., Venema, W., Cecchini, M. P., Kershaw, E. E., Barbatelli, G., Haemmerle, G., Zechner, R., & Cinti, S. (2018). Brown adipose tissue whitening leads to brown adipocyte death and adipose tissue inflammation. *Journal of Lipid Research*, 59(5), 784–794. <https://doi.org/10.1194/JLR.M079665>
- Kozak, L. P., & Anunciado-Koza, R. (2008). UCP1: its involvement and utility in obesity. *International Journal of Obesity*, 32(S7), S32–S38. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.236>
- Krauss, S., Zhang, C. Y., & Lowell, B. B. (2005). The mitochondrial uncoupling-protein homologues. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 6(3), 248–261. <https://doi.org/10.1038/nrm1592>
- Kumolosasi, E., Salim, E., Jantan, I., & Ahmad, W. (2014). Kinetics of Intracellular, Extracellular and Production of Pro-Inflammatory Cytokines in Lipopolysaccharide- Stimulated Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(4), 536. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v13i4.8>
- Kwok, K. H. M., Lam, K. S. L., & Xu, A. (2016). Heterogeneity of white adipose tissue: Molecular basis and clinical implications. *Experimental and Molecular Medicine*, 48(3), e215-12. <https://doi.org/10.1038/emm.2016.5>
- Lasselun, J., Magne, E., Beau, C., Ledaguenel, P., Dexpert, S., Aubert, A., Layé, S., & Capuron, L. (2014). Adipose inflammation in obesity: Relationship with circulating levels of inflammatory markers and association with surgery-induced weight loss. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(1), 53–61. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2673>
- Lecoultre, V., & Ravussin, E. (2011). Brown adipose tissue and aging. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 14(1), 1–6. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328341221e>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Lee, H., Lee, I. S., & Choue, R. (2013). Obesity, inflammation and diet. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, 16(3), 143–152. <https://doi.org/10.5223/pghn.2013.16.3.143>
- Lee, Y.-H., Mottillo, E. P., & Granneman, J. G. (2014). Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1842(3), 358–369. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.011>
- Lépinay, A. L., Larrieu, T., Joffre, C., Acar, N., Gárate, I., Castanon, N., Ferreira, G., Langelier, B., Guesnet, P., Brétilon, L., Parnet, P., Layé, S., & Darnaudéry, M. (2015). Perinatal high-fat diet increases hippocampal vulnerability to the adverse effects of subsequent high-fat feeding. *Psychoneuroendocrinology*, 53, 82–93. <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2014.12.008>
- Liang, X., Yang, Q., Fu, X., Rogers, C. J., Wang, B., Pan, H., Zhu, M. J., Nathanielsz, P. W., & Du, M. (2016). Maternal obesity epigenetically alters visceral fat progenitor cell properties in male offspring mice. *Journal of Physiology*, 594(15), 4453–4466. <https://doi.org/10.1113/JP272123>
- Liang, X., Yang, Q., Zhang, L., Maricelli, J. W., Rodgers, B. D., Zhu, M.-J., & Du, M. (2016). Maternal high-fat diet during lactation impairs thermogenic function of brown adipose tissue in offspring mice. *Scientific Reports*, 6(1), 34345. <https://doi.org/10.1038/srep34345>
- Libby, P. (2017). Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(18), 2278–2289. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.028>
- Lidell, M. E., Betz, M. J., Leinhard, O. D., Heglind, M., Elander, L., Slawik, M., Mussack, T., Nilsson, D., Romu, T., Nuutila, P., Virtanen, K. A., Beuschlein, F., Persson, A., Borga, M., & Enerbäck, S. (2013). Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nature Medicine*, 19(5), 631–634. <https://doi.org/10.1038/nm.3017>
- Lima, M. S., Perez, G. S., Morais, G. L., Santos, L. S., Cordeiro, G. S., Couto, R. D., Deiró, T. C. B. J., Leandro, C. G., & Barreto-Medeiros, J. M. (2018). Effects of maternal high fat intake during pregnancy and lactation on total cholesterol and adipose tissue in neonatal rats. *Brazilian Journal of Biology*, 78(4), 615–618. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.166788>
- Liu, X., Rossmeisl, M., McClaine, J., & Kozak, L. P. (2003). Paradoxical resistance to diet-induced obesity in UCP1-deficient mice. *Journal of Clinical Investigation*, 111(3), 399–407. <https://doi.org/10.1172/JCI200315737>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Liu, Z., Patil, I. Y., Jiang, T., Sancheti, H., Walsh, J. P., Stiles, B. L., Yin, F., & Cadenas, E. (2015). High-Fat Diet Induces Hepatic Insulin Resistance and Impairment of Synaptic Plasticity. *PLoS ONE*, 10(5). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0128274>
- Magliano, D. C., Bargut, T. C. L., de Carvalho, S. N., Aguila, M. B., Mandarim-de-Lacerda, C. A., & Souza-Mello, V. (2013). Peroxisome Proliferator-Activated Receptors-Alpha and Gamma Are Targets to Treat Offspring from Maternal Diet-Induced Obesity in Mice. *PLoS ONE*, 8(5), e64258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064258>
- Makki, K., Froguel, P., & Wolowczuk, I. (2013). Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. *ISRN Inflammation*, 2013, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2013/139239>
- Margetic, S., Gazzola, C., Pegg, G. G., & Hill, R. A. (2002). Leptin: A review of its peripheral actions and interactions. *International Journal of Obesity*, 26(11), 1407–1433. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802142>
- Mărginean, C. O., Meliș, L. E., Ghiga, D. V., & Mărginean, M. O. (2019). Early Inflammatory Status Related to Pediatric Obesity. *Frontiers in Pediatrics*, 7(JUN), 241. <https://doi.org/10.3389/FPED.2019.00241>
- Marlatt, K. L., & Ravussin, E. (2017). Brown Adipose Tissue: an Update on Recent Findings. *Current Obesity Reports*, 6(4), 389–396. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0283-6>
- Martinez-Santibañez, G., & Nien-Kai Lumeng, C. (2014). Macrophages and the regulation of adipose tissue remodeling. *Annual Review of Nutrition*, 34, 57–76. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071812-161113>
- Maury, E., & Brichard, S. M. (2010). Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 314(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.07.031>
- Mayoral, L.-C., Andrade, G., Mayoral, E.-C., Huerta, T., Canseco, S., Rodal Canales, F., Cabrera-Fuentes, H., Cruz, M., Pérez Santiago, A., Alpuche, J., Zenteno, E., Ruíz, H., Cruz, R., Jeronimo, J., & Perez-Campos, E. (2020). Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian Journal of Medical Research*, 151(1), 11. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1768_17
- Mermer, M., & Acar TEK, N. (2017). Adipoz doku ve enerji metabolizması üzerine etkileri. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*, January. <https://doi.org/10.22312/sdusbed.292229>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Milanski, M., Degasperi, G., Coope, A., Morari, J., Denis, R., Cintra, D. E., Tsukumo, D. M. L. L., Anhe, G., Amaral, M. E., Takahashi, H. K., Curi, R., Oliveira, H. C., Carvalheira, J. B. C. C., Bordin, S., Saad, M. J., & Velloso, L. A. (2009). Saturated Fatty Acids Produce an Inflammatory Response Predominantly through the Activation of TLR4 Signaling in Hypothalamus: Implications for the Pathogenesis of Obesity. *The Journal of Neuroscience*, 29(2), 359–370. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2760-08.2009>
- Moon, Y. S., Kim, D. H., & Song, D. K. (2004). Serum tumor necrosis factor- α levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. İçinde *Metabolism: Clinical and Experimental* (C. 53, Sayı 7, ss. 863–867). <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.02.007>
- Moreno-Mendez, E., Quintero-Fabian, S., Fernandez-Mejia, C., & Lazo-De-La-Vega-Monroy, M. L. (2020). Early-life programming of adipose tissue. *Nutrition Research Reviews*, 33(2), 244–259. <https://doi.org/10.1017/S0954422420000037>
- Nakamura, Y., & Nakamura, K. (2018). Central regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy homeostasis dependent on food availability. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 470(5), 823–837. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2090-z>
- Nedergaard, J., Golozoubova, V., Matthias, A., Asadi, A., Jacobsson, A., & Cannon, B. (2001). UCP1: the only protein able to mediate adaptive non-shivering thermogenesis and metabolic inefficiency. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 1504(1), 82–106. [https://doi.org/10.1016/S0005-2728\(00\)00247-4](https://doi.org/10.1016/S0005-2728(00)00247-4)
- NHLBI. (2002). *The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults* (Sayı 2). NHLBI Obesity Education Initiative, National Heart, Lung, Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity.
- NHLBI. (2013). Managing Overweight and Obesity in Adults: Systematic Evidence Review from the Obesity Expert Panel, 2013. İçinde *National Heart, Lung, and Blood Institute*. <https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/obesity-evidence-review.pdf>
- Nov, O., Shapiro, H., Ovadia, H., Tarnovscki, T., Dvir, I., Shemesh, E., Kovsan, J., Shelef, I., Carmi, Y., Voronov, E., Apte, R. N., Lewis, E., Haim, Y., Konrad, D., Bashan, N., & Rudich, A. (2013). Interleukin-1 β Regulates Fat-Liver Crosstalk in Obesity by Auto-Paracrine Modulation of Adipose Tissue Inflammation and Expandability. *PLoS ONE*, 8(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053626>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- O'Neill, D. (2015). Measuring obesity in the absence of a gold standard. *Economics and Human Biology*, 17(June 2013), 116–128. <https://doi.org/10.1016/j.ehb.2015.02.002>
- Obradovic, M., Sudar-Milovanovic, E., Soskic, S., Essack, M., Arya, S., Stewart, A. J., Gojobori, T., & Isenovic, E. R. (2021). Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Frontiers in Endocrinology*, 12(May), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>
- Odaka, Y., Nakano, M., Tanaka, T., Kaburagi, T., Yoshino, H., Sato-Mito, N., & Sato, K. (2010). The Influence of a High-Fat Dietary Environment in the Fetal Period on Postnatal Metabolic and Immune Function. *Obesity*, 18(9), 1688–1694. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.513>
- Oliveira, T. W. S., Leandro, C. G., De Jesus Deiró, T. C. B., Dos Santos Perez, G., Da França Silva, D., Druzian, J. I., Couto, R. D., & Barreto-Medeiros, J. M. (2011). A perinatal palatable high-fat diet increases food intake and promotes hypercholesterolemia in adult rats. *Lipids*, 46(11), 1071–1074. <https://doi.org/10.1007/s11745-011-3604-7>
- Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 85–97. <https://doi.org/10.1038/nri2921>
- Pan, W. W., & Myers, M. G. (2018). Leptin and the maintenance of elevated body weight. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(2), 95–105. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.168>
- Paradis, J., Boureau, P., Moyon, T., Nicklaus, S., Parnet, P., & Paillé, V. (2017). Perinatal western diet consumption leads to profound plasticity and GABAergic phenotype changes within hypothalamus and reward pathway from birth to sexual maturity in rat. *Frontiers in Endocrinology*, 8(AUG). <https://doi.org/10.3389/FENDO.2017.00216>
- Parhofer, K. G., & Barrett, P. H. R. (2006). What we have learned about VLDL and LDL metabolism from human kinetics studies. *Journal of Lipid Research*, 47(8), 1620–1630. <https://doi.org/10.1194/JLR.R600013-JLR200>
- Park, A., Kim, W. K., & Bae, K.-H. (2014). Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells. *World Journal of Stem Cells*, 6(1), 33. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i1.33>
- Parlee, S. D., Lentz, S. I., Mori, H., & MacDougald, O. A. (2014). Quantifying Size and Number of Adipocytes in Adipose Tissue. İçinde *Methods in Enzymology* (C. 537, ss. 93–122). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411619-1.00006-9>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Parlee, S. D., & MacDougald, O. A. (2014). Maternal nutrition and risk of obesity in offspring: The Trojan horse of developmental plasticity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1842(3), 495–506. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.07.007>
- Pereira, R. I., Snell-Bergeon, J. K., Erickson, C., Schauer, I. E., Bergman, B. C., Rewers, M., & Maahs, D. M. (2012). Adiponectin dysregulation and insulin resistance in type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(4), E642-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2542>
- Perng, W., & Oken, E. (2017). Programming Long-Term Health: Maternal and Fetal Nutrition and Diet Needs. İçinde *Early Nutrition and Long-Term Health: Mechanisms, Consequences, and Opportunities* (Sayı 1). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100168-4.00015-X>
- Plomgaard, P., Nielsen, A. R., Fischer, C. P., Mortensen, O. H., Broholm, C., Penkowa, M., Krogh-Madsen, R., Erikstrup, C., Lindegaard, B., Petersen, A. M. W., Taudorf, S., & Pedersen, B. K. (2007). Associations between insulin resistance and TNF- α in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(12), 2562–2571. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0834-6>
- Portillo, M. P., Serra, F., Simon, E., Del Barrio, A. S., & Palou, A. (1998). Energy restriction with high-fat diet enriched with coconut oil gives higher UCP1 and lower white fat in rats. *International Journal of Obesity*, 22(10), 974–979. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800706>
- Pou, K. M., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Vasan, R. S., Maurovich-Horvat, P., Larson, M. G., Keaney, J. F., Meigs, J. B., Lipinska, I., Kathiresan, S., Murabito, J. M., O'Donnell, C. J., Benjamin, E. J., & Fox, C. S. (2007). Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Volumes Are Cross-Sectionally Related to Markers of Inflammation and Oxidative Stress. *Circulation*, 116(11), 1234–1241. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.710509>
- Poulos, S. P., Hausman, D. B., & Hausman, G. J. (2010). The development and endocrine functions of adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 323(1), 20–34. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.12.011>
- Purcell, R. H., Sun, B., Pass, L. L., Power, M. L., Moran, T. H., & Tamashiro, K. L. K. (2011). Maternal stress and high-fat diet effect on maternal behavior, milk composition, and pup ingestive behavior. *Physiology and Behavior*, 104(3), 474–479. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2011.05.012>
- Reddy, N. L., Tan, B. K., Barber, T. M., & Randeva, H. S. (2014). Brown adipose tissue: Endocrine determinants of function and therapeutic manipulation as a novel treatment strategy for obesity. *BMC Obesity*, 1(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s40608-014-0013-5>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Revelo, X. S., Luck, H., Winer, S., & Winer, D. A. (2014). Morphological and inflammatory changes in visceral adipose tissue during obesity. *Endocrine Pathology*, 25(1), 93–101. <https://doi.org/10.1007/s12022-013-9288-1>
- Reynolds, C. M., Gray, C., Li, M., Segovia, S. A., & Vickers, M. H. (2015). Early life nutrition and energy balance disorders in offspring in later life. *Nutrients*, 7(9), 8090–8111. <https://doi.org/10.3390/nu7095384>
- Ribaroff, G. A., Wastnedge, E., Drake, A. J., Sharpe, R. M., & Chambers, T. J. G. G. (2017). Animal models of maternal high fat diet exposure and effects on metabolism in offspring: a meta-regression analysis. *Obesity Reviews*, 18(6), 673–686. <https://doi.org/10.1111/obr.12524>
- Ricquier, D., & Bouillaud, F. (2000). The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochemical Journal*, 345(2), 161–179. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3450161>
- Rider, P., Carmi, Y., Guttman, O., Braiman, A., Cohen, I., Voronov, E., White, M. R., Dinarello, C. A., & Apte, R. N. (2011). IL-1 α and IL-1 β Recruit Different Myeloid Cells and Promote Different Stages of Sterile Inflammation. *The Journal of Immunology*, 187(9), 4835–4843. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102048>
- Romieu, I., Dossus, L., Barquera, S., Blotière, H. M., Franks, P. W., Gunter, M., Hwalla, N., Hursting, S. D., Leitzmann, M., Margetts, B., Nishida, C., Potischman, N., Seidell, J., Stepien, M., Wang, Y., Westerterp, K., Winichagoon, P., Wiseman, M., & Willett, W. C. (2017). Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Causes and Control*, 28(3), 247–258. <https://doi.org/10.1007/s10552-017-0869-z>
- Rousset, S., Alves-Guerra, M. C., Mozo, J., Miroux, B., Cassard-Doulcier, A. M., Bouillaud, F., & Ricquier, D. (2004). The Biology of Mitochondrial Uncoupling Proteins. *Diabetes*, 53(SUPPL. 1), 1). <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2007.s130>
- Sade-Feldman, M., Kanterman, J., Ish-Shalom, E., Elnekave, M., Horwitz, E., & Baniyash, M. (2013). Tumor Necrosis Factor- α Blocks Differentiation and Enhances Suppressive Activity of Immature Myeloid Cells during Chronic Inflammation. *Immunity*, 38(3), 541–554. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.02.007>
- Sanchez-Gurmaches, J., & Guertin, D. A. (2014). Adipocyte lineages: Tracing back the origins of fat. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1842(3), 340–351. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.027>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Santos-Alvarez, J., Goberna, R., & Sánchez-Margalet, V. (1999). Human Leptin Stimulates Proliferation and Activation of Human Circulating Monocytes. *Cellular Immunology*, *194*(1), 6–11. <https://doi.org/10.1006/cimm.1999.1490>
- Scheja, L., & Heeren, J. (2019). The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nature Reviews Endocrinology*, *15*(9), 507–524. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0230-6>
- Schuck, R. N., Delfino, J. G., Leptak, C., & Wagner, J. A. (2022). Biomarkers in drug development. İçinde *Atkinson's Principles of Clinical Pharmacology* (ss. 323–342). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819869-8.00029-X>
- Shibasaki, I., Nishikimi, T., Mochizuki, Y., Yamada, Y., Yoshitatsu, M., Inoue, Y., Kuwata, T., Ogawa, H., Tsuchiya, G., Ishimitsu, T., & Fukuda, H. (2010). Greater expression of inflammatory cytokines, adrenomedullin, and natriuretic peptide receptor-C in epicardial adipose tissue in coronary artery disease. *Regulatory Peptides*, *165*(2–3), 210–217. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2010.07.169>
- Shimizu, I., & Walsh, K. (2015). The Whitening of Brown Fat and Its Implications for Weight Management in Obesity. *Current obesity reports*, *4*(2), 224–229. <https://doi.org/10.1007/S13679-015-0157-8>
- Sidossis, L., & Kajimura, S. (2015). Brown and beige fat in humans: Thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*, *125*(2), 478–486. <https://doi.org/10.1172/JCI78362>
- Skowronski, A. A., Shaulson, E. D., Leibel, R. L., & LeDuc, C. A. (2022). The postnatal leptin surge in mice is variable in both time and intensity and reflects nutritional status. *International Journal of Obesity*, *46*(1), 39–49. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00957-5>
- Sobesky, J. L., Barrientos, R. M., De May, H. S., Thompson, B. M., Weber, M. D., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2014). High-fat diet consumption disrupts memory and primes elevations in hippocampal IL-1 β , an effect that can be prevented with dietary reversal or IL-1 receptor antagonism. *Brain, behavior, and immunity*, *42*, 22. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2014.06.017>
- South, T., Westbrook, F., & Morris, M. J. (2012). Neurological and stress related effects of shifting obese rats from a palatable diet to chow and lean rats from chow to a palatable diet. *Physiology & behavior*, *105*(4), 1052–1057. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2011.11.019>
- Stamatakis, E., Hirani, V., & Rennie, K. (2009). Moderate-to-vigorous physical activity and sedentary behaviours in relation to body mass index-defined and waist circumference-defined obesity. *British Journal of Nutrition*, *101*(5), 765–773. <https://doi.org/10.1017/S0007114508035939>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Starling, S. (2020). Role for a TNF superfamily network in human obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(10), 539. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0406-0>
- Sullivan, E. L., Riper, K. M., Lockard, R., & Valleau, J. C. (2015). Maternal high-fat diet programming of the neuroendocrine system and behavior. *Hormones and Behavior*, 76, 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.04.008>
- Sun, K., Kusminski, C. M., Scherer, P. E., Sun, K., Kusminski, C. M., & Scherer, P. E. (2011). *Adipose tissue remodeling and obesity Find the latest version : Review series Adipose tissue remodeling and obesity*. 121(6), 2094–2101. <https://doi.org/10.1172/JCI45887.2094>
- Tack, C. J., Stienstra, R., Joosten, L. A. B., & Netea, M. G. (2012). Inflammation links excess fat to insulin resistance: the role of the interleukin-1 family. *Immunological Reviews*, 249(1), 239–252. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01145.x>
- Tan, J.-A. M. A., Lee, P.-C., Wee, Y.-C., Tan, K.-L., Mahali, N. F., George, E., & Chua, K.-H. (2010). High Prevalence of Alpha- and Beta-Thalassemia in the Kadazandusuns in East Malaysia: Challenges in Providing Effective Health Care for an Indigenous Group. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010(1), 1–5. <https://doi.org/10.1155/2010/706872>
- Tang, R., Sun, W., Zhang, J.-C., Mao, L., Quanquin, N., Wu, D., & Sun, Y. (2022). Expression of Human Uncoupling Protein-1 in Escherichia coli Decreases its Survival Under Extremely Acidic Conditions. *Current Microbiology*, 79(3), 77. <https://doi.org/10.1007/s00284-022-02762-3>
- Tao, J., Tu, C., Yang, Z., Zhang, Y., Chung, X. L., Ma, H., & Zhen, Z. S. (2006). Enhanced external counterpulsation improves endothelium-dependent vasorelaxation in the carotid arteries of hypercholesterolemic pigs. *International Journal of Cardiology*, 112(3), 269–274. <https://doi.org/10.1016/J.IJCARD.2005.09.021>
- Tchkonina, T., Giorgadze, N., Pirtskhalava, T., Thomou, T., DePonte, M., Koo, A., Forse, R. A., Chinnappan, D., Martin-Ruiz, C., Von Zglinicki, T., & Kirkland, J. L. (2006). Fat depot-specific characteristics are retained in strains derived from single human preadipocytes. *Diabetes*, 55(9), 2571–2578. <https://doi.org/10.2337/db06-0540>
- Tobert, J. A. (2022). LDL Cholesterol—How Low Can We Go? *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 51(3), 681–690. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2022.01.005>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Trayhurn, P., & Wood, I. S. (2005). Signalling role of adipose tissue: Adipokines and inflammation in obesity. *Biochemical Society Transactions*, 33(5), 1078–1081. <https://doi.org/10.1042/BST20051078>
- Tzanavari, T., Giannogonas, P., & Karalis, K. P. (2010). TNF- α and obesity. *Current Directions in Autoimmunity*, 11, 145–156.
- Uysal, B. B., Ordueri, N. E. G., Karakaş, A. A., Ertosun, M. G., Özkan, Ö., & Özkan, Ö. (2017). İnsanda Kahverengi Yağ Dokusu. *Türkiye Klinikleri Kozmetik Dermatoloji - Özel Konular*, 10(4), 285–288. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-insanda-kahverengi-yag-dokusu-80265.html>
- Van Marken Lichtenbelt, W. D., Vanhomerig, J. W., Smulders, N. M., Drossaerts, J. M. A. F. L., Kemerink, G. J., Bouvy, N. D., Schrauwen, P., & Teule, G. J. J. (2009). Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *New England Journal of Medicine*, 360(15), 1500–1508. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808718>
- van Vliet, S., Koh, H.-C. E., Patterson, B. W., Yoshino, M., LaForest, R., Gropler, R. J., Klein, S., & Mittendorfer, B. (2020). Obesity Is Associated With Increased Basal and Postprandial β -Cell Insulin Secretion Even in the Absence of Insulin Resistance. *Diabetes*, 69(10), 2112–2119. <https://doi.org/10.2337/db20-0377>
- Vargas-Rodríguez, I., Reyes-Castro, L. A., Pacheco-López, G., Lomas-Soria, C., Zambrano, E., Díaz-Ruíz, A., & Diaz-Cintra, S. (2022). Postnatal exposure to lipopolysaccharide combined with high-fat diet consumption induces immune tolerance without prevention in spatial working memory impairment. *Behavioural Brain Research*, 423(January), 113776. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.113776>
- Viana-Huete, V., & Fuster, J. J. (2019). Potential Therapeutic Value of Interleukin 1b-targeted Strategies in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 72(9), 760–766. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.03.006>
- Vieira, A. C. A., Pinheiro, R. O., Soares, N. L., Bezerra, M. L. R., Nascimento, D. dos S., Alves, A. F., Sousa, M. C. de P., Dutra, M. L. da V., Lima, M. dos S., Donato, N. R., & Aquino, J. de S. (2023). Maternal high-fat diet alters the neurobehavioral, biochemical and inflammatory parameters of their adult female rat offspring. *Physiology & Behavior*, 266, 114180. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2023.114180>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Vodnizza, S. E. I., Nurmohamed, M. T., Visman, I. M., Christiaan Van Denderen, J., Lems, W. F., Jaime, F., & Van Der Horst-Bruinsma, I. E. (2017). Fat Mass Lowers the Response to Tumor Necrosis Factor- α Blockers in Patients with Ankylosing Spondylitis. *The Journal of Rheumatology*, *44*(9), 1355–1361. <https://doi.org/10.3899/JRHEUM.170094>
- White, C. L., Purpera, M. N., & Morrison, C. D. (2009). Maternal obesity is necessary for programming effect of high-fat diet on offspring. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *296*(5), R1464–R1472. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.91015.2008>
- WHO Regional office for Europe. (2022). *WHO European Regional Obesity Report 2022*.
- Wolfrum, C., & Peleg-Raibstein, D. (2019). Maternal overnutrition leads to cognitive and neurochemical abnormalities in C57BL/6 mice. *Nutritional Neuroscience*, *22*(10), 688–699. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1432096>
- Wu, L., Xia, M., Duan, Y., Zhang, L., Jiang, H., Hu, X., Yan, H., Zhang, Y., Gu, Y., Shi, H., Li, J., Gao, X., & Li, J. (2019). Berberine promotes the recruitment and activation of brown adipose tissue in mice and humans. *Cell Death and Disease*, *10*(6). <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1706-y>
- Wu, Q., & Suzuki, M. (2006). Parental obesity and overweight affect the body-fat accumulation in the offspring: the possible effect of a high-fat diet through epigenetic inheritance. *Obesity Reviews*, *7*(2), 201–208. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00232.x>
- Yang, Z., Jiang, J., Chen, M., Huang, J., Liu, J., Wei, X., Jia, R., Song, L., Sun, B., Luo, X., Song, Q., & Han, Z. (2022). Sex-Specific Effects of Maternal and Post-Weaning High-Fat Diet on Adipose Tissue Remodeling and Asprosin Expression in Mice Offspring. *Molecular Nutrition & Food Research*, *66*(4), 2100470. <https://doi.org/10.1002/MNFR.202100470>
- Yanguas-Casás, N., Torres-Fuentes, C., Crespo-Castrillo, A., Diaz-Pacheco, S., Healy, K., Stanton, C., Chowen, J. A., Garcia-Segura, L. M., Arevalo, M. A., Cryan, J. F., & de Ceballos, M. L. (2021). High-fat diet alters stress behavior, inflammatory parameters and gut microbiota in Tg APP mice in a sex-specific manner. *Neurobiology of Disease*, *159*, 105495. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105495>
- Yuan, T., Li, J., Zhao, W. G., Sun, W., Liu, S. N., Liu, Q., Fu, Y., & Shen, Z. F. (2019). Effects of metformin on metabolism of white and brown adipose tissue in obese C57BL/6J mice. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, *11*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0490-2>

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

Zalesin, K. C., Franklin, B. A., Miller, W. M., Peterson, E. D., & McCullough, P. A. (2008). Impact of Obesity on Cardiovascular Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 37(3), 663–684. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.06.004>

Zhang, H. H., Kumar, S., Barnett, A. H., & Eggo, M. C. (2000). Tumour necrosis factor-alpha exerts dual effects on human adipose leptin synthesis and release. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 159(1–2), 79–88. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(99\)00194-x](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(99)00194-x)

Zou, T., Chen, D., Yang, Q., Wang, B., Zhu, M. J., Nathanielsz, P. W., & Du, M. (2017). Resveratrol supplementation of high-fat diet-fed pregnant mice promotes brown and beige adipocyte development and prevents obesity in male offspring. *Journal of Physiology*, 595(5), 1547–1562. <https://doi.org/10.1113/JP273478>