



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**YÜKSEK PROTEİN DİYETİ ALAN SIÇANLARDA  
ANTIOKSİDAN VE İNFLAMASYON BİYOBELİRTEÇLERİ İLE  
OBEZİTE GELİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN NESİLLERE  
BAĞLI DEĞİŞİMİNİN İNCELENMESİ**

NEDA YOUSEFİRAD

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. NİHAL BÜYÜKUSLU

İSTANBUL-2020

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sırasında ve bu çalışmanın yürütülmesinde her zaman bilgi, tecrübe ve emeklerini esirgemeyen, özveri, sabır ve sevgi ile en büyük desteği veren değerli danışmanım sayın Doç. Dr. Nihal BÜYÜKUSLU'ya,

Lisansüstü eğitimim ve akademik hayatım boyunca bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda destek ve imkanlarını hiçbir zaman esirgemeyen, engin tecrübeleriyle yol gösteren sayın Prof. Dr. Gülgün ERSOY' ve sayın Prof. Dr. Muazzez GARİPAĞAOĞLU'na,

Araştırmam sürecinde fiziksel imkanları ve ekibiyle destek olan ve bu süreci kolaylaştıran İstanbul Medipol Üniversitesi Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER) ve İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Araştırma Merkezi (MEDİTAM)'ndeki tüm araştırmacılara,

Çalışmanın, uygulanması, sonuçlandırılması ve verilerin yorumlanması aşamalarında desteklerini esirgemeyen sayın Dr. Öğr. Üyesi Hadi KARİMKHANI'ye

Destekleri ile beni motive eden İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümündeki değerli hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu çalışma süresince de beni hep yüreklendiren ve destekleyen canım ailem; babam Dr. Mohammad Hossein YOUSEFİRAD, annem Mehrangiz TİZRO ve ablalarım Leila ve Shahla YOUSEFİRAD'a,

Son olarak bilgi birikimiyle, bir dost olarak desteğiyle ve harika bir eş olarak sevgisiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Siyamek SALEKİ'ye,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	xii
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	7
4.1. Obezite.....	7
4.1.1. Obezitenin tanımı.....	7
4.1.2. Obezite prevalansının belirlenmesi.....	7
4.1.3. Obezitenin dünyadaki prevalansı.....	8
4.1.5. Obezitenin değerlendirmesi.....	9
4.1.6. Obezitenin nedenleri.....	9
4.1.7. Obeziteyle ilişkili sağlık sorunları.....	10
4.2. Yağ Dokusu.....	11
4.2.1. Lipotoksisite.....	11
4.3. İnflamasyon.....	12
4.3.1. İnflamatuar biyobelirteçler.....	13
4.3.2. İnflamatuar sitokinler.....	13
4.3.2.1. İnterlökin-6.....	15
4.3.2.1.1. İnterlökin-6 ve obezite.....	15
4.3.2.2. Tümör nekrozis faktör alfa.....	16
4.3.2.2.1. Tümör nekrozis faktör alfa ve obezite.....	16
4.3.3. İnflamatuar proteinler ve enzimler.....	16
4.3.3.1. C-Reaktif protein.....	17
4.3.3.1.1. C-Reaktif protein ve obezite.....	17
4.3.4. Diğer inflammatuar biyobelirteçler.....	17
4.4. Oksidatif stres ve Obezite.....	17

4.4.1. Diyet bileşeni ve oksidatif stres .....	18
4.4.2. Oksidatif strese bağlı komplikasyonlar.....	18
4.4.3. Antioksidan kapasite ve obezite.....	19
4.5. Proteinler ve İşlevleri .....	19
4.5.1. Proteinlerin sentezlenmesi .....	23
4.5.1.1. DNA transkripsiyonu .....	24
4.5.1.2. RNA translasyonu .....	24
4.5.2. Protein kalitesi .....	24
4.5.3. Azot dengesi.....	25
4.5.4. Beslenmede protein tüketim önerileri .....	26
4.5.4.1. Minimum fiziksel aktiviteye sahip sağlıklı bireyler .....	27
4.5.4.2. Orta veya şiddetli fiziksel aktiviteye sahip sağlıklı bireyler ....	28
4.5.4.3. Obez bireyler.....	30
4.5.4.4. Öğün sıklığı.....	31
4.5.5. Protein eksikliği .....	32
4.5.5.1. İnsanlarda protein eksikliğinin yol açtığı sağlık sorunları.....	32
4.5.5.2. İnsanlarda protein eksikliğinin önlenmesi .....	34
4.5.6. Protein için tolere edilebilir üst alım düzeyi .....	35
4.5.6.1. Bebeklerde ve çocuklarda protein için güvenilir üst alım düzeyi .....	35
4.5.6.2. Yetişkinlerde protein için güvenilir üst alım düzeyi.....	35
4.5.7. Yüksek protein alımının insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri.....	36
4.5.7.1. Genel değerlendirme .....	36
4.5.7.2. Sindirim, böbrek veya kardiyovasküler fonksiyonlar .....	38
4.5.7.3. Kemik sağlığı .....	39
4.5.7.4. Kanser ve diyabet.....	39
4.5.8. Yüksek protein diyetinin gebelik ve laktasyon dönemindeki etkileri....	43
5. GEREÇ VE YÖNTEM .....	43
5.1. Sıçanların Temini, Beslenme ve Barınma Durumları .....	43
5.2. Yemlerin Temini ve İçeriği .....	43
5.3. Deney Gruplarının Oluşturulması .....	45
5.4. Deney Gruplarına Diyetlerin Uygulanması.....	45
5.5. Deney Gruplarının Ağırlık Değişimleri ve Yem Tüketim Kayıtları .....	47

5.6. Kan Alınması, Karaciğer ve Yağ Dokusunun Çıkarılması ve Ağırlıklarının Belirlenmesi.....	47
5.7. Serum Glukoz Düzeylerinin Ölçülmesi .....	48
5.8. Serum İnsülin, IGF-1, Lipid Profili ve İnflamasyon Biyobelirteçleri Düzeylerinin Belirlenmesi .....	49
5.9. Karaciğer Doku Hemojenatının Hazırlanması .....	50
5.10. Karaciğer Doku Hemojenatlarında Protein Analizi .....	50
5.10.1. Bradford yönteminde kullanılmış olan çözeltiler .....	50
5.10.2. Deney Yöntemi .....	51
5.10.3. Doku hemojenatında proteinlerin belirlenmesi .....	51
5.10.4. Hesaplanması .....	51
5.11. Karaciğer Doku Hemojenatında Trigliserit Analizi.....	52
5.11.1. Deney Yöntemi .....	52
5.12. Karaciğer Doku Hemojenatında TAS ve TOS Ölçümü.....	53
5.12.1. Oksidatif stres indeksin hesaplanması .....	53
6. BULGULAR.....	55
6.1. Ağırlık değişimlerinin gruplar arasında değerlendirilmesi .....	55
6.2. Yem Tüketiminin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi.....	56
6.3. CRP Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi.....	57
6.4. IL-6 Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi .....	59
6.5. TNF- $\alpha$ Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi .....	60
6.6. Serum Glukoz Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi .....	62
6.7. IGF-1 Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi .....	64
6.8. İnsülin Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi .....	65
6.9. Serum-TG Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi .....	67
6.10. HDL Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi .....	69
6.11. Toplam Kolesterol Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi .....	70
6.12. Serum LDL Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi .....	72
6.13. TG-Karaciğer Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi.....	73
6.14. Beyaz Renkli Yağ Dokusu Ağırlık Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi .....	74
6.15. Kahve Renkli Yağ Dokusu Ağırlık Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi .....	76
6.17. Karaciğer Dokusu TOS Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi ...	78

6.18. Karaciğer Dokusu OSI Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi.....	79
6.19. Ağırlık Düzeylerinin Grup İçinde Değerlendirilmesi .....	81
6.20. Serum CRP Düzeylerinin Grup İçinde Değerlendirilmesi.....	82
6.21. Serum IL-6 Düzeylerinin Grup İçinde Değerlendirilmesi .....	83
6.22. Serum TNF- $\alpha$ Düzeylerinin Grup İçinde Değerlendirilmesi.....	85
6.23. Serum Glukoz Düzeylerinin Grup İçinde Değerlendirilmesi.....	86
6.24. Serum IGF-1 Düzeylerinin Grup İçinde Değerlendirilmesi.....	88
6.25. Serum İnsülin Düzeylerinin Grup İçinde Değerlendirilmesi .....	89
6.27. Serum TG Düzeylerinin Grup İçinde Değerlendirilmesi .....	92
6.28. Serum Toplam Kolesterol Düzeylerinin Grup İçinde Değerlendirilmesi.....	94
6.29. Serum LDL Düzeylerinin Grup İçinde Değerlendirilmesi.....	95
7. TARTIŞMA .....	100
7-1. Ağırlık, Yem Tüketimi ve Adipoz Doku .....	101
7-1-1. Ağırlık .....	101
7-1-2. Yem tüketimi.....	103
7-1-3. Adipoz doku .....	104
7-2. Karaciğer TG Düzeyi.....	105
7-3. Glukoz, İnsülin ve IGF .....	107
7-4. CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$ .....	110
7-5. HDL- LDL- Total kolesterol ve TG.....	112
7-6. Oksidatif Stres Durumu .....	114
8. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	118
9. KAYNAKLAR .....	122
10. EKLER.....	139
11. ETİK KURUL KARARI.....	139
12. ÖZGEÇMİŞ .....	144

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 4-1. BKİ sınıflandırılması .....	7
Tablo 4-2. Obezitenin etiyolojik sınıflandırması.....	7
Tablo 4-3. İnflamasyon etiyolojisi.....	9
Tablo 4-4. Sitokinler ve fonksiyonları.....	11
Tablo 4-5. Obezite ve oksidatif stres ile ilişkili hastalıklar .....	13
Tablo 4-6. Protein yapısında bulunan 20 amino asidin fonksiyonu ve yapısı..	14
Tablo 4-7. Sağlıklı bireylerde elzem olan amino asitler ve gereksinimleri.....	16
Tablo 4-8. Sağlıklı bireylerde elzem olmayan amino asitler ve gereksinimleri	17
Tablo 4-9. Tüm yaş gruplarında protein gereksinimi .....	18
Tablo 4-10. İnsanlarda protein eksikliğine bağlı olarak gelişen semptomlar...	22
Tablo 4-11. Farklı yaş gruplarında protein için güvenilir üst alım düzeyi.....	25
Tablo 5-1. Sıçan yemlerinin rasyon içeriği .....	28
Tablo 5-2. Sıçan yemlerinin enerji ve makrobesin yüzdeleri.....	29
Tablo 5-3. Deney grupları ve kısaltmaları.....	29
Tablo 5-4. Deney akış şeması.....	30
Tablo 5-5. ELISA işlem basamakları .....	32
Tablo 6-1. Gruplara göre ağırlık değerinin karşılaştırılması .....	36
Tablo 6-2. Gruplara göre yem tüketimi değerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 6-3. Gruplara göre CRP değerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 6-4. Gruplara göre IL-6 değerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 6-5. Gruplara göre TNF- $\alpha$ değerinin karşılaştırılması .....	41
Tablo 6-6. Gruplara göre serum glukoz değerinin karşılaştırılması .....	42
Tablo 6-7. Gruplara göre IGF-1 değerinin karşılaştırılması .....	43
Tablo 6-8. Gruplara göre insülin değerinin karşılaştırılması .....	45
Tablo 6-9. Gruplara göre Serum-TG değerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 6-10. Gruplara göre HDL değerinin karşılaştırılması .....	47
Tablo 6-11. Gruplara göre toplam kolesterol değerinin karşılaştırılması .....	48
Tablo 6-12. Gruplara göre serum LDL değerlerinin karşılaştırılması .....	50
Tablo 6-13. Gruplara göre TG-karaciğer değerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 6-14. Gruplara göre beyaz renkli yağ dokusu ağırlık değerleri .....	52
Tablo 6-15. Gruplara göre kahve renkli yağ dokusu ağırlık değerleri.....	53

Tablo 6-16. Gruplara göre karaciğer dokusu TAS değerleri.....	55
Tablo 6-17. Gruplara göre karaciğer dokusu TOS değerleri.....	56
Tablo 6-18. Gruplara göre karaciğer dokusu OSI değerleri.....	57
Tablo 6-19. Gruplar içinde ağırlık değerinin karşılaştırılması.....	58
Tablo 6-20. Gruplar içinde serum CRP değerinin karşılaştırılması.....	59
Tablo 6-21. Gruplar içinde serum IL-6 değerinin karşılaştırılması .....	60
Tablo 6-22. Gruplar içinde serum TNF- $\alpha$ değerinin karşılaştırılması .....	61
Tablo 6-23. Gruplar içinde serum glukoz değerinin karşılaştırılması.....	62
Tablo 6-24. Gruplar içinde serum IGF-1 değerinin karşılaştırılması.....	63
Tablo 6-25. Gruplar içinde serum insülin değerinin karşılaştırılması.....	65
Tablo 6-26. Gruplar içinde serum HDL değerinin karşılaştırılması .....	66
Tablo 6-27. Gruplar içinde serum TG değerinin karşılaştırılması .....	67
Tablo 6-28. Gruplar içinde serum Toplam Kolesterol değerinin karşılaştırılması.....	68
Tablo 6-29. Gruplar içinde serum LDL değerinin karşılaştırılması.....	69
Tablo 6-30. Kontrol Grubunun Korelasyon Analizi Tablosu .....	71
Tablo 6-31. Yüksek Protein Grubunun Korelasyon Analizi Tablosu .....	72



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 5.1. Sıçanlardan kan örneklerinin alınması.....	30
Şekil 5.2. Sıçanların kan glukoz değerlerin ölçülmesi.....	31
Şekil 5.3. Protein standart grafiği.....	33
Şekil 6.1. Grupların ağırlık değerleri .....	36
Şekil 6.2. Grupların haftalara göre ortalama yem tüketim miktarı .....	37
Şekil 6.3. Grupların CRP seviyeleri.....	38
Şekil 6.4. Grupların IL-6 seviyeleri .....	39
Şekil 6.5. Grupların TNF- $\alpha$ seviyeleri .....	41
Şekil 6.6. Grupların serum glukoz düzeyleri .....	42
Şekil 6.7. Grupların serum IGF-1 düzeyleri.....	43
Şekil 6.8. Grupların serum insülin düzeyleri .....	45
Şekil 6.9. Grupların serum-TG düzeyleri.....	46
Şekil 6.10. Grupların serum HDL düzeyleri .....	47
Şekil 6.11. Grupların serum toplam kolesterol düzeyleri .....	49
Şekil 6.12. Grupların serum LDL düzeyleri.....	50
Şekil 6.13. Grupların serum toplam kolesterol düzeyleri .....	51
Şekil 6.14. Grupların beyaz renkli yağ dokusu ağırlıkları düzeyleri .....	52
Şekil 6.15. Grupların kahve renkli yağ dokusu ağırlıkları düzeyleri .....	53
Şekil 6.16. Grupların karaciğer dokusu TAS düzeyleri .....	54
Şekil 6.17. Grupların karaciğer dokusu TOS düzeyleri .....	55
Şekil 6.18. Sıçanların karaciğer dokusu OSI düzeyleri.....	57
Şekil 6.19. Grup içinde ağırlık düzeylerinin karşılaştırılması.....	58
Şekil 6.20. Grup içinde CRP düzeylerinin karşılaştırılması .....	59
Şekil 6.21. Grup içinde IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması.....	60
Şekil 6.22. Grup içinde TNF- $\alpha$ düzeylerinin karşılaştırılması .....	61
Şekil 6.23. Grup içinde glukoz düzeylerinin karşılaştırılması .....	62
Şekil 6.24. Grup içinde IGF-1 düzeylerinin karşılaştırılması .....	63
Şekil 6.25. Grup içinde insülin düzeylerinin karşılaştırılması .....	64
Şekil 6.26. Grup içinde HDL düzeylerinin karşılaştırılması.....	65
Şekil 6.27. Grup içinde TG düzeylerinin karşılaştırılması.....	67
Şekil 6.28. Grup içinde toplam kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması .....	68

Şekil 6.29. Grup içinde LDL düzeylerinin karşılaştırılması ..... 69



## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACSM	Amerikan Spor Hekimliği Koleji
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BRFSS	Davranışsal Risk Faktörü İzleme Sistemi
CSF	Koloni Uyarıcı Faktörler
CRP	C-Reaktif Proteinin
COX -2	Siklooksijenaz
CAT	Katalaz
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FAO	Gıda ve Tarım Bakanlığı
GPx	Glutasyon Peroksidaz
HBA1C	Glukozillenmiş Hemoglobin
IGF-1	İnsülin Büyüme Faktörü-1
IL-6	İnterlökin 6
IFN	İnterferon
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
IOM	Tıp Enstitüsü
MCP-1	Makrofaj Kemoatraktan Protein-1
MDA	Malondialdehit
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Yöntemi
NOX	NADPH Oksidaz
OSİ	Oksidatif Stres Durumu

PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PKOS	Polikistik Over Sendromu
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RDA	Önerilen Günlük Tüketim Miktarı
SOD	Süperoksit Dismutaz
TAS	Toplam Antioksidan Durum
TBSA	Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
TGF	Transforme Edici Büyüme Faktör
TOS	Toplam Oksidan Durum
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormonun
TNF-a	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
UNU	Birleşmiş Milletler Üniversitesi

## ÖZET

### YÜKSEK PROTEİN DİYETİ ALAN SIÇANLARDA ANTIOKSİDAN VE İNFLAMASYON BİYOBELİRTEÇLERİ İLE OBEZİTE GELİŞİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN NESİLLERE BAĞLI DEĞİŞİMİNİN İNCELENMESİ

Perinatal dönemde annenin beslenme yoluyla aldığı proteinler önemli bir besleyici faktör olup, yüksek protein alımı ilerleyen dönemlerde obezite ve metabolik hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızın amacı maternal yüksek protein diyetin yavru sıçanlarda obezite riski, inflamasyon ve antioksidan savunma sistemin biyobelirteçleri üzerinde etkisini araştırmaktır. Çalışmada 32 adet Sprague–Dawley cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar rastgele kontrol ve yüksek protein alacak şekilde 2 guruba ayrılıp, gebelik ve laktasyon boyunca annelerin, doğumdan sonra 5 hafta süreyle yavruların beslenmeleri sağlanmıştır. Çalışmamızda anne ve yavru sıçanların vücut ağırlıkları, sakrifiye edildikten sonra kahverengi ve beyaz renkli yağ doku ağırlıkları kaydedilmiştir. Alınan serum örneklerinde insülin, IGF-1, lipid profili, inflamasyon biyobelirteçleri ve karaciğer dokusunda TG, TAS, TOS ve oksidatif stres indeksi (OSI) seviyelerinin belirlenmesi ELISA kitleri kullanılarak belirlenmiştir. Serum glukoz değeri ise glukometre yardımıyla belirlenmiştir. Çalışma sonuçlarımıza göre yüksek proteinli diyet, yağ dokusu ağırlığında artışa neden olmanın yanısıra, annelerde anlamlı bir ağırlık kaybına yol açmıştır. Ancak yavruların vücut ağırlığı üzerinde etki göstermemiştir. Anne ve yavrularda serum TG, LDL ve total kolesterol seviyesinde azalmaya, HDL düzeyinde artışa neden olmuştur. Yavrularda karaciğer TG, serum glukoz ve insülin düzeyi üzerinde ise azaltıcı bir etkisi olduğu, annelerde karaciğer TG, IGF-1 düzeyinde azaltıcı, insülin seviyesinde ise artırıcı etkisi saptanmıştır. CRP düzeyi anne ve yavrularda, TNF- $\alpha$  ise annelerde azalma göstermiştir. TAS, TOS ve OSI değerleri yüksek protein alan yavrularda belirgin bir azalma göstermişken annelerde artış saptanmıştır. Sonuçta maternal yüksek proteinli diyetin yeni doğanlarda obezite ve metabolik sendromla mücadelede önemli etkileri olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** antioksidan kapasite, inflamasyon, obezite, yüksek protein

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE GENERATION-DEPENDENT VARIATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ANTIOXIDANT AND INFLAMMATORY BIOMARKERS AND OBESITY DEVELOPMENT IN HIGH PROTEIN DIET RATS

Maternal protein intake that the mother receives through nutrition in the perinatal period are an important nutritional factor. High protein intake has been associated with the risk of obesity and metabolic disease in the future. The aim of our study is to investigate the effect of maternal high protein diet on obesity risk, inflammation and biomarkers of antioxidant defense system in offspring rats. 32 Sprague – Dawley female rats were used in the study. The rats were divided into 2 groups to receive random control and high protein, the mothers were fed during pregnancy and lactation and the pups were fed for 5 weeks after birth. In our study, body weights of mother and baby rats were recorded, and brown and white adipose tissue weights after being sacrificed. Determination of insulin, IGF-1, lipid profile, inflammation biomarkers levels in serum samples and TG, TAS, TOS and oxidative stress index (OSI) levels in liver tissue were conducted using ELISA kits. Serum glucose value was determined with the help of glucometer. According to our study results, high protein diet caused an increase in adipose tissue weight as well as causing a significant weight loss in dams. However, it had no effect on offspring body weight. Serum TG, LDL and total cholesterol levels decreased and HDL levels increased in dams and offspring. It has been found that it has a decreasing effect on liver TG, serum glucose and insulin levels in the offspring, and a decreasing effect on the liver TG, IGF-1 level and an increasing effect on the insulin levels in dams. CRP level decreased in mothers and offspring, and TNF- $\alpha$  decreased only in dams. While TAS, TOS and OSI values showed a significant decrease in the offspring who received high protein, these values increased in dams. As a result, it has been thought that maternal high protein diet may have important effects on combating obesity and metabolic syndrome in newborns.

**Keywords:** antioxidant capacity, inflammation, high protein, obesity

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Makro besin öğelerinden biri olan proteinlerin insan sağlığı üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. Proteinler, azot içeren amino asitlerden oluşan bileşiklerdir. Proteinin kalitesi, sindirilebilirlik ve amino asit profili olmak üzere iki faktörle belirlenir. Metabolizmanın proteini kullanabilme yeteneği, vücudun amino asit dengesinden etkilenir. Proteinlerin, kemik ve yumuşak doku yapımı, onarımı, hormonlar, antikorlar ve enzimlerin üretilmesi gibi yapısal ve fonksiyonel görevleri vardır. Proteinler yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin yanı sıra özellikle kas dokularında enerji oluşturmak için de kullanılmaktadırlar. Yapısal ihtiyaçları belirlemek için alınması önerilen protein miktarı günde 0,8 g/kg olarak belirlenmiştir. Önerilen bu miktarın verdiği enerji, günlük enerjinin %10-15'ini oluşturur (1). Bu miktarın az veya çok olması durumunda çeşitli rahatsızlıklar veya hastalıklar ortaya çıkabilmektedir. Protein tüketiminin az olduğu durumda büyüme ve gelişme ile ilgili organlar etkilenmektedir. Protein sentezi için gerekli amino asitler sınırlı miktarda ise, vücut kendi proteinlerini yıkarak amino asit ihtiyacını karşılar. Yüksek protein diyetinde günlük alınan protein miktarı, 5 g/kg'a kadar çıkmaktadır. Aşırı protein alındığı durumlarda, amino asitlerin deaminasyonu sonucu idrarla atılması gereken üre miktarı artmakta, bu da karaciğer ve böbreklere fazladan yük getirmektedir. Aşırı protein tüketimi (enerjinin %35'i), hiperaminoasidemi, hiperamonyemi, hiperinsülinemi, mide bulantısı, ishal ve hatta ölümle sonuçlanabilir (2).

Yüksek protein, düşük karbonhidrat içeren beslenme uygulamalarında ketozis riskinin arttığı bilinmektedir. Ketozis oluşumuyla karbonhidrat depoları boşalır ve gerekli enerji yağlardan sağlanmaya başlar. Karaciğerde yağ asitlerinin yıkılmasıyla keton cisimleri açığa çıkar, kan dolaşımında keton cisimleri konsantrasyonu artar, koma gelişir ve hatta ölümle sonuçlanabilir (3).

Erken yaşam dönemi yetişkin sağlığının önemli bir belirleyicisidir. Bu süreçte çevresel etkenler, özellikle de beslenme, yaşam kalitesi üzerinde uzun süreli etkiler neden olabilmektedir (4-6). Perinatal dönemde annenin beslenme yoluyla aldığı proteinler önemli bir besleyici faktördür. Aynı zamanda yaşamın ilerleyen dönemlerinde artan metabolik hastalık riski ile de ilişkilendirilmiştir (7).

İnsanlarda, gebelik sırasında enerji veya protein kısıtlaması, doğumdan sonra bebeğin büyüme ve gelişmesinin yanı sıra obezite riski oluşturması açısından da önemlidir (8, 9). Ayrıca gebelik sırasında yüksek protein alımının fetüs için zararlı olabileceği ileri sürülmüştür (10). Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir: gebelik sırasında yüksek protein diyeti, düşük (11) veya yüksek doğum ağırlığı (12) ile ilişkilendirildiği gibi bazı çalışmalarda yüksek protein alımı ile doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (12, 13). Harlem Trial'ın 1976'da yapılan çalışmasında, gebelik süresince yüksek protein (40 g protein) takviyelerinin tüketilmesi artan preterm doğum oranları, daha düşük doğum ağırlıkları ve daha yüksek neonatal ölüm sayısı ile ilişkili bulunmuştur (14, 15). Başka bir çalışmada gebe kadınlarda yüksek protein alımının, kordon kanında büyüme hormonu konsantrasyonunun azalmasına böylece fetal büyümenin yavaşlamasına yol açtığı gösterilmiştir (16). Hayvan modellerinde yapılan bazı çalışmalarda, gebelik sırasında yüksek protein diyetinin yavruların doğum ağırlığını azalttığı sonucuna varılmıştır (17-19). Fetal programlaması, zamanlama ve çevre koşullarına bağlı olmakla birlikte cinsiyete özgü de olabilmektedir (20). Sıçanlarda, örneğin hem gebelik hem de emzirme sırasında uygulanan yüksek protein diyeti yetişkin dişi sıçanlarda yağ kitlesinin artmasıyla sonuçlanmıştır (21).

Günümüzde obezitenin yaygın olmasına, erken dönemde aşırı protein tüketiminin neden olduğu, özellikle 6-24 aylık dönemde günlük enerjinin %14'ten fazlasının proteinden sağlanması durumunda, bu riskin arttığı ileri sürülmüştür (3). Genel olarak, bebek formulları, inek ve anne sütü arasındaki protein kalitesindeki farklılıkları telafi etmek için daha yüksek konsantrasyonlarda protein sağlamaktadır (22). Yapılan çalışmalarda doğum sonrasında, formula ile beslenen bebeklerde daha hızlı kilo artışının görüldüğü (23) ve sonraki yaşamda obezite riskinin arttığı belirtilmiştir (24,25). Hörnell ve ark. bebeklik ve çocukluk dönemlerinde (0-18 yaşları arası) protein alımının sağlık üzerine etkilerini inceledikleri bir derlemede, yüksek protein alımının (enerjinin %15-%20'si) büyüme ve BKİ'nin artışına neden olduğunu bildirmiştir. Hayvan modellerinde ise, doğumdan hemen sonra uygulanan yüksek protein diyetlerinin, vücut ağırlıkları üzerine etkileri tartışmalı bulunmuştur (26).

Obezite günümüzde, dünya genelinde önemli bir sorun olup kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve tip 2 diyabet gibi önemli kronik hastalıklar ile



ilişkilendirilir (3). Daha çok yağ ve karbonhidrat tüketiminin etkin olduğu kabul edilen obezite oluşumunda, protein tüketimi, daha uzun süreli tokluk sağlaması açısından olumlu bulunmakta ancak obezite prevalansında primer faktör olmadığı kabul edilmektedir. Erken dönemde aşırı protein tüketiminin, ilerleyen yıllarda obeziteye neden olduğunu bildiren araştırmalar bulunmakla birlikte sonuçları itibarıyla tartışmalıdır (27). Bu konu yeni çalışmalarla desteklenmelidir.

Obezite yüksek vücut yağ kitlesi ve dislipidemi ile karakterize edilip yağ dokusu olmayan dokulardaki (örneğin pankreas'ta) yağ birikimine ve lipotoksositeye neden olmaktadır (28, 29). Obeziteye bağımlı lipotoksosite sonucunda oksidatif stres düzeyinde de artış gözlenmiştir. Oksidatif strese azalmış antioksidan savunma ve artmış reaktif oksijen türleri ve kalsiyum eşlik etmektedir (30). Gebelikte yüksek protein diyeti ile beslenen farelerin embriyosunda yüksek miktarda reaktif oksijen türleri düzeylerine rastlanmıştır (31).

Daha önce belirtildiği gibi yüksek obezite insidansı metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların riskinin artmasına da yol açmaktadır. Bu hastalıklar kronik metabolik inflamasyon ile ilişkilidir. Obezite sonucunda yağ dokusunda görünen fonksiyon bozukluğu, sistemik inflamasyonun ortaya çıkmasında önemli bir faktördür (32, 33). Obez bireylerde adipositler tarafından inflamatuvar sitokinler üretilir. Yağ dokusunda artan ve filtre edilemeyen lökositlerle birlikte artış gösteren lokal sitokinler, kan dolaşımına salınırlar. Böylece obez bireylerde görünen kronik sistemik düşük dereceli inflamasyon ortaya çıkar (34). Kronik sistemik düşük dereceli inflamasyon daha sonra vücudun farklı vasküler yataklarında endotel aktivasyonuna ve lökositlerin yapışmasına yol açarak çeşitli vasküler bozuklukların gelişmesine neden olur. Ayrıca aortta veya böbrekte skleroz gibi periferik bozukluklara neden olabilir. Bu nedenle, yağ dokusunda görünen inflamasyon obezite ile ilişkili birçok metabolik ve vasküler olayların başlangıcında önemli bir rol oynamaktadır (35).

Gebelik ve laktasyon boyunca yüksek protein alımının etkilerini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu alandaki deneysel çalışmaların büyük çoğunluğu hayvanlarda (özellikle kemirgenlerde) yapılmıştır. Bunun nedeni de etik etmenlere ve aynı zamanda çoklu kuşakları araştıran bu çalışmaların hiyerarşik modeline bağlı olabilir. Sıçanlar, trofoblast invazyonu çalışmak için iyi bir deneysel model oluşturur,

bu durum normal ilerleyen hamilelik sırasında maternal dokuların yeniden şekillenmesiyle yakından ilişkilidir. Kemirgenlerde insanlara kıyasla daha kısa bir gebelik süresi vardır (21-23 gün). Kemirgenlerin tam olarak gelişmeden doğdukları ve doğum sonrası birçok nörojenik olayın meydana geldiğinin göz önüne alınması kritik önem taşır. Sıçanların gebelik döneminin, insan gebeliğinin ilk iki trimesterine tekabül ettiği ve laktasyon döneminin ise, insanların emzirme dönemine değil, gebeliğin 3. trimesterine karşılık geldiği bildirilmiştir. Bu nedenle, kemirgenler insanda gebeliği incelemek için iyi bir deneysel modeldir (36). Bu çalışmanın amacı erken yaşam döneminde yüksek protein diyetine maruz kalmanın yavru sıçanlarda obezite riski, büyüme hızı, obezite ile ilişkili inflamasyon ve antioksidan savunma sistemin biyobelirteçleri üzerinde etkisini araştırmaktır. Böylece global sağlık epidemisi oluşturan, tüm dünyada ve ülkemizde giderek artan obezite ve sonuç olarak metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar ile mücadelede proteinli besinlerle ve yüksek proteinli diyetlerle ilgili yeni öneri ve stratejiler geliştirmektir.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Obezite

#### 4.1.1. Obezitenin tanımı

Fazla kiloluk ve obezite ile ilişkili morbidite ve mortalite 2000 yıldan uzun bir süredir tıp mesleği tarafından bilinmektedir. Beden kütle indeksi (BKİ)  $\geq 25$  ile  $29,9 \text{ kg/m}^2$  arasında olan bireyler hafif şişman (kilolu) ve  $\text{BKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  olan kişiler ise şişman olarak tanımlanır. Obezite erişkinlerde, ergenlerde ve çocuklarda prevalansı artmakta olan ve küresel bir salgın olarak kabul edilen kronik bir hastalıktır. Obezite taraması, sağlık riskleri, yaşam tarzı değişiklikleri, obezite tedavisi seçenekleri ve risk faktörlerin azaltılması hakkında başka türlü danışmanlık alamayacak yüksek riskli hastaları belirlemede yardımcı olabilir. Fazla kilolu veya obez bir hastanın değerlendirilmesi hem klinik hem de laboratuvar çalışmalarını içerir. Bu bilgiler, obezitenin tipini ve ciddiyetini karakterize etmek, sağlık riskini belirlemek ve terapiyi seçme aşamasında temel sağlamak için kullanılır (37).

#### 4.1.2. Obezite prevalansının belirlenmesi

Kronik bir hastalık olan obezitenin prevalansı dünyada artış göstermektedir. Çoğu ülkede obezitenin artması sağlığı kötü yönde etkilemektedir (38). Dünya genelinde 2015 yılında yaklaşık 108 milyon çocuk ve 604 milyon yetişkin obez olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, 1980'den bu yana hemen hemen bütün ülkelerde obezite prevalansındaki bir artışı ve 70 ülkede prevalansın iki katına çıktığını göstermektedir (39). Standart yöntemler 1960'tan beri obezite prevalansını belirlemek için kullanılmaktadır. Obezite prevalansı ile ilgili veriler Amerika'da iki araştırma yöntemi ile toplanır: 1. Davranışsal Risk Faktörü İzleme Sistemi [BRFSS] 2. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Yöntemi [NHANES].

BRFSS verileri, yaklaşık NHANES araştırmasının üçte ikisi kadar bir obezite prevalansı olduğunu bildirmiştir. Bu fark, kişilerin görüşmeler sırasında boy ve kilosu konusunda yanlış bilgi verdiği için dolayı ortaya çıkmış olabilir. Bu nedenle, fazla kilolu ve şişmanlık prevalansına ilişkin literatür okurken, hangi araştırma yönteminin kullanıldığını belirlemek önemlidir (40, 41).

#### **4.1.3. Obezitenin dünyadaki prevalansı**

Dünya çapında ortalama BKİ değeri artış göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 raporuna göre 18 yaş ve üstü 1,9 milyar üstünde yetişkin birey kilolu, 650 milyondan fazla yetişkin ise şişman bulunmuştur. Bu verilere göre 18 yaş ve üstü yetişkinlerin %39'u (erkeklerin %39'u ve kadınların %40'ı) kilolu, %13'ü da (erkeklerin %11'i ve kadınların %15'i) şişman olarak rapor edilmiştir. Dünya çapında obezite prevalansı 1975-2016 arasında neredeyse üç kat artış göstermiştir. Çocuklarda, 5 yaş altı tahmini 41 milyon çocuk kilolu veya şişman bulunmuştur. Bir zamanlar yüksek gelirli ülkelerin sorunu olarak görünen obezite, düşük ve orta gelirli ülkelerde, özellikle kentsel ortamlarda artış göstermiştir. Afrika'da, 5 yaşın altındaki kilolu çocuk sayısı 2000 yılından bu yana yaklaşık %50 artmıştır. Kilolu veya şişman olan 5 yaşın altındaki çocukların yaklaşık yarısı 2016'da Asya'da yaşamıştır. Yaş aralığı 5-19 olan 340 milyondan fazla çocuk ve adolesan kilolu veya şişman bulunmuştur. Bu yaş aralığında kiloluluk ve şişmanlık prevalansı 1975'te %4'ten, 2016'da %18'in biraz üzerine çıkmıştır. Artış hem erkek hem de kızlar arasında benzer şekilde meydana gelmiştir. Kızların %18'i ve erkeklerin %19'u kilolu bulunmuştur. DSÖ 2016 verilerinde kiloluğun prevalans oranı, Afrika'da %31,1, Amerika'da %62,5, Güneydoğu Asya'da 21,9, Avrupa'da 58,7, Doğu Akdeniz'de %49 ve Batı Pasifik'te %31,7 olarak rapor edilmiştir (42, 43).

#### **4.1.4. Obezitenin Türkiye'deki Prevalansı**

DSÖ kriterlerine göre karşılaştırma yapıldığında, Türkiye'de son 10 yılda kadınlarda ve erkeklerde obezite prevalansı önemli ölçüde artış göstermiştir. Yetişkinler arasında 2016 yılında 1975 yılına göre obezite prevalansı yaklaşık 2 kat daha yüksek bulunmuştur (66,8'e karşılık %48,4). Bu verilere göre, Türkiye'de kilolu olma prevalansının artması Avrupa ülkelerinden daha yüksek olup, farklı zaman dilimlerinden elde edilen sonuçlar, obezitenin Türkiye'de ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2010 verilerine göre, 19 yaş ve üzeri yetişkin erkeklerde obezite prevalansı %19,3, kadınlarda %33,8 ve toplamda %26,1 olduğu rapor edilmiştir. Bu verilere göre Türkiye genelinde ve İstanbul'da yaşayan 6-18 yaş arası erkek ve kız çocuklarında obezite prevalansının sırayla %8,2 ve %10,8 olduğu tespit edilmiştir (42,44).

#### 4.1.5. Obezitenin değerlendirmesi

Kilolu olan ( BKİ  $\geq 25$  kg / m<sup>2</sup>) veya abdominal obeziteye sahip (kadınlarda  $\geq 35$ 'inçten [88 cm] 'den yüksek veya erkeklerde  $\geq 40$ ' inçten [102 cm] 'den yüksek olan bel çevresi) olan hastalarda, kilo alma etiyolojisinin ve bununla ilişkili sağlık riskinin değerlendirilmesi yapılmalıdır. BKİ sınıflandırılması tablo 4-1'de gösterilmiştir. Özellikle, kilolu veya şişman bireylerin değerlendirilmesi için öykü alımı, fiziksel muayene ve açlık glukozun (veya glukozillenmiş hemoglobin [HBA1C]), tiroid uyarıcı hormonun (TSH), karaciğer enzimlerinin ve açlık lipitlerinin ölçülmesi gerekmektedir (45).

**Tablo 4-1. BKİ sınıflandırılması (kg/m<sup>2</sup>)** (37)

Sınıflandırma	BKİ Kg/m <sup>2</sup>
Zayıf	<18,5
Normal	$\geq 18,5 - 24,9$
Hafif şişman (Kilolu)	$\geq 25 - 29,9$
Şişman	$\geq 30$
I. Derece Şişman	30 – 34,9
II. Derece Şişman	35 – 39,9
III. Derece Şişman	$\geq 40$

#### 4.1.6. Obezitenin nedenleri

Obezitenin gelişmesine birçok faktör katkıda bulunur (tablo 4-2). Bununla birlikte, obezitenin sık görülme nedeni, hareketsiz yaşam tarzı ve artan kalori alımı gibi davranışlarla ilişkilidir. İkincil obezite nedenleri ise nadir olmasına rağmen, göz önünde bulundurulmalı ve ortadan kaldırılmalıdır. Obezite etiyolojisini belirlemek ve gelecekteki yönetim stratejilerini planlamak için, kilo almanın başlangıcındaki yaşı, kilo alımı ile ilgili olayları, önceki kilo kaybı girişimleri, diyet düzenindeki değişikliği, egzersiz öyküsü, mevcut ve geçmiş ilaçları ve sigara içme geçmişini belirlemek gibi detaylı bilgilere ulaşmak gerekmektedir. İlaçlar, özellikle insülin, sülfonilüreler, tiyazolidindionlar, glukokortikoidler ve antipsikotikler kilo alımının yaygın bir nedenidir. Sigarayı bırakma da kilo alımı ile ilişkilidir. Kadınlar ergenlikten itibaren erkeklere göre vücut ağırlığının yüzdesi olarak daha fazla yağ yüzdesine sahip olup ve yetişkinlik yaşamları boyunca erkeklerden daha fazla yağ biriktirerek kilo almaya

eğilim gösterirler. Obezitenin sekonder nedenleri arasında guatr (hipotiroidizm), proksimal kas güçsüzlüğü, Cushing sendromu ve polikistik over sendromu [PKOS] yer almaktadır (45).

**Tablo 4-2. Obezitenin etiyolojik sınıflandırması** <sup>(37)</sup>

<b>İyatrojenik nedenler</b>	<b>Sedanter yaşam tarzı</b>
Kilo alımına yol açan ilaçlar Hipotalamik operasyon	Hareketsizlik (ameliyat sonrası) Yaşlanma
<b>Diyet</b>	<b>Genetik (dismorfik) obezite</b>
Bebek besleme uygulamaları Progresif hiperplastik obezite Yeme sıklığı Yüksek yağlı diyetler Aşırı yeme	X kromozomuna bağlı özellikler Kromozom anormallikleri Otozomal dominant özellikler Otozomal resesif özellikler
<b>Sosyal ve davranışsal faktörler</b>	<b>Nöroendokrin</b>
Sosyo-ekonomik durum Etnik köken Psikolojik faktörler Gece yeme sendromu Çok fazla yemek	Mevsimsel duygudurumu bozukluğu Hipogonadizm Hipotalamik obezite Polikistik over sendromu Hipotiroidi Cushing sendromu Büyüme hormonu eksikliği Psödohipoparatiroidi
<b>Diğer</b>	
Düşük doğum ağırlığı	

#### 4.1.7. Obeziteyle ilişkili sağlık sorunları

Obezitenin başlangıç yaşı, ileriki sağlık sorunların belirlenmesinde önemlidir. Doğum ağırlığı düşük olan ve ilk 10 yıldaki ağırlığı daha hızlı artan çocuklar da yetişkinler gibi diyabet riski altındadırlar. Obezite başlangıcı 40 yaşından önce olan bireylerde, diyabet mellitus ve hipertansiyon gibi komorbid koşulların gelişebilmesi için daha uzun bir zaman tanıdıkları nedeniyle, bu bireylerde obezite ile ilişkili sağlık

sorunların ortaya çıkma olanağı daha yüksektir. Yedi yaşında obez olan ve ergenlik döneminde obez kalan çocuklar büyük bir olasılıkla yetişkinlik döneminde de obez olacaklardır.

Obez bireyin genel risk durumunun değerlendirilmesi, obezite ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri, uyku apnesi, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, semptomatik osteoartrit gibi komorbiditelerinin varlığını ve diğer komorbiditeleri belirlemeyi içermektedir. Kardiyovasküler risk faktörler ise hipertansiyon, dislipidemi (azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein [HDL] seviyeleri veya artmış düşük yoğunluklu lipoprotein [LDL] seviyeleri), yüksek trigliseritler, bozulmuş açlık glikozu veya diyabet, obstrüktif uyku apnesi ve sigara gibi faktörleri kapsamaktadır. Sigara içmek, koroner kalp hastalığı (KKH), diğer aterosklerotik hastalıklar, tip 2 diyabet mellitus ve uyku apnesi gibi çeşitli hastalıkların bir arada bulunması, hastalarda ölüm riskinin artmasına yol açabilir (37, 45)

## **4.2. Yağ Dokusu**

İnsan vücudunda yağ dokusu beyaz ve kahverengi yağ dokusu olarak ikiye ayrılır. Çözülmeyen bir protein olan termogenin, kahverengi yağ dokunun mitokondrisinde yüksek düzeyde bulunmaktadır. Bu protein kahverengi yağ dokunun termojenik aktivitesinden sorumludur. Beyaz renkli yağ dokusu ise yağ depolanmasında görev alır. Beyaz renkli yağ dokusu fibroblastlar, preadipositler, olgun adipositler ve makrofajlar gibi farklı hücre tiplerinden oluşmaktadır. Beyaz renkli yağ dokusu visceral ve deri altında bulunmaktadır (46). Obezitede beyaz renkli yağ dokusu, yağ hücrelerinde görülen hiperplazi ve hipertrofi nedeniyle artış göstermektedir (47). Çalışma sonuçlarına göre beyaz renkli yağ dokusu trigliserit (TG) depolama dışında, endokrin, parakrin ve otokrin etki gösteren bazı maddeler de salgılamaktadır. Bu biyoaktif maddeler adipokinler ve adipositokinler olarak isimlendirilir. Bunlar arasında plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a), resistin, leptin ve adiponektin yer almaktadır (48).

### **4.2.1. Lipotoksisite**

Obez bireylerde yağ hücrelerinde bulunan insülin reseptörü yoğunluğu daha düşük ve beta-3 adrenerjik reseptör yoğunluğu ise daha yüksektir. Böylece bu kişilerde lipolizin artması sonucunda serbest yağ asitlerinin düzeyi de artış göstermektedir.

Sonuç olarak da bu durum oksijen kaynaklı serbest radikallerin üretiminde artışa; insülin direncinin uyarılmasına, interlökin 6 (IL-6) ve TNF-a aktivitesinin artmasına ve pankreas beta hücrelerinde apoptozun ortaya çıkmasına neden olur. Tüm bu etkilerin ortaya çıkması lipotoksisite olarak bilinir. Lipotoksisite, farklı hücre hatlarında hem anatomik hem de fonksiyonel hasara yol açabilir. Böylece lipotoksisite proinflamatuvar düzeyi ve insülin direncini açıklayan iki mekanizmayı içermektedir (49).

### **4.3. İnflamasyon**

İnflamasyon, bağışıklık sisteminin patojenlere, hasarlı hücrelere, toksik bileşiklere veya radyasona maruz kalma gibi zararlı uyarılara verdiği tepkidir. Ayrıca zararlı uyarıların ortadan kaldırarak ve iyileşme sürecini başlatarak vücutta aktivite gösterir. Bu nedenle, sağlık için hayati önem taşıyan bir savunma mekanizmasıdır (50). Genellikle, akut inflamasyon sırasında, hücreler ve moleküler etkileşimler ve olaylar etkili bir şekilde yaralanma veya enfeksiyonu en aza indirirler. Böylece bu etkileşimler, doku homeostazının ve akut inflamasyonun iyileşmesinde katkıda bulunurlar. Bununla birlikte, kontrolsüz akut inflamasyon kronik hale gelebilir ve çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklara yol açabilir. İnflamasyonda doku düzeyinde, lokal bağışıklık ile vasküler ve inflamatuvar hücre yanıtları sonucunda kızarıklık, şişme, sıcaklık, ağrı ve doku fonksiyon kaybı ortaya çıkabilir. İnflamatuvar süreç sırasında meydana gelen önemli mikro dolaşım olayları arasında vasküler damarların geçirgenliğinin değişmesi, lökositlerin birikmesi ve inflamatuvar mediatörlerin salınması yer almaktadır (51). Enfeksiyon, doku zedelenmeleri veya kardiyak enfarktüs gibi çeşitli patojenik faktörler, doku hasarına neden olarak inflamasyona yol açabilir (tablo 4-3). Doku hasarına cevap olarak, vücut etkilenen dokuları iyileştirmek için kimyasal sinyal yollarını başlatır. Bu sinyaller lökositlerin genel dolaşımdan hasar alanlarına kemotaksisini aktive eder. Aktif lökositler, inflamatuvar tepkileri indükleyen sitokinleri üretir. Böylece inflamasyon yanıt süreci bu şekilde özetlenebilir: 1. Hücre yüzeyindeki reseptörler zararlı uyarıcıları tanır; 2. İnflamasyon yolları aktive edilir; 3. İnflamasyon biyobelirteçler serbest bırakılır; 4. İnflamatuvar hücreler bölgede toplanır (52).



**Tablo 4-3. İnflamasyon etiyojisi** <sup>(52)</sup>

<b>Bulaşıcı olmayan faktörler</b>	<b>Bulaşıcı faktörler</b>
<b>Fiziksel:</b> yanma, donma, fiziksel yaralanma, yabancı cisimler, travma, radyasyon	Bakteriler Virusler Diğer mikroorganizmalar
<b>Kimyasal:</b> glukoz, yağ asitleri, toksinler, alkol, kimyasal tahriş edici maddeler (florür, nikel ve diğer iz elementler dahil)	
<b>Biyolojik:</b> hasarlı hücreler	
<b>Psikolojik:</b> heyecan	

#### 4.3.1. İnflamatuvar biyobelirteçler

Klinik uygulamalarda biyobelirteçler normal ve patojenik biyolojik süreçleri belirtmek ve terapötik müdahalelere verilen tepkileri değerlendirmek için kullanılır. İnflamatuvar biyobelirteçler, inflamatuvar hastalıkların öngörüsü olabilir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, endotel disfonksiyonları ve enfeksiyon gibi çeşitli inflamatuvar hastalıkların nedenleri ve sonuçları ile bağımlı olabilir. Uyarılar, makrofajlar ve adipositler gibi inflamatuvar hücreleri aktive edip sonuç olarak IL-1, IL-6, TNF-a gibi sitokinlerin ve inflamatuvar proteinler ve enzimlerin üretimini indükler (52, 53).

#### 4.3.2. İnflamatuvar sitokinler

Sitokinler (tablo 4-4) çoğunlukla monositler, makrofajlar ve lenfositler dahil olmak üzere immün hücrelerden salınır. İnflamatuvar sitokinler, IL'ler, koloni uyarıcı faktörler (CSF), interferonlar (IFN), TNF'ler, transforme edici büyüme faktörler (TGF) ve kemokinler olarak sınıflandırılır. Bu sitokinler lökositleri enfeksiyon veya yaralanma bölgesine almak için hücreler tarafından üretilir. Sitokinler enfeksiyon ve inflamasyona karşı verilen immün yanıtı düzenler. Bununla birlikte, aşırı inflamatuvar sitokin üretimi doku hasarına, hemodinamik değişikliklere, organ yetmezliğine ve sonuç olarak ölüme yol açabilir (54).

**Tablo 4-4. Sitokinler ve fonksiyonları** <sup>(52)</sup>

Sitokin	Aile	Kaynak	Fonksiyon
IL-1 $\beta$	IL-1	Makrofaj, monosit	Proinflamasyon, proliferasyon, apoptozis, farklılaştırma
IL-4	IL-4	Th-hücreler	Anti-inflamasyon, T ve B hücre çoğalması, B hücre farklılaşması
IL-6	IL-6	Makrofaj,Th-hücreler**, adiposit	Proinflamasyon, farklılaşma, sitokin üretimi
IL-8	CXC	Makrofaj, epitel ve endotel hücreler	Proinflamasyon, kemotaksis, anjiyogenez
IL-10	IL-10	Monosit, T ve B hücreleri	Anti-inflamasyon, pro-inflamatuar sitokinlerin inhibisyonu
IL-12	IL-12	Dendritik hücreler, makrofajlar, nötrofiller	Pro-inflamasyon, hücre farklılaşması, NK hücresini aktive eder
IL-11	IL-6	Fibrblastlar, nöronlar ve epitel hücreleri	Anti-inflamasyon, farklılaşma, akut faz proteinini indükler
TNF- $\alpha$	TNF	Makrofajlar, NK*** hücreleri, CD4 <sup>+</sup> lenfositleri ve adipositler	Proinflamasyon, sitokin üretimi, hücre proliferasyon, apoptoz, anti-enfeksiyon
IFN- $\gamma$	IFN	T-hücreleri, NK hücreleri ve NKT hücreler	Pro-inflamasyon, anti-viral
GM-CSF*	IL-4	T hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar	Proinflamasyon, makrofaj aktivasyonu, nötrofil ve monosit fonksiyonlarını artırır
TGF- $\beta$	TGF	Makrofajlar, T hücreleri	Anti-inflamasyon, pro-inflamatuar sitokin üretiminin inhibisyonu

Not: \*Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör,\*\* T-yardımcı hücreleri,\*\*\*Doğal öldürücü hücreler

#### 4.3.2.1. İnterlökün-6

IL-6, inflamatuvar tepkilere aracılık eden bir sitokindir. Bağışıklık hücreleri ve adipoz doku dahil olmak üzere birçok farklı hücre tipi tarafından üretilir. IL-6 reseptörü ayrıca, hipotalamus gibi beynin birkaç bölgesinde de bulunur. Beyinde lipoprotein lipaz aktivitesini baskılayarak enerji homeostazisinin düzenlenmesinde rol oynar. Ayrıca iştah ve enerji alımının kontrol edilmesine etki eder. IL-6'nın diğer sitokinlerden farkı ise vücutta salındığı yerden daha uzak bir bölgede etkisini göstermektir. Böylece etkisi kandaki konsantrasyonuna bağlı olarak değişir. Bu nedenle endokrin sitokin olarak adlandırılır (55).

##### 4.3.2.1.1. İnterlökün-6 ve obezite

Obezite, metabolik sendromun karakteristik bir özelliği olarak kabul edilir. Obezite, enerji alımı ile enerji harcaması arasındaki dengenin bozulması sonucunda ortaya çıkar. Enerji alımı harcanan enerjinin üstüne çıktığı zaman pozitif bir enerji dengesi oluşur ve obeziteye yol açar. Yağ dokusu, beyaz ve kahverengi yağ dokusu olarak ikiye ayrılır. Yenidoğanlarda kahverengi yağ dokusu, termogenez aracılığıyla enerji harcamasını düzenlemede yardımcı olur. Yetişkin insanlarda, özellikle yaşlılarda kahverengi yağ dokusu miktarı, BKİ ile ters orantılıdır. Bu da kahverengi yağ dokusunun yetişkin insan metabolizmasında potansiyel bir rol oynadığını göstermektedir. Beyaz renkli yağ dokusu ise enerji deposu olarak kabul edilir. Ayrıca bağışıklık ve inflamasyon dahil, fizyolojik ve patolojik süreçlerin düzenlenmesinde aktif rol oynar (55). Makrofajlar yağ dokusunun aktif bileşenidir. Ayrıca lenfosit ve adipositlerden gelen sinyallerin de bağışıklık yanıtın düzenlenmesinde önemli etkisi vardır. Adipoz doku, adipokinler; leptin, adiponektin ve resistin, ayrıca TNF-a, IL-6 ve makrofaj kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi sitokinler ve kemokinler dahil olmak üzere çeşitli pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar faktörler üretir ve salgılar. Obezite ve plazma IL-6 seviyeleri arasında pozitif bir ilişki tanımlanmıştır. Toplam dolaşımdaki IL-6 konsantrasyonlarının üçte birinin yağ dokusundan kaynaklandığı gösterilmiştir. Obezitede pro-inflamatuvar sitokin düzeylerin artması obezite ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Ayrıca obezitede serbest yağ asitlerin birikmesi, pro-inflamatuvar yolakları uyararak yağ dokusundan IL-6'nın salgılanmasını sağlar. IL-6'nın salgılanması ise hepatositlerde C-reaktif proteinin (CRP) sentezlenmesini ve kan dolaşımına geçmesini tetikler (56, 57).

#### **4.3.2.2. Tümör nekrozis faktör alfa**

TNF- $\alpha$ , monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen 212 aminoasitten oluşan ve üç monomerli glikoprotein şeklinde bulunan bir sitokindir. TNF- $\alpha$  peptidi, tümör hücrelerinde sitotoksik etki göstermektedir. Beyaz renkli yağ dokusunda TNF- $\alpha$  olgun adipositlerde eksprese edilmektedir. İnsanlarda TNF-a temel olarak makrofajlar tarafından salgılanır. TNF- $\alpha$  seviyeleri ise deri altı yağ tabakasında visceral yağ dokusuna göre daha yüksek bulunmuştur (58).

##### **4.3.2.2.1. Tümör nekrozis faktör alfa ve obezite**

Çalışma sonuçları yağ dokusunda TNF- $\alpha$  sentezlenmesinin; obezite düzeyi, hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermişler. TNF- $\alpha$  ayrıca diğer inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu da indükleyebilir. TNF- $\alpha$  yağ dokusunda, esterleşmemiş yağ asitlerinin ve glukozun alımında ve depolanmasında rol oynayan genleri ve ayrıca adipogenez ve lipogenezde yer alan transkripsiyon faktörlerini baskılar. Ayrıca, IL-6, MCP-1 ve sinir büyüme faktörü dahil olmak üzere adiposit hücrelerinden salgılanan faktörlerin ekspresyonunu etkiler. Sonuç olarak da bu faktörlerin dolaşımdaki düzeylerinin artmasına neden olur. Son olarak, obez bireylerde aynı zamanda obezite ve akut inflamatuvar durumları ile ilişkili olan PAI-1'in seviyesinin artmasına yol açar. Yukarıda tartışıldığı gibi, birçok çalışma obezite sonucunda yağ dokusunda TNF- $\alpha$  düzeylerinin artışı göstermiş olsa da bu artışa yol açan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır (58).

#### **4.3.3. İnflamatuvar proteinler ve enzimler**

İnflamatuvar proteinler kandaki CRP, haptoglobin, serum amiloid A, fibrinojen ve alfa 1-asit glikoproteinini içermektedir. Bu proteinler homeostazın yenilenmesine ve antikorlardan bağımsız olarak travma, stres veya enfeksiyon sırasında mikrobiyal büyümenin azaltılmasına yardımcı olur. Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), NADPH oksidaz (NOX), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz (COX) -2 dahil olmak üzere bazı enzimlerin anormal aktivasyonu, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi inflamasyon kaynaklı hastalıkların gelişiminde önemli etkisi vardır (52).

#### **4.3.3.1. C-Reaktif protein**

CRP karaciğer tarafından sentezlenen bir sistemik inflamasyon biyobelirtecidir. Ayrıca akut enfeksiyon ve inflamasyonu saptamak için yardımcı olur. Metabolik hastalıkların inflamatuvar riskini azaltmak için CRP seviyesinin 1,0 mg/L'den az olması gerekir. Çok yüksek bir CRP seviyesi ( $\geq 10,0$  mg/L) enfeksiyon durumunun bir göstergesi olarak değerlendirilir. Ek olarak, bir süre boyunca devam eden ve tekrarlanan yüksek CRP seviyesi ( $\geq 10,0$ mg/L), durumun akut inflamasyondan ziyade kronik olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (59).

##### **4.3.3.1.1. C-Reaktif protein ve obezite**

Birçok kesitsel çalışma sonuçlarına göre obezite ve CRP düzeyi arasında ilişki bulunmuştur. Obezite ve CRP, etnik köken özellikleri ve cinsiyete bakılmaksızın doğrudan ilişkilendirilir. Ayrıca meta-analiz çalışma sonuçları bu ilişkinin hem yetişkinlerde hem çocuklarda olduğunu göstermiştir. Obezite ve artmış serum CRP düzeyi arasındaki bağlantı patofizyolojik mekanizma ile açıklanmıştır. İnflamasyon sürecinde karaciğerin çok önemli rolü vardır. Obezitede serbest yağ asitleri artar ve kan dolaşımına geçer. Serbest yağ asitlerin kan dolaşımında artması yağ dokusundan IL-6 sitokininin sekresyonunu artırır. Bunun sonucunda da hepatositlerde CRP'nin ekspresyonu ve sentezlenmesi tetiklenir (57).

#### **4.3.4. Diğer inflamatuvar biyobelirteçler**

Antioksidan savunma sistemleri antioksidan enzimler dahil olmak üzere oksidatif stresi etkiler. Yüksek oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS), malondialdehit (MDA), 8-Hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) ve izoprostanların üretimini indükleyebilir. Sonuç olarak transkripsiyon faktörler uyarılır ve büyüme faktörü, inflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin gen ekspresyonuna yol açar. Oksidatif stres, kardiyovasküler hastalık, kanser, diyabet, hipertansiyon, yaşlanma ve ateroskleroz gibi birçok hastalığın patogenezi ile ilişkilidir. Bu nedenle, oksidatif stres ürünleri, inflamatuvar yanıtın belirleyicileri olarak da kullanılabilir (52).

#### **4.4. Oksidatif stres ve Obezite**

Reaktif oksijen ürünleri fizyolojik koşullar altında veya birçok hastalık durumunda ortaya çıkabilir. Ayrıca farklı organlarda doğrudan veya dolaylı hasara neden olabilir. Bu nedenle, oksidatif stresin obezite, diyabet, kardiyovasküler

hastalıklar ve aterojenik durumlar gibi patolojik süreçlerde yer aldığı bilinmektedir. Obezitenin sistemik oksidatif stresi tetikleyebileceği bildirilmiştir. Obez bireylerde CRP ve diğer oksidatif hasar biyobelirteçlerinin düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu oran doğrudan BKİ, vücut yağ oranı, LDL oksidasyonu ve TG seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Buna karşılık, antioksidan savunma belirteçleri, vücut yağı ve obezitenin artmasıyla düşüş göstermektedir (60).

#### **4.4.1. Diyet bileşeni ve oksidatif stres**

Çalışma sonuçlarına göre yüksek yağlı ve yüksek karbonhidratlı diyetlerin obez bireylerde oksidatif stres ve inflamasyonun artmasına neden olduğu bilinmektedir. Yüksek yağlı diyet, oksijen metabolizmasını değiştirebilir. Yağ depoları oksidasyon reaksiyonuna eğilim gösterirler. Ayrıca, meyve tüketiminin lipid peroksidasyon seviyesi ile ters ilişkili olduğu gözlenmiştir. Kadınlarda erkeklere göre yağ oranının daha yüksek olması nedeniyle lipid peroksidasyonun düzeyi de daha yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak lipid peroksidasyonu ve plazma kolesterol seviyesi arasında da pozitif ilişki bulunmuştur (61).

#### **4.4.2. Oksidatif strese bağlı komplikasyonlar**

Obezite ve sonuçta ortaya çıkan oksidatif stres, metabolik sendrom gibi diğer patolojik durumların gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (tablo 4-5). Obezite ile gelişen değişikliklerden bir diğeri de insülin direncine cevap olarak adipoz doku tarafından dolaşıma salınan serbest yağ asitlerin artmasıdır. Bunun sonucu olarak, nonalkolik steatohepatit gelişebilir. Ayrıca vücutta lipojenezi artırır ve TG'nin hücre içinde birikmesi de artış gösterir. Karaciğerde aşırı TG birikimi nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişmesinde ilk adımdır. İkinci aşamada ise inflamasyon ve siroza yol açabilir (62).

**Tablo 4-5. Obezite ve oksidatif stres ile ilişkili hastalıklar** (62)

<ul style="list-style-type: none"><li>▪ İnsülin direnci ve diyabet</li><li>▪ Sistemik arter hipertansiyonu</li><li>▪ İskemik kalp hastalıkları</li><li>▪ Obstrüktif uyku apnesi, astım</li><li>▪ Gut</li><li>▪ Periferik vasküler hastalık</li><li>▪ Psikoloji sorunları</li><li>▪ Romatolojik ve ortopedik problemler</li><li>▪ Onkoloji problemleri</li><li>▪ Karaciğer yetmezliği</li></ul>
--

#### **4.4.3. Antioksidan kapasite ve obezite**

Obezite uzun süre devam ettiğinde, SOD ve katalaz (CAT) gibi enzimlerin aktivitesini azaltarak, antioksidan kaynaklarının vücuttaki düzeylerinde düşüşe neden olabilir. Obez bireylerde SOD ve GPx aktivitesi, sağlıklı kişilerde olduğundan daha düşüktür. Sıçanlarda yapılan bir çalışma, antioksidan aktivitesi gösteren A vitamini karaciğer konsantrasyonunun, obez sıçanlarda obez olmayanlara göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni ise A vitamininin yağda eriyen bir vitamin olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Obez sıçanların karaciğerinde yüksek yağ depoları bulunduğundan, A vitamininin konsantrasyonu seyreltilmiştir. A vitamininin yanı sıra, obezitede E vitamini, C vitamini,  $\beta$ -karoten ve glutatyon gibi serum antioksidanlarının seviyeleri de azalmıştır. Buna ek olarak, ROS adiponektin ekspresyonunu azaltır. Böylece antioksidanlar veya ROS inhibitörleri ile tedavinin adipokin seviyelerinin düzenlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, antioksidanlarla takviye yapılması, obezite ve oksidatif stres ile ilgili komplikasyonların riskini azaltacaktır (62).

#### **4.5. Proteinler ve İşlevleri**

Bitki yapıları öncelikle karbonhidratlardan oluşurken, insan ve hayvanların vücut yapıları ise temel olarak proteinden oluşmaktadır. Proteinlerin insan vücudundaki temel görevleri arasında yapısal proteinler, enzimler, hormonlar, taşıyıcı proteinler ve bağışıklık sisteminde bulunan proteinler sayılabilir. Proteinlerin yapısı amino asitlerin peptid bağlarıyla birleşmesiyle oluşmaktadır. Protein yapısında

bulunan amino asitlerin diziliş sırası hücre çekirdeğinde deoksiribonükleik asit (DNA) şeklinde depolanan, genetik kod tarafından belirlenir. Ayrıca proteinlerin yapısı ve fonksiyonu amino asitlerin diziliş sırasına göre değişim göstermektedir. Proteinin vücudumuzda sentezlenmesi kompleks bir işlem olup, transkripsiyon ve translasyon aşamalarını içermektedir. Amino asit zincirlerinin katlanmasında hidrojen bağları, iyonik bağlar ve hidrofobik etkileşimler önem taşırlar. Amino asit zincirlerinin doğru bir biçimde katlanması proteinlerin üç boyutlu yapılarının ortaya çıkması ve her proteinin özel fonksiyonunun yerine getirilmesi için gereklidir. Proteinlerin primer veya birinci, sekonder veya ikinci, tersiyer veya üçüncü, kuarterner veya dördüncü yapı olacak şekilde dört düzeyde yapıları bulunmaktadır (63, 64).

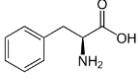
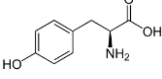
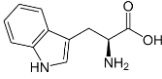
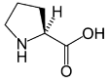
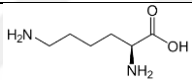
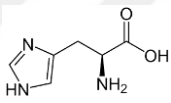
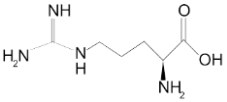
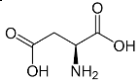
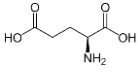
Proteinlerin sentezlenmesi için tüm gerekli olan amino asitlerin işlem sırasında ortamda bulunması gerekir (tablo 4-6). Amino asitler elzem olan ve elzem olmayanlar olarak iki gruba ayrılır (tablo 4-7, 4-8). Elzem olan amino asitler insan vücudunun sentezleyemediği karbon iskeletine sahip olduklarından dolayı, sadece diyet yoluyla vücuda alınmaları gerekmektedir.

Proteinler ayrıca vücudumuz için enerji kaynağı olarak da kullanılabilir. Her bir gram protein yaklaşık dört kilokalori (4 kkal/g) enerji sağlamaktadır. Proteinin enerji kaynağı olarak kullanılması için deaminasyon işlemi sonucunda amin gruplarının amino asit yapısından ayrılması gerekmektedir. Amin grubu ayrıldıktan sonra üre şeklinde vücuttan atılır. Proteinler ayrıca glukoz üretimi için de kullanılabilir. Özellikle eğer diyetdeki karbonhidrat yetersizse veya şiddetli bir açlık söz konusuysa proteinler glukoz sentezlenmesi için iyi bir kaynak oluştururlar. Proteinden glukoz sentezlenme işlemine glukoneojenez denir. Bu olay karaciğerde gerçekleşir. Sağlıklı bireylerde günlük tüketilmesi tavsiye edilen protein miktarı kilogram başına 0,8 gram (0.8 g/kg) olarak belirtilmiştir. Günlük gereksinimi karşılamak için proteinden gelen enerjinin toplam tüketilen enerjinin %10-15'ini oluşturması gerekmektedir. Proteine olan gereksinim hastalık ve stres gibi durumlarda artış gösterebilir. Hayvansal kaynaklı, et, yumurta ve süt gibi ürünler proteinden zengin kaynaklardır. Kurubaklagiller dışındaki bitkisel kaynaklar iyi bir protein kaynağı değildir (1, 2, 63, 64).



**Tablo 4-6. Protein yapısında bulunan 20 amino asidin fonksiyonu ve yapısı** <sup>(63)</sup>

Fonksiyonel Sınıflandırma	Amino asit (Kısaltma)	Yapı	Amino asit Özellikleri
Alifatik	Glisin (GLY) G		En küçük yan zincire sahip ve en basit olan amino asittir.
	Alanin (Ala) A		Deaminasyon sonucunda piruvata dönüşür, glukoz sentezlenmesi için kullanılır.
	Valin (Val) V*		Dalı zincirli amino asit; kas metabolizması için gereklidir.
	Lösin (Leu) L*		Dalı zincirli amino asit; kas metabolizması için gerekli, hidrofobiktir.
	İzolösin (Ile) I*		Dalı zincirli amino asit; kas metabolizması, hidrofobiktir.
Kükürtlü	Sistein (Cys) S**		Glutasyon sentezi için gereklidir, kronik hastalıklarda sentezi azalır.
	Metiyonin (Met) M*		S-adenozilmetiyonin ve sisteine dönüşebilir.
Hidroksil	Serin (Ser) S		Hidroksil grubu proteini aktifleştirmek veya inaktifleştirmek için fosforile edilir.
	Treonin (Thr) T		Fosforilasyonun düzenleyici bölgesidir.

Fonksiyonel Sınıflandırma	Amino asit (Kısaltma)	Yapı	Amino asit Özellikleri
Aromatik	Fenilalanin (Phe) F*		Epinefrin, norepinefrin ve dopamin oluşması için tirozine dönüşür.
	Tirozin (Tyr) Y		Nörotransmitter olan epinefrin, norepinefrin ve dopamin'e dönüşür.
	Triptofan (Trp) W*		Nörotransmitter olan serotonin ve niyasin'e dönüşür.
Halkasal	Prolin (Pro) P*		Kolajen yapısında bulunur, çapraz-bağların oluşumunda hidroksile edilir.
Bazik	Lizin (Lys) K		Proteinlerin hidroksilasyon bölgesi olarak kullanılır, Hidrofiliktir ve sinyalizasyonda görev alır.
	Histidin (His) H**		Hidrofiliktir ve sinyalizasyonda görev alan proteinlerde çinko'nun bağlanmasına yardımcı olur.
	Arjinin (Arg) R		Üre siklosunda sentezlenir, nitrik oksit sinyal yolağın oluşması için gereklidir.
Asidik	Aspartik asit (Asp) D		Asparajin'in oluşması için 2. Nitrojene bağlanır.
	Glutamik asit (Glu) E		Glutamin'in oluşması için 2. Azote bağlanır.

Not: \* işaretlenmiş olanlar elzem aminoasitler, \*\* işaretlenmiş olanlar ise bebeklerde ve özel kronik hastalarda elzemdir.

**Tablo 4-7. Sağlıklı bireylerde elzem olan amino asitler ve gereksinimleri <sup>(63)</sup>**

Yaş gruplarına göre gereksinim (mg/kg/gün)				
Amino asid	Bebek, 3-4 Ay	Çocuk, ~ 2 yaş	Çocuk, 10-12 yaş	Yetişkin
Histidin	28	Belirlenmemiş	Belirlenmemiş	8-12
İzolösin	70	31	28	10
Lösin	161	73	44	14
Lizin	103	64	44	12
Metiyonin	58	27	22	131
Fenilalanin	125	69	22	4
Treonin	87	37	28	7
Triptofan	17	12,5	3,3	3,5
Valin	93	38	25	10
Histidin dışında toplam gereksinim	714	352	216	84

**Tablo 4-8. Sağlıklı bireylerde elzem olmayan amino asitler ve gereksinimleri <sup>(63)</sup>**

Yaş gruplarına göre gereksinim (mg/kg/gün)												
Grup	Toplam	Ala	Arg	Asn	Asp	Cys	Glu	Gln	Gly	Pro	Ser	Try
Bebek (0.3-1 yaş)	1098	69,2	71,3	48,6	69,2	21,6	121	108	76,7	82,1	42,2	39,9
Çocuk (1-3 yaş)	805	50,7	52,3	35,6	50,7	15,8	88,7	79,2	56,2	60,2	30,9	29,3
Yetişkin (>18)												
Düşük FA	732	46,1	47,5	32,4	46,1	14,4	80,6	72,0	51,1	54,7	28,1	26,6
Orta FA	952	60,0	61,8	42,1	60,0	18,7	105	93,6	66,4	71,1	36,5	34,6
Şiddetli FA	1171	73,8	76,0	51,8	73,8	23,0	129	115	81,8	87,5	45,0	42,6

#### 4.5.1. Proteinlerin sentezlenmesi

Proteinlerin sentezlenmesi DNA transkripsiyonu ve RNA translasyonu olarak iki aşamadan oluşmaktadır.

#### **4.5.1.1. DNA transkripsiyonu**

Vücudumuzdaki tüm hücreler gerekli olan tüm proteinleri sentezleyebilir. Proteinlerin yapısında yer alan amino asitlerin sırası nükleotit bazları (timin, adenin, guanin ve sitozin) tarafından belirlenir. Proteinin yapısında toplam 20 farklı amino asit bulunmaktadır. Genetik kodun içinde "üçlü kodlar" veya "kodonlar", yani her biri belli bir amino asiti şifreleyen üç nükleotidli kodlar saklıdır. Hücreler değişime uğradıkları sırada özel proteinleri kodlayan farklı DNA bölgelerini inaktif hale getirirler. Örneğin sadece kırmızı kan hücrelerinin öncü hücresi hemoglobin proteinini sentezler. Değişime uğramış diğer hücrelerde hemoglobin geni inaktif hale getirilmiştir. DNA üzerinde promotör bölge bulunmaktadır. Proteinin sentezlenmesi ile ilgili uyarı ilk bu alan tarafından algılanır. Vitaminlerden A ve D vitamini, minerallerden ise çinko promotör bölgede gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. RNA polimeraz enzimi ise DNA çift sarmal molekülündeki bilgiyi RNA molekülüne dönüştüren bir enzimdir. Modifiye edilerek son halini bulan RNA, haberci RNA (mRNA) olarak adlandırılır (63, 64).

#### **4.5.1.2. RNA translasyonu**

Translasyon hücrenin sitoplazmasında gerçekleşir. Ribozomlar proteinlerin sentez edildiği yerlerdir ve iki alt üniteden oluşur. Ribozomun yapısında ribozomal RNA (rRNA) ve protein bulunmaktadır. Protein sentezlenmesi sırasında rRNA ribozomun katalitik görevlerinden sorumludur. Translasyon aşamasında mRNA sıkı bir şekilde bu iki alt ünite arasında yerleşir. Ayrıca mRNA üzerinde toplamda iki kodon taşıyıcı RNA'yı (tRNA) bağlamak için bulunmaktadır. tRNA protein sentezi aşamasında amino asitleri polipeptit zincirine taşıyan RNA olarak bilinmektedir. tRNA tarafından taşınan her amino asit peptidil transferaz enzimi aracılığıyla polipeptit zincirine eklenir. Proteinin sentezlenmesi son bulduğunda translasyonun durdurulmasından görevli olan durdurucu kodonlardan birinden (UAA, UAG, UGA), gelen uyarılar translasyon işlemini sonlandırır (63, 64).

#### **4.5.2. Protein kalitesi**

Proteinin sentezlenmesi için gerekli olan tüm amino asitlerin ortamda bulunması gerekmektedir. Böylece bir proteinin kalitesi yapısında bulunan amino asitlere ve bu amino asitlerin biyoyararlılığına bağlı olarak değişir. Yaklaşık elli sene önce Block ve Mitchel (1946) proteinlerin biyolojik değerlerinin insan vücudundaki

gereksinimine göre içerdikleri elzem amino asit profiline bağlı olduğunu göstermişler. İnsan vücudundaki gereksinime göre protein yapısında daha düşük düzeyde bulunan amino asitlere sınırlı amino asitler denir (1, 2).

Protein kalitesi ayrıca net protein kullanımı (NPU) hesaplanarak de belirlenebilir. NPU organizma tarafından kullanılan protein miktarı anlamına gelmektedir. Diyetle ve biyolojik örneklerde bulunan nitrojen miktarı hesaplanarak [Azot (gram)  $\times$  6,25 = protein (gram)] formül aracılığıyla protein miktarı bulunur. NPU değerleri yaklaşık 40 ile 94 arasında sınıflandırılır. Hayvansal kaynaklı proteinlerin NPU değerleri bitkisel kaynaklı proteinlere göre daha yüksek olup protein kalitesi açısından iyi kaliteli olarak kabul edilirler.

Proteinin sindirilebilirliği protein kalitesini etkileyen en önemli faktörlerden biridir ve birçok faktör tarafından etkilenebilir. Hayvansal kaynaklı proteinler bitkisel kaynaklı proteinlere göre daha kolay sindirilir. Bunun nedeni bitkisel kaynaklı proteinlerin membranında dirençli karbonhidrat bulunduran ve sindirim enzimlerine dayanıklı olan hücreler içinde tutulması olarak ifade edilir. Bazen bitkisel ürünlerin yapısında proteinin sindirilmesini engelleyen enzimler de bulunur. Farklı sınırlı amino asitler içeren değişik protein kaynaklarının karıştırılarak tüketilmesi, protein kalitesinin artması bakımından önem taşır (63, 64).

#### **4.5.3. Azot dengesi**

Azot dengesi kullanılarak günlük gereksinim duyulan protein ve amino asitlerin miktarı belirlenebilir. Amino asit havuzunda bulunan özel amino asitlerin konsantrasyonu ayrıca kaslardaki ve plazmadaki proteinlerin sentezlenmesi ve yıkılması homeostatik düzenlemeler aracılığıyla kontrol edilir. Azot dengesini araştıran çalışmaların sonuçları sağlıklı bireylerde vücudun korunması için kullanılan protein ve dışkı, idrar ve deri yoluyla vücuttan atılan protein arasında bir denge olduğunu göstermiştir. Böylece sağlıklı bireylerdeki protein dengesi sifıra tekabül etmektedir. Sağlıklı erişkinlerde cilt, ter, saç, tırnak ve solunum gibi diğer yollardan azot kaybının 8 mg/kg/gün olduğu tahmin edilmektedir. Enfeksiyon veya travmatik hasar gibi durumlarda vücuttan atılan azot miktarı vücuda alınan azot düzeyinden fazla olduğundan dolayı negatif azot dengesine yol açar. Diğer taraftan gebelik gibi durumlarda ise bebeğin büyümesini sağlamak için daha fazla protein tüketilir böylece

vücuda alınan protein miktarı vücuttan atılan protein düzeyine göre daha fazla olup pozitif bir azot dengesi oluşmaktadır (1, 2, 3).

#### **4.5.4. Beslenmede protein tüketim önerileri**

İnsanlarda protein ve enerji metabolizması birbiriyle yakından ilişkilidir. Çünkü amino asitlerin transportu, hücre içi protein dönüşümü, amonyak detoksifikasyonu, pürin ve pirimidinlerin oluşumu, amino asitlerin böbrekten geri emilimi ve azot metabolitlerinin atılımı enerji gerektirir. Günlük gereksinim duyulan toplam enerjiyi karşılamak için makrobeseinler yani yağlar, proteinler ve karbonhidratlar katkıda bulunur. Bu yüzden de günlük proteinden alınması gereken enerji miktarı diğer makrobeseinlerden gelen enerji miktarı göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. Karşılaştırıldığı zaman proteinler özellikle yağlardan daha az enerji sağlamaktadır (65). Bu yüzden proteinlerin ince bağırsak ve bağırsıklık hücreleri dışındaki dokularda ana enerji kaynağı olarak kullanılması istenmemektedir. Protein ve amino asitlerin gereksinimini etkileyen faktörler: (a) diyet bileşeni (örneğin, amino asit içeriği ve oranları, enerji alımı, işlenmiş gıdalar); (b) bireyin fizyolojik özellikleri (örneğin, yaş, cinsiyet, genetik, sirkadiyen ritm, hormonlar, hamilelik, emzirme ve fiziksel aktivite); (c) patolojik durumlar (örneğin, enfeksiyon, travma, neoplazi, diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalık ve fetal büyüme kısıtlaması) ve (d) çevresel faktörler (örneğin, sıcaklık, toksik ajanlar, hava kirliliği, beslenme alışkanlıkları, temizlik ve kişisel hijyen) dir. Kişilerin günlük diyetinde protein ve amino asit gereksinimini belirlemek için bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (tablo 4-9) (66).

**Tablo 4-9. Tüm yaş gruplarında protein gereksinimi** (67, 68)

		IOM <sup>a</sup> (g/kg/gün)	FAO/WHO/UNU <sup>b</sup> (g/kg/gün)	
Grup	Yaş	2005	1985	2007
Bebek	0,3-0,5	1,52	1,75	1,31
	0,75-1,0	1,50	1,57	1,14
Çocuk	1-3	1,10	1,18	1,02
	4-8	0,95	1,05	0,92
Adölesan	9-13	0,95	0,99	0,90
	14-18	0,85	0,97	0,87
	(Erkek)	0,85	0,94	0,85
	14-18 (Kız)			
Yetişkin	≥19	0,80	0,75	0,83

Not: <sup>a</sup>Tıp enstitüsü tarafından yayınlanmış, tavsiye edilen günlük tüketim miktarı. <sup>b</sup>Gıda ve Tarım Bakanlığı/ Dünya Sağlık Örgütü / Birleşmiş Milletler Üniversitesi.

#### 4.5.4.1. Minimum fiziksel aktiviteye sahip sağlıklı bireyler

Araştırma sonuçlarına göre, minimum fiziksel aktiviteye sahip sağlıklı yetişkin bireylerde protein için önerilen günlük tüketim miktarı (RDA) kg başına 0,8 g olarak bildirilmiştir. Buna karşılık bebekler ve çocuklar büyüme yaşında olduklarından dolayı daha fazla proteine gereksinim duyarlar. Böylece bu yaşlarda protein için tavsiye edilen günlük tüketim miktarı artış göstermektedir. Diyet proteininin biyolojik değeri, sindirilebilirliği ve kalitesinin yüksek olması gerekmektedir. Protein için RDA değeri azot dengesi göz önünde bulundurularak önerilmektedir. Bu değer optimal sağlık, bakım veya organların spesifik fonksiyonları için en uygun miktar olarak düşünülmemelidir (69).

İnsanlarda aminoasit ve protein gereksinimlerini belirlemek için fonksiyonel ihtiyaçlar da (örneğin, spermatogenez, fetal sağkalım ve büyüme, kan dolaşımı, bulaşıcı hastalığa direnç, ayrıca iskelet kütlesi ve sağlığı) önemli kriterler olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışma sonuçlarına göre, 75 kiloluk genç erkeklerde dinlenme durumundayken tek bir öğünde 25 ila 30 g yüksek kaliteli protein (0,333 ila 0,40 g protein/kg) tüketilmesinin ve ayrıca yeterli enerjinin karşılanmasının, iskelet kasında protein sentezlenmesinin uyarılmasına neden olduğu bildirilmiştir. Buna göre

de bir günde toplam 3 öğün sırasında 75 ila 90 g (1,0 ile 1,2 g/kg/gün) arasında protein tüketilmesi gerekmektedir. İskelet kasında protein sentezlenmesi, diyet proteini veya aminoasit tüketiminden 1-2 saat sonra artış gösterir ve bu artış 3 saat boyunca devam eder. Vücuttaki aminoasitlerin büyük bir kısmı iskelet kasında depolanır. Yaşlanma ile birlikte de iskelet kasın kütleinde ve fiziksel gücünde azalma olduğu görünmüştür (70).

Bazı çalışma sonuçları minimum fiziksel aktiviteye sahip yetişkin insanlarda protein için tavsiye edilen RDA değerinin yeterli olmadığını göstermiştir. Bir çalışmaya göre, 14 hafta boyunca günde 0,8 g/kg protein sağlayan diyetler tüketen yaşlı yetişkinlerin, iskelet kası kütleinde azalma görülmüştür. Başka bir çalışmanın sonucuna göre, 3 yıl boyunca en düşük diyet proteinini (günde  $\leq 0,8$  g/kg protein) tüketen erkekler ve kadınlar (70-79 yaşları arasında) en fazla iskelet kası kayıplarını yaşamışlar. Diğer bir çalışmanın sonuçlarına göre de protein tüketimi %25-35'a kadar RDA'nın üzerine çıkınca, kasta protein anabolizmasının artmasına ve ileri yaştaki erişkinlerde ilerleyici kas ağırlığı kaybının azalmasına yol açmıştır. Böylece yeterli protein alımı sağlıklı yaşlanmak için de gereklidir (71).

#### **4.5.4.2. Orta veya şiddetli fiziksel aktiviteye sahip sağlıklı bireyler**

Sedanter bir yaşam tarzı iskelet kası üzerinde olumsuz etkiye neden olabilir. Örneğin, genç sağlıklı erkeklerde 7 günlük yatak istirahati bacak kas kütleini %3 ve kas oksijen tüketimini %4 azaltabilir. Orta dereceli egzersizin, metabolik sendrom riskini azaltırken, iskelet kas kütleinin artırılmasının yanı sıra kas ve tüm vücut sağlığını iyileştirmek için faydalı olduğu gösterilmiştir. Direnç egzersizinden 24 saat sonra bile kas miyofibrillerinde protein sentezlenmesi devam etmektedir. Yaşlılarda da, direnç egzersizi (örneğin ağırlık kaldırma) iskelet kası kütleini ve gücünü artırabilir. Diyet proteini ve orta derecede egzersiz, iskelet kası protein sentezi üzerinde sinerjistik etkilere sahiptir. Bu nedenle, Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM) yaşlıların kas kütleinin ve fonksiyonunun sürdürülmesi için kuvvet antrenmanlarının yapılmasını önermektedir. Egzersiz sırasında tüm vücutta protein sentezlenmesi ve yıkılması arasında negatif bir denge oluşmaktadır. Ayrıca tüm vücutta aminoasit oksidasyonu oranında bir artışın yanı sıra, geçici bir katabolik durum da söz konusudur. Bu duruma yol açan mekanizmalar, egzersiz türüne göre farklılık gösterir. Dayanıklılık gerektiren egzersizler tüm vücutta (iskelet kası dahil)



protein yıkımını etkilemeden protein sentezlenme oranını azaltmaktadır. Buna karşılık, uzun süreli bir direnç egzersizi, tüm vücuttaki (iskelet kası dahil) protein parçalanma oranının, protein sentez hızındaki artıştan daha büyük olmasına neden olmaktadır. Bu değişikliklerin büyüklüğü de aynı zamanda egzersiz tipine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Orta dereceli egzersiz bile, sağlıklı yetişkinlerin tüm vücudunda protein katabolizmasında, %25 oranında artışına yol açmaktadır. Bu nedenle bu bireylerde, günlük protein gereksiniminin  $\geq 1$  g/kg şeklinde olması gerekmektedir. Bu durumda kas proteinlerinin sentezlenmesi için diyet yoluyla alınan protein artırılmazsa, vücutta protein yıkımı protein sentezlenmesinden daha fazla olur. Sonuç olarak da negatif azot dengesi oluşur. Yapılan bir çalışmanın sonucuna göre 3 hafta boyunca her gün yoğun egzersiz yapan ve günde bir kg başına 1 g protein tüketen sağlıklı yetişkinler, antrenman programı boyunca negatif azot dengesi göstermiştir (72).

Diyet yoluyla alınan aminoasit ve protein yeterli olduğunda, egzersiz sonrasında, tüm vücutta (iskelet kası dahil) pozitif bir protein dengesi oluşmaktadır. Örneğin, yeterince beslenen deneklerde, kas protein sentezi oranları, egzersiz sonrası 3., 24. ve 48. saatlerde sırasıyla %112, %65 ve %34 oranında artmıştır. Halbuki kas protein yıkımı oranları, egzersiz sonrası 3. ve 24. saatlerde sırasıyla %31 ve %18 artarken, 48. saatte dinlenme seviyelerine geri dönmüştür. Bu da tek bir antrenmandan sonra anabolik yanıt için etkili sürenin 48 saate kadar sürebileceğini göstermektedir (73).

Son zamanlarda, ACSM, Amerikan Diyetisyenler Birliği ve Kanadalı Diyetisyenler, tarafından dayanıklılık- antrenmanı (orta dereceli egzersiz) ve kuvvet-antrenmanı (yoğun egzersiz) yapan sporcularda sırasıyla günlük tüketilmesi gereken protein miktarı 1,3 g/kg (1,2 ile 1,4 arasında değişen) ve 1,6 g/kg (1,2 ile 1,7 arasında değişen), olarak belirtilmiştir. Ayrıca whey proteini (hızlı bir şekilde sindirilen protein) ile kazein (yavaş sindirilmiş bir protein) kombinasyonu, egzersiz sonrasında iskelet kasında protein sentezi için etkili bir formül olarak görünmektedir. Yüksek kaliteli hayvansal proteinlerin veya yüksek kaliteli bitkisel bazlı protein kombinasyonlarının diyet yoluyla alınmasının kas anabolizmini uyardığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Son veriler ayrıca, günün her öğününde yeterli miktarda

protein alımının, tek bir öğünde büyük miktarda protein alımına göre iskelet kası kütlesi ve işlevi üzerine daha etkili olduğunu göstermektedir (74).

#### 4.5.4.3. Obez bireyler

Aminoasitler hücrede ve dokuda yağ asitleri ve glukoz oksidasyonun düzenlenmesinde önemli etkileri vardır. Aminoasitlerin bu etkileri hücre sinyalleri ve metabolitler yoluyla ortaya çıkmaktadır. Örneğin metabolik yollar için gerekli olan enzimler aminoasitlerden sentezlenir. İkincisi, Nitrik oksidin (NO) (arginin katabolizmasının bir ürünü) fizyolojik seviyeleri, yağ asitlerinin ve glukozun CO<sub>2</sub> ve suya oksidasyonunu artırır. Üçüncüsü, glutatyon (sistein, glisin ve glutamattan oluşan), taurin (bir metiyonin metaboliti olan), glisin, prolin ve hidroksiprolinin (prolinden elde edilen) fizyolojik seviyeleri hücreleri ve dokuları oksidatif hasar ve inflamasyondan korur. Dördüncüsü, insanlarda yeterli bazal enerji metabolizması oranlarını korumak için tiroid hormonlarının (tirozinden türetilmiş) olması gerekir. Beşinci olarak, kreatin (arginin, glisin ve metiyoninden oluşan), kas çalışmaları ve nörolojik fonksiyonların devam etmesi için fosfokreatin şeklinde enerji depolamak için gereklidir. Altı, karnitin (lisin, metiyonin ve serinden sentezlenir), asetil-CoA elde etmek üzere  $\beta$ -oksidasyon için uzun zincirli yağ asitlerini sitoplazmadan mitokondriye taşımak için gereklidir. Yedinci, serotonin ve melatonin (triptofan metabolitleri), insanlar tarafından gıda alımını ve davranışını düzenlerken, yağ dokusunun sağlığını korumak için inflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder. Son olarak, arginin, lösin, glisin, triptofan ve glutamin, yağ dokusunda depolanan enerjiyi iskelet kasında protein sentezlenmesini uyarmak için kullanır (75).

Bu nedenle, fiziksel aktivite ve yüksek kaliteli protein alımının artırılmasının, obez bireylerde yağ kaybını arttırmak ve metabolik profilleri iyileştirmek için etkili bir yöntem olduğu bilinmektedir. Layman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (76), obez kadınlar 16 haftalık bir kilo verme programına tabi tutulmuştur. Buna göre de çeşitli şiddetlerde egzersiz ve protein alım seviyeleri uygulanmıştır. Çalışma sonuçları, yüksek protein-egzersiz grubundaki deneklerin yağsız vücut kitlesi kaybı olmadan 3 kg vücut yağını kaybettiğini, düşük protein- egzersiz grubundaki deneklerin ise beyaz yağ ve iskelet kasını kaybettiğini göstermiştir. Benzer şekilde Josse ve ark. egzersizin daha yüksek protein alımıyla (çoğunlukla süt ürünlerinden elde edilen) birleştirilmesinin, vücut yağ kaybı ve kas kütlesinin korunmasına yol açtığını

bildirmiştir. Diyet yoluyla alınan protein miktarının artırılması dolaşımdaki arginin seviyelerini arttırabilir, bu da insülin duyarlılığını arttırır, iskelet kasındaki yağ asitlerinin ve glukozun oksidasyonunu uyarır, obez insanlarda tüm vücut enerji tüketimini arttırır ve beyaz yağ kütesini azaltır. Ayrıca, yeterli miktarda diyet proteini tüketimi tokluk etkisine yol açabilir. Bu nedenle, grelin salınmasını engelleyerek (iştahı arttırıcı bir polipeptit) ve peptid YY ve glukagon benzeri peptid (iştah bastırıcı polipeptitler) salınımını uyararak gıda veya enerji alımını azaltabilir. Endokrin durumundaki bu değişiklikler, beyaz yağ dokusunun kontrol altına alınmasına ve iskelet kası kütesinin uzun süre korunmasına yardımcı olur. ABD’li yetişkinlerde günlük tüketilen protein miktarına (1,07 g/kg/gün) 0,31 g protein eklenmesi beyaz renkli yağ dokusunda azalmaya ve iskelet kas kütesinde artışa neden olarak, vücut ağırlığının düzenlenmesinde etkili bulunmuştur (77). Sağlıklı yetişkinlerde, diyet proteini öncelikle polipeptitlerin ve düşük-moleküler-ağırlıklı biyoaktif maddelerin hücre içi sentezini desteklemek için kullanılır. Bu nedenle, glukoneojenez için diyet proteinin sadece % 8’i ve geri kalan kısmı ise protein dönüşümü ve dokuya özgü aminoasit oksidasyonunun sürdürülmesi için kullanılır (75).

#### **4.5.4.4. Öğün sıklığı**

İnsanlar genellikle günün belirli saatlerinde kahvaltıda, öğle ve akşam yemeklerini yerler (örneğin, sabah 7:00, öğlen 12:00 ve akşam 7:00). Bu nedenle, aminoasit ve proteinler için önerilen günlük tüketim miktarları, günde üç öğün yemek için tasarlanmıştır. Bu, sporcu olan ve olmayan yetişkinlerde ve aynı zamanda büyümekte olan çocuklar için geçerlidir. Sağlıklı yetişkinlerde iskelet kasında protein sentezi oranı, protein alımının kahvaltıda, öğle yemeğinde ve akşam yemeğinde eşit miktarda dağıldığı zaman, toplam günlük protein alımının aynı olmasına rağmen sadece akşam yemeğinde protein tüketilen bir beslenme tarzına kıyasla %25 daha yüksek bulunmuştur (78).

Genel olarak proteinin öğünlerdeki dağılımı yaşlılarda, fiziksel olarak aktif yetişkinlerde, kas protein sentezi uyarıcılarına direnç gösteren ve kas protein sentezini uyarmak için daha yüksek bir diyet protein alım eşliğine sahip olan bireylerde, iskelet-kas kütesini, gücünü ve fonksiyonunu geliştirmek için önemli etkiye sahiptir (75).

#### 4.5.5. Protein eksikliği

Şu anda, dünya genelinde yaklaşık bir milyar insan (5 yaş altı 165 milyon çocuk dahil), kronik olarak yetersiz protein almaktadır. Orta Afrika ve Güney Asya'da, çocukların %30'unda protein malnütrisyonu görünmektedir. Protein eksikliği, gelişmiş ülkelerde de görünür. Örneğin, ABD'de eve-bağlı yaşlı bireylerin %51'i, dışardan gelen hazır yemekleri tüketir ve böylece günlük aldıkları protein miktarı RDA değerinin altında (0,8 g/kg/gün) kalır. Ek olarak, uzun süreli bakım evlerinde kalan hastaların %25 ila %85'inde protein yetersizliği görünür. Ayrıca, kanser hastaları da düşük gıda alımına, sindirimin bozulmasına ve katabolizmanın artmasına bağlı olarak büyük miktarda protein kaybederler (79). Dünya genelinde, protein-enerji yetersizliği yılda 6 milyon ölüme neden olmaktadır (80). Protein eksikliği olan kişilerin sayısı önemli ölçüde artış gösterebilir. Birleşmiş Milletlerin Haziran 2014 raporuna göre, dünya nüfusunun 2025'te 7,2 milyardan 8,2 milyara ve 2050'de 9,6 milyara ulaşacağı öngörülmüştür (81).

##### 4.5.5.1. İnsanlarda protein eksikliğinin yol açtığı sağlık sorunları

Protein eksikliği, tablo 4-510'da özetlenen birçok klinik sendroma neden olabilir. Bu beslenme sorunu herhangi bir toplumda ve herhangi bir yaşta, hastalık veya kötü beslenme nedeniyle ortaya çıkabilir. Genellikle bu durum yetersiz enerji alımı ile daha da şiddetlenebilir. Diyetle protein eksikliği, büyümenin yavaşlamasına, kardiyovasküler fonksiyonun bozulmasına, enfeksiyon hastalık riskinin artmasına neden olur. Aynı zamanda, diğer besin maddelerinin (A vitamini ve demir dahil) eksikliğini daha da artırır ve insanlarda metabolik profillerini (örneğin dislipidemi ve hiperglisemi) kötüleştirir. Bunun nedeni ise proteinin (a) besin öğelerinin ince bağırsak tarafından sindirilmesi ve emilmesi için; (b) besinlerin (uzun zincirli yağ asitleri, A vitamini ve demir dahil) ve diğer moleküllerin (örneğin kolesterol ve triaçilgliserollerin) kanda taşınması için; ve (c) besin maddelerini (yağ asitleri ve glikoz dahil) suya ve CO<sub>2</sub>'ye oksitlenmesi için vücutta yeterli miktarda bulunması gereğine bağlıdır (82). Bu nedenle, protein ve mikro besinlerin eksikliği (A vitamini, demir, çinko ve folat dahil), dünyanın fakir bölgelerinde önemli bir beslenme sorunu olmaya devam etmektedir. Aminoasitlerin şiddetli yetersizliği bebeklerdeki arjinin yetersizliğinde olduğu gibi ölüme neden olabilir. Gebelikte ve doğum sonrası dönemlerde yetersiz protein alımı, insanlarda fetal ve neonatal programlamayı içeren

mekanizmalarla olumsuz sonuçlara neden olabilir. Protein yetersizliği sadece fetüsün ve bebeğin büyümesini engellemekle kalmadığı gibi, aynı zamanda metabolik sendrom (hipertansiyon, obezite ve diyabet dahil) riskini de artırarak, yetişkinlerde yaşam kalitesini düşürür. Kız ve erkek çocuklarında görünen bodurluk, toplumun ve insanın fiziksel gücü, bireylerin sağlığı (üreme sağlığı dahil) ve bir sonraki nesilin sağlığı üzerine ciddi olumsuz etkilere neden olacaktır (83). Yaşlı popülasyonda proteinden yetersiz beslenme sarkopeni'yi şiddetlendirir ve iskelet kası fonksiyonlarını daha da güçsüzleştirir (75).

**Tablo 4-10. İnsanlarda protein eksikliğine bağlı olarak gelişen semptomlar <sup>(75)</sup>**

1. Tüm vucutta ve iskelet kasında protein sentezlenmesi azalır, proteoliz artar.
2. Serum albümin düzeyi azalır, plazmada amino asit düzeyleri düşüş gösterir.
3. Endokrin sistemde denge bozulur, insülin, büyüme hormonu. IGF-1 ve tiroid hormanların plazmadaki düzeyi azalır.
4. Anti-oksidatif reaksiyonlar bozulur, oksidatif stres artar, yaşlanma ilerler.
5. Çocuklarda büyüme ve gelişme özellikle de zihinsel gelişim yavaşlar.
6. Gebelik boyunca protein yetersizliğine maruz kalmak ömür boyu devam eden negatif etkilere yol açabilir. Bu negatif sonuçlar kişinin sağlığını, büyümesini ve metabolizmasını etkileyebilir. Örn: obezite, enfeksiyon ve kardiyovasküler hastalıklara neden olur.
7. Besin öğelerinin (vitamin, mineral, glukoz, amino asitler ve yağ asitlerin) depolanması, taşınması ve emilimi bozulur.
8. Anemi oluşur, oksijen taşınması azalır, tüm vücutta enerji kullanılması düşüş gösterir.
9. İskelet kası kaybı, fiziksel yorgunluk, zayıflık, baş ağrısı, bayılma görünür.
10. Bağışıklık sistem bozulur, enfeksiyon hastalıkların şiddeti ve sıklığı artar.
11. Kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon riski artar.
12. Dokularda sıvı birikir, karın, bacak, el ve ayaklarda ödem gelişir.

13. Nörotransmitterlerin sentezi azalır, duygusal bozukluklar (örneğin, karamsarlık, şiddetli depresyon ve endişe), sinirlilik, uykusuzluk hastalığı gelişir.
14. Doğurganlık azalır.
15. Kalsiyum ve kemik kaybı, diş anormallikleri artar.
16. Saç kırılması ve kaybı, gri saç rengi görünümü artar. Pigment üretimi azalır.
17. Soluk ten, kuru veya pullanan cilt ve cilt atrofisi oluşur.

#### 4.5.5.2. İnsanlarda protein eksikliğinin önlenmesi

Diyet yoluyla alınan proteinlerin kalitesi ve miktarı, insan vücudu için gerekli olan aminoasitlerin yeterli düzeyde karşılandığının belirleyicisidir. Dünya çapında milyonlarca çocuğun büyüme ve gelişmesindeki sorunları hafifletmek için, hayvansal gıdaların tüketilmesi (örneğin yağsız sığır eti), basit ve etkili bir yöntem olarak görülmektedir. Grillenberger ve arkadaşlarının (84) Kenya'da yaptığı bir çalışmada, günlük enerji gereksinimlerini karşılamak için sadece fasulye ve mısırla beslenen 7 yaş çocukların diyetine et eklendiği zaman büyüme ve bilişsel fonksiyonda ilerleme olduğu görünmüştür. Özellikle Kenyalı çocuklarda, hayvansal kaynaklı protein takviyesi yapıldığında üst kol kas alanı, kontrol grubuna göre %80 artış göstermiştir. Benzer şekilde, Çin'de (80), hayvansal kaynaklı gıdaların tüketimi 1990 ve 2010 yılları arasında %115 artarken, 5 yaşın altındaki çocuklarda bodurluk sıklığı 1990'daki %33'ten 2010'da %9,5'e kadar düşmüştür. Ayrıca, düşük gelirli ülkelerde, yetersiz beslenen çocuklar tarafından süt ve diğer hayvansal kaynaklı gıdaların tüketilmesi antropometrik indeksleri iyileştirirken morbidite ve mortaliteyi azaltır. Hayvansal kaynaklı proteinler toplam diyet proteininin  $\geq$ %65'i kadarını oluşturduğu zaman, yaşlı bireylerde protein eksikliğini önleyebilir. Bu bulgular tek başına bitki proteinlerinin, bebeklerde ve çocuklarda maksimum büyüme ve gelişmeyi desteklemek veya yetişkinlerde sağlığı optimize etmek için yeterli olmayabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, tek başına bitkisel kaynaklı proteinlerin tüketilmesi, bebeklerde ve çocuklarda maksimum büyüme ve gelişmeyi desteklemek için veya yetişkinlerde sağlığın korunması için yeterli olmayacaktır (85).

#### **4.5.6. Protein için tolere edilebilir üst alım düzeyi**

Genç ve yetişkin insanlarda protein için güvenilir maksimum alım düzeyi veya tolere edilebilir üst limit değeri oluşturulmamıştır. Bu değerler bireyler arasında farklılık gösterebilir. Gün içerisinde alınan toplam protein miktarı farklı öğünler arasında dağıtılsa, gastrointestinal sistemde, karaciğer, beyin, kalp, böbrekler ve diğer dokularda herhangi bir aminoasitin aniden artmasını engellemiş olur. Diyet yoluyla alınan toplam enerjinin, günlük gereksinimin üstüne çıkmaması gerekmektedir. Ayrıca protein için güvenilir alım düzeyi miktarı, karbonhidrat ve lipit tüketiminden etkilenmektedir (75).

##### **4.5.6.1. Bebeklerde ve çocuklarda protein için güvenilir üst alım düzeyi**

Araştırmaların sonuçları, sanayileşmiş ülkelerde, tamamlayıcı beslenme döneminde bebekler tarafından alınan protein miktarının, RDA'nın 2 ila 3 katı olduğunu göstermektedir. Örneğin, 1997 yılında yapılan Kopenhag Kohort Çalışmasında, Danimarka'da 12 aylık süttten kesilmiş bebeklerin ortalama protein alımının, günde 3,2 g/kg/gün (günlük toplam enerji alımının %14'ü) olduğu gösterilmiştir. Diğer sanayileşmiş Avrupa ülkelerindeki 9 ila 12 aylık bebeklerin ortalama protein alımının, Kopenhag Kohort Çalışması'ndan daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Günlük en yüksek ortalama protein alım değeri İtalya'da, 5,1 g/kg (günlük toplam enerji alımının %19,5'i) olarak rapor edilmiştir. Sağlıklı 2,5 yaşında olan, 10. 50. ve 90. persentildeki Danimarkalı çocuklarda günlük diyet protein alımının sırayla 2,4, 2,9 ve 4,0 g/kg olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca günlük alınan toplam proteinin %63'ünün hayvansal kaynaklardan karşılandığı da gösterilmiştir. Bu da 1-3 yaş arası sağlıklı çocukların maksimum 5 g/kg/gün protein alımını tolere edilebildiklerini göstermektedir (86).

##### **4.5.6.2. Yetişkinlerde protein için güvenilir üst alım düzeyi**

Sağlıklı yetişkinler, 2 g/kg/gün diyet proteininin veya daha yüksek bir miktarın uzun süreli tüketimini tolere edebilirler. Örneğin, 3 hafta boyunca (çalışma süresinde) günde 3 g/kg/gün diyet proteini tüketimi-(araştırmada test edilen en yüksek miktar) elit bisikletçilerde herhangi bir yan etkiye neden olmamıştır. Macdermid ve arkadaşlarının (87) yaptığı çalışmaya göre 7 gün (çalışma süresi) boyunca 3,3 g/kg/gün diyet proteininin alınması (çalışmada test edilen en yüksek miktar) bisikletçiler tarafından iyi bir şekilde tolere edilebilmektedir. Ayrıca, Bilsborough ve Mann'ın (88)

çalışma sonuçlarına göre üre üretimi kapasitesine bağlı olarak, sağlıklı yetişkinlerde herhangi bir yan etkisi olmadan 3,5 g/kg/gün protein alımının tolere edilebileceği tahmin edilmiştir. Bu da, 80 kg bir kişi için günlük 280 g proteine eşdeğerdir. Grönland Eskimoları, nesiller boyu sadece et diyetiyle beslenmiş olup, kişi başına günlük 280 g protein, 135 g yağ ve 54 g karbonhidrat tüketmelerine rağmen herhangi bir böbrek veya karaciğer anormalliği yaşamamışlar. Bununla birlikte, yüksek miktarda protein alımı bazı yetişkinler için sağlık açısından sorun oluşturabilir. Yapılan bir çalışmada, direnç egzersizi yapan kırk sağlıklı bireyde, kilogram başına günlük 4,4 g protein içeren diyet uygulanmıştır. Bu çalışmada yüksek proteinli diyeti uygulamak için, normal diyet içeriğine whey ve kazein protein tozları eklenmiştir. Deney boyunca ayrılan on denekten üçü, gerekli miktarda protein tüketemediğini ve bir denekte gastrointestinal rahatsızlıktan şikayet ettiğini belirtmiştir. Buna rağmen, otuz kişi (ortalama yaşları 24 olan erkekler ve kadınlar), 8 hafta boyunca 4,4 g/kg/gün protein tüketimini herhangi bir yan etki göstermeden tolere edebilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak, 3,5 g/kg/gün diyet proteinin uzun süreli tüketilmesinin sağlıklı yetişkinler tarafından iyi tolere edilebileceği kabul edilebilir (89).

Amerikada, genç yetişkinlerde günlük 1,07 g/kg protein alınması yani günlük makrobesinlerden alınan toplam enerjinin %15'inin proteinlerden sağlanması, önerilen günlük tüketim miktarına uygun olmasına rağmen, bu değer sporcuların gereksinimini karşılamamıştır.

Literatürün kapsamlı incelemesine dayalı olarak, Bilborough ve Mann (88), sağlıklı insanlar için günde kg başına maksimum 2 ila 2,5 g protein alımını tavsiye etmişlerdir. Böylece günde 2900 kcal tüketen 80 kg olan bir kişi için, toplam 160 ila 200 g protein almalıdır. Bu, proteinden elde edilen günlük toplam enerjinin %25'ine eşittir.

#### **4.5.7. Yüksek protein alımının insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri**

##### **4.5.7.1. Genel değerlendirme**

Sağlıklı bireyler, amonyak, NO, homosistein ve sülfat dahil olmak üzere suda çözünür metabolitleri oluşturmak için diyet yoluyla alınan aminoasit ve proteinlerini okside etme kapasitelerine sahiptirler. Ek olarak, bağırsaklardaki bakteriler aminoasitlerden faydalı (örneğin kısa zincirli yağ asitleri) ve potansiyel olarak zararlı



(örneğin, p-kresol, skatol ve sülfid) gibi metabolitleri üretebilir. Vücudunda yeterli miktarda arginin bulunan kişilerde, amonyak öncelikle karaciğerde ve çok daha az miktarda ince bağırsak enterositlerinde üre haline getirilir. Ayrıca böbrekler, H<sup>+</sup>'i, glutamin-türevli NH<sub>3</sub> ile birleştirip, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> oluşturarak vücuttan uzaklaştırır. Üre ve NH<sub>4</sub><sup>+</sup> daha sonra idrarla atılır. B6, B12 ve folat vitaminleri yeterli olduğunda, bir oksidan olan homosistein karaciğerde hızlı bir şekilde metiyonine dönüştürülür. Bir vazodilatör olarak NO, kan akışını ve glomerüler filtrasyon hızını artırır. Bu nedenle, yüksek protein alımı (örneğin, yetişkinler için >2 g/kg/gün), gastrointestinal sistem, karaciğer ve böbreklerin azot yükünü artırır.

Herhangi bir besin maddesinin (su, protein ve A vitamini dahil) yüksek miktarlarda uzun süre tüketilmesi, insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir (90). Farklı yaş gruplarında güvenilir üst alım düzeyinden (tablo 4-11) daha yüksek protein alımı, karaciğer, bağırsak ve böbreklerin amonyağı detoksifiye etme kabiliyetini aşabilir ve bundan kaçınılmalıdır. Yüksek protein alımının olumsuz etkileri, bağırsak rahatsızlığı, hiperaminoasidemi, hiperamonemi, hiperinsülinemi, dehidratasyon, tahriş, bulantı, ishal, karaciğer ve böbrek yaralanmaları, yorgunluk, baş ağrısı, nöbet, yüksek kardiyovasküler hastalık riski ve hatta ölümdür. Yüksek protein alımına ilişkin problemler, karaciğer ve böbrek üzerindeki aşırı amonyak ve üre atılmasındaki rollerinin yanı sıra, ek yükler nedeniyle daha da kötüleşebilir. Yüksek protein alımı, daha düşük karbonhidrat alımına ve böylece karaciğer ve böbreklerde aminoasitlerden yüksek düzeyde glukoz üretilmesine neden olur. Glukoz, beynin, kırmızı kan hücrelerinin, renal medüller dokuların ve retina hücrelerinin enerji gereksinimlerini karşılamak ve NADPH üreterek çok sayıda biyokimyasal (antioksidan reaksiyonlar dahil) reaksiyonları desteklemek için gereklidir. Uzun süreli açlıkta bile, insan beyni büyük miktarda glukoz kullanmaktadır (yani, 70 kg'lık bir kişi için günlük 125 g olan normal alımın %40'ı) ve bu glukoz öncelikle aminoasitlerden üretilir (91).

**Tablo 4-11. Farklı yaş gruplarında protein için güvenilir üst alım düzeyi <sup>(75)</sup>**

Grup	Güvenilir üst alım düzeyi (g/kg/gün)
Bebek (0,3-1 yaş)	4,7
Çocuk (1-3 yaş)	5,1
Yetişkin (>18 yaş)	3,5

#### **4.5.7.2. Sindirim, böbrek veya kardiyovasküler fonksiyonlar**

Aşırı protein veya arginin alımının, mukozal hücrelerinde yüksek oranda NO sentezine bağlı olarak, gastrointestinal rahatsızlığa neden olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde, metiyonin metaboliti olan homosisteinin plazmadaki yüksek seviyeleri, NO' i okside ederek sentezini inhibe eder, böylece endotel hücrelerinde NO biyoyararlılığını azaltır ve sonuç olarak vasküler fonksiyon bozukluğuna neden olur. Böbrekler aminoasitlerin yeniden emiliminde ve ayrıca amonyak, üre ve sülfatın idrarla atılmasında önemli rol oynadığından, diyet yoluyla alınan protein böbrek fonksiyonunu etkileyebilir. Örneğin, Rosenvinge ve arkadaşları (92), normal protein alımına kıyasla, sağlıklı yetişkinlerde 6 ay boyunca günde 1,6 g/kg diyet proteini alımının, glomerüler filtrasyon oranını %5 ve böbrek kütlelerini %5 artırdığını bildirmiştir. Yetişkinlerde günlük kg başına 2 g diyet proteini alındığında, glomerüler filtrasyon hızı maksimum değere ulaşır. Günlük alınan protein miktarı  $\leq 2$  g/kg olduğunda, sağlıklı insanlarda bağırsak, karaciğer, böbrek veya kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açtığını gösteren çok az sayıda kanıt bulunmaktadır (93). Ayrıca, 6 ay boyunca toplam enerjinin %25'i olarak protein alımını sağlayan bir diyet, önceden böbrek hastalığı olmayan aşırı kilolu ve obez deneklerde böbrek fonksiyonunu etkilememiştir. Günde 90 ila 120 g protein içeren bir kilo verme diyetinin tüketilmesi, günde 55 ila 70 g protein tüketenlere kıyasla fazla kilolu kişilerde veya tip II diyabetli obez yetişkinlerde böbrek fonksiyonunu etkilememiştir. Bununla birlikte, böbrek fonksiyon bozukluğu veya gut hastalarının, yeterli miktarda yüksek kaliteli protein tüketmeleri, ancak aşırı miktarda protein tüketmemeleri önerilmektedir. Ayrıca, uzun süre boyunca düşük proteinli bir diyetle beslenen denekler, amonyak detoksifikasyonu için gerekli karaciğer enzimlerinin azalmış

ekspresyonundan dolayı, aniden büyük miktarda protein almamaları tavsiye edilir (94).

#### **4.5.7.3. Kemik sağlığı**

Diyet yoluyla alınan minerallerin etkin bir şekilde emilmesi ve mineralizasyonun gerçekleşmesi proteine bağlıdır. Ayrıca, protein kemiklerin ana bileşenidir. Bu nedenle, özellikle kalsiyum ve fosfor bakımından zengin süt ürünlerinden yeterli miktarda protein alımı, bebeklerde ve çocuklarda kemik gelişimini desteklemek ve yetişkinlerde iskeletin kütlesini ve sağlığını korumak için gereklidir. Yüksek protein alımı, üriner kalsiyum atılımını uyararak kemik kaybına ve ardından osteopeni ve osteoporoz gelişiminde katkıda bulunabilir. Literatürün kapsamlı ve sistematik incelemesine dayanan Sahni ve arkadaşlarının (95) çalışmasında, diyet proteininin insanlarda kemik sağlığı üzerinde önemli bir fayda sağladığı sonucuna varılmıştır. Aynı şekilde, yeterli protein alımının genç ve yaşlı erişkinlerde pik kemik kütlesini arttırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle, proteinler osteopeni ve osteoporoz riskini azaltarak, iskelet sağlığında önemlidirler (96).

#### **4.5.7.4. Kanser ve diyabet**

Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, kanser ve diyabet risklerindeki artışın yüksek miktarlarda protein tüketimine (özellikle hayvansal protein), bağlı olabileceğini göstermiştir. Bazı epidemiyolojik araştırmalar, hayvansal kaynaklı protein tüketimi (örneğin kırmızı etler) ile bazı hastalıklar (örneğin, kolon kanseri ve hipertansiyon) arasında bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Yetişkinler veya çocuklarda etsiz diyetler içeren sıkı ve uzun vadeli klinik çalışmalar mevcut değildir. Aynı şekilde, insanlarda yeterli hayvansal protein alımının kanserojen etkisi olduğuna dair çok az kanıt vardır (97). Yağsız et, insanların beslenmesinde önemli bir yüksek kaliteli protein kaynağıdır (75). Son zamanlarda yapılan Hemşire Sağlık Çalışması, Sağlık Profesyonelleri İzleme Çalışması ve Multietnik Kohort çalışmalarının sonuçlarında, işlenmemiş kırmızı et tüketimi ve kolorektal kanser arasında belirsiz bir ilişki ve hatta ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Diyet ve kanserle ilgili yapılan; Kadın Sağlığı Girişimi ve Polip Önleme Denemesi gibi müdahale çalışmalarından elde edilen bulgular, hayvansal kaynaklı protein miktarının (örneğin kırmızı et ve işlenmiş et) diyetle düşürülmesinin, kolorektal kanser

riskini azaltmadığını ve kalın bağırsakta adenoma tekrarlanmasını etkilemediğini göstermiştir (98).

#### **4.5.8. Yüksek protein diyetinin gebelik ve laktasyon dönemindeki etkileri**

Annenin gebelik dönemindeki beslenmesi yavruların fenotipini etkileyebilir. Perinatal dönemde, annenin uygun beslenmesi fetüs için kritik önem taşımaktadır. Aksi takdirde yetersiz beslenmenin etkileri yetişkinlik dönemde de devam etmektedir. Fetüs, özellikle gebelik sırasında annenin diyetine duyarlıdır. Araştırmalar, annenin diyet bileşiminin yavrularda iştahı ve enerji dengesinin kontrolünü etkileyebileceğini göstermektedir. Ayrıca gebelik döneminde fetüsün uterusu maruz kaldığı aromaların, sonraki hayatında tercih ettiği gıdalar için belirleyici bir etken olduğunu göstermiştir. Bu süreçler beslenme davranışını ve metabolik fenotipi etkilediği gibi tip 2 diyabet ve obezite dahil olmak üzere metabolik hastalıklara yatkınlığı da etkileyebilir. Gebelik sırasında maternal diyetle alınan makrobesinler arasında, protein miktarının sıçan yavrularında beslenme davranışını ve metabolik fonksiyonunu düzenlediği gösterilmiştir (99). Diyette bulunan proteinler çeşitli beslenme ve biyolojik fonksiyonların ortaya çıkmasını sağlar. Protein sentezi için, amino asitlerin kaynağı olarak besinsel rollerinin yanısıra, besin alımı, glukoz ve lipid metabolizması, kan basıncı, kemik metabolizması ve bağışıklık fonksiyonunun düzenlenmesinde etkilidir. Proteinlerin amino asit sıralarında kodlanan fiziko-kimyasal özellikler, amino asit bileşimi ve biyoaktif peptitler, proteinlerin fizyolojik fonksiyonlarının ortaya çıkmasında katkıda bulunur. Gebelik ve erken yaşam döneminde proteinlerin gelişimindeki rolü incelenmiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalara göre yüksek ve düşük protein içeren diyetlerin, yeni doğan yavruların vücut ağırlığı, kan basıncı, metabolik düzenleyici sistemi ve yem alımı üzerinde zararlı etkileri bildirilmiştir. Başka hayvan çalışmalarında, annenin diyetinde bulunan protein kaynağının gıda alımını düzenleyici sistemler üzerine, vücut ağırlığı, glukoz metabolizması ve yavrularda kan basıncı üzerinde etkileri de araştırılmıştır. Hayvanlarda düşük ve yüksek proteinli anne diyetlerinin, yavruların sağlığı üzerindeki rolü de incelenmiştir. Gebelik sırasında hem düşük hem de yüksek proteinli diyetler yavrularda vücut ağırlığını, kan basıncını, metabolik sistemi ve yem tüketimini etkilemiştir. Düşük proteinli anne diyetleri kan basıncını, vücut ağırlığını ve adipoziteyi arttırırken, yüksek

proteinli anne diyetleri vücut ağırlığını, kan basıncını ve yemek verimini arttırıp ve sıçanların yavrularında enerji harcamasını azaltmıştır (37).

Gebelikte düşük proteinli diyetin alınması, yavruların yetişkinlik döneminde kilolu olma ve yeme bozuklukları geçirme riskini arttırmıştır. Maternal yüksek proteinli diyetin gebelik sırasındaki etkisi, bazı araştırmacılar tarafından incelenmemiştir. Sonuç olarak da glukoz homeostazisini etkileyebileceği ve sıçan yavrularında adipoziteyi artırabileceği gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan prospektif çalışmalar, gebelik sırasında yüksek protein alımının, yavrularda artan vücut kitle indeksi ile pozitif ilişkili olduğunu göstermektedir (99). Amerika’da yapılan çalışmanın sonuçlarına göre gebelik boyunca yüksek protein tüketimi serum CRP seviyesini arttırarak inflamasyon düzeyini etkilemiştir böylece, preterm doğum riskinin artmasına yol açmıştır (100).

Epidemiyolojik çalışmalar ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalardan elde edilen kanıtlar, gebelik boyunca beslenmenin, büyümeyi düzenleyen hormonları, yaşamın erken dönemindeki büyüme düzenini ve bunun sonucu olarak ileriki yaşlarda beslenmeyle ilişkili kronik hastalıklar riskini etkileyebileceğini göstermektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF), ortamda bulunan besin öğelerinden etkilenerek fetüs ve plasantanın büyümesini uyarmaktadır. Gebelik sürecinde büyüme hormonu tarafından düzenlenen fetal IGF-I’in konsantrasyonu, beslenme durumundan da etkilenmektedir. Besin kaynağı kısıtlandığında uterusda IGF-I düzeyi azalır ayrıca insülin artışına yanıt olarak da IGF-I düzeyi artış gösterir. Bu da besin öğelerinin yeterli miktarda ortamda bulunduğunu gösterir. Özellikle postnatal laktasyon döneminde protein alımı, IGF-I düzeyinin artmasında ve bunun sonucunda bebeklik ve çocukluk dönemlerinde büyümenin ve gelişmenin ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Çok sayıda araştırmada, bebeklik döneminde anne sütüyle beslenmemiş, daha yüksek düzeyde protein tüketen bebeklerin, anne sütüyle beslenen bebeklere göre daha yüksek IGF-I konsantrasyonlarına sahip oldukları bulunmuştur (101). Hayvan modellerinde yapılan bazı çalışmalarda ise, gebelik sırasında yüksek protein diyetinin yavruların doğum ağırlığını azalttığı sonucuna varılmıştır (17-19). Fetal programlaması, zamanlama ve çevre koşullarına bağlı olmakla birlikte cinsiyete de özgü olabilir (20). Sıçanlarda, örneğin hem gebelik hem de emzirme sırasında uygulanan yüksek protein diyeti yetişkin dişi sıçanlarda artmış yağ kitlesi üzerine

güçlü bir etki göstermiştir (21). Maternal yüksek protein diyeti alan olgun farelerde kontrol diyetine kıyasla daha ağır böbrekler, testisler ve epididimis ancak, daha hafif beyaz yağ kitlesi (retroperitoneal yağ ve inguinal yağ dahil) gözlenmiştir. Erkek yavrularda, dişilere göre daha fazla beyaz yağ kitlesi artışı (mezenterik, retroperitoneal ve kasık yağı dahil) kaydedilmiştir (102).

Tavşanlarda yapılan çalışmada laktasyon döneminde, protein bakımından zengin olan süt tüketimine bağlı olarak, yavruların büyüme hızı artmıştır, ayrıca üretilen süt miktarı ile yavruların büyümesi arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur (103).

Sonuç olarak çalışmalara bakıldığında yüksek proteinli diyetin gebelik ve laktasyon döneminde ayrıca postnatal dönemde süttten kesilince etkisini araştıran çalışma sayıları yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Bulunan çalışmaların da metabolik sendrom ile ilişkili birçok önemli parametre açısından farklı sonuçları ortaya koymuştur. Böylece biz bu çalışmada maternal ve postnatal dönemde yüksek proteinli diyetin obezite ve lipid profili, obezite ile ilişkili inflamasyon ve antioksidan durumuna olan etkilerini belirlemeyi amaçladık.

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu randomize kontrollü klinik çalışma hayvanlar üzerinde planlanmış ve gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya ilişkin etik kurul raporu (EK-2) İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (13/11/2017, Sayı: 38828770-604.01.01-E42871). Çalışma boyunca İstanbul Medipol Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan alınan izin doğrultusunda deney hayvanları ile çalışma ilkelerine bağlı kalınmıştır.

Bu çalışma ile yüksek protein diyeti alan sıçanlarda antioksidan ve inflamasyon biyobelirteçleri ile obezite gelişimi arasındaki ilişkinin nesillere bağlı değişiminin incelenmesi amaçlanmıştır.

### 5.1. Sıçanların Temini, Beslenme ve Barınma Durumları

Bu çalışma 17.05.2018-10.08.2018 tarihleri arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Rejeneratif ve Restoratif Tıp Merkezi (REMER) ve İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Araştırma Merkezi (MEDİTAM)'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada 8-12 haftalık 32 adet Sprague–Dawley cinsi dişi sıçan (200-250 g) kullanılmıştır. Sıçanlar, çalışmanın bir hafta öncesinden  $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de sabit oda sıcaklığında, doğal gece-gündüz siklusları korunup, ad libitum olarak standart laboratuvar yemi ve taze içme suyu sağlanıp ve bakımları yapılmıştır. Tüm sıçanların bakımları, deney süresince kullanılan 42x26 cm boyutunda metal kafeslerde REMER ve MEDİTAM bünyesinde gerçekleştirilmiştir.

Bu tez çalışması; anne ve yavru sıçanların ağırlıklarının, kahverengi ve beyaz renkli yağ dokularının ağırlıklarının, serum glukoz, insülin ve IGF-1 seviyelerinin, lipid profilinin, inflamasyon biyobelirteçlerinin ve karaciğer dokusunun TG, TAS, TOS ve oksidatif stres indeksi (OSI) seviyelerinin belirlenmesi, değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasının yer aldığı aşamalardan oluşmuştur.

### 5.2. Yemlerin Temini ve İçeriği

Çalışmada kullanılan standart yemler REMER ve MEDİTAM tarafından, temin edilmiştir. Exclusivet Yaşam Bilimleri ve Hayvancılık Limited Şirketi Almanya'da faaliyet gösteren Altromin Spezialfutter GmbH & Co. KG firmasından

yüksek proteinli özel yemlerin (C 1001 protein rich diet) ithalatını MEDİTAM adına yapmıştır. Bu firmadan temin edilen toplam 30 kg yüksek proteinli yem çalışma süresinde kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan standart ve yüksek proteinli yemlerin rasyon içerikleri ve enerji ve makrobesin yüzdeleri Tablo 5-1 ve 5-2’de gösterildiği gibidir.

**Tablo 5-1. Sıçan yemlerinin rasyon içeriği**

<b>Kuru madde ve nem</b>	<b>Standart yem</b>	<b>Yüksek protein içerikli yem</b>
Ham Protein	%17,2	%51,1
Ham Lif	%3,8	%3,0
Ham Yağ	%7,1	%5,1
Nem	%7,1	%7,9
Ham Kül	%3,3	%6,3
Azotsuz Ekstrakt	%61,5	%26,6

**Tablo 5-2. Sıçan yemlerinin enerji ve makrobesin yüzdeleri**

<b>Enerji ve makrobesin içeriği (%)</b>	<b>Standart yem</b>	<b>Yüksek protein içerikli yem</b>
~Metabolik Enerji kcal/kg	~3,493	~3,493
Yağ	%17	%13
Protein	%19	%58
Karbonhidrat	%64	%29



### 5.3. Deney Gruplarının Oluşturulması

Anne sıçanlar randomize olarak 2 gruba, yavru sıçanlar ise doğdukları annenin grubuna göre yine 2 gruba ayrılmıştır. Her biri 8 sıçandan oluşan anne ve yavru çalışma grupları aşağıda belirtilmiştir (Tablo 5-3).

**Tablo 5-3. Deney grupları ve kısaltmaları**

	Grup No	Grup Adı	Kısaltması	Sayı
1. Nesil (Anne sıçanlar)	1. Grup	Kontrol standart diyet	A-SD	n=8
	2. Grup	Yüksek protein diyet	A-YPD	n=8
2. Nesil (Yavru sıçanlar)	1. Grup	Kontrol standart diyet	Y-SD	n=8
	2. Grup	Yüksek protein diyet	Y-YPD	n=8

### 5.4. Deney Gruplarına Diyetlerin Uygulanması

Hayvanlar, çalışmanın bir hafta öncesinden  $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de sabit oda ısısında, doğal gece-gündüz siklusları korunup, ad libitum olarak taze içme suyu ve standart laboratuvar yemi verilerek saklanmıştır. Çalışmanın başında her grupta 16 hayvan olacak şekilde rastgele iki gruba ayrıldı ve her birinde 4 sıçan olacak şekilde kafeslere yerleştirilmiştir.

Çalışmanın başında toplam 32 dişi sıçan 4 günlük bir süre boyunca çiftleşmeye alındı. Bu süreçte her iki çalışma grubu standart yem ile beslenmiştir. Çiftleşmek için her bir kafese 4 dişiye 1 erkek sıçan yerleştirilmiştir. Çiftleşme sonunda her iki grupta gebelik teşhisi konulan toplam 16 adet sıçan tespit edildi ve her biri ayrıca tekli kafeslere yerleştirilmiştir. Böylece her grup için toplam 8 kafes tahsis edildi. Gebe kalmayan 16 dişi sıçan ise deney dışı bırakılmıştır. Gebe sıçanlara 3 haftalık gebelik ve 3 haftalık laktasyon boyunca SD ve YPD uygulamaları yapılmıştır.

Her bir anne sıçandan doğan yavru sayısı ortalama 8-12 olarak gözlenmiştir. Laktasyon döneminin sonunda her anneden rastgele birer dişi yavru alınarak, yavrular

ayrıca kafeslere yerleştirildi. Her bir grupta 8 yavru olmak üzere yavrular da SD veya YPD ile beslendi. Anneler laktasyon dönemin sonunda sakrifiye edilmiştir. Dişi yavrular 5 haftalık büyüme ve olgunlaşma sürecini doldurduktan sonra anestezi altında sakrifiye edilmiştir. Deney akış şeması Tablo 5-4'te gösterildiği gibidir.

**Tablo 5-4. Deney akış şeması**

	Standart koşulları Sağlama (1 Hafta)	Standart diyet ve su (ad libitum) n=32 (8-12 haftalık dişi sıçan)			
1. Nesil (Anne sıçanlar)	Randomize gruplandırma	Kontrol standart diyet (n=16)		Yüksek protein diyeti (n=16)	
	Çiftleştirme (~ 4 gün)	Standart diyet (Gebe kalmayan 16 hayvan deney dışı bırakıldı)			
	Gebelik (3 Hafta)	Standart diyet		Yüksek protein diyeti	
	Doğum	Anne n=8	Yavru n=8	Anne n=8	Yavru n= 8
	Laktasyon (3 Hafta)	A-SD	Anne sütü	A-YPD	Anne sütü
	Ötanazi	Eksanguinasyon	-	Eksanguinasyon	-
2. Nesil (Yavru sıçanlar)		Kontrol standart diyet (n=8)		Yüksek protein diyeti (n=8)	
	Diyet müdahalesi (5 Hafta)	Standart diyet Y-SD		Yüksek protein diyeti Y-YPD	
	Ötanazi	Eksanguinasyon			

### **5.5. Deney Gruplarının Ağırlık Değişimleri ve Yem Tüketim Kayıtları**

Anne sıçanların ağırlıkları deney başında çiftleşmeden önce, gestasyon sonunda doğumdan sonra ve laktasyon sonunda tartılarak kaydedilmiştir. Yavru sıçanların ağırlık kayıtları 5 haftalık büyüme ve olgunlaşma süreçlerini bitirdikten sonra yapılmıştır.

Hayvanların yem tüketimleri takip edilip, kafeslere yerleştirilen yem miktarı ilk gün ve çalışmanın sonuna kadar her iki günde bir aynı saatte düzenli olarak tartılarak kaydedilip ve kafesteki hayvan sayısına bölünerek sıçan başına günlük tüketilen ortalama yem miktarı hesaplanmıştır. Yavruların 3 haftalık laktasyon sürecinde yem tüketimleri, anne sütüyle beslenmeleri nedeniyle, dikkate alınmamıştır.

### **5.6. Kan Alınması, Karaciğer ve Yağ Dokusunun Çıkarılması ve Ağırlıklarının Belirlenmesi**

Serumda biyokimyasal parametrelerin analizi için anne sıçanlardan anestezi altında deneyin başında ve doğumdan sonra jugular venden 1 mL kan alındı ve kaybedilen kanın yerine hayvana 1 mL serum fizyolojik enjekte edilmiştir. Laktasyon döneminin sonunda ise kalpten 2 mL kan örnekleri alınmıştır. Yavru sıçanlardan da 5 haftalık büyüme ve olgunlaşma sürecini bitirdikten sonra anestezi altında kalpten 2 mL kan örnekleri alınmıştır. Anestezi maddesi olarak deneylerde rompun (5 mg/kg, 0,04 mg/mL) ve ketamin (60 mg/kg, 50 mg/mL) kullanılmıştır. Kanın pıhtılaşmasını engellemek için örnekler sodyum sitratlı tüplere aktarılmıştır (0,3 mL, 0,109 M (%3,2) Na<sub>3</sub>-Sitrat) (Şekil 5.1).

Çalışmada hayvanlardan alınan olan kan örnekleri, +4°C'de 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj (NF800/800R-Nüve Türkiye) edilmiştir. Üstte kalan serum kısımları ayrılarak her birinde 700-1000 µL olacak şekilde pipet yardımıyla ayrı ependorflara konulup analizi yapılncaya kadar -80°C'de dondurulmuştur.

Laktasyon sonunda anne sıçanlardan ve deney sonunda 5 haftalık yavru sıçanlardan anestezi altında periovarian beyaz adipoz doku, interskapuler kahverengi yağ dokusu ve karaciğer dokuları çevre dokulardan hızlı bir şekilde temizlenerek ayrılmıştır. Parafilm kağıtları üzerine konularak hassas terazide tartılıp yağ dokuların ağırlığı kaydedilmiştir. Dokular -80°C'deki dondurucuya aktarılanaya kadar kuru buzda

bekletilmiştir. Analiz gününe kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'deki dondurucuda kapalı, sterilize paketler içerisinde saklanmıştır.



**Şekil 5.1. Sıçanlardan kan örneklerinin alınması**

### **5.7. Serum Glukoz Düzeylerinin Ölçülmesi**

Sıçanların serum glukoz seviyeleri deney sürecinde kan alma işlemleri sırasında (IME-DC Almanya) marka glukometre kullanılarak ölçüldü ve mg/dL cinsinden kaydedilmiştir (Şekil 5.2).



**Şekil 5.2. Sıçanların kan glukoz değerlerin ölçülmesi**

### **5.8. Serum İnsülin, IGF-1, Lipid Profili ve İnflamasyon Biyobelirteçleri Düzeylerinin Belirlenmesi**

Serum toplam kolesterol, trigliserid (TG), HDL-kolesterol, analizleri kantitatif olarak ELISA tekniği ile her bir lipide özgün kitler (Bioassay Technology Laboratory (BT Lab) kullanılarak yapıldı ve her bir lipid için kantitatif olarak konsantrasyon belirlendi. LDL-kolesterol düzeyi ise aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\text{LDL-kolesterol} = \text{Serum toplam kolesterol} - (\text{HDL-kolesterol} + \text{Trigliserit} / 5)$$

Serum insülin, IGF-1, TNF- $\alpha$ , CRP ve IL-6 analizleri kantitatif olarak ELISA tekniği ile her bir parametreye özgün kitler (Elabsience Biotechnology Co.,Ltd) kullanılarak gerçekleştirildi ve her bir parametre için kantitatif olarak konsantrasyon belirlenmiştir.

Analiz gününün bir gün öncesinden serumlar +4°C'ye aktarıldı. Analiz günü serumlar ve kitler oda sıcaklığına gelene kadar 15 dakika bekletilmiştir. ELISA işleminin basamakları Tablo 5-5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5-5. ELISA işlem basamakları**

İşlem sırası	Yapılan işlem
1. Aşama	Kuyucuklara birer birer 100 µL standart veya örnek eklenip, 37°C'de 90 dk inkübe (NÜVE EN 400 inkübatör-Türkiye) edilmiştir.
2. Aşama	Standartlar uzaklaştırılıp kuyucukların her birine 100 µL biyotinli solüsyon eklenip ve 37°C'de 1 saat inkübe edilmiştir.
3. Aşama	Solüsyon uzaklaştırılıp ve yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama işlemi (BioTek™ ELx50™ Microplate Strip Washer-Amerika) yapılmıştır.
4. Aşama	Kuyucuklara birer birer 100 µL HRP konjuge solüsyonu eklenip, 37°C'de 30 dk inkübe edilir.
5. Aşama	Solüsyon uzaklaştırılıp ve yeniden 5 kez yıkama yapılmıştır.
6. Aşama	Kuyucukların hepsine 90 µL Substrat Reagent solüsyonu eklenip ve 37°C'de 15 dk inkübe edilmiştir.
7. Aşama	Kuyucuklara 50 µL Stop solüsyonu eklenip, arkasından hızlı bir şekilde mikro plate okuyucu (BioTek Synergy™ HTX Multi-Mode Microplate Reader-Amerika) ile 450 nm'de okunmuştur.
8. Aşama	Kitin içindeki standart ile seri dilüsyon yapıp, standartların absorbans değerleri ölçülüp ve kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. (Ek 1)

### **5.9. Karaciğer Doku Hemojenatının Hazırlanması**

Karaciğer dokuları 1/10 oranında soğuk 0,1 M fosfat tamponu (pH 7,4) ile homojenizatör (TissueLyser LT-Almanya) kullanılarak homojenize edilmiştir. Doku homojenatların santrifüjü 4000 x g'de ve +4°C'de 20 dakika süre ile yapıp süpernatantlar elde edilmiştir.

### **5.10. Karaciğer Doku Homojenatlarında Protein Analizi**

Karaciğer doku homojenatlarının protein miktarı Bradford metodu ile ölçülmüştür (Bradford, 1976).

#### **5.10.1. Bradford yönteminde kullanılmış olan çözeltiler**

- Coomassie Brilliant Mavi G-250
- Etanol %95

- Fosforik asit (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) %85
- Stok Bradford çözeltilisinin hazırlanışı; 1 litrelik kaptta 100 mg G-250 Coomassie Mavisi boyası 50 mL %95'lik etanol kullanılarak çözülmüştür. Üzerine 100 mL %85'lik fosforik asit eklenmiştir. Distile su ile 1 litreye tamamlanmıştır.
- Stok çözelti ışıktan uzak tutulup ve oda ısısında saklanmıştır. Kullanımdan önce Whatman filtre kağıdı ile süzölmüş ve 5 kez seyreltilmiştir.

### 5.10.2. Deney Yöntemi

- 5 µL örnek 250 µL stok çözelti ile karıştırılmıştır.
- 5 dakika oda ısısında bekledikten sonra mikro plate okuyucu (BioTek Synergy™ HTX Multi-Mode Microplate Reader-Amerika) kullanılarak 595 nm'de absorbans ölçölmüştür.
- Sığır serum albümini (BSA) ile seri seyrelme yapılıp standartlar hazırlanmıştır.
- Standart grafiğı çizilmiştir (Şekil 5.2).
- Protein sonuçları mg/mL olarak kaydedilmiştir.

### 5.10.3. Doku homojenatında proteinlerin belirlenmesi

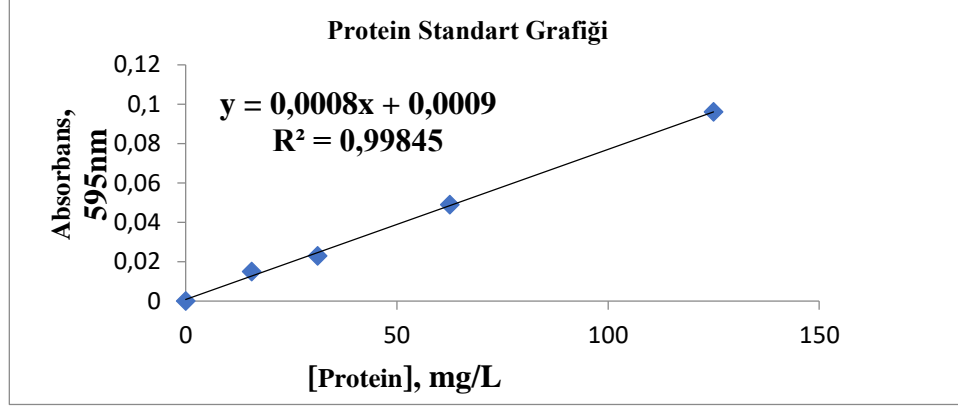
TG, TAS ve TOS ölçömlerinde kullanılan homojenatlar kullanılıp ve ölçömlerin yapıldığı fraksiyonlarda protein değerleri belirlenmiştir.

### 5.10.4. Hesaplanması

Örnek konsantrasyonlarının hesaplanabilmesi için protein standardı olarak bovine serum albumin (BSA) 0,1, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 ve 1,2 mg/mL konsantrasyonlarda hazırlanmıştır.

Beş mL belirteç ve 0,1 mL farklı konsantrasyonlardaki standart çözelti karıştırılıp standart çözelti serisi hazırlanmıştır. Vortekslenen tüpler 5 dakika bekledikten sonra, absorbansları 595 nm'de okunmuştur.

Elde edilen absorbans ve konsantrasyon değerleri Microsoft Office Excel 2013 programı kullanılarak grafiğe geçirilip ve protein standart grafiğı oluşturulmuştur (Şekil 5.3). Standart grafiğı kullanılarak örneklerin konsantrasyonları hesaplanmıştır.



Şekil 5.3. Protein standart grafiği

### 5.11. Karaciğer Doku Homojenatında Trigliserit Analizi

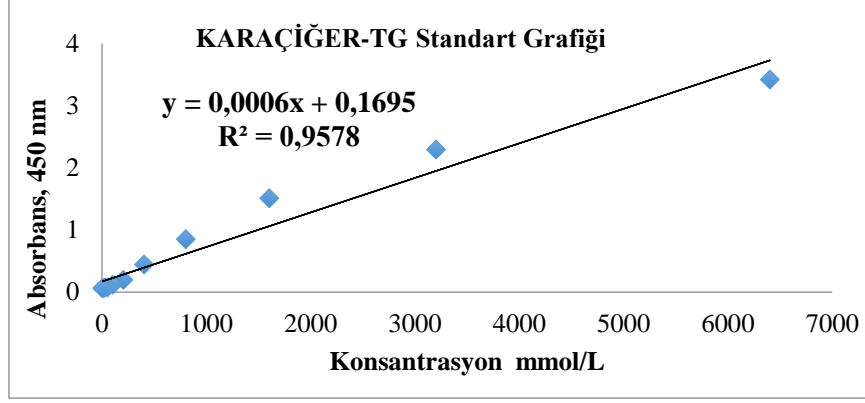
Analiz gününde karaciğer lobları  $-80^{\circ}\text{C}$ 'deki dondurucudan çıkartılıp ve örnekler alınmıştır. Öncelikle örnekler tartılmış ağırlıkları kaydedilmiştir. Analiz öncesinde homojenizatör (TissueLyser LT-Almanya) ile homojenize edilen karaciğerlerde, trigliserit analizi için hazır kitler (Bioassay Technology Laboratory (BT Lab) kullanılarak, ELISA yöntemiyle karaciğerde çalışma yapılmıştır.

#### 5.11.1. Deney Yöntemi

Kitin içerisinden çıkartılan mikropolanın kuyucuklarına  $100\ \mu\text{L}$  standart, kör ve örnek pipetlenmiştir.  $37^{\circ}\text{C}$ 'de 2 saat bekletilmiştir. A reaktifi'den  $100\ \mu\text{L}$  tüm kuyucuklara eklenmiştir. 1 saat boyunca  $37^{\circ}\text{C}$ 'de bekletilmiştir. Her bir kuyucuk 3 kez (BioTek™ ELx50™ Microplate Strip Washer-Amerika) ile yıkanmıştır. B reaktifi'den  $100\ \mu\text{L}$  her kuyucuğa pipetlenmiştir.  $37^{\circ}\text{C}$ 'de 1 saat bekletilip sonra yıkama işlemi 5 kez tekrarlanmıştır. Tüm kuyucuklara  $90\ \mu\text{L}$  substrat solüsyonu eklenip ve 15-30 dakika  $37^{\circ}\text{C}$ 'de bekletilmiştir. Kuyucuklara  $50\ \mu\text{L}$  stop solüsyonu eklenip, plaka  $450\ \text{nm}$ 'de ELISA okuyucu (BioTek Synergy™ HTX Multi-Mode Microplate Reader-Amerika) ile ölçülüp absorbans değerleri kaydedilmiştir.

Kitin içerisinden çıkartılan standart ile seri seyrelme yapılmıştır. Standartların absorbans değerleri ölçülüp ve standart grafiği çizilmiştir (Şekil 6.4). Karaciğer-TG sonuçları mmol/L olarak ifade edilmiştir.





Şekil 6.4. TG- karaciğer standart grafiği

## 5.12. Karaciğer Doku Homojenatında TAS ve TOS Ölçümü

Karaciğer doku homojenatlarının “Toplam Antioksidan Durumları” (TAS) ve “Toplam Oksidan Durumları” (TOS) ölçümleri Chromate Manager 4300 (Palm City, ABD) cihazı ile ölçülmüştür. TAS ölçümleri Fenton reaksiyonları sonucu oluşan diyanisidil radikallerinin oluşturduğu absorbans ölçümlerine dayanır. Örneklerdeki antioksidant etki Troloks’a (mmol equiv/L) karşı hesaplanmıştır (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, TÜRKİYE). TOS ölçümleri ise oksidantların varlığında ferrous iyonu-diyanihid kompleksinden oluşan ferrik iyonların neden olduğu absorbans ile belirlenip, kalibrasyon hidrojen peroksit ile gerçekleştirilmiştir. TOS değerleri litrede bulunan hidrojen peroksitin eşdeğeri biçiminde mikromolar cinsinden tespit edilmiştir (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, TÜRKİYE).

### 5.12.1. Oksidatif stres indeksin hesaplanması

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) değeri TOS/TAS oranı alınarak hesaplanmıştır. Hesaplama sırasında, TAS değerlerinin birimi, mmol Trolox equivalent/L cinsinden  $\mu\text{mol Trolox equivalent/L}$  cinsine dönüştürülüp ve OSİ,  $OSİ = [(TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L}) / (TAS, \mu\text{mol Trolox equivalent/L}) \times 100]$  formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

## 5.11. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanılmış, çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans,

Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin bağımsız olan iki grubun karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılıp, bağımsız değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Anlamlılık  $p < 0,01$  ve  $p < 0,05$  düzeylerinde değerlendirilmiştir.



## 6. BULGULAR

Bu çalışmada erken yaşam döneminde yüksek protein diyetine maruz kalmanın yavru sığanlarda obezite riski, büyüme hızı, obezite ile ilişkili inflamasyon ve antioksidan savunma sisteminin biyobelirteçleri üzerine etkileri araştırılmıştır.

### 6.1. Ağırlık değişimlerinin gruplar arasında değerlendirilmesi

Grupların ağırlık değişimleri Tablo 6.1’de gösterilmiştir.

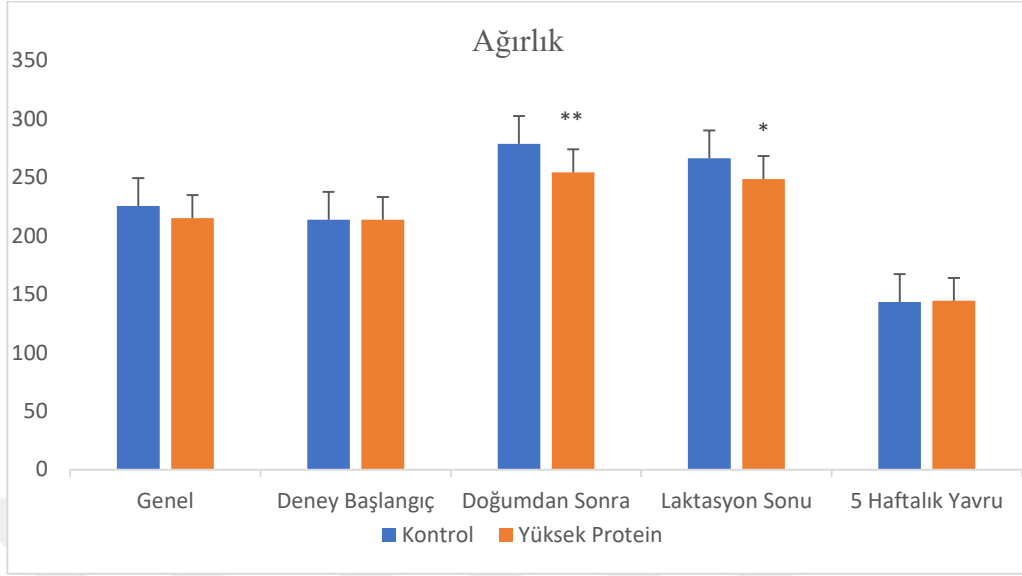
**Tablo 6-1. Gruplara göre ağırlık değerinin karşılaştırılması (gr)**

	<i>Gruplar</i>	<i>N</i>	<i>Ort±S.s</i>	<i>Min-Max (Medyan)</i>	<i><sup>a</sup>p</i>
<i>Anne-Deney</i>	<i>A-SD</i>	8	213,75±7,98	204-225 (216,5)	0,874
<i>Başlangıç</i>	<i>A-YPD</i>	8	213,63±10,25	195-225 (216,5)	
<i>Anne-</i>	<i>A-SD</i>	8	278,63±11,82	263-292 (280)	<b>0,002**</b>
<i>Doğumdan</i>	<i>A-YPD</i>	8	254,38±9,32	244-267 (253)	
<i>Sonra (5. hafta)</i>	<i>A-YPD</i>	8	254,38±9,32	244-267 (253)	
<i>Anne-</i>	<i>A-SD</i>	8	266,25±15,85	239-287 (269)	<b>0,036*</b>
<i>Laktasyon</i>	<i>YPD</i>	8	248,63±8,3	241-263 (245)	
<i>Sonu (8. hafta)</i>	<i>YPD</i>	8	248,63±8,3	241-263 (245)	
<i>Yavru (5.</i>	<i>Y-SD</i>	8	143,5±12,22	128-158 (144)	0,999
<i>hafta)</i>	<i>Y-YPD</i>	8	144,38±5,97	136-151 (144)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$

Gruplara göre deney başlangıç ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ). Yüksek protein alan sığanların doğum ve laktasyon sonrasında kontrol grubuna göre daha düşük vücut ağırlığına sahip olduğu tespit edilmiştir. Yüksek protein alan grubun doğumdan sonra ağırlık ortalamasının kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,002$ ;  $p < 0,01$ ). Yüksek protein alan grubun laktasyon sonu ağırlığı kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,036$ ;  $p < 0,05$ ).

Gruplara göre 5 haftalık yavru ağırlıkları arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ) (Şekil 6.1).



\* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  Kontrol grubuna göre

Şekil 6.1. Grupların ağırlık değerleri

## 6.2. Yem Tüketiminin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Yüksek protein alımının anne ve yavruarda yem tüketimi üzerine etkisi Tablo 6.2. de gösterilmiştir. Yem tüketimleri deney süresince 2 günde bir aralıklarla tartılan değerlerin haftalık ortalaması olarak verilmiştir.

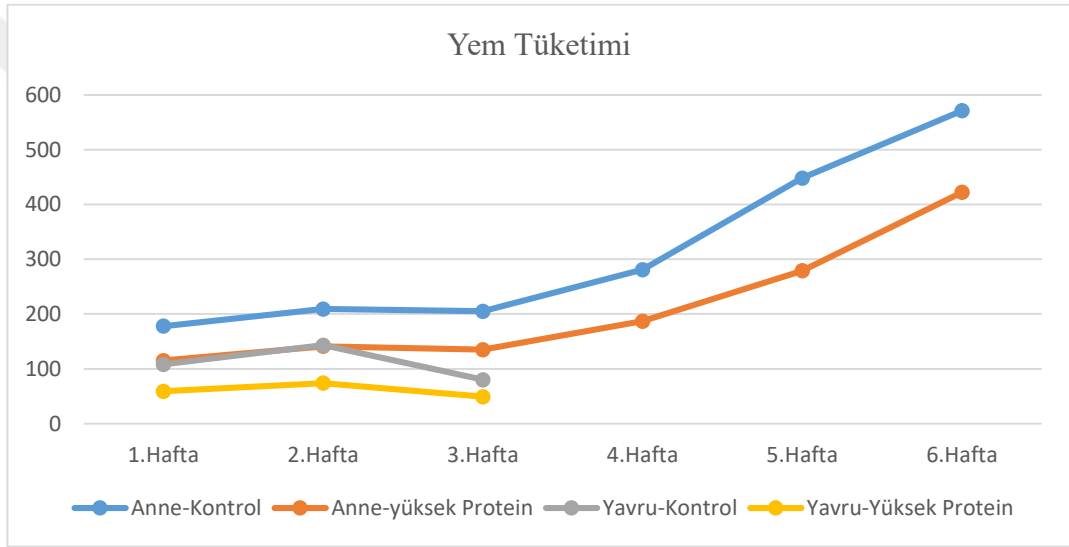
Tablo 6-2. Gruplara göre yem tüketimi değerinin karşılaştırılması (gr/hafta)

		<i>N</i>	<i>Ort±S.s</i>	<i>Min-Max (Medyan)</i>	<i>P</i>
<i>Anne</i>	<i>A-SD</i>	8	331,29±151,2	178-571 (281)	<b>0,110</b>
	<i>A-YPD</i>	8	228,14±114,75	115-422 (187)	
<i>Yavru</i>	<i>Y-SD</i>	8	110,33±31,56	80-143 (108)	<b>0,051</b>
	<i>Y-YPD</i>	8	60,67±12,58	49-74 (59)	

*Mann Whitney U Testi* \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$

Yüksek protein alan annelerin tükettikleri yem miktarı, haftalara göre kontrol grubuna kıyasla düşüş göstermiştir. Annelerin ortalama yem tüketimine göre iki grup karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Yavruların yüksek proteinli grupta tükettikleri yem miktarı, haftalara göre kontrol grubuna kıyasla düşüş göstermiştir. Yavrunun ortalama yem tüketimine göre iki grup karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Şekil 6.2).



Şekil 6.2. Grupların haftalara göre ortalama yem tüketim miktarı (gr/hafta)

### 6.3. CRP Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Yüksek protein alımının anne ve yavrularda serum CRP düzeyleri üzerine etkileri Tablo 6.3'te gösterilmiştir.

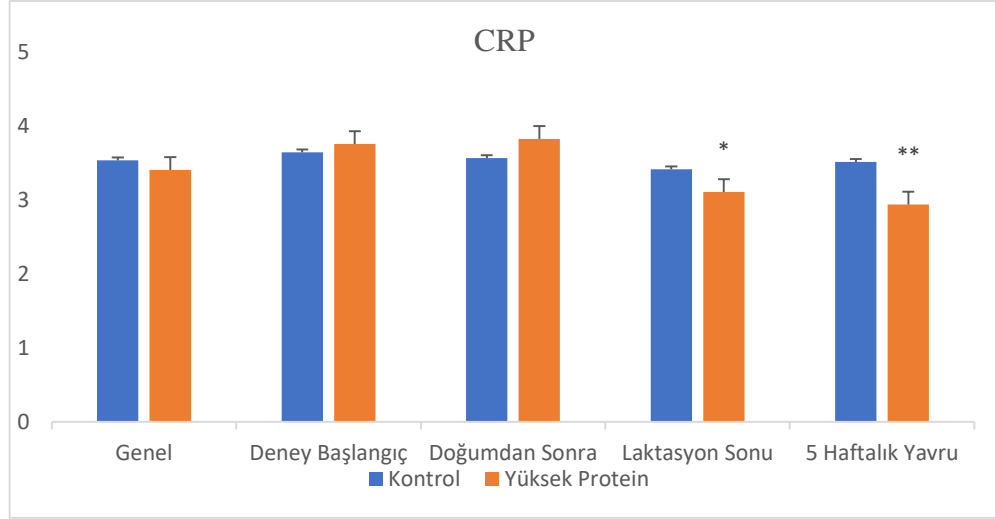
**Tablo 6-3. Gruplara göre CRP değerinin karşılaştırılması (ng/mL)**

	<i>Gruplar</i>	<i>N</i>	<i>Ort±S.s</i>	<i>Min-Max (Medyan)</i>	<i><sup>a</sup>p</i>
<i>Anne-Deney</i>	<i>A-SD</i>	8	3,65±0,39	2,99-4,27 (3,6)	
<i>Başlangıç</i>	<i>A-YPD</i>	8	3,76±0,47	3,06-4,41 (3,85)	0,634
<i>Anne-</i>	<i>A-SD</i>	8	3,57±0,31	3,2-4,06 (3,53)	
<i>Doğumdan</i>	<i>A-YPD</i>	8	3,83±0,56	3,2-4,49 (3,88)	0,429
<i>Sonra (5. hafta)</i>					
<i>Anne-</i>	<i>A-SD</i>	8	3,42±0,32	2,92-3,77 (3,53)	
<i>Laktasyon</i>	<i>A-YPD</i>	8	3,11±0,21	2,85-3,42 (3,1)	<b>0,039*</b>
<i>Sonu (8. hafta)</i>					
<i>Yavru (5.</i>	<i>Y-SD</i>	8	3,52±0,38	3,06-4,06 (3,46)	
<i>hafta)</i>	<i>Y-YPD</i>	8	2,94±0,19	2,63-3,2 (2,99)	<b>0,002**</b>

<sup>a</sup>*Mann-Whitney U Testi \*p<0,05 \*\*p<0,01*

Gruplara göre deney başlangıç CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Doğum sonrasında yüksek protein alan annelerin serum CRP düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).

Gruplara göre doğumdan sonra CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Yüksek protein alan anne sıçanların laktasyon sonu CRP değerinin kontrol sıçanlara göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,039$ ;  $p<0,05$ ). Benzer şekilde yüksek protein alan yavruların CRP değerinin kontrol grubuna göre düşük olması da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,002$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 6.3).



\* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  Kontrol grubuna göre

### Şekil 6.3. Grupların CRP seviyeleri

#### 6.4. IL-6 Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

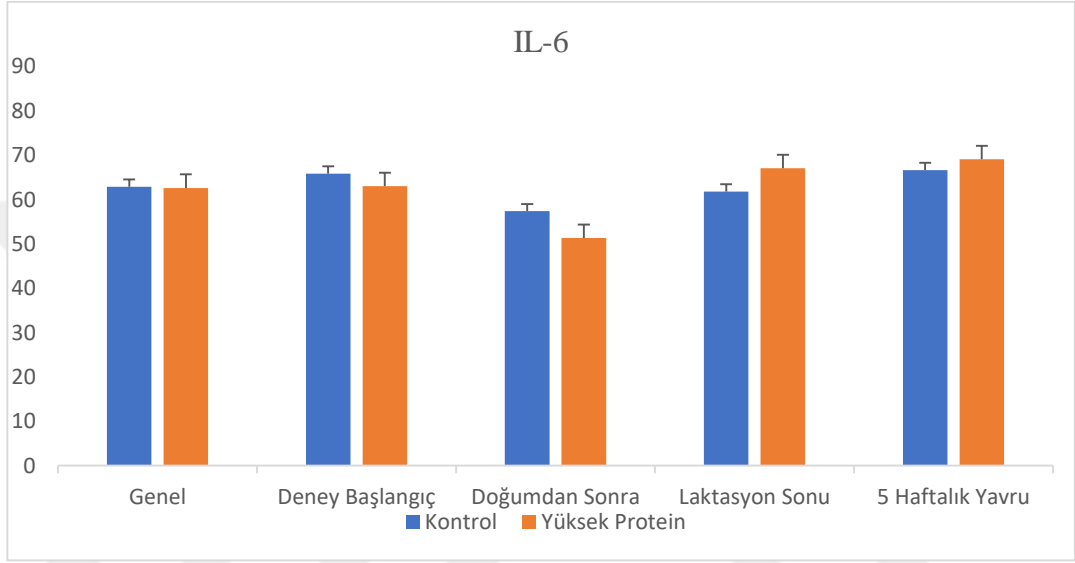
Serum IL-6 değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması Tablo 6.4'te gösterilmiştir.

**Tablo 6-4. Gruplara göre IL-6 değerinin karşılaştırılması (pg/mL)**

	Gruplar	N	Ort±S.s	Min-Max (Medyan)	<sup>a</sup> p
<b>Anne-Deney Başlangıç</b>	A-SD	8	65,84±4,56	61-73,9 (64,23)	0,416
	A-YPD	8	63,02±6,44	54,55-73,9 (64,23)	
<b>Anne-Doğumdan Sonra (5. hafta)</b>	A-SD	8	57,37±6,99	48,1-67,45 (57,78)	0,067
	A-YPD	8	51,32±3,45	48,1-57,77 (51,32)	
<b>Anne-Laktasyon Sonu (8. hafta)</b>	A-SD	8	61,81±6,39	51,32-70,68 (62,62)	0,077
	A-YPD	8	67,05±4,7	57,77-73,9 (67,45)	
<b>Yavru (5. hafta)</b>	Y-SD	8	66,65±5,65	54,55-73,9 (67,45)	0,283
	Y-YPD	8	69,07±9,13	51,32-77,13 (70,68)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$

Deney başlangıcında kontrol ve yüksek protein alan sıçanların serum IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Doğumdan sonra her iki grupta da başlangıç değerlerine göre düşüş gösteren IL-6 düzeyleri laktasyon sonunda artmış ancak gruplara göre IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Şekil 6.4).



*\* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$  Kontrol grubuna göre*

**Şekil 6.4. Grupların IL-6 seviyeleri**

### **6.5. TNF- $\alpha$ Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi**

Gruplara göre serum TNF- $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.5'te gösterilmiştir.



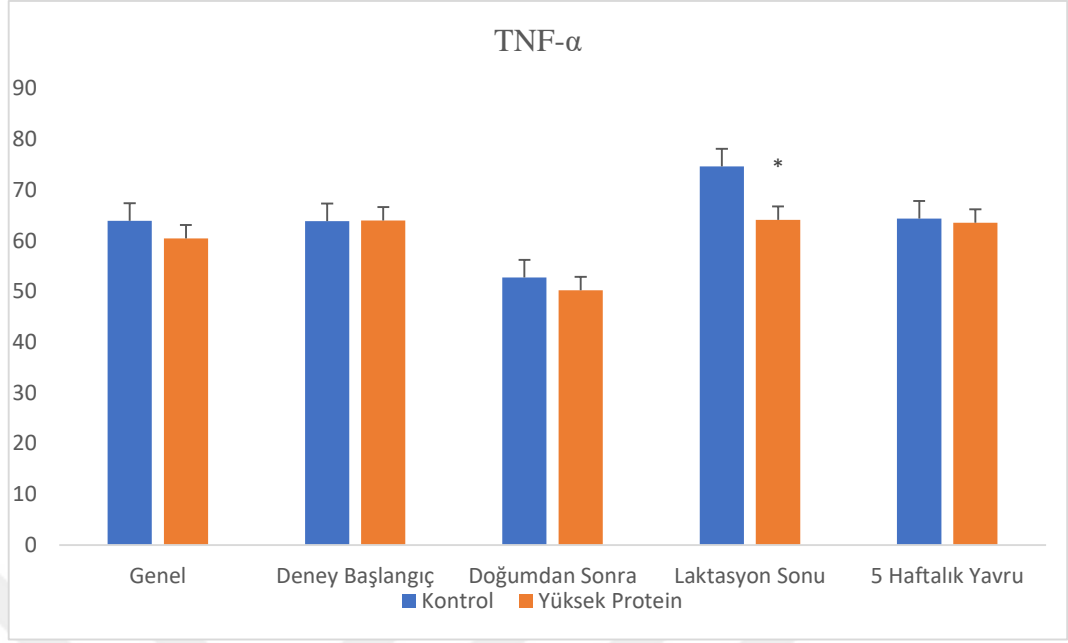
**Tablo 6-5. Gruplara göre TNF-  $\alpha$  değerinin karşılaştırılması (pg/mL)**

	<i>Gruplar</i>	<i>N</i>	<i>Ort<math>\pm</math>S.s</i>	<i>Min-Max</i> <i>(Medyan)</i>	<i><sup>a</sup>p</i>
<i>Anne-Deney</i> <i>Başlangıç</i>	<i>A-SD</i>	8	63,86 $\pm$ 6,82	55,8-72,47 (62,47)	0,916
	<i>A-YPD</i>	8	63,99 $\pm$ 5,73	56,91-72,47 (63,03)	
<i>Anne-</i> <i>Doğumdan</i> <i>Sonra (5. hafta)</i>	<i>A-SD</i>	8	52,74 $\pm$ 2,77	50,24-58,02 (52,47)	0,077
	<i>A-YPD</i>	8	50,24 $\pm$ 2,38	45,8-53,58 (50,24)	
<i>Anne-</i> <i>Laktasyon Sonu</i> <i>(8. hafta)</i>	<i>A-SD</i>	8	74,69 $\pm$ 9,49	60,24-86,91 (73,58)	<b>0,036*</b>
	<i>A-YPD</i>	8	64,13 $\pm$ 5,91	56,91-73,58 (62,47)	
<i>Yavru (5.</i> <i>hafta)</i>	<i>Y-SD</i>	8	64,41 $\pm$ 10,08	50,24-75,8 (65,8)	0,635
	<i>Y-YPD</i>	8	63,58 $\pm$ 5,85	56,91-71,36 (61,36)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$

Sıçanların serum TNF- $\alpha$  değerleri doğumdan sonra en dūřuk değerlerine ulaşmış ancak laktasyon sonunda tekrar artış gōstermiřtir. Gruplara gōre deney başlangıç TNF- $\alpha$  değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gōzlenmemiřtir ( $p>0,05$ ). Doęumdan sonra gruplar arasında TNF- $\alpha$  değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). Yūksık protein alan grubun laktasyon sonu TNF- $\alpha$  değeri kontrol grubuna gōre dūřuk olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,036$ ;  $p<0,05$ ).

Gruplara gōre 5 haftalık yavru TNF- $\alpha$  değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (şekil 6.5).



*\*p<0,05 \*\*p<0,01 Kontrol grubuna göre*

**Şekil 6.5. Grupların TNF- $\alpha$  seviyeleri**

### 6.6. Serum Glukoz Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Gruplara göre serum glukoz değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.6'da gösterilmiştir.

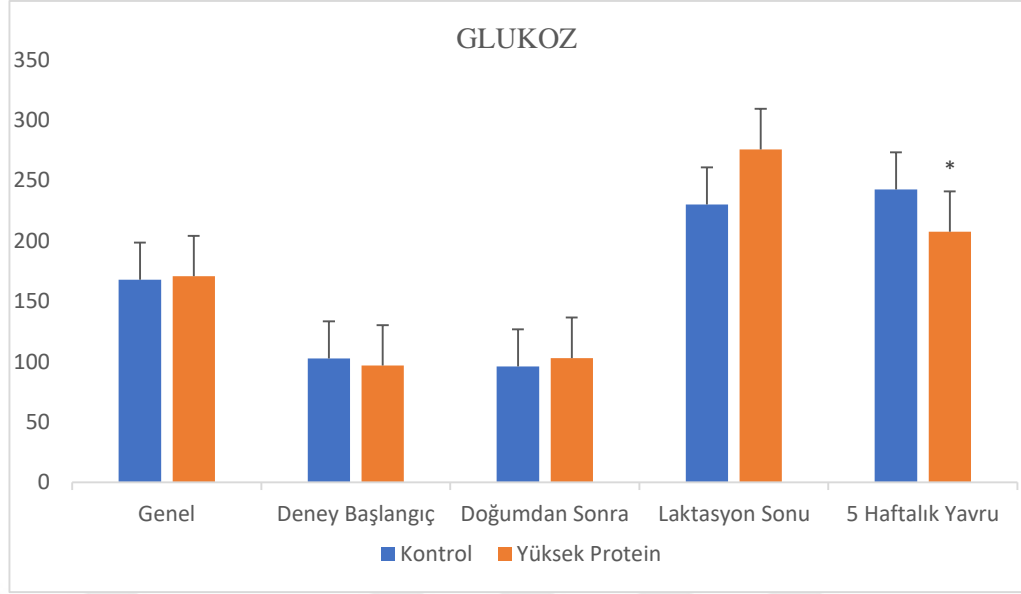
**Tablo 6-6. Gruplara göre serum glukoz değerinin karşılaştırılması (mg/dL)**

	<i>Gruplar</i>	<i>N</i>	<i>Ort±S.s</i>	<i>Min-Max</i> ( <i>Medyan</i> )	<i><sup>a</sup>p</i>
<i>Anne-Deney</i> <i>Başlangıç</i>	<i>A-SD</i>	8	102,75±9,82	92-119 (100,5)	0,400
	<i>A-YPD</i>	8	96,75±10,85	83-112 (98,5)	
<i>Anne-</i> <i>Doğumdan</i> <i>Sonra (5.</i> <i>hafta)</i>	<i>A-SD</i>	8	96,13±7,7	85-107 (96,5)	0,207
	<i>A-YPD</i>	8	103±9,09	94-123 (100)	
<i>Anne-</i> <i>Laktasyon</i> <i>Sonu (8. hafta)</i>	<i>A-SD</i>	8	230,13±51,62	181-304 (204)	0,093
	<i>A-YPD</i>	8	275,88±28,59	230-301 (288,5)	
<i>Yavru (5.</i> <i>hafta)</i>	<i>Y-SD</i>	8	242,75±19,24	228-285 (238,5)	<b>0,011*</b>
	<i>Y-YPD</i>	8	207,63±23,02	181-243 (205)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$

Gruplara göre deney başlangıç serum glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ). Gruplara göre doğumdan sonra glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ). Gruplara göre laktasyon sonu glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

Yüksek protein diyeti uygulanan grubun 5 haftalık yavrularının glukoz değerinin kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p = 0,011$ ;  $p < 0,05$ ) (Şekil 6.6).



\* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  Kontrol grubuna göre

#### Şekil 6.6. Grupların serum glukoz düzeyleri

#### 6.7. IGF-1 Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Gruplara göre serum IGF-1 değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.7'da gösterilmiştir.

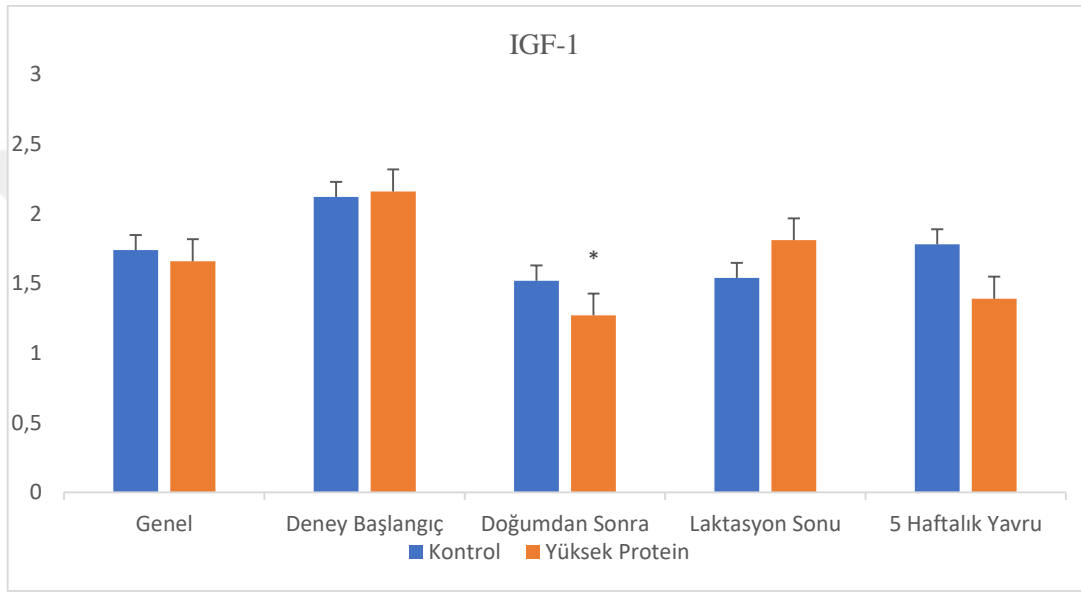
**Tablo 6-7. Gruplara göre IGF-1 değerinin karşılaştırılması (pg/mL)**

	Gruplar	N	Ort±S.s	Min-Max (Medyan)	<sup>a</sup> p
<i>Anne-Deney</i>	A-SD	8	2,12±0,16	1,81-2,32 (2,11)	0,875
	Başlangıç A-YPD	8	2,16±0,11	2,05-2,39 (2,13)	
<i>Anne-Doğumdan</i>	A-SD	8	1,52±0,12	1,37-1,73 (1,53)	<b>0,012*</b>
	Sonra (5. hafta) A-YPD	8	1,27±0,26	0,92-1,77 (1,27)	
<i>Anne-Laktasyon</i>	A-SD	8	1,54±0,3	1,29-2,01 (1,38)	0,074
	Sonu (8. hafta) A-YPD	8	1,81±0,26	1,55-2,14 (1,78)	
<i>Yavru (5. Hafta)</i>	Y-SD	8	1,78±0,37	1,24-2,09 (1,95)	0,066
	Y-YPD	8	1,39±0,28	0,97-1,75 (1,36)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$

Gruplara göre deney başlangıç IGF-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Yüksek protein bulunan grubun doğumdan sonra IGF-1 değeri kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,012$ ;  $p<0,05$ ). Gruplara göre laktasyon sonu IGF-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Gruplara göre 5 haftalık yavru IGF-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Şekil 6.7).



Şekil 6.7. Grupların serum IGF-1 düzeyleri

### 6.8. İnsülin Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Gruplara göre serum insülin değerlerinin karşılaştırılması Tablo 7.8'de gösterilmiştir.

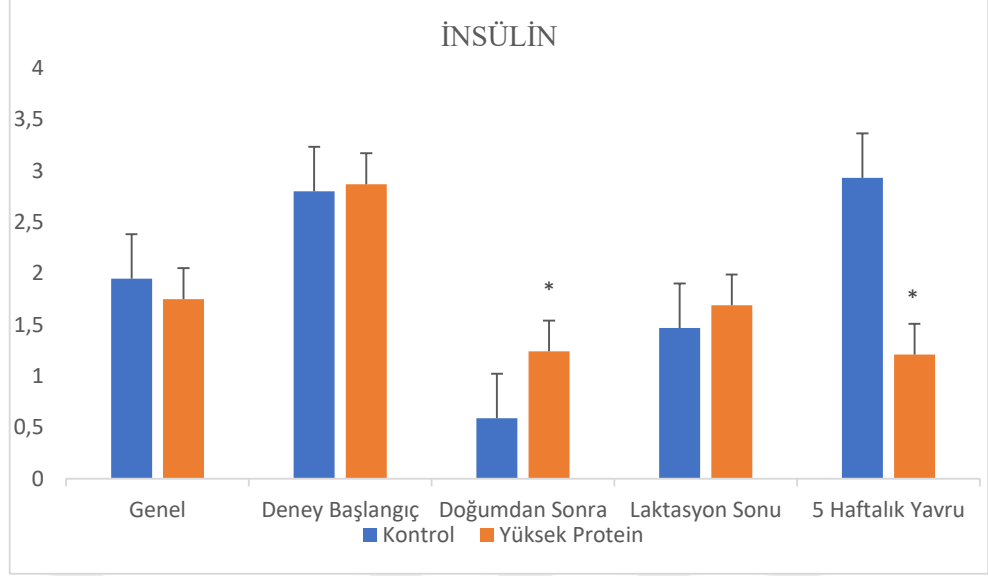
**Tablo 6-8. Gruplara göre insülin değerinin karşılaştırılması (pg/mL)**

	<i>Gruplar</i>	<i>N</i>	<i>Ort±S.s</i>	<i>Min-Max (Medyan)</i>	<i><sup>a</sup>p</i>
<i>Deney</i> <i>Başlangıç</i>	<i>A-SD</i>	8	2,8±0,62	1,53-3,67 (2,81)	0,494
	<i>A-YPD</i>	8	2,87±2,1	0,52-7,41 (2,54)	
<i>Anne-</i> <i>Doğumdan</i> <i>Sonra (5.hafta)</i>	<i>A-SD</i>	8	0,59±0,5	0,17-1,71 (0,44)	<b>0,011*</b>
	<i>A-YPD</i>	8	1,24±0,22	0,94-1,53 (1,24)	
<i>Anne-</i> <i>Laktasyon</i> <i>Sonu (8.hafta)</i>	<i>A-SD</i>	8	1,47±0,28	1-1,83 (1,47)	0,247
	<i>A-YPD</i>	8	1,69±0,3	1,3-2,07 (1,74)	
<i>Yavru (5.</i> <i>Hafta)</i>	<i>Y-SD</i>	8	2,93±2,49	0,76-8,54 (2,13)	<b>0,046*</b>
	<i>Y-YPD</i>	8	1,21±0,52	0,4-1,77 (1,27)	

<sup>a</sup>*Mann-Whitney U Testi \*p<0,05 \*\*p<0,01*

Gruplara göre deney başlangıç insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Yüksek protein bulunan grubun doğumdan sonra insülin değeri kontrol grubuna göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,011$ ;  $p<0,05$ ). Gruplara göre laktasyon sonu insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Yüksek protein alan 5 haftalık yavruların insülin değeri kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,046$ ;  $p<0,05$ ) (Şekil 6.8).



*\*p<0,05 \*\*p<0,01 Kontrol grubuna göre*

**Şekil 6.8. Grupların serum insülin düzeyleri**

### 6.9. Serum-TG Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Gruplara göre serum-TG değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.9'da gösterilmiştir.

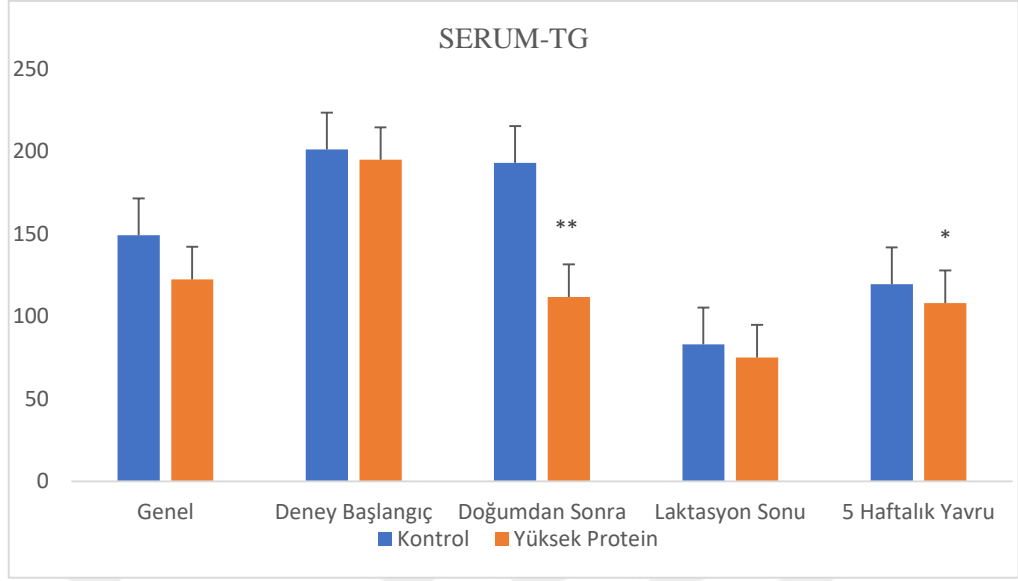
**Tablo 6-9. Gruplara göre Serum-TG değerinin karşılaştırılması (pg/mL)**

	<i>Gruplar</i>	<i>N</i>	<i>Ort±S.s</i>	<i>Min-Max (Medyan)</i>	<i><sup>a</sup>p</i>
<i>Anne-Deney Başlangıç</i>	<i>A-SD</i>	8	201,27±14,25	180,67-220,87 (204,47)	0,172
	<i>A-YPD</i>	8	194,92±26,42	174,07-256,07 (192,57)	
<i>Anne- Doğumdan Sonra (5. Hafta)</i>	<i>A-SD</i>	8	193±13,27	171,27-214,47 (191,87)	<b>0,001**</b>
	<i>A-YPD</i>	8	111,8±7,91	94,87-120,07 (113,27)	
<i>Anne- Laktasyon Sonu (8. Hafta)</i>	<i>A-SD</i>	8	83,05±7,02	71,87-89,67 (85,67)	0,345
	<i>A-YPD</i>	8	75,1±16,36	51,47-96,27 (76,17)	
<i>Yavru (5. Hafta)</i>	<i>Y-SD</i>	8	119,52±17,23	92,67-149,07 (115,07)	<b>0,046*</b>
	<i>Y-YPD</i>	8	108,05±7,62	96,27-122,07 (109,27)	

<sup>a</sup>*Mann-Whitney U Testi \*p<0,05 \*\*p<0,001*

Gruplara göre deney başlangıç serum-TG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Yüksek protein alan grubun doğumdan sonra serum-TG değeri kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Gruplara göre laktasyon sonu serum-TG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Yüksek protein alan 5 haftalık yavruların serum-TG değeri kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,046$ ;  $p<0,05$ ) (Şekil 6.9).





\* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  Kontrol grubuna göre

### Şekil 6.9. Grupların serum-TG düzeyleri

### 6.10. HDL Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Gruplara göre HDL değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.10'da gösterilmiştir.

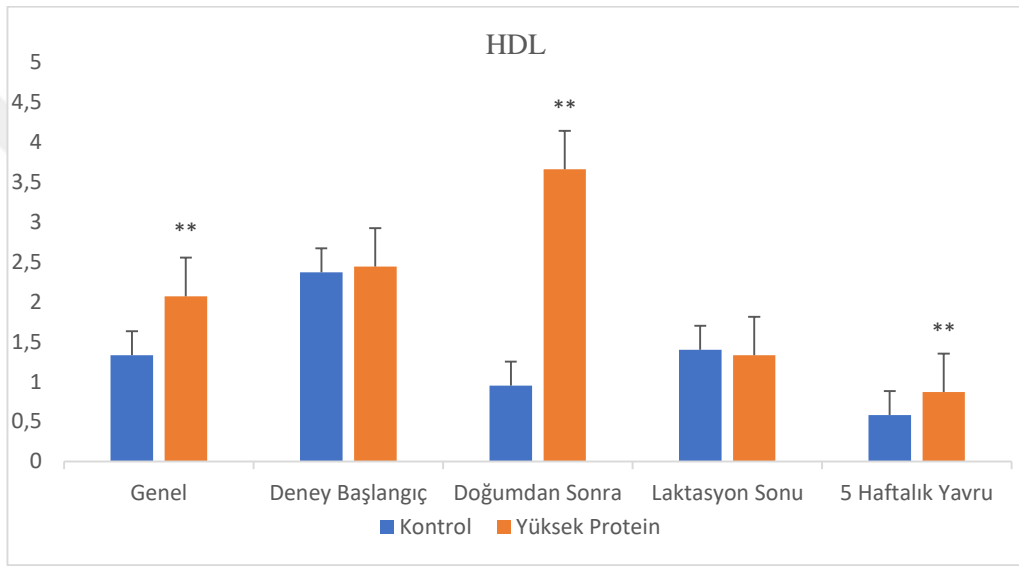
**Tablo 6-10. Gruplara göre HDL değerinin karşılaştırılması (pg/mL)**

	Gruplar	N	Ort±S.s	Min-Max (Medyan)	<sup>a</sup> p
<b>Anne-Deney Başlangıç</b>	A-SD	8	2,37±0,66	1,22-3,12 (2,44)	0,999
	A-YPD	8	2,44±0,28	2,14-2,85 (2,4)	
<b>Anne-Doğumdan Sonra (5. Hafta)</b>	A-SD	8	0,95±0,18	0,64-1,19 (0,93)	0,001**
	A-YPD	8	3,66±0,4	3,15-4,01 (3,88)	
<b>Anne-Laktasyon Sonu (8.hafta)</b>	A-SD	8	1,4±0,11	1,24-1,56 (1,43)	0,141
	A-YPD	8	1,33±0,17	1,17-1,67 (1,31)	
<b>Yavru (5.hafta)</b>	Y-SD	8	0,58±0,05	0,51-0,65 (0,59)	0,001**
	Y-YPD	8	0,87±0,1	0,72-0,96 (0,92)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$

Deney başlangıç HDL değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ( $p>0,05$ ). Yüksek protein bulunan grubun doğumdan sonra HDL değeri kontrol grubuna göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Gruplara göre laktasyon sonu HDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Yüksek protein alan 5 haftalık yavruların HDL değeri kontrol grubuna göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 6.10).



*\* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$  Kontrol grubuna göre*

**Şekil 6.10. Grupların serum HDL düzeyleri**

### 6.11. Toplam Kolesterol Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

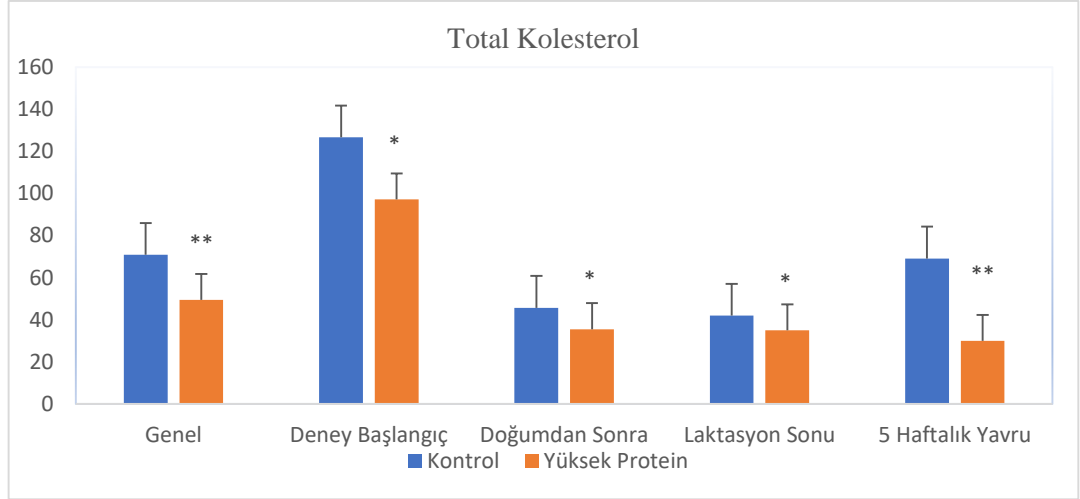
Gruplara göre toplam kolesterol değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.11’de gösterilmiştir.

**Tablo 6-11. Gruplara göre toplam kolesterol değerinin karşılaştırılması (pg/mL)**

	<i>Gruplar</i>	<i>N</i>	<i>Ort±S.s</i>	<i>Min-Max</i> ( <i>Medyan</i> )	<i>p</i>
<i>Anne-Deney</i> <i>Başlangıç</i>	<i>A-SD</i>	8	126,62±25,58	93,98-157,29 (123,7)	<b>0,012*</b>
	<i>A-YPD</i>	8	97,15±4,49	91,32-104,72 (97,24)	
<i>Anne-</i> <i>Doğumdan</i> <i>Sonra (5. Hafta)</i>	<i>A-SD</i>	8	45,67±7,43	37,11-56,61 (46,13)	<b>0,012*</b>
	<i>A-YPD</i>	8	35,51±5,57	28,17-44,58 (37,11)	
<i>Anne-</i> <i>Laktasyon Sonu</i> <i>(8. Hafta)</i>	<i>A-SD</i>	8	41,99±6,12	34,27-53,6 (41,1)	<b>0,012*</b>
	<i>A-YPD</i>	8	35,04±2,22	31,09-37,45 (35,52)	
<i>Yavru (5.</i> <i>Hafta)</i>	<i>Y-SD</i>	8	69,12±5,75	57,98-77,48 (69,92)	<b>0,001**</b>
	<i>Y-YPD</i>	8	30,01±3,99	25,08-36,5 (30,06)	

<sup>a</sup>*Mann-Whitney U Testi \*p<0,05 \*\*p<0,01*

Yüksek protein alan grubun deney başlangıç kolesterol değeri kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,012$ ;  $p<0,05$ ). Yüksek protein alan grubun doğumdan sonra kolesterol değeri kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,012$ ;  $p<0,05$ ). Yüksek protein alan grubun laktasyon sonu kolesterol değeri kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,012$ ;  $p<0,05$ ). Yüksek protein alan 5 haftalık yavruların kolesterol değeri kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 6.11).



\* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  Kontrol grubuna göre

### Şekil 6.11. Grupların serum toplam kolesterol düzeyleri

### 6.12. Serum LDL Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

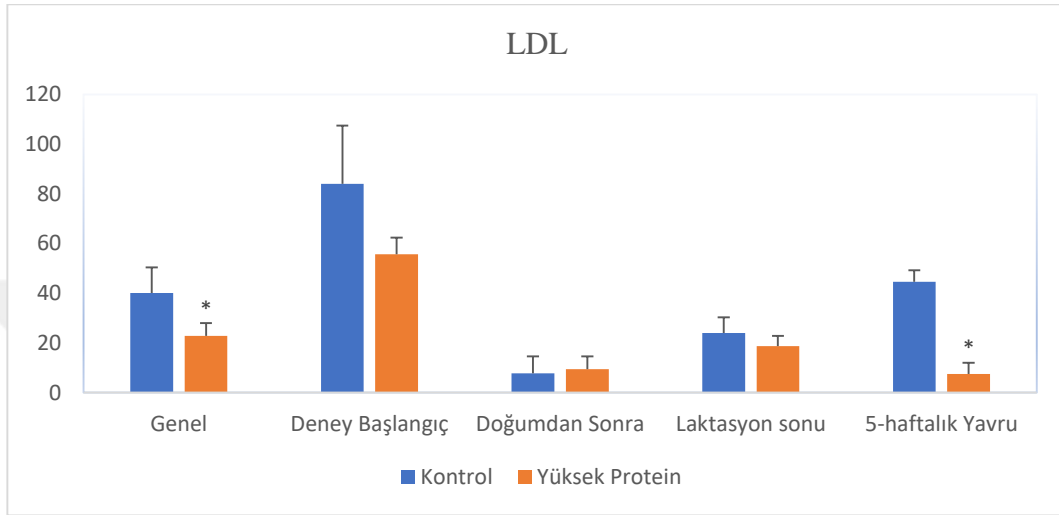
Gruplara göre LDL değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.12’de gösterilmiştir.

**Tablo 6-12. Gruplara göre serum LDL değerlerinin karşılaştırılması (pg/mL)**

Gruplar		N	Ort±S.s	Min-Max (Medyan)	<sup>a</sup> p
<b>Anne-Deney Başlangıç</b>	A-SD	8	83,99±23,44	55,72-112,47 (81,75)	0,425
	A-YPD	8	55,72±6,69	44,32-66,25 (55,11)	
<b>Anne-Doğumdan Sonra (5. Hafta)</b>	A-SD	8	7,81±6,82	0,74-18,58 (5,76)	0,727
	A-YPD	8	9,48±5,14	2,36-19,25 (10,27)	
<b>Anne-Laktasyon Sonu (8. Hafta)</b>	A-SD	8	23,97±6,28	16,86-34,42 (21,94)	0,610
	A-YPD	8	18,69±4,13	12-24,51 (18,6)	
<b>Yavru (5. Hafta)</b>	Y-SD	8	44,63±4,66	34,39-48,64 (46,15)	<b>0,011*</b>
	Y-YPD	8	7,52±4,56	1,10-15,47 (7,24)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$

Anne sıçanlarda deney başlangıç, doğumdan sonra ve laktasyon sonu serum LDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Yüksek protein alan 5 haftalık yavruların kolesterol değeri kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,011$ ;  $p<0,05$ ) (Şekil 6.12).



\* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$  Kontrol grubuna göre

Şekil 6.12. Grupların serum LDL düzeyleri

### 6.13. TG-Karaciğer Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Gruplara göre TG-karaciğer değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.13'te gösterilmiştir.

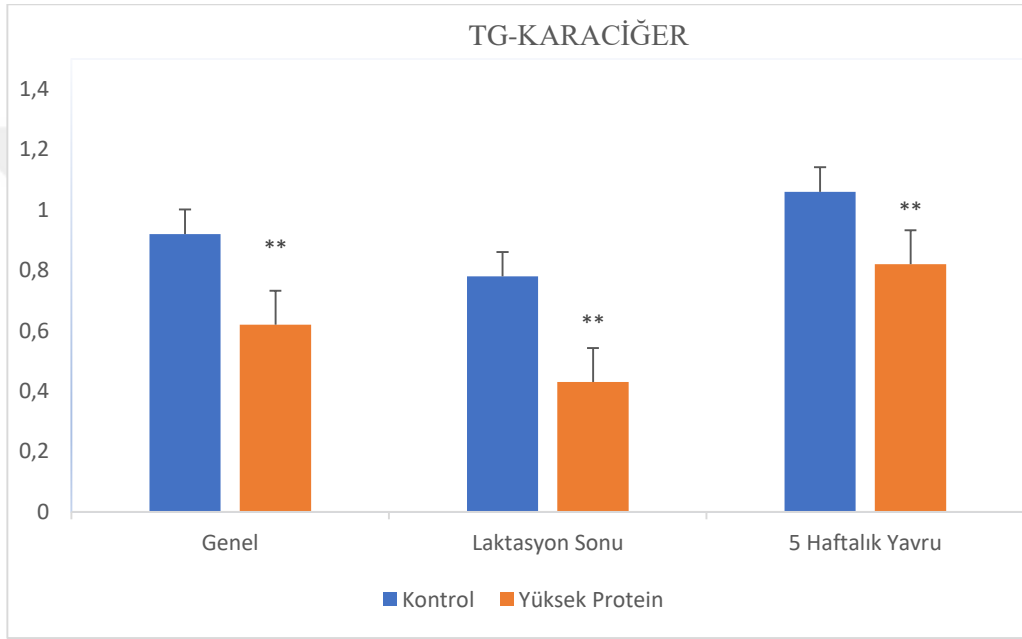
Tablo 6-13. Gruplara göre TG-karaciğer değerinin karşılaştırılması (mmol/mg P)

	Gruplar	N	Ort±S.s	Min-Max (Medyan)	<sup>a</sup> p
Anne- Laktasyon Sonu (8. hafta)	A-SD	8	0,78±0,04	0,73-0,85 (0,78)	0,001**
	A-YPD	8	0,43±0,06	0,34-0,49 (0,44)	
Yavru (5. hafta)	Y-SD	8	1,06±0,08	0,94-1,15 (1,06)	0,001**
	Y-YPD	8	0,82±0,04	0,78-0,89 (0,81)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$

Yüksek protein alan anne sıçanlarda laktasyon sonu karaciğer dokusunda TG değerinin kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

Yüksek protein alan 5 haftalık yavruların karaciğer TG değerinin kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 6.13).



*\* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$  Kontrol grubuna göre*

**Şekil 6.13. Grupların TG-karaciğer düzeyleri**

#### **6.14. Beyaz Renkli Yağ Dokusu Ağırlık Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi**

Gruplara göre beyaz renkli yağ dokusu ağırlık değerleri Tablo 6.14'te gösterilmiştir.

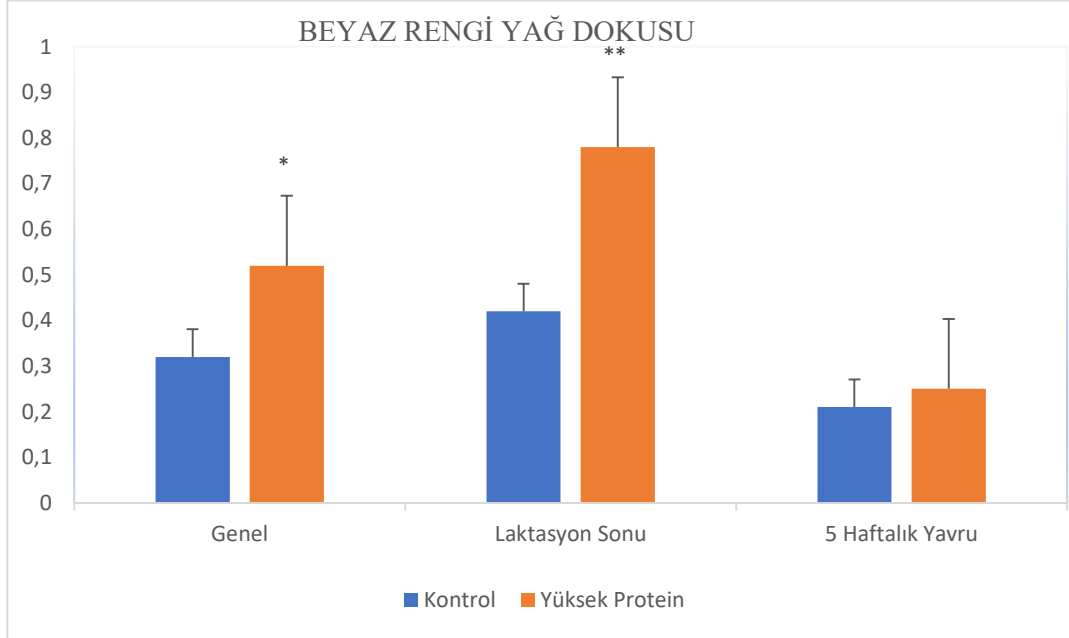
**Tablo 6-14. Gruplara göre beyaz renkli yağ dokusu ağırlık değerleri (gr)**

	Gruplar	N	Ort±S.s	Min-Max (Medyan)	<sup>a</sup> p
Anne- Laktasyon Sonu (8. Hafta)	A-SD	8	0,42±0,13	0,16-0,61 (0,45)	0,001**
	A-YPD	8	0,78±0,15	0,53-0,97 (0,81)	
Yavru (5. Hafta)	Y-SD	8	0,21±0,06	0,15-0,3 (0,2)	0,109
	Y-YPD	8	0,25±0,05	0,2-0,32 (0,25)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi \*p<0,05 \*\*p<0,001

Anne sıçanlarda yüksek protein alan grubun laktasyon sonu beyaz renkli yağ doku ağırlığının kontrol grubuna göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

Gruplara göre 5 haftalık yavruların doku ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Şekil 6.14).



\*p<0,05 \*\*p<0,01 Kontrol grubuna göre

**Şekil 6.14. Grupların beyaz renkli yağ dokusu ağırlıkları düzeyleri**

### 6.15. Kahve Renkli Yağ Dokusu Ağırlık Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Gruplara göre kahve renkli yağ dokusu ağırlık değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.15'te gösterilmiştir.

**Tablo 6-15. Gruplara göre kahve renkli yağ dokusu ağırlık değerleri (gr)**

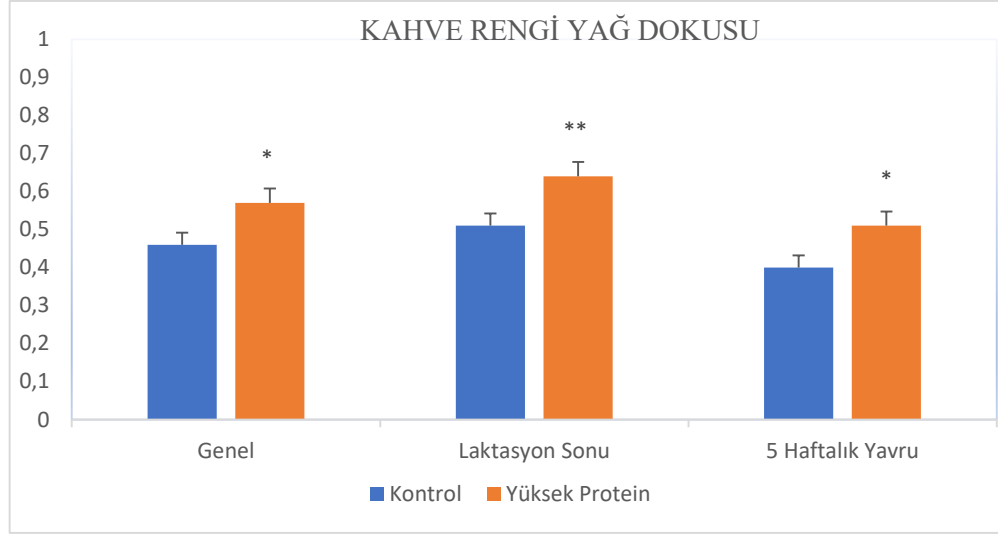
	<i>Gruplar</i>	<i>N</i>	<i>Ort±S.s</i>	<i>Min-Max (Medyan)</i>	<i>p</i>
<i>Anne- Laktasyon Sonu (8.hafta)</i>	<i>A-SD</i>	8	0,51±0,11	0,34-0,63 (0,53)	<b>0,009**</b>
	<i>A-YPD</i>	8	0,64±0,04	0,56-0,7 (0,64)	
<i>Yavru (5. Hafta)</i>	<i>Y-SD</i>	8	0,4±0,12	0,2-0,5 (0,45)	<b>0,042*</b>
	<i>Y-YPD</i>	8	0,51±0,1	0,3-0,6 (0,5)	

*<sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi \*p<0,05 \*\*p<0,01*

Yüksek protein alan anne sığıncılarda laktasyon sonu doku ağırlığı kontrol grubuna göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,009; p<0,01).

Yüksek protein alan 5 haftalık yavruların doku ağırlığı kontrol grubuna göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,042; p<0,05) (Şekil 6.15).





\* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  Kontrol grubuna göre

Şekil 6.15. Grupların kahve renkli yağ dokusu ağırlıkları düzeyleri

#### 6.16. Karaciğer Dokusu TAS Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Gruplara göre karaciğer dokusu TAS değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.16'da gösterilmiştir.

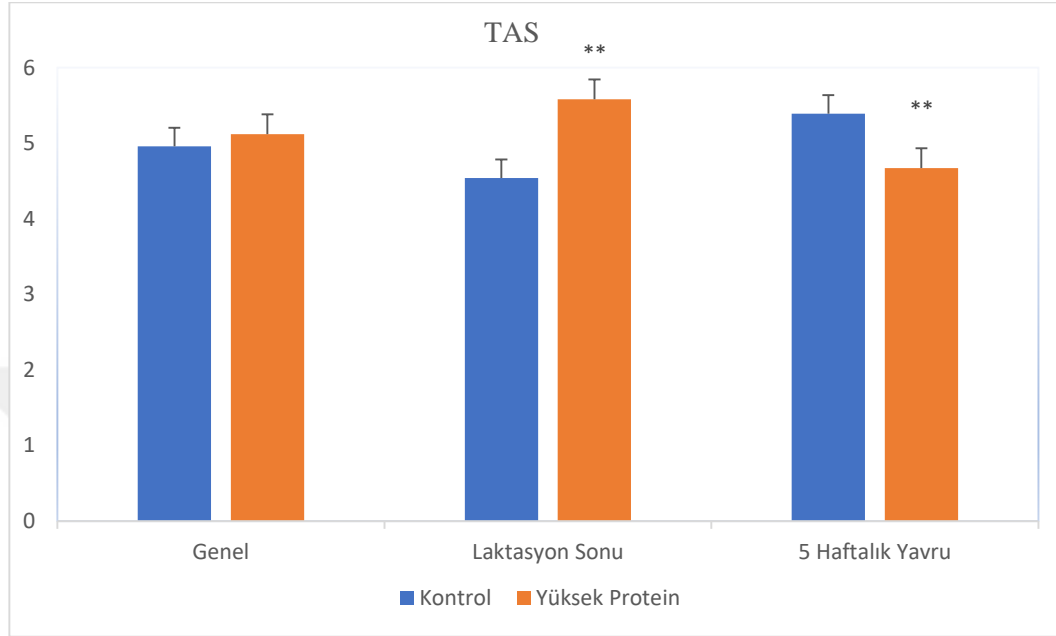
Tablo 6-16. Gruplara göre karaciğer dokusu TAS değerleri (mmol Trolox eq.P)

	Gruplar	N	Ort±S.s	Min-Max (Medyan)	<sup>a</sup> p
<b>Anne- Laktasyon Sonu (8. Hafta)</b>	A-SD	8	4,54±0,26	4,29-4,96 (4,42)	<b>0,001**</b>
	A-YPD	8	5,58±0,39	5,17-6,42 (5,46)	
<b>Yavru (5. Hafta)</b>	Y-SD	8	5,39±0,22	5,14-5,76 (5,33)	<b>0,001**</b>
	Y-YPD	8	4,67±0,08	4,53-4,74 (4,69)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$

Laktasyon sonunda karaciğer dokusunun TAS değeri, yüksek protein alan anne sığıncılarda, kontrol grubuna göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p < 0,01$ ).

Yüksek protein alan 5 haftalık yavruların TAS değerinin kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 6.16).



\* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$  Kontrol grubuna göre

Şekil 6.16. Grupların karaciğer dokusu TAS düzeyleri

### 6.17. Karaciğer Dokusu TOS Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Gruplara göre karaciğer dokusu TOS değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.17'de gösterilmiştir.

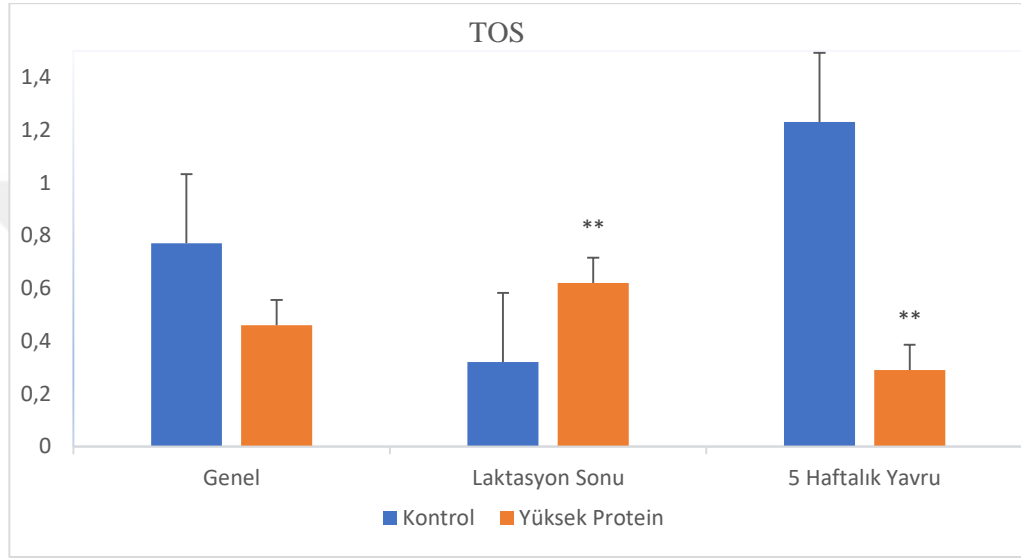
Tablo 6-17. Gruplara göre karaciğer dokusu TOS değerleri (*Micromol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> P*)

	Gruplar	N	Ort±S.s	Min-Max (Medyan)	<sup>a</sup> p
<i>Anne- Laktasyon Sonu (8. Hafta)</i>	A-SD	8	0,32±0,03	0,3-0,38 (0,31)	<b>0,001**</b>
	A-YPD	8	0,62±0,05	0,55-0,69 (0,63)	
<i>Yavru (5. Hafta)</i>	Y-SD	8	1,23±0,02	1,19-1,27 (1,22)	<b>0,001**</b>
	Y-YPD	8	0,29±0,02	0,27-0,32 (0,28)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$

Yüksek protein alan anne sıçanların, karaciğer dokusu TOS değerinin kontrol grubuna göre laktasyon sonunda yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

Yüksek protein alan 5 haftalık yavruların TOS değerinin kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 6.17).



*\* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$  Kontrol grubuna göre*

**Şekil 6.17. Grupların karaciğer dokusu TOS düzeyleri**

### **6.18. Karaciğer Dokusu OSI Düzeylerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi**

Gruplara göre karaciğer dokusu OSI değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.18'de gösterilmiştir.

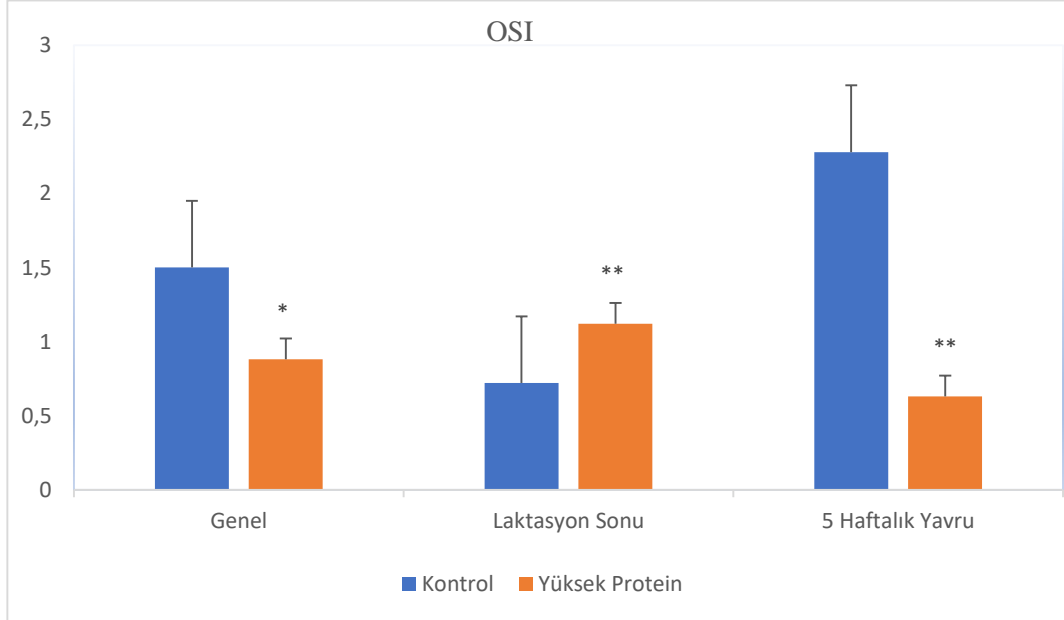
**Tablo 6-18. Gruplara göre karaciğer dokusu \*OSI değerleri (mmol/mg P)**

	<i>Gruplar</i>	<i>N</i>	<i>Ort±S.s</i>	<i>Min-Max (Medyan)</i>	<i>"p</i>
<i>Anne- Laktasyon Sonu (8. Hafta)</i>	<i>A-SD</i>	8	0,72±0,08	0,62-0,86 (0,71)	<b>0,001**</b>
	<i>A-YPD</i>	8	1,12±0,11	0,95-1,23 (1,14)	
<i>Yavru (5. Hafta)</i>	<i>Y-SD</i>	8	2,28±0,08	2,12-2,34 (2,3)	<b>0,001**</b>
	<i>Y-YPD</i>	8	0,63±0,04	0,59-0,68 (0,61)	

*"Mann-Whitney U Testi \*p<0,05 \*\*p<0,01, \*OSI= Oksidatif Stres İndeksi*

Anne sıçanlarda, yüksek protein alan grubun laktasyon sonu karaciğer dokusu OSI değerinin kontrol grubuna göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

Yüksek protein alan 5 haftalık yavruların OSI değerinin kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,05) (Şekil 6.18).



*\*p<0,05 \*\*p<0,01 Kontrol grubuna göre*

**Şekil 6.18. Sıçanların karaciğer dokusu OSI düzeyleri**

### 6.19. Ağırlık Düzeylerinin Grup İçinde Değerlendirilmesi

Gruplar içinde ağırlık değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.19'da gösterilmiştir.

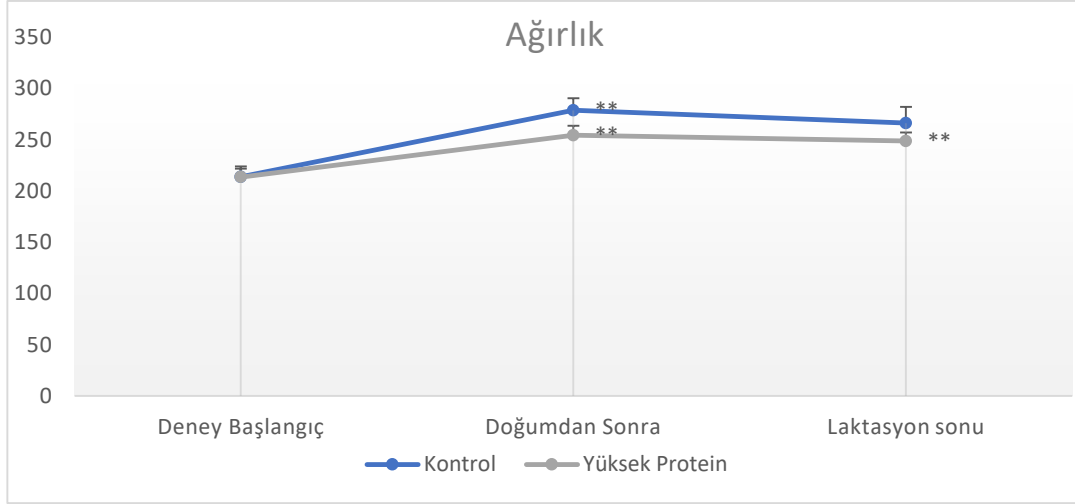
**Tablo 6-19. Gruplar içinde ağırlık değerinin karşılaştırılması (gr)**

	<i>N</i>	<i>Ort±S.s</i>	<i>Min-Max (Medyan)</i>	<i>"p</i>
<i>A-SD</i>				
<i>A-YPD</i>				

*"Mann-Whitney U Testi \*p<0,05 \*\*p<0,01*

Ağırlık düzeyi kontrol grubunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Deney başlangıç ağırlığının doğumdan sonraya göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

Ağırlık düzeyi yüksek protein grubunda başlangıca istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Deney başlangıç ağırlığının doğumdan sonra ve laktasyon sonuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 6.19).



**\*\*Başlangıca göre  $p < 0,01$**

**Şekil 6.19. Grup içinde ağırlık düzeylerinin karşılaştırılması**

## 6.20. Serum CRP Düzeylerinin Grup İçinde Değerlendirilmesi

**Tablo 6-20. Gruplar içinde serum CRP değerinin karşılaştırılması (ng/mL)**

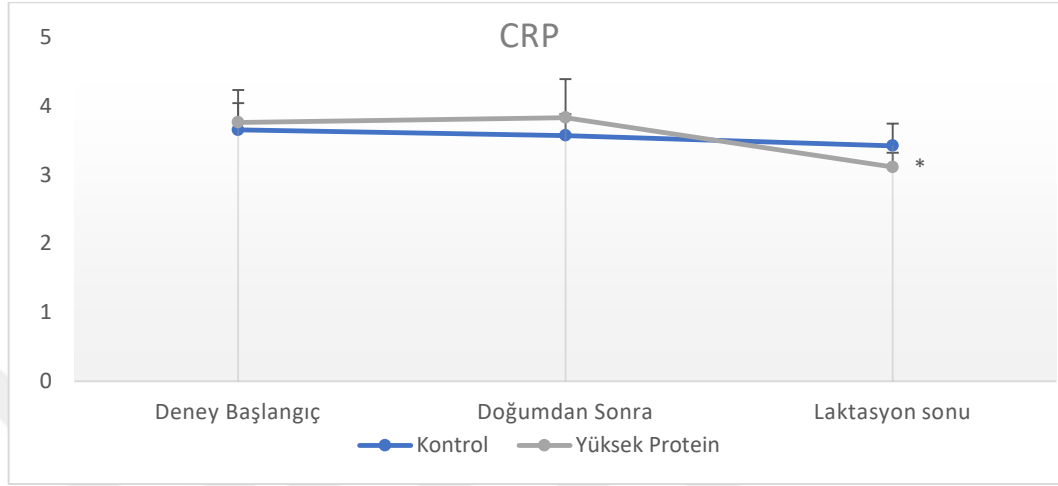
		<i>N</i>	<i>Ort±S.s</i>	<i>Min-Max (Medyan)</i>	<i><sup>a</sup>p</i>
	<i>Deney Başlangıç</i>	8	3,65±0,39	2,99-4,27 (3,6)	
<i>A-SD</i>	<i>Doğumdan Sonra</i>	8	3,57±0,31	3,2-4,06 (3,53)	0,577
	<i>Laktasyon Sonu</i>	8	3,42±0,32	2,92-3,77 (3,53)	
	<i>Deney Başlangıç</i>	8	3,76±0,47	3,06-4,41 (3,85)	
<i>A-YPD</i>	<i>Doğumdan Sonra</i>	8	3,83±0,56	3,2-4,49 (3,88)	<b>0,011*</b>
	<i>Laktasyon Sonu</i>	8	3,11±0,21	2,85-3,42 (3,1)	

<sup>a</sup>*Mann-Whitney U Testi \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$*

Gruplar içinde serum CRP değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.20'de gösterilmiştir. CRP değeri kontrol grubunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ).

CRP değeri yüksek protein grubunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p = 0,001$ ;  $p < 0,01$ ). Laktasyon sonu CRP değerinin

diğer gruplara göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 6.20).



\*Başlangıca göre  $p<0,05$

Şekil 6.20. Grup içinde CRP düzeylerinin karşılaştırılması

### 6.21. Serum IL-6 Düzeylerinin Grup İçinde Değerlendirilmesi

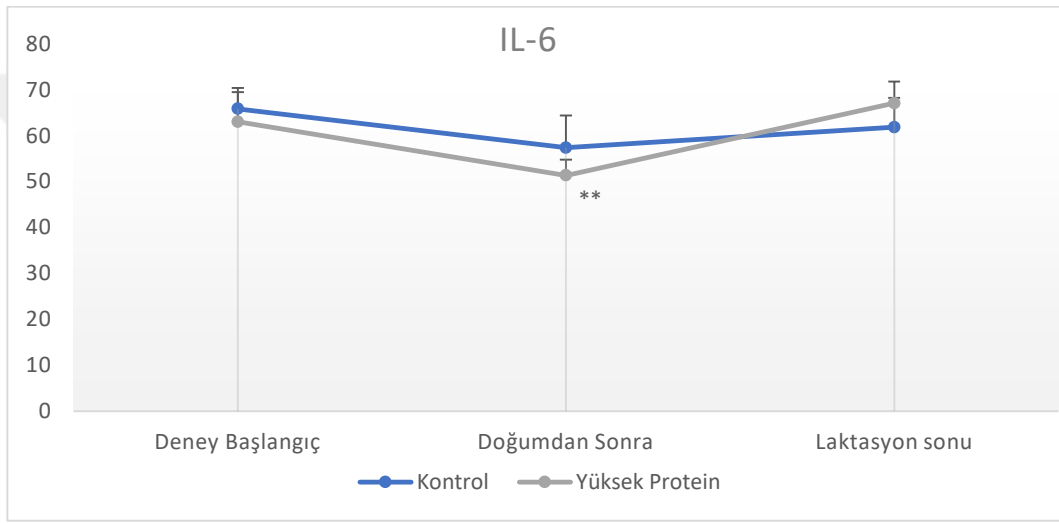
Tablo 6-21. Gruplar içinde serum IL-6 değerinin karşılaştırılması (pg/mL)

	N	Ort±S.s	Min-Max (Medyan)	<sup>a</sup> p
<i>Deney Başlangıç</i>	8	65,84±4,56	61-73,9 (64,23)	
<b>A-SD</b>				
<i>Doğumdan Sonra</i>	8	57,37±6,99	48,1-67,45 (57,78)	0,065
<i>Laktasyon Sonu</i>	8	61,81±6,39	51,32-70,68 (62,62)	
<b>A-YPD</b>				
<i>Deney Başlangıç</i>	8	63,02±6,44	54,55-73,9 (64,23)	
<i>Doğumdan Sonra</i>	8	51,32±3,45	48,1-57,77 (51,32)	<b>0,001**</b>
<i>Laktasyon Sonu</i>	8	67,05±4,7	57,77-73,9 (67,45)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$

Gruplar içinde serum IL-6 değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.21’de gösterilmiştir. IL-6 değeri kontrol grubunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

IL-6 değeri yüksek protein grubunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Doğumdan sonra IL-6 değerinin diğer gruplara göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 6.21).

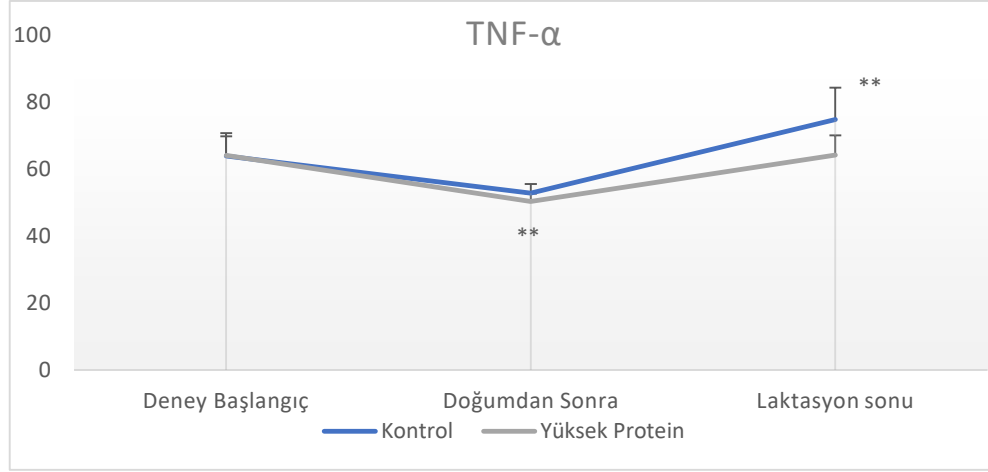


**\*\*Başlangıca göre  $p<0,01$**

**Şekil 6.21. Grup içinde IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması**







**\*\*Başlangıca göre  $p < 0,01$**

### Şekil 6.22. Grup içinde TNF- $\alpha$ düzeylerinin karşılaştırılması

### 6.23. Serum Glukoz Düzeylerinin Grup İçinde Değerlendirilmesi

Gruplar içinde serum glukoz değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.23'te gösterilmiştir.

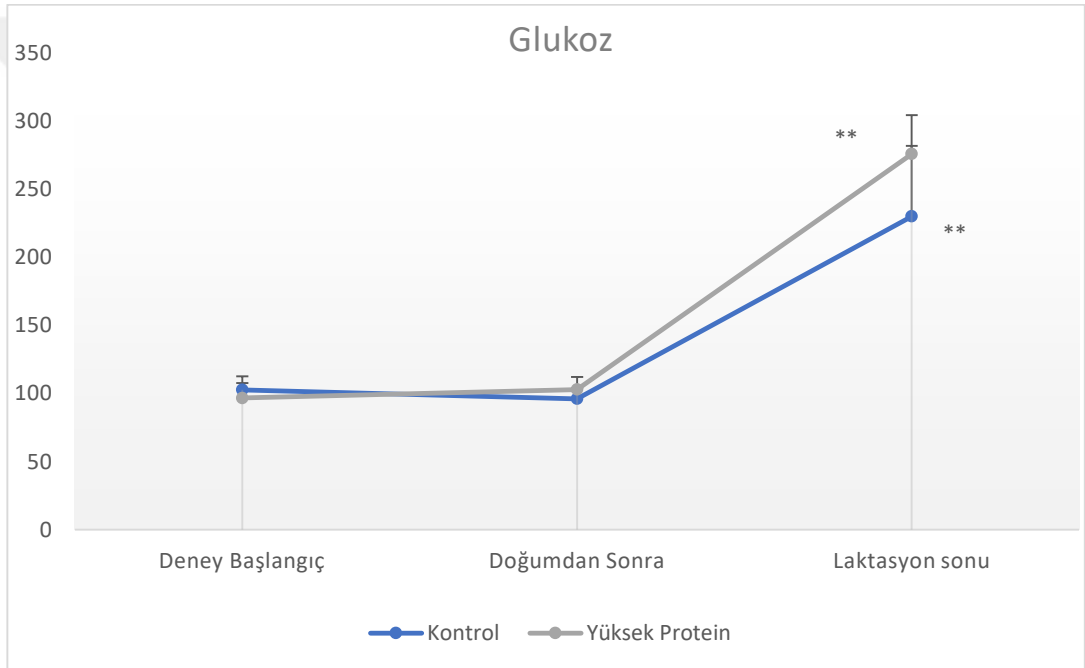
**Tablo 6- 23. Gruplar içinde serum glukoz değerinin karşılaştırılması (mg/dL)**

	<i>N</i>	<i>Ort±S.s</i>	<i>Min-Max (Medyan)</i>	<i><sup>a</sup>p</i>
<i>Deney Başlangıç</i>	8	102,75±9,82	92-119 (100,5)	
<b>A-SD</b>				
<i>Doğumdan Sonra</i>	8	96,13±7,7	85-107 (96,5)	<b>0,001**</b>
<i>Laktasyon Sonu</i>	8	230,13±51,62	181-304 (204)	
<i>Deney Başlangıç</i>	8	96,75±10,85	83-112 (98,5)	
<b>A-YPD</b>				
<i>Doğumdan Sonra</i>	8	103±9,09	94-123 (100)	<b>0,001**</b>
<i>Laktasyon Sonu</i>	8	275,88±28,59	230-301 (288,5)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$

Glukoz kontrol grubunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Laktasyon sonunun glukoz değerinin diğer gruplara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

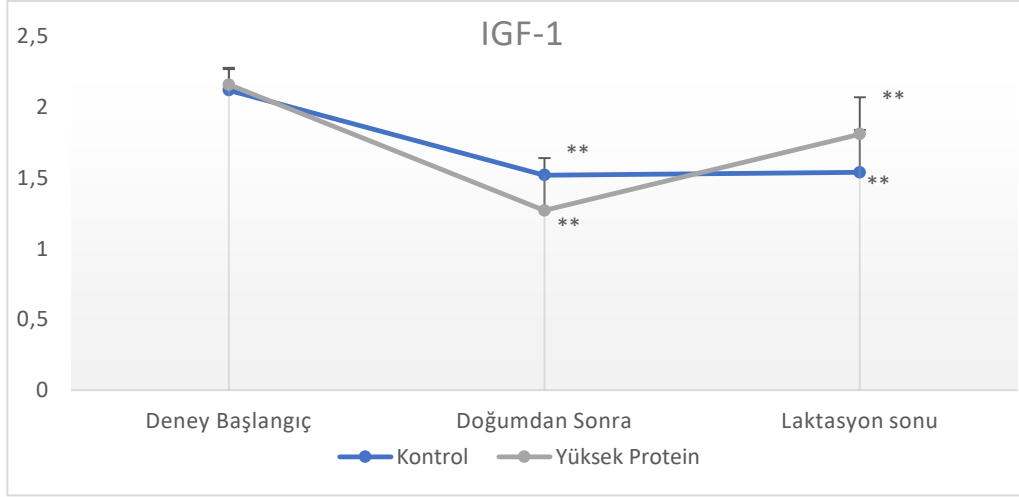
Glukoz yüksek proteinli grupta başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Laktasyon sonunun glukoz değerinin diğer gruplara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 6.23).



**\*\*Başlangıca göre  $p<0,01$**

**Şekil 6.23. Grup içinde glukoz düzeylerinin karşılaştırılması**





**\*\*Başlangıca göre  $p<0,01$**

**Şekil 6.24. Grup içinde IGF-1 düzeylerinin karşılaştırılması**

### 6.25. Serum İnsülin Düzeylerinin Grup İçinde Değerlendirilmesi

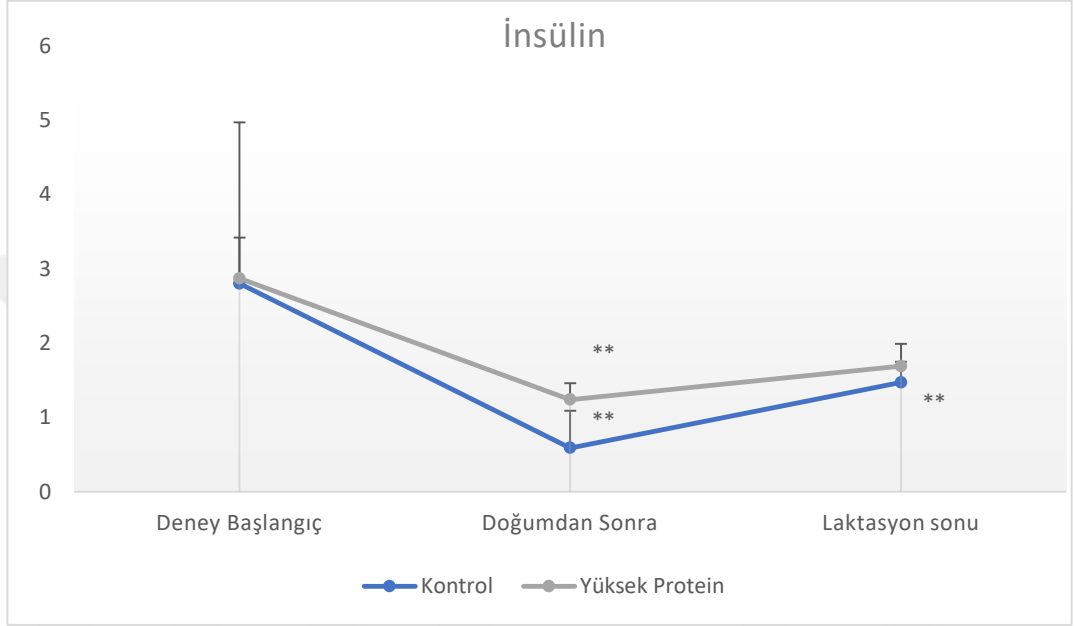
**Tablo 6- 25. Gruplar içinde serum insülin değerinin karşılaştırılması (pg/mL)**

	<i>N</i>	<i>Ort±S.s</i>	<i>Min-Max (Medyan)</i>	<i><sup>a</sup>p</i>
<i>Deney Başlangıç</i>	8	2,8±0,62	1,53-3,67 (2,81)	
<b><i>A-SD</i></b>				
<i>Doğumdan Sonra</i>	8	0,59±0,5	0,17-1,71 (0,44)	<b>0,001**</b>
<i>Laktasyon Sonu</i>	8	1,47±0,28	1-1,83 (1,47)	
<i>Deney Başlangıç</i>	8	2,87±2,1	0,52-7,41 (2,54)	
<b><i>A-YPD</i></b>				
<i>Doğumdan Sonra</i>	8	1,24±0,22	0,94-1,53 (1,24)	<b>0,012*</b>
<i>Laktasyon Sonu</i>	8	1,69±0,3	1,3-2,07 (1,74)	

**<sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$**

Gruplar içinde serum insülin değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.25'te gösterilmiştir. İnsülin kontrol grubunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Deney başlangıcın insülin değerinin doğumdan sonra ve laktasyon sonundan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Doğumdan sonra insülin değerinin laktasyon sonundan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

İnsülin yüksek proteinli grupta başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Doğumdan sonra insülin değerinin diğer gruplara göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 6.25).



**\*\*Başlangıca göre  $p<0,01$**

**Şekil 6.25. Grup içinde insülin düzeylerinin karşılaştırılması**

## 6.26. Serum HDL Düzeylerinin Grup içinde Değerlendirilmesi

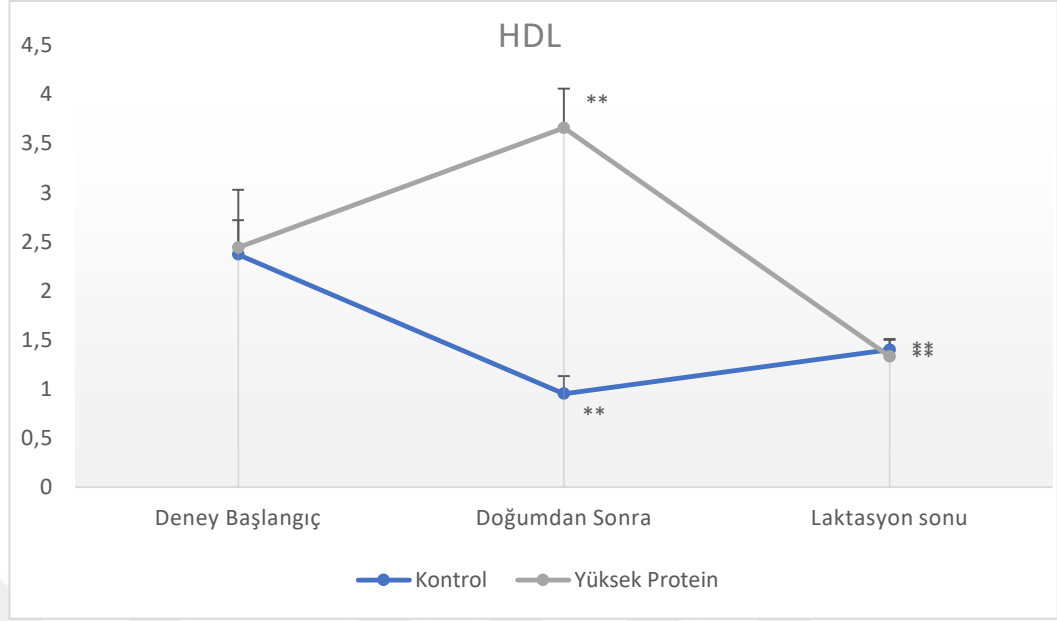
**Tablo 6- 26. Gruplar içinde serum HDL değerinin karşılaştırılması (pg/mL)**

	<i>N</i>	<i>Ort±S.s</i>	<i>Min-Max (Medyan)</i>	<i><sup>a</sup>p</i>
<i>A-SD</i>				
<i>A-YPD</i>				

<sup>a</sup>*Mann-Whitney U Testi \*p<0,05 \*\*p<0,01*

Gruplar içinde serum HDL değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.26'da gösterilmiştir. HDL kontrol grubunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). Deney başlangıcın HDL değerinin doğumdan sonra ve laktasyon sonundan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01). Doğumdan sonra HDL değerinin laktasyon sonundan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01)

HDL yüksek proteinli grupta başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). Doğumdan sonra HDL değerinin deney başlangıç ve laktasyon sonundan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01). Laktasyon sonu HDL değerinin deney başlangıcına göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01) (Şekil 6.26).



**\*\*Başlangıca göre  $p<0,01$**

**Şekil 6.26. Grup içinde HDL düzeylerinin karşılaştırılması**

### 6.27. Serum TG Düzeylerinin Grup İçinde Değerlendirilmesi

**Tablo 6- 27. Gruplar içinde serum TG değerinin karşılaştırılması (pg/mL)**

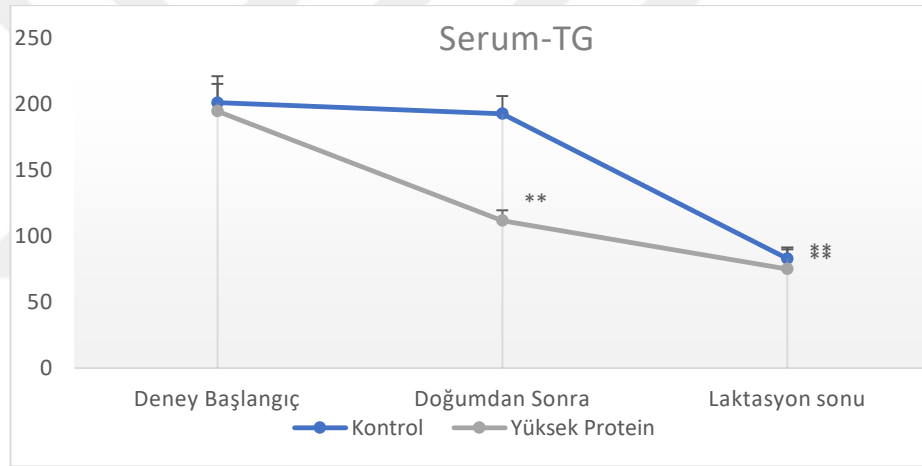
	N	Ort±S.s	Min-Max (Medyan)	<sup>a</sup> p
<i>Deney Başlangıç</i>	8	201,27±14,25	180,67-220,87 (204,47)	
<b>A-SD</b>				
<i>Doğumdan Sonra</i>	8	193±13,27	171,27-214,47 (191,87)	<b>0,001**</b>
<i>Laktasyon Sonu</i>	8	83,05±7,02	71,87-89,67 (85,67)	
<b>A-YPD</b>				
<i>Deney Başlangıç</i>	8	194,92±26,42	174,07-256,07 (192,57)	
<i>Doğumdan Sonra</i>	8	111,8±7,91	94,87-120,07 (113,27)	<b>0,001**</b>
<i>Laktasyon Sonu</i>	8	75,1±16,36	51,47-96,27 (76,17)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$



Gruplar içinde serum TG değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.27'de gösterilmiştir. Serum TG düzeyi kontrol grubunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Laktasyon sonunun serum TG değerinin deney başlangıç ve doğumdan sonraya göre düşük çıkması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

Serum TG düzeyi başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Deney başlangıç TG değerinin diğer gruplara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Doğumdan sonra TG değerinin laktasyon sonuna göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 6.27).



**\*\*Başlangıca göre  $p<0,01$**

**Şekil 6.27. Grup içinde TG düzeylerinin karşılaştırılması**

## 6.28. Serum Toplam Kolesterol Düzeylerinin Grup İçinde Değerlendirilmesi

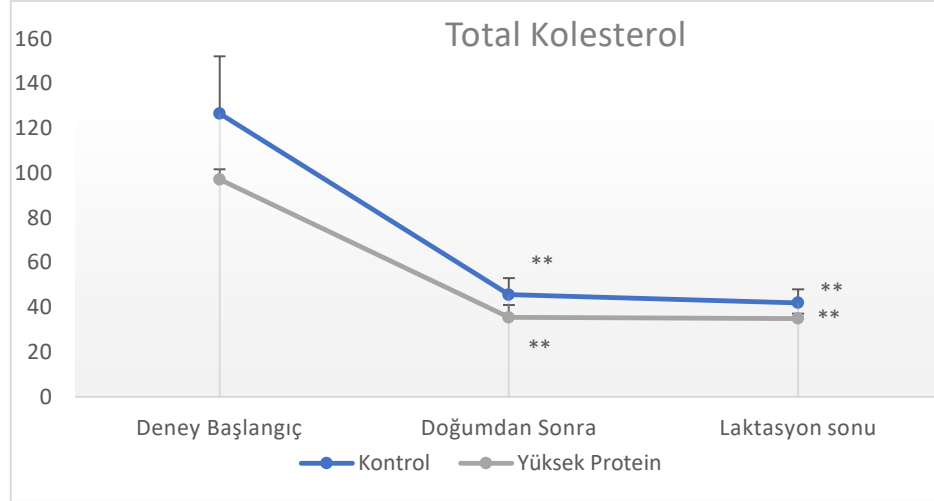
**Tablo 6- 28. Gruplar içinde serum Toplam Kolesterol değerinin karşılaştırılması (pg/mL)**

	<i>N</i>	<i>Ort±S.s</i>	<i>Min-Max (Medyan)</i>	<i><sup>a</sup>p</i>
	<i>Deney Başlangıç</i>	8 126,62±25,58	93,98-157,29 (123,7)	
<i>A-SD</i>	<i>Doğumdan Sonra</i>	8 45,67±7,43	37,11-56,61 (46,13)	<b>0,001**</b>
	<i>Laktasyon Sonu</i>	8 41,99±6,12	34,27-53,6 (41,1)	
	<i>Deney Başlangıç</i>	8 97,15±4,49	91,32-104,72 (97,24)	
<i>A-YPD</i>	<i>Doğumdan Sonra</i>	8 35,51±5,57	28,17-44,58 (37,11)	<b>0,001**</b>
	<i>Laktasyon Sonu</i>	8 35,04±2,22	31,09-37,45 (35,52)	

<sup>a</sup>*Mann-Whitney U Testi \*p<0,05 \*\*p<0,01*

Gruplar içinde toplam kolesterol değerlerinin karşılaştırılması Tablo 6.28’de gösterilmiştir. Toplam kolesterol kontrol grubunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). Deney başlangıcının toplam kolesterol değeri doğumdan sonra ve laktasyon sonuna göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

Toplam kolesterol yüksek proteinli grupta başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). Deney başlangıcının toplam kolesterol değeri diğer gruplara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01) (Şekil 6.28).



**\*\*Başlangıca göre  $p < 0,01$**

**Şekil 6.28. Grup içinde toplam kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması**

### 6.29. Serum LDL Düzeylerinin Grup İçinde Değerlendirilmesi

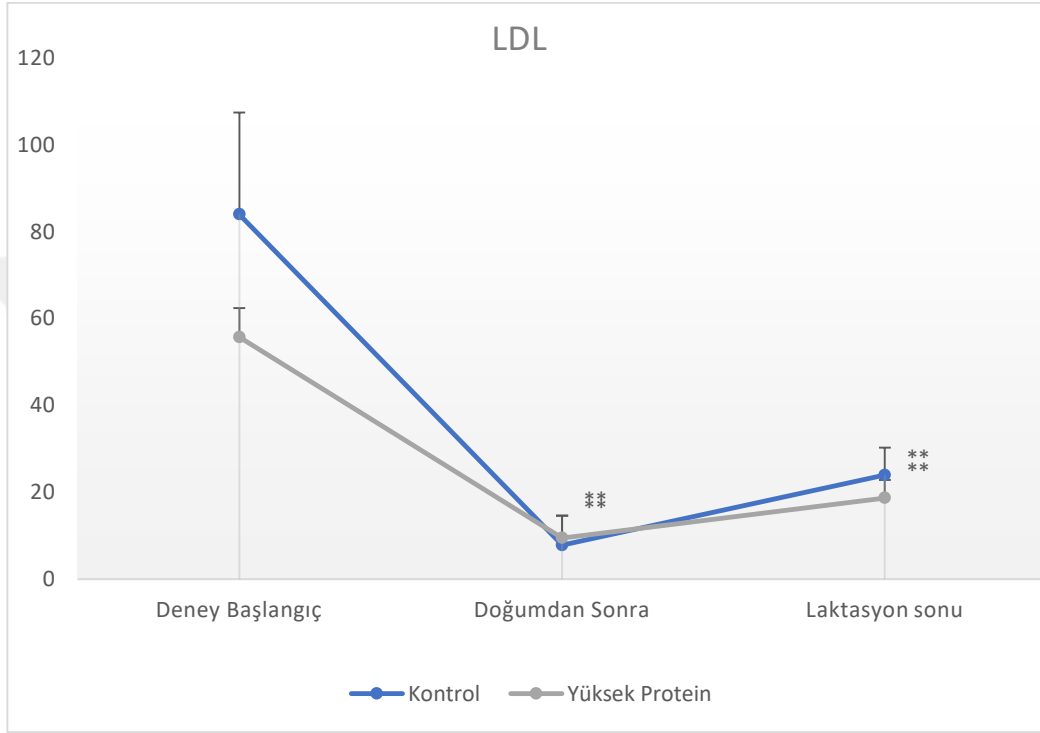
**Tablo 6- 29. Gruplar içinde serum LDL değerinin karşılaştırılması (pg/mL)**

	<i>N</i>	<i>Ort±S.s</i>	<i>Min-Max (Medyan)</i>	<i><sup>a</sup>p</i>
<i>Deney Başlangıç</i>	8	83,99±23,44	55,72-112,47 (81,75)	
<b>A-SD</b>				<b>0,001**</b>
<i>Doğumdan Sonra</i>	8	7,81±6,82	0,74-18,58 (5,76)	
<i>Laktasyon Sonu</i>	8	23,97±6,28	16,86-34,42 (21,94)	
<i>Deney Başlangıç</i>	8	55,72±6,69	44,32-66,25 (55,11)	
<b>A-YPD</b>				<b>0,001**</b>
<i>Doğumdan Sonra</i>	8	9,48±5,14	2,36-19,25 (10,27)	
<i>Laktasyon Sonu</i>	8	18,69±4,13	12-24,51 (18,6)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$

Gruplar içinde LDL değerlerinin karşılaştırılması Tablo 7.29'da gösterilmiştir. LDL kontrol grubunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,001$ ;  $p < 0,01$ ). Deney başlangıcının LDL değeri doğumdan sonra ve laktasyon sonuna göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p < 0,01$ ).

LDL yüksek proteinli grupta başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Deney başlangıcın LDL değeri diğer gruplara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) (Şekil 6.29).



**\*\*Başlangıca göre  $p<0,01$**

**Şekil 6.29. Grup içinde LDL düzeylerinin karşılaştırılması**

**Tablo 6-30. Kontrol Grubunun Korelasyon Analizi Tablosu**

		1	2	3	4	5	6	7
1.Ağırlık	r	1						
	p	-						
2. TNF-a	r	-0,217	1					
	p	0,232	-					
3.CRP	r	-0,055	0,277	1				
	p	0,766	0,124	-				
4.IL-6	r	,473	0,019	-0,1	1			
	p	<b>0,006**</b>	0,918	0,588	-			
5.İnsülin	r	,583	0,292	-0,02	,558	1		
	p	<b>0,001**</b>	0,105	0,916	<b>0,001**</b>	-		
6.IGF	r	-,408	0,07	0,043	0,179	,398	1	
	p	<b>0,021*</b>	0,703	0,814	0,326	<b>0,024*</b>	-	
7. Serum TG	r	-0,011	,458	0,179	-0,105	0,03	,362	1
	p	0,952	<b>0,008**</b>	0,328	0,568	0,872	<b>0,042*</b>	-

*Spearman's Korelasyon \*p<0,05 \*\*p<0,01*

Kontrol grubunun korelasyon analizi tablo 6.30'da gösterilmiştir. Ağırlık ile IL-6 arasında pozitif yönde ve orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,473$ ;  $p<0,01$ ). Ağırlık ile insülin arasında pozitif yönde ve orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,583$ ;  $p<0,01$ ). Ağırlık ile IGF arasında negatif yönde ve orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=-0,408$ ;  $p<0,05$ ). Ağırlık ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

TNF-a ile serum TG arasında pozitif yönde ve orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,458$ ;  $p<0,01$ ). TNF-a ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

CRP ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). IL-6 ile insülin arasında pozitif yönde ve orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( $r=0,558$ ;  $p<0,01$ ). IL-6 ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

İnsülin ile IGF arasında pozitif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,398$ ;  $p<0,05$ ). İnsülin ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

IGF ile serum TG arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,362$ ;  $p<0,05$ ).

**Tablo 6-31. Yüksek Protein Grubunun Korelasyon Analizi Tablosu**

		1	2	3	4	5	6	7
<b>1.Ağırlık</b>	r	1						
	p	-						
<b>2. TNF-a</b>	r	,494	1					
	p	<b>0,004**</b>	-					
<b>3.CRP</b>	r	,384	,381	1				
	p	<b>0,03*</b>	<b>0,032*</b>	-				
<b>4.IL-6</b>	r	,460	,523	,414	1			
	p	<b>0,008**</b>	<b>0,002**</b>	<b>0,019*</b>	-			
<b>5.İnsülin</b>	r	0,003	0,2	0,087	0,162	1		
	p	0,987	0,272	0,635	0,376	-		
<b>6.IGF</b>	r	-0,115	0,339	0,166	0,191	,404	1	
	p	0,53	0,058	0,363	0,294	<b>0,022*</b>	-	
<b>7. Serum TG</b>	r	-0,238	-0,198	,469	-0,247	0,118	0,307	1
	p	0,191	0,278	<b>0,007**</b>	0,173	0,519	0,088	-

Yüksek proteinli grubun korelasyon analizi tablo 6.31’de gösterilmiştir. Ağırlık ile TNF-a arasında pozitif yönde ve orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,494$ ;  $p<0,01$ ). Ağırlık ile CRP arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,384$ ;  $p<0,05$ ). Ağırlık ile IL-6 arasında pozitif yönde ve orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,460$ ;  $p<0,01$ ). Ağırlık ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

TNF-a ile CRP arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,381$ ;  $p<0,05$ ). TNF-a ile IL-6 arasında pozitif yönde ve orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,523$ ;  $p<0,01$ ). TNF-a ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ )

CRP ile IL-6 arasında pozitif yönde ve orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,414$ ;  $p<0,05$ ). CRP ile serum TG arasında pozitif yönde ve orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,469$ ;  $p<0,01$ ). CRP ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). IL-6 ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

İnsülin ile IGF arasında pozitif yönde ve orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,404$ ;  $p<0,05$ ). İnsülin ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

## 7. TARTIŞMA

Yaşam standartları arttıkça, tüketilen protein miktarının günlük diyet içindeki oranı önemli ölçüde artmıştır. Yüksek proteinli bir diyetin aşırı kilo alımı, metabolik sendrom, kemik sağlığı ve kardiyovasküler risk faktörleri durumunda birçok yararlı etki gösterdiği bildirilmiştir. Yüksek miktarda protein tüketen obez kişilerde vücut kompozisyonundaki değişiklikler, kilo kaybı, toplam ve viseral yağ içeriğinde azalma, yemek alımının azalması, artan enerji harcaması ve artan yağ asidi oksidasyonunun yanı sıra artan termogenezden de kaynaklanabildiği ifade edilmiştir. Bununla birlikte, bu tür diyetlerin kısa süreli kullanımı obez hastalarda genellikle olumlu etkiler gösterirken, obez olmayan hastalarda bu diyetin olumlu etkileri hakkında yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle, uzun süreli yüksek protein alımının hem fizyolojik hem de fonksiyonel sonuçlarını araştıran çalışmalara gereksinim vardır (104).

Anne karnında başlayan erken yaşam dönemi, yetişkin sağlığının önemli bir belirleyicisidir. Bu dönemde çevresel faktörler, özellikle beslenme, uzun süreli etkilere sahip olabilir (105). Gebelik döneminde fetüse etki eden annenin beslenmesi, tip 2 diyabet mellitus ve ilgili metabolik ve kardiyovasküler sonuçlar dahil olmak üzere daha sonraki kronik hastalıkların gelişimi için önemli etmen olabilir. Yetişkin popülasyonlarda bu sonuçlar için diyet risk faktörleri iyi tanımlanmıştır, ancak gebelik boyunca maruz kalınan diyetin yavrulardaki metabolik sonuçları ne şekilde etkilediği konusunda bilgiler sınırlıdır. Hayvan modellerinde gebelik ve laktasyon döneminde maternal protein alımının yararlı olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra prenatal dönemde yüksek protein alımının yağ kütlesinin artmasına ve insülin duyarlılığının azalmasına neden olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. İnsanlarda yapılan bir çalışmada yüksek proteinli diyetin, bebek doğum ağırlıkları ve yağ kütlesi ile ilişkisi bulunmadığı gösterilmiştir. Bu gözlemler maternal perinatal beslenmenin önemini ve gebelik sırasında protein seviyesinin fenotip oluşması ve sonuç olarak metabolik risklerin gelişmesi üzerinde belirleyici etkisi olduğunu teyit etmiştir (106).

Çalışmamızda gebelik ve laktasyon dönemlerinde yüksek protein diyeti verilen sıçanların ve yavrularının vücut ağırlığı, yem tüketimi, kan glukoz ve lipid profilleri,



insülin duyarlılığı, inflamasyon belirteçleri ve oksidatif stres durumlarını ne şekilde etkilediğinin araştırılması hedeflenmiştir.

### **7-1. Ağırlık, Yem Tüketimi ve Adipoz Doku**

Gebelik ve erken yaşam dönemlerinde diyet proteinlerin etkilerinin incelendiği hayvan denemelerinde diyet protein miktarının, yeni doğan yavruların vücut ağırlığı, glukoz metabolizması, kan basıncı, metabolik düzenleyici sistemi ve yem alımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Düşük proteinli anne diyetleri yavruların kan basıncını, vücut ağırlığını ve adipoziteyi artırırken, yüksek proteinli anne diyetleri vücut ağırlığını, kan basıncını ve yemek verimini artırıp yavrularda enerji harcamasını azaltmıştır (37). Toplam enerjinin %10-20'sinin proteinden sağlandığı çalışmalarda, özellikle malnütrisyonda gebelerde fetal büyümenin olumlu yönde etkilendiği bildirilmiştir (107, 108). Toplam enerjinin %20'sinden fazlasının proteinlerden sağlandığı durumlarda, fetal büyümenin gerilediği gözlenmiştir (109, 110).

#### **7-1-1. Ağırlık**

Çalışmamızın başında iki grubun ağırlıkları homojen bir dağılım göstermiş ve aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gebelik ve laktasyon dönemlerinde her iki grup sıçanda da ağırlık artışı gerçekleşmiş olmakla birlikte yüksek protein alımı (%51,1) sıçanların vücut ağırlıklarını standart diyetle beslenenlere (%17,2 protein) oranla anlamlı derecede düşürmüştür. Ancak gebelik ve laktasyon dönemlerinde yüksek protein alımı yavruların ağırlıklarını etkilememiştir. Maternal yüksek protein alımının annelerin ve yavruların vücut ağırlığı üzerine etkilerini açıklayan çalışmaların sonuçları birbiriyle tutarlı görünmemektedir. Gebelik döneminde yüksek protein diyetinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada fare grupları arasında (kontrol %18 ve yüksek protein %36) 4 haftalık yavruların ortalama vücut kütlelerinin, farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Ancak, yüksek protein diyeti ile beslenen farelerden doğan 6 ila 14 haftalık arasında olan özellikle erkek yavruların, kontrol diyeti alanlara göre daha yüksek vücut ağırlığına sahip olduğu bulunmuştur (102). Sıçanlarda yapılan ve yüksek protein ile birlikte yüksek lif içeren diyetlerin kilo alımı üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada gebelik boyunca yüksek proteinli diyet uygulanan annelerin daha fazla kilo aldığı görülmüştür. Ayrıca yüksek proteinle beslenen annelerin doğumdan sonra laktasyon döneminin sonuna kadar kilo kayıpları yüksek lif alan gruba göre daha hızlı bulunmuştur (111). Tavşanlarda gebelik boyunca farklı

düzeyleerde protein içeren (%15, %17, %19) diyetin etkisini araştıran başka bir çalışmada yüksek proteinli diyetin anne tavşanların ağırlıkları, yavruların doğum ağırlıkları, doğumdan sonraki ağırlık ve plazma metabolitleri üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir (112). Dias ve ark.nın çalışmasında tavşanlarda ağırlık kazanması açısından (%13, %15, %17) protein içeren diyetler arasında önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir. Ancak bu araştırmada diyet müdahalesi gebelik döneminde değil, üreme döneminden hemen önce yapılmıştır (113). Xiccato ve ark. gebe tavşanlarda, sindirilebilir protein miktarının diyetle azalmasının, yavrularda doğum ağırlığını azalttığını tespit etmiştir (114). Crolin ve ark. sıçanlarda gebelik boyunca yüksek protein (%55) alımının kontrol grubuna (%20) oranla yavruların doğum ağırlığı açısından anlamlı bir fark oluşturmadığını ancak gebelik ve laktasyonda yüksek protein alımının yavrularda kilo alımını azalttığını bildirmiştir. Yüksek protein grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük ağırlık artışı rapor edilmiştir. Doğumdan sonra 6 haftalık yavru sıçanların kilo alımları karşılaştırılmış ve yüksek proteinli diyet alan grupta kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmaya göre laktasyon döneminde yavruların kilo artışı, laktasyon diyetinin yanı sıra gebelikten de etkilenmiştir (105).

Domuzlar üzerinde yürütölmüş başka bir çalışmada farklı protein içerikli diyetlerin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri araştırılmış ve gebeliğin 94. gününde anne domuzların vücut ağırlıkları karşılaştırılmıştır. Düşük protein-yüksek karbonhidrat (%6,5 protein, %68 karbonhidrat) ile beslenen grupta standart diyet (%12,1 protein, %60 karbonhidrat) ile beslenen gruba göre vücut ağırlığı daha düşük bulunmuştur. Oysa yüksek protein-düşük karbonhidrat (%30 protein, %39 karbonhidrat) alan grup ve standart grubu arasında bu açıdan fark bulunmamıştır. Maternal diyetin fetal vücut kitlesini etkilediği ve yüksek protein-düşük karbonhidrat alan yavruların vücut kitlesinin azaldığı görölmüştür (115). İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, hamilelik döneminde yüksek protein alımının bebeklerde, doğum boy uzunluğunun azalmasına, doğrusal büyümenin orta çocukluk yaşlarında yavaşlamasına yol açtığı bildirilmiştir. Sonuçlar, hamilelik sırasında daha yüksek protein alımının fetal ve çocuk büyümesini arttırmadığını ve hatta erken boy uzamasını da azaltabileceğini göstermektedir (116).

Siyah ırk kadınlarda yapılan bir çalışma sonucuna göre günlük diyetle 40 gram protein içeren sıvı eklendiğinde bebek doğum ağırlıkları, düşük düzeyde protein içeren (6 gram) içeceklerle takviye edilen gruba göre daha azalmıştır. Bu etkiye yol açan mekanizma şu anda belirsiz olsa da plasentada artan villus kılcak damar sayısındaki değişikliklerden dolayı artan metabolik aktivitesi ve hücrel proliferasyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (117). Başka bir çalışmada gebelik boyunca protein alımı ve bebeklerin doğum ağırlıkları arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Altıncı aydan 5 yaşına kadar ise protein tüketimi ve çocukların ağırlıkları arasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir (118). Japonya'daki bir çalışmanın sonuçlarına göre de gebe annelerin diyetinde günlük toplam enerjinin proteinden gelen yüzdesi artınca (%15), daha düşük düzeyde proteinden enerji sağlayan gruba göre (%12) gebelik yaşına göre küçük bebek (SGA) doğum riski anlamlı olarak artış göstermiştir. Bu çalışmaya göre proteinden gelen enerjinin %12'ye kadar artırılması fetal büyümeyi ve SGA düzeyinde azalmayı artırırken, bu değerin %15'e kadar çıkması durumunda ters etkiye neden olmuştur (119). Düşük karbonhidrat (toplam enerjinin %16,5'i), yüksek protein (toplam enerjinin %26,9'u), yüksek doymamış yağ diyeti ise gebelik, emzirme döneminde ve sonrasında yüksek doğum ağırlığına neden olmuştur (120).

### **7-1-2.Yem tüketimi**

Çalışmamızda yüksek protein diyeti alan sıçanların ve yavrularının yem tüketimleri kontrol grubu sıçanlara göre anlamlı olmamakla birlikte daha düşük bulunmuştur. Benzer şekilde Yassein ve ark. yaptıkları araştırmada gebelik öncesi ve sırasında protein açısından daha yüksek diyetle beslenen tavşanların daha az yemek tükettiklerini gözlemlemiştir (121).

Croline ve ark. sıçanlarda yaptığı çalışma sonuçlarına göre yavruların toplam yem alımı gebelik boyunca yüksek protein alan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Gebelik diyetinin yem alımı üzerindeki azaltıcı etkisi laktasyon boyunca da yüksek protein alan grupta daha da güçlü bulunmuştur (105). Tavşanlarda gebelik boyunca farklı düzeylerde protein içeren (%15, %17, %19) diyetin etkisini araştıran başka bir çalışmada ise yüksek proteinli diyetin anne tavşanların toplam yem alımı üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (112).

Proteinin neden olduğu doygunluğun doğrudan nedeni henüz belirsizdir, ancak farklı faktörlerin kümülatif etkisinden dolayı ortaya çıkmış olabilir. Maternal yüksek protein diyetinin, süttten kesilen yavruların serum leptin konsantrasyonunu anlamlı derecede arttırdığı ancak yetişkin yavruların serum leptin konsantrasyonunun, maternal diyet proteininden etkilenmediği bildirilmiştir (102). Çalışmalar, yüksek miktarlarda sınırlayıcı veya sınırlayıcı olmayan amino asit alımının sıçanlarda tokluk hissinin oluşmasına neden olduğunu göstermiştir. Bu durum ile ilgili mekanizma tam bilinmese de çalışmalar, artan amino asitlerin, her ikisi de açlık ve doyma ile ilişkili olan nükleus tractus solitarius ve hipotalamusa vagal geri bildirimini uyardığını göstermiştir (122). Beyinde artan amino asit konsantrasyonu, yemek alımının baskılanmasında katkıda bulunur. Ayrıca protein alımı, bağırsakdan salgılanan ve tokluk hissinin oluşmasında etkili olan glukagon benzeri peptid-1 ve kolesistokinin peptidlerinin sekresyonunu artırır (123).

### **7-1-3. Adipoz doku**

Gebelik ve laktasyon döneminde yüksek protein alan sıçanlarda periovarian beyaz renkli yağ dokusu kontrol grubuna göre anlamlı artış göstermiştir. Anneleri yüksek protein alan ve 5 haftalık döneme kadar yüksek protein ile beslenen yavrularda kontrol grubuna oranla artış gözlenmekle birlikte fark anlamlı değildir. İnterskapuler kahverengi yağ dokuda ağırlık artışı ise hem annelerde hem de yavrularda anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda yüksek protein alan annelerin beyaz ve kahverengi yağ dokularında artış gözlenmesine rağmen vücut ağırlıklarında azalma görülmüştür. Bu konuda benzer veya birbirinden farklı bulguları ortaya koyan çalışmalar bulunduğundan dolayı, bulunan çalışma sonuçları tartışılabilir.

Farelerde yapılan bir çalışmada yüksek proteinli diyetin (%30) yağ dokusu üzerinde azaltıcı bir etkisi olmamasına rağmen toplam kilo alımını azalttığı bildirilmiştir (124). Sıçanlarda gebelik boyunca yüksek proteinli diyetin etkilerini araştıran bir çalışma, bu diyetin toplam yağ kütlelerinde %41,2 artışa neden olduğunu göstermiştir (125). Bir başka çalışmada yüksek protein diyeti ile beslenen farelerde kontrol grubuna kıyasla böbrek, testis ve epididim ağırlıklarında artış beyaz yağ dokusunda (retroperitoneal yağ ve inguinal yağ dahil) ise azalma gözlenmiştir (102).

Yavrularda süttten kesildikten 3 hafta sonra yapılan bir karşılaştırmada yüksek proteinle beslenen grupta kontrol grubuna göre toplam yağlanma daha düşük bulunmuştur. Ayrıca yüksek proteinle beslenen grupta kontrol grubuna göre visceral yağ dokusunun, subkutan yağ dokuya oranı daha düşük olarak kaydedilmiştir (105). Magali ve ark. çalışmasında ise Wister ratlarda uzun süre yüksek protein tüketimi, interskapuler kahve rengi yağ dokusunun ağırlığında belirgin bir azalmaya neden olmuştur (126).

Danimarka'da yapılan bir kohort çalışması, maternal protein alımının gestasyonel diyabet melituslu (GDM) ve kontrol grubu olarak belirlenen gebe kadınlardan doğan bebeklerin ileriki yaşlarında metabolik sağlık üzerine etkilerini araştırmıştır. Maternal protein alımının, GDM'ye maruz kalan bebeklerin karın bölgesi yağ kütlesinde artışa neden olduğu ve erkek bebeklerde daha yüksek toplam yağ kütlesi yüzdesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (106).

Sonuç olarak çalışmamızda yüksek protein içeren diyet uygulanan sıçanların vücut ağırlığının azalması yüksek protein diyetinin leptin hormonu salgılanması üzerinde olan muhtemel artırıcı etkisinden dolayı, tokluk hissinin oluşması ile ilişkilendirilebilir. Ağırlık kaybedilmesine rağmen yüksek proteinli grupta periovarian beyaz renkli yağ dokusu ve interskapuler kahverengi yağ dokusu diğer çalışmalardan farklı olarak artmıştır. Böylece yüksek proteinli diyetin iç yağlanmayı artırma etkisi olabileceği söylenebilir. Ancak başka bir çalışmanın sonuçlarında da gösterildiği gibi yüksek proteinli diyetin beyaz renkli yağ dokusu üzerinde artırıcı etkisi olmasına rağmen diğer organ ağırlıklarında gözle görülür ağırlık kayıplarına neden olmuştur (127). Böylece çalışmamızda bu diyetin toplam vücut ağırlığı üzerindeki azaltıcı etkisi, bu ağırlıklar kaydedilmese de muhtemelen diğer organ ağırlıkları, visceral ve subkutan yağ ağırlık kayıplarından etkilenmiş olabilir.

## **7-2. Karaciğer TG Düzeyi**

Karaciğer tüm vücudun lipit homeostazında önemli bir rol oynar ve karaciğerin TG içeriği önemli fizyolojik ve metabolik fonksiyonlara sahiptir. Karaciğerde aşırı TG birikimi, insülin direnci ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi çeşitli metabolik hastalıkların bir özelliğidir. Son on yılda, karaciğer TG birikimini azaltmak amacıyla

karaciğer TG içeriğini etkileyen faktörlerin belirlenmesi konusunda yapılan çalışmalar artış göstermiştir. Beslenme durumu, genetik ve kronik inflamasyon dahil olmak üzere karaciğer TG içeriğini etkileyen çeşitli faktörler tanımlanmıştır. Kemirgenlerde yapılan çalışmalar, perinatal beslenme ortamını, hepatik TG içeriği üzerine uzun süreli değişikliklere yol açabilen yeni bir faktör olarak tanımlamıştır (128).

Bizim yaptığımız çalışmada yüksek protein alan anne ve yavru sıçanların karaciğer TG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Yüksek proteinli diyetin etkilerini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada da gebelik ve laktasyon boyunca yüksek proteinli diyet ile beslenmenin yavru sıçanlarda karaciğer TG düzeyinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (105). Ancak başka bir çalışmanın sonuçlarına göre ise maternal yüksek proteinli diyetin yavru sıçanlarda, karaciğer TG düzeyinde artışa yol açtığı bildirilmiştir. Vücutta yağ sentezlenmesi lipojenik enzimlerin ekspresyonuna bağlı olarak değişmektedir. Bu enzimlerden Asetil Co-A karboksilaz (ACC), yağ asidi sentaz (FAS) ve sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein-1c (SREBP1c) sayılabilir. Bu enzimler yağ sentezlenmesinde görev alır. Bu enzimlerin vücuttaki düzeyleri diyet modifikasyonları ve değişimlerine bağlı olarak farklılık gösterebilir. Yüksek yağlı diyetin veya fruktozdan zengin beslenmenin FAS, ACC ve SREBP1c enzimlerinin ekspresyonunda artışa yol açtığı gösterilmiştir (129). Yüksek proteinli, hipokalorik diyetlerin karaciğer yağlanması üzerinde etkilerini araştıran iki farklı çalışma, bizim sonuçlara benzer bir şekilde diyetle protein miktarının artmasına paralel olarak karaciğerde yağ birikmesinin azaldığını göstermiştir Protein veya amino asit takviyesinin karaciğer yağ birikimini azaltabileceği konusunda bir dizi potansiyel mekanizma literatürde yer almaktadır. Bu mekanizmalardan amino asitlerin metabolizmasının (glukoneogenez ve üre sentezi) artmasına bağlı olarak, enerji gereksiniminin artması ve sonuç olarak postprandiyal yağ asitlerin oksidasyonunun artması söylenebilir (130).

Bizim çalışmamızın sonuçlarına bakıldığı zaman karaciğer TG düzeyindeki azalma, yağ sentezlenmesinden sorumlu olan enzimlerin ekspresyonundaki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir. Sonuç olarak karaciğerde lipogenezin azalmasından ve aynı zamanda yağ asitlerinin oksidasyonunun artmasından kaynaklı TG düzeyi azalma göstermiş olabilir.

### 7-3. Glukoz, İnsülin ve IGF

İnsülin, kan glukoz değerini ve besin depolamasını düzenleyen önemli bir hormondur. Bu metabolik işlemlerin düzensizliği, hiperinsülinemiye ve metabolik bozuklukların oluşmasına ve sonuç olarak da insülin direncine neden olur. Çalışmalara göre sıçanlarda gebelik boyunca yüksek proteinli diyetle maruz kalmanın, yavru sıçanların karaciğerinde gen ekspresyonunda değişikliğe neden olabileceği gösterilmiştir. Karaciğer kandaki insülini temizlemede görevli olan ana organdır. Yüksek proteinli diyetin özellikle karaciğerde insülin reseptörleri sayısında değişikliğe neden olabileceği ve insülin reseptörlerinde ortaya çıkan bu değişim sonucunda karaciğer fonksiyonunun bozulabileceği ve sonuç olarak da diyabet ve obezite riskinde artış görülebileceği ileri sürülmüştür (99). Ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları tartışılmalıdır.

Çalışmamızda anne sıçanlara yüksek proteinli diyetin verilmesi serum glukoz seviyesinde artışa yol açmasına rağmen kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak yüksek proteinli diyet ile beslenmiş annelerden doğan ve laktasyon sonrasında yüksek proteinli yemlerle beslenen yavruların serum glukoz değerleri kontrol grubundaki yavrulara göre anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Bu bulgular, insanlarda ve hayvanlarda uzun vadeli yüksek proteinli diyetlerin açlık plazma ve glukoz seviyeleri üzerinde çok az etkisi olduğunu gösteren çalışmalarla desteklenmektedir (131). Çalışmamızda yavrularda yüksek proteinli grupta serum insülin değeri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşüş göstermiştir. Yavrularda glukoz seviyesinde azalmaya neden olan yüksek proteinli diyetin, serum insülin düzeyinde de azalmaya neden olduğu düşünülmektedir.

Yüksek protein diyeti alımının anne sıçanlarda serum insülin seviyesinde artışa neden olduğu ve doğumdan sonra ölçülen bu değer kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunduğu tesbit edilmiştir. Bir çalışmanın sonuçlarına göre yüksek proteinli (%20) diyetin periferal dokularda insülin duyarlılığını azaltarak serum insülin düzeylerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (127). Başka bir çalışmanın sonuçları ise maternal yüksek proteinli diyetin yavruların karaciğer dokusunda insülin reseptör sayısını azaltarak serum insülin düzeyinin artmasına neden olduğunu rapor etmiştir. Gebelik sırasında yüksek proteinli diyetinin, yavruların karaciğer transkriptomunu ve karaciğerdeki metabolizma genlerinin ekspresyonunu

indükleyebileceği gösterilmiştir. Karaciğer insülin klirensinin ana bölgesi olduğundan, reseptör sayısının azalmasına bağlı olarak insülin klirensi gerçekleşmezse tip 2 diyabet ve obezite için büyük bir risk faktör oluşturabilir (125).

Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmanın sonuçlarına göre yüksek proteinli diyetin HOMA-IR düzeyi üzerinde azaltıcı etkisi gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan bir meta-analiz çalışmanın sonuçlarına göre de yüksek proteinli diyet serum glukoz seviyesi üzerinde anlamlı bir etkiye yol açmazken, serum insülin düzeyi anlamlı bir şekilde azalma göstermiştir (129). Crolin ve ark.'nın sıçanlarda yaptığı çalışma sonuçlarına göre yüksek proteinli (%55) ve kontrol grupları (%20) arasında serum glukoz ve insülin değerleri açısından fark bulunmuştur. Serum glukoz konsantrasyonu 6 haftalık yavru sıçanlarda annelerin ve yavruların diyetinden etkilenmiştir. Gebelik boyunca yüksek protein diyeti alan sıçanların yavrularında doğumdan sonra 40. günde ölçülen serum glukoz değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda bu çalışmanın sonuçlarına göre sütten kesildikten sonra yüksek protein diyeti ile beslenen yavruların serum glukoz değerleri de kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada laktasyon döneminde de yüksek protein diyeti ile beslenmenin devam ettirilmesi, serum glukoz değeri üzerine olan etkiyi artırmıştır. Gebelik boyunca yüksek protein diyeti alan annelerden doğan ve sütten kesilince bu diyete devam eden yavrularda serum insülin düzeyi bakımından kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamıştır (105). Başka bir çalışmada ise, maternal yüksek proteinli diyetin yavrularda insülin düzeyi üzerinde herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir (125). Domuzlarda yürütülen çalışmada plazma glukoz-insülin konsantrasyon oranları, düşük protein-yüksek karbonhidrat grubunda standart diyet ve yüksek protein-düşük karbonhidrat alan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (115). Danimarka'da yapılan bir kohort çalışması, gestasyonel diyabet melituslu (GDM) ve kontrol grubu olarak belirlenen gebe kadınlardan doğan bebeklerin ilerki yaşlarında maternal protein alımının metabolik sağlık üzerine etkilerini araştırmıştır. Maternal protein alımı ile bebeklerin açlık insülin ve insülin direnci (HOMA-IR) değerlendirilmesi arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır (106).

Sonuçlarda görülen farklılıkların, maternal diyetin içeriğine bağlı olarak ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Özellikle de proteinin diğer makrobesinlere olan oranı ve diyetten alınan toplam enerji de serum glukoz ve insülin değerlerini etkileyebilir.



Çalışmamızda daha önce rapor edilen başka bir araştırmanın sonuçlarına benzer olarak yüksek proteinli diyetin serum glukoz ve insülin seviyelerini azaltarak yavrularda diyabet riskini azaltabileceği sonucuna varılmıştır (132).

Çalışmamızda serum IGF-1 değeri gebelik döneminde yüksek proteinli ve kontrol grubunda azalma göstermiştir. Ancak bu düşüş yüksek proteinli grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmuştur. Yavrulara bakıldığı zaman serum IGF-1 değeri yüksek proteinli grupta düşüş göstermiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Araştırmalara göre sıçanlarda serum IGF-I konsantrasyonları geç gebelikte önemli ölçüde azalma gösterebilir. Dolaşımdaki IGF-I konsantrasyonları gebelik boyunca çeşitli şekillerde değişebilir. Normal gebelikte serum IGF-I konsantrasyonları üçüncü trimesterde artar ve erken postpartum döneminde hızla azalır. Sıçanlarda, gebelik boyunca büyüme hormonunun dolaşımdaki konsantrasyonunun serum IGF-I konsantrasyonları ile ters bir ilişkisi olduğu ve hamileliğin sonlarına doğru serum IGF-I konsantrasyonlarında azalma ortaya çıktığı gözlenmiştir (133). Bebeklik döneminde yüksek protein alımının, büyümeyi hızlandırıldığına dair kanıtların bulunmasına rağmen, gebelik sırasında maternal protein alımının fetal büyüme ve gelişme belirteçleri üzerindeki etkilerinin araştırılmasından net bir sonuç elde edilmemiştir. Bu konuda yüksek protein alımının etkileri daha az araştırılmıştır. Protein alımı bazı çalışmalarda daha yüksek doğum ağırlığı, baş çevresi ve plasental ağırlıkla ilişkili bulunsa da, bazı gözlemsel çalışma sonuçları, yüksek maternal protein alımı ile daha düşük doğum ağırlığı ve ponderal indeksi arasındaki ilişkiyi rapor etmiştir (134).

Başka bir çalışmada gebelik, laktasyon ve doğumdan sonra yüksek proteinle beslenmenin yavrularda serum IGF-1 düzeyleri üzerinde azaltıcı bir etkisi olduğu belirtilmiştir (105). Gebelik boyunca protein tüketiminin kordon kanında ölçülen IGF-1 düzeyleri üzerinde etkisini araştıran diğer bir çalışmaya göre yüksek proteinli diyet ve IGF-1 arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Ancak IGF-1 seviyesi, bebek doğum ağırlıkları ve boy uzunlukları arasında pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir (135).

“Erken protein hipotezine” göre insanlarda erken yaşam döneminde yüksek protein alımı, serum IGF-1 konsantrasyonunda artışa neden olarak bebeklerde büyüme hızını artırır (105). Sıçan modelinde yapılan bizim çalışmamızda ise annelerin

gebelik, laktasyon ve doğumdan sonra da yüksek proteinle beslenmesi, annelerde serum IGF-1, büyüme hızı, kilo alımı ve yem alımını anlamlı bir şekilde azaltmıştır.

#### **7-4. CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$**

Yüksek protein alımı, C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar biyobelirteçlerin yüksek konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu konuda protein kaynağı da önemlidir. Çoğu Batı popülasyonunda diyet proteini önemli miktarda hayvansal kaynaklardan temin edilir (yani süt, kümes hayvanları, et) ve bu protein alımının bir kısmının proinflamatuvar ve pro-oksidatif durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (136). Bununla birlikte, CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin hafif yükselmelerinin, gelecekte kardiyovasküler hastalıklara yol açabileceği öngörülmüştür. Diyet bileşenlerinin gebelik ve laktasyon boyunca inflamasyon duruma olan etkisi konusunda bilgiler yetersizdir (137).

Gebelik sırasında inflamasyonun maternal fizyolojik yanıtlar ve fetal programlama üzerindeki önemli etkileri bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Gebelik, hangi evrede olduğuna bağlı olarak proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar durumlara neden olabilir ve doğal bir inflamatuvar durum olarak kabul edilir. Öte yandan, gebelik boyunca inflamatuvar yanıtın artması, gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir, örn. gebelikte artmış serum CRP konsantrasyonları hipertansiyon, gestasyonel diyabet ve erken doğum ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar ayrıca maternal inflamasyonun fetal hayattan itibaren obezitenin programlamasına katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Gebe olmayan kişilerde kilo alımı ve yağ dokusunun artması ile kronik inflamasyon arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Ancak gebelikte alınan kilolarla da bu ilişkinin olup olmadığı ve diyet gibi yaşam tarzı faktörlerinin gebelik sırasında inflamatuvar değişiklikleri ne ölçüde değiştirebileceği konusundaki bilgiler yetersizdir (138).

Çalışmamızda serum CRP seviyesi yüksek proteinli grupta kontrol grubuna göre azalma göstermiştir. CRP'nin düşüş miktarı laktasyonun sonunda annelerde ve 5-haftalık yavrularda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca yüksek proteinli grupta farklı zamanlarda ölçülen CRP düzeyleri karşılaştırıldığında laktasyon sonunda başlangıç değere göre anlamlı bir düşüş tesbit edilmiştir. Kontrol grubunda deney başına göre CRP düzeyi azalmış olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Serum IL-6 düzeyi bakımından yüksek proteinli ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yüksek proteinli grupta doğumdan sonra ölçülen IL-6 seviyesinin laktasyon sonuna ve başlangıca göre daha düşük bulunması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kontrol grubuna bakıldığında deney başlangıç, doğumdan sonra ve laktasyon sonunda ölçülen IL-6 değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Serum TNF- $\alpha$  seviyesi bakımından yüksek proteinli ve kontrol grubu arasında sadece laktasyon sonunda anlamlı bir fark bulunmuştur. Laktasyon sonunda yüksek proteinli grupta TNF- $\alpha$  düzeyi kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir. Kontrol grubun içinde farklı ölçüm zamanları karşılaştırıldığında laktasyon sonunda deney başlangıç ve doğumdan sonraki değerlere göre anlamlı bir artış görünmüştür. Yüksek proteinli grubunda ise laktasyon sonunda TNF- $\alpha$  değeri sadece doğumdan sonraya göre anlamlı bir artış göstermiştir.

Yapılan bir çalışmada 8 hafta boyunca uygulanan yüksek proteinli diyetin inflamasyon biyobelirteçleri üzerinde olan etkileri araştırılmıştır. Yüksek proteinli (enerjinin %25'i) grupta, düşük protein (enerjinin %15'i) alan gruba göre TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP düzeyleri özellikle de kırmızı et tüketme sonucunda daha yüksek bulunmuştur (136). Başka bir çalışmada ise 18 ila 80 yaşları arasındaki 553 kişide yüksek miktarda işlenmiş et tüketiminin, IL-6 ve TNF- $\alpha$  ile pozitif ilişki gösterdiği doğrulanmıştır (139).

Laufey ve ark.'nın yaptığı çalışmada maternal makrobesin alımı ve inflamasyon biyobelirteçler arasında ilişki bulunmuştur. Gebelik döneminde alınan protein ve serum CRP düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Serum CRP seviyesinin hayvansal kaynaklı proteinlerin tüketimi ile doğru, bitkisel kaynaklı proteinlerin tüketimi ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Buna göre bitkisel kaynaklı proteinlerin tüketimi anti inflamatuvar etkiye neden olabilir. Ayrıca gebelik boyunca protein tüketimi ve serum IL-8 seviyesi arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre hayvansal kaynaklı proteinlerin tüketimi ve gebelik boyunca kilo alımı arasından doğrudan ilişki bulunmaktadır. Böylece hayvansal kaynaklı protein tüketiminin gebelik boyunca kilo alınmasına ve sonuç olarak da inflamasyon biyobelirteçlerinden CRP seviyesinin artmasına ve IL-8 düzeyinin azalmasına neden

olduğu gösterilmiştir (138). Amerika’da yapılan çalışmanın sonuçlarına göre gebelik boyunca protein tüketimi serum CRP seviyesini arttırarak preterm doğum riskinin artmasına yol açmıştır (100).

Gebe olmayan kadınlarda 8-hafta boyunca süren, iki farklı çalışmanın sonuçlarına göre de fazla kilolu ve obez olan bireylerde, diyet protein tüketimi ve serum inflamasyon biyobelirteçleri arasında pozitif ilişki rapor edilmiştir. Çalışma sonuçları dşuk proteinli diyetin (toplam enerjinin %10-15’i) zellikle CRP seviyesini azalttığını göstermiştir. Diğer alışma sonuçları da özellikle hayvansal kaynaklı yüksek proteinli diyetin (toplam enerjini %30’u) inflamasyon düzeyini arttırdığını bildirmiştir (140, 141).

Çalışmamızda serum CRP ve TNF- $\alpha$  düzeyinin yüksek proteinli grupta kontrol grubuna göre dşuk çıkması gebelik boyunca alınan kilo ile ilişkilendirilebilir. Yüksek protein tüketen grupta doygunluk hissi daha hızlı olduğundan yem tüketimi kontrol grubuna göre daha az bulunmuştur. Bu gruptaki hayvanlarda gebelik boyunca kilo alımı da kontrol grubuna göre daha dşuk tespit edilmiştir. Çalışmamızda yüksek proteinli grupta serum inflamasyon biyobelirteçlerinin düzeyi ve vücut ağırlığı arasında pozitif bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Ayrıca serum TNF- $\alpha$ , CRP ve IL-6 düzeyleri arasında da pozitif ilişki kaydedilmiştir. Böylece yüksek proteinli grupta gebelik boyunca daha dşuk kilo alımının, inflamasyon biyobelirteçlerini azaltarak anti-inflamatuar etkiye yol açabileceği söylenbilir.

#### **7-5. HDL- LDL- Total kolesterol ve TG**

Kilo vermek, obezite ile ilişkili dejeneratif ve metabolik bozuklukları önlemek ve yönetmek için en etkili yaklaşımlardan biridir. Bu zamana kadar, ağırlık kaybı oluşturan diyetin uygun makrobesin oranı belirsizliğini korumuştur. Bu konuda dşuk karbonhidratlı diyetler tavsiye edilmesine rağmen, bu diyetlerin etkinlik ve güvenliği konusunda yeterli kanıt bulunmamıştır. Son zamanlarda, olası bir alternatif çözüm olarak dşuk veya orta-karbonhidratlı / yüksek proteinli diyete ilgi artmıştır. Diyet ve fiziksel aktiviteye bağlı kilo vermek, metabolik sendrom bileşenleri (HDL, TG, bel çevresi, açlık glikozu ve kan basıncı) ve CRP konsantrasyonlarının iyileştirmesiyle ilgilidir (142).

Lipidler ve lipoproteinler koroner kalp hastalıklarının risk faktörleridir. Serumda toplam kolesterol, TG, LDL'in yüksek, HDL kolesterolün düşük konsantrasyonu ve artmış beden kütle indeksinin, anlamlı düzeyde koroner kalp hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dislipidemi, kardiyovasküler bozukluklara yol açan en önemli beş risk faktöründen biridir. Yüksek LDL kolesterol, TG ve azalmış HDL kolesterol ile karakterize edilir (143). Farnsworth ve ark. yaptığı çalışmada yüksek proteinli diyetin TG düzeyi üzerinde azaltıcı etkisi olduğunu göstermişlerdir (144). Parker ve ark. yüksek proteinli diyetin LDL üzerinde azaltıcı etkisi olduğunu tespit etmişlerdir (145).

Çalışmamızda serum TG düzeyleri yüksek protein alan sıçanlarda düşüş göstermiş ve kontrol grubu ile arasındaki fark doğumdan sonra istatistiksel olarak anlamlı bulunmakla birlikte laktasyon sonunda anlamlı bulunmamıştır. Yüksek protein grubu yavrularda kontrol grubuna göre serum TG seviyesinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Standart diyetle ve yüksek protein diyeti ile beslenen sıçanlarda serum TG düzeyleri doğum ve laktasyon sonlarında düşüş göstermiştir.

Çalışmamızda maternal yüksek protein alan sıçanların serum HDL düzeylerinin kontrol grubuna göre doğum sonrasında arttığı ancak laktasyon sonunda düştüğü gözlenmiştir. Yavrularda benzer bir şekilde serum HDL düzeyi yüksek proteinli grupta daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu sıçanların deney başlangıcındaki serum HDL düzeyi doğumdan sonra azalmış, doğum sonrasında artmakla birlikte başlangıç düzeyinin altında kalmıştır. Yüksek protein grubunda ise serum HDL düzeyi başlangıç durumuna göre artmış ve laktasyon sonunda başlangıç düzeyinin de altına inerek düşüş göstermiştir. Sonuç olarak yüksek protein alımının serum HDL düzeyine etkisinin gebelik döneminde laktasyon dönemine göre daha etkin olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda yüksek protein alan ve kontrol gruplarının toplam kolesterol değerleri karşılaştırıldığında, yüksek proteinli grupta toplam kolesterol düzeyi anlamlı bir şekilde azalma göstermiştir. Bulgularımıza göre bu azalma doğumdan sonra ve laktasyon sonunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yavrularda ise yine kontrol grubuna göre yüksek proteinli grupta toplam kolesterol düzeyinde anlamlı bir azalma ortaya çıkmıştır. Kontrol grubunda deney başlangıca göre doğumdan sonra ve

laktasyon sonu değerinin düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yüksek proteinli grupta da deney başlangıç toplam kolesterol değerinin diğerlerine göre yüksek olması yine istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir.

Çalışma sonuçlarımızda LDL düzeyi açısından yüksek proteinli ve kontrol grubunda genel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. LDL seviyesi açısından annelerde yüksek proteinli ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmazken, yavrularda yüksek protein alımı LDL düzeyinde belirgin bir azalmaya neden olmuştur.

Croline ve ark. ratlarda yaptığı çalışma sonuçlarına göre, gebelik ve laktasyon boyunca yüksek proteinli diyet uygulanması, yavrularda süttten kesildikten sonra 3. haftada serum TG ve karaciğer TG düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Serum toplam kolesterol ve HDL düzeyleri yüksek protein alan grupta daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada toplam vücut yağlanma oranı, visceral ve subkutan yağ oranları da azalma göstermiştir (105). Başka bir çalışma sonuçlarına göre ise yetişkin ratlarda yüksek protein alımı TG düzeyinde artışa neden olmuştur. Ancak toplam kolesterol düzeyinde herhangi bir değişime yol açmamıştır (146). Raylene ve ark. çalışmasına göre yüksek protein diyeti HDL ve toplam kolesterol düzeyinde artışa neden olmuştur. LDL değeri ise kontrol grubuna göre herhangi bir değişiklik göstermemiştir (147). Ismael ve ark. yetişkinlerde yaptıkları çalışmada ise 6 ay boyunca uygulanan yüksek proteinli diyetin lipid profili üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamıştır (148).

Çalışma sonuçlarımıza göre yüksek protein alan grupta serum TG, toplam kolesterol ve LDL düzeylerinin azalması ancak HDL değerinin artması, bu gruptaki sıçanların kontrol grubuna göre daha az ağırlık kazanması ve yağlanma oranının daha düşük olmasına bağlı olabilir. Sonuçlarımıza göre yüksek proteinli grupta serum CRP ve TG düzeyi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Daha önce bahs ettiğimiz gibi vücut ağırlığındaki kaydettiğimiz azalma, serumda inflamasyon biyobelirteçlerin ve lipid profili düzeylerindeki azalmaya yol açmış olabilir.

## **7-6. Oksidatif Stres Durumu**

Yüksek protein alımının sağlıklı popülasyonda olumsuz etkilere neden olup olamayacağı konusundaki bilimsel literatür tartışmalıdır. Yüksek proteinli diyetlerin böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına, kalsiyum dengesine ve insülin duyarlılığına zarar verdiği düşünülmektedir. Bu hasarlardan artmış idrar azot atılımı, glomerüler

filtrasyon hızı, böbrek hipertrofisi, böbrek hemodinamiği ve böbrek tübüllerinde eikosanoit üretimi sayılabilir. Yüksek protein alımı amino asit oksidasyonunu ve üre sentezini artırır ve enerji kullanımının beslenme verimliliğini azaltır. Bununla birlikte, amino asit oksidasyonundan türetilen indirgeme ürünlerinin reoksidasyonu, mitokondrinin redoks zincirine bağlıdır. Antioksidan kapasitesi ekstra serbest radikal üretimini gidermek için yeterli değilse mitokondride oksijenin indirgenmesi sırasında oluşan serbest radikalleri, oksidatif strese yol açabilir. Bu nedenle, yüksek protein alımı fizyolojik oksidatif stres durumuna neden olabilir (149).

Yüksek düzeyde protein alımı oksidatif strese neden olabilir. Aşırı protein alımı sonucunda böbrekler, karaciğer, pankreas ve tükürük bezlerinde oluşan oksidatif hasar daha önce yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Yüksek protein alımından kaynaklı amino asitlerin oksidasyonunun artması, özellikle antioksidan savunma sistemi bozulduğunda, mitokondride oksijen radikallerin üretimini artırıp oksidatif strese yol açabilir (104).

Çalışmamızda yüksek protein alan grupta laktasyon sonunda annelerde kontrol grubuna göre TAS, TOS ve OSI (Oksidatif stres indeksi) değeri artış göstermiştir. Kontrol grubuna göre yüksek bulunan TAS, TOS ve OSI düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Annelerde karaciğer dokusunda artmış olan TAS düzeyi, aşırı protein alımının serbest radikallerin fazla üretimine yol açtığıın göstergesidir. Bu artış, hüresel oksidatif strese karşı korunmaya yönelik uyarlanabilir bir tepki olarak ortaya çıkmış olabilir. TAS seviyesindeki artış özellikle önemlidir, çünkü bu parametre tüm (enzimatik ve enzimatik olmayan) antioksidatif mekanizmaların sonuçtaki etkisini yansıtır. Camiletti-Móiron ve ark. yüksek proteinli diyet ile beslenen sıçanların beynindeki antioksidan enzimlerin (SOD, CAT) daha yüksek aktivitesini tespit etmişler (150).

Annelerde TAS düzeyinin artmasının yanısıra TOS düzeyi de artış göstermiştir. Bu artış yüksek proteinli diyet nedeniyle, karaciğer dokusunda ROS üretimin yükselmesine bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda düşük GSH düzeyi de dokuda TOS yükselmesine ve oksidatif hasara yol açmıştır. GSH antioksidan savunma sistemin önemli bir parçasıdır (104). Bizim çalışmamızda da TAS düzeyinin artmasına karşın TOS değerinin yükselmesi de GSH

seviyesindeki düşüşten kaynaklı olabilir. Sonuç olarak anne sıçanlarda OSI değerinin de yükselmesi, karaciğer dokusunun artan ROS ( $\uparrow$ TOS) düzeyi karşısında antioksidan savunma mekanizmalarını ( $\uparrow$ TAS) artırarak bir denge oluşturduğunu göstermiştir.

Yavrularda ise yüksek proteinli grupta TAS, TOS ve OSI değeri kontrol grubuna göre düşüş göstermiştir. Kontrol grubuna kıyasla düşüş gösteren TAS, TOS ve OSI düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yavrular laktasyon döneminde anne sütüyle beslendikleri için, anne sütünün antioksidan özelliğinden etkilenmiş olabilirler. Anne sütü antioksidan özelliğe sahiptir ve sütteki antioksidan savunma kapasitesi plazmadaki TAS düzeyi ile ilişkilidir (151). Çalışmamızda muhtemelen yüksek protein alan annelerin sütünde antioksidan savunma kapasiteleri kontrol gruba göre daha çok artarak, TOS düzeyini bu gruptaki yavrularda daha çok düşürmüş olabilir. Postnatal dönemde yüksek proteinli diyetle beslenme süresi de yavrularda çok uzun olmadığından, oksidatif hasarın ve TOS'un azalmasına yanıt olarak da TAS azalmış olabilir.

Araştırma sonuçlarında yüksek protein ile beslenen (%45 protein) sıçanların beyinlerinde gelişmiş lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonu rapor edilmiştir (150). Öte yandan, yüksek proteinin (%33 ve hatta %60 protein) yanı sıra düşük ve normal bir protein diyetinin farelerin plazmasında oksidatif hasara neden olmadığını gösteren bazı raporlar da vardır (152). Ayrıca, protein açısından zengin diyetlerin (%27-33) oksidatif hasar kaynaklı toksisiteyi ve oksidatif hasarı önleyebileceği ileri sürülmüştür (153). Farelerde uygulanan yüksek proteinli diyet ise lipid peroksidasyonun, ROS üretiminin artmasına ve sonuç olarak oksidatif hasara neden olmuştur (149).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda yüksek protein alan anne sıçanlarda toplam antioksidan durumun artması oksidatif strese karşı koruyucu etkiye neden olmamıştır ve toplam oksidan durum da artış göstermiştir. Yavrularda ise yüksek proteinli grupta toplam antioksidan durumun düşük olmasına rağmen, toplam oksidan durumun da az bulunması, bu durumun annelerin artmış antioksidan durumundan etkilenebileceğinin bir göstergesi olabilir. Bu konudaki çalışma sonuçlarının farklılığından ve maternal yüksek proteinli diyetin oksidatif stres üzerindeki etkisini araştıran çalışma sayısının



yok denilecek kadar az olduğundan dolayı bu konuda yapılacak olan başka çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Biz çalışmamızda yüksek proteinli diyetin yetişkinlerde ve erken yaşam döneminde gebelik, laktasyon ve süten kesildikten sonra yavrularda, obezite ve kilo alımı ayrıca obezite ile ilişkili lipid profili, insülin duyarlılığı, inflamasyon biyobelirteçleri ve oksidatif stres durumu üzerinde etkilerini belirlemeyi amaçladık. Çalışma sonuçları aşağıda belirtilmiştir:

1. Çalışmamızda gebelik ve laktasyon boyunca yüksek protein alan annelerin vücut ağırlıkları doğumdan sonra ve laktasyon sonunda kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş göstermiştir. Yavrularda ise iki grup arasında vücut ağırlığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.
2. Yem tüketimi açısından yüksek proteinli grupta gözle görünen bir azalma söz konusudurama bu azalma istatistiksel olarak bir anlamlılık göstermemiştir.
3. Yüksek protein alımı, periovarian beyaz rengi yağ dokusunu laktasyon sonunda annelerde artırmıştır, ancak yavrularda ortaya çıkan artış istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. İnterskapular kahve rengi yağ dokusu annelerde laktasyon sonunda ve 5 haftalık yavrularda anlamlı bir artış göstermiştir.
4. Yüksek protein alan anne ve yavru sıçanların karaciğer TG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşüş göstermiştir.
5. Anne sıçanlarda yüksek proteinli diyet serum glukoz seviyesinde artışa yol açmasına rağmen kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir farka neden olmamıştır. Ancak yüksek proteinli diyet ile beslenmiş annelerden doğan ve laktasyon sonrasında 5 haftaya kadar yüksek proteinli yemlerle beslenen yavruların serum glukoz değerleri kontrol grubundaki yavrulara göre anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur.
6. Anne sıçanlarda yüksek proteinli diyetin serum insülin seviyesinde artışa neden olduğu ve doğumdan sonrasında ölçülen bu değer kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunduğu tesbit edilmiştir. Yavrularda ise

serum insülin değeri yüksek proteinli grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşüş göstermiştir.

7. Serum IGF-1 değeri yüksek proteinli grupta kontrol grubuna göre azalma göstermiştir. Ancak bu azalma sadece doğumdan sonra ölçülen serum IGF-1 seviyelerinde anlamlı bir fark göstermiştir. Yavrulara bakıldığı zaman serum IGF-1 değeri yüksek proteinli grupta düşüş göstermiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
8. Serum CRP seviyesi yüksek proteinli grupta kontrol grubuna göre azalma göstermiştir. CRP'nin düşüş miktarı laktasyonun sonunda annelerde ve 5-haftalık yavrularda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
9. Serum IL-6 düzeyi bakımından yüksek proteinli ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
10. Serum TNF- $\alpha$  seviyesi bakımından yüksek proteinli ve kontrol grubu arasında sadece laktasyon sonunda anlamlı bir fark bulunmuştur. Laktasyon sonunda yüksek proteinli grupta TNF- $\alpha$  düzeyi kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir.
11. Serum TG düzeyleri bakımından yüksek proteinli ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur. Yüksek proteinli grupta kontrol grubuna göre TG düzeyi düşüş göstermiştir. Doğumdan sonra yüksek protein alan annelerde bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yavrularda ise yine yüksek proteinli grupta kontrol grubuna göre serum TG seviyesinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir.
12. Yüksek proteinli grubun HDL düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu artış doğumdan sonra iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir. Yavrularda benzer bir şekilde serum HDL düzeyi yüksek proteinli grupta daha yüksek bulunmuştur.
13. Serum LDL düzeyi açısından yüksek proteinli ve kontrol grubunda genel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. LDL seviyesi açısından annelerde yüksek proteinli ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmazken,

yavrularda yüksek protein alımı LDL düzeyinde belirgin bir azalmaya neden olmuştur.

14. Yüksek proteinli ve kontrol grubun total kolesterol değerleri karşılaştırıldığında, yüksek proteinli grupta total kolesterol düzeyi anlamlı bir şekilde azalma göstermiştir. Bu azalma doğumdan sonra ve laktasyon sonunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yavrularda ise yine kontrol grubuna göre yüksek proteinli grupta total kolesterol düzeyinde anlamlı bir azalma ortaya çıkmıştır.

15. Yüksek protein alan grupta laktasyon sonunda annelerde kontrol grubuna göre TAS, TOS ve OSI değeri artış göstermiştir. Kontrol grubuna göre yüksek bulunan TAS, TOS ve OSI düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yavrularda yüksek proteinli grupta TAS, TOS ve OSI değeri kontrol grubuna göre düşüş göstermiştir. Kontrol grubuna kıyasla düşüş gösteren TAS, TOS ve OSI düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

Erken yaşam dönemi yetişkin sağlığının önemli bir belirleyicisidir. Bu süreçte çevresel etkenler, özellikle de beslenme, yaşam kalitesi üzerinde uzun süreli etkilere neden olabilmektedir. Perinatal dönemde annenin beslenme yoluyla aldığı proteinler önemli bir besleyici faktördür. Aynı zamanda yaşamın ilerleyen dönemlerinde artan metabolik hastalık riski ile de ilişkilendirilmiştir. İnsanlarda, gebelik sırasında enerji veya protein kısıtlaması, doğumdan sonra bebeğin büyüme ve gelişmesinin yanı sıra obezite riski oluşturması açısından da önemlidir. Ayrıca gebelik sırasında yüksek protein alımının fetüs için zararlı olabileceği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir: gebelik sırasında yüksek protein diyeti, düşük veya yüksek doğum ağırlığı ile ilişkilendirildiği gibi bazı çalışmalarda yüksek protein alımı ile doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Gebelik ve laktasyon boyunca yüksek protein alımının doğum sonrasındaki etkilerini araştıran az sayıda çalışma bulunmasına karşın, bu diyetin özellikle gebelik ve laktasyon boyunca uygulanmasının doğum sonrasında oksidatif stres duruma olan etkisini araştıran çalışmalara rastlanmamıştır. Çalışmamızda yüksek proteinli diyet, yavruların vücut ağırlığı üzerinde herhangi bir etkisi olmadan, interskapular kahve rengi yağ dokusu ağırlığında artışa, serum TG, LDL ve total kolesterol seviyesinde

azalmaya, HDL düzeyinde artışa neden olmuştur. Karaciğer TG, serum glukoz ve insülin düzeyi üzerinde ise azaltıcı bir etkisi saptanmıştır. İnflamasyon biyobelirteçlerden CRP ve TNF- $\alpha$  yüksek protein alan yavrularda azalma göstermiştir. TAS, TOS ve OSI değerleri yüksek protein alan yavrularda belirgin bir azalma göstermiştir. Sonuçta maternal ve postnatal dönemde alınan yüksek proteinli diyetin obezite ve metabolik sendrom, inflamasyon ve oksidatif stresle olan mücadelede önemli etkileri olabileceği düşünülmüştür. Ancak insanlarda maternal yüksek proteinli diyetin postnatal etkileriyle ilgili daha fazla deneysel ve klinik araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.



## 9. KAYNAKLAR

- 1- Bilsborough S, Mann NA. Review of Issues of Dietary Protein Intake in Humans. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 16:129-152, 2006.
- 2- Rudman D, DiFulco TJ, Galambos JT, Smith RB, Salam AA, Warren WD. Maximal rates of excretion and synthesis of urea in normal and cirrhotic subjects. *J. Clin. Invest.* 52:2241-2249, 1973.
- 3- Agostoni C, Scaglioni S, Ghisleni D, Verduci E, Giovannini M, Riva E. How much protein is safe? *Int J Obes*. 29(2);8-13, 2005.
- 4- Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 301:1111, 1990.
- 5- Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*. 359:61–73, 2008.
- 6- Symonds ME, Sebert SP, Hyatt MA, Budge H. Nutritional programming of the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 5:604–10, 2009.
- 7- Hoppe C, Molgaard C, Thomsen BL, Juul A, Michaelsen KF. Protein intake at 9 mo of age is associated with body size but not with body fat in 10-y-old Danish children. *Am J Clin Nutr*. 79:494–501, 2004.
- 8- Remacle C, Bieswal F, Bol V, Reusens B. Developmental programming of adult obesity and cardiovascular disease in rodents by maternal nutrition imbalance. *Am J Clin Nutr*. 94:1846–52, 2011.
- 9- Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev*. 82:485–91, 2006.
- 10- Ota E, Tobe-Gai R, Mori R, Farrar D. Antenatal dietary advice and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database Syst Rev*. 9:CD000032, 2012.

- 11- Andreasyan K, Ponsonby AL, Dwyer T, Morley R, Riley M, Dear K, et al. Higher maternal dietary protein intake in late pregnancy is associated with a lower infant ponderal index at birth. *Eur J Clin Nutr.* 61:498–508, 2007.
- 12- Moore VM, Davies MJ, Willson KJ, Worsley A, Robinson JS. Dietary composition of pregnant women is related to size of the baby at birth. *J Nutr.* 134:1820–6, 2004.
- 13- Mathews F, Yudkin P, Neil A. Influence of maternal nutrition on outcome of pregnancy: Prospective cohort study. *BMJ.* 319:339–43, 1999.
- 14- Rush D, Stein AZ, Susser M. A randomized controlled trial of prenatal nutritional supplementation in New York City. *Pediatrics.* 65:683–97, 1980.
- 15- Ota E, Tobe-Gai R, Mori R, Farrar D. Antenatal dietary advice and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database Syst Rev.* 9:CD000032, 2012.
- 16- Switkowski KM1, Jacques PF, Must A, Hivert MF, Fleisch A, Gillman MW, et al. Higher Maternal Protein Intake during Pregnancy Is Associated with Lower Cord Blood Concentrations of Insulin-like Growth Factor (IGF)-II, IGF Binding Protein 3, and Insulin, but Not IGF-I, in a Cohort of Women with High Protein Intake. *J Nutr.* 147(7);1392-1400, 2017.
- 17- Metges CC, Gors S, Lang IS, Hammon HM, Brussow KP, Weitzel JM et al. Low and high dietary protein: carbohydrate ratios during pregnancy affect materno-fetal glucose metabolism in pigs. *J Nutr.* 144:155–63, 2014.
- 18- Sarr O, Louveau I, Kalbe C, Metges CC, Rehfeldt C, Gondret F. Prenatal exposure to maternal low or high protein diets induces modest changes in the adipose tissue proteome of newborn piglets. *J Anim Sci.* 88:1626–41, 2010.
- 19- Rehfeldt C, Lefaucheur L, Block J, Stabenow B, Pfuhl R, Otten W, et al. Limited and excess protein intake of pregnant gilts differently affects body composition and cellularity of skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue of newborn and weanling piglets. *Eur J Nutr.* 51:151–65, 2012.

20- Aiken CE, Ozanne SE. Sex differences in developmental programming models. *Reproduction*. 145:R1–13, 2013.

21- Hallam MC, Reimer RA. A maternal high-protein diet predisposes female offspring to increased fat mass in adulthood whereas a prebiotic fibre diet decreases fat mass in rats. *Br J Nutr*. 110:1732–41, 2013.

22- Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, von Mutius E, Barnert D, Grunert V, et al. Breast feeding and obesity: Cross sectional study. *BMJ*. 319:147–50, 1999.

23- Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B, Dewey KG. Energy and protein intakes of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: The DARLING Study. *Am J Clin Nutr*. 58:152–61, 1993.

24- Agostoni C, Grandi F, Gianni ML, Silano M, Torcoletti M, Giovannini M, et al. Growth patterns of breast fed and formula fed infants in the first 12 months of life: an Italian study. *Arch Dis Child*. 81:395–9, 1999.

25- Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: Follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 99:1041–51, 2014.

26- Hornell A, Lagstrom H, Lande B, Thorsdottir I. Protein intake from 0 to 18 years of age and its relation to health: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food & Nutrition Research*. 57:21083-21127, 2013.

27- Swinburn BA, Caterson I, Seidell JC, and James WPT. Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity. *Public Health Nutrition*. 7(1A):123-146, 2004.

28- Schaffer JE, Lipotoxicity: when tissues overeat, *Curr. Opin. Lipidol*. 14: 281–287, 2003.

29- Van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB. Lipid accumulation in nonadipose tissue and lipotoxicity. *Physiol. Behav*. 94:231–241, 2008.



- 30- Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *J. Nutr. Biochem.* 19:491–504, 2008.
- 31- Mitchell M, Schulz SL, Armstrong DT, Lane M. Metabolic and mitochondrial dysfunction in early mouse embryos following maternal dietary protein intervention *Biol Reprod.* 80(4):622-30, 2009.
- 32- Mulder P, Morrison MC, Wielinga PY, van Duyvenvoorde W, Kooistra T, Kleemann R. Surgical removal of inflamed epididymal white adipose tissue attenuates the development of non-alcoholic steatohepatitis in obesity. *International Journal of Obesity.* 40(4):675–684, 2016.
- 33- Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation.* 112(12):1785–1788, 2003.
- 34- Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *British Journal of Nutrition.* 106(3):5–78, 2011.
- 35- Van der Heijden RA, Morrison MC, Sheedfar F, Mulder P, Schreurs M, Hommelberg PP, et al. Effects of Anthocyanin and Flavanol Compounds on Lipid Metabolism and Adipose Tissue Associated Systemic Inflammation in Diet-Induced Obesity. *Mediators Inflamm.* 2016:2042107, 2016.
- 36- Jahan-Mihan A, Rodriguez J, Christie C, Sadeghi M, Zerbe T. The Role of Maternal Dietary Proteins in Development of Metabolic Syndrome in Offspring. *Nutrients.* 6;7(11):9185-217, 2015.
- 37- Perreault L Obesity in adults: Prevalence, screening, and evaluation Author. Kunins L (Ed). UpToDate. Retrieved March 17, 2020, from <https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-overview-of-management>. This topic last updated: Sep 10, 2019.
- 38- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 387(10026):1377, 2016.

39- Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al; GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 377:13, 2017.

40- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA.* 288(14);1723-7, 2002.

41- Ljungvall A, Zimmerman FJ. Bigger bodies: long-term trends and disparities in obesity and body-mass index among U.S. adults, 1960-2008. *Soc Sci Med.* 75:109, 2012.

42- World Health Organization (WHO). Obesity and Overweight. Fact Sheet No 311. Updated March 2016. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Accessed 17.03.2020.

43- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Overweight & Obesity, Data & Statistics. Updated February 2020. Available: <https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html> Accessed 17.03.2020.

44- T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2010. Sağlık Bakanlığı Yayını No.931, 2014.

45- Tsai AG, Wadden TA. In the clinic: obesity. *Ann Intern Med.* 159:ITC3, 2013.

46- Sánchez F, García R, Alarcón F, Cruz M. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gac Méd Méx.* 141:505–512, Español, 2005.

47- Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 1212:E1–E19, 2010.

- 48- Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: From theory to practice. *J Pediatr (Suppl. 5)*:83:S192–203, 2007.
- 49- Alba FS, Eduardo MS, Mirandeli B, Jaime ES, Ángel MG. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *Int J Mol Sci.* 12:3117-3132, 2011.
- 50- Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell.* 140:771–776, 2010.
- 51- Ferrero-Miliani L, Nielsen O, Andersen P, Girardin S. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 $\beta$  generation. *Clin Exp Immunol.* 147:227–235, 2007.
- 52- Linlin C, Huidan D, Hengmin C, Jing F, Zhicai Z. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 9(6):7204-7218, 2018.
- 53- Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psych.* 70:1078–1090, 2009.
- 54- Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *BBA-Mol Cell Res.* 1843:2563–2582, 2014.
- 55- Brichory FM, Misek DE, Yim AM, Krause MC, Giordano TJ, Beer DG. An immune response manifested by the common occurrence of annexins I and II autoantibodies and high circulating levels of IL-6 in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci.* 98: 9824-9, 2001.
- 56- Straub RH, Hense HW, Andus J, Scholmerich J, Riegger AJ, Schunkert H. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopause women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:1340-4, 2000.
- 57- Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.* 13(4):851-863, 2017.

- 58- Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. *Curr Dir Autoimmun.* 11:145-56, 2010.
- 59- Backes JM, Howard PA, Moriarty P. Role of C-reactive protein in cardiovascular disease. *Ann Pharmacother.* 38:110-8, 2004.
- 60- Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Oxidative stress in the Metabolic Syndrome. *J Endocrinol Invest.* 29:791–795, 2006.
- 61- Khan N, Naz L, Yasmeen G. Obesity: An independent risk factor systemic oxidative stress. *Park J Pharm Sci.* 19:62–69, 2006.
- 62- Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci.* 12(5);3117-32, 2011.
- 63- Mahan LK, Escott-Stump S. Krause's food & the nutrition care process. p.59-64, 12th ed. St. Louis:Mo, 2008.
- 64- Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. *Modern Nutrition in Health and Disease* Publication. P.29-36, 11th Ed. Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2014.
- 65- Elia M. In *Energy Metabolism: Tissue Determinants and Cellular Corollaries* p.61–79, Raven Press. New York, 1992.
- 66- Wu G, Fanzo J, Miller DD, Pingali P, Post M, Steiner JL, et al. Production and supply of high-quality food protein for human consumption: sustainability, challenges, and innovations. *Ann NY Acad Sci.* 1321:1–19, 2014.
- 67- FAO/WHO/UNU (World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, United Nations University). *Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition. Final report.* p.1–265, WHO Press; Geneva, Switzerland, Report No: Technical Report Series 935, 2007.
- 68- IOM (Institute of Medicine), *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Proteins, and Amino Acids. The*

National Academies Press; Washington, DC, Report No:2004031026. Contract No.: 282-96-0033, 2005.

69- Wu G, Meininger C J, Knabe DA, Bazer FW, Rhoads JM. Arginine nutrition in development, health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 3(1);59–66, 2000.

70- Rasmussen BB, Tipton KD, Miller SL, Wolf SE, RR Wolfe. An oral essential amino acid-carbohydrate supplement enhances muscle protein anabolism after resistance exercise. *J Appl Physiol*. 88(2);386–392, 2000.

71- Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR, Evans WJ, Gerontol J. The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *A Biol Sci Med Sci*. 56:373–380, 2001.

72- FAO/WHO/UNU (World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, United Nations University). Energy and protein requirements : report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation [held in Rome from 5 to 17 October 1981]. Rome, Italy, Report No. EPR/81/28A, 1981.

73- Rasmussen BB, Phillips SM. Contractile and nutritional regulation of human muscle growth. *Exerc Sport Sci Rev*, 31(3);127–131, 2003.

74- American College of Sports Medicine position stand (ACSM). Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc*. 41(3);709–731, 2009.

75- Guoyao Wu, Dietary protein intake and human health. *Food Funct*. 7:1251, 2016.

76- Layman DK, Evans E, Baum JI, Seyler J, Erickson DJ, Boileau RA. J Nutr. Dietary protein and exercise have additive effects on body composition during weight loss in adult women. 135(8);1903–1910, 2005.

77- Leidy H J, Clifton PM, Astrup A, Wycherley TP, Westerterp-Plantenga MS, Luscombe-Marsh ND, et al. The role of protein in weight loss and maintenance. *Am J Clin Nutr*. 101(6);1320–1329, 2015.

78- MM Mamerow, JA Mettler, KL English, SL Casperson, E Arentson-Lantz, M Sheffield-Moore, et al. Dietary protein distribution positively influences 24-h muscle protein synthesis in healthy adults. *J Nutr.* 144(6);876–880, 2014.

79- B Dorner, EK Friedrich, ME Posthauer. Position of the American Dietetic Association: individualized nutrition approaches for older adults in health care communities. *J Am Diet Assoc.* 110(10);1549–1553, 2010.

80- Wu G, Bazer FW, Cross HR. Land-based production of animal protein: impacts, efficiency, and sustainability. *Ann NY Acad Sci.* 1328:18–28, 2014.

81- United Nations (Department of Economic and Social Affairs Population Division). Concise Report on the World Population Situation in 2014 World population prospects. A Concise Report. Report no:STESASERA354. New York , 2014.

82- He L Q, Wu L, Xu ZQ, Li TJ, Yao K, Cui ZJ, et al. Low-protein diets affect ileal amino acid digestibility and gene expression of digestive enzymes in growing and finishing pigs. *Amino Acids.* 48:21–30, 2016.

83- Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition, *Amino Acids.* 37:1–17, 2009.

84- Grillenberger M, Neumann CG, Murphy SP, Bwibo NO, van't Veer P, Hautvast JG, et al. Food supplements have a positive impact on weight gain and the addition of animal source foods increases lean body mass of Kenyan schoolchildren. *J Nutr.* 133 (11 Suppl 2):3957–3964, 2003.

85- Dror DK, Allen LH. The importance of milk and other animal-source foods for children in low-income countries. *Food Nutr Bull.* 32(3);227–243, 2011.

86- Hoppe C, Udam TR, Lauritzen L, Mølgaard C, Juul A, Michaelsen KF. Animal protein intake, serum insulin-like growth factor I, and growth in healthy 2.5-year-old Danish children. *Am J Clin Nutr.* 80(2);447–452, 2004.

87- Macdermid PW, Stannard SR. A whey-supplemented, high-protein diet versus a high-carbohydrate diet: effects on endurance cycling performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 16(1);65–77, 2006.

88- Bilsborough S, Mann N. A review of issues of dietary protein intake in humans. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 16(2);129–152, 2006.

89- Antonio J, Peacock CA, Ellerbroek A, Fromhoff B, Silver T. The effects of consuming a high protein diet (4.4 g/kg/d) on body composition in resistance-trained individuals. *J Int Soc Sports Nutr.* 11:19, 2014.

90- Blachier F, Mariotti F, Huneau JF, Tomé D. Effects of amino acid-derived luminal metabolites on the colonic epithelium and physiopathological consequences. *Amino Acids.* 33: 547–562, 2007.

91- Santesso N, Akl EA, Bianchi M, Mente A, Mustafa R, Heels-Ansdell D, et al. Effects of higher- versus lower-protein diets on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 66(7);780–788, 2012.

92- Rosenvinge SA, Toubro A, Bülow J, Krabbe K, Parving HH, Astrup A. Changes in renal function during weight loss induced by high vs low-protein low-fat diets in overweight subjects. *Int J Obes.* 23(11);1170–1177, 1999.

93- Pedersen AN, Kondrup J, Børsheim E. Health effects of protein intake in healthy adults: a systematic literature review. *Food Nutr Res.* 57:21245, 2013.

94- Jesudason DR, Pedersen E, Clifton PM. Weight-loss diets in people with type 2 diabetes and renal disease: a randomized controlled trial of the effect of different dietary protein amounts. *Am J Clin Nutr.* 98(2);494–501, 2013.

95- Sahni S, Broe KE, Tucker KL, McLean RR, Kiel DP, Cupples LA, et al. Association of total protein intake with bone mineral density and bone loss in men and women from the Framingham Offspring Study. *Public Health Nutr.* 17(11);2570-6, 2014.

96- Heaney RP, Layman DK. Amount and type of protein influences bone health. *Am J Clin Nutr.* 87(5);1567S–1570S, 2008.

97- Alexander DD, Weed DL, Miller PE, Mohamed MA. Red Meat and Colorectal Cancer: A Quantitative Update on the State of the Epidemiologic Science. *J Am Coll Nutr.* 34(6);521–543, 2015.

98- Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, Lasser NL, Snetselaar LG, Black HR, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *J Am Med Assoc.* 295(6);643–654, 2006.

99- Carlin G, Chaumontet C, Blachier F, Barbillon P, Darcel N, Blais A. Maternal High-Protein Diet during Pregnancy Modifies Rat Offspring Body Weight and Insulin Signalling but Not Macronutrient Preference in Adulthood. *Nutrients.* 11(1), 2019.

100- Scholl TO, Chen X, Goldberg GS, Khusial PR, Stein TP. Maternal diet, C-reactive protein, and the outcome of pregnancy. *J Am Coll Nutr.* 2011 Aug;30(4):233-40.

101- Switkowski KM, Jacques PF, Must A, Hivert MF, Fleisch A. Higher Maternal Protein Intake during Pregnancy Is Associated with Lower Cord Blood Concentrations of Insulin-like Growth Factor (IGF)-II, IGF Binding Protein 3, and Insulin, but Not IGF-I, in a Cohort of Women with High Protein Intake. *J Nutr.* 147(7);1392-1400, 2017.

102- Lou MF, Shen W, Fu RS, Zhang XY, Wang DH. Maternal dietary protein supplement confers long-term sex-specific beneficial consequences of obesity resistance and glucose tolerance to the offspring in Brandt's voles. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 182:38-44, 2015.

103- Maertens L, Lebas F, Szendro Zs. Rabbit milk: a review of quantity and non dietary affecting factors. *World Rabbit Sci.* 14:205–30, 2006.

104- Żebrowska E, Maciejczyk M, Żendzian-Piotrowska M, Zalewska A, Chabowski A. High Protein Diet Induces Oxidative Stress in Rat Cerebral Cortex and Hypothalamus. *Int J Mol Sci.*20(7);1547, 2019.

105- Desclée de Maredsous C, Oozeer R, Barbillon P, Mary-Huard T, Delteil C, Blachier F, et al. High-Protein Exposure during Gestation or Lactation or after Weaning Has a Period-Specific Signature on Rat Pup Weight, Adiposity, Food Intake, and Glucose Homeostasis up to 6 Weeks of Age. *J Nutr.* 146(1);21-9, 2016.



106- Maslova E, Hansen S, Grunnet LG, Strøm M, Bjerregaard AA, Hjort L, et al. Maternal protein intake in pregnancy and offspring metabolic health at age 9-16 y: results from a Danish cohort of gestational diabetes mellitus pregnancies and controls. *Am J Clin Nutr.* 106(2);623–636, 2017.

107- Stevens B, Buettner P, Watt K, Clough A, Brimblecombe J, Judd J. The effect of balanced protein energy supplementation in undernourished pregnant women and child physical growth in low- and middle-income countries: a systematic review and metaanalysis. *Matern Child Nutr.* 11:415–432, 2015.

108- Ota E, Hori H, Mori R, Farrar D. Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database Syst Rev.* 6(9);CD000032, 2015.

109- Sloan NL, Lederman SA, Leighton J, Himes JH, Rush D. The effect of prenatal dietary protein intake on birth weight. *Nutr Re.s* 21:129–139, 2001.

110- Liberato SC, Singh G, Mulholland K. Effects of protein energy supplementation during pregnancy on fetal growth: a review of the literature focusing on contextual factors. *Food Nutr Res.* 57:20499, 2013.

111- Hallam MC, Barile D, Meyrand M, German JB, Reimer RA. Maternal high-protein or high-prebiotic-fiber diets affect maternal milk composition and gut microbiota in rat dams and their offspring. *Obesity (Silver Spring).* 22(11);2344-51, 2014.

112- Saidj D, Ainbaziz H, Iles I, Dahmani Y, Hornick JL, Moula N. Productive performance, metabolic, and hematologic parameters of pregnant nulliparous rabbit does according to dietary protein level. *J Adv Vet Anim Res.* 6(1);18–24, 2018.

113- Dias JCCA, Ferreira WM, Santiago GS, Valente SS, Colares FAP. Decreasing levels of protein in diets supplemented with enzymatic complex for growing rabbits. 1. productive performance. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 52(2);160–6, 2000.

114- Xiccato G, Parigi-Bini R, Cinetto M, Dalle Zotte A. The influence of feeding and protein levels on energy and protein utilization by rabbit does. *J Appl Rabbit Res.* 15;965–72, 1992.

115- Metges CC, Görs S, Lang IS, Hammon HM, Brüssow KP, Weitzel JM, et al. Low and high dietary protein:carbohydrate ratios during pregnancy affect maternal-fetal glucose metabolism in pigs. *J Nutr.* 144(2);155-63, 2014.

116- Switkowski KM, Jacques PF, Must A, Kleinman KP, Gillman MW, Oken E. Maternal protein intake during pregnancy and linear growth in the offspring. *Am J Clin Nutr.* 104(4);1128-1136, 2016.

117- Rush D, Kristal A, Navarro C, Chauhan P, Blanc W, Naeye R, et al. The effects of dietary supplementation during pregnancy on placental morphology, pathology, and histomorphometry. *Am J Clin Nutr.* 39:863–871, 1984.

118- Switkowski KM, Jacques PF, Must A, Kleinman KP, Gillman MW, Oken E. Maternal protein intake during pregnancy and linear growth in the offspring. *Am J Clin Nutr.* 104(4);1128-1136, 2016.

119- Morisaki N, Nagata C, Yasuo S, Morokuma S, Kato K, Sanefuji M, et al. Japan Environment and Children's Study Group. Optimal protein intake during pregnancy for reducing the risk of fetal growth restriction: the Japan Environment and Children's Study. *Br J Nutr.* 120(12);1432-1440, 2018.

120- Zhang J, Wang C, Terroni PL, Cagampang FR, Hanson M, Byrne CD. High-unsaturated-fat, high-protein, and low-carbohydrate diet during pregnancy and lactation modulates hepatic lipid metabolism in female adult offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 288: R112–R118, 2005.

121- Yassein A, Niveen DM, Ezzo OH. Some productive, reproductive and physiological effects of using different dietary protein levels in rabbit does. *Iran J Appl Anim Sci.* 1(3);183–92, 2011.

122- Journel M, Chaumontet C, Darcel N, Fromentin G, Tomé D. Brain responses to high-protein diets. *Adv Nutr.* 3(3);322–329, 2012.

123- Madsen L, Myrmet LS, Fjære E, Øyen J, Kristiansen K. Dietary Proteins, Brown Fat, and Adiposity. *Front Physiol.* 9:1792, 2018.

124- Huang XF, Liu Y, Rahardjo GL, McLennan PL, Tapsell LC, Buttemer WA. Effects of diets high in whey, soy, red meat and milk protein on body weight maintenance in diet-induced obesity in mice. *Nutr Diet.* 65:53–59, 2008.

125- Carlin G, Chaumontet C, Blachier F, Barbillon P, Darcel N, Blais A, et al. Maternal High-Protein Diet during Pregnancy Modifies Rat Offspring Body Weight and Insulin Signalling but Not Macronutrient Preference in Adulthood. *Nutrients.* 11(1);96,2019.

126- Lacroix M, Gaudichon C, Martin A, Morens C, Mathé V, Tomé D, et al. A long-term high-protein diet markedly reduces adipose tissue without major side effects in Wistar male rats. *Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 287(4);R934-42, 2004.

127- Rees WD, Hay SM, Cruickshank M, Reusens B, Remacle C, Antipatis C, et al. Maternal protein intake in the pregnant rat programs the insulin axis and body composition in the offspring. *Metabolism.* 55(5);642-9, 2006.

128- Mendez-Garcia C, Trini A, Browne V, Kochansky CJ, Pontiggia L, D'mello AP. Decreased liver triglyceride content in adult rats exposed to protein restriction during gestation and lactation: roles of hepatic lipogenesis and lipid utilization in muscle and adipose tissue. *Can J Physiol Pharmacol.* 97(10);952-962, 2019.

129- Hallam MC, Reimer RA. Impact of Diet Composition in Adult Offspring is Dependent on Maternal Diet during Pregnancy and Lactation in Rats. *Nutrients.* 8(1);46, 2016.

130- Parry SA, Hodson L. Influence of dietary macronutrients on liver fat accumulation and metabolism. *J Investig Med.* 65;1102–1115, 2017.

131- French WW, Dridi S, Shouse SA, Wu H, Hawley A, Lee SO, et al. A High-Protein Diet Reduces Weight Gain, Decreases Food Intake, Decreases Liver Fat Deposition, and Improves Markers of Muscle Metabolism in Obese Zucker Rats. *Nutrients.* 9(6), 2017.

132- Martin LJ, Meng Q, Blencowe M, Lagarrigue S, Xiao S, Pan C, et al. Maternal High-Protein and Low-Protein Diets Perturb Hypothalamus and Liver Transcriptome and Metabolic Homeostasis in Adult Mouse Offspring. *Front Genet.* 9:642, 2018.

133- Nakago S, Funakoshi T, Ueda Y, Maruo T. Regulation of circulating levels of IGF-I in pregnant rats: changes in nitrogen balance correspond with changes in serum IGF-I concentrations. *J Endocrinol.* 163(2);373-7, 1999.

134- Switkowski KM, Jacques PF, Must A, Kleinman KP, Gillman MW, Oken E. Maternal protein intake during pregnancy and linear growth in the offspring. *Am J Clin Nutr.* 104(4);1128–1136, 2016.

135- Geraghty AA, O'Brien EC, Alberdi G, Horan MK, Donnelly J, Larkin E, et al. Maternal protein intake during pregnancy is associated with child growth up to 5 years of age, but not through insulin-like growth factor-1: findings from the ROLO study. *Br J Nutr.* 120(11);1252-1261, 2018.

136- Hruby A, Jacques Pf. Dietary Protein and Changes in Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in the Framingham Heart Study Offspring Cohort. *Curr Dev Nutr.* 3(5):nzz019, 2019.

137- Due A, Toubro S, Stender S, Skov AR, Astrup A. The effect of diets high in protein or carbohydrate on inflammatory markers in overweight subjects. *Diabetes Obes Metab.* 7(3);223-9, 2005.

138- Hrolfsdottir L, Schalkwijk CG, Birgisdottir BE, Gunnarsdottir I, Maslova E, Granström C, et al. Maternal diet, gestational weight gain, and inflammatory markers during pregnancy. *Obesity (Silver Spring).* 24(10);2133-9, 2016.

139- Silveira BKS, Oliveira TMS, Andrade PA, Hermsdorff HHM, Rosa COB, Franceschini SDCC. Dietary Pattern and Macronutrients Profile on the Variation of Inflammatory Biomarkers: Scientific Update. *Cardiol Res Pract.* 2018:4762575, 2018.

140- Gogebakan O, Kohl A, Osterhoff MA, van Baak MA, Jebb SA, Papadaki A, et al. Effects of weight loss and long-term weight maintenance with diets varying in protein and glycemic index on cardiovascular risk factors: the diet, obesity, and

genes (DiOGenes) study: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 124:2829–2838, 2011.

141- Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, Abete I, Navas-Carretero S, Martinez JA, Zulet MA. The protein type within a hypocaloric diet affects obesity-related inflammation: the RESMENA project. *Nutrition*. 30:424–429, 2014.

142- Amini P, Maghsoudi Z, Feizi A, Ghiasvand R, Askari G. Effects of High Protein and Balanced Diets on Lipid Profiles and Inflammation Biomarkers in Obese and Overweight Women at Aerobic Clubs: A Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med*. 7:110, 2016.

143- Batool Rizvi N, Ahmad Nagra S. Minerals and Lipids Profiles in Cardiovascular Disorders in South Asia: Cu, Mg, Se, Zn and Lipid Serum Profiles for the Example of Patients in Pakistan. pp 9-11, 2014th ed. Springer, 2013 .

144- Farnsworth E, Luscombe ND, Noakes M, Wittert G, Argyiou E, Clifton PM. Effect of a high-protein, energy-restricted diet on body composition, glycemic control, and lipid concentrations in overweight and obese hyperinsulinemic men and women. *Am J Clin Nutr*. 78(1);31-9, 2003.

145- Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 25(3);425-30, 2002.

146- Lacroix M, Gaudichon C, Martin A, Morens C, Mathe V, Tome D, et al. A long-term high-protein diet markedly reduces adipose tissue without major side effects in Wistar male rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 287:R934–42, 2004.

147- Reimer RA, Russell JC. Glucose tolerance, lipids, and GLP-1 secretion in JCR:LA-cp rats fed a high protein fiber diet. *Obesity (Silver Spring)*. 16(1);40-6, 2008.

148- Campos-Nonato I, Hernandez L, Barquera S. Effect of a High-Protein Diet versus Standard-Protein Diet on Weight Loss and Biomarkers of Metabolic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Obes Facts*. 10(3);238-251, 2017.

149- Gu C, Shi Y, Le G. Effect of dietary protein level and origin on the redox status in the digestive tract of mice. *Int J Mol Sci.* 9(4);464-75, 2008.

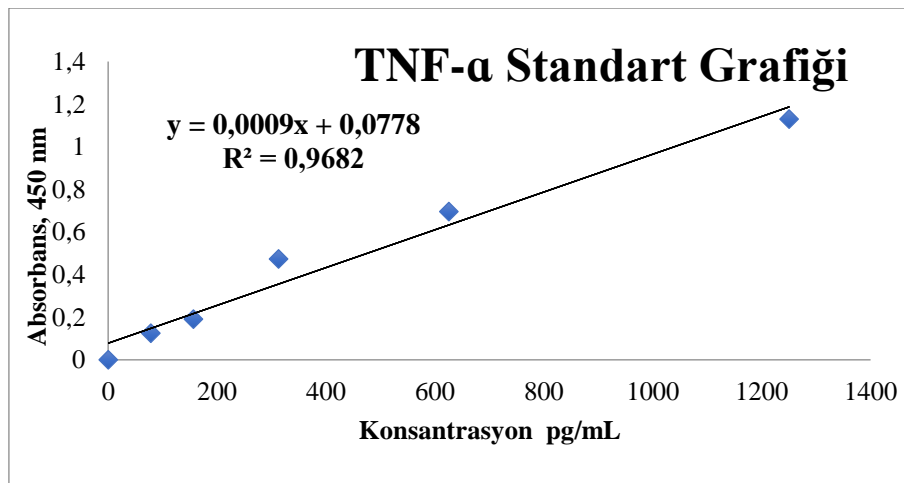
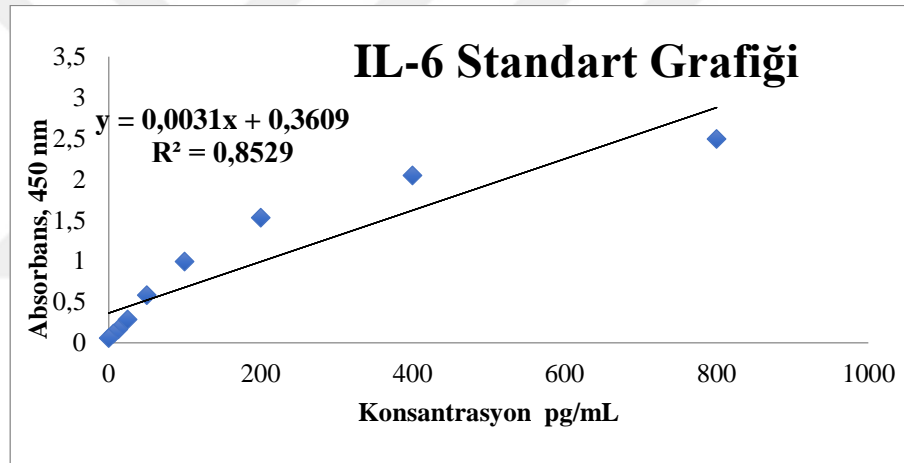
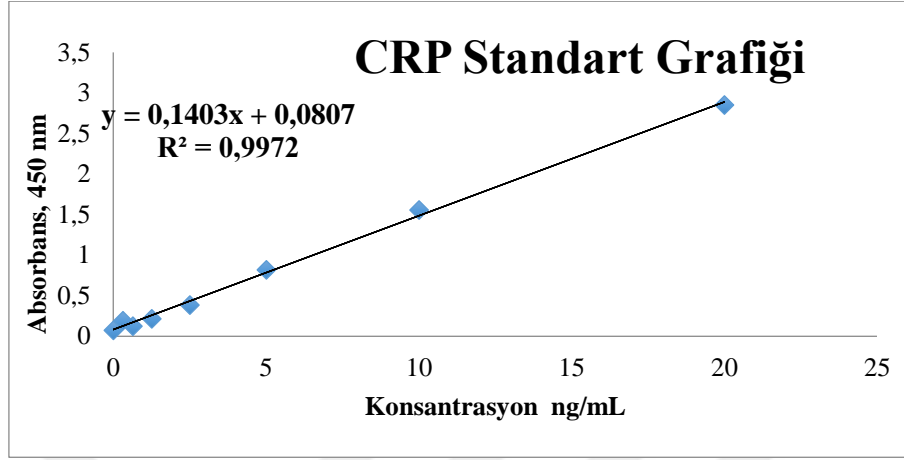
150- Camiletti-Móiron D, Arianna Aparicio V, Nebot E, Medina G, Martínez R, Kapravelou G, et al. High-protein diet induces oxidative stress in rat brain: Protective action of high-intensity exercise against lipid peroxidation. *Nutr Hosp.* 31:866–874, 2015.

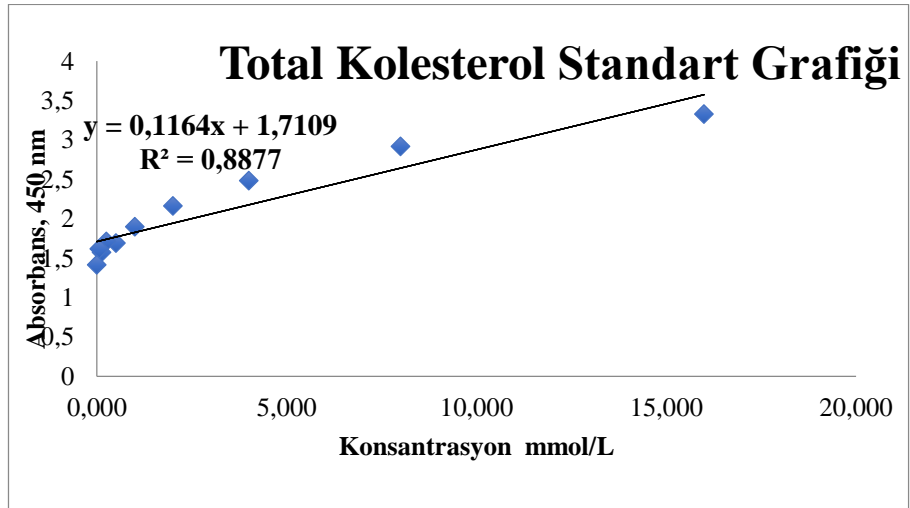
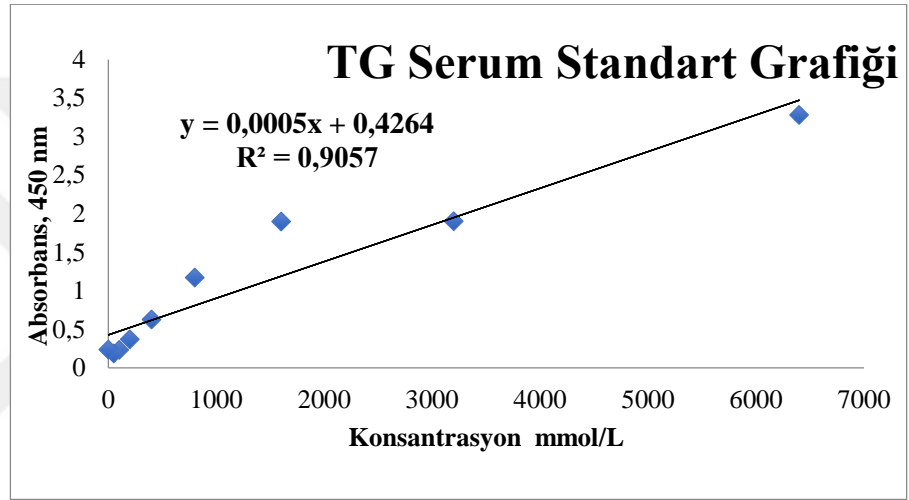
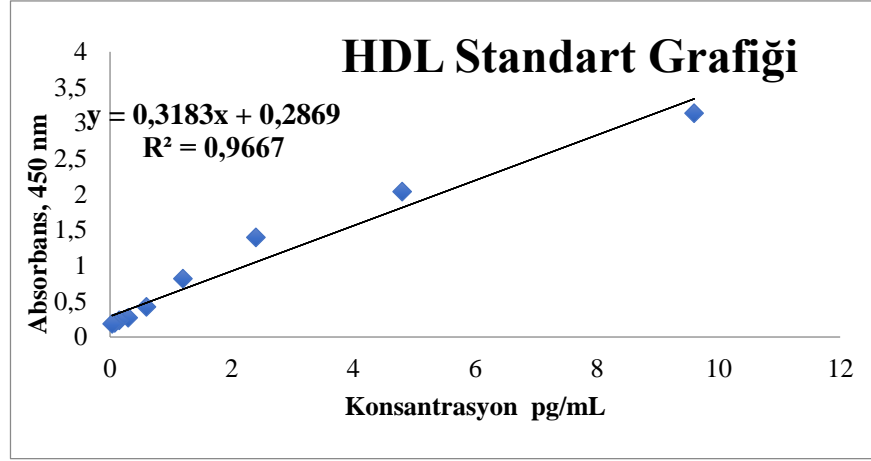
151- Mehta R, Petrova A. Is variation in total antioxidant capacity of human milk associated with levels of bio-active proteins? *J Perinatol.* 34(3);220-2, 2014.

152- Shin SJ, Yamada K, Sugisawa A, Saito K, Miyajima T, Umegaki K. Enhanced oxidative damage induced by total body irradiation in mice fed a low protein diet. *Indian J Radiat Biol.* 78:425–432, 2002.

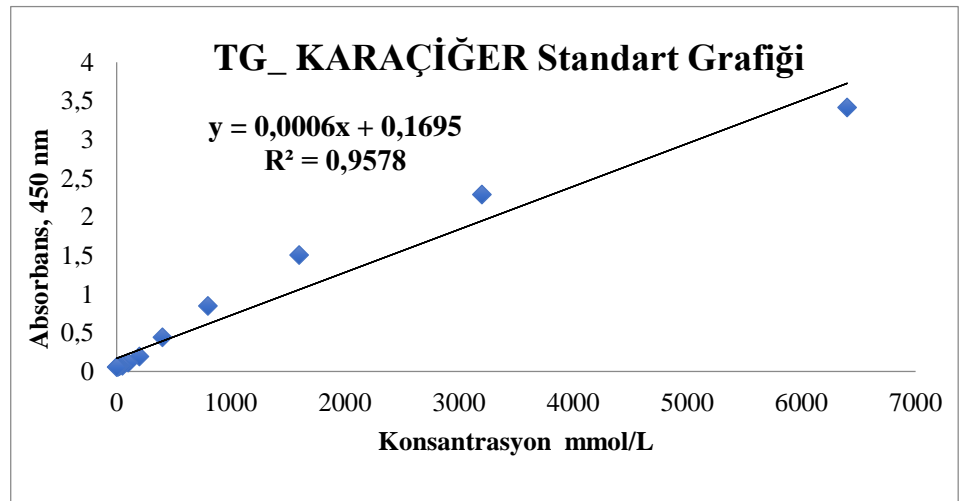
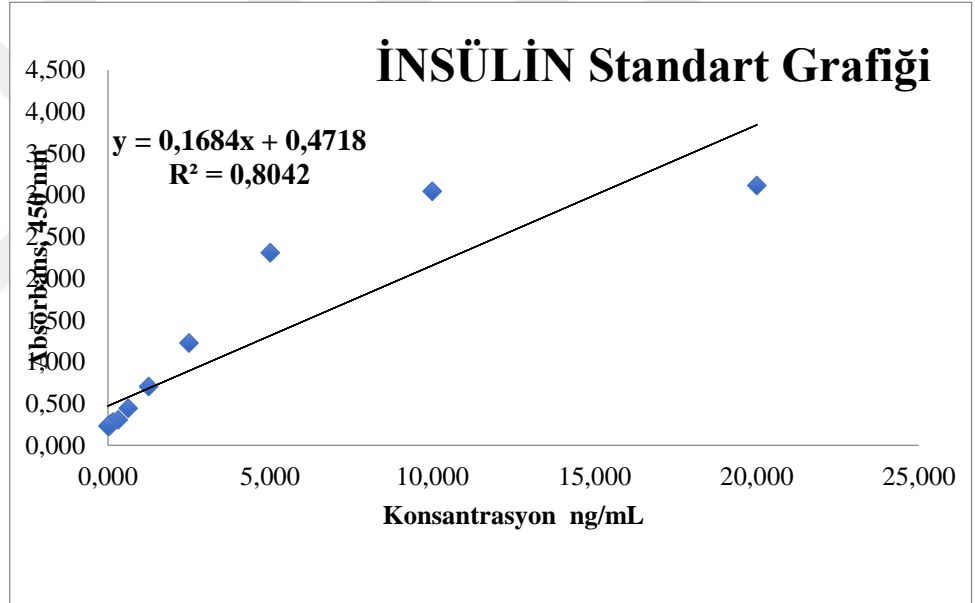
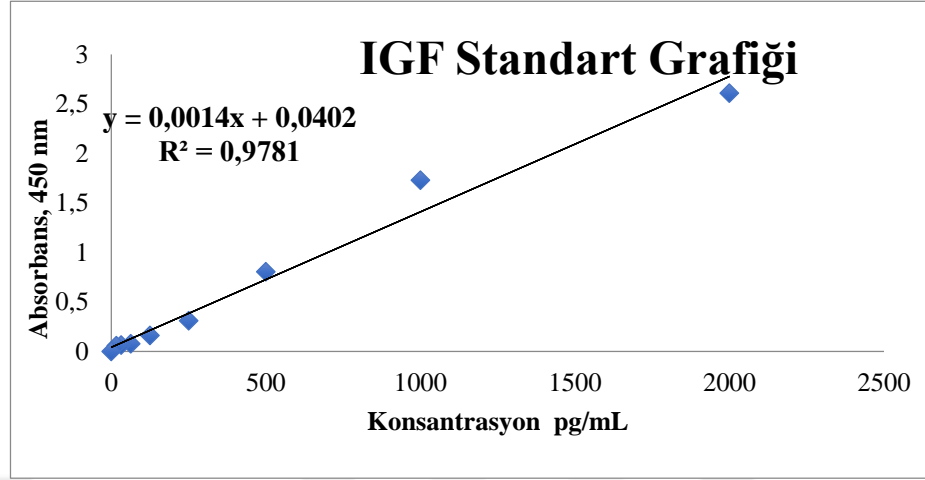
153- Shin SJ. Does a high protein diet induce oxidative damage? *SM J Food Nutr Disord.* 1:1001, 2015.

## 10. EKLER









## 11. ETİK KURUL KARARI



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
Hayvan DeneYleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 38828770-604.01.01-E.42871  
Konu : Etik Kurulu Kararı

13/11/2017

Sayın Öğr. Gör. Neda YOUSEFİRAD

Üniversitemiz Hayvan DeneYleri Yerel Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Yüksek protein diyeti alan sıçanlarda antioksidan ve inflamasyon biyobelirteçleri ile obezite gelişimi arasındaki ilişkinin nesillere bağlı değişiminin incelenmesi” isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Hayvan DeneYleri Yerel Etik Kurulu  
(İMÜ-HADYEK) Başkanı

EK:  
-Karar Formu (1 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 13.11.2017 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağımızı <https://cbys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 0AB72828X2 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810  
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44  
İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (İmü-Hadyek) Kararı

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
10/11/2017	70		Öğr. Gör.Neda Yousefirad

“Yüksek protein diyeti alan sıçanlarda antioksidan ve inflamasyon biyobelirteçleri ile obezite gelişimi arasındaki ilişkinin nesillere bağlı değişiminin incelenmesi” başlıklı bilimsel araştırma etik kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna “Oybirliği” ile karar verilmiştir.

Etik Onay Geçerlilik Süresi: 12 ay

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	
Üye	Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Turan DEMİRCAN	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Sultan Sibel ERDEM	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Mehmet OZANSOY	
Üye	Öğr. Gör. Dr. Taha KELEŞTEMUR	
Üye	Üzm.Vet. Hek. Ekrem Musa ÖZDEMİR	
Üye	Özge Şeyda DURGUT	
Üye	Fahriye ŞENBAHÇE	

## 12. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	Neda	Soyadı	Yousefirad
Doğum Yeri	Orumieh	Doğum Tarihi	24.07.1987
Uyruğu	İran	TC Kimlik No	99994298852
E-mail	nyousefirad@medipol.edu.tr	Tel	05523311629

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	İstanbul Medipol Üniversitesi	
Yüksek Lisans	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi	2015
Lisans	İran İslam Azad Üniversitesi Tahran Bilim ve Araştırma	2011
Lise	Özel Niyayesh Okulu	2010

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Oğretim Görevlisi	Medipol Üniversitesi	- 2.5 (2018-)
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	iyi	iyi	iyi
Farsça	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi

\* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin



Yabancı Dil Sınav Notu								
KPDS	YDS	Yök Dil	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
		78.75						

Başarılımış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; YDS: Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı (GRE)	144		

#### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office (Word, Excel)	İyi
BEBİS	İyi
SPSS	İyi

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikaları/Ödülleri/Diğer

Yayınlanan Makaleler (Uluslararası ve Ulusal)
<p><b>1. Amyloid beta peptide 22-35 induces a negative inotropic effect on isolated rat hearts.</b></p> <p>Yousefirad N, Kaygısız Z, Aydın Y. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2016 Dec 25;8(4):146-151. eCollection 2016.</p> <p><b>2. The Effects of Beta Amyloid Peptide 1-42 on Isolated Rat Hearts and Ileum Smooth Muscle.</b></p> <p>Pharmacology. 2016;98(5-6):261-266. Epub 2016 Aug 17. Yousefirad N, Kaygısız Z, Aydın Y.</p> <p style="text-align: center;"><b>Kitap Bölümü</b></p> <p><b>3. Adölesan dönemde beslenmeye bağlı sorunlar.</b></p> <p>Yousefirad N, Garipağaoğlu M. Garipağaoğlu M, editör. Adölesan Sağlığı ve Beslenme. 1.</p>

Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019.p.56-61.

**Bildiriler (Uluslararası ve Ulusal/Kongreler)**

**1. The effects of beta amyloid peptide 22-35 on isolated and perfused rat hearts**

Neda Yousefirad, Ziya Kaygısız and Yasemin Aydın  
Department of Physiology Medical, Eskişehir Osmangazi University,  
Eskişehir, Turkey.  
Acta Physiologica. 2015/11/1, Volume 215, Pages 61-62.

**2. The effects of beta amyloid peptide 1-42 on isolated rat hearts**

Ziya Kaygısız, Neda Yousefirad and Yasemin Aydın  
Department of Physiology Medical, Eskişehir Osmangazi University,  
Eskişehir, Turkey.  
Acta Physiologica. 2015/11/1, Volume 215, Pages 62.

**3. Effects of beta amyloid peptide 22-35 and 1-42 on the isolated rat ileum smooth muscle**

Yasemin Aydın, Ziya Kaygısız and Neda Yousefirad  
Department of Physiology Medical, Eskişehir Osmangazi University,  
Eskişehir, Turkey.  
Acta Physiologica, 2015/11/1, Volume 215, Pages 79.

**4. Nutrition-Related Problems in Adolescents and Interventions to Improve Adolescents Nutrition**

Neda Yousefirad, Muazzez Garipağaoğlu

Istanbul Medipol University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Turkey.

The 3rd International and the 15th Iranian Nutrition Congress, 19th to the 21st of December 2018 in Tehran

**5. The Effects Of Emotional Eating Behaviors On Nutritional Status In Adults**

3rd World Congress on Food science, Nutrition and Obesity Prevention Source, 19-20 August 2019, Valencia, Spain.

**6. Üniversite öğrencilerinin probiyotik yiyecekler hakkında bilgisi ve tüketim seviyelerinin belirlenmesi**

6. Ulusal Bağırsak Mikrobiyotası, 28-31 Ekim 2019 ,Antalya, Türkiye

"PP-007"

**7. Laktasyonda Beslenmenin Önemi**, Gebelik ve Laktasyon Dönemlerinde Beslenme Kursu, İstanbul Medipol Üniversitesi, 6 Ocak 2018, İstanbul, Türkiye.

## 5. Projeler:

1. Beta amyloid peptidlerin izole rat kalp kasına ve barsak düz kasına etkileri. ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ 17.01.2014. Proje NO 2013-319.

## 6. Üyesi Olduğu Mesleki ve Bilimsel Kuruluşlar:

1. Türkiye Diyetisyenler Derneği (TDD)

## 7. Son Beş Yıldaki Mesleki Gelişim Etkinlikleri: Kongreler/Sempozyumlar/Kurslar

1. TICAM- Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Deney Hayvanları Kullanımı kursu, Osmangazi Üniversitesi, 8-19 Nisan 2013 Eskişehir/Türkiye,
2. EMG ve refleks kursu Hacettepe üniversitesi, Ankara/Türkiye, 10 Eylül 2013.
3. Gelenekselden Geleceğe Türk Mutfağı Panel ve Atölye Çalışması, İstanbul Medipol Üniversitesi 13-14 nisan 2016 İstanbul/Türkiye.
4. Malnütrisyon ve beslenme Durumunun Değerlendirilmesi Kursu, Ankara/ Türkiye, 4-5 Haziran 2016.
5. 7.Ulusal Obezite Kongresi kapsamında düzenlenen Bariyatrik Cerrahi Diyetisyenliği Kursu, İstanbul/ Türkiye, 11 Aralık 2016.
6. 7. Ulusal Obezite Kongresi kapsamında düzenlenen Multidisipliner Tedavi Kursu, İstanbul/ Türkiye, 8 Aralık 2016.
7. Gebelik ve Laktasyon Dönemlerinde Beslenme Kursu, İstanbul Medipol Üniversitesi, 6 Ocak 2018 İstanbul/Türkiye.
8. Pratik İstatistik Kursu, İstanbul Medipol Üniversitesi, 17 Şubat 2018 İstanbul/Türkiye.
9. İş Sağlığı ve Güvenliği Kursesu, İstanbul Medipol Üniversitesi, 3-4 Mayıs 2018 İstanbul/Türkiye.
10. Eoupean Association for the Study of Obesity National COMs Teaching Course: 22nd of September, 2018 in İstanbul- Turkey.
11. The 3rd International and 15th Iranian Nutrition Congress, December 19-21, 2018, Iran- Tehran.
12. 3rd World Congress on Food science, Nutrition and Obesity Prevention Source, 19-20 August 2019, Valencia, Spain.
13. 6. Ulusal Bağırsak Mikrobiyotası ve Probiyotik Kongresi, 28-31 Ekim 2019



## 8. İdari Görevler

1. Mesleki Uygulamalar Koordinasyon Komisyonu Üyesi
2. Sınav Komisyonu Üyesi
3. Yatay-Dikey Geçiş Komisyonu Üyesi
4. Tanıtım Komisyonu Üyesi
5. İç ve Dış Paydaşlarla İletişim Komisyonu Üyesi
6. Ders Programı ve Kaynak Planlama Komisyonu Üyesi
7. Uygulamalar Koordinatörü

