



**GEBELİK DÖNEMİNDE YÜKSEK MİKTARDA FOLİK ASİTE
MARUZİYETİN ANNELERDE GLUKOZ İNTOLERANSI VE YAVRU
RATLARDA İNSÜLİN DİRENCİ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

MERVE ŞEYDA KARAÇİL ERMUMCU

**DOKTORA TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2019

Merve Şeyda KARAÇİL ERMUMCU tarafından hazırlanan "Gebelik Döneminde Yüksek Miktarda Folik Asit Maruziyetin Annelerde Glukoz Intoleransı ve Yavru Ratlarda İnsülin Direnci Gelişimi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLĞU ile Gazi Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK

Beslenme ve Diyetetik, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğuna onaylıyorum/onaylanmamıştır.



Başkan : Prof. Dr. Ayşe Özfer ÖZÇELİK

Beslenme ve Diyetetik, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğuna onaylıyorum/onaylanmamıştır.



Üye: Prof. Dr. Eda KÖKSAL

Beslenme ve Diyetetik, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğuna onaylıyorum/onaylanmamıştır.



Üye : Prof. Dr. Gamze AKBULUT

Beslenme ve Diyetetik, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğuna onaylıyorum/onaylanmamıştır.



Üye : Doç. Dr. Aşlı AKYOL MUTLU

Beslenme ve Diyetetik, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğuna onaylıyorum/onaylanmamıştır.



Tez Savunma Tarihi: 26/06/2019

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmamın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabulendiğimi beyan ederim.


Merve Şeyda Karaçil ERMUMCU

26/06/2019

**GEBELİK DÖNEMİNDE YÜKSEK MİKTARDA FOLİK ASİTE MARUZİYETİN
ANNELEERDE GLUKOZ İNTOLERANSI VE YAVRU RATLARDA İNSÜLİN DİRENCİ
GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Doktora Tezi)

Merve Şeyda KARAÇİL ERMUMCU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2019

ÖZET

Bu çalışma maternal dönemde yüksek miktarda folik asite maruziyetin gebe ratlarda bozulmuş glukoz toleransı ve yavru ratlarda insulin direnci gelişimi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır. Wistar türü dişi ratların (n:18) gebe kalmaları sağlanmış ve randomize şekilde kontrol, deney 1 ve deney 2 olmak üzere üç gruba ayrılmıştır ve gebelik döneminde her gruba folik asit içerikleri farklı üç ayrı beslenme protokolü (kontrol grubu: 2 mg/kg folik asit, deney 1 grubu: 5 mg/kg folik asit, deney 2 grubu: 40 mg/kg folik asit) uygulanmıştır. Laktasyon döneminde tüm annelerin aynı folik asit içeriğine sahip yemle (2 mg/kg folik asit) beslenmeleri sağlanmıştır. Gebeliğin 16. gününde gebelere oral glukoz tolerans testi uygulanmıştır. Laktasyon dönemi sonrasında 18 dişi ve 18 erkek olmak üzere toplamda 36 yavrunun vücut ağırlığı ve yem tüketimi takibi yapılmıştır. Annelere laktasyon sonunda, yavruların yarısına (n:18) yedinci haftanın sonunda diğer yarısına (n:18) ise on ikinci haftanın sonunda ötenazi işlemi uygulanmıştır. Anne ve yavru ratların serum folik asit, homosistein, B12 vitamini, insülin, glukoz, IL-6, TNF- α , HbA1c ve adiponektin düzeylerine bakılmıştır. Yavru ratlarda insülin direncini değerlendirmek için HOMA-IR, obezite durumunun değerlendirmesi için lee indeksi hesaplanmıştır. Gebelik döneminde anne ratlara uygulanan OGTT sonuçları değerlendirildiğinde; deney 2 grubunun başlangıç (K:80,8 $\pm$ 6,67 mg/dL, D1: 88,6 $\pm$ 11,25 mg/dL, D2: 98,6 $\pm$ 8,31 mg/dL) 60. dakika (K: 89,6 $\pm$ 9,66 mg/dL, D1: 106,5 $\pm$ 13,54 mg/dL, D2: 117,8 $\pm$ 18,60 mg/dL), 90. dakika (K: 84,1 $\pm$ 12,35 mg/dL, D1: 99,8 $\pm$ 10,75 mg/dL, D2: 116,5 $\pm$ 36,01 mg/dL) ve 120. dakikadaki (K: 83,6 $\pm$ 9,75 mg/dL, D1: 97,0 $\pm$ 7,66 mg/dL, D2: 103,8 $\pm$ 12,92 mg/dL) kan glukoz değerleri diğer gruplardan daha yüksek olduğu ve kontrol grubuyla arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (p<0,05). Anne ratların HbA1c düzeyi deney 2 grubunda en yüksek değere sahiptir ve kontrol grubuyla arasındaki fark istatistiksel açıdan önemlidir (K: 6,1 $\pm$ 1,58 mmol/L, D1: 8,4 $\pm$ 0,93 mmol/L, D2: 8,9 $\pm$ 0,98 mmol/L, p<0,05). Kontrol grubu annelerinin yavru ratlarının ortalama doğum ağırlığı en az, deney 2 grubu yavru ratların ortalama doğum ağırlığının en fazla olduğu belirlenmiştir (k:5,6 $\pm$ 0,17 g; d1:5,8 $\pm$ 0,59 g; d2:5,9 $\pm$ 0,26 g, p<0,05). Kontrol ve deney grubu annelerin yavru ratlarının yedi (k: 0,26 $\pm$ 0,02; d1: 0,27 $\pm$ 0,03; d2: 0,25 $\pm$ 0,02 g) ve on ikinci haftanın (k: 0,31 $\pm$ 0,01; d1: 0,31 $\pm$ 0,04 g; d2: 0,32 $\pm$ 0,01) sonundaki lee indeks değerleri benzer bulunmuştur (p>0,05). Kontrol ve deney 2 grubu annelerin yedi haftalık (k: 0,31 $\pm$ 0,09; d1: 0,26 $\pm$ 0,05; d2: 0,29 $\pm$ 0,14) ve on iki haftalık yavruların (k: 0,26 $\pm$ 0,12; d1: 0,22 $\pm$ 0,08; d2: 0,26 $\pm$ 0,04) HOMA-IR değeri benzer olup deney 1 grubu annelerin yavrularından daha yüksektir (p>0,05). Bu çalışmayla gebelik döneminde yüksek miktarda folik asite maruziyetin gebelerde glukoz intoleransına ve yavrularında ise insülin direnci gelişimine etkileri saptanmıştır.

Bilim Kodu : 1007
Anahtar Kelimeler : Gebe, folik asit, glukoz intoleransı, insülin direnci
Sayfa Adedi : 114
Danışman : Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK

EVALUATION OF EFFECTS OF HIGH FOLIC ACID SUPPLEMENT DURING PREGNANCY ON GLUCOSE INTOLERANCE IN MOTHER RATS AND INSULIN RESISTANCE IN OFFSPRING

(Ph. D. Thesis)

Merve Şeyda KARAÇİL ERMUMCU

GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

June 2019

ABSTRACT

This study was planned to evaluate effects of high folic acid supplement during pregnancy on glucose intolerance in mother rats and insulin resistance in offspring. Wistar female rats (n: 18) were mated and were randomly divided into three groups: control, experimental 1 and experimental 2 group. Three different feeding protocols (control group: 2 mg / kg folic acid, experimental 1 group: 5 mg / kg folic acid, experimental 2 group: 40 mg / kg folic acid) were administered during pregnancy. All mothers rats were fed with the same folic acid content (2 mg / kg folic acid) diet during the lactation period. Oral glucose tolerance test was performed on the 16th day of pregnancy. After the lactation period, body weight and food intake of 36 pups (18 females and 18 males) were monitored. Mother rats were euthanized at the end of lactation period and half of the pups were euthanized at the end of the 7th weeks and the others at the end of the 12th weeks. Serum folic acid, homocysteine, vitamin B₁₂, insulin, glucose, IL-6, TNF- α , HbA1c and adiponectin levels of mothers and pups were evaluated. HOMA-IR and lee index were calculated to evaluate insulin resistance and obesity status in offspring. According to glucose tolerance test results of mother rats, blood glucose values at 0th minute (C:80.8 $\pm$ 6.67 mg/dL, E1:88.6 $\pm$ 11.25 mg/dL, E2:98.6 $\pm$ 8.31 mg/dL), 60th minutes (C:89.6 $\pm$ 9.66 mg/dL, E1:106.5 $\pm$ 13.54 mg/dL, E2:117.8 $\pm$ 18.60 mg/dL), 90th minutes (C:84.1 $\pm$ 12, 35 mg/dL, E1:99.8 $\pm$ 10.75 mg / dL, E2:116.5 $\pm$ 36.01 mg/dL) and 120th minutes (C:83.6 $\pm$ 9.75 mg/dL, E1:97.0 $\pm$ 7.66 mg/dL, E2:103.8 $\pm$ 12.92 mg/dL) of experimental group 2 were significantly higher than control group (p<0.05). HbA1c level of the experimental 2 group mother rats significantly higher than the control group (C:6.1 $\pm$ 1.58 mmol/L, E1:8.4 $\pm$ 0.93 mmol/L, E2:8.9 $\pm$ 0.98 mmol/L, p<0.05). The mean mean birth weight of the pups-experimental 2 group was significantly higher than control group (c:5.6 $\pm$ 0.17 g; e1:5.8 $\pm$ 0.59 g; e2:5.9 $\pm$ 0.26 g, p<0.05). Lee index values of control and experimental group offsprings were similar at 7th (c:0.26 $\pm$ 0.02; e1:0.27 $\pm$ 0.03; e2:0.25 $\pm$ 0.02 g) and 12th weeks (c:0.31 $\pm$ 0.01; e1:0.31 $\pm$ 0.04 g; e2:0.32 $\pm$ 0.01). HOMA-IR values of control and experimental group 2 offsprings were similar at 7th (c:0.31 $\pm$ 0.09; e1:0.26 $\pm$ 0.05; e2:0.29 $\pm$ 0.14) and 12th week (c:0.26 $\pm$ 0.12; e1:0.22 $\pm$ 0.08; e2:0.26 $\pm$ 0.04) and higher than experimental group 1 offsprings (p>0.05). In this study, the effects of high levels of folic acid exposure during pregnancy on glucose intolerance in pregnant women and insulin resistance in offspring were determined.

Science Code :1007

Key Words : Pregnant, folic acid, glucose intolerance, insulin resistance

Page Number : 114

Advisor : Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK

TEŞEKKÜR

Doktora eğitim dönemimin her aşamasında ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, hoşgörüsü, anlayışı ve içtenliğiyle her zaman yanımda olan, tezimin planlanmasından, sonlanmasına kadar her aşamasında kıymetli tecrübe ve önerileriyle bana yol gösteren ve akademik desteğini asla esirgemeyen saygıdeğer danışmanım, çok değerli hocam Prof. Dr. Nilüfer ACAR TEK'e,

Çalışmada uygulanan cerrahi işlemler için Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi çalışanlarına,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez sürecimde sevgi ve sabırla yanımda olan arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Feride AYYILDIZ, Arş. Gör. Dr. Gülşah ŞAHİN, Arş. Gör. Yasemin ERTAŞ ÖZTÜRK ve çalışma arkadaşlarıma,

Sabır ve anlayışlarıyla her zaman yanımda olan eşim Alper Ahmet ERMUMCU, kızım Merve Yaşam ERMUMCU ve aileme,

Doktora eğitim süresince sağladığı bursla beni destekleyen TÜBİTAK'a ve tez çalışmama maddi destek sağlayan Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimine teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 47/2018-02 proje kodu ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	Hata
! Yer işareti tanımlanmamış.	
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Gebelik Döneminde Beslenme.....	5
2.1.1. Enerji.....	5
2.1.2. Makro besin öğeleri.....	6
2.1.3. Vitamin ve mineraller	7
2.2. Folat ve/veya Folik Asit	10
2.2.1. Folat ve folik asitin tanımı ve kaynakları.....	10
2.2.2. Folik asitin kimyasal yapısı.....	11
2.2.3. Folik asitin metabolizması ve fonksiyonları	11
2.2.4. Gebelik döneminde folat gereksinimi ve folik asit desteği.....	13
2.2.5. Doğurganlık çağındaki kadınlarda ve gebelik döneminde folik asit desteği kullanımı	14
2.2.6. Folik asit ve zenginleştirme	15
2.3. Folik Asit ve Gestasyonel Diabetes Mellitus	16
2.3.1. Gestasyonel diabetes mellitus tanımı, prevalansı ve patogenezi	16
2.3.2. Gestasyonel diabetes mellitus tanı kriterleri	17
2.3.3. Gestasyonel diabetes mellitus ve tıbbi beslenme tedavisi.....	19

2.3.4. Folik asit desteği ve gestasyonel diabetes mellitus	20
2.3.5. Maternal folat, B ₁₂ vitamini ve homosistein kan düzeyleri ve gestasyonel diabetes mellitus.....	23
2.3.6. Maternal folat, B ₁₂ vitamini ve homosistein kan düzeylerinin ve folik asit desteğinin fetüs sağlığı üzerine etkileri	25
3. MATERYAL VE YÖNTEM	31
3.1. Araştırma Yeri ve Süresi	31
3.2. Araç ve Gereçler	31
3.3. Deney Hayvanlarının Temini, Bakımı ve Çiftleştirme	31
3.3.1. Deney hayvanlarının yem bileşimi.....	32
3.3.2. Ratların vücut ağırlıkları ile yem tüketimlerinin ölçülmesi	33
3.3.3. Ratların kan örneklerin alınması ve değerlendirilmesi	34
3.3.4. Gebelerde glukoz intoleransının değerlendirilmesi	36
3.3.5. Yavru ratlarda insülin direnci ve obezite durumunun değerlendirilmesi..	36
3.3. Verilerin Değerlendirilmesi	36
3.4. Çalışmada Karşılaşılan Zorlukluklar ve Çalışmanın Sınırlılığı	37
4. BULGULAR	39
4.1. Maternal Bulgular	39
4.1.1. Anne ratların gebelik ve laktasyon döneminde ağırlık değişimine ait bulgular	39
4.1.2. Anne ratların gebelik ve laktasyon döneminde maternal besin tüketimi, günlük enerji, makro ve mikro besin ögesi alımına ilişkin bulgular.....	40
4.1.3. Anne ratlarda glukoz intoleransı, insülin direnci ve diğer biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi	44
4.1.4. Anne ratlarda gebelik dönemi ortalama folik asit alımı, vücut ağırlığı başına düşen folik miktarı, serum folik asit, B ₁₂ vitamini ve homosistein düzeylerinin glukoz intoleransı, insülin direnci ve diğer biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi.....	47
4.2. Fetal Bulgular.....	49
4.2.1. Yavru ratların vücut ağırlığı, vücut ağırlık değişimi ve obezite durumunun değerlendirilmesi.....	49

4.2.2. Yavru ratların haftasına, cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarları.....	53
4.2.3. Yavru ratların insülin direnci ve diğer biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi.....	55
5. TARTIŞMA	65
5.1. Maternal Bulguların Değerlendirilmesi	65
5.1.1. Anne ratların besin tüketimi ve ağırlık kazanımın değerlendirilmesi	65
5.1.2. Maternal folik asit desteğinin gebelerde glukoz intoleransı ve insülin direnciyle ilişkisinin değerlendirilmesi	66
5.1.3. Anne ratların serum folik asit, B ₁₂ vitamini ve homosistein düzeylerinin glukoz intoleransı ve diğer biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi.....	69
5.2. Fetal bulguların değerlendirilmesi	71
5.2.1. Anne ratların serum folik asit, B ₁₂ vitamini, homosistein düzeylerinin ve maternal folik asit desteğinin yavruların doğum ağırlığı ve vücut ağırlığı artışıyla ilişkisinin değerlendirilmesi	71
5.2.2. Yavru ratların besin tüketimlerinin değerlendirilmesi	75
5.2.3. Anne ratların serum folik asit, B ₁₂ vitamini ve homosistein düzeylerinin ve yavrularda obezite, insülin direnci ve diğer biyokimyasal bulguları üzerine etkilerinin değerlendirilmesi	76
5.2.4. Maternal folik asit desteğinin yavrularda obezite, insülin direnci ve diğer biyokimyasal bulguları üzerine etkilerinin değerlendirilmesi	77
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
KAYNAKLAR	87
EKLER.....	99
EK-1. Etik kurul onay belgesi.....	100
EK-2. Çalışma sırasında kullanılan malzemelerin listesi	104
EK-3. 2 mg/kg folik içeren yemin içeriği	105
EK-4. 5 mg/kg folik içeren yemin içeriği	107
EK-5. 40 mg/kg folik asit içeren yemin içeriği.....	109
EK-6. Yavru ratlara verilen yemin içeriği	111
ÖZGEÇMİŞ	112

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Gestasyonel diyabet tanı kriterleri	18
Çizelge 3. 1. Anne ratların gebelik ve laktasyon dönemi yem özellikleri	33
Çizelge 3.2. Gebe ve yavru ratlara uygulanan ötenazi zamanı	34
Çizelge 4.1. Maternal özelliklerin değerlendirilmesi.....	39
Çizelge 4.2. Gebelik döneminde anne ratların maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji, makro ve mikro besin ögesi alım miktarları.....	43
Çizelge 4.3. Laktasyon döneminde anne ratların maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji, makro ve mikro besin ögesi alım miktarları.....	44
Çizelge 4.4. Anne ratların maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi.....	45
Çizelge 4.5. Anne ratların oral glukoz tolerans test sonuçlarına göre kan glukoz değerlerinin değerlendirilmesi (mg/dL).....	46
Çizelge 4.6. Anne ratların insülin duyarlılığının değerlendirilmesi	47
Çizelge 4.7. Anne ratların gebelik dönemi boyunca ortalama folik asit alımı, serum folik asit, B12 vitamini ve homosistein düzeylerinin yavru doğum ağırlığı ve diğer biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi.....	48
Çizelge 4.8. Yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre vücut ağırlık değişimi ve obezitenin değerlendirilmesi.....	52
Çizelge 4.9. Yavru ratların haftasına, cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre obezite durumunun değerlendirilmesi	53
Çizelge 4.10. Yavru ratların haftasına, cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarlarının değerlendirmesi.....	54
Çizelge 4.11. Yavru ratların haftasına ve maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi.....	56
Çizelge 4.12. Yedi haftalık ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi.....	58
Çizelge 4.13. On iki haftalık ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi.....	60
Çizelge 4.14. Yavru ratların haftasına ve maternal diyet özelliğine göre insülin direncinin değerlendirilmesi	61

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.15. Yavru ratların serum folik asit, B12 vitamini ve homosistein düzeylerinin diğer biyokimyasal parametrelerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi	62
Çizelge 4.16. Anne ratların serum folik asit, B12 vitamini ve homosistein düzeylerinin yavrularda insülin direnci, obezite durumu ve diğer biyokimyasal parametrelerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi	63

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2. 1. Folat ve folik asitin kimyasal yapısı (A: Folik asit, B: Folat)	11
Şekil 2. 2. Folat ve folik asit metabolizması	12
Şekil 3.1. Çalışma süreçleri	35
Şekil 4.1. Gebelik ve laktasyon boyunca maternal vücut ağırlığı değişimi	40
Şekil 4. 2. Gebelik ve laktasyon dönemleri süresince anne ratların günlük ortalama besin tüketimi	41
Şekil 4.3. Gebelik ve laktasyon dönemi süresince maternal besin tüketiminde meydana gelen değişim	42
Şekil 4.4. Anne ratların oral glukoz tolerans test sonuçlarına göre kan glukoz değerlerinin değişimi	46
Şekil 4.5. Kontrol ve deney grubu yavru ratların ortalama doğum ağırlığı (g)	49
Şekil 4.6. Yavru ratların haftalık vücut ağırlığı değişimleri (g)	50
Şekil 4.7. Erkek ve dişi yavru ratların haftalık vücut ağırlığı değişimleri (g)	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
%	Yüzde
χ^2	Kikare
cm	Santimetre
dB	Desibel
dL	Desilitre
g	Gram
h	Hafta
kg	Kilogram
kcal	Kilokalori
L	Litre
m ²	Metrekare
mcg	Mikrogram
mg	Miligram
mL	Mililitre
n	Örneklem sayısı
ng	Nanogram
nmol	Nanomol
pg	pikogram

Kısaltmalar	Açıklamalar
5-MTHF	5-metiltetrahidrofolat
ADA	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)
APG	Açlık Plazma Glukozu
BAP	Bilimsel Araştırma Projeleri
BKİ	Beden Kütle İndeksi
D1	Deney 1 anne ratlar

Kısaltmalar	Açıklamalar
d1	Deney 1 yavru ratlar
D2	Deney 2 anne ratlar
d2	Deney 2 yavru ratlar
DASH	Dietary Approach to Stop Hypertension (Hipertansiyonu Durdurma İçin Diyet Yaklaşımları)
DFE	Diyet Folat Eşdeğeri
DHA	Dokosaheksaenoik Asit
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DRI	Dietary Reference Intake (Diyet Referans Alım Önerisi)
EAR	Estimated Average Requirement (Tahmini Ortalama Gereksinim)
EBNPG	Evidence-Based Nutrition Practice Guidelines (Kanıtı Dayalı Beslenme Uygulama Rehberi)
EFSA	European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
HbA1c	Glikozile Hemoglobin
HDL	High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
hPL	Human Placenta Lactogen (İnsan Plasenta Laktojeni)
IGF2	Insulin Like Growth Factor 2 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2)
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
IOM	Institute of Medicine (Amerikan Tıp Enstitüsü)
IQ	Intelligence Quotient (Entelektüel Zeka)
IU	International Unit (İnternasyonal Ünite)
K	Kontrol Anne Ratlar
k	Kontrol Yavru Ratlar
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid (Haberci ribonükleik asit)
NTD	Nöral Tüp Defekti
OGTT	Oral Glukoz İntolerans Testi

Kısaltmalar**Açıklamalar****PABA**

P-Aminobenzoik Asit

PG

Plazma Glukozu

SAM

S-adenozil Metionin

SPSS

Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı

TBSA

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması

TEMED

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

THF

Tetrahidrofolat

TNF- α

Tümör Nekroz Faktörü-Alfa

TÜBER

Türkiye Beslenme Rehberi

VA

Vücut Ağırlığı

VAA

Vücut Ağırlığı Artışı

WHO

World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

1. GİRİŞ

Gebelik süresi boyunca fetüsün büyüme ve gelişmesi için gerekli olan besin ögesi gereksinimleri anneden sağlanmakta olup maternal beslenme fetal sağlığın önemli bir belirleyicisidir [1, 2]. Yaşamın en erken dönemlerinde yeterli enerji, makro besin ögeleri, vitamin ve mineral alımının sağlanamaması, fetüste bazı kalıcı sağlık sorunlarına ve yetişkinlik dönemi hastalıklarına neden olmaktadır. Bu durum ‘‘Fetal Programlama Hipotezi’’ ile açıklanmaktadır. Bu hipotez, fetal yaşamın çocukluk ve yetişkinlik döneminde başlayan diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklarla ilişkisine odaklanmaktadır [3]. Fetal programlama, gebelik döneminde uygun olmayan beslenme durumuna maruz kalan annelerin yavrularında fetal gelişim bozukluğunun oluşabileceğine ve fetüsün maruz kaldığı olumsuzluklara karşı hayatta kalmasını sağlayan adaptasyonların fetal yaşamda gelişebileceğine dayandırılmaktadır [4]. Pek çok büyük çaplı epidemiyolojik çalışma fetal programlama hipotezini desteklemekte olup ortaya konulan epidemiyolojik çalışma sonuçları deneysel çalışmalarla desteklenmiştir [5, 6].

Konsepsiyon dönemden doğuma kadar maternal fizyolojide belirgin değişiklikler görülmektedir. Gebelik boyunca fetüsün büyüme ve gelişimin hızlı olmasından dolayı gebenin artan enerji, mikro ve makro besin ögesi gereksinimlerinin karşılanması önem kazanmaktadır [7, 8]. Gebelik döneminde günlük enerji gereksinimindeki artışla beraber B grubu vitaminleri ve özellikle folata olan gereksinim artmaktadır [8]. Gebelerde artan folat gereksiniminin karşılanamamasından kaynaklı ortaya çıkan düşük serum folat seviyeleri, erken doğum ve düşük doğum ağırlığıyla ilişkilendirilmektedir. Ayrıca gebelik öncesi ve gebelik sırasındaki serum folat düzeylerinin eksikliği nöral tüp defektleri (NTD) riskini artırmaktadır [9].

Optimal maternal serum folat düzeyinin, fetüs sağlığı ve NTD’den koruyucu rolünden dolayı, prekonsepsiyonel ve gebelik döneminde folik asit desteği önerileri önem kazanmıştır [10]. Gebelik döneminde artan folat gereksiniminin besinlerle karşılanması mümkün olmadığından, gebelerde folik asit desteği tüm dünyada önerilmektedir [11-13]. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization: WHO)) 1968 yılında profilaktik olarak gebelik boyunca folik asit alımını önermekte olup 1998 yılından bu yana önerilen ek folik asit desteğinin miktarı 400 mcg/gün olarak belirlemiştir [14]. Ülkemizde de WHO önerileri doğrultusunda doğurganlık çağındaki tüm kadınlara prekonsepsiyonel dönemden başlayarak

gebeliğin ilk üç ayı boyunca besin kaynaklarına ek olarak 400 mcg folik asit desteği verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır [1]. Ancak profilaktik olarak verilen bu miktar bazı durumlarda artırılmalıdır. Özellikle geçmişinde NTD öyküsü olan gebelerde bu doz 5 mg folik asite çıkmaktadır [15]. Fakat bazı ülkelerde bu riskin olup olmadığına bakılmaksızın, yüksek miktarlarda folik asit desteği uygulanabilmektedir. Örneğin; Hindistan'da tüm gebelere 500 mcg folik asit desteği alımı önerilirken, doğum uzmanlarının çoğunluğunun NTD'lerini önlemek amacıyla rutin olarak gebeliğin erken döneminde yüksek dozda (5 mg) folik asit desteği önerdiği belirtilmektedir. Ayrıca gebe kadınların çoğunun gebeliğinin on ikinci haftasından sonrada; yani nöral tüp defekti riskinin ortadan kalkmış olmasına rağmen folik asit kullanmaya devam ettiği de bildirilmiştir [16].

Ülkemizde gebelik döneminde her ne kadar folik asit desteği kullanım oranları istenilen düzeyde olmasa da [11-13], gebe kadınlar besin desteklerinin sıklıkla kullanıldığı gruplar arasında yer almaktadır. Gebe kadınlarda multivitamin-mineral, sadece mineral ve sadece vitamin desteği kullanım düzeyinin %40-91 arasında değiştiği belirtilmektedir [17]. Özellikle bazı gebelerin kullandıkları multivitaminlerin folik asit içeriğine ek olarak ayrı folik asit desteği alıyor olması gebelerin gereksinimi olan folik asit miktarlarının üstüne çıkması olasılığını da artırmaktadır.

Günümüzde düşük maternal folat düzeyinin fetal sağlık üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir. Son dönemlerde ise artmış folik asit alımının ve yüksek maternal folat seviyelerinin olumsuz etkileri ön plana çıkmıştır. Yapılan araştırmalarda, maternal dönemde maruz kalınan yüksek miktarlardaki folik asitin gebe ve yavrular için olası olumsuz sağlık etkilerini araştırmaya odaklanılmıştır [18-20]. İnsan ve hayvan çalışmalarının bazılarında yüksek maternal folat düzeyleri ve maternal dönemde artmış folik asit desteğinin gebelerde gestasyonel diyabet, çocuklarda ise insülin direnci ve glukoz intoleransı ile ilişkisi gösterilmiş olmakla beraber henüz bu ilişkinin mekanizması belirlenebilmiş değildir. Ancak olası mekanizmalar üzerinde çalışılmaktadır [10, 19-24].

Yüksek maternal folat düzeylerinin çocuklarda artmış insülin direnciyle olan ilişkisine yönelik çalışmalar giderek artmakta olup [10, 16], gebelerin yüksek miktarda folik asit alımından kaynaklı oluşan sağlık sorunlarına yönelik çalışmalar sınırlıdır [22, 25, 26]. Maternal dönemde yüksek miktarda alınan folik asit desteğinin gestasyonel diyabetle ilişkili

olabileceği ileri sür÷lmekte iken literat÷rde bu sonucu destekleyecek hen÷z deneysel bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu ilişkiyi irdelleyecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu veriler doğrultusunda, bu çalışma maternal d÷nemde y÷ksek miktarda folik asite maruziyetin gebe ratlarda bozulmuş glukoz toleransı ve gestasyonel diyabet; yavru ratlarda ise insulin direnci ÷zerine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır. Bu çalışmaya dair òngör÷len hipotezler;

Hipotez 1. Maternal d÷nemde y÷ksek miktarda folik asit alımı gebelerde bozulmuş glukoz toleransı ve gestasyonel diyabetle ilişkilidir.

Hipotez 2. Maternal d÷nemde y÷ksek miktarda folik asit alımı gebelerin yavrularında kan glukoz seviyelerinin artması ve ins÷lin direnciyle ilişkilidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelik Döneminde Beslenme

Gebelik dönemindeki maternal beslenmeyle fetüs ve yeni doğan sağlığı arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. Konsepsiyon dönemden doğuma kadar maternal fizyolojide belirgin değişikliklerin görülmesi, fetüsün büyüme ve gelişimin hızlı olmasından dolayı bu dönemde gebenin yeterli ve dengeli beslenmesinin sağlanarak gereksinimlerinin karşılanması önem kazanmaktadır. Çünkü sağlıklı geçirilen bir gebelik dönemi hem anne hem de fetüs için oldukça önemlidir [7].

Gebelikte oluşan fizyolojik değişikliklerle birlikte gebenin enerji ve besin ögesi gereksinimi artmaktadır. Gebelere, artan gereksinimlerinin karşılanmasının yanında yeterli ağırlık kazanımını, fetal büyüme ve gelişimi ile gebenin depolarının dengede tutulmasını sağlayan beslenme önerileri yapılması gerekmektedir [8]. Gebenin yaşı, gebelik öncesi vücut ağırlığı, besin ögeleri depolarının yeterlilik düzeyi ve fiziksel aktivite gibi birçok etmene bağlı olarak enerji, makro ve mikro besin ögeleri gereksinimleri artmaktadır [9].

2.1.1. Enerji

Gebelik döneminde fetal büyüme ve gebeliğin oluşturduğu metabolik gereksinimlerin karşılanabilmesi için enerji gereksinimi artmaktadır. Tekil gebeliklerde metabolizma hızı ortalama %15 kadar artmaktadır. Gebelik döneminde önerilen ağırlık kazanımını sağlayacak düzeyde enerji gereksinimini sağlanmalıdır [1]. Amerikan Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine: IOM) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority: EFSA) gibi uluslararası kuruluşlar gebelik döneminde artan enerji gereksiniminin karşılanması için normal enerji gereksinimine ek trimesterlere özgü enerji miktarları belirlemişlerdir. Amerikan Tıp Enstitüsü, gebeliğin ilk trimesterinde genel enerji gereksiniminin değişmediğini yani gebe olmayan kadınların gereksinimine (25-30 kkal/kg) benzer şekilde hesaplanması gerektiğini önermektedir. EFSA ise ilk trimesterde 70 kkal/gün ek enerji gereksinimi olduğunu belirtmektedir. IOM ikinci ve üçüncü trimesterde sırasıyla 340 kkal ve 452 kkal/gün, EFSA ise 260 kkal/gün ve 500 kkal/gün ek enerji alınmasını önermektedir. Gebeliğe fazla kilolu ve obez olarak başlayan gebeler için ikinci ve üçüncü trimesterler için ek 150-300 kkal/gün önerilmektedir [27, 28]. Türkiye Beslenme

Rehberi'nde (TÜBER-2015) ise gebelik döneminde önerilen ek enerji miktarları EFSA önerisiyle aynıdır. Gestasyonel obezitesi olan ve ağırlık kazanımı fazla olan gebelerde ise günlük enerji eklemesi yapılmadan normal enerji gereksiniminin verilmesi yeterlidir [9]. Enerji hesabı gebelik öncesi beden kütle indeksi (BKİ), maternal yaş, ağırlık kazanma hızı, fizyolojik iştah göz önünde tutularak bireye özgü yapılmalıdır. Vücut ağırlık takibi enerji alımının yeterliliğini saptamada kullanılmaktadır [8]. Yeterli enerji alımı anne ve fetüsün sağlığını olumlu yönde etkilerken fazla enerji alımı gebeliğin sağlıklı geçirilmesini riske atmaktadır. Çünkü artmış besin tüketimi obezite, diyabet, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere kısa ve uzun süreli anne sağlığı riskleriyle ilişkilidir. [14].

2.1.2. Makro besin öğeleri

Gebelik döneminde maternal ve fetal dokuların sentezinin desteklenmesi için protein gereksinimi artmaktadır. Protein gereksinimi gestasyon süresince artar, üçüncü trimesterde artış maksimum düzeye ulaşır. Gebeliğin ilk yarısında protein gereksinimi gebelik öncesi döneme benzer 0.8 g/kg/gün, gebelik döneminin ikinci yarısında ise 1.1 g/kg/gündür. [1]. Uluslararası beslenme rehberleri ve TÜBER'e göre gebelerde ek protein alımı biyolojik değeri yüksek 10-20 g/gün protein olarak önerilmektedir [9]. Pratik olarak gebe bir kadının günlük toplam protein gereksinimi 1,2-1,5 g/kg/gün olarak da hesaplanabilir [8]. Gebelik döneminde yetersiz protein alımı fetal büyüme geriliği dahil olmak üzere bir çok olumsuz sonuçları vardır. Vejetaryan, adölesan ve çoğul gebelik durumu olan gebeler protein alımlarının önemsenmesi gereken gruplar arasındadır [1]. Gebelerde artan yağ ve karbonhidrat gereksiniminde karbonhidrat ve yağ türü önem kazanmaktadır. Artan karbonhidrat gereksinimi kan glukozunu korumaya ve ketozisi önlemeye yardımcı olacak şekilde sağlanmalıdır. Basit şeker, şekerli içecekler, meyve suyu tüketimi yerine tam tahıllı ekmek ve tahıllar, kurubaklagiller, yeşil yapraklı sebzeler ve meyveler gibi kompleks karbonhidrat kaynaklarının tüketimine yer verilmelidir. Gebelerin yeterli kompleks karbonhidrat alımının sağlanmasıyla günlük önerilen 25-30 g posa alımı da sağlanmış olacaktır. Gebelikte yeterli posa alımı kan lipidlerinin ve glukozunun kontrolü, vücut ağırlığının denetiminin sağlanmasında ve konstipasyonun önlenmesinde etkili olacaktır [1, 7, 29]. Gebe beslenmesinde önerilen yağ miktarı uygun ağırlık kazanımı için önerilen enerji gereksinimlerine bağlıdır. Yağ türü olarak da çoklu doymamış yağ asitlerinin (omega-6 (linoleik asit) ve omega-3 (alfa-linolenik asit) yağ asitlerinin artırılması önemlidir [1]. Omega-3 yağ asidi alımıyla özellikle de dokozahekzaenoik asit (DHA) alımı fetal beyin

gelişimi ve yenidoğan bilişsel gelişim arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır [14]. Balık ve diğer deniz ürünleri omega 3 yağ asitleri açısından en iyi kaynaklar arasındadır. Gebe beslenmesinde önerilen DHA alımı (200 mg/gün) için haftada bir ile iki porsiyon civa ve ağır metal içermeyen balıkların tüketimine yer verilmelidir [14, 30].

2.1.3. Vitamin ve mineraller

Gebelerde artan besin ögesi gereksinimlerinin karşılanması için besin tüketiminin ve çeşitliliğin artırılması ve uygun besinlerin seçimlerin sağlanmasına rağmen bazı durumlarda ek vitamin ve mineral desteğinin kullanılması ve prekonsepsiyonel dönemden itibaren suplementasyona başlanması gerekmektedir [31]. Özellikle çoğul gebelik yaşayan, sigara, alkol, ilaç kullanan, vejetaryan ve yetersiz beslenen gebelerin gebelik süresince vitamin ve mineral desteği alması gerekebilir [8]. Bu vitamin ve mineraller arasında D vitamini, kalsiyum, demir, iyot ve folik asit yer almaktadır [31].

Demir

Demir yetersizliği dünya genelinde en yaygın görülen mikro besin ögesi yetersizliklerinden biri olup, gebeler en önemli risk gruplarından biridir. Bölgesel farklılıklar olmasına karşın dünya genelinde gebe kadınların yaklaşık %42'sinde demir yetersizliği anemisi görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu prevalansın daha yüksek olduğu belirtilmektedir [1]. Gebelik döneminde özellikle ilk trimesterde görülen yetersiz demir alımına bağlı görülen demir yetersizliği, maternal anemi, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal ve neonatal mortalite riskini artırabilmektedir. Gebelik döneminde yüksek demir eksikliği insidansının görülmesi ve bu dönemde artan maternal ve fetal demir gereksinimi demir desteğinin önemini ortaya koymaktadır. Gebeliğe düşük demir depolarıyla başlayan kadınlarda ve adolesanlarda gebelik öncesi demir desteğinin maternal demir depolarının düzeyini iyileştirdiği gösterilmiştir [14]. Gebelikte artan demir gereksiniminin karşılanabilmesi için kırmızı et, kümes hayvanları, yumurta, kuru meyveler, kurubaklagiller, pekmez, tam tahıl ve zenginleştirilmiş tahıl ürünleri gibi demirden zengin besinlerin gebe beslenmesinde yer alması önemlidir. Ayrıca öğünlerinde C vitamininden zengin taze meyve ve sebzelerin olması demirin vücutta kullanımını artırmaktadır [8]. Türkiye'de birçok kadın yeterli demir depoları ile gebe kalmadığı ve gebelikle birlikte artan fizyolojik gereksinimin karşılanması için gebelere demir desteği uygulanmaktadır.

Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2007 yılında yayınlanan Gebelerde Demir Desteği Uygulaması genelgesiyle gebelere demir desteği sağlanmaktadır. Gebeliğin 16. haftasından itibaren gebelik süresince altı ay ve doğum sonrası üç ay olmak üzere toplam dokuz ay, 40-60 mg/gün elementer demir içeren supleman kullanımı önerilmektedir [32].

D vitamini

Günümüzde D vitamininin plasental fonksiyonlar, glukoz homeostazı, enfeksiyon ve inflamasyondaki etkilerine yönelik araştırmalar giderek artmaktadır. Düşük maternal D vitamini düzeyi fetal kemik oluşumunu olumsuz etkilemektedir [1]. Ayrıca D vitamini eksikliğinin görüldüğü gebelerde proinflamatuvar sitokinler artmaktadır ve D vitamini eksikliği insülin direnci ve bozulmuş insülin salınımıyla ilişkilendirilmektedir [33]. D vitamini preeklampsi, preterm doğum, gestasyonel diyabet, bakteriyel vajinoz ve sezaryen doğumun önlenmesinde rol oynamaktadır [1]. Vücudun D vitamini gereksinimi güneş ışığı yoluyla karşılanmaktadır ve besin kaynaklarıyla gereksinimin karşılanması pek mümkün olmamaktadır. Gebelik döneminde artan gereksinimin karşılanması için ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından tüm gebelere 2011 yılından itibaren D vitamini desteği programı başlatılmıştır. Gebeliğin 12. haftasından itibaren 1200 IU (9 damla) D vitamini desteğine başlanması ve gebelik süresince devam edilmesi ve doğum sonrası da en az 6 ay emzirme süresince desteğe devam edilmesi önerilmektedir [9].

Kalsiyum

Gebelik döneminde yeterli kalsiyum alımıyla fetal iskelet yapısının gelişimi ve maternal kemik kütlelerinin korunması, annenin ileryen yaşlarda osteoporozdan korunması sağlanır. Maternal kalsiyum alımının fetal kemik oluşumundaki rolüne ek olarak düşük kalsiyum alımı intrauterin büyüme geriliği ve preeklampsi riskinin artması ile ilişkilidir. Gebelik döneminde hormonal faktörler kalsiyum metabolizmasını ciddi ölçüde etkiler ve kalsiyumun emilimi iki katına çıkar. Gebelik sırasında kemik mineralleri mobilize olur ve laktasyon ile birlikte yenilenmeye başlar [1]. Gebelikte kalsiyum gereksinimi gebelik sırasında kalsiyum emilimi ve maternal kemik kalsiyum mobilizasyonundaki artış nedeniyle aynı yaştaki gebe olmayan kadınlarla benzerdir. Ülkemizde TÜBER-2015 önerilerine göre gebelerde kalsiyum gereksinimi 950-1000 mg/gün olarak belirtilmektedir [9]. Kalsiyum gereksiniminin karşılanması için en iyi kaynağı olan süt ve ürünlerinin tüketiminin

artırılması gerekmektedir [9]. Kalsiyum alımları yetersiz olduğu saptanan gebeler için; hem anne hem de fetüsün kalsiyum gereksinimlerini karşılayabilecek şekilde eklemeler yapılabilir [14].

İyot

İyot tiroksin molekülünün bir parçasıdır, makro besin öğelerinin metabolizmasında, fetal nöral miyelinasyon ve gen ekspresyonunda rol oynamaktadır [1]. İyot, fetüsün normal beyin gelişimi ve büyümesi için gereklidir. Gebelik döneminde tiroid hormon sentezinde %50 artışa bağlı olarak artan iyot gereksinimleri hem anne hem de fetüsün iyot yetersizliği riskini artırabilmektedir. İyot eksikliği konjenital anomaliler, fetal guatr, ölü doğum, prematüre doğum, fetal büyümede gerilik, kretinizm ve azalmış IQ düzeyiyle ilişkilendirilmiştir. Dünya üzerinde birçok insan deniz ürünlerinin yetersiz tüketimi veya iyottan fakir topraklarda yetişen ürünleri ve guatrojenleri tüketmesinden dolayı iyot yetersizliği açısından risk altındadır [1, 14]. Ülkemiz ve dünya genelinde pek çok ülkede bu yetersizliğin önüne geçebilmek için tuzun iyotlanması ülke politikası olarak kabul edilmiş ve uygulanmaktadır. Dünya nüfusunun yaklaşık %70'inin iyotlu tuza erişimi bulunmaktadır. Türkiye'de TÜBER-2015 önerilerine göre gebelerde iyot gereksinimi 200 mg/gün olarak belirtilmektedir [9].

Folik Asit

Gebelerin diyetteki folat eşdeğerlerinin günlük önerilen miktarı maternal eritropoezi, DNA sentezini, fetal ve plasental büyümeyi desteklediği için artar [1]. Gebelerde düşük folat seviyeleri erken gebelik sonlanması, düşük doğum ağırlığı ve erken doğumla ilişkilidir. Erken dönem maternal folat eksikliği, nöral tüp defektleri (NTD) ve artmış konjenital malformasyon insidansı ile ilişkilidir. Perikonsepsiyonel dönemde folik asit desteğinin uygulanması bu sağlık sorunlarının görülme sıklığını azaltmaktadır [34]. Pek çok gebeliğin plansız olması ve nöral tüpün gebeliğin 4. haftanın sonunda, çoğu kadın gebe olduğunu fark etmeden önce kapanması nedeniyle doğurganlık çağındaki tüm kadınların folik asit alımı artırılmalıdır ve besin desteklerinden ve zenginleştirilmiş besinlerden karşılanması önerilmektedir [1]. Planlı gebeliklerde gebelik öncesi dönemden başlayarak gebeliğin ilk 3 ayı boyunca folik asit desteğinin devam ettirilmesi vurgulanmaktadır [8, 9]. Dünya Sağlık Örgütü 1968 yılında profilaktik olarak gebelik boyunca folik asit alımını önermekte olup

1998 yılından bu yana önerilen ek folik asit desteğinin miktarını 400 mcg/gün olarak belirlenmiştir. [14]. Ülkemizde de WHO önerilerine benzer şekilde doğurganlık çağındaki tüm kadınların prekonsepsiyonel dönemden başlayarak gebeliğin ilk üç ayı boyunca besin kaynaklarına ek olarak 400 mcg folik asit desteğinin gerektiği vurgulanmaktadır [9]. TÜBER-2015 önerilerine göre gebelik döneminde 600 mcg/gün folat alınması gerekmektedir. Folik asit desteği kullanan gebe kadınlar gereksinimlerinin üçte ikisini suplemantasyonla (400 mcg) karşılamış olmaktadır. Kalan miktarın (200 mcg) diyetsetel kaynaklardan karşılanması için gebelik süresince yeterli taze sebze ve meyve tüketimi de sağlanmalıdır [14].

Doğurganlık çağı kadınlarda bazı durumlarda profilaktik olarak verilen folik asit desteğinin miktarının artırılması gerekmektedir. Özellikle diyabeti olan ya da antikonvülsan kullanan kadınlarda gebeliğin 12. haftasına kadar diyetle folattan zengin besin tüketimine ek olarak, günde 4-5 mg folik asit desteği yapılması önerilmektedir. Bu kadınlarda 12. haftadan sonra ve laktasyon döneminde folik asit alımı yeniden 0.4-1.0 mg/gün'e çekilebilir [35]. Ayrıca daha öncesinde NTD öyküsü olan gebelere, desteğin en az 3 ay öncesinden başlanması ve gebeliğin en az üç ayında devam edilmesi ve 4-5 mg/gün önerilmektedir [1, 14]. Bu nedenle bu riski taşıyan kadınlarda gebeliğin planlı olması ayrıca önem taşımaktadır.

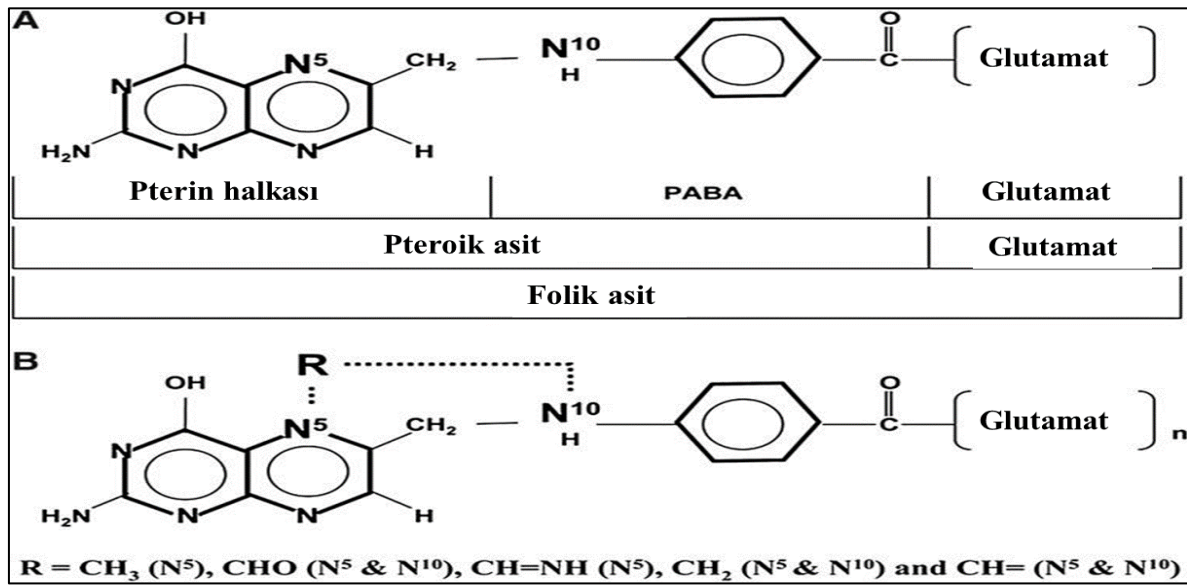
2.2. Folat ve/veya Folik Asit

2.2.1. Folat ve folik asitin tanımı ve kaynakları

Folat ve folik asit terimleri birbirinden farklıdır. Folat suda çözünen bir B grubu vitaminidir ve folatın okside edilmesiyle elde edilen ticari/sentetik formu folik asit olarak belirtilmektedir [36]. Folat 1941 yılında ıspanaktan izole edilmiştir ve adını yaprak anlamına gelen latince sözcük "folium"dan almıştır [37]. Folat pek çok besinde doğal olarak bulunmasına rağmen, sınırlı sayıda folattan zengin besin kaynağı bulunmaktadır. Folattan zengin besin kaynakları arasında koyu yeşil yapraklı sebzeler (brokoli, ıspanak vb.), kuru baklagiller (nohut, mercimek, fasulye vb.), yumurta sarısı, tam tahıllar, yer fıstığı, badem, ceviz, maya ve karaciğer yer almaktadır [38]. Folat besinlerde doğal olarak bulunmakta iken folik asit zenginleştirilmiş ürünler ve besin desteklerinde yer almaktadır [34, 36].

2.2.2. Folik asitin kimyasal yapısı

Folik asit pteridin halkasına p-aminobenzoik asit (PABA) bağlanması sonucu oluşan pteroik aside ilave bir veya daha fazla glutamik asitten oluşmaktadır (Şekil 2. 1). Bundan dolayı pteroglutamik asit olarak da bilinir [37]. Çeşitli bitkiler ve bakteriler folik asiti sentezleyebilmektedir. Fakat insanlar ve hayvanlar PABA sentezini yapamadıklarından ve glutamati pteroik aside bağlayamadıklarından dolayı folatın besinlerle alımına gereksinim duyarlar [39, 40].



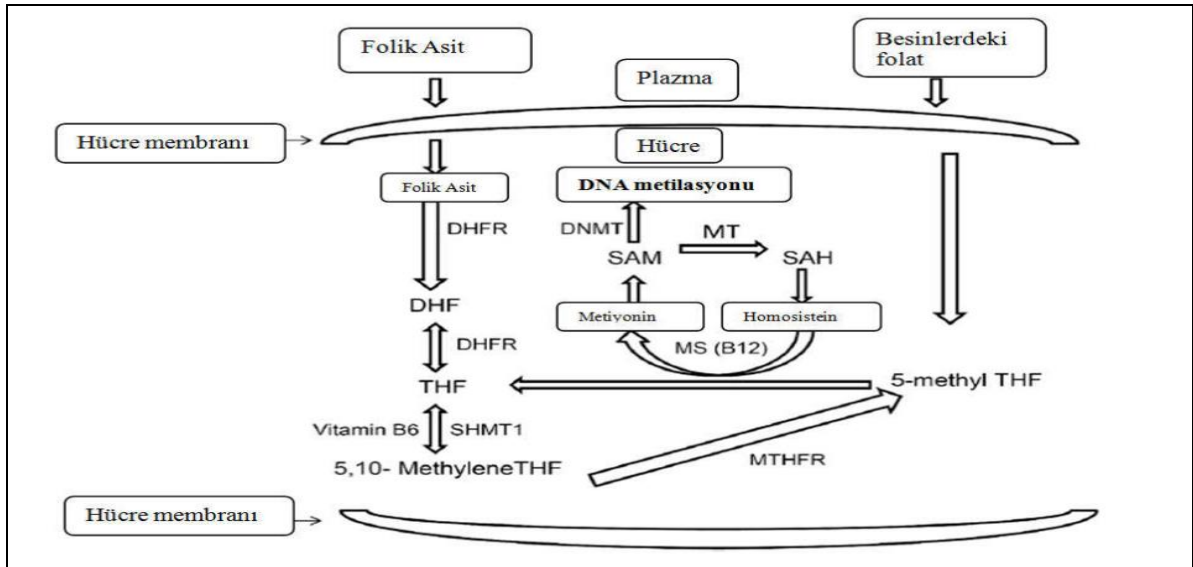
Şekil 2. 1. Folat ve folik asitin kimyasal yapısı (A: Folik asit, B: Folat)

2.2.3. Folik asitin metabolizması ve fonksiyonları

Besinlerle alınan folat ince bağırsakta konjugaz enzimiyle hidrolize olduktan sonra emilmektedir. Folik asit ise vücuda alımından hemen sonra ince bağırsağın proksimal kısmında difüzyon yoluyla emilmektedir [41]. Yetişkin bireyin vücudunda toplamda 5-10 mg folat bulunmaktadır. Folatın metabolizmada etkinlik gösterebilmesi için dihidrofolat redüktaz enzimi yardımıyla tetrahidrofolat (THF) formuna indirgenmesi gerekmektedir [36, 41]. Folat döngüsüne girmeden önce karaciğerde metil grubu eklenerek dolaşım ve depolama formu olan 5-metiltetrahidrofolata (5-MTHF) dönüşür. Folatın indirgenme kapasitesi sınırlıdır ve yüksek doz folik asit alımlarında dolaşımda indirgenmemiş folik asit görülebilir [39, 42].

Folat nükleotid biyosentezi, metiyonin döngüsü ve metilasyon reaksiyonlarına katılarak görev almaktadır. Nükleik asitlerin sentezinde kullanılan azot bazlarının üretiminde yani hücre bölünmesinin düzenlenmesinde önemli rol almaktadır [42]. Membran fosfolipitlerinin, nörotransmitterlerin ve epigenetik modifikasyonların sentezlenmesi, onarımı veya düzenlenmesi gibi metilasyon reaksiyonlarında karbon vericisi olarak görev almaktadır [10, 36, 43]. Ayrıca mitokondride protein sentezinin başlatılması ve çeşitli amino asitlerin metabolizmasında (metiyonin, serin, glisin ve histidin) yer almaktadır [34].

Metionin homosistein döngüsünde; folik asit homosisteine metionin sentaz ve 5-metilentetrahidrofolat redüktaz enzimleri aracılığıyla metil grubunun taşınmasında görev almaktadır. Böylece plazma total homosistein seviyesinin düzenlenmesinde etkili olur ve birçok metilasyon reaksiyonunun temel metil donörü olan S-adenozil metionini (SAM) üretiminde kullanılır [44]. Metil grubu aktarılmadan önce THF'a ve ardından serin hidroksimetiltransferaz ile 5,10- metilentetrahidrofolata dönüşür. Folat metabolizmasında anahtar substrat olan 5,10- metilentetrahidrofolat ise metionin yenilenmesine veya nükleotid biyosentezine yönlenebilir (Şekil 2. 2) [45].



Şekil 2. 2. Folat ve folik asit metabolizması

Serum folat yetersizliğinde plazma homosistein düzeyi artmakta, DNA metilasyonu değişmekte ve genomik kararsızlık ortaya çıkmaktadır. Buna bağlı olarak pek çok sağlık sorunuyla karşı karşıya kalınmaktadır. Bu sağlık sorunları arasında anemi, güçsüzlük, yorgunluk, huzursuzluk, solunum güçlüğü, büyük ve şişmiş dil, kalp damar hastalığı,

gelişimsel gerilik, nöropsikiyatrik hastalıklar, kongenital hastalıklar ve NTD yer almaktadır [45, 46].

2.2.4. Gebelik döneminde folat gereksinimi ve folik asit desteği

Folat ve folik asit farklı biyoyararlıklara sahiptir. Besin destekleri ve zenginleştirilmiş besinlerle alınan folik asitin (%85) biyoyararlılığı, besinlerde bulunan folattan (%50) daha fazladır. Günlük folat gereksiniminin karşılanması için önerilen yeterli folat alım miktarı farklı formların biyoyararlılığı esas alınarak ‘diyet folat eşdeğeri (DFE)’ olarak hesaplanmaktadır [47]. Bir mcg diyet folat eşdeğeri besinlerde bulunan 1 mcg folat vitaminine, besinlerle birlikte alınan 0.6 mcg folik asit desteğine ve aç karnına alınan 0.5 mcg folik asit desteğine eş değer olarak bilinmektedir. Gebelik döneminde gebelere diyetel folat kaynaklarının yanında folik asit desteği uygulandığında diyetin toplam folat eşdeğeri bir eşitlikle hesaplanmaktadır. (Diyet folat eşdeğeri (DFE)=Besinlerle Alınan Folat (mcg) + 1.7 x Folik asit (mcg) formülüyle hesaplanır) [48].

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority: EFSA) tarafından önerilen yeterli folat alım düzeyi 600 mcg/gün’dür. Besinlerden sağlanan folat alımının güvenli olduğu ve yüksek miktarlarda alınması halinde herhangi bir yan etkisinin olmadığı belirtilmektedir. Ayrıca EFSA tarafından belirtilen tolere edilebilir üst alım düzeyi, folatın ticari formu olan; folik asitin alımına göre 1000 mcg/gün’dür [38]. Ülkemizde gebelerin günlük folat gereksinimlerinin karşılanması için yapılan öneriler EFSA önerisiyle aynıdır [9].

Folat gebelerde ve fetüs fizyolojisinde DNA sentezi, metilasyon reaksiyonları ve hücre bölünmesi üzerinde etkilidir. Bu yüzden gebelerde artan folat gereksiniminin sağlanması ayrıca önemlidir. Gebe kadınlarda artan folat gereksinimi tek başına beslenmeyle karşılanamamaktadır ve bu nedenle gebelere folik asit desteği önerilmektedir [49]. Dünya Sağlık Örgütü gebelik döneminde artan folat gereksiniminin karşılanması amacıyla, 1998 yılından bu yana profilaktik olarak gebelik boyunca folik asit desteğini önermekte olup önerilen ek folik asit desteğinin miktarını 400 mcg/gün olarak belirlemiştir [14]. Ülkemizde de WHO önerilerine benzer şekilde doğurganlık çağındaki tüm kadınların prekonsepsiyonel dönemden başlayarak gebeliğin ilk üç ayı boyunca besin kaynaklarına ek olarak 400 mcg folik asit desteğinin gerektiği vurgulanmaktadır [9]. Folik asit desteği kullanan gebe kadınlar

gereksinimlerinin üçte ikisini suplemantasyonla (400 mcg) karşılamış olmaktadır. Kalan miktarın (200 mcg) diyetel kaynaklardan karşılanması gerekmektedir.

2.2.5. Doğurganlık çağındaki kadınlarda ve gebelik döneminde folik asit desteğı kullanımı

Gebelik döneminde artan folat gereksiniminin beslenmeyle karşılanması mümkün değildir. Portekiz’de yürütölen bir çalışmada kadınların gebelik öncesi ve gebelik sırasında folat yetersizliklerinin sırasıyla %58.2 ve %90.8 olduğı belirtilmiştir [50]. Ülkemizde Türkiye Beslenme ve Sağık Araştırması (TBSA-2010) verilerine göre; doğurganlık çağındaki kadınlarda (19-50 yaş arası) günlük diyetle alınan ortalama folat miktarları 321 mcg ve gebelerde ise 348 mcg olarak saptanmıştır [51]. Ayrıca doğurganlık çağındaki kadınlarda folat için tahmini ortalama gereksinimin (Estimated Average Requirement: EAR) altında kalanların sıklığının yüksek olduğı belirlenmiştir (>%30) [9]. Böylece gebelerde yetersiz folat alımı ve neden olduğı sağık sorunlarından dolayı, folik asit desteğı doğurganlık çağındaki kadınlarda ve gebelerde dünya genelinde uygulanan koruyucu bir halk sağığı uygulaması olarak yerini almıştır. Fakat kadınların folik asit desteğı farkındalıkları, bilgi düzeyi ve uygun kullanımı hala istenilen düzeyde değildir [11-13]. Gebe ve doğurganlık çağındaki kadınlarda folik asit desteğı kullanımına yönelik yapılan çalışmalarda farklılıklar gözlenmiştir. Yeni Zelanda gibi eğitim düzeyinin yüksek olduğı bir ülkede doğurganlık çağındaki kadınların sadece %50’sinin folik asit desteğı aldığı belirlenmiştir [52]. Ülkemizde TBSA-2010 sonuçlarına göre, gebelerin sadece %15.1’inin folik asit desteğı kullandığı gösterilmiştir [9]. İrlanda’da yürütölen takipli bir çalışma sonuçları; folik asit desteğı kullanma oranlarının planlı gebeliklerde, yaşı > 30 yıl, obez olmayan, eğitim düzeyi yüksek ve çalışan kadınlarda daha yüksek olduğunu göstermiştir. Beş yıl boyunca süren bu çalışma sonlandırıldığında; prekonsepsiyonel dönemde folik asit desteğı kullananların oranının özellikle birden fazla doğum yapanlar, 30-39 yaş arası İrlanda doğumlu ve obez olan kadınlarda yıllar içinde azaldığı belirtilmiştir [53]. Prekonsepsiyonel ve gebelik döneminde folik asit desteğinin kullanımının karşılaştırıldığı çalışmalarda değerlendirildiğinde, gebelik döneminde farkındalığın daha yüksek olduğı görölmektedir. Çin’de yürütölen bir çalışmada prekonsepsiyonel dönemde folik asit desteğı kullanım oranı %16.2 iken, gebelik döneminde bu oranın %83.2’lere çıktığı belirlenmiştir [19]. İtalya’da yürütölen ve gebelerde folik asit desteğı kullanımlarının değerlendirildiğı bir başka çalışmada da çok benzer sonuçlar elde edilmiştir. Gebelerin üçte ikisinden fazlası (% 84,0) gebelik döneminde folik asit desteğı kullanmasına rağmen sadece dörtte birinin (% 23,5)

gebe kalmadan önce desteğe başladığı belirlenmiştir [54]. Ülkemizde de belirtilen çalışma sonuçlarına benzer şekilde gebelerde folik asit desteği kullanımının gebelik döneminde daha yüksek oranlarda olduğu saptanmıştır. Ülkemizde bölgesel olarak yapılan bir çalışmada, gebelik döneminde gebelerin %80,8'inin ve prekonsepsiyonel dönemde ise sadece %25,0'inin folik asit desteğini kullandığı belirlenmiştir [55]. Yani gebelik döneminde folik asit desteği kullanımının, gebe kalmadan kullanma oranlarına göre yaklaşık 3 kat arttığı görülmektedir. Folik asit desteğinin gebelik öncesi dönemden itibaren kullanılması önerilmesine rağmen, özellikle gebelik döneminde kullanımın artmasının en büyük etkeni olarak gebeliklerin planlı olmaması gösterilebilir.

2.2.6. Folik asit ve zenginleştirme

Vitamin ve mineral eksikliklerinin önlenmesinde besin zenginleştirme uygulaması temel yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Doksanlı yılların başında yürütülen iki çok önemli çalışmada, prekonsepsiyonel dönemde folik asit desteğinin NTD'nin ortaya çıkması ve tekrarlanmasının önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca pek çok ülkede besin zenginleştirme uygulamalarından sonra NTD insidansının %30 ile %70 arasında azalma olduğu belirtilmektedir [56]. Böylece ülkelerde folik asit desteğinin yanında besinlerin folik asitle zenginleştirme uygulamasına yönelik çeşitli stratejiler oluşturulmaya başlanmıştır [2, 57]. Dünya genelinde Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Avustralya dahil olmak üzere 70'den fazla ülkede zorunlu besin zenginleştirme uygulaması bulunmaktadır. Fakat bu uygulamanın etkili olduğuna dair kanıtlara rağmen, Avrupa Birliği'ndeki ülkelerde dahil olmak üzere 120'den fazla ülke, besinlerin folik asitle zenginleştirilmesini zorunlu kılmamıştır [53].

Zorunlu veya gönüllü besin zenginleştirmesini uygulayan pek çok ülke, özellikle prekonsepsiyonel dönemde daha geniş kitlede annelere ulaşmak için temel besinlerini folik asitle zenginleştirmiştir [10]. Folik asit, tam tahıl taneleri başta olmak üzere beyaz un, makarna ve mısır gevrekleri gibi bazı besinlerin zenginleştirilmesinde kullanılmaktadır [58, 59]. Dünya'da pek çok ülkede temel besinlerden biri olan un, folik asitle zenginleştirilmektedir. Sıklıkla da 100 gram una 140-150 mcg folik asit eklenmesi yapılmaktadır [56]. Dünya Sağlık Örgütü ise ülkelerin tüketim durumlarına göre 100 gram una, eğer tüketim miktarı ≥ 300 g/gün'den fazla ise 100 mcg ve ≤ 75 gramdan az ise 500 mcg folik asit eklenmesini önermektedir [60]. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde

1990'ların sonunda gebelerin folat düzeylerinin yetersiz olmasından kaynaklı tüm tahıl ürünlerinin folik asitle zenginleştirilmesi zorunlu hale getirilmiştir. Daha sonraki yıllarda dünya genelinde 50'den fazla ülkede, bazı besinlerin folik asitle zenginleştirilmesi zorunlu hale getirilmiştir. Bu zorunluluğun yanında ise bazı Avrupa ülkelerinde gönüllü folik asit zenginleştirilmelerine izin verilmiştir [34]. Ülkemizde ise folik asit zenginleştirmesine yönelik bir besin zenginleştirme politikası bulunmamaktadır.

2.3. Folik Asit ve Gestasyonel Diabetes Mellitus

2.3.1. Gestasyonel diabetes mellitus tanımı, prevalansı ve patogenezi

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ilk kez gebelik sırasında gelişen glukoz intoleransından kaynaklanan hipergliseminin görüldüğü yaygın bir perinatal komplikasyondur [61]. Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association: ADA) GDM'yi "gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde (24-28. Haftasında) teşhis edilen gebelikten önce açıkça belirgin olmayan diyabet olarak tanımlamaktadır [62]. Son on yılda GDM görülme sıklığının obezite ve tip 2 DM ile aynı trendde arttığı belirtilmesine rağmen kesin prevalansı bilinmemektedir. GDM'nin teşhis etme ve tanı kriterleri konusunda hem fikir olunmamasına bağlı olarak GDM'nin tahmini insidansı toplumlara, kullanılan tanı kriterlerine ve veri kaynaklarına göre değişkenlik göstermektedir [61]. GDM'nin dünya genelinde tüm gebeliklerin %2-17'sini etkilediği ve 200.000'den fazla vakada ortaya çıktığı belirtilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde GDM prevalansı %4,6 ile %9,2 olarak tahmin edilmiştir [61, 63]. Türkiye'de ise tüm gebeliklerde görülen GDM prevalansı %7 olarak belirtilmektedir [64]. Gebelikten hemen sonra GDM'li gebelerin yaklaşık %90'ı normoglisemik hale gelir, ancak sonraki gebeliklerinde daha erken dönemde GDM gelişme riski artar. GDM'si olan gebelerde, önümüzdeki 10 ile 20 yıl içinde %35 ile %60 oranında diyabet gelişme riski olduğu belirtilmektedir [14].

Gestasyonel Diabetes Mellitus oluşma riski pek çok faktörden etkilenmektedir. Bunlar arasında gebelik yaşının gecikmesi (> 30 yıl), fazla kilolu olma (BKİ >25 kg/m²), daha öncesinde GDM öyküsünün ve birinci dereceden diyabetli bir akrabasının olması sayılmaktadır [61]. Gebelik dönemi metabolik olarak zorlu ve dinamik bir süreçtir. Fetüsün en temel enerji kaynağı glukoz olduğu için gebelik döneminde maternal hepatik glukoz üretimi artmaktadır. Fetüsün gereksiniminin karşılanabilmesi için tokluk durumunda bile

maternal glukoz düzeyi uzun bir süre yüksek kalmaktadır [65]. Fetüsün artan glukoz gereksiniminin korunması için maternal insülin duyarlılığında fizyolojik bir azalma öngörülmektedir. Gestasyonel diyabetin oluşumunda farklı mekanizmalardan da bahsedilmektedir ve gebelik sırasında düzeyleri artan diabetojenik hormonların veya faktörlerin (progesteron, prolaktin, kortizol, insan plasenta laktojeni (hPL), leptin veya tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve adiponektin) insülin direncine neden olduğu düşünülmektedir [34]. Gebelik sırasında maternal β hücrelerinin artan plazma insülin düzeylerini karşılayacak miktarda insülini salgılayamaması halinde glukoz intoleransı gelişebilmekte, diyabete olan yatkınlık artmakta ve GDM gelişebilmektedir [64]. Gestasyonel diyabet tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlekinler 6 (IL-6) ve 1 β (IL-1) gibi artmış proinflatuar sitokin seviyeleri ve hiperleptinemiyle de ilişkilendirilmektedir [66].

Gebelik süresince maternal kan glukoz düzeylerinin normal seviyelerde sürdürülmesi maternal, fetal ve neonatal riskleri azaltması açısından oldukça önemlidir [67]. GDM durumu hem anne, hem de bebek sağlığı açısından risk oluşturmaktadır. Obeziteye veya fazla kiloluğa bağlı olarak gelişen gestasyonel diyabet hem anne, hem de fetüs için ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır [68]. Gestasyonel diyabet durumu kontrol altına alınamaz ise bebeklerde makrozomi, doğuştan anomali ve ölü doğum riski, hiperinsülinemi, çocukluk çağı obezitesi, prediyabetes ve tip 2 DM gelişme riski; annelerde ise hipertansiyon, preeklampsi, sezaryen doğum, bebeğin anne karnında ölmesi, kan lipidlerinin artışı ve enfeksiyonlara yakalanma riskinin artması, daha sonraki yaşamında ise tip 2 DM riskinde artış gibi pek çok sağlık sorunlarıyla karşı karşıya kalınabilir [69]. GDM'nin tip 2 diyabetin erken evreleri olduğuna inanırken, diğer taraftan GDM'yi tanımlamanın gerekli olmadığını belirten bir görüş de bulunmaktadır [1]. Ancak her koşulda GDM tedavisi önemlidir, çünkü önlenebildiğinde ya da tedavi edilebildiğinde birçok sağlık sorununun (gestasyonel hipertansiyon ve makrozomi gibi) riskinin azaldığı belirtilmiştir [69].

2.3.2. Gestasyonel diabetes mellitus tanı kriterleri

Amerikan Diyabet Derneği 2017 yılında yayınladığı rehberde tek ve iki aşamalı yaklaşımla GDM tanısının koyulabileceğini belirtmiştir. GDM tanısında seçilecek yaklaşımının seçilmiş toplumun özelliklerine göre kullanılabileceğini bildirmektedir [62]. Bu rehbere göre gebelik öncesi diyabeti olmayan gebelere, tek aşamalı yaklaşımda gebeliğin 24-28.

haftaları arasında 75 gram glukozla oral glukoz intolerans testi (OGTT) uygulanmaktadır. İki aşamalı yaklaşımda ise açlık şartı aranmadan 50 gram glukozla yapılan OGTT sonucu pozitif olanlarda, daha sonra da 100 gram glukozla yapılan OGTT değerlendirilir [70]. Günümüzde iki aşamalı yaklaşımının yanı sıra tek aşamalı tanı yaklaşımı da giderek yaygınlaşmaktadır. Tanı testlerinin detayları verilerek yorumlanması Çizelge 2.1’de gösterilmiştir [71].

Çizelge 2.1. Gestasyonel diyabet tanı kriterleri

			1.saat	2.saat	3.saat
		APG	PG	PG	PG
		(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)
İki aşamalı test					
İlk aşama	50 g glukozlu test	-	≥140	-	-
İkinci aşama	100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	≥140
Tek aşamalı test					
	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153	-

APG: Açlık plazma glukozu, PG: Plazma glukozu

Ülkemizde tek aşamalı tanı yöntemiyle GDM tanısını koymanın kolaylaşmasından dolayı GDM’li gebe sayısında artış olacaktır ve tanı sayısının artması sağlık harcamalarındaki artışa bağlı ekonomik sorunları ortaya çıkaracaktır. Tanı konulan gebeye yapılacak müdahalenin hastada stres oluşturacağı ve özellikle düşük glukoz seviyelerine sahip olanlar için yararlı olmayacağı endişesini doğurmaktadır. Bu nedenlerden ötürü Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu iki aşamalı tanı yöntemine devam edilmesini önermektedir. Fakat TEMD, 75 gram glukozla OGTT’nin kolay uygulanması, GDM tanısına standardizasyon getirmesi ve glukoz kesişim değerlerinin doğrudan fetusun komplikasyonlarına dayanarak belirlenmesi nedeniyle alternatif olarak kullanılabileceğini de belirtmektedir [71].

2.3.3. Gestasyonel diabetes mellitus ve tıbbi beslenme tedavisi

GDM tedavisinin temel bileşenleri arasında diyet, yaşam tarzı ve kan glukoz değerindeki değişikliklerin izlenmesi yer almaktadır. GDM tedavisinde öncelikle beslenmenin de içinde yer aldığı yaşam tarzı değişikliği benimsenmelidir. Sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite, alkol ve sigaranın kullanılmaması ve kaliteli uykunun yer aldığı yaşam tarzı değişiklikleri yapılmalıdır. Bu yaşam tarzı değişiklikleri ve tıbbi beslenme tedavisiyle gebenin kan glukozu regülasyonunun sağlanamadığı veya fetal büyüme hızının aşırı olduğu durumlarda farmakolojik tedavi eklenebilir [61, 72].

Gebelik sırasında maternal kan glukoz düzeylerini normal değerlere getirmek için uygulanan tıbbi beslenme tedavisi maternal, fetal ve neonatal sonuçlara ilişkin riskleri azaltmalıdır. Ağırlık kazanımını azaltmayı veya önlemeyi ve fiziksel aktiviteyi artırmayı hedefleyen yaşam tarzı değişiklikleri, gebelik sonrası diyabet gelişme riskini azaltabilir [1]. Maternal beslenme ve annenin yaşam tarzı seçimlerinin hem annenin hem çocuklarının uzun süreli sağlığını etkilediği ortaya konulmuştur. Gebelik sırasındaki beslenme kadar gebelik öncesi beslenme de GDM ile ilişkilendirilmektedir. Gebelik öncesi dönemde Akdeniz Diyeti, Hipertansiyonu Durdurma İçin Diyet Yaklaşımları (Dietary Approach Stop Hypertension: DASH), sağlıklı ve iyi diyet kalitesine sahip sağlıklı beslenme önerilerini içeren diyetleri uygulayanların ve sağlıklı beslenme davranışlarına sahip olanların % 24 ile % 46 arasında daha düşük GDM riskine sahip oldukları belirtilmiştir [14].

Gestasyonel diyabetli gebelerde tıbbi beslenme tedavisinin amacı sağlıklı beslenmeyi teşvik etmek, perinatal ve doğum sonrası komplikasyonları azaltmaktır. Gebeye özgü beslenme planı maternal yaş, gebelik öncesi beden kütle indeksi, gestasyon haftası, fiziksel aktivite durumu ve gebenin diğer alışkanlıkları değerlendirilerek yapılmalıdır. Beslenme ve Diyetetik Akademisi tarafından GDM Kanıta Dayalı Beslenme Uygulama Rehberi (GDM Evidence-Based Nutrition Practice Guideline: EBNPG) yayınlanmıştır. Bu rehberde enerji, makro ve mikro besin öğeleri, ana ile ara öğün düzenleri, tatlandırıcılar, egzersiz ve alkolle ilgili önerilere öncelik verilmiştir [61]. Gebenin beslenme planı, maternal ve fetüsün sağlığı için annenin fizyolojik gereksinimlerini karşılayacak, vücudundaki besin öğelerinin depolarını dengede tutacak, bebeğin normal büyümesi için gerekli olan enerji ve diğer besin öğelerini sağlayacak, normal kan glukoz düzeylerini sürdürecektir, uygun gestasyonel ağırlık kazanımını sağlayacak ve ketozisten koruyacak şekilde düzenlenmelidir [61, 72].

GDM'li gebelerin tıbbi beslenme tedavisi GDM olmayan gebelerle benzerdir. Gebelik döneminde gebelik öncesi BKİ'ye uygun ağırlık kazanımı sağlayacak yeterli enerji alımının sağlanması gerekmektedir. Sağlıklı gebelerde herhangi bir enerji kısıtlaması yapılmaz iken GDM'li gebelerde fazla kilolu olma ve obezite durumu söz konusu ise hafif/orta derecede enerji ve karbonhidrat kısıtlaması yapılabilir [73]. Gebenin enerji ve karbonhidrat gereksinimi gebenin kan glukoz düzeylerine göre günlük öğün planı yapılmalıdır. Diyet Referans Alım önerilerine (DRI) göre GDM'li gebelerin en az 175 g karbonhidrat, 71 g protein ve 28 g posa alımını sağlayacak beslenme planları oluşturulmalıdır. Gebelerde artan besin ögesi gereksiniminin uygun besinlerin seçilmesine rağmen karşılanamadığı durumlarda ek vitamin ve mineral desteğinin kullanılması önerilebilmektedir [31].

2.3.4. Folik asit desteği ve gestasyonel diabetes mellitus

Koruyucu sağlık hizmetleri ve aile planlanması kapsamında uygulanan folik asit desteği, prekonsepsiyonel ve gebelik döneminde uygulanan en önemli ve popüler beslenme müdahalelerinden biridir. Optimal miktarda uygulanan folik asit desteğinin GDM tarafından indüklenen olumsuz sağlık sonuçlarında koruyucu rol üstlendiği belirtilmektedir [2, 57]. Folik asit desteği ve GDM arasındaki ilişkiyi araştıran hayvan çalışmalarında diyabetik farelere yapılan folik asit desteğinin, NTD, kardiyovasküler ve iskelet malformasyonları, vasküler morfoloji, apoptotik ve genel malformasyon hızı gibi diyabetik gebelik sonuçlarını iyileştirdiği belirtilmiştir [74-76]. Fakat hayvan çalışmalarında elde edilen bu sonuçların insan çalışmalarıyla doğrulamak önem kazanacaktır. Literatüre bakıldığında ise insan çalışmalarının çok kısıtlı ve sınırlılıklarının olduğunu görmekteyiz [21, 25, 49, 77]. Gebelik öncesi dönemde folik asit desteğinin GDM ile ilişkisinin değerlendirildiği prospektif kohort çalışma sonucuna göre; gebelik öncesi dönemde yeterli miktarda folat alan gebelerin (≥ 400 $\mu\text{g/gün}$), önerilen miktardan daha az alan (< 400 $\mu\text{g/gün}$) gebelere göre daha düşük GDM riskine sahip olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular onaylandığında; gebelik öncesi folik asit desteğinin GDM riskinin azaltılmasında yeni ve düşük maliyetli bir yol olabileceği ileri sürülmüştür [77]. Li ve ark. tarafından gebelik döneminde folik asit desteği alan gebelerin destek almayan aynı yaş grubu gebe kadınlarla GDM ilişkisinin incelendiği bir başka çalışmada, desteği alanlarda GDM riskinin azaldığına dair bulgular saptanmıştır. Çalışmada folik asit desteğinin miktarı 800 mcg'ı aşmadığı belirtilmektedir. Çalışmada uygulanan folik asit desteğinin miktarı, önerilen folik asit desteğinden (400 mcg) fazla olmasına rağmen tolere edilebilir üst düzey miktarından (1000 mcg) düşüktür ve verilen miktarın gebe

sağlığını teşvik ettiği gösterilmiştir [78]. Fakat yakın zamanda Çin’de gebe kadınlarda yürütülen bir başka kohort çalışmanın sonuçları, gebeliğin ilk trimesterinde günlük folik asit desteğinin GDM riskini iki katından fazla arttırdığını göstermiştir. Hatta ilk trimesterde folik asit desteği alan ve gebelik öncesi fazla kilolu kadınların ($BKİ >25 \text{ kg/m}^2$) folik asit desteği almayan normal ağırlıktaki kadınlara göre 5.63 kat daha fazla gestasyonel diyabet riskine sahip olduğu belirtilmiştir [25]. Fakat gebelik öncesi ve gebeliğin ikinci trimesterinde uygulanan folik asit desteğinin GDM riskini artırmadığı saptanmıştır. Bu çalışmanın en önemli sınırlılığı ise GDM riskinin değerlendirilmesinde folik asit desteği alan ve almayan gebeler arasında karşılaştırma yapılmış olmasına rağmen, destek alan gebelerin maruz kaldığı folik asit miktarı belirtilmemiştir [25]. Benzer şekilde Çin’de yürütülen ve gebelerin dahil edildiği Tongji Anne ve Çocuk Sağlığı Kohort çalışma sonuçlarında ise gebelik öncesi dönemden başlayarak gebeliğin ilk 16. haftasına kadar günde $\geq 800 \text{ mcg}$ ’dan fazla folik asit desteği alan gebelerde GDM görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir [26].

Gebelik döneminde yüksek miktarlarda folik asit alımının potansiyel epigenetik yan etkileri olabileceği belirtilmektedir. Altta yatan mekanizmalar netlik kazanmamış olmakla beraber ileriye sürülen olası ilişkiler bulunmaktadır. Bunlardan ilki metabolize olmamış folik asitin zararlı etkilerine dayandırılmaktadır. Folik asitin fazla alımında vücuttan idrarla uzaklaştırılması beklenmektedir. Fakat günlük önerilen folik asit desteğinden ($>400 \text{ mcg}$) daha fazla miktarda folik asit alımında maternal ve fetal dolaşımında metabolize olmamış folik asit oluşabilmektedir [34]. Maternal dolaşımında görülen metabolize olmamış folik asit GDM patofizyolojisinde yer alan azalmış natural killer hücre sitotoksitesiyle ilişkilendirilmektedir [25]. Ayrıca maternal kanda metabolize olmamış folik asit metil donör olarak görev almaktadır [79]. Böylece DNA’nın aşırı metilasyonu gen ekspresyonunun düzenlenmesinde sorunlara neden olup, uzun dönemde olumsuz sağlık etkilerini ortaya çıkararak, metabolik sendrom epidemisini besleyebileceği belirtilmiştir [1]. Bu yüzden kötü metabolik durumla gebe kalan kadınlarda, yüksek miktarlarda folik asit desteğine maruz kaldıklarında metabolik fonksiyon bozukluğunun artacağı ve buna bağlı olarak obezite ve diyabet prevalansını arttırabileceği ileri sürülmektedir [34]. Bir diğer ileri sürülen görüş ise gebelerde yüksek folat düzeylerinin B_{12} vitamini eksikliğinin metabolik etkilerini güçlendirebileceği ve insülin direncini kötüleştirerek GDM patogeneze katılabileceği belirtilmiştir [25].

Günümüzde prekonsepsiyonel ve gebelik döneminde bazı durumlarda önerilen folik asit alım miktarları artırılmaktadır. Özellikle geçmişinde NTD öyküsü olan gebelerde koruyucu dozu arttırılarak; 5 mg/gün olarak verilmektedir. Fakat bazı ülkelerde bu riskin olup olmadığına bakılmaksızın yüksek miktarlarda folik asit desteği uygulanmaktadır. Böylece gebelerde folik asitin önerilen miktarların üstünde alınmasına neden olunmaktadır. Örneğin; Hindistan’da tüm gebelere 500 mcg folik asit desteği önerilmesine rağmen pek çok hekim NTD’yi önlemek amacıyla gebelik öncesi dönemden başlayarak yüksek miktarda (5 mg) folik asit desteği uygulamaktadır. Hatta Hindistan’da gebe kadınların çoğunun gebeliğinin on ikinci haftasından sonra da; yani nöral tüp defekti riskinin ortadan kalkmış olmasına rağmen folik asit kullanmaya devam ettiği bildirilmiştir [16]. Bunun yanında bazı ülkelerde folik asit suplemanlarının sadece 5 mg içeren formlarının mevcut olmasından dolayı gebelerde folik asit alımlarının tolere edilebilir üst düzeyin üzerine çıkabileceği belirtilmektedir [34]. Ayrıca gebelerde multivitamin, sadece vitamin ve mineral desteği kullanımı da azımsanmayacak düzeyde (%40-91) olmakla beraber pek çoğu, gebeliği boyunca multivitamin kullanmaya devam etmektedir. Folik asit desteğinin yanında ayrı multivitamin kullanmalarına bağlı olarak ortalama folik asit alımları artmaktadır [17]. Gebelerde folik asitin önerilen miktarların üstünde alınmasına neden olabilecek bir başka etken ise, zorunlu veya gönüllü olarak besinlerinde folik asit zenginleştirilmesi uygulayan ülkelerdeki gebelerin, bu zenginleştirilmiş ürünleri tüketmesi ve bunun yanında folik asit desteği alıyor ve hatta ayrıca bir multivitamin kullanıyor olmasıdır [80].

Günümüzde folik asit desteği ve GDM ilişkisinin değerlendirilmesinde desteğin miktarı, uygulandığı dönem ve kullanma süresi önem kazanmaktadır. Ülkemizde prekonsepsiyonel ve gebelik döneminde bazı kadınların kullandıkları multivitaminlerin folik asit içeriğine ek olarak, sadece folik asit içeren vitamin desteği de alıyor olması gebelerin gereksinimi olan folik asit miktarlarının üstüne çıkması olasılığını düşündürmektedir. Gebelerde yüksek miktarlarda alınan folik asit desteğinin ortaya çıkarabileceği sağlık sorunları göz ardı edilmemelidir. Bu yüzden gebelere ve doğurganlık çağındaki kadınlara uygulanan folik asit desteğinin gebelerde nöral tüp defektlerini önleyecek kadar yüksek, ancak başka bir sağlık sorunu oluşturmayacak kadar güvenli düşük alım miktarın belirlenmesi önem kazanmıştır. Bu yüzden folik asit desteğinin multivitamin olarak değil ayrı alınması ve eğer multivitamin içinde alınıyor ise farmakolojik miktarlarına dikkat edilmesi gerekmektedir [17].

2.3.5. Maternal folat, B₁₂ vitamini ve homosistein kan düzeyleri ve gestasyonel diabetes mellitus

Tek karbon metabolizmasında görev alan B grubu vitaminlerinin (folat, kolin, B₆ ve B₁₂ vitamini) fetal büyüme ve gelişim ile gebelik komplikasyonları üzerine etkilerine ilgi duyulmakta olup düşük veya artmış konsantrasyonlarının GDM riskini artırabileceği ileri sürülmektedir [59, 81]. Gebelik döneminde plazma B₁₂ vitamini düzeylerinde gebe kalmadan önceki düzeylerine göre %25 azalma beklenmektedir [59]. Özellikle vejeteryan beslenen ve buna bağlı olarak B₁₂ vitamini eksikliğinin çok yaygın olduğu ve ulusal politikalarında tüm gebelere folik asit desteği sağlayan ülkelerde, folat ve B₁₂ vitamini düzeylerinin anne sağlığına olan etkileri araştırılmıştır [59]. Yapılan bir çalışmada, GDM'li gebelerle sağlıklı gebelerin tek karbon metabolizmasında rol alan serum folat ve B₁₂ vitamin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [81]. GDM'li gebelerde yürütülen başka çalışmalarda da benzer şekilde, diyabetli gebelerde kontrol grubuna kıyasla kan folat seviyelerinin farklılık göstermediği [82-85] sadece birinde serum B₁₂ vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır [83]. Yürütülen bir başka çalışmada da benzer şekilde gebelik dönemi düşük plazma B₁₂ vitamini düzeyleri GDM insidansı ile ilişkilendirilmiştir [86]. Gebelerde plazma folat ve B₁₂ vitamini konsantrasyonlarının GDM ve glisemi ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, gebeliklerinin 26. haftasında yüksek plazma folat düzeyine sahip Hintli gebelerde daha yüksek 2 saatlik kan glukoz düzeyi ve GDM riski saptanmıştır. Yüksek plazma B₁₂ vitamini düzeylerine sahip olan gebelerin ise daha düşük açlık ve 2 saatlik kan glukoz düzeyine sahip oldukları belirlenmiştir. Düşük plazma B₁₂ vitamini ve yüksek plazma folat düzeylerinin her ikisine sahip gebelerde GDM riski daha yüksek oranlarda görülmüştür. Buna bağlı olarak yüksek maternal folat düzeyleriyle düşük B₁₂ vitamini düzeylerinin bir arada görülmesi GDM riskini arttırmaktadır [22]. B₁₂ vitamini ile folat düzeyleri arasındaki dengesizliğin maternal sağlık üzerine olan olumsuz etkilerini desteklediği gösterilmiştir [87]. Bir başka gebe kohort çalışmasında, önceki çalışmaya benzer şekilde plazma B₁₂ vitamini eksikliği ve yüksek plazma folat düzeyleri gebelerde diyabet ve obezite riskini arttırdığı bildirilmiştir [86]. Çünkü gebelik döneminde düşük B₁₂ vitamini düzeyleri adipoz doku hücrelerinde oluşturduğu disfonksiyona bağlı artan adipozite ve artmış BKİ ile ilişkilendirilmiştir [86]. Ayrıca GDM sırasında annenin serum B₁₂ vitamini düzeylerinin yanında folat seviyelerinin azalabileceği ve bu azalmanın hiperhomosisteinemi ve hiperinsülinemiyle neden olabileceği ileri sürülmektedir [85]. Hatta B₁₂ vitamini yetersizliğinde, folat vitaminine bağlı metionin sentaz aktivitesi azalır.5-

metiltetrahidrofolatın tetrahidrofolata dönüşümü engellenmektedir; böylece serum folat seviyeleri yükselir. Serum folat düzeylerindeki bu artış, gen ekspresyonu ve metabolizması üzerinde uzun vadeli etkileri olabilecek DNA sentezi veya DNA metilasyonunu etkileyebilir [10, 22]. Özellikle mitokondriyal DNA’da bozulmuş DNA sentezinin gözlenmesi insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir [22]. Gebelik döneminde düşük B₁₂ vitamini düzeyleriyle insülin direnci arasındaki ilişkiyi açıklayan bir diğer mekanizma da B₁₂ vitamini eksikliğinde, B₁₂ vitaminine bağlı metionin sentaz aktivitesinin azalması ve hücrel folatın inaktif 5-metiltetrahidrofolat olarak tutulmasıyla metiyonin dolayısıyla protein sentezinin bozulmasına neden olarak yağsız doku artışını engellemesidir. Ayrıca metilmalonik asidin süksinil coA’ya dönüşümü azalacak ve böylece artan metilmalonik asit düzeyleri karnitin palmitoil transferazı inhibe ederek lipogenezi artırır, β -oksidasyonu inhibe eder ve lipogenez ile insülin direncinin artmasına neden olur [16].

Folat ve B₁₂ vitamini düzeylerinin yanında homosistein düzeyleri de gestasyonel diyabetle ilişkilendirilmektedir. Sağlıklı bir gebelikte homosistein düzeyleri, genellikle östrojenin, plazma hacminin ve metiyonine olan talebinin artması nedeniyle daha düşüktür. Gebelik sırasında homosistein seviyesinin azalmasını açıklayan bir başka olası mekanizma ise fetüs tarafından artmış metiyonin kullanımıdır. Fakat folat veya B₁₂ vitamini yetersizliğinde homosistein metiyonin dönüşümü gerçekleşmez; homosistein düzeyi artar [1]. Böylece maternal B₁₂ vitamini ve folat düzeyleri arasındaki etkileşim homosistein düzeylerinde ortaya çıkaracağı değişikliğe bağlı olarak gebenin sağlık durumuyla ilişkilendirilmektedir [59]. Gebede artmış serum homosistein düzeyinin GDM gelişimine katkıda bulunacağı belirtilmiştir ve GDM’li kadınların serum homosistein düzeylerinin, diyabetik olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır [84, 88, 89]. GDM’de ortaya çıkan artmış homosistein düzeylerinin iskelet kaslarında, yağ dokusunda ve karaciğerde endotel fonksiyonunu bozduğu ve insüline duyarlı bu dokularda insülin iletimini azalttığı öne sürülmektedir [22]. Ayrıca gebelerde homosistein düzeyinin artışıyla birlikte DNA metilasyonu değişmekte ve genomik kararsızlık düzeyi artmaktadır [43]. Hatta tek karbon metabolizmasında defekte neden olabileceği ve bu durumun gen ekspresyonunun epigenetik düzenlemesinde sorunlara yol açabileceği ileri sürülmektedir [34].

2.3.6. Maternal folat, B₁₂ vitamini ve homosistein kan düzeylerinin ve folik asit desteğinin fetüs sağlığı üzerine etkileri

Maternal dönemde metil donörü besin öğeleri epigenetik modifikasyon süreçlerini etkileyebilir. Histon modifikasyonunda ve DNA metillenmesinde değişikliklere yol açarak, yavruların tüm yaşamını etkileyen kalıcı epigenetik değişikliklere neden olmaktadır. Bu epigenetik değişimler yaşam boyu süren olumsuz sağlık etkilerine sahiptir [43]. Hayvan ve insan çalışmaları, özellikle maternal dönemde B₁₂ vitamini ve folat düzeylerinin, hızlı bir hücre çoğalması ve farklılaşması sürecinde olan fetüsün DNA metilasyonunda değişikliklere yol açtığı ve bu değişikliklerin yetişkinlik dönemine taşınabileceğini göstermiştir [45, 90] [91, 92]. Waterland ve arkadaşları tarafından folik asitin epigenetik etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, diyetle alınan folik asitin, anne farelerde metilasyon reaksiyonlarında bir değişiklik göstermediği, fakat doğan yavruların fenotip ve metilasyon reaksiyonlarında etkilenme görülmüştür [93]. Hatta gebelerde aşırı folik asit desteğinin, yavruarda meydana getireceği ilk fenotipik değişikliklerle ilerleyen yıllarda çocuklarda metabolik işlev bozukluğunun görülmesine neden olabileceği belirtilmiştir [34].

Gebelik döneminde maternal folik asit desteğinin literatürde yavruların metabolik sağlığını etkilediği ve otizm, astım, insülin direnci ve kanserle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [20, 94-97]. Gebelikte artmış folik asit alımının, çocuklarda solunum problemlerine yol açabildiği epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir [98, 99]. Hollingsworth ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, anne farelerin prenatal dönemde metil donörü alımının yavru farelerde astım için risk faktörü olduğunu ve bu etkinin epigenetik düzenlemeyle ortaya çıktığını belirtmişlerdir [100]. Böylece doğum öncesi ve gebelik döneminde uygulanan folik asit desteğinin çocuklar üzerinde potansiyel sağlık etkilerine sahip olduğu gösterilmektedir ve fakat yapılacak başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Doğum ağırlığı

Doğum ağırlığı ve zamanında doğum bebeğin gelişim süreciyle ve ileriki dönem yaşamındaki sağlık durumuyla ilişkilendirilen önemli bir gebelik sonucudur [101]. Günümüzde doğum ağırlığını maternal serum B₁₂ vitamini ve folat düzeyleriyle ilişkili bulan [24, 102] çalışmaların yanında ilişkili olmadığını belirten çalışmalar da [103-105] bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda, düşük maternal serum folat ve B₁₂ vitamini düzeyleriyle

birlikte, bozulmuş tek karbon metabolizmasının bir belirtici olan yüksek homosistein konsantrasyonlarının da düşük doğum ağırlığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [102-104, 106]. Yine benzer bir çalışmada; yüksek maternal plazma homosistein düzeyleri düşük doğum ağırlığı ilişkilendirilmiştir [107]. Farklı toplumlarda yapılan bir meta analiz çalışması sonucunda homosistein düzeylerindeki bir birimlik artışın, doğum ağırlığında 31 gram azalmayla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Homosistein düzeyleriyle doğum ağırlığı ilişkilendirilmesine rağmen B₁₂ vitamini ve folat düzeyleriyle herhangi bir ilişki ortaya konmamıştır [108]. Bu çalışmaya benzer şekilde B₁₂ vitamini ve doğum ağırlığı arasında herhangi bir ilişki bulmayan [24] çalışmanın aksine pozitif ilişkili olduğunu savunan başka bir çalışma da bulunmaktadır [102]. Daha önce folat düzeyleriyle doğum ağırlığı arasında ilişki bulamayan çalışmaların [104, 105] aksine pek çok çalışmada, maternal folat düzeylerinin yenidoğan doğum ağırlığıyla pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır [24, 103, 109]. Maternal folat düzeyi ve doğum ağırlığı arasındaki ilişki; büyümede önemli rolü olan insülin benzeri büyüme faktörlerinden (IGF) embriyojenik dönem büyümeden IGF-2 ile ilişkilendirilmiştir. Folik asitle desteklenmiş gebe kadınlarda, metilasyonun, insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF2) geninin düzenleyici bir bölgesinde etkili olmasıyla açıklanmaktadır. Bu durumda intrauterin büyüme buna bağlı olarak doğum ağırlığının etkilenebileceği görüşü ortaya konmuştur [110].

İnsülin direnci

İnsülin direnci genetik ve çevresel faktörlerle düzenlenmektedir. İnsülin direncinin gelişiminde, bu faktörler arasındaki etkileşime epigenetik değişiklikler aracılık edebilir. Epigenetik göstergeler yaşam tarzıyla hastalık riski arasındaki ilişkiyi açıklayabilir ve hastalığın yönetiminde hassas biyogöstergeler ve potansiyel terapötik hedefler arasında yer alabilir [111]. Günümüzde folik asit suplemantasyonunun en iyi çalışılmış epigenetik düzenleyici mekanizma olan [112] DNA metilasyon profilini değiştirebileceği, DNA hasarına karşı koruyucu rol oynayabileceği, DNA onarımını ve replikasyonunu optimize edebileceği belirtilmektedir [111]. Hayvan araştırmalarında maternal folik asit desteğinin yavrularda global ve gene özgü DNA metilasyonunu değiştirebildiği gösterilmiş hatta diğer metil grubu vericilerle veya diğer diyet müdahaleleriyle birlikte DNA metilasyonunu modüle edebileceği belirtilmiştir [113-115]. Başka bir çalışmada da maternal folik asit desteğinin, çocuklarda doku folat konsantrasyonlarını, DNA metilasyonunu ve gen ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir [116]. Bu yüzden gebelik döneminde herhangi bir

folik asit kısıtlaması veya aşırı miktarda alımının epigenetik değişikliklere neden olacağı belirtilmektedir. Hatta anne ve yavru fenotipinde öngörülemeyen değişikliklere neden olması konusunda potansiyel bir endişe yaratmaktadır [80]. Böylece maternal dönemde alınan folik asitin, fetüsta tek karbon metabolizmasındaki değişikliklere yol açarak, yetişkinlik dönemi hastalıkların programlanmasının merkezinde yer alabileceği düşünülmektedir [16].

Gebelik döneminde maternal folik asit desteğinin, yavruların metabolik sağlığını olumlu ve olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [94, 95]. Gebelik döneminde uygun folik asit desteğinin çocuklarda metabolik sendrom gelişme riskini azalttığı bildirilmektedir [95]. Fakat randomize kontrollü bir başka çalışmada erken gebelik döneminde annelere folik asit eklenmiş ve eklenmemiş vitamin suplemanı verilmiştir. Çalışma sonucunda folik asit eklenmiş supleman alan annelerin çocuklarının, 6-8 yıl içinde daha fazla mikroalbüminüri ve daha yüksek metabolik sendrom prevalansına sahip olduğu saptanmıştır [117]. Gebelere uygulanan folik asit desteğinin miktarı arttırıldığında ve gebe yüksek miktarda folik asite maruz bırakıldığında, ilerleyen yıllarda yavrularında kötü metabolik sonuçların arttırabileceği çalışmalarda belirtilmiştir [20, 23]. Yapılan bir çalışmada perigestasyon dönem boyunca yüksek miktarda folik asit desteğine maruz bırakılan anne ratların dişi yavrularının ileriki dönem yaşamlarında metabolik fonksiyonlarının kötüleştiği gözlemlenmiştir. Buna ek olarak yüksek miktarda folik asite maruz bırakılan annelerin yavrularına diyet müdahalesi yapılarak fruktozdan zengin beslenmeleri sağlandığında ise metabolik işlev bozukluğu geliştirmeye daha yatkın hale geldikleri belirtilmektedir. Hatta yüksek miktarda folik asit desteği alan anne ratlarda, laktasyon döneminden birkaç hafta sonra diyabet semptomların geliştiği bildirilmiştir [23]. Yüksek miktarda folik asite maruz bırakılan annelerin yavrularına, fruktoz dışında yüksek yağlı beslenmeleri sağlanarak farklı bir diyet müdahalesinin yapıldığı başka bir çalışma sonucunda da, yavrularda metabolik işlev bozukluğu görülmüştür [20]. Farklı miktarda folik asite maruz bırakılan annelerin yavruları yüksek yağlı diyetle beslenmeye geçmeden önce gelişimsel değişkenleri ve metabolik profilleri benzer bulunmuştur. Ancak sekizinci haftadan sonra, yüksek yağlı diyetle beslenmeye başlayan erkek yavru ratlardan, özellikle yüksek miktarda folik asit desteğine maruz bırakılan annelerin yavrularının obezite, glukoz intoleransı, insülin direnci açısından önerilen miktarlarda folik asite maruz bırakılan annelerin yavrularına oranla daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Ayrıca yüksek folik asit desteğine maruz kalan annelerin yavrularının serum adiponektin düzeyi daha düşük ve adipoz dokuda azalmış adiponektin

mRNA ve artmış global DNA metilasyon seviyesi saptanmıştır. Sonuç olarak, maternal dönemde yüksek folik asit maruziyet, erkek yavruların yüksek yağlı diyetle beslenmeleri sağlandığında glukoz intoleransı ve insülin direnci görülme riskini artırmaktadır. Buna bağlı olarak gebeler, yavrularını metabolik hastalıkların potansiyel olumsuz etkilerinden korumak için, yüksek miktarda folik asit alımlarından kaçınılması gerektiği söylenebilir [20]. Gebelerde yüksek miktarda folik asit desteğine düşük maternal B₁₂ vitamini düzeyleri eşlik ettiğinde yavruların metabolik fenotipini etkilediği ve adiponektin azalması, adipozite ve insülin direnci riskini arttırdığı belirtilmiştir [23] [10, 24, 118]. Gebelere uygulanan folik asit desteği 4 mg/gün'e kadar arttırıldığında, DNA metilasyonu üzerinde olumsuz bir etki göstermediği belirtilmiş iken düşük B₁₂ vitamini düzeyine sahip gebeye yapılan 500 mcg/gün folik asit suplemantasyonunun çocuklarda artmış adipozite riski ve insülin direnciyle ilişkili olduğu belirtilmiştir [1].

Maternal dönemde artmış folik asit desteğinin yanında maternal serum folat ve B₁₂ vitamini düzeyleri de yavrularda artmış adipozite ve yüksek insülin direnciyle ilişkilendirilmektedir. Hindistan'da yürütülen bir çalışmada yüksek maternal eritrosit folat düzeylerinin yavrularda artmış adipozite ve insülin direnciyle ilişkili olduğu saptanmıştır [24]. Gebelik dönemi folat konsantrasyonlarıyla çocukluk dönemi insülin direncinin ilişkilendirildiği bir başka doğum kohort çalışmasında ise, gebelerin 30±2. haftasında plazma B₁₂, folat ve homosistein konsantrasyonlarına bakılmıştır. Çocukların neonatal antropometrik ölçümleri alınmış ve 5, 9.5 ve 13.5 yaş olmak üzere 3 kere kan glukoz ve insülin değerlerine bakılmıştır. Maternal plazma homosistein düzeyleri neonatal antropometrik ölçümlerle ters ilişkili iken 5 ve 9.5 yaşındaki glukoz düzeyleriyle pozitif ilişkili bulunmuştur. Yüksek maternal plazma folat düzeyleri 9.5 ve 13.5 yaşlarında artmış insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir. Çocuklarda insülin direnciyle maternal folat düzeyi arasındaki ilişki 5 yaşında gözlenmez iken 9.5 yaşında ortaya çıktığı ve 13.5 yaşında da devam ettiği görülmektedir. [10]. Bunun nedeni olarak da küçük yaşlarda, yüksek beta hücre aktivitesinin insülin direncini maskeleyebileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak yüksek maternal plazma folat düzeylerine sahip annelerin çocuklarında artmış insülin direnciyle karşılaşmakta ve adölesan döneme kadar da devam etmektedir [10].

Gebelerde düşük maternal B₁₂ vitamini düzeyleri, insülin direnciyle ilişkili artmış homosistein düzeylerine neden olmasından dolayı glukoz intoleransının patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür [22]. Hatta maternal folat ve B₁₂ vitamini kan düzeyleri

arasındaki dengenin de yavrunun sağlığının korunmasında önemli olduğu vurgulanmıştır. Yürütölen bir çalışmada annenin yüksek folat düzeylerine düşük maternal B₁₂ vitamini düzeyleri eşlik ettiğinde yavrularında artmış adipozite ve yüksek insölin direncinin olduğu belirtilmiştir [16]. Deshmukh ve arkadaşları [118] gebelik döneminde düşük maternal B₁₂ vitamini ve yüksek eritrosit folat düzeylerinin altı yaşındaki yavrularında artmış insölin direnciyle ilişkili olduğu görölmüştür. Fakat Nepal'de yürütölen randomize kontrollö bir çalışmada; gebeliğin ilk trimesterinde maternal B₁₂ vitamini eksikliği olan annelerin yavrularında altı ve sekiz yaşlarında artmış insölin direncine rastlanılmış iken folat düzeyleriyle ilgili herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Yani gebeliğin başlangıcındaki maternal B₁₂ vitamini eksikliğinin, yavruların ilerleyen yaşlarında daha yüksek insölin direncinin gelişimine etkisi görünmekte iken folatın belirgin bir etkisi olmadığı vurgulanmıştır [105]. Bu nedenle, gebelikte tek karbon metabolizmasında rol alan vitaminlerin dengesizliği, özellikle yüksek folat ve düşük B₁₂ vitamini düzeyi yavruların gelecekteki metabolik fonksiyon bozukluğu açısından fetal bir risk oluşturabilir [10, 105]. Fakat maternal folat ve B₁₂ vitamini düzeyleriyle ilişkili olarak gözlenen bu değişikliklerin, çocuklarda daha sonra oluşabilecek hastalık riskinine etkisi, yürütölecek farklı kohort çalışmalarıyla izlenmelidir ve yapılacak başka randomize kontrollö çalışmalarla da etkinin netleşmesi sağlanabilir [18, 119].

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 15.01.2018 tarihinde G.Ü.ET-18002 kayıt numaralı araştırma projesi olarak onaylanmıştır (EK 1). Çalışmanın tüm aşamalarında Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu esaslarına uygun çalışılmıştır. Araştırmanın bütçesi Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi'nden karşılanmıştır (Proje Kod No: 47/2018-02).

3.1. Araştırma Yeri ve Süresi

Araştırmaya dahil edilen anne ratların gebelik öncesi, çiftleştirme, gebelik sırası, laktasyon dönemi ve yavru ratların ise takip edildikleri on iki hafta boyunca bakımları ve bu dönemlerdeki diyet müdahaleleri ile ötenazi ve anestezi altında kan alma işlemleri Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde yürütülmüştür. Ratlardan toplanan kan ve serum örnekleri Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarı'nda saklanmıştır. Ratlara ait biyokimyasal analizler özel bir laboratuvarda yapılmıştır.

3.2. Araç ve Gereçler

Çalışmada Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi ile Gazi Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Laboratuvarları'nda bulunan ve Gazi Üniversitesi BAP biriminden sağlanan destekle alınan cihazların ve laboratuvar malzemelerinin listesi EK 2'de yer verilmiştir.

3.3. Deney Hayvanlarının Temini, Bakımı ve Çiftleştirme

Çalışmada kullanılan Wistar türü dişi ratlar, Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Çalışmaya 8-10 haftalık daha önce çiftleşmemiş aynı soydan gelen dişi ratlar dahil edilmiştir. Teslim alınan ratlar 0.1 grama duyarlı hassas terazi ile ölçülerek kafeslerine yerleştirilmiştir. Oda sıcaklığı $21\pm 2^{\circ}\text{C}$, bağıl nemi %35-40, kafes içi ışık şiddeti 40 lüks, ışık periyodu 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık, gürültü düzeyi 85 dB'in altında kalacak şekilde kontrollü ve hava değişimini 10-16/saat olacak şekilde sağlayabilen havalandırma sisteminin mevcut olduğu bir ortamda barındırılmıştır.

Dişi ratlar (18 rat) iki haftalık alışma sürecinden sonra çiftleştirilmiştir. Çiftleştirme işlemi için 10 adet Wistar türü erkek rat kullanılmıştır. Vajinal plak gözlenen dişi ratlarda çiftleşmenin gerçekleştiği kabul edilmiş ve gebeliğin sıfıncı günü olarak alınmıştır ve annelerin her biri ayrı kafeslere konmuştur. Çiftleşme sonrası erkek ratlar başka çalışmaların ön çalışmasında kullanılmak üzere Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'ne bırakılmıştır. Gebelik süresi 20-22 gün arasında değişmiştir. Doğum anında her annenin batınından altı yavru ayrılarak diğer yavrulara ötenazi işlemi uygulanmıştır. Ayrılan altı yavru vücut ağırlıklarının takibi ve biyokimyasal bulgularının analizinin yapılabilmesi için laktasyon dönemi sonuna kadar anneleriyle birlikte tutulmuştur. Bu çalışmada laktasyon süresi ortalama 21 gün sürmüştür. Laktasyon dönemi sonunda tüm annelere ötenazi uygulanmıştır. Laktasyon dönemi sonunda her batından bir erkek ve bir dişi olmak üzere iki yavru ayrılmıştır. Ayrılan yavruların yarısına yedinci haftanın sonunda diğer yarısına ise on ikinci haftanın sonunda ötenazi işlemi uygulanmıştır. Çalışmaya toplamda 18 anne ve 36 yavru olmak üzere 54 rat dahil edilmiştir.

3.3.1. Deney hayvanlarının yem bileşimi

Çalışmaya dahil edilen anne ratlara diyet müdahalesinin öncesinde, iki hafta boyunca aynı içme suyu ve standart laboratuvar yemi ad libitum olarak verilmiştir. Gebe kalan ratlar randomize bir şekilde kontrol, deney-1 ve deney-2 grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Kontrol ve deney gruplarındaki tüm gebe ratların diyet müdahalesinin yapıldığı süre boyunca ad libitum beslenmeleri sağlanmıştır. Ratlara folik asit içerikleri farklı olacak şekilde üç ayrı beslenme protokolü uygulanmıştır. Gebelik boyunca kontrol grubuna; insan gebelerde 400 mcg/gün değerine eşdeğer olan ve Amerikan Beslenme Enstitüsü'nün Kemirgen Diyetleri kapsamında gebelik ve laktasyon süresince ratlara yönelik belirlenmiş olan AIN-93G formülasyonlu diyetteki folik asit miktarı referans alınarak 2 mg/kg folik asit içeren standart yem (EK 3), deney grubu 1 için; insan gebelerde tolere edilebilir üst düzey (1000 mcg/gün) alım miktarına denk gelen normal rat gereksiniminin 2.5 katı olan 5 mg/kg folik asit içeren yem (EK 4), deney grubu 2'ye ise Huang ve ark. çalışmasında [20] olduğu gibi nöral tüp defektli doğum riski bulunan gebelere uygulanan yüksek doz folik asit suplemanına denk gelen, gebe ratlarda normal gereksinimin 20 katı olan 40 mg/kg folik asit içeren yem (EK 5) ve su gebelik boyunca ad libitum olarak verilmiştir. Laktasyon döneminde tüm anne ratların kontrol grubunun diyet folik asit içeriğiyle (2 mg/kg folik asit) aynı olan yemle (EK 3) beslenmeleri sağlanmıştır. Anne ratların gebelik ve laktasyon

dönemi yem özellikleri Çizelge 3.1’de gösterilmiştir. Yavru ratların ise takip edildikleri süre boyunca Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi’nden temin edilen standart yemle ad libitum beslenmeleri sağlanmıştır (EK 6). Çalışma süresince izlenen yol Şekil 3.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 3. 1. Anne ratların gebelik ve laktasyon dönemi yem özellikleri

Grup	Yem özellği	Gebelik dönemi	Laktasyon dönemi
Kontrol grubu (n=6)	Gebe ratlarda normal gereksinimini sağlayacak folik asit miktarı içerir	2 mg/kg folik asit	2 mg/kg folik asit
Deney grubu-1 (n=6)	Gebe ratlarda normal gereksinimini 2.5 katı folik asit miktarı içerir	5 mg/kg folik asit	2 mg/kg folik asit
Deney grubu-2 (n=6)	Yüksek miktarlarda (gebe ratlarda normal gereksiniminin 20 katı folik asit içeren) folik asit miktarı içerir	40 mg/kg folik asit	2 mg/kg folik asit

3.3.2. Ratların vücut ağırlıkları ile yem tüketimlerinin ölçülmesi

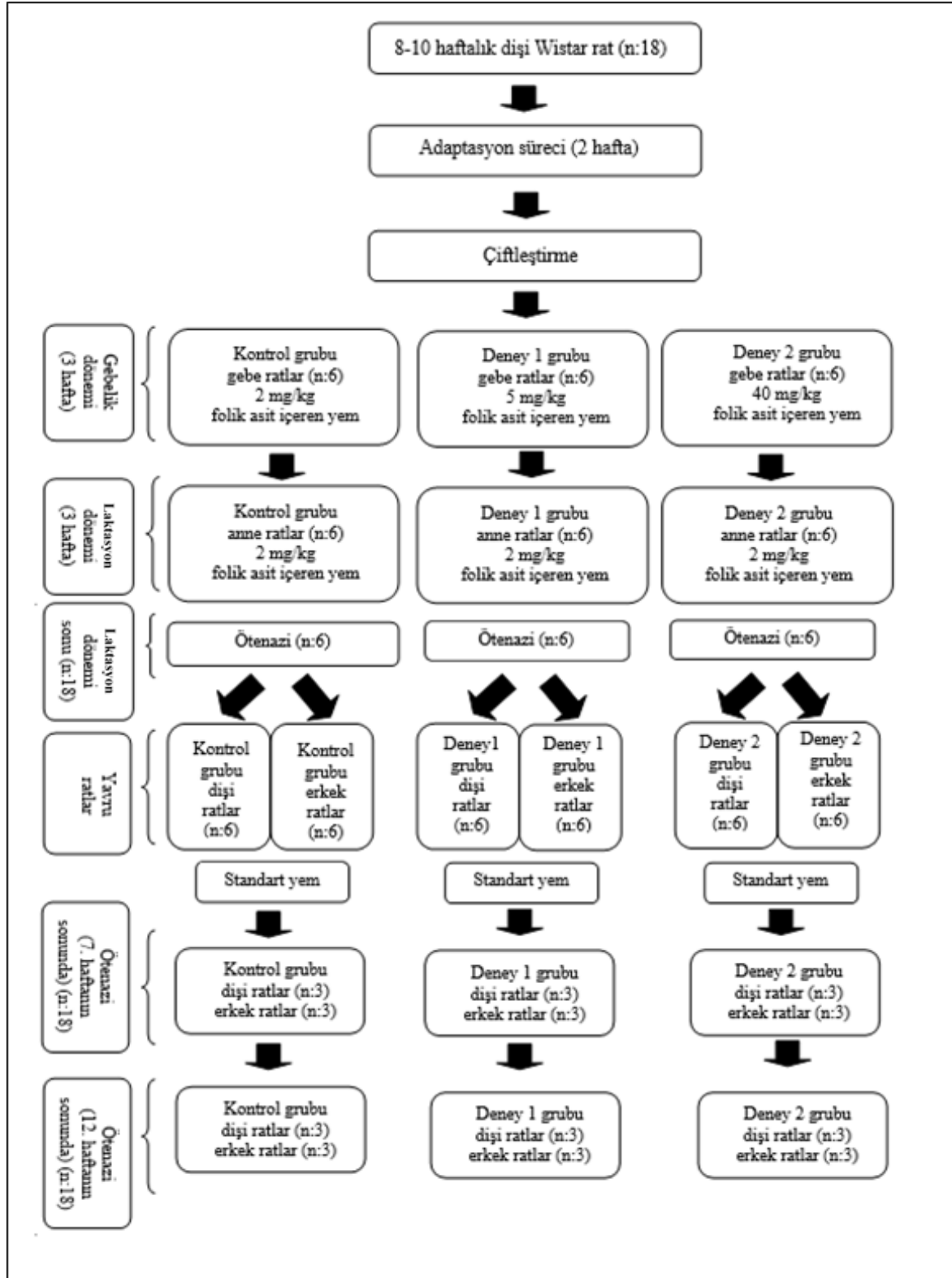
Gebelik ve laktasyon dönemi boyunca annelerin hafta içi her gün aynı saatte (16.00-17:30) yem tüketimi ve vücut ağırlıkları 0,1 grama duyarlı mutfak terazisiyle ölçülmüştür. Gebelik sonunda batın sayısı kaydedilmiştir. Tüm yavruların doğum ağırlıkları ise hassas teraziyle ölçülmüştür. Laktasyon döneminin sonuna kadar anneleri ile birlikte bakılan altı yavrunun vücut ağırlıkları hassas terazi ile ölçülmüştür. Laktasyon döneminden sonra her batından ayrılan yavrular arasından bir dişi ve bir erkek rat seçilerek ayrı kafeslere alınmıştır. Seçilen ratların yarısının (n:18) yedi hafta boyunca, diğer yarısının (n:18) ise on iki hafta boyunca haftalık aynı gün ve saatte (16.00-17:30) yem tüketimi ve vücut ağırlıkları tartımı 0,1 grama duyarlı mutfak terazisiyle yapılmıştır.

3.3.3. Ratların kan örneklerin alınması ve değerlendirilmesi

Laktasyon sonunda tüm annelere ve doğumdan sonra yedi (n:18) ve on iki hafta (n:18) takip edilen yavru ratlara ortalama 16 saatlik açlık sonrası derin anestezi altında intrakardiyak kan alınarak ötenazi uygulanmıştır. Ratlara uygulanan ötenazi zamanı Çizelge 3.2’de gösterilmiştir. Alınan kan örnekleri Selecta-Centronic-BL model santrifüj cihazı ile 2500 rpm’de 20 dk. santrifüj edilmiştir. Ayrılan serum örnekleri 1.5 mL’lik ependorf tüplere alınarak biyokimyasal analizi yapılana kadar Gazi Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarında -32°C’de korunmuştur. Ratlara ait biyokimyasal parametrelerin analizinde özel bir laboratuvar merkezinden hizmet alımı sağlanmıştır. Analizlerde kantitatif sandviç ELISA yöntemi kullanılarak, gebe ve yavru ratlarda serum folik asit, homosistein, B₁₂ vitamini, insülin, kan glukozu, IL-6, TNF- α , HbA1c ve adiponektin parametreleri ticari kitler kullanılarak değerlendirilmiştir.

Çizelge 3.2. Gebe ve yavru ratlara uygulanan ötenazi zamanı

Gebe ve Yavru Ratlara Uygulanan Ötenazi Zamanı		
Grup	Ötenazi zamanı	
Gebe ratlar (n:18)	Laktasyon döneminin sonunda (n:18)	
Yavru ratlar (n:36)	1. grup (n:18)	2. grup (n:18)
	7. haftanın sonunda	12. haftanın sonunda



Şekil 3.1. Çalışma süreçleri

3.3.4. Gebelerde glukoz intoleransının değerlendirilmesi

Gebeliğin 16. gününde [120] ratlara 16 saatlik açlık sonrasında gavaj yoluyla 2 g/kg glukoz vücut ağırlığı verilmiş oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanmıştır [121]. Sıfırıncı, 15., 30., 60., 90., ve 120. dakikalarda kuyruk venden kan alınarak glukometre aracılığıyla kan glukoz düzeylerine bakılmıştır.

3.3.5. Yavru ratlarda insülin direnci ve obezite durumunun değerlendirilmesi

Ratlarda insülin direncini saptamak için HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) formülü kullanılmıştır [122].

$$HOMA-IR = \text{Açlık serum insülin düzeyi } (\mu U/mL) \times \text{Açlık serum glukoz düzeyi } (mg/dL) / 405$$

Yavru ratlarda vücut ağırlık artışı, laktasyon sonu vücut ağırlığı ve çalışma sonundaki vücut ağırlıkları kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\text{Vücut Ağırlık Artış (VAA) Miktarı} = \text{Çalışma sonu vücut ağırlığı} - \text{Laktasyon sonu vücut ağırlığı}$$

Yavru ratların vücut ağırlıkları ötenazi işlemi öncesinde tartılmıştır. Ötenazi işleminin hemen ardından ise burun-anüs arasındaki mesafe esnemeyen mezurla ölçülerek boy uzunluğu belirlenmiştir. Yavru ratların obezite değerlendirilmesinde insanlarda kullanılan beden kütle indeksinin eşdeğeri olan Lee indeksi hesaplanmıştır. Lee indeksi 0,3'ten büyük olan ratların obez olduğu kabul edilmiştir [123].

$$\text{Lee indeksi} = [(\text{vücut ağırlığı}^{1/3} (g) / \text{burun-anüs uzunluğu } (mm))] \times 10$$

3.3. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 16.0 paket programında değerlendirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle incelenmiştir. Anne ve yavru ratların kontrol ve deney gruplarına göre, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı değişimi, tüketilen yem miktarları, enerji ve besin ögesi alımı, biyokimyasal bulgular ve diğer nicel verilerin ortalama ve standart sapma değerlerinin verilmesinde Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Yavru ratların cinsiyete özgü vücut ağırlığı, vücut ağırlığı değişimi, tüketilen yem miktarları, enerji ve besin ögesi alımı, biyokimyasal bulgular ve diğer nicel verilerin ortalama ve standart sapma değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki normal dağılım gösterip göstermeme durumuna göre Pearson/Spearman korelasyon testleri kullanılarak analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değeri $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

3.4. Çalışmada Karşılaşılan Zorlukluklar ve Çalışmanın Sınırlılığı

Çalışmada çiftleştirme işlemi amacıyla kullanılan Wistar türü erkek ratların bazıları dişi ratlarla geç çiftleşmiş veya çiftleşmemiştir. Çiftleşemeyen erkek ratların yerine GÜDAM'dan başka erkek rat temin edilerek dişilerin çiftleştirilmesi sağlanmıştır.

Çalışmanın sınırlılığı olarak annelere ait biyokimyasal parametrelerin gebeliğin hemen sonunda alınamamasıdır. Yavruların yaşamının devam ettirilebilmesi için annelere laktasyon dönemi sonrasında, ötenazi uygulanmıştır. Sadece annelerde folik asitle ilgili yapılacak çalışmalarda annelere ait biyokimyasal bulguların gebelik döneminin hemen sonunda değerlendirilmesi uygun olacaktır.

4. BULGULAR

4.1. Maternal Bulgular

4.1.1. Anne ratların gebelik ve laktasyon döneminde ağırlık değişimine ait bulgular

Araştırmada kullanılan maternal ratlara ilişkin ortalama gebeliğe başlangıç ağırlığı, gebelik ve laktasyon süresince toplam ağırlık kazanımı ve batın sayısı Çizelge 4.1’de gösterilmiştir. Gebeliğe başlangıç ağırlıkları açısından kontrol ve deney grubu anne ratlar (K: 209,1±5,41 g; D1: 207,2±4,87 g; D2: 205,3±7,14 g, $p>0.05$) arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır. Deney 2 grubu anne ratların gebelik süresince toplam ağırlık kazanımı, kontrol ve deney 1 grubu anne ratlardan daha düşük olup (K: 99,5±4,76 g; D1: 89,8±4,62 g; D2: 83,8±23,21 g, $p>0.05$) gruplar arası farkın istatistiksel açıdan önemli olmadığı belirlenmiştir. Laktasyon döneminde kontrol grubu anne ratlar ortalama -2,6±4,17 g ve deney 2 grubu anne ratlar -3,0±9,31 g ağırlık kaybetmiş iken deney 1 grubu anne ratlar 2,3±7,96 g ağırlık kazanmıştır ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak önemli değildir ($p>0.05$). Batın sayısı ortalaması kontrol grubu annelerinde 10,5±1,64 iken, deney 1 grubu annelerinde 9,0±3,74 ve deney 2 grubu annelerinde ise 7,6±3,20 olup, gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

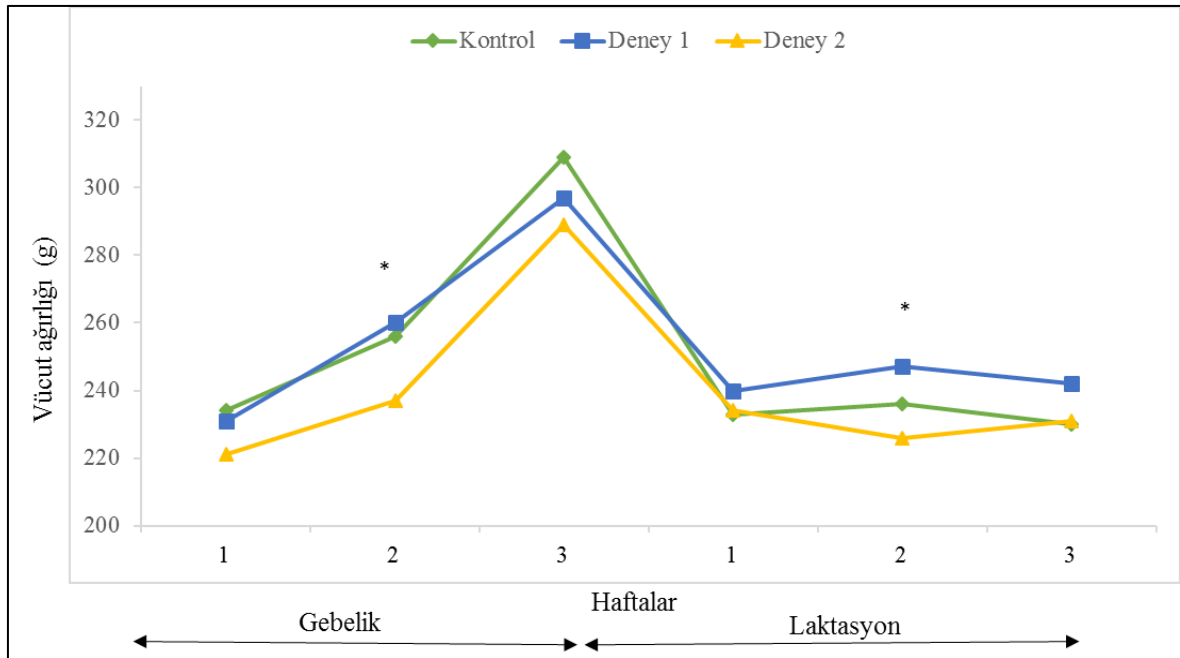
Çizelge 4.1. Maternal özelliklerin değerlendirilmesi

Maternal özellikler	Kontrol $\bar{x}\pm SS$	Deney 1 $\bar{x}\pm SS$	Deney 2 $\bar{x}\pm SS$	p
Gebeliğe başlangıç ağırlığı (g)	209,1±5,41	207,2±4,87	205,3±7,14	0,336
Gebelik süresince toplam ağırlık kazanımı (g)	99,5±4,76	89,8±4,62	83,8±23,21	0,064
Laktasyon süresince toplam ağırlık kazanımı (g)	-2,6±4,17	2,3±7,96	-3,0±9,31	0,393
Batın sayısı	10,5±1,64	9,0±3,74	7,6±3,20	0,229

Kruskal-Wallis Test

Kontrol ve deney grubu annelerin gebelik ve laktasyon süresince vücut ağırlığındaki değişimler şekil 4.1’de gösterilmiştir. Gebeliğin birinci haftasında kontrol ve deney grubu annelerin ortalama vücut ağırlığı benzer seyretmiştir (K:234,3±5,46 g; D1:231,1±5,03 g;

D2:221,1±14,45 g, $p>0,05$). Gebeliğin ikinci haftasında en yüksek ortalama vücut ağırlığına deney 1 grubu anne ratların, en düşük vücut ağırlığına ise deney 2 grubu anne ratların sahip olduğu saptanmıştır (K:256,1±2,56 g; D1:259,9±6,06 g; D2:236,6±14,95 g $p<0,05$). Gebeliğin son haftasında deney 2 grubu anneler en düşük ortalama vücut ağırlığına, kontrol grubu anneler ise en yüksek vücut ağırlığına sahip olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir (K: 308,6±2,42 g, D1:297,0±5,40 g; D2:289,1±27,11 g $p>0,05$). Laktasyon dönemi boyunca deney 1 grubu annelerinin ortalama vücut ağırlığı diğer gruplara kıyasla daha yüksek olup laktasyon döneminin ikinci haftasında kontrol ve deney 2 grubu annelerinden istatistiksel olarak önemli düzeyde fazla olduğu gösterilmiştir (K: 235,8±6,73 g, D1:246,5±11,64 g; D2:225,0±15,78 g $p<0,05$).



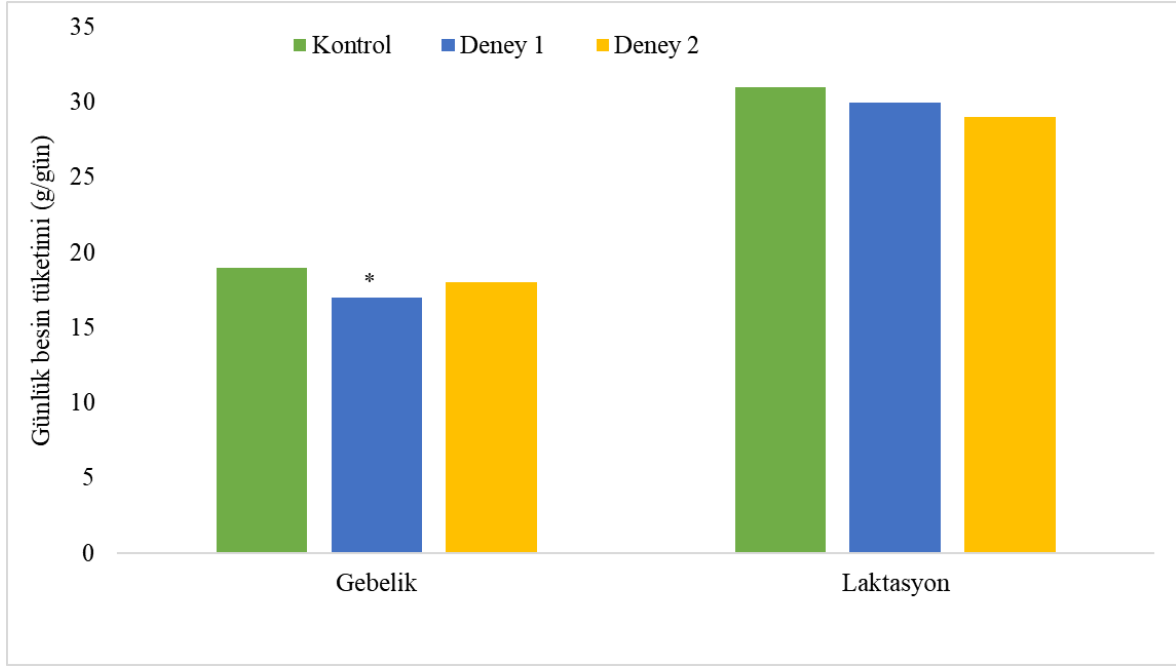
* $p<0,05$

Şekil 4.1. Gebelik ve laktasyon boyunca maternal vücut ağırlığı değişimi

4.1.2. Anne ratların gebelik ve laktasyon döneminde maternal besin tüketimi, günlük enerji, makro ve mikro besin ögesi alımına ilişkin bulgular

Kontrol ve deney grubu annelerinin gebelik ve laktasyon süresince günlük ortalama besin tüketimleri Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Gebelik dönemi boyunca anne ratların günlük ortalama besin tüketimi değerlendirildiğinde; kontrol grubu annelerinin günlük ortalama besin tüketimi deney grubu annelerinden fazla olup ve özellikle deney 1 grubu annelerinden istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (K: 19,2±1,11 g, D1: 17,6±0,42 g, D2: 18,0±1,37 g, $p<0,05$). Kontrol grubu anne ratların laktasyon süresince günlük

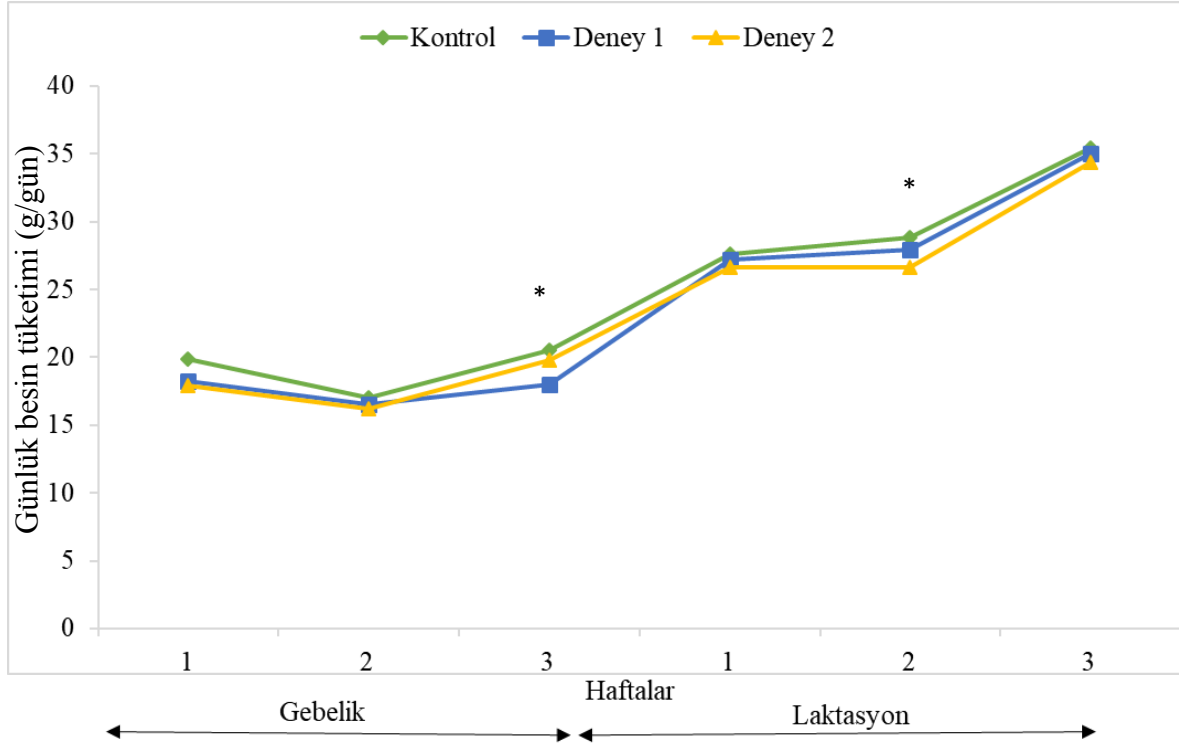
ortalama besin tüketimi $30,6 \pm 0,58$ g, deney 1 grubunun $30,0 \pm 0,81$ g ve deney 2 grubunun ise $29,2 \pm 1,30$ g'dır. Laktasyon döneminde tüm grupların günlük ortalama besin tüketimi arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı bulunmuştur ($p > 0,05$) (Şekil 4.2).



* $p < 0,05$

Şekil 4. 2. Gebelik ve laktasyon dönemleri süresince anne ratların günlük ortalama besin tüketimi

Kontrol ve deney grupları annelerinin gebelik ve laktasyon dönemi süresince besin tüketiminde meydana gelen değişim Şekil 4.3'de gösterilmiştir. Gebeliğin üçüncü haftasında deney 1 grubu anne ratların ortalama besin tüketim miktarı diğer gruplardan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (K: $20,5 \pm 1,94$ g; D1: $18,0 \pm 0,84$ g; D2: $19,8 \pm 2,56$ g, $p < 0,05$). Grupların laktasyon döneminde besin tüketimleri değerlendirildiğinde, laktasyon döneminin ikinci haftasında deney 2 grubu annelerinin ortalama besin tüketiminin diğer gruplardaki anne ratlardan önemli düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır (K: $28,8 \pm 0,50$ g; D1: $27,9 \pm 0,51$ g; D2: $26,6 \pm 0,92$ g, $p < 0,05$).



Şekil 4.3. Gebelik ve laktasyon dönemi süresince maternal besin tüketiminde meydana gelen değişim

Gebelik ve laktasyon döneminde anne ratların maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji, makro ve mikro besin ögesi alım miktarları Çizelge 4.2 ve Çizelge 4.3 ‘de gösterilmiştir. Kontrol grubu annelerinin ortalama enerji, makro besin öğelerinin yanında folik asit, B₁, B₂ ve B₆ vitamini hariç diğer mikro besin ögesi alımları daha yüksek bulunmuştur ($p>0,05$). Deney 1 grubu annelerinin enerji, makro ve mikro besin ögesi alımlarının kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Deney 2 grubu annelerinin günlük ortalama folik asit alımı (K: $38,4\pm2,23$ mcg; D1: $88,0\pm2,12$ mcg; D2: $720,9\pm54,83$ mcg, $p<0,05$) ve vücut ağırlığı başına düşen folik asit miktarı (K: $48,0\pm2,86$ mcg; D1: $111,7\pm2,92$ mcg; D2: $965,8\pm47,17$ mcg, $p<0,05$) en yüksek olup, diğer gruplarla arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 4.2. Gebelik döneminde anne ratların maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji, makro ve mikro besin ögesi alım miktarları

Enerji ve Besin Öğeleri	Kontrol	Deney 1	Deney 2	p
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	
Enerji (kkal/gün)	73,6 $\pm$ 4,28 ^a	67,5 $\pm$ 1,63 ^b	69,1 $\pm$ 5,25 ^{a,b}	0,034*
Yağ (g/gün)	1,0 $\pm$ 0,06 ^a	0,9 $\pm$ 0,02 ^b	0,9 $\pm$ 0,06 ^{a,b}	0,034*
Protein (g/gün)	3,3 $\pm$ 0,18 ^a	3,0 $\pm$ 0,07 ^b	3,1 $\pm$ 0,23 ^{a,b}	0,034*
Karbonhidrat (g/gün)	12,9 $\pm$ 0,75 ^a	11,8 $\pm$ 0,28 ^b	12,1 $\pm$ 0,91 ^{a,b}	0,034*
Folik asit (mcg/gün)	38,4 $\pm$ 2,23 ^a	88,0 $\pm$ 2,12 ^b	720,9 $\pm$ 54,83 ^c	0,001*
Folik asit (mcg/kg/gün)	48,0 $\pm$ 2,86 ^a	111,7 $\pm$ 2,92 ^b	965,8 $\pm$ 47,17 ^c	0,001*
B ₁ vitamini (mg/gün)	0,4 $\pm$ 0,02 ^a	0,3 $\pm$ 0,01 ^b	0,4 $\pm$ 0,36 ^{a,b}	0,034*
B ₂ vitamini (mg/gün)	0,4 $\pm$ 0,02 ^a	0,3 $\pm$ 0,01 ^b	0,4 $\pm$ 0,07 ^{a,b}	0,034*
B ₆ vitamini (mg/gün)	0,3 $\pm$ 0,02 ^a	0,3 $\pm$ 0,01 ^b	0,3 $\pm$ 0,02 ^{a,b}	0,034*
B ₁₂ vitamini (mcg/gün)	7,9 $\pm$ 0,45 ^a	7,2 $\pm$ 0,17 ^b	7,4 $\pm$ 0,55 ^{a,b}	0,034*
C vitamini (mg/gün)	0,4 $\pm$ 0,02 ^a	0,3 $\pm$ 0,01 ^b	0,3 $\pm$ 0,02 ^{a,b}	0,034*
Kalsiyum (mg/gün)	177,7 $\pm$ 10,34 ^a	163,0 $\pm$ 3,93 ^b	166,9 $\pm$ 12,69 ^{a,b}	0,034*
Fosfor (mg/gün)	144,5 $\pm$ 8,40 ^a	132,5 $\pm$ 3,19 ^b	135,6 $\pm$ 10,31 ^{a,b}	0,034*
Demir (mg/gün)	3,4 $\pm$ 0,19 ^a	3,1 $\pm$ 0,07 ^b	3,2 $\pm$ 0,24 ^{a,b}	0,034*

*p<0,05, Kruskal-Wallis Test, ^{a,b,c} Farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05

Laktasyon dönemi boyunca tüm gruplardaki anne ratların günlük ortalama enerji, makro ve mikro besin ögesi alımları benzer seyretmiş olup, gruplar arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.3. Laktasyon döneminde anne ratların maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji, makro ve mikro besin ögesi alım miktarları

Enerji ve Besin Ögeleri	Kontrol	Deney 1	Deney 2	
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	p
Enerji (kkal/gün)	117,6 $\pm$ 2,26	115,4 $\pm$ 3,12	112,1 $\pm$ 5,02	0,095
Yağ (g/gün)	1,5 $\pm$ 0,02	1,5 $\pm$ 0,04	1,5 $\pm$ 0,06	0,095
Protein (g/gün)	5,2 $\pm$ 0,10	5,1 $\pm$ 0,13	5,0 $\pm$ 0,22	0,095
Karbonhidrat (g/gün)	20,4 $\pm$ 0,39	20,1 $\pm$ 0,54	19,5 $\pm$ 0,87	0,095
Folik asit (mcg/gün)	61,3 $\pm$ 1,18	60,2 $\pm$ 1,62	58,4 $\pm$ 2,61	0,095
Folik asit (mcg/kg/gün)	87,7 $\pm$ 2,66	82,7 $\pm$ 3,46	84,8 $\pm$ 1,79	0,082
B ₁ vitamini (mg/gün)	0,6 $\pm$ 0,01	0,6 $\pm$ 0,01	0,6 $\pm$ 0,02	0,095
B ₂ vitamini (mg/gün)	0,6 $\pm$ 0,01	0,6 $\pm$ 0,01	0,6 $\pm$ 0,02	0,095
B ₆ vitamini (mg/gün)	0,5 $\pm$ 0,01	0,5 $\pm$ 0,01	0,4 $\pm$ 0,02	0,095
B ₁₂ vitamini (mcg/gün)	12,6 $\pm$ 0,24	12,3 $\pm$ 0,33	12,0 $\pm$ 0,53	0,095
C vitamini (mg/gün)	0,6 $\pm$ 0,01	0,6 $\pm$ 0,01	0,6 $\pm$ 0,02	0,095
Kalsiyum (mg/gün)	283,9 $\pm$ 5,46	278, 6 $\pm$ 7,53	270,6 $\pm$ 12,12	0,095
Fosfor (mg/gün)	230,7 $\pm$ 4,44	226,4 $\pm$ 6,12	220,0 $\pm$ 9,85	0,095

Kruskal-Wallis Test

4.1.3. Anne ratlarda glukoz intoleransı, insülin direnci ve diğer biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Anne ratların maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi Çizelge 4.4’de gösterilmiştir. Anne ratların ortalama açlık kan glukoz değerleri benzer olup (K: 106,2 $\pm$ 35,23 mg/dL, D1: 95,4 $\pm$ 25,32 mg/dL, D2: 107,7 $\pm$ 26,12 mg/dL, $p>0,05$), gruplar arası önemli bir fark saptanmamış iken serum insülin değeri deney 1 ve 2 grubu annelerinde benzer olup kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (K: 1,3 $\pm$ 0,14 mIU/L, D1: 1,8 $\pm$ 0,16 mIU/L, D2: 1,8 $\pm$ 0,36 mIU/L, $p<0,05$). HbA1c düzeyi deney 2 grubu annelerinde en yüksek değere sahiptir ve deney grubu anneleriyle kontrol grubu anneleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir (K: 6,1 $\pm$ 1,58 mmol/L, D1: 8,4 $\pm$ 0,93 mmol/L, D2: 8,9 $\pm$ 0,98 mmol/L, $p<0,05$). Serum folik asit (K: 154,5 $\pm$ 22,25 ng/L, D1: 140,3 $\pm$ 13,65 ng/L, D2: 145,7 $\pm$ 9,90 ng/L, $p>0,05$) ve B₁₂ vitamini düzeylerinin (K: 178,2 $\pm$ 64,34 ng/L, D1: 157,67 $\pm$ 59,97 ng/L, D2: 208,0 $\pm$ 52,87 ng/L) deney 1 grubu annelerinde en düşük olduğu bulunmuştur ($p>0,05$). Kontrol ve deney gruplarının annelerinin ortalama homosistein düzeyleri (K: 1,1 $\pm$ 0,24 nmol/mL, D1: 1,1 $\pm$ 0,10 nmol/mL,

D2: $1,2 \pm 0,09$ nmol/mL, $p > 0,05$) benzer olduğu belirlenmiştir. Kontrol ve deney grupları annelerinin IL-6 düzeyleri de (K: $1,3 \pm 0,29$ ng/L, D1: $1,3 \pm 0,36$ ng/L, D2: $1,1 \pm 0,34$ ng/L, $p > 0,05$) benzer bulunmuştur. Kontrol grubu annelerinde TNF- α düzeyleri en düşük (K: $40,4 \pm 1,47$ ng/L, D1: $44,9 \pm 4,14$ ng/L, D2: $43,3 \pm 7,60$ ng/L, $p > 0,05$), adiponektin düzeyleri ise en yüksek (K: $1,7 \pm 0,47$ mg/L, D1: $1,6 \pm 0,29$ mg/L, D2: $1,6 \pm 0,30$ mg/L, $p > 0,05$) değere sahip olduğu belirlenmiştir fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$).

Çizelge 4.4. Anne ratların maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

	Kontrol $\bar{x} \pm SS$	Deney 1 $\bar{x} \pm SS$	Deney 2 $\bar{x} \pm SS$	p
Glukoz (mg/dL)	106,2 $\pm$ 35,23	95,4 $\pm$ 25,32	107,7 $\pm$ 26,12	0,451
İnsülin (mIU/L)	1,3 $\pm$ 0,14 ^a	1,8 $\pm$ 0,16 ^b	1,8 $\pm$ 0,36 ^b	0,023*
HbA1c (mmol/L)	6,1 $\pm$ 1,58 ^a	8,4 $\pm$ 0,93 ^b	8,9 $\pm$ 0,98 ^b	0,006*
Folik asit (ng/L)	154,5 $\pm$ 22,25	140,3 $\pm$ 13,65	145,7 $\pm$ 9,90	0,399
B ₁₂ vitamini (ng/L)	178,2 $\pm$ 64,34	157,67 $\pm$ 59,97	208,0 $\pm$ 52,87	0,431
Homosistein (nmol/mL)	1,1 $\pm$ 0,24	1,1 $\pm$ 0,10	1,2 $\pm$ 0,09	0,950
IL-6 (ng/L)	1,3 $\pm$ 0,29	1,3 $\pm$ 0,36	1,1 $\pm$ 0,34	0,424
TNF- α (ng/L)	40,4 $\pm$ 1,47	44,9 $\pm$ 4,14	43,3 $\pm$ 7,60	0,198
Adiponektin (mg/L)	1,7 $\pm$ 0,47	1,6 $\pm$ 0,29	1,6 $\pm$ 0,30	0,950

* $p < 0,05$, Kruskal-Wallis Test, ^{a,b,c} Farklı harflere ait gruplar için $p < 0,05$, aynı harflere ait gruplar için $p > 0,05$

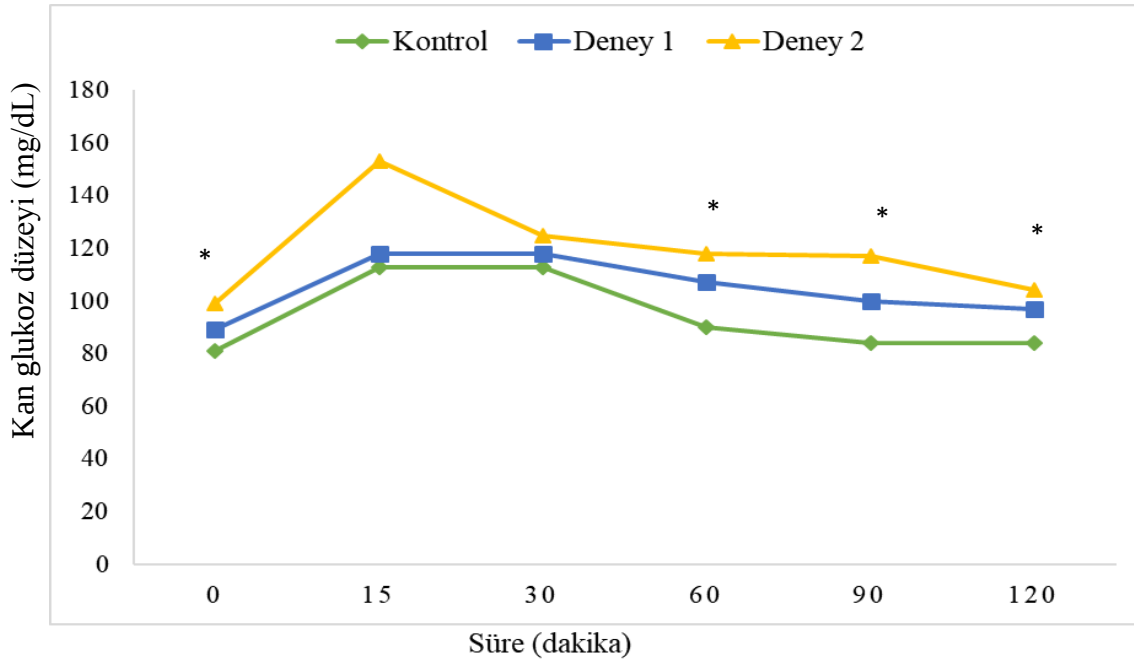
Anne ratların oral glukoz tolerans test sonuçlarına göre kan glukoz değerleri Çizelge 4. 5'te gösterilmiştir. Deney 2 grubu annelerinin başlangıç (K: $80,8 \pm 6,67$ mg/dL, D1: $88,6 \pm 11,25$ mg/dL, D2: $98,6 \pm 8,31$ mg/dL), 60. dakika (K: $89,6 \pm 9,66$ mg/dL, D1: $106,5 \pm 13,54$ mg/dL, D2: $117,8 \pm 18,60$ mg/dL), 90. dakika (K: $84,1 \pm 12,35$ mg/dL, D1: $99,8 \pm 10,75$ mg/dL, D2: $116,5 \pm 36,01$ mg/dL) ve 120. dakikadaki (K: $83,6 \pm 9,75$ mg/dL, D1: $97,0 \pm 7,66$ mg/dL, D2: $103,8 \pm 12,92$ mg/dL) kan glukoz değerlerinin diğer gruplardan daha yüksek olduğu saptanmış olup deney 1 grubu anneleriyle arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değil iken ($p > 0,05$), kontrol grubu anneleriyle arasındaki fark 15. ve 30. dakikadaki kan glukoz değerleri dışındakilerde istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0,05$).

Çizelge 4.5. Anne ratların oral glukoz tolerans test sonuçlarına göre kan glukoz değerlerinin değerlendirilmesi (mg/dL)

	Kontrol	Deney 1	Deney 2	
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	P
OGTT-0. dakika (mg/dL)	80,8 $\pm$ 6,67 ^a	88,6 $\pm$ 11,25 ^{a,b}	98,6 $\pm$ 8,31 ^b	0,027*
OGTT-15. dakika (mg/dL)	112,8 $\pm$ 17,45	117,5 $\pm$ 23,56	153,1 $\pm$ 52,24	0,366
OGTT-30. dakika (mg/dL)	112,6 $\pm$ 10,87	117,6 $\pm$ 12,09	124,5 $\pm$ 32,81	0,875
OGTT-60. dakika (mg/dL)	89,6 $\pm$ 9,66 ^a	106,5 $\pm$ 13,54 ^{a,b}	117,8 $\pm$ 18,60 ^b	0,013*
OGTT-90. dakika (mg/dL)	84,1 $\pm$ 12,35 ^a	99,8 $\pm$ 10,75 ^{a,b}	116,5 $\pm$ 36,01 ^b	0,025*
OGTT-120. dakika (mg/dL)	83,6 $\pm$ 9,75 ^a	97,0 $\pm$ 7,66 ^{a,b}	103,8 $\pm$ 12,92 ^b	0,026*

*p<0,05, Kruskal-Wallis Test, ^{a,b,c} Farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05

Anne ratların oral glukoz tolerans test sonuçlarına göre kan glukoz değerlerinin değişimi şekil 4.4’de gösterilmiştir. Deney 2 grubu anne ratların kan glukoz değerlerinin başlangıçtan (0. dakika) 120. dakikanın sonuna kadar diğer gruplardan yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0,05).



*p<0,05

Şekil 4.4. Anne ratların oral glukoz tolerans test sonuçlarına göre kan glukoz değerlerinin değişimi

Anne ratların insülin duyarlılığının değerlendirilmesi çizelge 4.6’da gösterilmiştir. Deney 2 grubu anneleri en yüksek, kontrol grubu anneleri ise en düşük HOMA-IR (K: $0,3\pm0,11$, D1: $0,4\pm0,32$, D2: $0,5\pm0,03$) değerine sahiptir ($p>0,05$).

Çizelge 4.6. Anne ratların insülin duyarlılığının değerlendirilmesi

	Kontrol	Deney 1	Deney 2	
	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$	p
HOMA-IR	$0,3\pm0,11$	$0,4\pm0,32$	$0,5\pm0,03$	0,175

Kruskal-Wallis Test

4.1.4. Anne ratlarda gebelik dönemi ortalama folik asit alımı, vücut ağırlığı başına düşen folik miktarı, serum folik asit, B₁₂ vitamini ve homosistein düzeylerinin glukoz intoleransı, insülin direnci ve diğer biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi

Anne ratların gebelik dönemi boyunca ortalama folik asit alımı, vücut ağırlığı başına düşen folik asit miktarı, serum folik asit, B₁₂ vitamini ve homosistein düzeylerinin diğer biyokimyasal parametrelerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi Çizelge 4.7’ de gösterilmiştir. Anne ratların gebelik dönemi ortalama folik asit alımı, vücut ağırlığı başına düşen folik miktarı ve B₁₂ vitamini alımlarıyla OGTT-120. dakikadaki kan glukoz düzeyleriyle pozitif ilişkili bulunmuştur ($r:0,591$, $p:0,010$; $r:0,591$, $p:0,010$; $r: 0,525$, $p: 0,028$ sırasıyla). Anne ratların gebelik dönemi ortalama folik asit alımının HbA1c ve HOMA-IR değeriyle pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır ($r: 0,576$, $p: 0,016$; $r: 0,478$, $p: 0,052$ sırasıyla). Anne ratların vücut ağırlığı başına düşen folik asit miktarının HbA1c değeriyle pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir ($r: 0,632$, $p: 0,006$). Anne ratların serum folik asit düzeyleri serum B₁₂ vitamini, adiponektin ve homosistein değerleriyle pozitif ilişkili bulunmuştur ($r: 0,577$, $p: 0,015$; $r: 0,576$, $p: 0,016$; $r: 0,490$, $p: 0,039$ sırasıyla). Anne ratların serum B₁₂ vitamini düzeyleri homosistein değerleriyle pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir ($r:0,471$, $p:0,056$).

Çizelge 4.7. Anne ratların gebelik dönemi boyunca ortalama folik asit alımı, serum folik asit, B₁₂ vitamini ve homosistein düzeylerinin yavru doğum ağırlığı ve diğer biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi

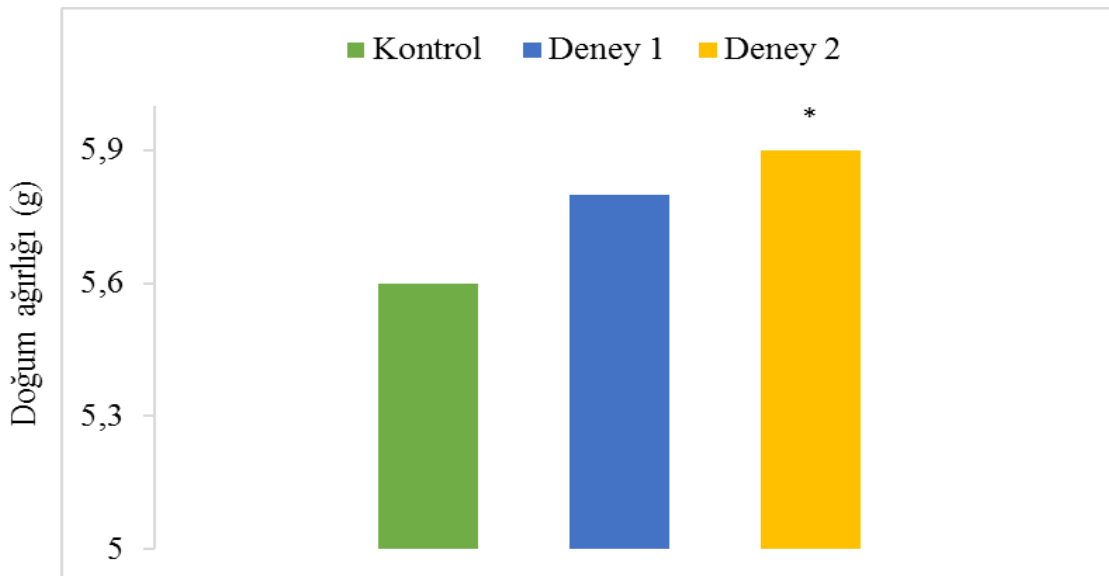
	Diyet folik asit (mcg/gün)		Diyet folik asit (mcg/kg/gün)		Serum folik asit (ng/L)		Serum B ₁₂ vitamini (ng/L)		Serum Homosistein (nmol/mL)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Diyet folik asit (mcg/gün)	-	-	0,967	<0,001	-0,174	0,489	0,153	0,557	0,334	0,176
Diyet folik asit (mcg/kg/gün)	0,967	<0,001	-	-	-0,232	0,354	0,033	0,900	0,289	0,245
Doğum ağırlığı (g)	0,310	0,211	0,311	0,209	-0,355	0,148	-0,432	0,083	0,074	0,769
OGTT-120. dakika (mg/dL)	0,591	0,010**	0,591	0,010**	0,154	0,542	0,532	0,028*	0,254	0,308
Folik asit (ng/L)	-0,174	0,489	-0,232	0,354	-	-	0,577	0,015*	0,490	0,039*
B ₁₂ vitamini (ng/L)	0,153	0,557	0,033	0,900	0,577	0,015*	-	-	0,471	0,056
Glukoz (mg/dL)	0,166	0,525	0,042	0,874	0,419	0,094	0,383	0,143	0,263	0,308
İnsülin (mIU/L)	0,470	0,057	0,449	0,071	-0,061	0,815	0,221	0,411	0,053	0,841
HbA1c (mmol/L)	0,576	0,016*	0,632	0,006**	-0,255	0,323	0,022	0,935	0,191	0,462
IL-6 (ng/L)	-0,472	0,056	-0,364	0,150	0,145	0,579	-0,211	0,433	-0,175	0,501
TNF- α (ng/L)	0,110	0,673	0,078	0,765	0,002	0,993	0,250	0,350	0,015	0,955
Adiponektin (mg/L)	-0,007	0,978	-0,137	0,599	0,576	0,016*	0,395	0,130	0,039	0,881
Homosistein (nmol/mL)	0,334	0,176	0,289	0,245	0,490	0,039*	0,471	0,056	-	-
HOMA-IR	0,478	0,052	0,373	0,141	0,194	0,456	0,267	0,318	0,010	0,970

*p<0,05, **p<0,01 Spearman Test

4.2. Fetal Bulgular

4.2.1. Yavru ratların vücut ağırlığı, vücut ağırlık değişimi ve obezite durumunun değerlendirilmesi

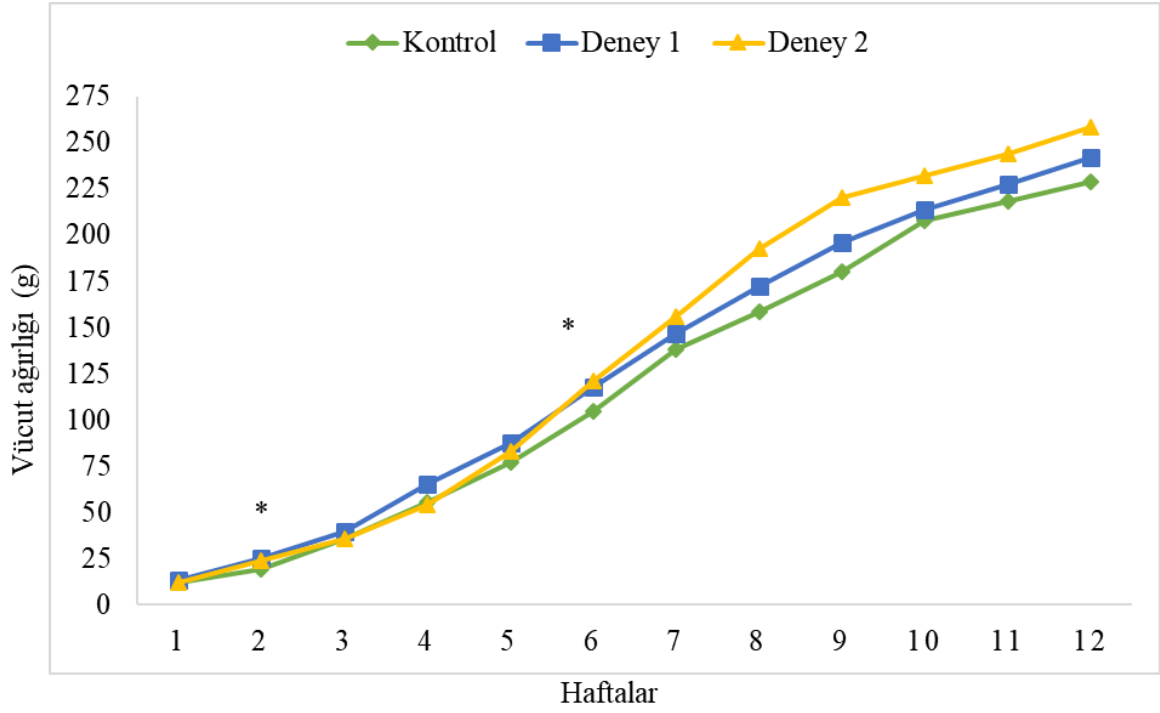
Yavruların haftalara göre ortalama vücut ağırlığı değişimleri Şekil 4.5’de gösterilmiştir. Yedinci haftanın sonuna kadar tüm ratların (n:36), yedinci haftadan on ikinci haftanın sonuna kadar yavru ratların yarısının (n:18) ortalama vücut ağırlıklarının değişimi gösterilmiştir. Kontrol grubu yavru ratların ortalama doğum ağırlığı en az, deney 1 ve deney 2 grubu yavru ratların ortalama doğum ağırlığı benzer bulunmuştur (k:5,6±0,17 g; d1:5,8±0,59 g; d2:5,9±0,26 g, p<0,05) (Şekil 4.5).



*p<0,05

Şekil 4.5. Kontrol ve deney grubu yavru ratların ortalama doğum ağırlığı (g)

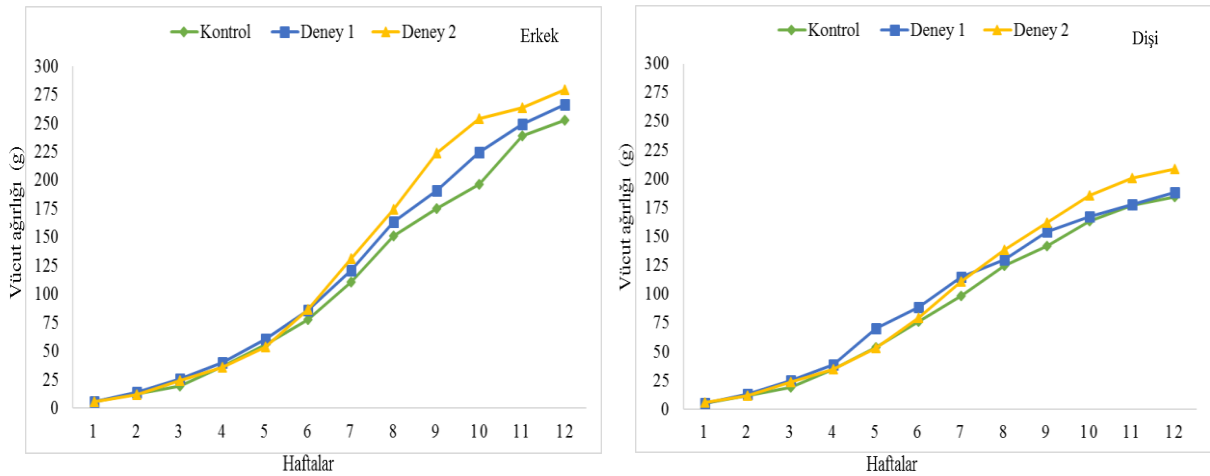
Yavru ratların ikinci (k: 19,4±1,05; d1: 25,4 ±3,72; d2: 24,1 ±1,20) ve altıncı haftanın (k: 104,7±11,09; d1: 117,7 ±16,94; d2: 120,9 ±14,91) sonundaki ortalama vücut ağırlıkları arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup (p<0,05) diğer haftalarda yavruların ortalama vücut ağırlıklarının benzer olduğu gösterilmiştir (Şekil 4.6).



* $p < 0,05$,

Şekil 4.6. Yavru ratların haftalık vücut ağırlığı değişimleri (g)

Yavru ratların çalışmanın başlangıcından ötenazi işleminin uygulandığı haftaya kadar olan süre boyunca cinsiyete özgü ortalama vücut ağırlıkları Şekil 4.7’de gösterilmiştir. Kontrol ve deney gruplarında, erkek yavru ratların haftalara ait ortalama vücut ağırlıkları dişi yavru ratlardan daha fazla olduğu belirlenmiştir. Tüm gruplarda, yedinci haftadan sonra erkek ve dişi ratların ortalama vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak önemli fark saptanmıştır ($p < 0,05$).



Şekil 4.7. Erkek ve dişi yavru ratların haftalık vücut ağırlığı değişimleri (g)

Yavru ratların cinsiyete özgü, yedi ve on iki haftalık ortalama vücut ağırlıkları, vücut ağırlık değişimi ve obezite değerlendirilmesi Çizelge 4.8’de gösterilmiştir. Deney 2 grubu erkek ($174,4 \pm 5,68$ g) ve dişi ($138,3 \pm 7,73$ g) yavru ratların yedinci haftanın sonundaki vücut ağırlığı kontrol (erkek: $151,6 \pm 10,69$ g; dişi: $124,6 \pm 3,98$ g) ve deney 1 grubundaki (erkek: $163,3 \pm 25,35$ g; dişi: $130,8 \pm 13,06$ g) yavru ratlardan daha yüksek olup sadece kontrol ve deney 2 grubundaki erkek ratlar arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Deney 2 grubu erkek ($138,5 \pm 6,99$ g) ve dişi ($103,2 \pm 8,38$ g) yavruların yedinci haftanın sonundaki vücut ağırlığı artışı diğer gruplardan (erkek; k: $114,9 \pm 10,78$ g; d1: $123,2 \pm 22,06$ g; dişi; k: $89,5 \pm 4,65$ g; d1: $91,6 \pm 11,88$ g) daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). On ikinci hafta sonundaki erkek (k: $267,4 \pm 12,13$ g; d1: $283,5 \pm 20,48$ g; d2: $300,3 \pm 12,22$ g) ve dişi yavruların (k: $190,8 \pm 9,50$ g; d1: $201,0 \pm 16,72$ g; d2: $216,9 \pm 6,08$ g) ortalama vücut ağırlıkları ve vücut ağırlığı artışları (erkek; k: $230,8 \pm 11,75$ g; d1: $249,3 \pm 23,38$ g; d2: $264,5 \pm 10,56$ g, dişi; k: $155,3 \pm 8,75$ g; d1: $165,7 \pm 17,59$ g; d2: $181,9 \pm 7,41$ g) deney 2 grubundaki yavru ratlarda en fazla, kontrol grubu yavru ratlarda en az olmasına rağmen gruplar arasında önemli fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Kontrol ve deney grubu yavru ratların yedinci (erkek; k: $0,26 \pm 0,02$; d1: $0,27 \pm 0,03$; d2: $0,25 \pm 0,02$ g; dişi; k: $0,27 \pm 0,01$; d1: $0,29 \pm 0,02$; d2: $0,27 \pm 0,01$ g) ve on ikinci haftanın (erkek; k: $0,29 \pm 0,06$; d1: $0,30 \pm 0,01$ g; d2: $0,29 \pm 0,01$; dişi; k: $0,31 \pm 0,01$; d1: $0,31 \pm 0,04$ g; d2: $0,32 \pm 0,01$) sonundaki lee indeks değerleri de benzer bulunmuştur ($p > 0,05$).

Çizelge 4.8. Yavru ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre vücut ağırlık değişimi ve obezitenin değerlendirilmesi

	Kontrol	Deney 1	Deney 2	
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	p
Erkek (n:6)				
VA-7h (g)	151,6 $\pm$ 10,69 ^a	163,3 $\pm$ 25,35 ^{a,b}	174,4 $\pm$ 5,68 ^b	0,014*
VAA-7h (g)	114,9 $\pm$ 10,78 ^a	123,2 $\pm$ 22,06 ^{a,b}	138,5 $\pm$ 6,99 ^b	0,007
Lee indeks-7h	0,26 $\pm$ 0,02	0,27 $\pm$ 0,03	0,25 $\pm$ 0,02	0,612
Dişi (n:6)				
VA-7h (g)	124,6 $\pm$ 3,98	130,8 $\pm$ 13,06	138,3 $\pm$ 7,73	0,059
VAA-7h (g)	89,5 $\pm$ 4,65 ^a	91,6 $\pm$ 11,88 ^{a,b}	103,2 $\pm$ 8,38 ^b	0,032*
Lee indeks-7h	0,27 $\pm$ 0,01	0,29 $\pm$ 0,02	0,27 $\pm$ 0,01	0,641
Erkek (n:3)				
VA-12h (g)	267,4 $\pm$ 12,13	283,5 $\pm$ 20,48	300,3 $\pm$ 12,22	0,113
VAA-12h (g)	230,8 $\pm$ 11,75	249,3 $\pm$ 23,38	264,5 $\pm$ 10,56	0,172
Lee indeks-12h	0,29 $\pm$ 0,06	0,30 $\pm$ 0,01	0,29 $\pm$ 0,01	0,430
Dişi (n:3)				
VA-12h (g)	190,8 $\pm$ 9,50	201,0 $\pm$ 16,72	216,9 $\pm$ 6,08	0,099
VAA-12h (g)	155,3 $\pm$ 8,75	165,7 $\pm$ 17,59	181,9 $\pm$ 7,41	0,099
Lee indeks-12h (g)	0,31 $\pm$ 0,01	0,31 $\pm$ 0,04	0,32 $\pm$ 0,01	0,578

VA: Vücut ağırlığı, VAA: Vücut ağırlığı artış miktarı, h: hafta *p<0,05, Kruskal-Wallis Test, ^{a,b,c} Farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05

Yavru ratların haftasına, cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre obezite durumunun değerlendirilmesi Çizelge 4.9’da gösterilmiştir. Kontrol ve deney 2 gruplarının hem erkek hem de dişi yavru ratları yedinci haftanın sonunda normal ağırlıkta iken deney 1 grubunun dişilerinin yarısı (%50), erkek yavru ratların ise %33,3’ünün obez olduğu fakat gruplar arasında önemli bir fark olmadığı saptanmıştır (p>0.05). On ikinci haftanın sonunda deney 2 grubun dişi yavru ratlarının tamamının, erkek yavru ratların ise %33,3’ünün obez olduğu, deney 1 grubu yavru ratların tümünün on ikinci haftanın sonunda obez olduğu, kontrol grubunda ise dişi yavru ratların %66,7 si erkek yavru ratların ise %33,3’ünün obez olduğu belirlenmiştir (p>0.05).

Çizelge 4.9. Yavru ratların haftasına, cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre obezite durumunun değerlendirilmesi

	Kontrol		Deney 1		Deney 2		
	n	%	n	%	n	%	X^2 ; p
Erkek-7 haftalık (n:6)							
Normal (Lee indeks $\leq 0,3$)	6	100,0	4	66,7	6	100,0	X^2 :4,500
Obez (Lee indeks $>0,3$)	-	-	2	33,3	-	-	p: 0,105
Dişi-7 haftalık (n:6)							
Normal (Lee indeks $\leq 0,3$)	6	100,0	3	50,0	6	100,0	X^2 :7,200
Obez (Lee indeks $>0,3$)	-	-	3	50,0	-	-	p: 0,270
Dişi-12 haftalık (n:3)							
Normal (Lee indeks $\leq 0,3$)	1	33,3	-	-	-	-	X^2 :2,250
Obez (Lee indeks $>0,3$)	2	66,7	3	100,0	3	100,0	p: 0,325
Erkek-12 haftalık (n:3)							
Normal (Lee indeks $\leq 0,3$)	2	66,7	-	-	2	66,7	X^2 :3600
Obez (Lee indeks $>0,3$)	1	33,3	3	100,0	1	33,3	p: 0,165

Ki kare testi, $p<0,05$

4.2.2. Yavru ratların haftasına, cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarları

Yavru ratların haftasına, cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarlarının değerlendirilmesi Çizelge 4.10'da gösterilmiştir. Yedi haftalık yavru erkek ve dişi ratların ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarları deney 2 grubu yavrularında en yüksektir. Kontrol ve her iki deney grubu dişi yavru ratları arasındaki fark önemli iken erkek yavru ratlarda sadece kontrol ve deney 2 grubu arasındaki farkın önemli olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Kontrol grubunun yedi haftalık erkek ratların ortalama enerji ve makro besin ögesi alımları dişi ratlardan önemli düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubu on iki haftalık yavru erkek ve dişi ratların ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarları diğer gruplara göre en düşük olup gruplar arasındaki fark önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Deney 2 grubunun on iki haftalık dişi yavru ratların ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarları erkek yavru ratlardan ve kontrol grubu yedi ve on iki haftalık erkek yavru ratların ise ortalama enerji ve

makro besin ögesi alım miktarları dişi yavru ratlardan daha fazla olup gruplar arası fark istatistiksel açıdan önemli olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Çizelge 4.10. Yavru ratların haftasına, cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre günlük ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarlarının değerlendirilmesi

	Kontrol	Deney 1	Deney 2	
	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$	p
Erkek-7 haftalık (n:6)				
Enerji (kkal/gün)	39,3 $\pm$ 0,93 ^a	45,3 $\pm$ 6,95 ^{a,b}	49,0 $\pm$ 5,68 ^b	0,015
Yağ (g/gün)	0,32 $\pm$ 0,01 ^a	0,37 $\pm$ 0,05 ^{a,b}	0,4 $\pm$ 0,04 ^b	0,015
Protein (g/gün)	2,4 $\pm$ 0,05 ^a	2,8 $\pm$ 0,42 ^{a,b}	3,0 $\pm$ 0,34 ^b	0,015
Karbonhidrat (g/gün)	6,7 $\pm$ 0,15 ^a	7,7 $\pm$ 1,18 ^{a,b}	8,3 $\pm$ 0,96 ^b	0,015
Dişi-7 haftalık (n:6)				
Enerji (kkal/gün)	35,8 $\pm$ 1,78 ^a	43,5 $\pm$ 2,04 ^b	46,5 $\pm$ 2,74 ^c	0,001
Yağ (g/gün)	0,29 $\pm$ 0,01 ^a	0,35 $\pm$ 0,01 ^b	0,38 $\pm$ 0,02 ^c	0,001
Protein (g/gün)	2,2 $\pm$ 0,10 ^a	2,6 $\pm$ 0,12 ^b	2,9 $\pm$ 0,16 ^c	0,001
Karbonhidrat (g/gün)	6,0 $\pm$ 0,30 ^a	7,4 $\pm$ 0,34 ^b	7,9 $\pm$ 0,46 ^c	0,001
Erkek-12 haftalık (n:3)				
Enerji (kkal/gün)	57,6 $\pm$ 0,59	60,6 $\pm$ 7,71	57,7 $\pm$ 0,42	0,733
Yağ (g/gün)	0,47 $\pm$ 0,004	0,49 $\pm$ 0,06	0,47 $\pm$ 0,003	0,733
Protein (g/gün)	3,5 $\pm$ 0,03	3,7 $\pm$ 0,47	3,5 $\pm$ 0,01	0,733
Karbonhidrat (g/gün)	9,7 $\pm$ 0,10	10,3 $\pm$ 1,31	9,8 $\pm$ 0,04	0,733
Dişi-12 haftalık (n:3)				
Enerji (kkal/gün)	52,1 $\pm$ 4,37	54,9 $\pm$ 1,40	59,3 $\pm$ 1,00	0,061
Yağ (g/gün)	0,42 $\pm$ 0,03	0,45 $\pm$ 0,01	0,48 $\pm$ 0,01	0,061
Protein (g/gün)	3,2 $\pm$ 0,26	3,3 $\pm$ 0,08	3,6 $\pm$ 0,06	0,061
Karbonhidrat (g/gün)	8,8 $\pm$ 0,74	9,3 $\pm$ 0,23	10,0 $\pm$ 0,17	0,061

* $p<0,05$, Kruskal-Wallis Test, ^{a,b,c} Farklı harflere ait gruplar için $p<0,05$, aynı harflere ait gruplar için $p>0,05$

4.2.3. Yavru ratların insülin direnci ve diğer biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Yavru ratların haftasına ve maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi Çizelge 4.11 'de gösterilmiştir. Yedi haftalık yavru ratların kan glukoz değerleri (k: $87,8 \pm 14,35$ mg/dL; d1: $87,1 \pm 17,82$ mg/dL; d2: $89,4 \pm 32,5$ mg/dL) benzer bulunmuş iken on iki haftalık yavru ratlarda deney 2 grubunun kan glukoz değerleri (k: $78,8 \pm 29,78$ mg/dL; d1: $74,7 \pm 25,74$ mg/dL; d2: $84,4 \pm 17,89$ mg/dL) diğer gruplardan yüksektir fakat hem yedi hem de on iki haftalık yavru ratlarının kan glukoz değerleri arasında önemli bir fark belirlenmemiştir ($p > 0.05$). Kontrol ve deney grubu yedi haftalık (k: $1,4 \pm 0,26$ mIU/L; d1: $1,2 \pm 0,13$ mIU/L; d2: $1,3 \pm 0,23$ mIU/L) ve on iki haftalık (k: $1,4 \pm 0,20$ mIU/L; d1: $1,2 \pm 0,25$ mIU/L; d2: $1,3 \pm 0,19$ mIU/L) yavru ratların serum insülin değerleri benzer bulunmuştur ($p > 0.05$). Deney 2 grubu yedi haftalık yavru ratlarının (k: $7,7 \pm 1,04$ mmol/L; d1: $6,1 \pm 1,45$ mmol/L; d2: $8,0 \pm 3,90$ mmol/L) HbA1c değerleri en yüksek iken, on iki haftalık ratlarda (k: $8,0 \pm 0,77$ mmol/L; d1: $6,2 \pm 2,48$ mmol/L; D2: $6,0 \pm 2,52$ mmol/L) kontrol grubu yavru ratlarının en yüksek değere sahiptir ($p > 0.05$). Yedi ve on iki haftalık yavruların kontrol ve deney gruplarında IL-6 (k: $1,3 \pm 0,26$ ng/L; d1: $1,4 \pm 0,27$ ng/L; d2: $1,3 \pm 0,24$ ng/L; k: $1,4 \pm 0,21$ ng/L; d1: $1,4 \pm 0,38$ ng/L; d2: $1,3 \pm 0,21$ ng/L sırasıyla) ve TNF- α (k: $43,4 \pm 5,27$ ng/L; d1: $43,7 \pm 4,89$ ng/L; d2: $43,6 \pm 5,86$ ng/L; k: $42,3 \pm 6,45$ ng/L; d1: $41,7 \pm 7,76$ ng/L; d2: $41,5 \pm 6,30$ ng/L sırasıyla) değerleri benzer bulunmuştur ($p > 0.05$). Deney 1 grubunun yedi (k: $1,5 \pm 0,52$ mg/L; d1: $1,9 \pm 0,26$ mg/L; d2: $1,6 \pm 0,41$ mg/L) ve on iki haftalık yavrularında (k: $1,5 \pm 0,23$ mg/L; d1: $2,0 \pm 1,64$ mg/L; d2: $1,6 \pm 0,49$ mg/L) adiponektin düzeyi diğer gruplardan yüksek olduğu saptanmıştır ($p > 0.05$). Deney 2 grubunun yedi haftalık ve on iki haftalık yavru ratlarının folik asit düzeyleri (k: $150,2 \pm 23,61$ ng/L; d1: $175,3 \pm 24,74$ ng/L; d2: $177,5 \pm 23,65$ ng/L; k: $181,3 \pm 51,91$ ng/L; d1: $158,6 \pm 12,50$ ng/L; d2: $189,2 \pm 53,40$ ng/L sırasıyla) kontrol ve deney 1 grubu yavru ratlarına göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir fakat gruplar arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubu yavru ratların yedi haftalık ve on iki haftalık B₁₂ vitamini düzeyleri (k: $169,8 \pm 49,65$ ng/L; d1: $102,9 \pm 84,12$ ng/L; d2: $108,6 \pm 56,65$ ng/L; k: $181,9 \pm 101,50$ ng/L; d1: $105,4 \pm 36,31$ ng/L; d2: $129,8 \pm 51,59$ ng/L sırasıyla) deney grubu yavrularından daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p > 0.05$). Deney 1 grubu yedi haftalık yavru ratların homosistein düzeylerinin en yüksek olduğu (k: $1,3 \pm 0,23$ nmol/ml; d1: $1,6 \pm 0,57$ nmol/ml; d2: $1,4 \pm 0,29$ nmol/ml), on iki haftalık yavru ratlarda (k: $1,5 \pm 0,54$ nmol/ml; d1: $1,3 \pm 0,15$ nmol/ml; d2: $1,4 \pm 0,58$ nmol/ml) ise

kontrol grubu yavru ratların homosistein düzeylerinin daha fazla olduğu gösterilmiş olup gruplar arasında önemli fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.11. Yavru ratların haftasına ve maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

7 haftalık ratlar (n:18)	Kontrol $\bar{x}\pm SS$	Deney 1 $\bar{x}\pm SS$	Deney 2 $\bar{x}\pm SS$	P
Glukoz (mg/dL)	87,8 $\pm$ 14,35	87,1 $\pm$ 17,82	89,4 $\pm$ 32,5	0,891
İnsülin (mIU/L)	1,4 $\pm$ 0,26	1,2 $\pm$ 0,13	1,3 $\pm$ 0,23	0,253
HbA1c (mmol/L)	7,7 $\pm$ 1,04	6,1 $\pm$ 1,45	8,0 $\pm$ 3,90	0,108
IL-6 (ng/L)	1,3 $\pm$ 0,26	1,4 $\pm$ 0,27	1,3 $\pm$ 0,24	0,964
TNF- α (ng/L)	43,4 $\pm$ 5,27	43,7 $\pm$ 4,89	43,6 $\pm$ 5,86	0,960
Adiponektin (mg/L)	1,5 $\pm$ 0,52	1,9 $\pm$ 0,26	1,6 $\pm$ 0,41	0,372
Folik asit (ng/L)	150,2 $\pm$ 23,61	175,3 $\pm$ 24,74	177,5 $\pm$ 23,65	0,118
B ₁₂ vitamini (ng/L)	169,8 $\pm$ 49,65	102,9 $\pm$ 84,12	108,6 $\pm$ 56,65	0,187
Homosistein (mg/dL)	1,3 $\pm$ 0,23	1,6 $\pm$ 0,57	1,4 $\pm$ 0,29	0,577
12 haftalık ratlar (n:18)				
Glukoz (mg/dL)	78,8 $\pm$ 29,78	74,7 $\pm$ 25,74	84,4 $\pm$ 17,89	0,920
İnsülin (mIU/L)	1,4 $\pm$ 0,20	1,2 $\pm$ 0,25	1,3 $\pm$ 0,19	0,834
HbA1c (mmol/L)	8,0 $\pm$ 0,77	6,2 $\pm$ 2,48	6,0 $\pm$ 2,52	0,135
IL-6 (ng/L)	1,4 $\pm$ 0,21	1,4 $\pm$ 0,38	1,3 $\pm$ 0,21	0,915
TNF- α (ng/L)	42,3 $\pm$ 6,45	41,7 $\pm$ 7,76	41,5 $\pm$ 6,30	0,970
Adiponektin (mg/L)	1,5 $\pm$ 0,23	2,0 $\pm$ 1,64	1,6 $\pm$ 0,49	0,850
Folik asit (ng/L)	181,3 $\pm$ 51,91	158,6 $\pm$ 12,50	189,2 $\pm$ 53,40	0,719
B ₁₂ vitamini (ng/L)	181,9 $\pm$ 101,50	105,4 $\pm$ 36,31	129,8 $\pm$ 51,59	0,220
Homosistein (nmol/mL)	1,5 $\pm$ 0,54	1,3 $\pm$ 0,15	1,4 $\pm$ 0,58	0,588

* $p<0,05$, Kruskal-Wallis Test, ^{a,b,c} Farklı harflere ait gruplar için $p<0,05$, aynı harflere ait gruplar için $p>0,05$

Yavru ratların haftasına, cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi Çizelge 4.12 ve Çizelge 4.13'te gösterilmiştir. Deney 2 grubunun yedi haftalık erkek ratlarının serum glukoz (k: 91,4 $\pm$ 10,64 mg/mL; d1:

83,5±11,27 mg/mL; d2: 97,6±42,75 mg/mL), insülin (k: 1,2±0,29 mIU/L; d1: 1,2±0,17 mIU/L; d2: 1,5±0,19 mIU/L) ve HbA1c (k: 8,4±1,05 mmol/L; d1: 6,2±2,15 mmol/L; d2: 10,2±4,65 mmol/L) değerlerinin deney 1 ve kontrol grubu yedi haftalık erkek yavru ratlardan daha yüksek olduğu fakat gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan önemli olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$). Yedi haftalık dişi yavrularda ise serum glukoz değeri (k: 84,1±19,00 mg/mL; ; d1: 90,7±25,06 mg/mL; d2: 81,2±24,89 mg/mL) en yüksek deney 1 grubunda, HbA1c (k: 6,9±0,32 mmol/L; d1: 5,8±0,71 mmol/L; d2: 5,7±1,04 mmol/L) ve insülin değerleri (k: 1,5±0,18 mIU/L; d1: 1,2±0,10 mIU/L; d2: 1,1±0,09 mIU/L) ise kontrol grubunda en yüksek olduğu belirlenmiştir sadece insülin değerinde kontrol ve deney grupları arasındaki farkın önemli olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında ise kontrol grubu yedi haftalık erkekler ratların HbA1c düzeyinin dişilerden önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Deney 2 grubu yedi haftalık erkek yavruların hem insülin hem de HbA1c düzeylerinin önemli düzeyde dişilerden yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0.05$). Kontrol grubunun yedi haftalık erkeklerin en düşük (k: 1,2±0,29 ng/L; d1: 1,4±0,20 ng/L; d2: 1,4±0,36 ng/L), dişilerin (k: 1,4±0,25 ng/L; d1: 1,3±0,37 ng/L; d2: 1,3±0,06 ng/L) ise en yüksek IL-6 değerine sahip olduğu belirlenmiştir ($p>0.05$). Adiponektin düzeyleri kontrol grubu yedi haftalık erkek yavrularında (k: 1,3±0,58 mg/L; d1: 1,7±0,32 mg/L; d2: 1,6±0,50 mg/L) ve deney 2 grubunun dişi yavrularında (k: 1,7±0,47 mg/L; d1: 1,9±0,20 mg/L; d2: 1,5±0,40 mg/L) en düşük değere sahiptir ($p>0.05$). Kontrol grubu yedi haftalık dişi (k: 157,6±26,34; d1: 180,2±35,02 ng/L; d2: 170,9±28,12 ng/L) ve erkek yavruların (k: 142,7±23,08 ng/L; d1: 170,4±15,24 ng/L; d2: 184,1±21,83 ng/L) folik asit düzeyleri deney grubu yavrularından daha düşük olduğu, B₁₂ vitaminin ise deney 1 grubu erkek yavrularında (k: 142,4±57,49 ng/L; d1: 96,6±65,43 ng/L; d2: 116,7±10,31 ng/L) ve deney 2 grubu dişi yavrularında (k: 197,2±24,48 ng/L; ; d1: 109,0±115,31 ng/L; d2: 100,4±87,86 ng/L) en düşük değere sahip olduğu bulunmuştur ($p>0.05$). Yedi haftalık erkek (k: 1,3±0,29 nmol/mL; d1: 1,7±0,82 nmol/mL; d2: 100,4±87,86 nmol/mL) ve dişi ratlarda (k: 1,3±0,21 nmol/mL; d1: 1,5±0,29 nmol/mL; d2: 1,5±0,42 nmol/mL) en yüksek homosistein düzeylerine deney 1 grubu yavruları sahip olup gruplar arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çizelge 4.12. Yedi haftalık ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine göre biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

	Kontrol	Deney 1	Deney 2	
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	p
Erkek-7 haftalık (n:3/3/3)				
Glukoz (mg/dL)	91,4±10,64	83,5±11,27	97,6±42,75	0,810
İnsülin (mIU/L)	1,2±0,29	1,2±0,17	1,5±0,19	0,393
HbA1c (mmol/L)	8,4±1,05	6,2±2,15	10,2±4,65	0,430
IL-6 (ng/L)	1,2±0,29	1,4±0,20	1,4±0,36	0,587
TNF- α (ng/L)	41,1±6,01	43,9±4,98	44,3±8,60	0,491
Adiponektin (mg/L)	1,3±0,58	1,7±0,32	1,6±0,50	0,393
Folik asit (ng/L)	142,7±23,08	170,4±15,24	184,1±21,83	0,079
B ₁₂ vitamini (ng/L)	142,4±57,49	96,6±65,43	116,7±10,31	0,670
Homosistein (nmol/mL)	1,3±0,29	1,7±0,82	1,5±0,42	0,808
Dişi-7 haftalık (n:3/3/3)				
Glukoz (mg/dL)	84,1±19,00	90,7±25,06	81,2±24,89	0,878
İnsülin (mIU/L)	1,5±0,18 ^a	1,2±0,10 ^b	1,1±0,09 ^b	0,050*
HbA1c (mmol/L)	6,9±0,32	5,8±0,71	5,7±1,04	0,066
IL-6 (ng/L)	1,4±0,25	1,3±0,37	1,3±0,06	0,587
TNF- α (ng/L)	45,7±4,20	43,4±5,90	42,8±3,23	0,670
Adiponektin (mg/L)	1,7±0,47	1,9±0,20	1,5±0,40	0,491
Folik asit (ng/L)	157,6±26,34	180,2±35,02	170,9±28,12	0,561
B ₁₂ vitamini (ng/L)	197,2±24,48	109,0±115,31	100,4±87,86	0,578
Homosistein (nmol/mL)	1,3±0,21	1,5±0,29	1,3±0,08	0,668

*p<0,05, Kruskal-Wallis Test, ^{a,b,c} Farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05,

On iki haftalık yavru ratların serum glukoz değeri deney 2 grubunun erkek yavru ratlarında (K: 66,3±36,19 mg/mL; ; D1: 78,4±37,9 mg/mL ; D2: 91,7±23,82 mg/mL) ve kontrol grubu dişi yavru ratlarında (k: 91,4±20,86 mg/mL; d1: 71,1±13,28 mg/mL ; d2: 77,2±8,68 mg/mL) en yüksek değer sahiptir, kontrol ve deney grupları ile cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır (p>0.05). Deney 1 grubu on iki haftalık erkek ratlar (k: 1,2±0,19 mIU/L; d1: 1,3±0,28 mIU/L; d2: 1,2±0,14 mIU/L) en yüksek, dişi ratlar (k: 1,4±0,22 mIU/L; d1: 1,1±0,24 mIU/L; d2: 1,3±0,23 mIU/L) ise en düşük insülin düzeylerine sahiptir (p>0.05). Kontrol grubu on iki haftalık hem erkek (k: 7,9±0,70

mmol/L; d1: $7,1 \pm 0,86$ mmol/L; d2: $5,1 \pm 1,84$ mmol/L) hem de dişi (k: $8,0 \pm 0,99$ mmol/L; d1: $5,2 \pm 3,46$ mmol/L; d2: $6,9 \pm 3,17$ mmol/L) yavru ratların HbA1c düzeyleri deney gruplarının yavrularından daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p > 0.05$). IL-6 değeri deney 2 grubunun on iki haftalık erkek yavrularında (k: $1,3 \pm 30,15$ ng/L; d1: $1,4 \pm 0,25$ ng/L; d2: $1,2 \pm 0,18$ ng/L) en düşük, dişilerinde (k: $1,3 \pm 0,30$ ng/L; d1: $1,3 \pm 0,52$ ng/L; d2: $1,4 \pm 0,21$ ng/L) ise en yüksek değere sahip olduğu belirlenmiştir ($p > 0.05$). Adiponektin düzeyleri deney 2 grubu on iki haftalık erkek yavrularında (k: $1,5 \pm 0,33$ mg/L; d1: $1,4 \pm 0,27$ mg/L; d2: $1,8 \pm 0,65$ mg/L) ve deney 1 grubu on iki haftalık dişi yavrularında (k: $1,4 \pm 0,07$ mg/L; d1: $2,6 \pm 2,37$ mg/L; d2: $1,4 \pm 0,21$ mg/L) en yüksek değere sahiptir ($p > 0.05$). On iki haftalık yavru erkeklerin TNF- α düzeyleri deney 2 grubunda (k: $40,9 \pm 8,02$ ng/L; d1: $42,5 \pm 9,15$ ng/L; d2: $37,4 \pm 3,61$ ng/L), dişi yavrularda (k: $43,5 \pm 5,90$ ng/L; d1: $40,9 \pm 8,05$ ng/L; d2: $45,5 \pm 6,13$ ng/L) ise deney 1 grubunda en yüksek değere sahip olduğu saptanmıştır ($p > 0.05$). Folik asit düzeyleri deney 2 ve kontrol grubu erkek yavrularında benzer olup deney 1 grubu erkek yavrularından daha yüksektir (k: $158,5 \pm 17,92$ ng/L; d1: $164,1 \pm 8,98$ ng/L; d2: $158,9 \pm 43,58$ ng/L), dişilerde ise deney 1 grubundaki yavruların en düşük değere sahip olduğu gösterilmiştir (k: $204,0 \pm 69,75$ ng/L; d1: $153,0 \pm 14,76$ ng/L; d2: $219,3 \pm 49,92$ ng/L) ($p > 0.05$). Kontrol grubunun on iki haftalık hem erkek (k: $147,3 \pm 42,94$ ng/L; d1: $118,6 \pm 13,27$ ng/L; d2: $100,8 \pm 54,10$ ng/L) hem dişi (k: $216,3 \pm 142,63$ ng/L; ; d1: $92,1 \pm 50,91$ ng/L; d2: $158,7 \pm 34,76$ ng/L) yavrularının en yüksek serum B₁₂ vitamini düzeyine sahip olduğu bulunmuştur ($p > 0.05$). Deney 2 grubu dişi yavrularının B₁₂ vitamin düzeyleri önemli düzeyde erkek yavrulardan fazla olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Homosistein düzeyleri deney 1 grubu erkek yavrularında (k: $1,3 \pm 0,04$ nmol/mL; d1: $1,4 \pm 0,0$ nmol/mL; d2: $1,2 \pm 0,05$ nmol/mL, $p < 0.05$) en yüksek iken dişi yavrularda (k: $1,7 \pm 0,80$ nmol/mL; d1: $1,2 \pm 0,20$ nmol/mL; d2: $1,7 \pm 0,80$ nmol/mL, $p < 0.05$) ise en düşük değere sahiptir.

Çizelge 4.13. On iki haftalık ratların cinsiyete ve maternal diyet özelliklerine biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

	Kontrol	Deney 1	Deney 2	
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	p
Erkek -12 haftalık (n:9)				
Glukoz (mg/dL)	66,3±36,19	78,4±37,9	91,7±23,82	0,664
İnsülin (mIU/L)	1,2±0,19	1,3±0,28	1,2±0,14	0,837
HbA1c (mmol/L)	7,9±0,70	7,1±0,86	5,1±1,84	0,079
IL-6 (ng/L)	1,3±30,15	1,4±0,25	1,2±0,18	0,202
TNF- α (ng/L)	40,9±8,02	42,5±9,15	37,4±3,61	0,733
Adiponektin (mg/L)	1,5±0,33	1,4±0,27	1,8±0,65	0,618
Folik asit (ng/L)	158,5±17,92	164,1±8,98	158,9±43,58	0,790
B ₁₂ vitamini (ng/L)	147,3±42,94	118,6±13,27	100,8±54,10	0,558
Homosistein (nmol/ml)	1,3±0,04 ^a	1,4±0,05 ^a	1,2±0,05 ^b	0,039*
Dişi-12 haftalık (n:9)				
Glukoz (mg/dL)	91,4±20,86	71,1±13,28	77,2±8,68	0,313
İnsülin (mIU/L)	1,4±0,22	1,1±0,24	1,3±0,23	0,427
HbA1c (mmol/L)	8,0±0,99	5,2±3,46	6,9±3,17	0,670
IL-6 (ng/L)	1,3±0,30	1,3±0,52	1,4±0,21	0,733
TNF- α (ng/L)	43,5±5,90	40,9±8,05	45,5±6,13	0,491
Adiponektin (mg/L)	1,4±0,07	2,6±2,37	1,4±0,21	0,957
Folik asit (ng/L)	204,0±69,75	153,0±14,76	219,3±49,92	0,288
B ₁₂ vitamini (ng/L)	216,3±142,63	92,1±50,91	158,7±34,76	0,393
Homosistein (nmol/mL)	1,7±0,80	1,2±0,20	1,7±0,80	0,561

*p<0,05, Kruskal-Wallis Test, ^{a,b,c} Farklı harflere ait gruplar için p<0,05, aynı harflere ait gruplar için p>0,05,

Yavru ratların haftasına ve maternal diyet özelliğine göre insülin direncinin değerlendirilmesi Çizelge 4.14'te gösterilmiştir. Yedi haftalık yavruların HOMA-IR değeri deney 2 ve kontrol grubu yavrularında benzer olup deney 1 grubu yavrularında daha yüksektir (k: 0,31±0,09; d1: 0,26±0,05; d2: 0,29±0,14) (p>0.05). HOMA-IR değeri deney 2 grubunun yedi haftalık erkek ratlarında en yüksek bulunmuş olup dişi ratlarda ise deney 1 ve deney 2 grubunun HOMA-IR değerleri benzer olup kontrol grubundan daha düşüktür (p>0.05). On iki haftalık yavruların HOMA-IR değeri deney 2 ve kontrol grubu yavrularında benzer olup deney 1 grubu yavrularından (k: 0,26±0,12; d1: 0,22±0,08; d2: 0,26±0,04) daha

yüksek olduğu saptanmıştır ($p>0.05$). On iki haftalık erkek ratların HOMA-IR değeri kontrol grubunda, dişilerin ise deney 1 grubu yavrularında en düşük bulunmuştur ($p>0.05$).

Çizelge 4.14. Yavru ratların haftasına ve maternal diyet özelliğine göre insülin direncinin değerlendirilmesi

	Kontrol	Deney 1	Deney 2	
	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$	p
7 haftalık ratlar (n:18)				
HOMA-IR	0,31 $\pm$ 0,09	0,26 $\pm$ 0,05	0,29 $\pm$ 0,14	0,519
Erkek (n:9)	0,29 $\pm$ 0,08	0,25 $\pm$ 0,06	0,36 $\pm$ 1,77	0,430
Dişi (n:9)	0,32 $\pm$ 0,11	0,26 $\pm$ 0,06	0,22 $\pm$ 0,06	0,491
12 haftalık ratlar (n:18)				
HOMA-IR	0,26 $\pm$ 0,12	0,22 $\pm$ 0,08	0,26 $\pm$ 0,04	0,641
Erkek (n:9)	0,20 $\pm$ 0,10	0,23 $\pm$ 0,09	0,27 $\pm$ 0,05	0,670
Dişi (n:9)	0,33 $\pm$ 0,12	0,20 $\pm$ 0,07	0,25 $\pm$ 0,01	0,329

Kruskal-Wallis Test

Yavru ratların serum folik asit, B₁₂ vitamini ve homosistein düzeylerinin diğer biyokimyasal parametrelerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi Çizelge 4.15' te gösterilmiştir. Yavru ratların serum folik asit düzeyleriyle glukoz ve insülin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamış iken serum B₁₂ vitamini ve homosistein düzeylerinin insülin değerleriyle pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir (r: 0,426, p: 0,010; r: 0,337, p: 0,045 sırasıyla). Yavru ratların serum folik asit (r: 0,466, p: 0,004; r: 0,350, p: 0,036 sırasıyla), B₁₂ vitamini (r: 0,503, p: 0,002; r: 0,376, p: 0,024) ve homosistein düzeyleri (r: 0,497, p: 0,002; r: 0,443, p: 0,007 sırasıyla) IL-6 ve TNF- α düzeyleriyle pozitif ilişkili bulunmuştur. Yavru ratların serum B₁₂ vitamini düzeyleri HOMA-IR değeriyle pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir (r: 0,363, p: 0,029).

Çizelge 4.15. Yavru ratların serum folik asit, B₁₂ vitamini ve homosistein düzeylerinin diğer biyokimyasal parametrelerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi

	Folik asit (ng/L)		B ₁₂ vitamini (ng/L)		Homosistein (nmol/mL)	
	r	p	r	p	r	p
Glukoz (mg/dL)	0,270	0,111	0,196	0,251	0,116	0,499
İnsülin (mIU/L)	0,209	0,221	0,426	0,010**	0,337	0,045*
HbA1c (mmol/L)	0,088	0,609	0,265	0,119	0,239	0,160
IL-6 (ng/L)	0,466	0,004**	0,503	0,002**	0,497	0,002**
TNF- α (ng/L)	0,350	0,036*	0,376	0,024*	0,443	0,007**
Adiponektin (mg/L)	-0,115	0,505	-0,087	0,614	-0,165	0,337
Folik asit (ng/L)	-	-	0,637	<0,001	0,529	0,001**
B12 vitamini (ng/L)	0,637	<0,001	-	-	0,280	0,099
Homosistein (nmol/mL)	0,529	0,001**	0,280	0,099	-	-
HOMA-IR	0,322	0,055	0,363	0,029*	0,268	0,114

*p<0,05, **p<0,01 Spearman Test

Anne ratların serum folik asit, B₁₂ vitamini ve homosistein düzeylerinin yavrularda insülin direnci, obezite durumu ve diğer biyokimyasal parametrelerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi Çizelge 4.16’da gösterilmiştir. Anne ratların serum folik asit, B₁₂ vitamini ve homosistein düzeylerinin yavru ratların serum glukoz, HbA1c, IL-6, TNF- α , adiponektin, folik asit, B₁₂ vitamini, homosistein, HOMA-IR, lee indeks-7h değerleriyle arasında ilişki saptanmamıştır. Anne ratların serum folik asit düzeyleriyle yavruların serum insülin değerleri pozitif ilişkili (r: 0,615, p: 0,007), anne ratların serum B₁₂ vitamini düzeyleri VAA-7h (r: 0,483, p: 0,050) ve VAA-12h (r: 0,494, p: 0,044) ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur.

Çizelge 4.16. Anne ratların serum folik asit, B₁₂ vitamini ve homosistein düzeylerinin yavrularda insülin direnci, obezite durumu ve diğer biyokimyasal parametrelerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi

	Folik asit (ng/L)		B ₁₂ vitamini (ng/L)		Homosistein (nmol/mL)	
	r	p	r	p	r	p
Glukoz (mg/dL)	-0,086	0,735	-0,041	0,876	-0,262	0,294
İnsülin (mIU/L)	0,615	0,007*	0,413	0,999	0,183	0,468
HbA1c (mmol/L)	0,090	0,722	0,332	0,193	0,072	0,776
IL-6 (ng/L)	0,096	0,705	0,085	0,747	0,095	0,709
TNF- α (ng/L)	0,239	0,339	0,468	0,058	0,204	0,418
Adiponektin (mg/L)	0,113	0,654	-0,255	0,323	0,063	0,803
Folik asit (ng/L)	-0,121	0,634	-0,137	0,601	0,019	0,940
B ₁₂ vitamini (ng/L)	0,141	0,576	0,086	0,742	0,170	0,500
Homosistein (nmol/mL)	-0,015	0,953	-0,127	0,627	0,054	0,831
HOMA-IR	0,243	0,332	0,181	0,487	-0,124	0,625
Lee indeks-7h	-0,114	0,653	-0,336	0,188	-0,047	0,854
Lee indeks-12h	-0,296	0,234	-0,528	0,029*	-0,234	0,350
VAA-7h (g)	0,181	0,471	0,483	0,050*	0,105	0,680
VAA-12h (g)	0,002	0,993	0,494	0,044*	0,016	0,950

*p<0,05, Spearman Test

5. TARTIŞMA

Günümüzde fetal programlamanın en önemli mekanizmalarından biri olan epigenetik kavramının ortaya çıkması ve bu kavramın gebelik döneminde maruz kalınan metabolik ortamla çok yakından ilişkili olmasından kaynaklı maternal beslenmenin epigenetik mekanizmalar üzerindeki etkisini gösteren insan çalışmaları yapılmakta olup, bu çalışmaların zorlayıcı koşulları nedeniyle sınırlı sayıda kalmaktadır [9].

Gen ekspresyonunun epigenetik düzenlenmesinde rol alan ve metil donörü olarak da görev alan folatın fetal programlamada önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir [10]. Günümüzde düşük maternal folat düzeyinin yavruların sağlığı üzerindeki zararlı etkileri bilinmekte olup yüksek maternal folat seviyelerinin ve gebelik döneminde artmış folik asit alımının yaygınlaşması nedeniyle ortaya çıkan olumsuz sonuçlarla ilgili endişeler gündeme gelmeye başlamıştır. Son dönemde araştırmalar maternal dönemde maruz kalınan yüksek miktarlardaki folik asitin gebe ve yavrularda olası olumsuz sağlık etkilerini araştırmaya doğru yönelmektedir [11-13].

Bu çalışmada, diğer araştırmalardan farklı olarak gebelik döneminde ‘önerilen’, ‘tolere edilebilir üst düzey’ ve ‘yüksek miktarlarda’ olmak üzere üç farklı miktarlarda folik asite maruz kalan gebe ratlarda glukoz intoleransı değerlendirilmiştir. Maternal folik asit miktarının annelerde gebelik döneminde glukoz intoleransı ve gebelik sonrası dönemde ise diyabet gelişiminde etkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu çalışma maternal folik asit alımının çocukluk ve erken yetişkinlik dönemdeki sağlık etkilerini diyet müdahalesi olmadan inceleyen ilk deneysel çalışmadır. Bu çalışmanın sonuçları, maternal folik asit alım miktarının yavrularda vücut ağırlığı artışıyla ilişkili bir risk faktörü olabileceğini, ayrıca yavruları obezite ve obeziteyle ilişkili insülin direnci gibi metabolik sorunlara yatkınlığa neden olabileceğini düşündürmüştür.

5.1. Maternal Bulguların Değerlendirilmesi

5.1.1. Anne ratların besin tüketimi ve ağırlık kazanımının değerlendirilmesi

Gebelik dönemindeki maternal beslenmeyle, fetüs ve yeni doğan sağlığı arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. Gebenin yeterli ve dengeli beslenmesinin sağlanarak gereksinimlerinin

karşılanması önem kazanmaktadır. Çünkü sağlıklı geçirilen bir gebelik dönemi hem anne hem de fetus için oldukça önemlidir [7]. Gebelik sırasında protein, karbohidrat, yağ gibi makro besin öğeleri alımındaki dengesizlikler fetal ve plasental gelişmeyi etkileyerek düşük doğum ağırlığına, erişkin dönemde pek çok hastalığa neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar gebelik sırasında makro besin öğelerinin yanı sıra özellikle folik asit, B₂, B₆, B₁₂, D vitamini, kalsiyum, demir, çinko, magnezyum gibi mikro besin öğelerinin fazla ya da az alımı yavruların erişkin yaşamında oluşabilecek hastalıklarla ilişkili bulunmuştur [124-126].

Laktasyon ve gebelik döneminde maruz kalınan folik asit miktarının annelerde vücut ağırlığı değişimi ve besin tüketimine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; laktasyon dönemin sonunda yüksek miktarda folik asite maruz kalan annelerin (40 mg/kg/yem) önerilen miktarda folik asit (2 mg/kg/yem) verilen annelere göre besin tüketimlerinin ve vücut ağırlığı artışının daha fazla olduğu belirtilmiştir [23]. Bu çalışmada gebelerin, gebelik ve laktasyon döneminde çalışmanın amacında hedeflenen folik asit alımının sağlanabildiği gösterilmiştir ve gruplar arasında folik asit alımında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark bulunmuştur (Çizelge 4.2 ve Çizelge 4.3). Anne ratlarda gebelik döneminde önerilen miktarda folik asite maruz bırakılan kontrol grubu annelerin gebelik döneminde yem tüketimi ve enerji alımının yüksek ve vücut ağırlığı kazanımının da daha fazla olduğu saptanmıştır; ancak istatistiksel açıdan gruplar arasındaki fark önemli bulunmamıştır ($p>0.05$), (Çizelge 4.1). Kontrol grubu annelerin gebelik boyunca yem tüketim miktarı ve toplam ağırlık kazanımının en yüksek olmasının bir nedeni olarak en yüksek ortalama batın sayısına sahip olması gösterilebilir. Laktasyon döneminde ise tüm grupların yem tüketimi, enerji, makro ve mikro besin ögesi alımları ve vücut ağırlığı kazanımı benzer bulunmuştur (Çizelge 4.2).

5.1.2. Maternal folik asit desteğinin gebelerde glukoz intoleransı ve insülin direnciyle ilişkisinin değerlendirilmesi

Gebelerde optimal miktarda folik asit desteği, GDM durumuyla ortaya çıkan olumsuz sağlık sorunlarında koruyucu rol üstlendiği belirtilmekte iken yüksek miktarlarda verilen folik asit desteğine maruz kalmış gebeler artmış GDM riskiyle ilişkilendirilmektedir [34]. Mikrobesein öğelerinden özellikle B grubu vitaminlerinden folat ve B₁₂ vitaminlerinin, homosistein sentezinde görev almaları ve artmış homosistein düzeylerinin insülin direnciyle ilişkilendirilmesinden dolayı glukoz intoleransı patogenezinde yer alabileceği de belirtilmektedir [22]. Bu araştırma, gebelik döneminde ‘önerilen’, ‘tolere edilebilir üst

düzey’ ve ‘yüksek miktarlarda’ folik asit suplemanı yapılan üç grup gebe ratlarda glukoz intoleransının değerlendirildiği ilk deneysel çalışmadır.

Folik asit desteği alan ve almayan aynı yaş grubu gebelerde GDM riskinin incelendiği bir çalışmada, folik asit desteği alan gebelerde GDM riskinin azaldığı ileri sürülmüştür. Folik asit desteği kullanan gebelerde, uygulanan folik asit desteğinin 800 mcg’ı aşmadığı belirtilmektedir. Çalışmada uygulanan folik asit desteğinin miktarı, önerilen folik asit desteğinden miktar olarak (400 mcg) fazla olmasına rağmen tolere edilebilir üst düzey miktarından (1000 mcg) düşüktür ve çalışmada verilen miktarın gebe sağlığını teşvik ettiği gösterilmiştir [78]. Yapılan bir başka çalışmada ise gebelik öncesi dönemden başlayarak yeterli (>400 mcg) miktarda folik asit alan gebelerin, yetersiz düzeyde folik asit alan gebelere göre (<400 mcg) daha düşük GDM riski taşıdığı belirtilmiştir [77]. Fakat yakın zamanda Çin’de gebe kadınlarda yürütülen kohort bir çalışma sonucunda, gebeliğin ilk trimesterinde uygulanan günlük folik asit desteğinin GDM riskini iki katından fazla artırdığı gösterilmiştir. Hatta ilk trimesterde folik asit desteği alan ve gebelik öncesi fazla kilolu olan kadınların (BKİ >25 kg/m²) folik asit desteği almayan normal ağırlıktaki kadınlara göre 5.63 kat daha fazla GDM riskine sahip olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın en önemli sınırlılığı ise, GDM riskinin değerlendirilmesinde folik asit desteği alan ve almayan gebeler arasında karşılaştırma yapmış olmasına rağmen, destek alan gebelerin maruz kaldığı folik asit miktarı belirtilmemiştir [25]. Gebelerin dahil edildiği bir başka çalışma sonuçlarında ise gebelik öncesi dönemden başlayarak gebeliğin ilk 16. haftasına kadar günde ≥ 800 mcg’dan fazla folik asit desteği alan gebelerde GDM görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir [26]. Bu çalışmada tüm gebe ratlara üç farklı dozda ‘önerilen’, ‘tolere edilebilir üst düzeyde’ ve ‘yüksek miktarlarda’ folik asit desteği verilmiştir. En yüksek miktarda folik asite maruz kalan annelerin glukoz intolerans testi sonuçlarına göre, başlangıç, 60. dakika, 90. dakika ve 120. dakikadaki kan glukoz değerleri önerilen ve tolere edilebilir üst düzey dozlarda folik asit desteği uygulanan diğer gebe ratlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yüksek miktarda folik asite maruz kalan annelerin, tolere edilebilir düzeyde folik asite maruz kalan annelerin kan glukoz değerleri arasındaki fark önemli değil iken ($p>0,05$), önerilen miktarda folik asite maruz kalan annelerin kan glukoz değerleriyle arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$) (Çizelge 4.5). Tüm gruplardaki gebe ratların OGTT değerleri normal aralıkta olsada önerilen miktarın üzerinde folik asite maruz kalan gebelerin kan glukoz değerleri artma eğilimi göstermektedir. Daha önce belirtilen bir çalışmada gebelerde maruz kalınan folik asit miktarı ≥ 800 mcg aştığında GDM riskinin artmış olduğu

belirtilmiştir [26] bu çalışmada ise gebe ratların maruz kaldığı folik asit miktarı tolere edilebilir üst düzeyin üstüne (1000 mcg) çıktığında GDM riskinin arttığı söylenebilir ve gebelerde artmış folik asit alımının bozulmuş glukoz toleransı riskini arttırabileceği söylenebilir.

Gebelere uygulanan folik asit desteğinin olumsuz etkilerinin uzun dönemde ortaya çıkabileceği belirtilmektedir ve tek başına metabolik sendrom epidemisini besliyor olabileceği ileri sürülmüştür. Folik asit desteğinin kötü metabolik durumla gebe kalan kadınlarda, hem kendi hem de yavruları açısından kötü metabolik sağlık sorunlarına yol açabileceği ve bu kadınlar yüksek miktarlarda folik asit desteğine maruz kaldıklarında, gelişecek metabolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak obezite ve diyabet prevalansını arttırabileceği ileri sürülmüştür [34]. Bu çalışmada yüksek ve tolere edilebilir üst düzey miktarlarda folik asit alan annelerin HbA1c ve insülin değerlerinin birbirine yakın olduğu ve önerilen miktarda folik asit alan annelere göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.4). Yüksek miktarda folik asite maruz kalan annelerin HOMA-IR değerleri de en yüksek bulunmasına rağmen gruplar arasında önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.6). Ayrıca gebe ratların ortalama folik asit ve vücut ağırlığı başına düşen folik asit alımıyla OGTT 120. dakikadaki kan glukoz değerleri ve HbA1c düzeyleriyle pozitif ilişkili bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 4.7). Böylece gebelik döneminde uygulanan folik asit desteğinin önerilen miktarların üzerine çıkması gebelik döneminde bozulmuş glukoz toleransına olan yatkınlığı arttırmanın yanında gebelik sonunda Tip 2 DM gelişme riskini de arttırabileceğini düşündürmektedir. Yani gebelik döneminde yüksek miktarda folik asite maruz kalmak, sadece gebelik döneminde olmamakla beraber gebelik sonrasında da olumsuz sağlık sorunlarının gelişimine katkı sağlayabileceği söylenebilir. Yürütülen bir başka deneysel çalışma da bu çalışma bulgularını destekler nitelikte olup, bu çalışmada verilen yüksek miktarlardaki folik asit miktarlarına benzer şekilde (40 mg/kg folik asit) maruz bırakılan anne ratların, laktasyon döneminden birkaç hafta sonra vücut ağırlıklarında artış ve hiperfaji ile polidipsi gibi diyabet semptomlarının geliştiği bildirilmiştir [23].

5.1.3. Anne ratların serum folik asit, B₁₂ vitamini ve homosistein düzeylerinin glukoz intoleransı ve diğer biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi

Günümüzde metilasyon reaksiyonlarında görev alan B grubu vitaminleri gebelik komplikasyonları üzerine etkilerine ilgi duyulmaktadır [59]. Gebelikte tek karbon metabolizmasında görev alan besin öğelerinin azalmış veya artmış konsantrasyonlarının gebelerde glukoz toleransını etkileyerek GDM riskini ortaya çıkarabileceği ileri sürülmektedir [81]. GDM'li gebelerle sağlıklı gebelerin serum folat ve B₁₂ vitamini düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada gruplar arasında önemli bir fark saptanmamıştır [81]. GDM'li gebelerde yürütülen ve homosistein düzeylerinin farklılık gösterdiği başka çalışmalarda da benzer şekilde, diyabetli gebelerin kontrol grubuna kıyasla kan folat seviyelerinin önemli farklılık göstermediği [22, 82-85] sadece birinde serum B₁₂ vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır [83]. Yürütülen bir başka çalışmada ise gebelik dönemi düşük plazma B₁₂ vitamini düzeyleri GDM insidansı ile ilişkili bulunmuştur [86]. Bu çalışmada ise anne ratların serum folik asit, B₁₂ vitamini ve homosistein düzeyleriyle, serum glukoz, insülin ve HbA1c değerleri arasında önemli bir ilişki saptanmamıştır (Çizelge 4.7).

Gebelerin plazma folat ve B₁₂ vitamini düzeylerinin GDM ve glukoz intoleransı ile ilişkisinin incelendiği bir araştırmada, yüksek plazma folat düzeyine sahip gebelerde (>6.8 nmol/L) daha yüksek 2 saatlik kan glukoz düzeyi ve GDM riski saptanmıştır. Yüksek plazma B₁₂ vitamini (≥ 221 pmol/L) düzeylerine sahip olan gebelerin ise daha düşük açlık ve 2 saatlik kan glukoz düzeyine sahip oldukları belirlenmiştir. Düşük plazma B₁₂ vitamini ve yüksek plazma folat düzeylerinin bir arada görüldüğü gebelerde ise GDM riskinin arttığı görülmüştür [22]. Bir başka gebe kohort çalışmasında da, önceki çalışmaya benzer şekilde B₁₂ vitamini eksikliği (<150 pmol/L) ve yüksek plazma folat düzeylerine (>7 nmol/L) sahip gebelerde diyabet riskinin arttırdığı bildirilmiştir. Yani optimal düzeyde olmayan B₁₂ vitamini ve folat konsantrasyonlarının annelerde metabolik disfonksiyonlara neden olabileceği düşüncesini güçlendirmiştir [86]. Bu çalışmada ise anne ratların serum folik asit ve B₁₂ vitamini düzeyleriyle OGTT değerleriyle arasındaki ilişki incelendiğinde; serum folik asit düzeyleriyle herhangi bir ilişki saptanmaz iken (r: 0,154; p: 0,542) serum B₁₂ vitamini düzeyleri OGTT-120. dakikadaki (2 saatlik) kan glukoz düzeyleriyle pozitif ilişkili (r: 0,532; r:0,028) bulunmuştur. Bu çalışmada, daha önce belirtilen çalışmaların aksine glukoz intoleransı serum folik asit düzeyiyle ilişkilendirilememiş iken artmış serum B₁₂ vitamin düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur (Çizelge 4.7). Literatürde hematolojik, renal ve enfeksiyon hastalıklarında yüksek serum B₁₂ düzeylerinin saptandığı belirtilmiştir. Fakat glukoz

homoestazına olan etkisine dair ortaya konan herhangi bir mekanizma bulunmamaktadır [127]. Bu çalışma sonuçlarında tüm grup annelerinin serum folik asit düzeylerinin benzer fakat serum B₁₂ vitamini düzeylerinin en yüksek deney 2 grubu annelerinin sahip olduğu saptanmıştır (Çizelge 4.5). Yüksek serum B₁₂ vitamini sahip annelerin yüksek miktarda folik asite maruz kalan annelerden oluşması, artmış serum B₁₂ vitamini ve glukoz intoleransı arasındaki ilişkiyi dolaylı yoldan açıklayabilir veya tamamen rastlantısal bir sonuç da elde edilmiş de olabilir.

Gebelik döneminde tek karbon metabolizmasında görev alan folat veya B₁₂ vitamini düzeylerinin yetersizliğinde, homosisteinden metionin sentezi gerçekleşmez ve homosistein düzeylerinde artış meydana gelir [1]. Artmış homosistein düzeylerinin insüline duyarlı dokularda insülin iletimini azalttığı öne sürülmektedir [22] ve böylece artmış homosistein düzeyi GDM gelişimine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir. Bazı çalışmalarda GDM’li kadınların homosistein düzeylerinin, diyabetik olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır [84, 88]. Fakat bu çalışmada anne ratların homosistein düzeyleriyle serum glukoz, insülin, HbA1c ve gebelik sırasında uygulanan glukoz intolerans testi (OGTT-120. dakika) sonuçlarıyla da arasında önemli bir ilişki saptanmamıştır (Çizelge 4.7).

Gebelik sırasında düzeyleri artan diyabetojenik hormonların veya faktörlerin insülin direncine neden olduğu belirtilmektedir [34]. GDM artmış TNF- α , IL-6 ve IL-1 proinflatuvar sitokin düzeyleriyle ilişkilendirilmektedir [66]. Fakat bu çalışmada anne ratların serum folik asit, B₁₂ vitamini ve homosistein düzeyleriyle TNF- α ve IL-6 gibi sitokin düzeyleri arasında önemli bir ilişki saptanmamıştır. İnsülin direncinde azalması beklenen adiponektin düzeyleri ise serum folik asit düzeyleriyle pozitif ilişkili bulunmuştur (Çizelge 4.7).

Bu çalışmada anne ratların serum folik asit, B₁₂ vitamini ve homosistein düzeylerinin glukoz intoleransı ve diğer biyokimyasal parametrelerle ilişkisinde anlamlı sonuçların ortaya çıkmamasının en büyük nedeni olarak annelere ait biyokimyasal bulguların laktasyon sonunda alınmış olmasına bağlanabilir. Çünkü gebelik döneminde uygulanan folik asit miktarlarının biyokimyasal bulgulara olan etkisinin laktasyon dönemi sonuna kadar azalmış olabileceği düşünülmektedir.

5.2. Fetal bulguların değerlendirilmesi

5.2.1. Anne ratların serum folik asit, B₁₂ vitamini, homosistein düzeylerinin ve maternal folik asit desteğinin yavruların doğum ağırlığı ve vücut ağırlığı artışıyla ilişkisinin değerlendirilmesi

Fetal gelişim anne, plasenta ve fetüs arasındaki hormonal ve besin ögesi etkileşimleriyle düzenlenmektedir. Fetal büyümede baskın olan etmenlerin başında maternal beslenme yer alır, makro ve mikro besin öğelerinin anneden fetüse geçişi fetal gelişim açısından büyük önem taşımaktadır [128]. Maternal beslenmenin fetüs gelişimi üzerine etkilerinin değerlendirildiği PUNE çalışmasında; maternal mikro besin öğeleri alımlarıyla doğum ağırlığı ilişkili bulunmuştur ve mikrobesein ögesi içeriği zengin besin (özellikle folattan zengin yeşil yapraklı sebzeler, meyve ve süt) tüketiminin fetal büyümede önemli etkileri olduğu belirtilmiştir. Böylece maternal mikrobesein öğelerinin düzeyine fetal büyüme ve gelişiminin belirleyicisi olarak odaklanılmıştır [129].

B₁₂ vitamini ve folat, nükleik asit sentezi, DNA metilasyonu, hücresel gelişim ve farklılaşma için gerekli olan önemli besin öğeleridir. Pek çok çalışmada düşük maternal folat ve B₁₂ vitamini ve artmış homosistein düzeyleri düşük doğum ağırlığıyla ilişkilendirilmiştir [102-104, 106]. Doğum ağırlığı ve zamanında doğum bebeğin gelişim süreciyle ve ileriki dönem yaşamındaki sağlık durumuyla ilişkilendirilen önemli bir gebelik sonucudur [101]. Günümüzde doğum ağırlığıyla hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere bulaşıcı olmayan hastalıkların ilişkisi üzerinde durulmaktadır [130]. Bu nedenle optimal maternal folat, B₁₂ vitamini ve homosistein düzeyleri çocuklarda olması gereken doğum ağırlığının sağlanması ve ileriki yaşamında gelişebilecek pek çok kronik hastalık riskinin önlenmesinde rol oynayacaktır. Fakat bu çalışmada anne ratların serum folik asit, B₁₂ vitamini ve homosistein düzeyleriyle yavruların doğum ağırlığı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Çizelge 4.7).

Maternal folat düzeylerinin doğum ağırlığıyla ilişkisinin ortaya konmasıyla birlikte gebelik döneminde folik asit desteği uygulamasının sorgulanması önem kazanmıştır. Çünkü maternal folik asit desteği fetal sağlığı olumlu etkiler, nöral tüp defekti oluşumunu ve düşük doğum ağırlıklı doğumu önlemektedir [131]. Fakat gebelik döneminden bir ay önce 200 mcg-600 mcg arasında folik asit desteğine başlayıp, gebeliğin ilk üç ayı kullanmaya devam eden gebelerle, folik asit desteği almayan gebelerin karşılaştırıldığı prospektik bir çalışmada;

folik asit desteğinin erken doğum ve düşük doğum ağırlığıyla herhangi bir ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir [132]. Farklı ülkelerin toplumlarına yer verilen ve maternal folik asit desteği ve doğum ağırlığı ilişkisinin değerlendirildiği bir meta analiz çalışması sonucunda gebelerde toplam folik asit alım miktarı arttıkça, doğum ağırlıklarının arttığı belirtilmiştir. Annelerin gebelik döneminde 250 mcg ve 5000 mcg arası folik asit desteği almaları sağlanmış olup daha fazla miktarda folik asit alan gebelerin yavrularının daha yüksek ortalama doğum ağırlığına sahip oldukları saptanmıştır [101]. Ayrıca ülke politikası olarak folik asit desteğinin yanında zorunlu folik asit zenginleştirmesinin uygulandığı ülkelerde, zenginleştirmeden sonra erken doğum, düşük doğum ağırlıklı ve nöral tüp defektli doğumların azaldığı bildirilmiştir [133]. Fakat maternal dönemde yüksek miktarlarda folik asite maruziyetin fetal sağlık üzerine benzer olumlu etkiler gösterip göstermediği ise hala belirsizdir [20]. Gebelik döneminde yüksek miktarda folik asite maruz bırakılan annelerin yavrularının ortalama doğum ağırlıklarına olan etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda; yüksek miktarda folik asite (40 mg/kg/yem) maruz kalan annelerinin yavrularının ortalama doğum ağırlıklarının, önerilen (2 mg/kg/yem) ve tolere edilebilir miktarlarda (5 mg/kg/yem) folik asit alan annelerin yavrularının ortalama doğum ağırlıklarına benzer olduğu [20], fakat bir başka çalışmada ise daha önceki çalışmadaki miktarlara benzer şekilde, yüksek miktarda folik asite maruz bırakılan annelerin yavrularının ortalama doğum ağırlıklarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu hatta dişi yavrularda istatistiksel açıdan önemli farkın olduğu belirtilmiştir [23]. Bu çalışmada benzer şekilde yüksek miktarda folik asite maruz kalan annelerin yavrularının ortalama doğum ağırlığı, önerilen ve tolere edilebilir üst düzeyde folik asit alan annelerin yavrularından daha fazla olduğu belirlenmiştir. Fakat daha önce belirtilen çalışmanın aksine kontrol ve deney gruplarının erkek yavruları arasında istatistiksel açıdan önemli fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$), (Şekil 4.7). Ayrıca anne ratların gebelik döneminde ortalama folik asit alımı ($r: 843$, $p < 0,001$) dışında diğer makro ve mikro besin ögesi alımlarıyla, yavruların doğum ağırlıkları arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). Anne ratların gebelik döneminde folik asit alımı arttıkça yavruların doğum ağırlığı artma eğilimi göstermiştir. Gebelerde diyetle folik asit alımı anlamlı düzeyde farklı olmasına rağmen (Çizelge 4.2) laktasyon dönemi sonunda annelerin serum folik asit düzeyleri tüm gruplarda benzer bulunmuştur (Çizelge 4.4). Ayrıca gebelik dönemi folik asit alımlarıyla kıyaslandığında kontrol grubunda iki kat artış olduğu ancak deney gruplarında özellikle deney 2 grubunda ciddi azalma olduğu görülmektedir (Çizelge 4.2 ve Çizelge 4.3). Bu sonucun anne ratların serum folat düzeyleriyle yavruların doğum ağırlığı arasında görülebilecek muhtemel ilişkiyi etkilemiş olabilir. Anne ratların biyokimyasal bulguları ve

doğum ağırlığı arasındaki ilişkinin net bir şekilde ortaya konamasının en büyük nedeni olarak serum folik asit düzeylerine hemen doğum sonrası bakılamaması olduğu düşünülmektedir.

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGFs) doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde insanlarda olduğu gibi kemirgenlerde de büyümede çok önemli bir etkiye sahiptir. Fetal dönemde ise insülin benzeri büyüme faktörlerinin üretimi büyüme hormonundan bağımsız gerçekleşmektedir. Büyüme hormonunun büyüme üzerindeki etkisi daha çok doğum sonrası ile ilişkili iken doğum öncesi dönemde insülin benzeri büyüme faktörleri görev alır [134]. İnsülin benzeri büyüme faktörlerinden IGF-1 daha çok gebeliğin son dönemi ve doğum sonrası dönemdeki büyümeden sorumlu iken IGF-2 embriyojenik dönem büyümeden sorumludur [135]. Folik asit suplementasyonu yapılan gebe kadınlarda, metilasyonun, insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF2) geninin düzenleyici bir bölgesinde etkili olabileceği ileri sürülmüş bu durumda intrauterin büyümeyi ve doğum ağırlığını etkileyebileceği görüşü ortaya konmuştur [110]. Bu çalışmada yüksek miktarda folik asite maruz kalan annelerin yavrularının daha yüksek doğum ağırlığına sahip olması, maruz kalınan folik asitin IGF 2 geninde meydana getirdiği metilasyon reaksiyonların fetüsün gelişimindeki etkileriyle olduğu düşünülebilir.

Gebelik döneminde yeterli folat alımı ve optimal folat düzeylerine sahip olmak çocukların büyüme gelişmesinde de olumlu etkileri olduğu ortaya konmuştur. İngiltere'de yürütülen gözlemsel çalışmada, diyetle folat alımı yüksek annelerin çocuklarında kemik mineral yoğunluğun daha iyi olduğu belirtilmiştir [136]. PUNE çalışma sonuçlarında da benzer şekilde gebelikte yüksek folat düzeylerine sahip annelerin çocuklarının kemik mineral yoğunluğu daha yüksek bulunmuştur [137]. Yüksek folat düzeylerine sahip annelerinin çocuklarının daha uzun boylu [10] olduğu bildirmiştir. Böylece doğum öncesi folik asit desteği önerilerinin çocukların büyüme ve gelişmesinde potansiyel olumlu sağlık etkilerine sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek folik asit miktarına maruz bırakılan annelerin yavrularının yaşlılık dönemine kadar ortalama vücut ağırlığının izlendiği deneysel bir çalışmada; yüksek miktarlarda folik asit içeren yemle beslenen annelerin dişi yavrularının, önerilen miktarda folik asite maruz bırakılan annelerin yavrularının çocukluk boyunca ortalama vücut ağırlıklarının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca on ikinci haftadan sonra diyet müdahalesi yapılarak yüksek fruktozla beslenmeleri sağlanan dişi yavruların yetişkinlik ve yaşlılık dönemindeki ağırlık artışının önemli düzeyde daha fazla olduğu

gösterilmiştir [23]. Bir başka farklı miktarlarda folik asite maruz bırakılan annelerin yavrularının ağırlık kazanımlarının değerlendirildiği çalışmada; yavruların vücut ağırlık artışının sekiz haftalık olana kadar benzer olduğu belirlenmiştir. Fakat sekizinci haftadan sonra yavruların yüksek yağlı diyetle beslenmeleri sağlanmıştır ve yüksek miktarlarda folik asite maruz bırakılan annelerin yavrularının çalışmanın sonlandırıldığı on beşinci haftaya kadar ortalama vücut ağırlıklarının önerilen ve tolere edilebilir miktarlarda folik asite maruz bırakılan annelerin yavrularından daha yüksek olduğu belirlenmiştir [20]. Yürütülen bir başka çalışmada da benzer şekilde yüksek miktarda folik asite maruz bırakılan annelerin yavrularının laktasyon öncesinde yüksek ortalama vücut ağırlığına sahip iken laktasyon sonrasında bu yavrular yüksek miktarda folik asit maruz kalmaya devam ettiklerinde ortalama vücut ağırlıklarında azalma eğilimi gözlenmiştir. Laktasyon sonrası beslenmenin de yavruların genel fenotipik değişiklikleri üzerinde güçlü bir etkisi olduğu ileri sürülmüştür. [138]. Bu çalışmada ise yavru ratların ortalama vücut ağırlıkları altıncı haftanın sonuna kadar tüm gruplarda benzer olduğu belirlenmiştir, altıncı haftadan on ikinci haftanın sonuna kadar ise yüksek miktarda folik asite maruz bırakılan annelerin yavrularının en yüksek vücut ağırlığına, önerilen miktarlarda folik asite maruz bırakılan annelerin yavruları ise en düşük vücut ağırlığına sahip olduğu belirlenmiştir, gruplar arasında önemli farklılık saptanmamıştır (Şekil 4.6). Yavruların yedinci hafta ve on ikinci haftanın sonundaki ortalama vücut ağırlıkları ve vücut ağırlığı artışları değerlendirildiğinde ise yüksek miktarda folik asite maruz kalan annelerin hem dişi hem de erkek yavrularının yedinci haftanın sonundaki ortalama vücut ağırlıkları ve ortalama vücut ağırlık artış miktarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Fakat on ikinci haftaya gelindiğinde erkek ve dişi yavruların ortalama vücut ağırlıkları ve vücut ağırlığı artışının tüm gruplarda benzer olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.8). Bu araştırmanın diğer çalışmalarda [20] olduğu gibi yüksek miktarda folik asit alan annelerin yavrularında ilk haftalarda benzer vücut ağırlığı artışları olup ilerleyen haftalarda ortalama vücut ağırlığının diğer gruplardan daha fazla olduğu belirlenmiştir. Fakat diğer belirtilen çalışmalarda yavruların vücut ağırlığı kazanıma etkileri olarak yüksek fruktozlu ve yağlı beslenmeleri gösterilmektedir. Yavrular beslenme müdahalesine maruz kaldıktan sonra ortalama vücut ağırlıklarının arttığı belirtilmiştir oysa bu çalışmada her grubunun yavrularına herhangi bir beslenme müdahalesi yapılmadan aynı enerji, makro ve mikro besin ögesi içeriğine sahip yemlerle beslenmesi sağlanmıştır ve ilerleyen haftalarda yüksek miktarda folik asite maruz kalan annelerin yavrularının ortalama vücut ağırlıklarının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma sonuçları gebelik döneminde önerilen miktarların üstünde uygulanan folik asit desteğinin büyüme hızına kısa dönemde etkileri

olmadığını göstermiş olsa bile, büyümeye olan etkileri uzun dönemde değişebileceğini göstermiştir. Beslenme şekli aynı olsa dahi ortalama vücut ağırlığının, yüksek folik asite maruz kalan annelerin yavrularında yüksek bulunması, beslenmedeki olumsuz davranışların bu grubu obezite ve bununla ilişkili insülin direnci gibi metabolik sorunlara yatkınlığa hazırlayabileceğini düşündürmektedir.

5.2.2. Yavru ratların besin tüketimlerinin değerlendirilmesi

Vücut ağırlığındaki değişimin besin tüketimi ile yakın bir ilişkisi olduğu belirtilmektedir [139]. Literatürde gebelik döneminde yüksek miktarda folik asite maruziyetin yavruların besin tüketimine etkisine yönelik çalışmalar çok sınırlıdır [20, 23, 140]. Gebelik döneminde yüksek miktarda folik asite maruz kalan annelerin yavrularının besin alımlarının değerlendirildiği bir çalışmada, yüksek miktarda folik asite maruz kalan annelerin yavrularında besin tüketiminin önerilen miktarda folik asite maruz bırakılan annelerin yavrularından daha fazla olduğu belirlenmiştir. Fakat besin tüketimindeki artışın dişi yavrularında tutarlı olmadığı ve bozulmuş beslenme davranışının sergilendiği belirtilmiştir. Erkek yavru ratlarında ise diyet müdahalesi yapılarak yüksek fruktozla beslenmeleri sağlanmasına rağmen besin tüketiminde azalma olduğu belirlenmiştir [23]. Farklı folik asit miktarlarına maruz bırakılan anne ratlarla yapılan bir başka çalışmada ise annelerin erkek yavruların yüksek yağlı diyetle beslenmelerine rağmen yavruların besin alımlarında gruplar arası önemli bir fark saptanmamıştır [20]. Fakat Cho ve ark. yürüttüğü bir başka çalışmada [138] ise gebelere önerilen folik asit miktarının 10 katına maruz bırakılan annelerin (20 mg/kg/yem) yavrularının enerji ve besin alımlarının önerilen miktarda folik asit (2 mg/kg/yem) alan annelerin yavrularından daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada yavrulara herhangi bir diyet müdahalesi yapılmamış olmasına rağmen, yüksek miktarda folik asite maruz kalan annelerin yedi haftalık dişi ve erkek yavrularının ortalama enerji ve diğer besin ögesi alımlarının önerilen miktarda folik asit alan kontrol grubu annelerin yavrularından önemli düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. On iki haftalık erkek ve dişi yavrularda ise kontrol ve deney grubu yavrularının ortalama enerji ve makro besin alımları benzer olduğu bulunmuştur (Çizelge 4.10).

Bu araştırma sonuçları artmış folik asit alımının kısa dönemde yavrularının besin alımlarına etkisini ortaya koymuş iken, uzun dönemde bu etkinin ortadan kalktığını düşünebiliriz. Ama ilerleyen dönemlerde yavruların maruz kalacağı yanlış beslenme alışkanlıkları besin

tüketimi ve beslenme davranışlarını etkileyebilecek ve buna bağlı olarak metabolik bazı sağlık sorunların da ortaya çıkmasına neden olabilecektir. Ayrıca folik asitin hem maternal hem de fetal dönemdeki maruziyet miktarına bağlı olarak çocuklarda beslenme davranışında gösterdiği değişikliklere bağlı olarak vücut ağırlığını etkileceği düşünülmektedir.

5.2.3. Anne ratların serum folik asit, B₁₂ vitamini ve homosistein düzeylerinin ve yavrularda obezite, insülin direnci ve diğer biyokimyasal bulguları üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

Folat ve B₁₂ vitaminin glukoz intoleransının patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür çünkü insülin direnciyle ilişkili artmış homosistein sentezinin düzenlenmesinde görev almaktadırlar [22]. Hindistan'da yürütülen bir çalışmada yüksek maternal eritrosit folat konsantrasyonunun yavrularda artmış adipozite ve insülin direnciyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [24]. Bir başka çalışmada ise annenin yüksek eritrosit folat düzeylerine düşük maternal plazma B₁₂ vitamini düzeyleri eşlik ettiğinde yavrularında artmış adipozite ve yüksek insülin direncinin olduğu belirtilmiştir [16]. Maternal beslenmenin yavrularda tip 2 DM gelişme riskiyle olan ilişkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada, gebelerin B₁₂ vitamini ve folat düzeyleriyle yavruların doğumda ve doğum sonrasında her 6 ay aralıklarla diyabetle ilişkili biyokimyasal bulguları değerlendirilmiş ve Tip 2 DM riski açısından ele alınmıştır. Düşük maternal B₁₂ vitamini ve yüksek eritrosit folat düzeylerinin düşük doğum ağırlığı ve altı yaşındaki yavrularda yüksek insülin direnciyle ilişkili olduğu görülmüştür [118]. Nepal'de yürütülen randomize kontrollü bir çalışmada; gebeliğin ilk trimesterinde maternal B₁₂ vitamini eksikliği olan annelerin yavrularında altı ve sekiz yaşlarında artmış insülin direncine rastlanılmış iken folat düzeyleriyle ilgili herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Yani gebeliğin başlangıcındaki maternal B₁₂ vitamini eksikliğinin, yavruların ilerleyen yaşlarında daha yüksek insülin direncinin gelişimine etkisi görünmekte iken folatın belirgin bir etkisi olmadığı vurgulanmıştır [105]. Gebelik dönemi folat konsantrasyonlarıyla çocukluk dönemi insülin direncinin ilişkilendirildiği bir başka doğum kohort çalışmasında ise, gebelerin 30±2 haftasında plazma B₁₂, folat ve homosistein konsantrasyonlarına bakılmıştır. Çocukların neonatal antropometrik ölçümleri alınmış ve 5, 9.5 ve 13.5 yaş olmak üzere 3 kere kan glukoz ve insülin değerlerine bakılmıştır. Maternal homosistein düzeyleri neonatal antropometrik ölçümlerle ters ilişkili iken 5 ve 9.5 yaşındaki glukoz düzeyleriyle pozitif ilişkili bulunmuştur. Yüksek maternal folat düzeyleri 9.5 ve 13.5 yaşlarında artmış insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir [10]. Bu çalışmada çocuklarda insülin direnciyle maternal folat düzeyi arasındaki ilişki 5 yaşında gözlenmez iken 9.5 yaşında ortaya çıkmakta

ve 13.5 yaşında da devam ettiği görülmektedir. Bunun nedeni olarak da küçük yaşlarda, çocuklarda yüksek beta hücre aktivitesi insülin direncini maskeleyebileceğini belirtmiştir. Sonuç olarak yüksek maternal folat düzeylerine sahip annelerin çocukları daha yüksek düzeyde insülin direnciyle karşılaşmakta ve adölesan döneme kadar da devam etmektedir [10]. Bu çalışmada ise anne ratların serum folik asit, B₁₂ vitamini ve homosistein düzeylerinin yavru ratların serum glukoz, HbA1c, IL-6, TNF- α , adiponektin, folik asit, B₁₂ vitamini, homosistein, HOMA-IR, lee indeks-7h değerleriyle arasında ilişki saptanmamıştır. Anne ratların serum folik asit düzeyleriyle yavruların serum insülin değerleri pozitif ilişkili (r: 0,615,p: 0,007), serum B₁₂ vitamini düzeyleri ise VAA-7h (r: 0,483, p: 0,050) ve VAA-12h (r: 0,494, p: 0,044) ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur.

Çalışmalar folat, B₁₂ vitamini ve homosistein yolunun, fetal büyümenin düzenlenmesinde ve diyabetin fetal yaşamda programlamasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Özellikle bu görüş maternal beslenmedeki folat ve diğer metil verici besin öğelerinin erişkin yavrularda vücut ağırlığı artışı, adipozite ve insülin direncini etkilediğini gösteren hayvan çalışmalarıyla desteklenmiştir ve özellikle DNA metilasyonu gibi epigenetik değişikliklerle ilişkilendirilmektedir [141, 142]. DNA metilasyonunu içeren epigenetik düzenleme, hayvan modellerinde gösterildiği gibi başka bir beslenme programlama mekanizması da olabilir ve bu yönleriyle de incelemek gerekmektedir [16]. Bu soru işaretlerinin yanıtlanması için; gebelerde folat ve/veya B₁₂ vitamini temelli yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [10].

5.2.4. Maternal folik asit desteğinin yavrularda obezite, insülin direnci ve diğer biyokimyasal bulguları üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

Anne karnında gelişmekte ve büyümekte olan fetüs özellikle gelişimin kritik noktalarında çevresel uyaranlara bağlı olarak bazı fizyolojik ve metabolik yanıtlar geliştirmekte ve bunlar kalıcı olabilmektedir. Bu durum yetişkin dönem kronik hastalık riskini önemli ölçüde etkileyebilmektedir [65]. Önemli fetal gelişim dönemlerinde besin öğelerinin yetersiz sağlanması veya fazla maruz kalması fetal dokuların yeniden programlanmasına neden olabilir. Bu durum bebeği daha sonraki yaşamında kronik bazı sağlık sorunlarına yatkınlaştırabilir [14]. Hayvan araştırmalarında maternal folik asit desteğinin yavrularda gene özgü DNA metilasyonunu değiştirebildiği gösterilmiş hatta diğer metil grubu vericilerle veya diğer diyet manipülasyonlarıyla birlikte maternal folik asit takviyesinin DNA metilasyonunu modüle edebileceği belirtilmiştir [113-115]. Bu yüzden gebelik

döneminde herhangi bir folik asit kısıtlaması veya aşırı miktarda alımının epigenetik değişikliklere neden olabileceği belirtilmektedir. Hatta anne ve yavru fenotipinde öngörülemeyen değişikliklere neden olabilmesi konusunda potansiyel bir endişe yaratmaktadır [80]. Gebelik döneminde maternal folik asit desteğinin, yavruların metabolik sağlığını olumlu ve olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [94, 95].

Huang ve ark. yüksek miktarlarda folik asite maruz bırakılan gebelerin yavrularının yüksek yağlı diyetle beslenmeleri sağlandığında daha yüksek adipozite indeksine sahip olduğunu belirtmişlerdir [20]. Bu araştırmada ise yedinci ve on ikinci haftanın sonunda tüm grupların yavrularında cinsiyete özgü lee indeksleri değerlendirildiğinde, hem dişi hem erkek yavru ratlarda lee indeks ortalamaları benzer bulunmuştur (Çizelge 4.8). Fakat yavru ratlarda lee indeks sınıflaması yapıldığında; yüksek miktarda folik asite maruz kalan annelerinin yavrularının yedi haftalık iken normal aralıkta olmalarına rağmen on ikinci haftanın sonunda dişi ratların tamamının erkek ratların ise üçte ikisinin obez olduğu (%66,7) belirlenmiştir (Çizelge 4.9). Bu durum, gebelik döneminde folik asit desteği önerilerinin potansiyel olumsuz etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir ve gebelik döneminde önerilen miktarların üzerinde folik asite maruz kalan gebelerin yavrularının uzun dönemde obezite gelişimi açısından risk taşıdığı söylenebilir [21, 25]. Folik asit desteğinin POMC (proopiomelanokartin) promotöründe meydana getireceği epigenetik değişikliklerle (hipometilasyon) obezite gelişimine neden olduğu ileri sürülmektedir [138] ve obeziteyle ilişkili insülin direnci gibi metabolik sorunlara yatkınlığa hazırlayabileceğini düşündürmektedir. Perigestasyon dönem boyunca yüksek miktarlarda folik asit desteğine maruz bırakılan anne ratların dişi yavrularının ileriki dönem yaşamlarında metabolik fonksiyonlarının kötüleştiği bildirilmiştir. Ayrıca yüksek miktarlarda folik asite maruz kalan annelerin yavrularına fruktozdan zengin beslenme gibi bir diyet müdahalesi yapıldığında; dişi yavrular metabolik işlev bozukluğu gelişimine daha yatkın olabilmektedirler [23]. Randomize kontrollü bir başka çalışmada ise, gebeliğin erken dönemlerinde folik asit içeren multivitamin kullanan annelerin yavrularının folik asit eklenmemiş multivitamin kullanan annelerin yavrularına göre 6-8 yıl içinde daha az mikroalbüminüri ve daha düşük metabolik sendrom prevalansına sahip olduğu saptanmıştır [117]. Bu çalışmada ise yüksek miktarda folik asite maruz kalan annelerin yavrularının yedinci ve on ikinci haftanın sonundaki kan glukoz değerleri diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur ($p>0,05$). Önerilen miktarın üzerinde folik asit alan deney 1 ve deney 2 grubu annelerin yedi ve on iki haftalık yavrularının insülin değerleri, önerilen miktarda folik asit desteği alan annelerin (kontrol

grubu) grubunun yavrularından daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p>0.05$). Ayrıca deney 2 grubu yedi haftalık yavru ratlarının HbA1c değerleri en yüksek iken, on iki haftalık ratlarda kontrol grubu yavru ratlarının en yüksek değere sahip olduğu saptanmıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.11). HbA1c değerleri zaman içinde deney 2 grubunda düşme eğilimi göstermekte iken kontrol grubunda artış eğilim göstermiştir (Çizelge 4.11). İnsülin direncinin değerlendirildiği HOMA-IR değerleri incelendiğinde ise; kontrol grubunun yedi haftalık yavruların HOMA-IR değeri en yüksek, on iki haftalık yavruların ise kontrol ve deney 2 grubu yavrularının HOMA-IR değeri benzer ve deney 1 grubu yavrularından daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p>0.05$), (Çizelge 4.14). Başka bir çalışmada ise benzer şekilde yüksek miktarda folik asite maruz kalan annelerin yavrularında HOMA-IR düzeylerinin çok yükseldiği ve ilerleyen haftalarda yavrularda insülin direncinin geliştiği belirtilmiştir [20]. Ayrıca artmış inflamatuvar göstergeleri ve azalmış adiponektin düzeyleri insülin direnciyle ilişkili olduğu belirtilmesine rağmen [143] bu çalışmada yedi ve on iki haftalık yavruların kontrol ve deney gruplarında IL-6 ve TNF- α değerleri benzer bulunmuştur ($p>0.05$). Fakat kontrol grubunun yedi ve on iki haftalık yavrularında adiponektin düzeyi diğer gruplardan düşük olduğu saptanmıştır ($p>0.05$). Oysa yüksek miktarda folik asite maruz kalan annelerin yavrularının serum adiponektin düzeylerinin daha düşük ve adipoz dokuda azalmış adiponektin mRNA düzeylerinin olduğunu gösteren çalışma bulunmaktadır [20]. Maternal folik asit desteğiyle ilişkili olarak gözlenen bu değişikliklerin daha sonraki dönemde neden olabileceği hastalık risklerine etkisinin değerlendirilmesi, çocuklarda yürütülecek farklı kohort ve randomize kontrollü çalışmaların izlenmesiyle mümkün olabilir [119].

Sonuç olarak; bu çalışmada maternal folik asit miktarının, annelerde gebelik döneminde glukoz intoleransı ve gebelik sonrası dönemde ise diyabet gelişiminde etkili olabileceğini, yavrularda ise vücut ağırlığı artışıyla ilişkili bir risk faktörü olabileceğini, ayrıca yavrularda obezite ve obeziteyle ilişkili insülin direnci gibi metabolik sorunlara yatkınlığa neden olabileceğini düşündürmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Gebeliğe başlangıç ağırlıkları açısından kontrol ve deney grupları anneleri (K: 209,1±5,41 g; D1: 207,2±4,87 g; D2: 205,3±7,14 g, $p>0.05$) arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).
- Deney 2 grubu annelerinin gebelik süresince toplam ağırlık kazanımı, kontrol ve deney 1 grupları annelerinden daha düşük bulunmuştur (K: 99,5±4,76 g; D1: 89,8±4,62 g; D2: 83,8±23,21 g, $p>0.05$); ancak bu fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır.
- Laktasyon döneminde kontrol grubu annelerinin ortalama -2,6±4,17 g ve deney 2 grubu -3,0±9,31 g ağırlık kaybetmiş iken deney 1 grubu 2,3±7,96 g ağırlık kazanmıştır fakat gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark belirlenmemiştir ($p>0.05$).
- Batın sayısı ortalaması kontrol grubu annelerinde 10,5±1,64 iken, deney 1 grubunda 9,0±3,74 ve deney 2 grubunda ise 7,6±3,20 olup, gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).
- Gebeliğin birinci haftasında kontrol ve deney 1 grubu annelerinin ortalama vücut ağırlığı benzer seyretmiştir ve deney 2 grubu annelerinin vücut ağırlığı diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur (K:234,3±5,46 g; D1:231,1±5,03 g; D2:221,1±14,45 g $p>0,05$). Gebeliğin ikinci haftasında en yüksek ortalama vücut ağırlığına deney 1 grubu, en düşük vücut ağırlığına ise deney 2 grubunun sahip olduğu saptanmıştır (K:256,1±2,56 g; D1:259,9±6,06 g; D2:236,6±14,95 g $p<0,05$). Gebeliğin son haftasında deney 2 grubu en düşük ortalama vücut ağırlığına, kontrol grubu ise en yüksek vücut ağırlığına sahip olup gruplar arası fark önemli bulunmamıştır (K: 308,6±2,42 g, D1:297,0±5,40 g; D2:289,1±27,11 g $p>0,05$).
- Laktasyon dönemi boyunca deney 1 grubu annelerinin ortalama vücut ağırlığı diğer gruplara kıyasla daha yüksek olup laktasyon dönemin ikinci haftasında kontrol ve deney 2 grubu annelerinden istatistiksel olarak önemli düzeyde fazla olduğu gösterilmiştir (K: 235,8±6,73 g, D1:246,5±11,64 g; D2:225,0±15,78 g $p<0,05$).
- Gebelik döneminde kontrol grubu annelerinin günlük ortalama besin tüketiminin deney grubu annelerinden daha fazla olduğu ve deney 1 grubundan önemli düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (K: 19,2±1,11 g, D1: 17,6±0.42 g, D2: 18,0±1,37 g, $p<0.05$).

- Kontrol grubu annelerinin laktasyon süresince günlük ortalama besin tüketiminin $30,6 \pm 0,58$ g, deney 1 grubunun $30,0 \pm 0,81$ g ve deney 2 grubunun ise $29,2 \pm 1,30$ g olduğu gösterilmiştir. Laktasyon döneminde tüm grupların günlük ortalama besin tüketimi arasında önemli bir fark olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$).
- Gebelik döneminde deney 2 grubu annelerinin günlük ortalama folik asit alımı (K: $38,4 \pm 2,23$ mcg; D1: $88,0 \pm 2,12$ mcg; D2: $720,9 \pm 54,83$ mcg, $p < 0,05$) ve vücut ağırlığı başına düşen folik asit miktarı (K: $48,0 \pm 2,86$ mcg; D1: $111,7 \pm 2,92$ mcg; D2: $965,8 \pm 47,17$ mcg, $p < 0,05$) en yüksek olup, diğer gruplarla arasında önemli fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$).
- Laktasyon dönemi boyunca tüm gruplardaki anne ratların günlük ortalama enerji, makro ve mikro besin ögesi alımları benzer seyretmiş olup, gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).
- Gebelik döneminde anne ratlara uygulanan OGTT sonuçları değerlendirildiğinde; deney 2 grubu annelerinin başlangıç (K: $80,8 \pm 6,67$ mg/dL, D1: $88,6 \pm 11,25$ mg/dL, D2: $98,6 \pm 8,31$ mg/dL) 60. dakika (K: $89,6 \pm 9,66$ mg/dL, D1: $106,5 \pm 13,54$ mg/dL, D2: $117,8 \pm 18,60$ mg/dL), 90. dakika (K: $84,1 \pm 12,35$ mg/dL, D1: $99,8 \pm 10,75$ mg/dL, D2: $116,5 \pm 36,01$ mg/dL) ve 120. dakikadaki (K: $83,6 \pm 9,75$ mg/dL, D1: $97,0 \pm 7,66$ mg/dL, D2: $103,8 \pm 12,92$ mg/dL) kan glukoz değerleri diğer gruplardan daha yüksek olduğu saptanmış olup deney 1 grubuyla arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değil iken ($p > 0,05$), kontrol grubuyla arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0,05$).
- Anne ratların kan glukoz değerleri benzer olup (K: $106,2 \pm 35,23$ mg/dL, D1: $95,4 \pm 25,32$ mg/dL, D2: $107,7 \pm 26,12$ mg/dL, $p > 0,05$), gruplar arası önemli bir fark saptanmamıştır.
- Anne ratların serum insülin değeri deney 1 ve 2 grubunda benzer olup kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (K: $1,3 \pm 0,14$ mIU/L, D1: $1,8 \pm 0,16$ mIU/L, D2: $1,8 \pm 0,36$ mIU/L, $p < 0,05$).
- Anne ratların HbA1c düzeyi deney 2 grubunda en yüksek değere sahiptir ve deney gruplarıyla kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel açıdan önemlidir (K: $6,1 \pm 1,58$ mmol/L, D1: $8,4 \pm 0,93$ mmol/L, D2: $8,9 \pm 0,98$ mmol/L, $p < 0,05$).
- Anne ratların serum folik asit (K: $154,5 \pm 22,25$ ng/L, D1: $140,3 \pm 13,65$ ng/L, D2: $145,7 \pm 9,90$ ng/L, $p > 0,05$) ve B₁₂ vitamini düzeylerinin (K: $178,2 \pm 64,34$ ng/L, D1: $157,67 \pm 59,97$ ng/L, D2: $208,0 \pm 52,87$ ng/L, $p > 0,05$) deney 1 grubunda en düşük olduğu bulunmuştur.

- Anne ratların kontrol ve deney gruplarının homosistein düzeyleri (K: $1,1\pm0,24$ nmol/ml, D1: $1,1\pm0,10$ nmol/ml, D2: $1,2\pm0,09$ nmol/ml, $p>0,05$) benzer bulunmuştur.
- Anne ratların kontrol ve deney gruplarının IL-6 düzeylerinin (K: $1,3\pm0,29$ ng/L, D1: $1,3\pm0,36$ ng/L, D2: $1,1\pm0,34$ ng/L, $p>0,05$) benzer olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda TNF- α düzeyleri en düşük (K: $40,4\pm1,47$ ng/L, D1: $44,9\pm4,14$ ng/L, D2: $43,3\pm7,60$ ng/L, $p>0,05$), adiponektin düzeyleri ise en yüksek (K: $1,7\pm0,47$ mg/L, D1: $1,6\pm0,29$ mg/L, D2: $1,6\pm0,30$ mg/L, $p>0,05$) değere sahip olduğu belirlenmiştir.
- Gebe ratların gebelik dönemi ortalama folik asit alımı, vücut ağırlığı başına düşen folik miktarı ve B₁₂ vitamini alımlarıyla OGTT-120. dakikadaki kan glukoz düzeyleriyle pozitif ilişkili bulunmuştur (r:0,591, p:0,010; r: 0,525, p: 0,532, r: 0,525, p: 0,028 sırasıyla).
- Anne ratların gebelik dönemi ortalama folik asit alımı HbA1c ve HOMA-IR değeriyle pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (r: 0,576, p: 0,016; r: 0,478, p: 0,052 sırasıyla).
- Anne ratların gebelik dönemi ortalama folik asit alımı HbA1c ve HOMA-IR değeriyle pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (r: 0,576, p: 0,016; r: 0,478, p: 0,052 sırasıyla).
- Anne ratların gebelik dönemi vücut ağırlığı başına düşen folik miktarı HbA1c değeriyle pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir (r: 0,632, p: 0,006).
- Anne ratların serum folik asit düzeyleri serum B₁₂ vitamini, adiponektin ve homosistein değerleriyle pozitif ilişkili bulunmuştur (r: 0,577, p: 0,015; r: 0,576, p: 0,016; r: 0,490, p: 0,039 sırasıyla).
- Anne ratların serum B₁₂ vitamini düzeyleri homosistein değerleriyle pozitif ilişkili bulunmuştur (r:0,471, p:0,056).
- Kontrol grubu annelerinin yavru ratlarının ortalama doğum ağırlığı en az, deney 2 ve deney 1 grubu yavru ratların ortalama doğum ağırlığı benzer ve kontrol grubundan fazla olduğu belirlenmiştir (k: $5,6\pm0,17$ g; d1: $5,8\pm0,59$ g; d2: $5,9\pm0,26$ g, $p<0,05$).
- Deney 2 grubu annelerin erkek (k: $151,6\pm10,69$ g; d1: $163,3\pm25,35$ g; d2: $174,4\pm5,68$ g, $p<0,05$) ve dişi (k: $124,6\pm3,98$ g; d1: $130,8\pm13,06$ g; d2: $138,3\pm7,73$ g, $p>0,05$) yavru ratların 7 haftanın sonundaki vücut ağırlığı kontrol ve deney 1 grubundaki yavru ratlardan daha yüksek olup sadece kontrol ve deney 2 grubundaki erkek ratlar arasındaki farkın önemli olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$).
- Deney 2 grubu annelerin erkek (k: $114,9\pm10,78$ g; d1: $123,2\pm22,06$ g; d2: $138,5\pm6,99$ g, $p<0,05$) ve dişi (k: $89,5\pm4,65$ g; d1: $91,6\pm11,88$ g; d2: $103,2\pm8,38$ g, $p<0,05$) yavruların

7 haftanın sonundaki vücut ağırlığı artışı diğer gruplardan daha fazla olduğu belirlenmiştir.

- Erkek ve dişi yavru ratların on ikinci hafta sonundaki ortalama vücut ağırlıkları (Erkek; k: 267,4±12,13g; d1: 283,5±20,48 g; d2: 300,3±12,22 g, Dişi; k: 190,8±9,50 g; d1: 201,0±16,72g; d2: 216,9±6,08 g) ve vücut ağırlığı artışları (Erkek; k: 230,8±11,75; d1: 249,3±23,38 g; d2: 264,5±10,56 g, Dişi; k: 155,3±8,75 g; d1: 165,7±17,59 g; d2: 181,9±7,41 g) deney 2 grubundaki yavru ratlarda en fazla, kontrol grubu yavru ratlarda en az olup, gruplar arasında önemli fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
- Kontrol ve deney grubu annelerin yavru ratlarının yedi (k: 0,26±0,02; d1: 0,27±0,03; d2: 0,25±0,02 g) ve on ikinci haftanın (k: 0,31±0,01; d1: 0,31±0,004 g; d2: 0,32±0,01) sonundaki lee indeks değerleri benzer bulunmuştur ($p>0,05$).
- Deney 2 grubu annelerin yedi haftalık yavru erkek ve dişi ratların ortalama enerji ve makro besin ögesi alım miktarları en yüksektir. Kontrol ve deney grubu annelerin dişi ratları arasında önemli fark bulunmuş iken erkek yavru ratlarda sadece kontrol ve deney 2 grubu arasındaki farkın önemli olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).
- Anne ratların yedi haftalık yavru ratlarının kan glukoz değerleri (k: 87,8±14,35 mg/dL; d1: 87,1±17,82 mg/dL; d2: 89,4±32,5 mg/dL) benzer bulunmuş iken on iki haftalık yavru ratlarında deney 2 grubunun kan glukoz değerleri (k: 78,8±29,78 mg/dL; d1: 74,7±25,74 mg/dL; d2: 84,4±17,89 mg/dL) diğer gruplardan daha yüksektir fakat hem yedi hem de on iki haftalık yavru ratlarının kan glukoz değerleri arasında önemli bir fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).
- Deney 1 grubu anne ratların hem yedi haftalık (k: 1,4±0,26 mIU/L; d1: 1,2±0,13 mIU/L; d2: 1,3±0,23 mIU/L) hemde on iki haftalık yavru ratlarının (k: 1,4±0,20 mIU/L; d1: 1,2±0,25 mIU/L; d2: 1,3±0,19 mIU/L) serum insülin değerleri en düşük bulunmuştur ve gruplar arasında önemli fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).
- Deney 2 grubu anne ratların 7 haftalık yavru ratlarının (k: 7,7±1,04 mmol/L ; d1: 6,1±1,45 mmol/L; d2: 8,0±3,90 mmol/L) HbA1c değerleri en yüksek iken, 12 haftalık ratlarda (k: 8,0±0,77 mmol/L; d1: 6,2±2,48 mmol/L; d2: 6,0±2,52 mmol/L) kontrol grubu yavru ratlarının en yüksek değere sahip olduğu saptanmıştır ($p>0,05$).
- Kontrol ve deney gruplarının anne ratlarının yedi ve on iki haftalık yavruların IL-6 (yedi haftalık; k: 1,3±0,26 ng/L; d1: 1,4±0,27 ng/L; d2: 1,3±0,24 ng/L; on iki haftalık; k: 1,4±0,21 ng/L; d1: 1,4±0,38 ng/L; D2: 1,3±0,21 ng/L) ve TNF- α (yedi haftalık; k:

- 43,4±5,27 ng/L; d1: 43,7±4,89 ng/L; d2: 43,6±5,86 ng/L; on iki haftalık k: 42,3±6,45 ng/L; d1: 41,7±7,76 ng/L; d2: 41,5±6,30 ng/L) değerleri benzer bulunmuştur ($p>0.05$).
- Deney 1 grubu anne ratların yedi (k: 1,5±0,52 mg/L; d1: 1,9±0,26 mg/L; d2: 1,6±0,41 mg/L) ve on iki haftalık yavrularında (k: 1,5±0,23 mg/L; d1: 2,0±1,64 mg/L; d2: 1,6±0,49 mg/L) adiponektin düzeyi diğer gruplardan yüksek olduğu saptanmıştır ($p>0.05$).
 - Deney 2 grubu anne ratların yedi (k: 150,2±23,61 ng/L; d1: 175,3±24,74 ng/L; d2: 177,5±23,65 ng/L) ve on iki haftalık yavrularının (k: 181,3±51,91 ng/L; d1: 158,6±12,50 ng/L; d2: 189,2±53,40 ng/L) folik asit düzeyleri kontrol ve deney 1 grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir fakat gruplar arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).
 - Kontrol grubu anne ratların yavruların yedi (k: 169,8±49,65 ng/L; d1: 102,9±84,12 ng/L; d2: 108,6±56,65 ng/L) ve on iki haftalık (k: 181,9±101,50 ng/L; d1: 105,4±36,31 ng/L; d2: 129,8±51,59 ng/L) B₁₂ vitamini düzeyleri deney gruplarından daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p>0.05$).
 - Homosistein düzeylerinin, deney 1 grubu anne ratların yedi haftalık yavrularında (k: 1,3±0,23 nmol/mL; d1: 1,6±0,57 nmol/mL; d2: 1,4±0,29 nmol/mL) ve kontrol grubu annelerin on iki haftalık yavru ratlarında (k: 1,5±0,54 nmol/mL; d1: 1,3±0,15 nmol/mL; d2: 1,4±0,58 nmol/mL) daha fazla olduğu belirlenmiş olup gruplar arasında önemli fark belirlenmemiştir ($p>0.05$).
 - Kontrol ve deney 2 grubu annelerin yedi haftalık yavruların HOMA-IR değeri benzer (k: 0,31±0,09; d1: 0,26±0,05; d2: 0,29±0,14) olup deney 1 grubu annelerin yavrularında daha yüksektir ($p>0.05$).
 - Yavru ratların serum folik asit düzeyleriyle glukoz ve insülin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamış iken serum B₁₂ vitamini ve homosistein düzeyleri insülin değerleriyle pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir (r: 0,426, p: 0,010; r: 0,337, p: 0,045 sırasıyla).
 - Anne ratların serum folik asit düzeyleriyle yavruların serum insülin değerleri pozitif ilişkili (r: 0,615, p: 0,007), anne ratların serum B₁₂ vitamini düzeyleri VAA-7h (r: 0,483, p: 0,050) ve VAA-12h (r: 0,494, p: 0,044), pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır.

Maternal dönemde yüksek miktarda folik asite maruziyetin gebe ratlarda bozulmuş glukoz toleransı ve gestasyonel diyabet; yavru ratlarda ise insulin direnci üzerine etkisinin araştırıldığı bu araştırmadan ortaya konan sonuçlar doğrultusunda aşağıdaki öneriler geliştirilmiştir.

Gebelik döneminde yeterli folat alımının sağlanması için, doğurganlık çağındaki tüm kadınlara prekonsepsiyonel dönemden başlayarak gebeliğin ilk üç ayı boyunca besin kaynaklarına ek olarak 400 mcg folik asit desteği verilmelidir.

Artmış maternal folik asit alımı; annelerde gebelik döneminde glukoz intoleransı ve gebelik sonrası dönemde ise diyabet gelişiminde; yavrularında ise vücut ağırlığı artışı, obezite ve obeziteyle ilişkili insülin direnci gibi metabolik sorunlara yatkınlığa neden olabilmektedir. Bu nedenle gebelerin; folik asit suplemantasyonu uygulamasında doza dikkat edilmelidir. Gebelere folik asit önerisinde bulunurken miktar konusunda dikkatli olunmalıdır. Risk taşımayan gebelerde WHO önerisi doğrultusunda suplemantasyon uygulanmalı ve tolere edilebilir üst alım düzeyini (1000 mcg) aşmayacak şekilde uygun sürelerde yapılmasına dikkat edilmelidir.

Yüksek doz (5 mg) folik asit suplemantasyonu için gerçekten gerekli olan yüksek risk grubundaki gebelerin belirlenmesinde daha seçici davranılmalıdır. Ayrıca birinci basamakta bulunan personelin, gebelikte folik asit kullanımına başlama zamanı, kullanım süresi ve optimal dozda kullanımı ve bu konudaki riskler konusunda farkındalığın arttırılması önerilmektedir.

Bu veriler ışığında, gebelik döneminde yüksek miktarlarda folik asite maruziyetin anne ve yavrularında metabolik olumsuz etkilerini açıklayabilmek için metabolik ve genetik etmenlerin incelendiği, daha geniş örneklemlili kohort ve deneysel çalışmaların yapılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mahan, L. K., Raymond, J. L. (2016). *Krause's food & the nutrition care process*. (13th Edition). United States of America: Elsevier Health Sciences, 347-374
2. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. (1991). *Lancet*, 338(8760), 131-137.
3. McArdle, H. J., Andersen, H. S., Jones, H., Gambling, L. (2006). Fetal programming: causes and consequences as revealed by studies of dietary manipulation in rats -- a review. *Placenta*, 27,56-60.
4. Langley-Evans, S. C. (2006). Developmental programming of health and disease. *Proceedings of the Nutrition Society*, 65(1), 97-105.
5. Breier, B., Vickers, M., Ikenasio, B., Chan, K., Wong, W. (2001). Fetal programming of appetite and obesity. *Molecular and cellular endocrinology*, 185(1-2), 73-79.
6. Godfrey, K. M., Barker, D. J. (2000). Fetal nutrition and adult disease. *The American journal of clinical nutrition*, 71(5), 1344-1352.
7. Kaiser, L. L., Campbell, C. G. (2014). Practice paper of the Academy of Nutrition and Dietetics abstract: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 114(9), 1447.
8. Samur, G. (2015). Gebelik ve Laktasyon Döneminde Beslenme. *Türkiye Klinikleri Journal of Nutrition and Dietetics-Special Topics*, 1(1), 20-25.
9. Bakanlığ, T. S. (2015). Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER). *Sağlık Bakanlığı Yayınları, Ankara*. 102-105.
10. Krishnaveni, G. V., Veena, S. R., Karat, S. C., Yajnik, C. S., Fall, C. H. (2014). Association between maternal folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in Indian children. *Diabetologia*, 57(1), 110-121.
11. Rabi, T. B., Tiemi, L. O., Awoyinka, B. S. (2012). Awareness of spina bifida and periconceptional use of folic acid among pregnant women in a developing economy. *Child's Nervous System*, 28(12), 2115-2119.
12. Al-Darzi, W., Al-Mudares, F., Farah, A., Ali, A., Marzouk, D. (2014). Knowledge of periconceptional folic acid use among pregnant women at Ain Shams University Hospital, Cairo, Egypt. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 20(9), 561-568.
13. Alebous, H. D., Ma'aita, M. E., Alkhazaleh, F. A. (2014). Folic acid and neural tube defects: are Jordanian pregnant women aware? *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, 41(6), 647-653.
14. Procter, S. B., Campbell, C. G. (2014). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 114(7), 1099-1103.

15. Czeizel, A. E., Dudas, I., Vereczkey, A., Banhidy, F. (2013). Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*, 5(11), 4760-4775.
16. Yajnik, C., Deshpande, S., Jackson, A., Refsum, H., Rao, S., Fisher, D., Bhat, D., Naik, S., Coyaji, K., Joglekar, C. (2008). Vitamin B 12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia*, 51(1), 29-38.
17. Adıgüzel, K. T. (2015). Gebelik Döneminde Vitamin, Mineral ve Bitkisel Desteklerin Kullanım Durumunun Saptanması. *Journal of Nutrition and Dietetics*, 43(2), 94-99.
18. Morakinyo, A. O., Samuel, T. A., Awobajo, F. O., Oludare, G. O., Mofolorunso, A. (2019). High-Dose Perinatal Folic-Acid Supplementation Alters Insulin Sensitivity in Sprague-Dawley Rats and Diminishes the Expression of Adiponectin. *Journal of Dietary Supplements*, 16(1), 14-26.
19. Yang, T., Gu, Y., Wei, X., Liang, X., Chen, J., Liu, Y., Zhang, T., Li, T. (2017). Periconceptional folic acid supplementation and vitamin B12 status in a cohort of Chinese early pregnancy women with the risk of adverse pregnancy outcomes. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 60(2), 136-142.
20. Huang, Y., He, Y., Sun, X., He, Y., Li, Y., Sun, C. (2014). Maternal high folic acid supplement promotes glucose intolerance and insulin resistance in male mouse offspring fed a high-fat diet. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(4), 6298-6313.
21. Hu, J., Oken, E., Aris, I. M., Lin, P. D., Ma, Y., Ding, N., Gao, M., Wei, X., Wen, D. (2019). Dietary Patterns during Pregnancy Are Associated with the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: Evidence from a Chinese Prospective Birth Cohort Study. *Nutrients*, 11(2).
22. Lai, J. S., Pang, W. W., Cai, S., Lee, Y. S., Chan, J. K. Y., Shek, L. P. C., Yap, F. K. P., Tan, K. H., Godfrey, K. M., van Dam, R. M., Chong, Y. S., Chong, M. F. F. (2018). High folate and low vitamin B12 status during pregnancy is associated with gestational diabetes mellitus. *Clinical Nutrition*, 37(3), 940-947.
23. Keating, E., Correia-Branco, A., Araujo, J. R., Meireles, M., Fernandes, R., Guardao, L., Guimaraes, J. T., Martel, F., Calhau, C. (2015). Excess perigestational folic acid exposure induces metabolic dysfunction in post-natal life. *Journal of Endocrinology*, 224(3), 245-259.
24. Yajnik, C. S., Deshpande, S. S., Jackson, A. A., Refsum, H., Rao, S., Fisher, D. J., Bhat, D. S., Naik, S. S., Coyaji, K. J., Joglekar, C. V., Joshi, N., Lubree, H. G., Deshpande, V. U., Rege, S. S., Fall, C. H. (2008). Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia*, 51(1), 29-38.
25. Zhu, B., Ge, X., Huang, K., Mao, L., Yan, S., Xu, Y., Huang, S., Hao, J., Zhu, P., Niu, Y., Tong, S., Tao, F. (2016). Folic Acid Supplement Intake in Early Pregnancy

- Increases Risk of Gestational Diabetes Mellitus: Evidence From a Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*, 39(3), 36-37.
26. Li, Q., Zhang, Y., Huang, L., Zhong, C., Chen, R., Zhou, X., Chen, X., Li, X., Cui, W., Xiong, T., Gao, Q., Xu, S., Wu, Y., Wang, X., Zhang, G., Zhang, X., Lin, L., Gao, D., Xiao, M., Xiong, G., Yang, H., Yang, N., Yang, X., Hao, L., Jin, Z., Yang, N. (2019). High-Dose Folic Acid Supplement Use From Prepregnancy Through Midpregnancy Is Associated With Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*. doi: 10.2337/dc18-2572
 27. Otten, J. J., Hellwig, J. P., Meyers, L. D. (2006). *Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements*. National Academies Press. 1-1344.
 28. EFSA Panel on Dietetic Products, N., Allergies. (2013). Scientific opinion on dietary reference values for energy. *EFSA Journal*, 11(1), 3005.
 29. Marangoni, F., Cetin, I., Verduci, E., Canzone, G., Giovannini, M., Scollo, P., Corsello, G., Poli, A. (2016). Maternal Diet and Nutrient Requirements in Pregnancy and Breastfeeding. An Italian Consensus Document. *Nutrients*, 8(10).
 30. Hibbeln, J. R., Davis, J. M., Steer, C., Emmett, P., Rogers, I., Williams, C., Golding, J. (2007). Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet*, 369(9561), 578-585.
 31. Kominiaiek, M. A., Rajan, P. (2016). Nutrition recommendations in pregnancy and lactation. *Medical Clinics*, 100(6), 1199-1215.
 32. Bakanlığı, T. C. S. (2007). Gebelerde Demir Destek Programı Uygulama Genelgesi. 1-6.
 33. Parlea, L., Bromberg, I., Feig, D., Vieth, R., Merman, E., Lipscombe, L. (2012). Association between serum 25- hydroxyvitamin D in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 29(7), 25-32.
 34. Keating, E., Martel, F., Araújo, J. R. (2018). Folic Acid and Gestational Diabetes: Foundations for Further Studies *Nutrition and Diet in Maternal Diabetes*. Springer, . 465-477.
 35. Capel, I., Corcoy, R. (2007). What dose of folic acid should be used for pregnant diabetic women? *Diabetes Care*, 30(7), e63-e63.
 36. Liew, S. C. (2016). Folic acid and diseases - supplement it or not? *Revista da Associação Médica Brasileira* , 62(1), 90-100.
 37. Hoffbrand, A., Weir, D. (2001). The history of folic acid. *British journal of haematology*, 113(3), 579-589.
 38. EFSA Panel on Dietetic Products, N., Allergies. (2014). Scientific opinion on dietary reference values for folate. *EFSA Journal*, 12(11), 3893.

39. Ly, A., Hoyt, L., Crowell, J., Kim, Y.-I. (2012). Folate and DNA methylation. *Antioxidants & redox signaling*, 17(2), 302-326.
40. Baysal, A. (2011). *Beslenme (13. Baskı)*. Türkiye: Hatiboğlu Basım ve Yayım, 217-225.
41. Köken, G. N., Derbent, A. U., Erol, O., Saygın, N., Ayık, H., & Karaca, M. (2013). Awareness and use of folic acid among reproductive age and pregnant women. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 14(2), 87.
42. Wagner, C. (2001). Biochemical role of folate in cellular metabolism. *Clinical Research and Regulatory Affairs*, 18(3), 161-180.
43. Ede, G., Ayaz, A. (2016). B12 Vitamini ve Folik Asidin Adipozite Üzerine Etkisi. *Journal of Nutrition and Dietetics*, 44(1), 47-54.
44. Mutlu, A. A. (2015). Epigenetik: Fetal Beslenme ve Erişkin Çağı Hastalıkları. (*Türkiye Klinikleri Nutrition and Dietetics-Special Topics*, 1(1), 15-19.
45. Barua, S., Kuizon, S., Junaid, M. A. (2014). Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease. *Journal of biomedical science*, 21(1), 77.
46. Patanwala, I., King, M. J., Barrett, D. A., Rose, J., Jackson, R., Hudson, M., Philo, M., Dainty, J. R., Wright, A. J., Finglas, P. M., Jones, D. E. (2014). Folic acid handling by the human gut: implications for food fortification and supplementation. *American Journal Clinical Nutrition*, 100(2), 593-599.
47. Saini, R. K., Nile, S. H., Keum, Y.-S. (2016). Foliates: chemistry, analysis, occurrence, biofortification and bioavailability. *Food Research International*, 89, 1-13.
48. Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference, I., its Panel on Folate, O. B. V., Choline. (1998). The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington (DC): National Academies Press (US) National Academy of Sciences.196-306.
49. Yan, J., Zheng, Y. Z., Cao, L. J., Liu, Y. Y., Li, W., Huang, G. W. (2017). Periconceptional Folic Acid Supplementation in Chinese Women: A Cross-sectional Study. *Biomedical and Environmental Sciences*, 30(10), 737-748.
50. Pinto, E., Barros, H., dos Santos Silva, I. (2009). Dietary intake and nutritional adequacy prior to conception and during pregnancy: a follow-up study in the north of Portugal. *Public Health Nutrition*, 12(7), 922-931.
51. Müdürlüğü, S. B. S. A. G. (2010). Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. *Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması*, 574.
52. Reynolds, A. N., Skeaff, S. A. (2018). Maternal adherence with recommendations for folic acid and iodine supplements: A cross-sectional survey. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 58(1), 125-127.

53. McKeating, A., Farren, M., Cawley, S., Daly, N., McCartney, D., Turner, M. J. (2015). Maternal folic acid supplementation trends 2009-2013. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 94(7), 727-733.
54. Nilsen, R. M., Leoncini, E., Gastaldi, P., Allegri, V., Agostino, R., Faravelli, F., Ferrazzoli, F., Finale, E., Ghirri, P., Scarano, G. (2016). Prevalence and determinants of preconception folic acid use: an Italian multicenter survey. *Italian journal of pediatrics*, 42(1), 65.
55. Yılmazel, G., Duman, N. B., Güngör, T. (2015). Doğurgan yaş grubundaki kadınlarda folik asit kullanımı, bilgi ve farkındalığı. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 12(6).
56. Zimmerman, S. (2011). Fifteen years of fortifying with folic acid: birth defects are reduced and healthcare expenses are averted. *Sight and Life*, 25(3), 54-59.
57. Czeizel, A. E., Dudas, I. (1992). Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *The New England Journal of Medicine*, 327(26), 1832-1835.
58. Fischer, M., Stronati, M., Lanari, M. (2017). Mediterranean diet, folic acid, and neural tube defects. *Italian Journal of Pediatrics*, 43(1), 74.
59. Sole-Navais, P., Cavalle-Busquets, P., Fernandez-Ballart, J. D., Murphy, M. M. (2016). Early pregnancy B vitamin status, one carbon metabolism, pregnancy outcome and child development. *Biochimie*, 126, 91-96.
60. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. (2009) *Recommendations on Wheat and Maize Flour Fortification Meeting Report: Interim Consensus Statement*. Geneva: World Health Organization.1-3.
61. Duarte-Gardea, M. O., Gonzales-Pacheco, D. M., Reader, D. M., Thomas, A. M., Wang, S. R., Gregory, R. P., Piemonte, T. A., Thompson, K. L., Moloney, L. (2018). Academy of Nutrition and Dietetics gestational diabetes evidence-based nutrition practice guideline. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 118(9), 1719-1742.
62. Association, A. D. (2017). 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 40(1), 11-24.
63. DeSisto, C. L., Kim, S. Y., Sharma, A. J. (2014). Peer reviewed: Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, pregnancy risk assessment monitoring system (prams), 2007–2010. *Preventing chronic disease*, 11.
64. Franz, M. J. (2008). Medical nutrition therapy for diabetes mellitus and hypoglycemia of nondiabetic origin. In: Mahan LK, Stump SE, editors. *Krause's food, nutrition and diet therapy* (11th edition). Philadelphia: W.B.Saunders Company, 799.
65. Akyol, A. (2012). Glukoz İntoleransı ve İnsülin Direncinin Fetal Orijinleri: Maternal Beslenme Durumunun Etkisi. *Journal of Nutrition and Dietetics*, 40(3), 245-249.

66. Araujo, J. R., Keating, E., Martel, F. (2015). Impact of gestational diabetes mellitus in the maternal-to-fetal transport of nutrients. *Current Diabetes Report*, 15(2), 569.
67. Metzger, B. E., Contreras, M., Sacks, D., Watson, W., Dooley, S. L., Foderaro, M., Niznik, C., Bjaloncik, J., Catalano, P., Dierker, L. (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine*, 358(19), 1991-2002.
68. King, J. C. (2006). Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes. *Annual Review Nutrition*, 26, 271-291.
69. Alphan, M. E. T. (2017). Gestasyonel Diabetes Mellitus ve Tıbbi Beslenme Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Nutrition and Dietetics-Special Topics*, 3(3), 182-189.
70. Association, A. D. (2017). Standards of medical care in diabetes—2017 abridged for primary care providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*, 35(1), 5.
71. Mellitus, D., Tanı, K. (2017). Tedavi ve İzlem kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayını*.13-95.
72. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. ((2018). *Diabetes Care*, 41(1), 137-143.
73. American Diabetes Association. (2017). Standards of medical care in diabetes—2017 abridged for primary care providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*, 35(1), 5.
74. Oyama, K., Sugimura, Y., Murase, T., Uchida, A., Hayasaka, S., Oiso, Y., Murata, Y. (2009). Folic acid prevents congenital malformations in the offspring of diabetic mice. *Endocrine Journal*, 56(1), 29-37.
75. Zabihi, S., Eriksson, U. J., Wentzel, P. (2007). Folic acid supplementation affects ROS scavenging enzymes, enhances Vegf-A, and diminishes apoptotic state in yolk sacs of embryos of diabetic rats. *Reproductive Toxicology*, 23(4), 486-498.
76. Wentzel, P., Eriksson, U. J. (2005). A diabetes-like environment increases malformation rate and diminishes prostaglandin E(2) in rat embryos: reversal by administration of vitamin E and folic acid. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 73(7), 506-511.
77. Li, M., Li, S., Chavarro, J. E., Gaskins, A. J., Ley, S. H., Hinkle, S. N., Wang, X., Ding, M., Bell, G., Bjerregaard, A. A., Olsen, S. F., Mills, J. L., Hu, F. B., Zhang, C. (2019). Prepregnancy Habitual Intakes of Total, Supplemental, and Food Folate and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*, 42(6), 1034-1041.
78. Li, X., Jiang, J., Xu, M., Xu, M., Yang, Y., Lu, W., Yu, X., Ma, J., Pan, J. (2015). Individualized supplementation of folic acid according to polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), methionine synthase reductase (MTRR) reduced pregnant complications. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 79(2), 107-112.

79. Whitrow, M. J., Moore, V. M., Rumbold, A. R., Davies, M. J. (2009). Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 170(12), 1486-1493.
80. Silva, C., Keating, E., Pinto, E. (2017). The impact of folic acid supplementation on gestational and long term health: Critical temporal windows, benefits and risks. *Porto Biomedical Journal*, 2(6), 315-332.
81. Barzilay, E., Moon, A., Plumptre, L., Masih, S. P., Sohn, K.-J., Visentin, C. E., Ly, A., Malysheva, O., Croxford, R., Caudill, M. A. (2018). Fetal one-carbon nutrient concentrations may be affected by gestational diabetes. *Nutrition research*, 55, 57-64.
82. Guven, M., Kilinc, M., Batukan, C., Ekerbicer, H., Aksu, T. (2006). Elevated second trimester serum homocysteine levels in women with gestational diabetes mellitus. *Archives of gynecology and obstetrics*, 274(6), 333-337.
83. Seghieri, G., Breschi, M. C., Anichini, R., De Bellis, A., Alviggi, L., Maida, I., Franconi, F. (2003). Serum homocysteine levels are increased in women with gestational diabetes mellitus. *Metabolism*, 52(6), 720-723.
84. Idzior-Waluś, B., Cyganek, K., Sztefko, K., Seghieri, G., Breschi, M., Waluś-Miarka, M., Kawalec, E., Seretny, M., Sieradzki, J. (2008). Total plasma homocysteine correlates in women with gestational diabetes. *Archives of gynecology and obstetrics*, 278(4), 309-313.
85. Davari-Tanha, F., Khan-Mohamadi, F., Kaveh, M., Shariat, M. (2008). Homocysteine in gestational diabetes and normal pregnancy plus effects of folic acid. *Iranian Journal of Public Health*, 118-126.
86. Krishnaveni, G. V., Hill, J. C., Veena, S. R., Bhat, D. S., Wills, A. K., Karat, C. L., Yajnik, C. S., Fall, C. H. (2009). Low plasma vitamin B12 in pregnancy is associated with gestational 'diabesity' and later diabetes. *Diabetologia*, 52(11), 2350-2358.
87. Knight, B. A., Shields, B. M., Brook, A., Hill, A., Bhat, D. S., Hattersley, A. T., Yajnik, C. S. (2015). Lower Circulating B12 Is Associated with Higher Obesity and Insulin Resistance during Pregnancy in a Non-Diabetic White British Population. *PLoS One*, 10(8), e0135268.
88. Yajnik, C. S., Chandak, G. R., Joglekar, C., Katre, P., Bhat, D. S., Singh, S. N., Janipalli, C. S., Refsum, H., Krishnaveni, G., Veena, S. (2014). Maternal homocysteine in pregnancy and offspring birthweight: epidemiological associations and Mendelian randomization analysis. *International journal of epidemiology*, 43(5), 1487-1497.
89. Gong, T., Wang, J., Yang, M., Shao, Y., Liu, J., Wu, Q., Xu, Q., Wang, H., He, X., Chen, Y., Xu, R., Wang, Y. (2016). Serum homocysteine level and gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Journal Diabetes Investigation*, 7(4), 622-628.
90. Kim, K.-c., Friso, S., Choi, S.-W. (2009). DNA methylation, an epigenetic mechanism connecting folate to healthy embryonic development and aging. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 20(12), 917-926.

91. Padmanabhan, N., Watson, E. D. (2013). Lessons from the one-carbon metabolism: passing it along to the next generation. *Reprod Biomed Online*, 27(6), 637-643.
92. Feigerlova, E., Demarquet, L., & Guéant, J. L. (2016). One carbon metabolism and bone homeostasis and remodeling: A review of experimental research and population studies. *Biochimie*, 126, 115-123.
93. Waterland, R. A., Travisano, M., Tahiliani, K. G. (2007). Diet-induced hypermethylation at agouti viable yellow is not inherited transgenerationally through the female. *The FASEB Journal*, 21(12), 3380-3385.
94. Burdge, G. C., Lillycrop, K. A. (2012). Folic acid supplementation in pregnancy: Are there devils in the detail? *British Journal of Nutrition*, 108(11), 1924-1930.
95. Castro, K., Klein Lda, S., Baronio, D., Gottfried, C., Riesgo, R., Perry, I. S. (2016). Folic acid and autism: What do we know? *Nutritional Neuroscience*, 19(7), 310-317.
96. Wiens, D., DeSoto, M. (2017). Is high folic acid intake a risk factor for autism?—a review. *Brain sciences*, 7(11), 149.
97. Dunstan, J. A., West, C., McCarthy, S., Metcalfe, J., Meldrum, S., Oddy, W. H., Tulic, M. K., D'Vaz, N., Prescott, S. L. (2012). The relationship between maternal folate status in pregnancy, cord blood folate levels, and allergic outcomes in early childhood. *Allergy*, 67(1), 50-57.
98. Whitrow, M. J., Moore, V. M., Rumbold, A. R., Davies, M. J. (2009). Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study. *American journal of epidemiology*, 170(12), 1486-1493.
99. Håberg, S. E., London, S. J., Stigum, H., Nafstad, P., Nystad, W. (2009). Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health. *Archives of disease in childhood*, 94(3), 180-184.
100. Hollingsworth, J. W., Maruoka, S., Boon, K., Garantziotis, S., Li, Z., Tomfohr, J., Bailey, N., Potts, E. N., Whitehead, G., Brass, D. M. (2016). In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *The Journal of clinical investigation*, 126(5), 2012.
101. Fekete, K., Berti, C., Trovato, M., Lohner, S., Dullemeijer, C., Souverein, O. W., Cetin, I., Decsi, T. (2012). Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. *Nutrition journal*, 11(1), 75.
102. Muthayya, S., Kurpad, A. V., Duggan, C. P., Bosch, R. J., Dwarkanath, P., Mhaskar, A., Mhaskar, R., Thomas, A., Vaz, M., Bhat, S., Fawzi, W. W. (2006). Low maternal vitamin B12 status is associated with intrauterine growth retardation in urban South Indians. *European Journal of Clinical Nutrition*, 60(6), 791-801.
103. Scholl, T. O., Hediger, M. L., Schall, J. I., Khoo, C. S., Fischer, R. L. (1996). Dietary and serum folate: their influence on the outcome of pregnancy. *American Journal Clinical Nutrition*, 63(4), 520-525.

104. Relton, C. L., Pearce, M. S., Parker, L. (2005). The influence of erythrocyte folate and serum vitamin B12 status on birth weight. *British Journal of Nutrition*, 93(5), 593-599.
105. Stewart, C. P., Christian, P., Schulze, K. J., Arguello, M., LeClerq, S. C., Khatry, S. K., West, K. P., Jr. (2011). Low maternal vitamin B-12 status is associated with offspring insulin resistance regardless of antenatal micronutrient supplementation in rural Nepal. *Journal of Nutrition*, 141(10), 1912-1917.
106. Yajnik, C. S., Deshpande, S. S., Panchanadikar, A. V., Naik, S. S., Deshpande, J. A., Coyaji, K. J., Fall, C., Refsum, H. (2005). Maternal total homocysteine concentration and neonatal size in India. *Asia Pacific Journal Clinical Nutrition*, 14(2), 179-181.
107. Yajnik, C., Deshpande, S., Panchanadikar, A., Naik, S., Deshpande, J., Coyaji, K., Fall, C., Refsum, H. (2005). Higher maternal plasma homocysteine concentrations at 28 weeks gestation predicts smaller offspring size in rural India; a pilot study. *Asia Pacific Journal Clinical Nutrition*, 14, 179-181.
108. Hogeveen, M., Blom, H. J., den Heijer, M. (2012). Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 95(1), 130-136.
109. Rao, S., Yajnik, C., Kanade, A., Fall, C., Margetts, B., Jackson, A., Shier, R., Joshi, S., Rege, S., Lubree, H. (2001). Maternal fat intakes and micronutrient status are related to fetal size at birth in rural India; the Pune Maternal Nutrition Study. *Journal of Nutrition*, 131, 1217-1224.
110. Castano, E., Pinunuri, R., Hirsch, S., Ronco, A. M. (2017). Folate and Pregnancy, current concepts: It is required folic acid supplementation?. *Revista chilena de pediatría*, 88(2), 199-206.
111. Li, W., Tang, R., Ma, F., Ouyang, S., Liu, Z., Wu, J. (2018). Folic acid supplementation alters the DNA methylation profile and improves insulin resistance in high-fat-diet-fed mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 59, 76-83.
112. Portela, A., Esteller, M. (2010). Epigenetic modifications and human disease. *Nature biotechnology*, 28(10), 1057.
113. Lillycrop, K. A., Phillips, E. S., Jackson, A. A., Hanson, M. A., Burdge, G. C. (2005). Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *The Journal of nutrition*, 135(6), 1382-1386.
114. Finnell, R. H., Spiegelstein, O., Wlodarczyk, B., Triplett, A., Pogribny, I. P., Melnyk, S., James, J. S. (2002). DNA methylation in Folbp1 knockout mice supplemented with folic acid during gestation. *The Journal of Nutrition*, 132(8), 2457S-2461S.
115. Ly, A., Lee, H., Chen, J., Sie, K. K., Renlund, R., Medline, A., Sohn, K.-J., Croxford, R., Thompson, L. U., Kim, Y.-I. (2011). Effect of maternal and postweaning folic acid supplementation on mammary tumor risk in the offspring. *Cancer research*, 71(3), 988-997.

116. Ly, A., Ishiguro, L., Kim, D., Im, D., Kim, S.-E., Sohn, K.-J., Croxford, R., Kim, Y.-I. (2016). Maternal folic acid supplementation modulates DNA methylation and gene expression in the rat offspring in a gestation period-dependent and organ-specific manner. *The Journal of Nutritional Biochemis*, 33, 103-110.
117. Stewart, C. P., Christian, P., Schulze, K. J., LeClerq, S. C., West Jr, K. P., Khatry, S. K. (2009). Antenatal micronutrient supplementation reduces metabolic syndrome in 6-to 8-year-old children in rural Nepal. *The Journal of nutrition*, 139(8), 1575-1581.
118. Deshmukh, U., Katre, P., Yajnik, C. S. (2013). Influence of maternal vitamin B12 and folate on growth and insulin resistance in the offspring. *Nestle Nutrition Institute Workshop Ser*, 74, 145-154; discussion 154-146.
119. Yajnik, C. S. (2009). Nutrient-mediated teratogenesis and fuel-mediated teratogenesis: two pathways of intrauterine programming of diabetes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 104 Suppl 1, S27-31.
120. Bonaventura, M. M., Bourguignon, N. S., Bizzozzero, M., Rodriguez, D., Ventura, C., Cocca, C., Libertun, C., Lux-Lantos, V. A. (2017). Arsenite in drinking water produces glucose intolerance in pregnant rats and their female offspring. *Food and chemical toxicology*, 100, 207-216.
121. Ghezzi, A. C., Cambri, L. T., Botezelli, J. D., Ribeiro, C., Dalia, R. A., de Mello, M. A. R. (2012). Metabolic syndrome markers in wistar rats of different ages. *Diabetology & metabolic syndrome*, 4(1), 16.
122. Cacho, J., Sevillano, J., de Castro, J., Herrera, E., Ramos, M. P. (2008). Validation of simple indexes to assess insulin sensitivity during pregnancy in Wistar and Sprague-Dawley rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 295(5), E1269-1276.
123. Bernardis, L. L., Patterson, B. D. (1968). Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *Journal of Endocrinology*, 40(4), 527-528.
124. Black, R. E., Victora, C. G., Walker, S. P., Bhutta, Z. A., Christian, P., De Onis, M., Ezzati, M., Grantham-McGregor, S., Katz, J., Martorell, R. (2013). Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The lancet*, 382(9890), 427-451.
125. Bhutta, Z. A., Ahmed, T., Black, R. E., Cousens, S., Dewey, K., Giugliani, E., Haider, B. A., Kirkwood, B., Morris, S. S., Sachdev, H. (2008). What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival. *The lancet*, 371(9610), 417-440.
126. Akyol, A., McMullen, S., Langley-Evans, S. C. (2012). Glucose intolerance associated with early-life exposure to maternal cafeteria feeding is dependent upon post-weaning diet. *British Journal of Nutrition*, 107(7), 964-978.
127. Evim, S. M., Tüten R., Baytan B., Yakarişik S., Güneş A. M. (2014). Artmış Vitamin B₁₂ Düzeyi. *The Journal of Current Pediatrics*, 12,160-164.

128. Wu, G., Bazer, F. W., Cudd, T. A., Meininger, C. J., Spencer, T. E. (2004). Maternal nutrition and fetal development. *The Journal of nutrition*, 134(9), 2169-2172.
129. Rao, S., Yajnik, C. S., Kanade, A., Fall, C. H., Margetts, B. M., Jackson, A. A., Shier, R., Joshi, S., Rege, S., Lubree, H., Desai, B. (2001). Intake of micronutrient-rich foods in rural Indian mothers is associated with the size of their babies at birth: Pune Maternal Nutrition Study. *The Journal of nutrition*, 131(4), 1217-1224.
130. Yajnik, C. S., Deshmukh, U. S. (2012). Fetal programming: maternal nutrition and role of one-carbon metabolism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 13(2), 121-127.
131. Lucock, M. (2000). Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Molecular genetics and metabolism*, 71(1-2), 121-138.
132. Martinussen, M. P., Bracken, M. B., Triche, E. W., Jacobsen, G. W., Risnes, K. R. (2015). Folic acid supplementation in early pregnancy and the risk of preeclampsia, small for gestational age offspring and preterm delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 195, 94-99.
133. Shaw, G. M., Carmichael, S. L., Nelson, V., Selvin, S., Schaffer, D. M. (2004). Occurrence of low birthweight and preterm delivery among California infants before and after compulsory food fortification with folic acid. *Public Health Reports*, 119(2), 170-173.
134. Delisle, H. (2002). Programming of chronic disease by impaired fetal nutrition: evidence and implications for policy and intervention strategies *Programming of chronic disease by impaired fetal nutrition: evidence and implications for policy and intervention strategies*. Geneva: World Health Organization. 1-100.
135. Gluckman, P. D., Harding, J. E. (1997). The physiology and pathophysiology of intrauterine growth retardation. *Hormone Research in Paediatrics*, 48(Suppl. 1), 11-16.
136. Tobias, J. H., Steer, C. D., Emmett, P. M., Tonkin, R. J., Cooper, C., Ness, A. R. (2005). Bone mass in childhood is related to maternal diet in pregnancy. *Osteoporosis International* 16(12), 1731-1741.
137. Ganpule, A., Yajnik, C. S., Fall, C. H., Rao, S., Fisher, D. J., Kanade, A., Cooper, C., Naik, S., Joshi, N., Lubree, H., Deshpande, V., Joglekar, C. (2006). Bone mass in Indian children--relationships to maternal nutritional status and diet during pregnancy: the Pune Maternal Nutrition Study. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 91(8), 2994-3001.
138. Cho, C. E., Sanchez-Hernandez, D., Reza-Lopez, S. A., Huot, P. S., Kim, Y. I., Anderson, G. H. (2013). High folate gestational and post-weaning diets alter hypothalamic feeding pathways by DNA methylation in Wistar rat offspring. *Epigenetics*, 8(7), 710-719.
139. Mattar, M. A., Obeid, O. A. (2010). Feed Efficiency of Rats Maintained on a Diet with Varied Casein to Gluten Ratios. *Current Topics in Nutraceuticals Research*, 8(2/3), 95.

140. Cho, C. E., Sánchez-Hernández, D., Reza-López, S. A., Huot, P. S., Kim, Y.-I., Anderson, G. H. (2013). High folate gestational and post-weaning diets alter hypothalamic feeding pathways by DNA methylation in Wistar rat offspring. *Epigenetics*, 8(7), 710-719.
141. Sinclair, K. D., Allegrucci, C., Singh, R., Gardner, D. S., Sebastian, S., Bispham, J., Thurston, A., Huntley, J. F., Rees, W. D., Maloney, C. A., Lea, R. G., Craigon, J., McEvoy, T. G., Young, L. E. (2007). DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(49), 19351-19356.
142. Waterland, R. A., Jirtle, R. L. (2003). Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Molecular Cell Biology*, 23(15), 5293-5300.
143. Arner, P. (2005). Insulin resistance in type 2 diabetes -- role of the adipokines. *Current Molecular Medicine*, 5(3), 333-339.

EKLER

EK-1. Etik kurul onay belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 15/01/2018-E.9237



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Doç. Dr. Nilüfer ACAR TEK
Beslenme ve Diyetetik Bölümü - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Nilüfer ACAR TEK, Merve Şeyda KARAÇİL ERMUMCU'dan oluşan G.Ü.ET-18.002 kod numaralı ve "*Gebelik Döneminde Yüksek Miktarda Folik Asite Maruziyetin Annelerde Glukoz İntoleransı ve Yavru Ratlarda İnsulin Direnci Gelişimi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-18.002 and entitled "*Evaluation of Effects of High Folic Acid Supplement During Pregnancy on Glucose Intolerance in Mother Rats and Insulin Resistance in Offsprings*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

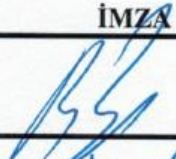
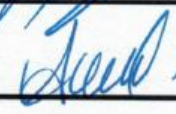
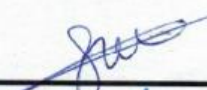
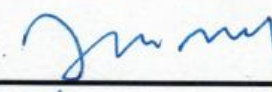
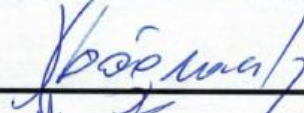
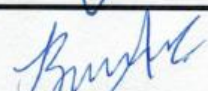
e-imzalıdır
Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Hayvan Türü : Wistar Albino
Hayvan Sayısı : 30(18 Yetişkin, 12 Yavru)

Ek:1 Liste

EK-1. (devam). Etik kurul onay belgesi

GAZİ ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM LİSTESİ
--

TOPLANTI TARİHİ : 22/12/2017		TOPLANTI SAYISI : 11	
ADI-SOYADI		İMZA	
Prof.Dr.Abdulkadir BEDİRLİ (Başkan)			
Doç.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)			
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU			
Prof.Dr.Tuncay PEKER			
Prof.Dr.Fatma AKAR			
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK			
Doç.Dr.Mecit Orhan ULUDAĞ			
Doç.Dr.Süleyman YEŞİL		KATILAMADI	
Doç.Dr.Emre BARIŞ		KATILAMADI	
Doç.Dr.İpek SÜNTAR		KATILAMADI	
Doç.Dr.Neşet Volkan ASAR			
Vet.Hek.Burcu AVCI			
Osman İÇ		KATILAMADI	

EK-1. (devam). Etik kurul onay belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 23/02/2018-E.33050



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Doç. Dr. Nilüfer ACAR TEK
Beslenme ve Diyetetik Bölümü - Öğretim Üyesi

Daha önce 15.01.2018 tarihli ve E.9237 sayılı yazımız ile onay alan G.Ü.ET-18.002 kod numaralı "*Gebelik Döneminde Yüksek Miktarda Folik Asite Maruziyetin Annelerde Glukoz İntoleransı ve Yavru Ratlarda İnsulin Direnci Gelişimi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi*" başlıklı çalışmanız ile ilgili alınan 06.02.2018 tarihli dilekçe konusu Başkanlığımız tarafından incelenmiş olup,

Çalışmanızda 3 grup olup, her grupta 6 anne (Toplam 18 anne) ve her grup için 12 yavru olacak şekilde toplam 36 adet yavru talebinizin uygun bulunduğuna oybirliği ile karar verilmiş olup, karara ait imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Ek:1 Liste

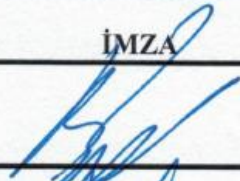
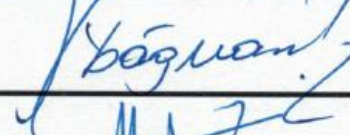
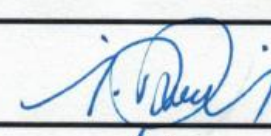
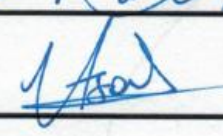


Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
e-Posta :hadyek@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://hadyek.gazi.edu.tr/

Bilgi için :Esengül BOŞNAK
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:03122022666

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-1. (devam). Etik kurul onay belgesi

GAZİ ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM LİSTESİ	
TOPLANTI TARİHİ : 16.02.2018	TOPLANTI SAYISI : 02
ADI-SOYADI	İMZA
Prof.Dr.Abdulkadir BEDİRLİ (Başkan)	
Doç.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)	
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU	
Prof.Dr.Tuncay PEKER	
Prof.Dr.Fatma AKAR	
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK	
Doç.Dr.Mecit Orhan ULUDAĞ	
Doç.Dr.Süleyman YEŞİL	KATILAMADI
Doç.Dr.Emre BARIŞ	KATILAMADI
Doç.Dr.İpek SÜNTAR	
Doç.Dr.Neşet Volkan ASAR	
Vet.Hek.Burcu AVCI	KATILAMADI
Osman İÇ	KATILAMADI

EK-2. Çalışma sırasında kullanılan malzemelerin listesi

Cerrahi set 7'li

Cerrahi eldiven

Ependorf tüpü (1,5 ml ve 2,0 ml)

Sıvı nitrojen tankı

Enjektör (1,0 ve 5,0 ml)

Vakumlu jelli tüp (8,5ml)

Değişik hacimlerde otomatik pipet

Hayvan ve yem Tartım Terazisi (Precisa)

Glikometre (Accu Chek Active)

Santrifüj cihazı (Selecta-Centronic-BL)

Rat kan glukoz ELISA kiti (Shanghai Sunred, China)

Rat HbA1c ELISA kiti (Shanghai Sunred, China)

Rat homosistein ELISA kiti (Biossay Technology Laboratory, China)

Rat folik asit ELISA kiti (Biossay Technology Laboratory, China)

Rat B₁₂ vitamini ELISA kiti (Biossay Technology Laboratory, China)

Rat adiponektin ELISA kiti (Biossay Technology Laboratory, China)

Rat insulin ELISA kiti (Biossay Technology Laboratory, China)

Rat interlokin 6 (IL-6) ELISA kiti (Biossay Technology Laboratory, China)

Rat tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ELISA kiti (Biossay Technology Laboratory, China)

EK-3. 2 mg/kg folik içeren yemin içeriği

Altromin Spezialfutter GmbH & Co. KG
 Im Seelenkamp 20 - D-32791 Lage
 Tel.: +49 (0)5232/6088-0 - Fax: +49 (0)5232/6088-20
 E-Mail: info@altromin.de - http://www.altromin.de



25.10.2017 11:33 Seite: 1

Nummer Lfd. Nummer Änderung 25.10.2017 10:20:56

10102711 102711 C 1027 mod. contains 2mg folic acid

Nr.	Inhaltsstoff	Einheit	Bedarf	Gehalt	Differenz
1	Rohprotein / Crude Protein	mg/kg		170000,000	
2	Rohfett / Crude Fat	mg/kg		50300,000	
3	Rohfaser / Crude Fibre	mg/kg		60,000	
4	Rohasche / Crude Ash	mg/kg		54927,723	
5	Feuchtigkeit / Moisture	mg/kg		47843,075	
7	Disaccharide(s)	mg/kg		669656,540	
9	Umsetzb. Energie/Metab. Energy	kcal/kg		3837,746	
10	Lysin / Lysine	mg/kg		17322,000	
11	Methionin / Methionine	mg/kg		10635,000	
12	Cystin / Cystine	mg/kg		3140,000	
13	Threonin / Threonine	mg/kg		7054,000	
14	Tryptophan	mg/kg		1960,000	
15	Arginin / Arginine	mg/kg		9700,000	
16	Histidin / Histidine	mg/kg		5200,000	
17	Isoleucin / Isoleucine	mg/kg		7120,000	
18	Leucin / Leucine	mg/kg		14440,000	
19	Phenylalanin / Phenylalanine	mg/kg		7040,000	
20	Valin / Valine	mg/kg		3170,000	
21	Alanin / Alanine	mg/kg		2316,000	
22	Asparaginsäure / Aspartic acid	mg/kg		3404,000	
23	Glutaminsäure / Glutamic acid	mg/kg		23172,000	
24	Glycin / Glycine	mg/kg		3030,000	
25	Prolin / Proline	mg/kg		12516,000	
26	Serin / Serine	mg/kg		5130,000	
27	Tyrosin / Tyrosine	mg/kg		9170,000	
28	Vitamin A	I.E./kg		15000,000	
29	Vitamin D3	I.E./kg		500,000	
30	Vitamin E	mg/kg		180,400	
31	Vitamin K3 als/as Menadion(e)	mg/kg		10,000	
32	Vitamin B1	mg/kg		20,040	
33	Vitamin B2	mg/kg		20,322	
34	Vitamin B6	mg/kg		15,034	
35	Vitamin B12	mg/kg		0,041	
36	Nikotinsäure / Nicotinic acid	mg/kg		50,170	
37	Pantothensäure / Pantothenic acid	mg/kg		50,106	
38	Folsäure / Folic acid	mg/kg		2,01200	
39	Biotin	mg/kg		0,201	
40	Cholinchlorid/Choline chloride	mg/kg		1011,500	
42	P-Aminobenzoesäure/Benzoic acid	mg/kg		100,000	
43	Inosit / Inositol	mg/kg		111,000	
44	Vitamin C	mg/kg		21,000	
45	Calcium	mg/kg		9260,831	
46	Ges.Phosphor / Phosphorus	mg/kg		7526,665	
47	Verd.Phosphor/Digest.Phosphorus	mg/kg		7256,665	
48	Magnesium	mg/kg		681,513	
49	Natrium / Sodium	mg/kg		2460,632	
50	Kalium / Potassium	mg/kg		7148,332	
51	Schwefel / Sulfur	mg/kg		2712,000	
52	Chlor / Chlorine	mg/kg		3630,000	
53	Eisen / Iron	mg/kg		177,513	

EK-3. (devam) 2 mg/kg folik içeren yemin içeriği

Seite: 2				
Nr.	Inhaltsstoff	Einheit	Bedarf	Gehalt
54	Mangan / Manganese	mg/kg		100,677
55	Zink / Zinc	mg/kg		29,023
56	Kupfer / Copper	mg/kg		5,478
57	Jod / Iodine	mg/kg		0,450
58	Molybdän / Molybdenum	mg/kg		0,198
59	Fluor / Fluorine	mg/kg		4,170
60	Selen / Selenium	mg/kg		0,327
61	Kobalt / Cobalt	mg/kg		0,127
64	Laurinsäure C-12:0	mg/kg		50,000
65	Myristinsäure C-14:0	mg/kg		100,000
67	Palmitinsäure C-16:0	mg/kg		2500,000
68	Palmitoleinsäure C-16:1	mg/kg		150,000
69	Margarinsäure	mg/kg		100,000
70	Stearinsäure C-18:0	mg/kg		1350,000
71	Ölsäure C-18:1	mg/kg		13500,000
72	Linolsäure C-18:2	mg/kg		28500,000
73	Linolensäure C-18:3	mg/kg		150,000
74	Arachinsäure C-20:0	mg/kg		50,000
75	Eicosaensäure C-20:1	mg/kg		150,000
79	Behensäure C-22:0	mg/kg		150,000
87	Erucasäure C-22:1	mg/kg		50,000
88	Lignocerinsäure C-24:0	mg/kg		250,000
111	Aluminium	mg/kg		1,767
155	Volumen / Volume	kg		1000,000

EK-4. 5 mg/kg folik içeren yemin içeriği

Altromin Spezialfutter GmbH & Co. KG
 Im Seelenkamp 20 - D-32791 Lage
 Tel.: +49 (0)5232/6088-0 - Fax: +49 (0)5232/6088-20
 E-Mail: info@altromin.de - http://www.altromin.de



25.10.2017 11:33 Seite: 1

Nummer Lfd. Nummer Änderung 25.10.2017 10:20:17
 10102712 102712 C 1027 mod. contains 5mg folic acid

Nr.	Inhaltsstoff	Einheit	Bedarf	Gehalt	Differenz
1	Rohprotein / Crude Protein	mg/kg		170000,000	
2	Rohfett / Crude Fat	mg/kg		50300,000	
3	Rohfaser / Crude Fibre	mg/kg		60,000	
4	Rohasche / Crude Ash	mg/kg		54927,720	
5	Feuchtigkeit / Moisture	mg/kg		47843,000	
7	Disaccharide(s)	mg/kg		669653,600	
9	Umsetzb. Energie/Metab. Energy	kcal/kg		3837,735	
10	Lysin / Lysine	mg/kg		17322,000	
11	Methionin / Methionine	mg/kg		10635,000	
12	Cystin / Cystine	mg/kg		3140,000	
13	Threonin / Threonine	mg/kg		7054,000	
14	Tryptophan	mg/kg		1960,000	
15	Arginin / Arginine	mg/kg		8700,000	
16	Histidin / Histidine	mg/kg		5200,000	
17	Isoleucin / Isoleucine	mg/kg		7120,000	
18	Leucin / Leucine	mg/kg		14440,000	
19	Phenylalanin / Phenylalanine	mg/kg		7040,000	
20	Valin / Valine	mg/kg		3170,000	
21	Alanin / Alanine	mg/kg		2316,000	
22	Asparaginsäure / Aspartic acid	mg/kg		3404,000	
23	Glutaminsäure / Glutamic acid	mg/kg		23172,000	
24	Glycin / Glycine	mg/kg		3030,000	
25	Prolin / Proline	mg/kg		12516,000	
26	Serin / Serine	mg/kg		5130,000	
27	Tyrosin / Tyrosine	mg/kg		9170,000	
28	Vitamin A	I.E./kg		15000,000	
29	Vitamin D3	I.E./kg		500,000	
30	Vitamin E	mg/kg		180,400	
31	Vitamin K3 als/as Menadion(e)	mg/kg		10,000	
32	Vitamin B1	mg/kg		20,040	
33	Vitamin B2	mg/kg		20,322	
34	Vitamin B6	mg/kg		15,034	
35	Vitamin B12	mg/kg		0,041	
36	Nikotinsäure / Nicotinic acid	mg/kg		50,170	
37	Pantothensäure/Pantothenic acid	mg/kg		50,106	
38	Folsäure / Folic acid	mg/kg		5,01200	
39	Biotin	mg/kg		0,201	
40	Cholinchlorid/Choline chloride	mg/kg		1011,500	
42	P-Aminobenzoesäure/Benzoic acid	mg/kg		100,000	
43	Inosit / Inositol	mg/kg		111,000	
44	Vitamin C	mg/kg		21,000	
45	Calcium	mg/kg		9260,830	
46	Ges.Phosphor / Phosphorus	mg/kg		7526,664	
47	Verd.Phosphor/Digest.Phosphorus	mg/kg		7256,664	
48	Magnesium	mg/kg		681,512	
49	Natrium / Sodium	mg/kg		2460,632	
50	Kalium / Potassium	mg/kg		7148,332	
51	Schwefel / Sulfur	mg/kg		2712,000	
52	Chlor / Chlorine	mg/kg		3630,000	
53	Eisen / Iron	mg/kg		177,513	

EK-4. (devam) 5 mg/kg folik içeren yemin içeriği

Seite: 2				
Nr.	Inhaltsstoff	Einheit	Bedarf	Gehalt
54	Mangan / Manganese	mg/kg		100,677
55	Zink / Zinc	mg/kg		29,023
56	Kupfer / Copper	mg/kg		5,478
57	Jod / Iodine	mg/kg		0,450
58	Molybdän / Molybdenum	mg/kg		0,198
59	Fluor / Fluorine	mg/kg		4,170
60	Selen / Selenium	mg/kg		0,327
61	Kobalt / Cobalt	mg/kg		0,127
64	Laurinsäure C-12:0	mg/kg		50,000
65	Myristinsäure C-14:0	mg/kg		100,000
67	Palmitinsäure C-16:0	mg/kg		2500,000
68	Palmitoleinsäure C-16:1	mg/kg		150,000
69	Margarinsäure	mg/kg		100,000
70	Stearinsäure C-18:0	mg/kg		1350,000
71	Ölsäure C-18:1	mg/kg		13500,000
72	Linolsäure C-18:2	mg/kg		28500,000
73	Linolensäure C-18:3	mg/kg		150,000
74	Arachinsäure C-20:0	mg/kg		50,000
75	Eicosaensäure C-20:1	mg/kg		150,000
79	Behensäure C-22:0	mg/kg		150,000
87	Erucasäure C-22:1	mg/kg		50,000
88	Lignocerinensäure C-24:0	mg/kg		250,000
111	Aluminium	mg/kg		1,767
155	Volumen / Volume	kg		1000,000

EK-5. 40 mg/kg folik asit içeren yemin içeriği

Altromin Spezialfutter GmbH & Co. KG
 Im Seelenkamp 20 - D-32791 Lage
 Tel.: +49 (0)5232/6088-0 - Fax: +49 (0)5232/6088-20
 E-Mail: info@altromin.de - http://www.altromin.de



25.10.2017 11:34 Seite: 1

Nummer Lfd. Nummer Änderung 25.10.2017 10:22:16
 10102713 102713 C 1027 mod. contains 40mg folic acid

Nr.	Inhaltsstoff	Einheit	Bedarf	Gehalt	Differenz
1	Rohprotein / Crude Protein	mg/kg		170000,000	
2	Rohfett / Crude Fat	mg/kg		50300,000	
3	Rohfaser / Crude Fibre	mg/kg		60,000	
4	Rohasche / Crude Ash	mg/kg		54927,685	
5	Feuchtigkeit / Moisture	mg/kg		47842,125	
7	Disaccharide(s)	mg/kg		669619,300	
9	Umsetzb. Energie/Metab. Energy	kcal/kg		3837,598	
10	Lysin / Lysine	mg/kg		17322,000	
11	Methionin / Methionine	mg/kg		10635,000	
12	Cystin / Cystine	mg/kg		3140,000	
13	Threonin / Threonine	mg/kg		7054,000	
14	Tryptophan	mg/kg		1960,000	
15	Arginin / Arginine	mg/kg		9700,000	
16	Histidin / Histidine	mg/kg		5200,000	
17	Isoleucin / Isoleucine	mg/kg		7120,000	
18	Leucin / Leucine	mg/kg		14440,000	
19	Phenylalanin / Phenylalanine	mg/kg		7040,000	
20	Valin / Valine	mg/kg		3170,000	
21	Alanin / Alanine	mg/kg		2316,000	
22	Asparaginsäure / Aspartic acid	mg/kg		3404,000	
23	Glutaminsäure / Glutamic acid	mg/kg		23172,000	
24	Glycin / Glycine	mg/kg		3030,000	
25	Prolin / Proline	mg/kg		12516,000	
26	Serin / Serine	mg/kg		5130,000	
27	Tyrosin / Tyrosine	mg/kg		9170,000	
28	Vitamin A	I.E./kg		15000,000	
29	Vitamin D3	I.E./kg		500,000	
30	Vitamin E	mg/kg		180,400	
31	Vitamin K3 als/as Menadion(e)	mg/kg		10,000	
32	Vitamin B1	mg/kg		20,040	
33	Vitamin B2	mg/kg		20,322	
34	Vitamin B6	mg/kg		15,034	
35	Vitamin B12	mg/kg		0,041	
36	Nikotinsäure / Nicotinic acid	mg/kg		50,170	
37	Pantothenensäure / Pantothenic acid	mg/kg		50,108	
38	Folsäure / Folic acid	mg/kg		40,01200	
39	Biotin	mg/kg		0,201	
40	Cholinchlorid/Choline chloride	mg/kg		1011,500	
42	P-Aminobenzoesäure/Benzoic acid	mg/kg		100,000	
43	Inosit / Inositol	mg/kg		111,000	
44	Vitamin C	mg/kg		21,000	
45	Calcium	mg/kg		9260,821	
46	Ges.Phosphor / Phosphorus	mg/kg		7526,657	
47	Verd.Phosphor/Digest.Phosphorus	mg/kg		7256,657	
48	Magnesium	mg/kg		681,510	
49	Natrium / Sodium	mg/kg		2460,628	
50	Kalium / Potassium	mg/kg		7148,329	
51	Schwefel / Sulfur	mg/kg		2712,000	
52	Chlor / Chlorine	mg/kg		3630,000	
53	Eisen / Iron	mg/kg		177,513	

EK-5. (devam) 40 mg/kg folik içeren yemin içeriği

					Seite: 2
Nr.	Inhaltsstoff	Einheit	Bedarf	Gehalt	Differenz
54	Mangan / Manganese	mg/kg		100,677	
55	Zink / Zinc	mg/kg		29,023	
56	Kupfer / Copper	mg/kg		5,478	
57	Jod / Iodine	mg/kg		0,450	
58	Molybdän / Molybdenum	mg/kg		0,198	
59	Fluor / Fluorine	mg/kg		4,170	
60	Selen / Selenium	mg/kg		0,327	
61	Kobalt / Cobalt	mg/kg		0,127	
64	Laurinsäure C-12:0	mg/kg		50,000	
65	Myristinsäure C-14:0	mg/kg		100,000	
67	Palmitinsäure C-16:0	mg/kg		2500,000	
68	Palmitoleinsäure C-16:1	mg/kg		150,000	
69	Margarinsäure	mg/kg		100,000	
70	Stearinsäure C-18:0	mg/kg		1350,000	
71	Ölsäure C-18:1	mg/kg		13500,000	
72	Linolsäure C-18:2	mg/kg		28500,000	
73	Linolensäure C-18:3	mg/kg		150,000	
74	Arachinsäure C-20:0	mg/kg		50,000	
75	Eicosaensäure C-20:1	mg/kg		150,000	
79	Behensäure C-22:0	mg/kg		150,000	
87	Erucasäure C-22:1	mg/kg		50,000	
88	Lignocerinsäure C-24:0	mg/kg		250,000	
111	Aluminium	mg/kg		1,767	
155	Volumen / Volume	kg		1000,000	

EK-6. Yavru ratlara verilen yemin içeriği

İçindekiler	
Protein (%)	24.0
Yağ (%)	3.21
Karbonhidrat (%)	66.31
Enerji (kkal)	390
Kül (%)	6.48
Kalsiyum (%)	0,89
Fosfor (%)	0,98
Sodyum (%)	0,05

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KARAÇİL ERMUMCU, Merve Şeyda
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 09.03.1986, Adana
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0506 9749764
 Faks : 0 312 202 82 26
 e-mail : merveseyda@gamil.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı	2014
Lisans	Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Beslenme ve Diyetetik Bölümü Fakültesi	2011
Lise	Karaman Milli Piyango Fen Lisesi	2004

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2011-devam ediyor	Gazi Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	Araştırma Gör.

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. Şanher N, Ağagündüz D, Ertaş Y, Bozbulut R, Karaçil Ermumcu MŞ (2019). Depression and Eating Disorders in Children with Type 1 Diabetes. Hong Kong Journal of Paediatrics, 24(1)(16-24).

2. Acar Tek N, Karacil Ermumcu MS (2018). Determinants of Health Related Quality of Life In Home Dwelling Elderly Population: Appetite and Nutritional Status. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 22(8)(996-1002).
3. Köksal E, Karaçil Ermumcu MŞ, Mortaş H (2017). Description of the Healthy Eating Indices-Based Diet Quality in Turkish Adults: A cross-sectional study. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 22:12(1-9).
4. Karacil Ermumcu MS, Acar Tek N (2018). Healthy Eating Concern (Orthorexia Nervosa) and Related Factors in Women. *COJ Nursing & Healthcare*, 2;5(1-4).
5. Karacil Ermumcu MS, Sanlier N (2017). Black Cumin (*Nigella Sativa*) And Its Active Component Of Thymoquinone: Effects On Health. *Journal of Food And Health Science*, 3(4)(170-183).

Diğer indeksler ve ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. Küçükerdönmez Ö, Karaçil Ermumcu MŞ, Seçkiner S, Köksal E (2018). Tip 2 Diyabetli Bireylerde Abdominal Obezite/Adipozite ve Aterojenik Belirteçlerin Değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*,
2. Karaçil Ermumcu MŞ, Köksal E. (2017). Sağlıklı Bir Ağız için Nasıl Beslenmeliyiz?. *e-SAĞLIK Beslenme ve Diyetetik Dergisi* , 11(10-16).
3. Karacil Ermumcu MS, Ertaş Öztürk Y, Acar Tek N, Navruz Varlı S (2017). Uyku Süresi Ve Kalitesiyle İlişkili Bazı Faktörler: Beslenme Alışkanlıkları, Enerji Dengesi ve Yaşam Tarzı. *e-SAĞLIK Beslenme ve Diyetetik Dergisi*, 15(36-45).
4. Köksal E, Mortaş H, Karaçil Ermumcu MŞ (2016). Yetişkin Bireylerde Diyet Kalitesinin Ortalama Yeterlilik Oranı (MAR) Kullanılarak Değerlendirilmesi. *Selçuk Tıp Dergisi*, 32:3(43-46).
5. Köksal E., Karaçil MŞ. (2014). Okul Çağı Çocuklarında Şeker Tüketiminin Beden Kütle İndeksine Etkisinin Değerlendirilmesi/Relationship Between Sugar Consumption and Body Mass Index Among School Aged Children. *Fırat Tıp Derg/Firat Med J*, 19(3)(151-155).
6. Acar Tek N, Karaçil Ermumcu MŞ (2016). Sağlık Profesyonellerinde Sağlıklı Beslenme Kaygısı: Ortoreksiya Nervosa (ON). *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2:1(59-71).
7. Karaçil Ermumcu MŞ, Köksal E, Uzamış Tekçiçek M (2016). Okul Çağı Çocuklarında Diyet Asiditesi Diş Çürüklerini Artırıyor Mu?. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, XX(XX-XX).
8. Karaçil MŞ., Şanlier N. (2014). Obezogenik Çevre Ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi / Gümüşhane University Journal of Health Sciences*, 3(2)(786-803).

9. Karaçil MŞ, Akbulut G (2013). Tip 2 Diabetes Mellitus ve Beta Glukan. Beslenme ve Diyet Dergisi, 41(3)(242-246).
10. Karaçil MŞ. (2013). Okul Sağlığı Temelli Ulusal ve Uluslararası Beslenme Programları. Çoluk Çocuk, 103(43-45).
11. Karaçil MŞ, Acar-Tek N. (2013). Dünyada Üretilen Fermente Ürünler: Tarihsel Süreç ve Sağlık ile İlişkileri. U. Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi (Journal of Agricultural Faculty of Uludag University), 2(163-173).

Kitap ve kitap bölümü:

1. Şahin G, Ağagündüz D, Ayyıldız F, Ertuş Öztürk Y, Karaçil Ermumcu M. Çeviri Editörü: Prof. Dr. Gamze Akbulut. (2019). Krause Besin ve Beslenme Bakım Süreci. Ekler. Ankara Nobel Tıp Kitabevi.
2. Karaçil Ermumcu MŞ, Şanlıer N. (2016). Anne Çocuk Sağlığı ve Beslenmesi-Okul çağı ve Adolesan Dönemde Beslenme. Hedef CS Yayıncılık ve Mühendislik.
3. Karaçil Ermumcu MŞ, Köksal E. (2016). Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular-IV/Ağız Sağlığı ve Beslenme. Hatipoğlu Yayınevi.
4. Karaçil Ermumcu MŞ, Şanlıer N. (2016). Okul Öncesi Dönemde Beslenme. Hedef CS Yayıncılık ve Mühendislik.
5. Mortaş H, Karaçil Ermumcu MŞ, Ayhan B, Akbulut G. (2015). Tıbbi Beslenme Tedavisinde Güncel Uygulamalar IV. Nörolojik Hastalıklarda Tıbbi Beslenme Tedavisi . Ankara Nobel Tıp Kitabevleri.
6. Ayhan B, Karaçil Ermumcu MŞ, Mortaş H, Akbulut G. (2015). Tıbbi Beslenme Tedavisinde Güncel Uygulamalar V. Psikiyatrik ve Mental Hastalıklarda Tıbbi Beslenme Tedavisi. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..