

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

YAĞ, ŞEKER VE PROTEİN AĞIRLIKLİ BESLENMENİN
Drosophila melanogaster'de GENOTOKSİK POTANSİYELE
ETKİSİ

SENEM CABİROĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2022-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

YAĞ, ŞEKER VE PROTEİN AĞIRLIKLİ BESLENMENİN
***Drosophila melanogaster*'de GENOTOKSİK POTANSİYELE**
ETKİSİ

Senem CABİROĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Serap Kocaoğlu Cenkci

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

2022-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼ne;

Bu alışma j¼rimiz tarafından Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Beslenme ve Diyetetik Programında Y¼ksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. .../...../.....

İmza

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Serap Kocaoğlu Cenkci
(Akdeniz Üniversitesi)

.....

Üye : Prof. Dr. Türker Bilgen
(Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi)

.....

Üye : Dr. Öğretim Üyesi Nilg¼n Seremet Kürkl¼
(Akdeniz Üniversitesi)

.....

Bu tez, Enstit¼ Y¼netim Kurulunca belirlenen yukarıdaki j¼ri üyeleri tarafından uygun gör¼lm¼ř ve Enstit¼ Y¼netim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/.....sayılıkararıyla kabul edilmiştir.

Enstit¼ M¼d¼r¼

Prof. Dr. Melike CENGİZ

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Senem CABİROĞLU

İmza

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Serap KOCAOĞLU CENKÇİ

İmza

TEŞEKKÜR

Toplumsal gelişmelere paralel olarak, sağlıklı diyetlere verilen önem giderek artmaktadır. Birçok çalışma dengesiz besin alımı ile hastalıklar arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. Şeker veya yağ gibi bir besin ögesinin yüksek miktarlarda bulunduğu diyet modelleri, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi hastalıkların mekanizmalarında etkili rol oynamaktadır. Yüksek yağlı veya şekerli diyet kaynaklı obezitenin ve genetik kökenini ve zararlı etkilerini araştırmak birçok hastalığın mekanizmasının anlaşılmasında önemli bir adımdır. Obezite oluşturmak için yapılan çalışmalar temel olarak yüksek yağ, yüksek protein veya şeker alımına dayanmaktadır. Çalışmamızda *Drosophila*'nın model organizma olarak kullanılmasının önemli bir nedeni, *Drosophila* ile çalışmak için diğer biyomedikal çalışmalarda kullanılan omurgalı canlılar için alınması gereken etik kurul izinlerine ihtiyaç duyulmamasıdır. Bu çalışma kapsamında belirli bir test sistemi kullanılarak farklı dozları verilen besin öğelerinin genler üzerinde olumsuz bir etki oluşturup oluşturmadığına bakılmıştır. Bu da beslenme konusunda daha bilinçli davranmayı sağlayacak sonuçlara ulaşmaya yardımcı olacaktır.

Yapılan çalışmanın bundan sonraki çalışmalar için bir basamak olmasını ve yapılacak yeni çalışmalara katkı sağlamasını dilerim. Bana bu konuda çalışma olanağı veren Akademik Danışman Hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Serap Kocaoğlu Cenkci'ye, laboratuvar çalışmalarımı yürütmek için laboratuvarının kapılarını açan Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Bülent Kaya'ya, deneysel çalışmalarda destek veren Merve Güneş, Burçin Yalçın ve Yağmur Ayşen Kurşun'a, burs imkanı sağlayarak destekte bulunan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na, bu süreçte beni hiç yalnız bırakmayan arkadaşlarıma ve her zaman desteklerini hissettiğim aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Yağ, şeker ve proteince zengin beslenme düzeninin *Drosophila* kanat imajinal disk hücrelerinde genotoksik etki gösterip göstermeyeceği belirlenmek istenmiştir.

Yöntem: Çalışmada genotoksisite araştırmalarında yaygın olarak kullanılan *Drosophila* kanat somatik mutasyon ve rekombinasyon testi (SMART) ile palm yağı, hindistan cevizi yağı, fruktoz, glikoz şurubu ve mayanın farklı dozlarının genotoksisiteye olan etkileri araştırılmıştır. Farklı dozlarda yağ (%1, 2, 5 ve 10), şeker (%2, 5, 10 ve 20) ve protein (10, 20, 50 ve 100 gr) içeriği eklenerek standart *Drosophila* besi yerinde değişiklik yapılmıştır. *mwh* (multiple wing hair) ve *flr³* (flare) bakımından transheterozigot yumurtaların hazırlanan besi yerinde gelişmesi sağlanmış bu ortamda ergin hale gelen bireylerin kanatları preparatları hazırlanarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Hindistan cevizi yağı ve palm yağı uygulanan sineklerde hiçbir dozda genotoksik etki belirlenmemiştir. Benzer şekilde fruktozun dozlarının da uygulamaları negatif sonuçlar göstermiştir. Glikoz şurubunun sonuçları standart besi yeri sonuçları ile karşılaştırıldığında glikoz şurubunun klon frekanslarında az da olsa artışa neden olduğu görülmektedir. %2, %5 ve %10 dozlarındaki bu artış istatistiksel olarak önemli düzeyde değildir. Ancak yüksek doz da ki artış küçük tek tip klonlar için önemlidir ve pozitif olarak kaydedilmiştir. Bu nedenle sadece bu dozda serrat kanatlı bireylerin analizi yapılmıştır. %20 glikoz şurubu uygulanan bireylerin serrat kanatlarında tüm klonlarda negatif sonuçlar gösterdiği görülmüştür. Besi yerinin protein içeriğinin artırılması toplam klon frekanslarında artışa neden olmamıştır.

Sonuç: Yapılan çalışmadan elde edilen sonuçlara göre palm yağı, hindistan cevizi yağı, fruktoz ve maya *Drosophila* kanat somatik mutasyon ve rekombinasyon testinde mutajenik veya rekombinojenik etki göstermemiştir. Glikoz şurubunun en yüksek dozu (%20) genotoksisitede az da olsa artışa neden olmuştur. Normal kanatlı bireyler ile serrat kanatlı bireylerin sonuçları karşılaştırıldığında bu küçük artışın rekombinasyon sonucu olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Drosophila*, genotoksisite, palm yağı, hindistan cevizi yağı, fruktoz.

ABSTRACT

Objective: It was aimed to determine whether a diet that rich in fat, sugar and protein would have a genotoxic effect on *Drosophila* wing imaginal disc cells.

Method: In the study, the effects of different doses of palm oil, coconut oil, fructose, glucose syrup, and yeast on genotoxicity were investigated with the *Drosophila* wing somatic mutation and recombination test (SMART), which is widely used in genotoxicity studies. The standard *Drosophila* medium was modified by adding different doses of fat (1, 2, 5 and 10%), sugar (2, 5, 10 and 20%) and protein (10, 20, 50 and 100 g) contents. Eggs transheterozygous in terms of *mwh* (multiple wing hair) and *flr*³ (flare) were developed in the prepared medium, and the wing preparations of the individuals that became adults in this environment were prepared and analyzed.

Results: No genotoxic effect was detected at any dose in flies treated with coconut oil and palm oil. Similarly, dosing of fructose showed negative results. When the results of glucose syrup are compared with the results of standard *Drosophila* medium, it is seen that glucose syrup causes a slight increase in clone frequencies. This increase at 2, 5 and 10% doses is not statistically significant. However, the increase in high dose is significant for small uniform clones and was recorded as positive. For this reason, only at this dose serrate wing individuals were analyzed. Serrate wings of individuals treated with 20% glucose syrup showed negative results in all clones. Increasing the protein content of the medium did not cause an increase in total clone frequencies.

Conclusion: We conclude that palm oil, coconut oil, fructose, and yeast did not show mutagenic or recombinogenic effects in the *Drosophila* wing somatic mutation and recombination test. The highest dose (20%) of glucose syrup was caused a slight increase in genotoxicity. When the results of normal wing individuals and serrate wings were compared, it was seen that this small increase was the result of recombination.

Keywords: *Drosophila*, genotoxicity, palm oil, coconut oil, fructose.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Beslenme Nedir?	3
2.2.Yağ İçeriği Yüksek Diyetin Sağlık Üzerine Etkileri	5
2.2.1.Palm Yağı	7
2.2.2. Hindistan Cevizi Yağı	10
2.3.Şeker İçeriği Yüksek Diyetin Sağlık Üzerine Etkileri	12
2.3.1.Glikoz ve Glikoz Şurubu	13
2.3.2.Fruktoz.....	14
2.4. Protein İçeriği Yüksek Diyetin Sağlık Üzerine Etkileri.....	16
2.5. Nutrigenomik, Genotoksisite ve SMART (Kanat Somatik Mutasyon ve Rekombinasyon Testi).....	18
3. MATERYAL ve METOD	22
3.1. <i>Drosophila melanogaster</i> 'in Hayat Döngüsü.....	22
3.2. Kullanılan <i>Drosophila</i> Hatlarının Özellikleri.....	23
3.3. Kimyasal Grupları	26
3.4. Çaprazlamaların Yapılması	26
3.5. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Uygulamaların Yapılması	27
3.6. Kanat Preparatlarının Hazırlanması	29

3.7. Kanat Preparatlarının Mikroskoptaki Analizi.....	30
3.8. Klon İndüksiyon Frekansının Hesaplanması.....	34
3.9. Verilerin Değerlendirilmesi.....	34
4. BULGULAR	36
4.1. Palm Yağı Uygulaması.....	38
4.2. Hindistan Cevizi Yağı Uygulaması	40
4.3. Fruktoz Uygulaması	42
4.4. Glikoz Şurubu Uygulaması	45
4.5. Maya Uygulaması	47
5.TARTIŞMA	49
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	58
KAYNAKLAR	59
ÖZGEÇMİŞ.....	72

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1.	Standart Lewis besi yeri içeriği.....	27
Tablo 3.2.	Kanat preparatlarının hazırlanmasında kullanılan Faure solusyonu'nun içeriği.....	30
Tablo 3.3.	Orijinal ve alternatif hipotezlerin değerdendirilmesi.....	35
Tablo 4.1.	Hindistan cevizi ve palm yağının yağ asidi içerik analiz sonuçları.....	37
Tablo 4.2.	Glikoz şurubu ve fruktozun şeker bileşenleri içerik analiz sonuçları.....	38
Tablo 4.3.	Palm yağı uygulamasından elde edilen normal kanatlı bireylerin verileri.....	39
Tablo 4.4.	Hindistan cevizi yağı uygulamasından elde edilen normal kanatlı bireylerin verileri.....	41
Tablo 4.5.	Fruktoz uygulamasından elde edilen normal kanatlı bireylerin verileri.....	44
Tablo 4.6.	Şurup uygulamasından elde edilen normal ve serrat kanatlı bireylerin verileri.....	46
Tablo 4.7.	Maya uygulamasından elde edilen normal kanatlı bireylerin verileri.....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1.	<i>Drosophila melanogaster</i> 'in hayat döngüsü	23
Şekil 3.2.	SMAR testinde kullanılan belirleyici genlerin üçüncü kromozomdaki yerleşimleri	24
Şekil 3.3.	Kanat trikomlarının görünümü a) normal b) farklılaşmış fakat ne flare ne de mwh olarak sınıflandırılmayacak trikomlar c) mwh trikomlar d) flare genotipe ait trikomlar	24
Şekil 3.4.	<i>flr³</i> / TM3, BdS bireylerindeki homozigot letal etkiler	25
Şekil 3.5.	Dengeleyici kromozom taşımayan normal ve dengeleyici kromozom taşıyan BdS bireylerinin kanat fenotipleri	25
Şekil 3.6.	Dengelenmiş heterozigot <i>mwh</i> /BdS ve transheterozigot <i>mwh</i> / <i>flr³</i> bireylerin elde edilebilmesi için <i>mwh</i> / <i>mwh</i> ve <i>flr³</i> /TM3, BdS bireyleri arasındaki çaprazlamalar	26
Şekil 3.7.	<i>Drosophila melanogaster</i> ' de farklı uygulama zamanları	27
Şekil 3.8.	Kanat sektörlerinin şematik görünümü	31
Şekil 3.9.	Küçük tek tip <i>mwh</i> (a), Büyük tek tip <i>mwh</i> (b), Büyük tek tip <i>flr</i> (c), İkiz (d) mutant klonların görünümü	32
Şekil 3.10.	<i>mwh</i> / <i>flr³</i> genotipindeki bireylerde görülebilecek genetik anomaliler.....	33
Şekil 4.1.	Palm yağı uygulamalarının normal kanatlı bireylerdeki toplam klon frekans dağılımları	40
Şekil 4.2.	Hindistan cevizi yağı uygulamalarının normal kanatlı bireylerdeki toplam klon frekans dağılımları	42

Şekil 4.3.	Fruktoz uygulamalarında normal kanatlı bireylerin toplam klon frekas dağılımları.....	43
Şekil 4.4.	Glikoz şurubu uygulamalarının normal ve serrat kanatlardaki toplam klon frekans dağılımları	45
Şekil 4.5.	Maya uygulamalarının toplam klon frekans dağılımları	47



SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

Bd ^s	Beaded Serrate
flr3	Flare
gr	Gram
kg	Kilogram
mg	Miligram
ml	Mililitre
mM	Milimolar
mwh	Multiple wing hair
nM	Nanomolar
nm	Nanometre
µg	Mikrogram
°C	Santigrat

Kısaltmalar

DNA	Deoksiribonükleikasit
EMS	Etil Metan Sülfonat
SMART	Somatik Mutasyon ve Rekombinasyon Testi
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

RNA	Ribon�kleikasit
AGE	İleri Glikasyon Son �r�nleri
ATP	Adenozin Trifosfat
AMP	Adenozin Monofosfat
AMPK	AMP'ye Bağlı Protein Kinaz
GH/IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
SOD	Süper Oksit Dismutaz
Dilps	İnsülin Benzeri Peptit
IPC	İnsülin �reten Nöronal Hücreler
SREBP	Stenol Düzenleyici Bağlayıcı Proteinler

1. GİRİŞ

Beslenme tüm canlıların ortak özelliklerinden biridir ve sağlığı korumak, yaşam kalitesini yükseltmek için vücudun gereksinimi olan besin öğelerinin yeterli ve dengeli bir şekilde vücuda alınması olarak tanımlanmaktadır. Dengeli beslenme ise, enerjinin yanı sıra bütün besin öğelerinin (karbonhidrat, protein, yağ, vitaminler, mineraller, su) vücudun ihtiyacı kadar alınmasıdır (Özenoğlu, 2016). Hem yetersiz beslenme hem de aşırı beslenme ölümlerin ve çeşitli hastalıkların oluşumunda ve gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Hatalı beslenme alışkanlıkları obezite, kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon, kanser ve diyabet gibi hastalıklara yakalanma riskini arttırmaktadır. Bu hastalıklardan korunmak, uzun ve sağlıklı bir yaşam sürdürebilmek için mutlaka yeterli ve dengeli beslenme gerekmektedir (Palu ve ark., 2017). Günümüzde birçok kronik hastalığın beslenme ve yaşam şekli biçimleri ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Beslenme unsurları ile yaşam şeklinin; kanserlerin %30-40'ından, kardiyovasküler hastalık sonucu ölümlerin en az 1/3'ünden sorumlu olduğu görülmektedir. Şişman veya hafif kilolu olmanın diyabet hastalığının oluşumunda, kardiyovasküler hastalık ve kanser türlerinde artan ölüm risklerinde; osteoporoz ve yaşlılarda osteoporoz sonucu görülen kalça kırıklarında etkili olduğu bilinmektedir (Şanlıer, 2020).

Canlılarda oluşabilecek değişimlerin başarılı bir şekilde tahmin edilebilmesi için model organizmalar büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda yapılan birçok çalışma insan hastalıklarında *Drosophila* 'nın model organizma olarak kullanılmasını desteklemektedir. *Drosophila* genom dizi analizi, insanlardaki hastalıklarla ilişkili bilinen genlerin yaklaşık %75'inin *Drosophila* ile homoloji gösterdiğini belirtmektedir. Kanseri, nörolojik hastalıkları, metabolizma bozukluklarını, şekil bozukluklarını ve böbrek hastalıklarını belirleyen genlerin *Drosophila* 'da kopyaları bulunmaktadır (Zhou ve ark., 2018). Bununla birlikte, genetik, gelişim biyolojisi, bağışıklık sistemi, sirkadiyen ritim, nörobiyoloji ve davranış ile ilgili temel ilkelerin de ortaya konduğu ve bu konularla ilgili geniş çapta çalışmaların yapıldığı bir organizmadır. (Zhou ve ark., 2018; Rovenko ve ark., 2015a; Palu ve ark., 2017; Piper ve ark., 2017). Yüksek şekerli besin içeriğinin hem *Drosophila* larvalarında hem de ergin sineklerde, hiperglisemiye, hiperinsülinemiye, insülin direncine ve obeziteye neden olduğu gösterilmiştir (Rovenko ve ark., 2014a; Rovenko ve ark.,

2015b). İnsanlardaki etkilerine benzer şekilde, adipojenik diyetler de tümör oluşumunu teşvik edebilmektedir (Kim ve ark., 2021). Ayrıca obezite, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların beslenme ile ilişkilerinin belirlenmesinde de *Drosophila* önemli bir rol oynamaktadır (Sohal ve Forster, 2014). *Drosophila* ile yapılan çalışmaların, obezitenin patolojik sürecinin anlaşılmasını da kolaylaştıracağı ifade edilmektedir (Chalmers ve ark., 2021; Bayliak ve ark., 2019).

Tüm bahsedilen çalışmalara ilaveten *Drosophila* genotoksisite çalışmalarında da sıklıkla kullanılmaktadır. En çok kullanılan genotoksisite testlerinden biri kanatlarda bulunan trikomlardaki değişimleri inceleyen kanat somatik mutasyon ve rekombinasyon testi (SMART)'dir. *Drosophila* SMART, tek tek bileşiklerin veya kompleks karışımların genotoksisitesini belirlemek için çok yönlü, etkili ve ucuz kısa dönem *in vivo* genotoksisite testi olarak belirtilmektedir (Furlanetto ve ark., 2018).

Drosophila melanogaster kültürlerinin laboratuvar ortamında üretilmesi ve kültürün sürekliliği için standart besi yerleri hazırlanmaktadır. Bu besi yeri içeriği *Drosophila*'nın gelişimi için yeterli ayrıca kültürün genetik yapısını değiştirmeyen bileşenlerin gerekli miktarlarından oluşmaktadır. Yapmayı planladığımız çalışmada standart besi yeri içeriğinin değiştirilmesiyle kültür ortamındaki bireylerin genotoksisite açısından değerlendirilmesini kapsamaktadır. Şeker, yağ ve protein açısından zengin besi yerleri oluşturularak, bu beslenme ortamlarının kanat trikomlarında mutajenik ve/veya rekombinojenik olarak değişikliklere neden olup olmadıkları kontrol edilmiştir.

D. melanogaster'de diyabet veya obeziteyi oluşturmak için yüksek yağ ve/veya şeker, üreme becerilerini araştırmak için de yüksek protein içerikli besinler uygulanmaktadır. Ancak literatürde yağ, şeker ve protein ağırlıklı beslenmenin *Drosophila*'da genotoksik potansiyele etkisi ile ilgili çalışmalara rastlanmamıştır.

Bu kapsamda yağ ağırlıklı beslenme için palm yağı ve hindistan cevizi yağı, şeker ağırlıklı beslenme için glikoz şurubu ve fruktoz kullanılmıştır. Ayrıca besi yerinin protein içeriğini artırmak için kullanılan kuru maya içeriği artırılmıştır. *Drosophila* SMART kullanılarak bahsedilen besiyerlerinde yetiştirilen sineklerin kanatları yönteme uygun olarak incelenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Beslenme Nedir?

Beslenme, besinlerden elde edilen enerji akışının sağlandığı döngü içinde yer alan fizyolojik bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Canlılar arasında beslenme seviyelerine bağlı olarak değişen ilişkiler vardır. Beslenme düzeyi canlının; türüne, beslenme alışkanlığına, yaşama şekline ve başka birçok faktöre bağlıdır. İnsan, hayvan, bitki gibi canlılar arasında yaşamın devam ettirilebilmesi için yaşadıkları çevreyle ilişkili olarak ekolojik bir dengenin var olduğu görülmektedir (Piper, 2017; Güneş, 2016).

Beslenmenin sağlık üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda, diyetin insan yaşamındaki yerinin, öneminin üzerinde durulmakta, sağlıklı yaşamının sırlarının, yeterli ve dengeli beslenmede olduğu vurgulanmaktadır (Güneş, 2016; Heinrichsen ve ark., 2013). Dünyada beslenmeden kaynaklanan problemlere bakıldığında iki temel problem ortaya konulmaktadır: yetersiz beslenme ve aşırı-dengesiz beslenme. Alınması gerekenden az alınan besinler yetersiz beslenmeye sebep olurken, alınması gerekenden fazla alınan besinler de yağa dönüşüp depolanarak birçok sağlık problemine sebep olmaktadır. Vücudun ihtiyacı olan yeni doku ve hücrelerin oluşturulması, çeşitli onarımların yapılması için yeterli ve dengeli beslenme gereklidir (Güneş, 2016). Beslenme, doğrudan veya dolaylı olarak hastalık patogeneze veya hastalığın seyrine katkıda bulunabilmektedir (Elsamanoudy ve ark., 2016).

Modern yaşam tarzının neden olduğu aşırı-dengesiz beslenme ve düşük enerji harcaması obezitenin yanı sıra, Amerikan Kalp Derneği tarafından işlev bozukluğu olarak tanımlanan birtakım hastalık grubunda sınıflandırılan kardiyomiyopatilere de sebep olmaktadır. Bunlar, genellikle ölümcül kalp yetmezliğine yol açan kardiyomiyopatiler ile diyastolik ve sistolik disfonksiyonları içermektedir (Diop ve Bodmer, 2015). Bunların yanı sıra insülin direnci ve diyabet gibi obezite ile ilişkili bozukluklarda metabolik homeostazın bozulduğu varsayılmaktadır (Heinrichsen ve ark., 2013). Obezite, aşırı enerji alımı ve/veya yetersiz enerji harcamasından kaynaklanan pozitif enerji dengesizliği ile karakterize, düşük dereceli bir inflamatuvar durumdur. Dünya çapında 1,5 milyardan fazla yetişkin fazla kiloludur ve bunlardan 400 milyonu aşırı şişman (obez) olarak kabul

edilmektedir. Ülkemizde ise TBSA (Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması)-2010 verilerine göre yetişkinlerde aşırı şişmanlık (obezite) erkeklerde %20,5, kadınlarda %41 ve toplam nüfusta %30,3 olarak bulunmuştur (TBSA, 2010). Vücutta aşırı yağ birikiminin metabolizma ve kalp üzerinde zararlı etkilere neden olmada yüksek bir risk faktörü olduğunu ve kalp hastalığı ve tip 2 diyabetin ilerlemesinde önemli bir etken olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (Heinrichsen ve ark., 2013; Birse ve ark., 2010). Ek olarak, obezitenin ve ilişkili komplikasyonların gelişiminde genetik ve epigenetik faktörlerin rol oynadığına dair artan kanıtlar bulunmaktadır (Ramos-Lopez ve ark., 2018).

Yağ ve şeker içeriği yüksek besinlerle beslenme, obezitenin yanı sıra diyabet, kolon kanseri, yağlı karaciğer hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar gibi komplikasyonlara neden olmaktadır fakat altta yatan genetik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır (Piper, 2017; Heinrichsen ve ark., 2013; Birse, 2010).

Hastalıklara sebep olmanın yanı sıra hem genom (bir türe özgü olan genlerin tümü) hem de epigenom (genin işleyişini kontrol eden ve düzenleyen oluşum) ile etkileşime girebilen çevresel faktörler arasında beslenme en önemli etkenlerdendir. Genom besin maddelerine vücudun verdiği tepkiyi etkilemekte tam tersi olarak da beslenme epigenetik mekanizmalar yoluyla gen ekspresyonunu değiştirebilmektedir (Bordoni ve Gabbianelli, 2019). İnsanlar hem çevresel hem de genetik faktörlerden etkilenmektedirler. Bireyin normal sağlık durumunu sürdürmek için her iki faktör de eşit olarak düşünülmelidir. Son yıllarda, gen-beslenme etkileşimini incelemek için yapılan çalışmalara hız verilmiştir. Beslenme bilimi, besinlerin hücre, doku ve organ düzeyinde normal ve kararlı vücut homeostazını nasıl sürdürebileceğini araştırmaktadır. Bununla birlikte beslenme ile ilgili epidemiyolojik ve fizyolojik araştırmaların yönü moleküler biyoloji ve genetik yönlere ve ayrıca beslenme genomine doğru ilerlemiştir (Elsamanoudy ve ark., 2016).

2.2. Yağ İçeriği Yüksek Diyetin Sağlık Üzerine Etkileri

Hücre zarlarının ve organellerinin yapısal bileşenleri olarak yağlar enerjinin depolanmasında ve önemli sinyal molekülleri olarak da yaşam için gereklidir. Yağlar, yapıları ve bileşimleri bakımından çeşitlilik gösterirler. Bu bakımdan yağlar insan beslenmesinde önemli yer tutmaktadır (Alabi ve ark., 2016; Bayliak ve ark., 2019).

Türkiye Beslenme Rehberi'ne (TÜBER-2015) göre yağların günlük alımı toplam enerjinin %20-35'i kadar olmalıdır. Yine yağlardan alınan enerjinin en fazla %10'unun doymuş yağlardan ve %1'inin trans yağlardan olması önerilmektedir (TÜBER, 2015).

Balık yağı, ayçiçeği tohumu yağı, zeytinyağı ve palm yağı gibi bazı yağların, insan sağlığının iyileştirilmesinde ve diyabet, böbrek hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar gibi durumlar nedeniyle ölüm oranlarının azaltılmasında önemli rol oynadıklarına dair kanıtlar bulunmaktadır (Alabi ve ark., 2016). Çoklu doymamış yağ asitleri (linoleik asit) fındık, yağlı tohumlar ve tropik olmayan bitkisel yağlar gibi bitki bazlı besinlerde bulunmaktadır. Bu besinlerin alımının artması genellikle kan yağlarının düşürülmesi, kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet riskinin azaltılması dahil olmak üzere kardiyometabolik faydalarla ilişkilendirilmiştir (Mozaffarian ve ark., 2011; Daud ve ark., 2012; Oguntibeju ve ark., 2010). Çoklu doymamış yağ asitleri doymuş yağ asitlerine göre daha kolay oksitlenir, böylece trigliserit sentezinde önemli bir substrat olan istenmeyen yağ asitlerinin oluşumunu azaltmaktadır (Rosqvist ve ark., 2014). Aşırı beslenme ile doymuş ve çoklu doymamış yağların fazla alımı insanlarda karaciğer ve visceral yağ birikimi üzerinde farklı etkilere neden olmaktadır (Onyeali ve ark., 2010).

Yüksek yağlı diyetle bağlı obezite, Alzheimer gibi nörolojik durumların şiddetlenmesi ile de ilişkilendirilmiştir (Hemphill ve ark., 2011). Yüksek yağlı diyetin patofizyolojisinin altında yatan temel mekanizmalar henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Yüksek yağlı diyetin neden olduğu potansiyel obezitenin, metabolizmayı koordine eden besin alımı yoluyla evrimsel sürecin başlarında ortaya çıkmış olabileceği söylenmektedir (Birse ve ark., 2010). Ayrıca, enerji kısıtlamasına paternal ve çok kuşaklı maruziyet yetişkin, çocuk ve bir sonraki neslin metabolizması üzerinde etkilere neden olabilmektedir. Bu da bu fenotiplerin gestasyonel ve gelişimsel etkilerden daha fazlasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu yanıt, evrim yoluyla korunmuş gibi görünmektedir. Ebeveyn kemirgenlerin diyetle koşullandırılması, döllerinin metabolik durumunu etkilemektedir. Hem maternal hem de paternal düşük proteinli veya yüksek yağlı diyetler, en az bir ve sıklıkla iki nesil boyunca dolaşım ve karaciğer lipit seviyelerini, deoksiribo nükleik asit (DNA) metilasyonunu ve gen ekspresyon modellerini değiştirmektedir. Bu moleküler değişikliklere diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalık riskindeki değişiklikler eşlik

etmektedir (Palu ve ark., 2017). Beslenme yoluyla yüksek yağ tüketimi ve kanser ilişkisi de önemli bir başka konu başlığıdır. Diyet yağ alımı ve meme kanseri ile ilgili çalışmalar tutarsızdır. Spesifik tekli doymamış, çoklu doymamış, doymuş ve trans yağ asitleri ile meme kanseri riski arasındaki ilişki incelenmiştir. Toplam doymuş yağ asidi artmış bir riske işaret ederken, palmitik, margarik ve stearik asitler için güçlü ilişkiler gözlenmiştir. Bulgular, menopoz sonrası meme kanseri riski ile ilişkilerinde yağ asitlerinin heterojen olduğunu göstermektedir (Sczaniecka ve ark., 2012).

Yüksek yağlı diyetlerin giderek artmasının sonucu olarak ortaya çıkan bir başka olumsuz durum olan obezite oranları son yıllarda ciddi artış göstermektedir. Adipositlerdeki aşırı yağ birikiminin yol açtığı obezite büyüyen bir sorundur (Kotronen ve ark., 2011; Targher ve ark., 2010). Yüksek yağlı diyetlerin, düşük yağlı diyetlerle karşılaştırıldığında hem insanlarda hem de kemirgenlerde karaciğerde yağ miktarını arttırdığı gösterilmiştir. Doymuş yağ asitlerinin karaciğer yağı ve karaciğerdeki yağ belirteçleri ile ilişkili olarak karaciğerde yağ birikiminde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Westerbacka ve ark., 2005; de Meijer ve ark., 2010). Yüksek yağlı diyetin neden olduğu obezitenin, düzensiz bağırsak efektör mast hücresi tepkileri, artan bağırsak geçirgenliği ve bağırsak disbiyozu ile ilişkili besin kaynaklı alerjik tepkileri güçlendirdiği görülmüştür. Diyetle yüksek yağ alımı, besin alerjisine sebep olan bir mikrobiyotaya neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada fareler, atopik dermatit benzeri bir cilt lezyonu varlığında besin alerjeni duyarlılaşmasından 12 hafta önce yüksek yağlı bir diyet ile beslendiğinde alerjenlerde artışa yol açtığı gösterilmiştir (Hussain ve ark., 2019).

Drosophila 'nın lipid metabolik yolları omurgalılarınkine benzemektedir (Victorovic ve ark., 2021), bununla birlikte *Drosophila*, genetik manipülasyonu kolaylaştırmaya uygun bir organizmadır (Birse ve ark., 2010).

2.2.1. Palm Yağı

Diyet yağları ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki bağlantı, dünyanın ikinci en büyük tüketilen bitkisel yağı, palm yağına olan ilginin artmasına neden olmuştur (Edem, 2002; Fattore ve Fanelli, 2013). Palm yağı üretim bakımından en verimli olan bir yağ türüdür. Diğer bitkisel yağlar çoğunlukla bir yıl içinde yaklaşık bir ton ürün verirken, palm yağı

Üretilen palmiye ağacı bir yılda yaklaşık 3 veya 4 ton ürün yani meyve verebilmektedir. Dünya çapında ekimi yapılan bitkisel yağların %33n ve yemeklik yağların %45ini oluşturmaktadır (Mba ve ark., 2015). Palm yağının merkezi, Batı Afrika'nın tropikal yağmur ormanı bölgesidir. Türkiye'de ise son 20 yıldır yağ ithalatının yaklaşık olarak %48ini oluşturmaktadır. İthal edilen bu palm yağı çoğunlukla margarin sanayisinde kullanılmaktadır (Edem, 2002; Sabuncuoğlu ve etin, 2018). Kolay yetiştirilebildiği ve verimi yüksek olduğu için kakao veya hindistan cevizi gibi doymuş bitkisel yağlar yerine sıklıkla kullanılmaktadır. Ucuz olduğu için de gıda şirketleri tarafından tercih edilmektedir (Sabuncuoğlu ve etin, 2018). Gıda sanayisinde yemeklik yağlarda, şekerleme, unlu mamller, dondurma, mayonez üretiminde kullanılmaktadır. Dünya genelinde palm yağının %90'ı belirtildiği gibi yenilebilir amaçlar için; kalan %10'u sabun ve oleokimyasal imalat için kullanılmaktadır (yağ asitleri, metil esterler, yağ azotlu türevleri, yüzey aktif maddeler ve deterjanlar). Ayrıca pres kalıntısı, çekirdeklerden yağ çıkarıldıktan sonra önemli bir hayvan besindir (Edem, 2002). Siyanür toksisitesine karşı geleneksel bir panzehir olarak kullanılmasının yanı sıra kozmetik, vaks, yağlayıcı ve diş macunu üretiminde kullanılan bir ham maddedir (Alabi ve ark., 2016; Mba ve ark., 2015).

Palm yağı, yüksek oranda doymuş palmitik asit içerir, aynı zamanda, hindistan cevizi ve palm çekirdeği yağlarına kıyasla yüksek doymamış asit içeriği veren önemli miktarda oleik ve linoleik asit içermektedir. Hindistan cevizi yağına çok benzeyen sert bir yağdır; ağırlıklı olarak laurik asit olan yüksek oranda doymuş asitlere ve ayrıca önemli miktarda oleik ve linoleik asit içeriğine sahiptir; zengin doymuş içeriğinden dolayı stabilitesi yüksektir ve neredeyse renksizdir. Yağ, 25-50 °C sıcaklık aralığında erimektedir. Oda koşullarında katı olan bitkisel bir yağ türüdür (Sabuncuoğlu ve etin, 2018).

Palm yağı, zengin bir karoten kaynağıdır, A vitamininin en zengin öncüsüdür ve ağırlıkça %45-55 yağ olan etli mezokarptan elde edilir (Edem, 2002). Bunun yanı sıra antioksidan içeriği koruyucu özelliklerinin de var olduğunu göstermektedir (Edem, 2002). Palm yağı önemli oranlarda α -, β -, γ -, δ - tokoferol ve tokotrienol, karotenoid, sterol ve koenzim Q10 içermektedir (Mba ve ark., 2015; Duman ve Keser, 2018; Han ve May, 2010; Xian ve ark., 2012). Taze palm yağı antioksidan olan tokoferolleri ve tokotrienolleri içerir ve tokotrienollerin antioksidan etkisi tokoferollerden 40-60 kat daha fazladır (Sabuncuoğlu

ve Çetin, 2018; Xian ve ark., 2012). Palm yağı içerdiği antioksidanlar yardımı ile serbest radikalleri temizlemektedir. Palm yağı meyve ekstraktında sekiz fenolik bileşik tanımlanmıştır. Bunlar, gallik asit, β -kobalik asit, p-hidrobenzoik asit, vanilik asit, proto-teknik asit, kafeik asit, syringic (şırınga) asit ve ferulik asittir. Çeşitli çalışmalar, palm yağı fenoliklerinin antioksidan potansiyellerini de bildirmiştir. Antioksidan özelliği ile ilgili olarak palm yağının fitokimyasal içeriği üzerine yapılan araştırmalar, karotenoidlerin ve fenolik bileşiklerin varlığının büyük ölçüde katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur (Alabi ve ark., 2020; Daud ve ark., 2012). Çeşitli pişirme yöntemleri yağın bu içeriğinde bazı değişikliklere yol açmaktadır. Kızartma yöntemi bu yöntemlerden biridir. Palm yağı yaklaşık 230°C gibi yüksek bir dumanlanma noktası olması nedeniyle yüksek bir oksidatif stabiliteye sahiptir. Ayrıca bu özelliğiyle kızartma yağı olarak kullanılmaktadır (Mba ve ark., 2015; Xian ve ark., 2012, Aniołowska ve Kita, 2016).

Palm yağı, %50 doymamış yağ ve %50 doymuş yağ içermektedir (Rosqvist ve ark., 2014). Yüksek palmitik asit içeriğine rağmen, palm oleinin (nispeten yüksek oleik asit içeriğine sahip bir palm yağı fraksiyonu), zeytinyağı ile karşılaştırıldığında, plazma kolesterol konsantrasyonu üzerinde nötr bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Palm oleini zeytinyağı ile karşılaştırıldığında plazma kolesterolü yükseltmediği görülmüştür. Palm yağı domuz yağıyla karşılaştırıldığında plazma kolesterolü düşürdüğü belirlenmiştir (Daud ve ark., 2012; Tholstrup ve ark., 2015; Khosla ve Sundram, 2011). Palm yağı, ayçiçeği tohumu yağı, palm çekirdeği olein ve bunların karışımları gibi diğer yağlarla karşılaştırıldığında ise nispeten yüksek doymuş yağ asitleri içeriğine sahiptir. Palm yağının doymuş yağ asidi içeriği yüksek sıcaklıklarda stabil olmasını sağlar, böylece oksidatif strese bağlı oksidatif bozulma, lipoksidasyon riskini azaltmaktadır. Palm yağının besin değerinin triasilgliserollerin 2 pozisyonunda yüksek tekli doymamışlığı, onu zeytinyağı gibi sağlıklı bir diyet yağı haline getirmektedir (Alabi ve ark., 2016). Fakat palm yağındaki bu doymuş yağ içeriğin kardiyovasküler sağlığı kötüleştirdiğine ilişkin sonuçlar da bulunmaktadır. Palm yağı tüketiminin, diğer doymamış bitkisel yağlara kıyasla toplam kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) plazma konsantrasyonlarını arttırdığını doğrulamaktadır (Fuster ve Kelly, 2010).

Yapılan hayvan ve insan çalışmaları, palm yağının domuz yağı veya hindistan cevizi yağı gibi diğer hiperkolesterolemik yağlardan oldukça farklı olduğunu göstermiştir (Khosla ve Sundram, 2011). Palm yağı temelli diyetlerin mısır yağına göre kan kolesterol düzeylerinde daha fazla artışa neden olduğu belirtilse de soya fasulyesi, aspir tohumu ve ayçiçek yağı, palm yağı tüketimi endojen kolesterol düzeylerinin düşmesine neden olmaktadır. Bu farklılık tokotrienollerin varlığından ve yağ asitlerinin farklı izomerik pozisyonundan kaynaklanmaktadır (Edem, 2002; Onyeali ve ark., 2010).

Kırmızı palm yağı, β -karoten içeriğinden dolayı A vitamini eksikliğine ve bazı kanser türlerine karşı koruma sağlayabilir (Edem, 2002; Onyeali ve ark., 2010). Fakat 200 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda rafine edilmesi yağda kanserojen madde oluşumuna yol açmaktadır (Sabuncuoğlu ve Çetin, 2018). Palm yağına çeşitli rafinasyon işlemleri uygulanmaktadır. Özellikle uygulanan deodorizasyon ve deasidifikasyon işlemleri palm yağındaki besin öğelerinin kaybına sebep olabilmektedir. Mono kloro propan diol(MCPD) esterleri rafine yağlarda ve yağlı gıdalarda varlığı saptanan ısıl işlem kontaminantlarından biridir. Özellikle yağ ve tuz bulunan ürünlerin yüksek sıcaklıkta işlem görmesi sonucunda oluşmaktadır. Diyet ile vücuda alınan MCPD esterleri gastrointestinal sistemde yağlar gibi hidrolize olarak serbest MCPD açığa çıkartmaktadır. Serbest MCPD kanserojendir ve ısıl işlem görmüş gıdalarda MCPD esterlerinin miktarlarının belirlenmesi büyük önem taşımaktadır (Elmas ve Akpınar, 2021). Palm yağının anti-tümör etkisini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Fattore ve Fanelli, 2013; Mba ve ark., 2018; Han ve May, 2010). İnsan malign melanom hücre dizisine karşı anti-proliferatif etki göstererek metastatik melanom hücrelerinin büyümesini önemli ölçüde inhibe ettiği görülmüştür (Komarasamy ve Sekaran, 2012). Yapılan bir çalışmada öldürücü radyasyona maruz kalan fareler palm yağı içeriğindeki tokotrienol tarafından korunmuştur, tümörleri yaklaşık 5 mm çapında olan farelere deri altından 400 mg/ kg g-tokotrienol enjekte edilerek 24 saat sonra tümör bölgesi görüntülenmiştir. Tümör boyutu radyasyondan sonraki 24 gün boyunca izlenmiştir. Tümörlerin büyüklüğünün neredeyse %40 oranında azaldığı görülmüştür (Kumar ve ark., 2009). Palm yağının sağlığa faydaları arasında arteriyel tromboz ve ateroskleroz riskinde azalma, endojen kolesterol biyosentezinin inhibisyonu, trombosit agregasyonu ve kan basıncında azalma da bulunmaktadır (Edem, 2002; Onyeali ve ark., 2010). Palm yağı tüketiminin,

kardiyovasküler hastalık yüklerini azaltmayı amaçlayan politikalarda kullanılabilecek bir yağ kaynağı olabileceği belirtilmektedir (Chen ve ark., 2011).

Palm yağının kan yağları üzerindeki etkilerinin sağlık açısından incelendiği birçok araştırma yapılmıştır (Budin ve ark., 2011; Fattore-Fanelli, 2013; Onyeali ve ark., 2010). Bu çalışmalar palm yağının besin değeri ile yağ asidi kompozisyonu üzerinde durmaktadır. Bunların bir kısmında palm yağının sağlık için olumlu etkilerinin olduğu sonucuna varılırken, bir kısmında kardiyovasküler hastalıkların gelişimine sebep olabileceği sonuçları çıkarılmıştır (Budin ve ark., 2011; Fattore-Fanelli, 2013). Palm yağının tek başına kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkisini az sayıda çalışma araştırmıştır. Nüfusa dayalı bir vaka kontrol çalışması, Kosta Rika’da erişkinlerde diyet ile ölümcül olmayan akut miyokard enfarktüsü riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Sonuçlar, palm yağı açısından zengin bir diyetin, sebze ve meyve alımının yüksek olduğu bir diyetle karşılaştırıldığında akut miyokard enfarktüsü riskini arttırdığını göstermiştir. Bu artış palm yağının yüksek doymuş yağ asidi içeriği ile açıklanmıştır (Martinez-Ortiz ve ark., 2006).

2.2.2. Hindistan Cevizi Yağı

Hindistan cevizi yağı ve ilgili ürünlerin (örn. hindistan cevizi sütü ve yağı) tüketim oranı, Filipinler, Endonezya, Brezilya ve Hindistan gibi gelişmekte olan ülkeler arasında büyümektedir. Hindistan cevizi yağı tükeminin artmasının nedenleri arasında sağlık üzerindeki olası yararları olmuştur (Wallace, 2019). Taze hindistan cevizi meyvesi de önemli bir doymuş yağ asidi kaynağıdır. Uzmanlar doymuş yağ asitleri alımının, hindistan cevizi yağı ilavesinin toplam günlük enerji tüketiminin ~%10'u ile sınırlı olması gerektiğini önermektedir. Bu nedenle hindistan cevizi yağının etkileri ile ilgili daha fazla bilgi edinmek önemlidir (Sacks ve ark., 2017; Vijayakumar ve ark., 2016).

Hindistan cevizi yağı, bölgesel beslenme alışkanlıkları nedeniyle bazı gelişmekte olan ülkeler için uygun bir besin maddesidir. Gelişmiş ülkelerin düzenli beslenme alışkanlıklarına hindistan cevizi yağı ekleme teşviki, doymuş yağ asitlerinin aşırı tüketilmesine yol açabilmektedir. Çünkü normal bir beslenme, hindistan cevizi yağı tüketilmeden bile doymuş yağ asidi açısından zengindir (Santos ve ark., 2019).

Hindistan cevizi yağının anti-inflamatuar, analjezik ve antipiretik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. LDL peroksidasyonunun yanı sıra serum ve dokudaki lipit düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (Nurul-Iman ve ark., 2013). Randomize kontrollü çalışmaların çoğu, hindistan cevizi yağı tüketiminin veya takviyesinin diğer bitkisel yağlarla karşılaştırıldığında LDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve toplam kolesterolü arttırdığını göstermektedir. Orta zincirli bir yağ asidi ve hindistan cevizi yağının ana bileşeni olan laurik asit, LDL ve HDL konsantrasyonlarını artırır, çünkü anahtar olan apolipoprotein A1 ve apolipoprotein B sentezi için bir substrat olarak ana rol oynamaktadır. HDL’de artış gösteren bazı bulgulara rağmen, uzun süreli klinik araştırmalar, hindistan cevizi yağından bağımsız olarak doymuş yağ asitleri tüketiminin HDL’yi artırabileceği göz önüne alındığında, bu etkinin klinik olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek için zorunludur. Buna rağmen hindistan cevizi yağı alımı bir vücut ağırlık kaybı stratejisi olarak başarısız olmuştur ve tokluğu ve/veya termojenezi arttırmak için bir takviye stratejisi olarak düşünülmemelidir. Eğer kişi hindistan cevizi yağını diyetle dahil etmek istiyorsa, o zaman sınırlı ve toplam enerji alımının %10’una kadar olan doymuş yağ asidi alımının önerileri kapsamında olmasını gerekmektedir (Santos ve ark., 2019; Liu ve ark., 2019).

Hindistan cevizi yağı tüketimi trombosit pıhtılaşmasının inhibisyonu ve düşük kolesterol seviyesiyle ilişkili antitrombotik etkileri arttırmaktadır. Saf hindistan cevizi yağı rafine hindistan cevizi yağına kıyasla daha yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir. Ayrıca saf hindistan cevizi yağının antioksidan aktiviteyi arttırdığı ve sıçanlarda lipit peroksidasyonunu inhibe ettiği kanıtlanmıştır (Nurul-Iman ve ark., 2013). Aşırı kilolu 20 hastada dört hafta boyunca üç porsiyona bölünmüş 30 ml hindistan cevizi yağının günlük takviyesinin herhangi bir lipit profilini değiştirmede gözlemlenmiştir (Feranil ve ark., 2011). Hindistan cevizi yağı (%5-20) ile beslenen dişi sineklerin trigliserit seviyelerinin artarak ömür uzunluklarının kısaldığı görülmüştür. Aynı zamanda yüksek yağlı diyetle beslenen sineklerde; aminoasit miktarının ve protein seviyesinin önemli derecede azaldığı bilinmektedir. Diyetle alınan yağlardan hayvansal olan yağların (dana, domuz, sığır) ömür uzunluğunu kısalttığı ve böcekler için uygun olmadığı sonucuna varılmıştır (Heinrichsen ve ark., 2013).

2.3. Şeker İçeriği Yüksek Diyetin Sağlık Üzerine Etkileri

Karbonhidratlar yani bilinen ismiyle şekerler hem gelişmiş hem de az gelişmiş ülkelerde enerji alımına en büyük katkı sağlayan besin ögesidir. Karbonhidratlar, basit şekerler (monosakaritler ve disakaritler), oligosakaritler ve polisakaritler olarak sınıflandırılır. En yaygın üç disakarit sukroz, laktoz ve maltozdur. Fruktoz ve glukozdan oluşan sukroz, genel olarak "şeker kamışı", "pancar şekeri" veya "sofra şekeri" olarak adlandırılır. Laktoz veya "süt şekeri", glikoz ve galaktozdan oluşur; bu şeker, memeli sütünün enerjisine katkıda bulunur, kalsiyum emilimine yardımcı olur ve kalın bağırsakta yararlı bakterilerin büyümesini destekler. Maltoz, iki glikoz ünitesinden oluşur. Maltoz, yalnızca tohumda, bir bitkinin hayatında kısa bir süre bulunur; bununla birlikte, bağırsakta kompleks karbonhidratların (nişasta gibi) sindirilmesinin bir ara ürünüdür, ayrıca nişastanın bira ve malt likörleri gibi bazı gıdaların içerik işlemesi ve üretiminde hidrolizinin bir ürünüdür. Daha önce bahsedilen disakaritlerden sadece laktoz hayvanlardan elde edilir. Kalan iki disakarit bitkilerden elde edilir. Şeker terimi genellikle monosakaritler ve disakaritler için kullanılır (Medeiros ve Wildman, 2019). Tüm biyolojik sistemler, biyokimyasal ve fizyolojik işlevlerini sürdürmek için şekerleri kullanır. Çoğu diyetle şekerler birincil makro besin enerji kaynağıdır ve diyetteki karbonhidratların yaklaşık %50'sini oluşturur (Abrat ve ark., 2018). TÜBER, 2015'e göre alınan enerjinin %45-60'ının karbonhidratlardan gelmesi gerekmektedir. Günlük şeker alımının da enerjinin en fazla %10'u kadar alınması önerilmektedir (TÜBER, 2015).

Son yıllarda, metabolik bozuklukların gelişiminde karbonhidratların da yağlar gibi aşırı tüketiminin rolüne olan ilgi giderek artmaktadır. Diyetle alınan karbonhidrat, şeker metabolizmasının ilk adımıdır, ancak hücre dışı reaksiyonlardan sorumlu transkripsiyonel düzenleme hakkında çok az şey bilinmektedir. Birçok glikoz molekülünden oluşan nişasta gibi polisakkarit doğrudan enerji kaynağı olarak kullanılamaz. Öncelikle, sindirim enzimleri, α -amilaz ve maltaz (α -glukozidaz) nişastayı glikoza ayırmaktadır. α -amilaz enzimleri, α -1,4-glikozidik nişasta bağlarını rastgele hidrolize ederek birçok maltoz molekülü üretir ve daha sonra maltaz enzimleri tarafından glikoza sindirilir (Inomata ve ark., 2018).

Uzun yıllardır aşırı şeker tüketiminin insanlarda olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Şeker tüketimi başta obezite, insülin direnci, trigliserit yüksekliği ve buna bağlı hastalıklar olmak üzere birçok hastalığa sebep olmaktadır (Westerbacka ve ark., 2015; Carrocho ve ark., 2017; Mastrocola ve ark., 2018). Fazla şeker tüketimi, vücut ağırlığının artmasına ve yağ kazanımına, dolayısıyla kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet gelişimine de sebep olmaktadır (Stanhope ve ark., 2016). Memelilerde, sırasıyla pankreatik β -hücreleri ve α -hücreleri tarafından salgılanan insülin ve glukagon, kan glukoz regulasyonunu sağlar ve bu hormonal regulasyonun bozulması tip 2 diyabete yol açmaktadır (Rovenko ve ark., 2014). Yine yüksek şekerli diyet ile beslenme maternal obeziteye bağlı olarak kolesterol dengesini bozmakta ve yumurtalıklarda aşırı yağ birikimine sebep vermektedir. Yumurtalıktaki mitokondriyal düzenleyici genleri azaltırken mitokondriyal DNA kopya sayısını arttırmaktadır ve bu mitokondriyal bozulmalar obez kadınların yavrularına aktarılmaktadır. Yüksek şekerli diyetlerin etkileri diğer nesillere aktarılmasına rağmen tüketilen karbonhidrat ara metabolitlerinin genotoksitesisi ve mutajenitesi veya bunların DNA onarımı ve karbonhidrat metabolizmaları ile ilişkili proteinlerle etkileşimleri hakkında çok az şey anlaşılmıştır (May ve ark., 2019).

2.3.1. Glikoz ve Glikoz Şurubu

Glikoz ve fruktoz, genel metabolizma için gerekli olan başlıca diyet karbonhidratlarıdır. Bu iki monosakkaridin artan tüketimi, birçok metabolik hastalığın (örneğin, diabetes mellitus ve obezite) gelişmesine neden olmaktadır. Glikoz dolaşımında bulunan başlıca karbonhidrattır ve genellikle kan şekeri olarak adlandırılmaktadır. Glikoz ve fruktoz, enerji ve metabolitler üretmek için belirli biyokimyasal yollarla metabolize edilir. Şimdiye kadar karakterize edilen karbonhidratlardan, glikoz ve fruktoz ana fizyolojik karbon kaynaklarıdır ve neredeyse tüm işlenmiş ve işlenmemiş gıdalarda bulunmaktadır. Bu iki şeker, başta karaciğer olmak üzere çeşitli dokular tarafından kolaylıkla emilen ve metabolize edilen glisemik karbonhidratlar olarak sınıflandırılmaktadırlar. İşlenmiş gıdalardaki glikoz ve fruktoz seviyeleri son 50 yılda artmıştır (May ve ark., 2019).

Şekerleme glikozu olarak da bilinen glikoz şurubu, nişastanın hidrolizinden yapılan bir şuruptur. Mısır, Amerika Birleşik Devletleri'nde nişastanın kaynağı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır, bu şurup "mısır şurubu" olarak adlandırılır. Glikoz şurubu gıdalarda

tatlandırmak, dokuyu yumuşatmak ve hacim kazandırmak için kullanılır. Mısır şurubundaki glikozun bir kısmının fruktoza dönüştürülmesiyle (enzimatik bir işlem kullanılarak) daha tatlı bir ürün, yüksek fruktozlu mısır şurubu üretilebilir. Glikoz şurubu ilk olarak 1811 yılında Rusya'da Gottlieb Kirchhoff tarafından ısı ve sülfürik asit kullanılarak yapılmıştır (Edwards, 2000).

Glikoz, yüksek dozlarda toksik olmasıyla karakterizedir. Diğer yandan, fruktoz daha yüksek dozlarda daha fazla tolere edilir, ancak obeziteye neden olmaktadır. Son 20 yıl boyunca, glikoz ve fruktoz ile metabolik bozuklukları indüklemeye olasılıkları üzerine önemli bilimsel tartışmalar olmuştur. Fruktoz glikozdan daha az toksiktir, fakat glikozdan ziyade fruktoz, artan lipit ve karbonhidrat depolaması, artmış ürik asit seviyesi ile ilişkilidir ve obeziteyi teşvik etmektedir (Rovenko ve ark., 2015b).

2.3.2.Fruktoz

Fruktoz, çay şekeri olarak adlandırılan sukrozun yapısında bulunan bir monosakkarittir. Fruktozun sakkarozu tercih edilmesinin sebebi ucuz, daha tatlı olması ve birçok besine iyi karışmasıdır. Son yıllarda, fruktozun diyetle alımı, şekerli içeceklerde ve şeker açısından zengin işlenmiş gıda tüketiminde artış gibi beslenme davranışlarındaki değişiklikler nedeniyle sanayileşmiş ülkelerde hızla artmıştır (Herman ve Samuel, 2016). Fruktoz tüketimindeki artış, yüksek lipojenik ile ilişkili dislipidemi, insülin direnci, hipertansiyon, hepatik steatoz ve alkolik olmayan karaciğer yağlanması hastalıkları gibi metabolik hastalıkların daha yüksek prevalansı ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda oksidatif stres ve inflamasyonun eşlik ettiği hepatik steatozu artırarak hepatosit apoptozuna yol açmaktadır (Mastrocola ve ark., 2018; Herman ve Samuel, 2016; Choi ve ark., 2017). Fruktoz alımını sınırlamak ve fruktoz metabolizmasını düzenlemek, kardiyometabolik risk faktörlerini azaltmak için bir önlem olabilir (Abrat ve ark., 2018).

İnce bağırsağın absorpsiyon kapasitesini aşan fruktoz alımı, kalın bağırsağa geçerek mikrobiyota için fermente olabilen substrat haline gelir. Yüksek fruktoz alımının mikrobiyota bileşimini değiştirdiği ve bunun sonucunda bakteriyel çeşitliliğin azaldığı ve spesifik metabolik yollarda yer alan genlerin ekspresyonunun değiştiği bildirilmiştir (Sczaniecka ve ark., 2012). Yakın zamanda, yüksek seviyede fruktoz alımının karaciğerde

ileri glikasyon son ürünleri (AGE) birikimini indüklediğini, yağ asitlerinin endojen sentezini ve hücre içi lipid birikimini artırmaya ve pro inflamatuvar bir yanıtı uyandırmaya katkıda bulunduğu görülmüştür. Fruktöz kaynaklı AGE'ler ayrıca bağırsak homeostazını bozarak zararlı kolonik bakterilerin (*Clostridia* ve/veya *Bacteroides*) büyümesini uyarabilmektedir (Westerbacka ve ark., 2015). Buna göre, fruktoz, memelilerde metabolizma üzerinde zararlı etkilere neden için glikozdan daha eğilimlidir. Memelilerde fruktozun glikoza karşı olumsuz metabolik etkilerini açıklayan çeşitli fizyolojik mekanizmalar bulunmuştur. Birincisi, fruktoz ve glikoz bağırsak yolunda farklı emilim oranlarına sahiptir. Glikozun fruktozdan daha hızlı emildiği düşünülse de fruktoz emiliminin glikoz emiliminden daha düşük enerji gerektirmektedir. Bu nedenle fruktoz emilimi Adenozin trifosfat (ATP) seviyesi ile sınırlı değildir. Fruktöz taşıyıcıları insülin tarafından çok az düzenlenir ve bu nedenle fruktoz metabolizması memelilerde çoğunlukla insülininden bağımsızdır. Ayrıca glikoz ve fruktoz, hücrelerdeki farklı metabolik yollar kullanılarak metabolize edilir. Lipogenezi indüklemenin yanı sıra, fruktoz ayrıca depolanmış karbonhidratların glikojen formunda birikmesini de uyarmaktadır. Fruktöz-1-fosfat glikojenolizi inhibe etmekte ve glikozdan glikojen sentezini hızlandırmaktadır. Fruktokinaz yoluyla fruktoz katabolizmasının daha hızlı başlatılması, Adenozin monofosfat (AMP) bağımlı protein kinazın (AMPK) daha hızlı aktivasyonuna neden olmakta ve AMP degradasyonunu arttırmaktadır. Böylece, fruktoz aşırı tüketimi, pürin katabolizmasını artırır ve kandaki ürik asit konsantrasyonunu yükseltmektedir. Bu, metabolik sendromun gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. AMPK'nin fruktoz aşırı tüketimi altında aktivasyonu da beyinden bir tokluk sinyali oluşumunu geciktirir, bu da fruktoz alımının artmasına ve dolayısıyla triasilgliserit depolanmasının artmasına neden olmaktadır. Tüm bu metabolik olaylar, fruktozun insanlar arasında obezite ve diyabet artışında baskın besin katkısı olduğu fikrini desteklemektedir (Rovenko ve ark., 2015b). Yüksek fruktoz tüketimi metabolizmayı hızla etkiler. Birkaç hafta süren ve yüksek doz fruktoz kullanılan kısa süreli çalışmalar, obezite ve kardiyometabolik hastalık arasındaki nedensel ilişkiyi desteklemiştir (Abrat ve ark., 2018; Thongnak ve ark., 2020). Fruktöz yönünden zengin besinlerin alınması, tüm yaş gruplarında obezite, dislipidemi ve non-alkolik karaciğer yağlanması hastalığının küresel prevalansındaki artışla ilişkilendirilmiştir. Obezite prevalansındaki artış ve buna bağlı

lipid anormallikleri, diğer nedenlerin yanı sıra fruktoz tüketimindeki artış ve fiziksel egzersiz eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (Herman ve Samuel, 2016).

2.4. Protein İçeriği Yüksek Diyetlerin Sağlık Üzerine Etkileri

Proteinler, hücrelerimizde en çok bulunan makro besin ögeleridir. Hücrelerin bütün fonksiyonlarında proteinler görev almaktadır. Katalize etme, oksijen taşıma, oksijen depolama, bağışıklığı koruma, büyüme ve gelişmeyi destekleyip, kontrolünü sağlama görevleri bulunmaktadır. Proteinlerin yapı taşları aminoasitlerdir. Aminoasitler bir karbona bağlı bulunan amin ve karboksil gruplarından oluşmaktadırlar. Geri kalan iki hidrojenen biri yerine hidroksilik, sülfürik, asidik, bazik ve aromatik gruplar bulunmaktadır. Doğada yaklaşık üç yüz aminoasit bulunmakla birlikte, proteinlerin oluşumunda bilinen yirmi aminoasit vardır. Bu aminoasitler, ilgili genin şifrelenmesinde uygun olarak seçilerek bir aminoasidin karboksil ucu daha sonra seçilen aminoasidin amino ucuyla bağlanarak bir peptit zinciri oluşturmaktadır (Gorissen ve ark., 2018).

Tüm organizmalar, çevrede bulunan besin kaynaklarına uyum sağlar ve bunlara yanıt verir. Metabolizmanın düzenlenmesi, büyüme ve yaşlanma gibi hücresel aktiviteler, bir besin ağı ve besin alım yolları ile düzenlenmektedir. Enerji kısıtlaması, diyetle besin alımın kısıtlaması ve protein kısıtlaması dahil olmak üzere diyet müdahaleleri, metabolik sağlık üzerindeki etkileri yoluyla uzun ömürlülük veya yaşa bağlı hastalıkların önlenmesi üzerindeki etkileri açısından araştırılmıştır. Yeterli beslenme yaşam süresini uzatmakta ve organizmalarda metabolik sağlığı geliştirmektedir. Bununla birlikte, son kanıtlar proteinlerin miktarı, kaynağı ve aminoasit kompozisyonunun uzun ömürlülük ve metabolik sağlık ile enerji kısıtlamasından daha güçlü ilişkili olduğunu göstermektedir. Düşük protein / yüksek karbonhidrat diyetleri de dahil olmak üzere diyetlerin makro besin dengesinin, uzun ömür ve metabolik sağlık üzerinde en büyük etkiye sahip olduğu görülmüştür. Son bulgular, dallı zincirli aminoasitlerin ve metionin gibi temel elzem aminoasitlerin yaşlanma sürecinin, uzun ömürlülüğün ve metabolik sağlığın çoklu fizyolojik ve moleküler mekanizmalarla düzenlenmesinde rol oynadığını ortaya koymuştur. Ayrıca metionin, farelerde yaşam süresini uzatmak ve metabolik sağlığı iyileştirmek için GH / IGF-1(Büyüme hormonu/İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1) yolağı ile etkileşime girmektedir. Ek olarak, epidemiyolojik çalışmalar protein alım

miktarının; hayvan veya bitki proteini dahil olmak üzere protein kaynakları ve kırmızı et veya işlenmiş et alımı mortaliteyi etkileyebilmekte ve kanser, kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıklara yol açabilmektedir (Kitada ve ark., 2019). TÜBER, 2015'e göre alınan enerjinin %10-20'sinin proteinlerden gelmesi gerekmektedir (TÜBER, 2015).

Obezite daha önce de belirtildiği gibi önemli bir halk sağlığı sorunudur. Günümüzde karbonhidratların yerini alan yüksek oranda protein içeren diyetlerin alınması, vücut ağırlığı kaybında ve normal vücut ağırlığının korunmasında ana diyet stratejilerinden biri olmuştur (Leidy, 2014). Yaşam tarzı modelinin bir parçası olarak yüksek proteinli diyetlerin tüketimi son yıllarda artmaktadır. Yüksek proteinli diyetler, vücut ağırlığı kaybı ve obez insanlarda hiperglisemi, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi gibi metabolik sendromla ilişkili bazı risk faktörlerinin kontrolü ve normalizasyonu gibi pozitif metabolik etkilerle ilişkilendirilmiştir (Clifton, 2012). Bununla birlikte, bu diyetlerin uzun süreli tüketiminin etkileri konusunda ortak bir düşünce yoktur ve son zamanlarda yüksek proteinli diyetlerin alımının daha yüksek vücut ağırlığı riski ve bu artışa bağlı artan komplikasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Díaz-Rúa ve ark., 2017).

Vücut ağırlığı kaybı tedavisi sırasında yüksek protein alımı, yağsız doku kütlesi kaybını azalttığı için sıklıkla tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte, yüksek protein alımının metabolik fonksiyon üzerinde olumsuz etkileri olabilir, çünkü protein alımı besin tüketimi sonrasında insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Vücut ağırlığı kaybı amaçlanan diyetlerde protein içeriği önemli etkilere sahiptir ve obezite hastaları için vücut ağırlığı kaybı tedavisi sırasında diyetteki makro besin bileşiminin dikkate alınmasının önemi vurgulanmaktadır (Smith ve ark., 2016). Diyetteki protein alımı, genellikle diyetle alınan protein seviyesinin protein olmayan kaynaklara oranına bağlıdır. Yani diyetle alınan proteinin kullanımı diyetin protein içeriğine bağlı olduğu kadar diyetin protein olmayan enerji kaynaklarının protein olan enerji kaynaklarına oranına bağlıdır. Diyetteki diğer enerji kaynaklarının protein koruyucu etkisinden yararlanmak için diyet proteini karbonhidratlar veya yağlarla kısmen değiştirilmektedir. Genel olarak, yüksek proteinli diyetler birçok canlıda büyüme hızını artırır, böylece oksidatif metabolizma yükselir ve protein sentezi sonuç olarak artmış aminoasit seviyesiyle sonuçlanmaktadır (Alam ve ark., 2020).

Protein bakımından zengin diyetler, sülfürlü aminoasitlerin katabolizması tarafından üretilen sülfürik anyonların fazlalığı ve protein-potasyum oranındaki dengesizlik nedeniyle asidojenik olarak kabul edilir. Hücresel asit-baz dengesindeki bozulma vücudun metabolizmasında da değişikliklere yol açarak hastalık durumlarına sebep olabilir. İnsülin sinyallemedeki böyle bir işlev bozukluğu, beslenme durumunda gözlenen dolaşımdaki yüksek insülin seviyelerine uygun olarak pankreas tarafından artan insülin salınımı ile dengelenebilmektedir. Yüksek protein ile beslenen hayvanların karaciğerinde, kronik alkolik hasarının yanı sıra hepatosellüler karsinomun neden olduğu hepatik steatoza bağlı ısı şoku proteinleri olan HSP90 ve mPHA proteinlerinin düzeylerinde artış görülmektedir (Díaz-Rúa ve ark., 2017).

Yüksek protein ile beslenen hayvanlarda azalan hepatik lipid içeriği, inflamasyon belirteçlerinde artışı ve bağışıklık sisteminin yanıtını önlemektedir (Schwarz ve ark., 2012; Mu ve ark., 2017).

2.5. Nutrigenomik, Genotoksisite ve SMART (Kanat Somatik Mutasyon ve Rekombinasyon Testi)

Günümüzde genetik yapı ve çevresel faktörlerin bağımsız olarak ele alınamayacağı bilinmektedir. Çevreden bağımsız olarak incelenebilecek hiçbir genetik faktör bulunmamakta ve aynı zamanda genomdan bağımsız olarak işlev gören hiçbir çevresel faktör bulunmamaktadır (Elsamanoudy ve ark., 2016). Bununla birlikte, gen-çevre etkileşimlerinin varlığı ve bunların sağlık ve hastalık üzerindeki etkileri konusundaki fikir birliğine rağmen, araştırmacılar genom üzerindeki çevresel etkileri tanımlamak, analiz etmek ve ölçmek için çeşitli çalışmalar yapmıştır. Genotip ve beslenme arasındaki etkileşimlerin anlaşılmasında 'nutrigenomik' yani gen-besin etkileşimlerinin incelenmesi, beslenmenin geleceği için büyük bir adım olmuştur. Beslenme genomu (veya nutrigenomik), beslenme ve genom arasındaki her türlü etkileşimi yüksek verimli genomik araçlarla araştıran bilim dalı olarak tanımlanmıştır. Beslenme genetiği (veya nutrigenetik), genomik varyantların diyet faktörleriyle nasıl etkileşime girdiğini ve bu etkileşimlerden hangi çıkarımların türediğini anlamayı amaçlayan bir nutrigenomik alt kümesi olarak tanımlanmıştır. Nutrigenomik açısından besinler, hücresel sensör sistemleri

tarafından algılanan ve gen ve protein ekspresyonunu ve dolayısıyla metabolit üretimini etkileyebilen diyet sinyalleridir (Bordoni ve Gabbianelli, 2019).

Besinlerin gen ekspresyonunu etkilediğini ve epigenetiği modüle ettiğini gösteren kesin mekanizmalar hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Yediklerimizin epigenetik yoluyla genimizin ifadesini etkileyebileceği farklı yollar önerilmiştir. Bu çoklu mekanizmalar karşılıklı olarak uyumludurlar ve zamanla birlikte çalışabilirler ve bu düzenleyici yolun karmaşıklığını zenginleştirebilmektedirler. Bunlar üç ana grupta toplanabilir:

1) Besin öğeleri, DNA ve histonların uygun metilasyonu için gerekli substratları, DNA metil transferazların enzimatik aktivitesini modüle eden kofaktörleri ve tek karbon döngüsünde yer alan enzimlerin aktivitesinin düzenlenmesini sağlar; 2) Besin öğelerinde bulunan biyoaktif moleküller epigenom ile doğrudan veya dolaylı olarak etkileşime girebilir; 3) Besin öğelerinde bulunan toksik maddeler de sebep olabilir. Beslenme faktörlerinin epigenetik mekanizmalar tarafından gen ekspresyonunu modüle etme kabiliyetine ilişkin anlayışın çoğu, tek karbonlu metabolizmaya, metil donör besinlerinin farklı biyokimyasal ve moleküler reaksiyonlara tek karbonlu birimler sağladığı, birbiriyle ilişkili karmaşık bir biyokimyasal reaksiyonlar ağının bulunduğuudur. Bu adım, DNA sentezi, pürin sentezi, DNA, RNA, protein, fosfolipidler ve küçük moleküllerin metilasyonu dahil olmak üzere birçok moleküler yol için gereklidir (Elsamanoudy ve ark., 2016; Crider ve ark. 2012).

Besinler, metil donörü S-adenosilmetiyonin (SAM) için metil kaynakları olarak kullanılan folat döngüsü ve metionin döngüsü boyunca işlenmektedir. SAM'den gelen bir metil grubu, diğer moleküllere (yani DNA'daki spesifik sitozinlere) enzimatik olarak aktarılabilir, böylece bir son ürün olarak S-adenosilhomosisteini (SAH) (kendilerinin bir metiltransferaz inhibitörü olarak işlev görür) oluşturmaktadır. Bu nedenle, tek karbon metabolizmasının iki ana metabolitinden birini (yani SAM veya SAH) etkileyen besinler, DNA ve histonların metilasyonunu potansiyel olarak değiştirebilmektedirler. DNA metilasyonu dört farklı besin türünden etkilenebilir: 1) DiyetSEL metil donör besinleri (metionin, kolin, betain, serin); 2) Tek karbon metabolizmasının koenzimleri olarak B vitaminleri (B12, B6, B2, B9) (metil gruplarının alıcısı veya vericisi olarak işlev gören folat ile); 3) Tek karbon metabolizmasını etkileyebilen mikro besinler (çinko, retinoik asit,

selenyum) ve 4) DNA metiltransferazların aktivitesini modüle edebilen biyoaktif besin bileşikleri. Dikkate alınması gereken bir diğer husus, yediğimiz besinlerde bulunan moleküllerin bağırsak mikrobiyomunu etkileyebileceği ve ondan etkilenebileceğidir. Allosterik düzenleyiciler ve epigenetik süreçlerin kritik kofaktörleri olarak görev yapan metabolitlerin üretimi, bağırsak mikrobiyotasını ve gen ekspresyonunun kontrolünü birbirine bağlayan ana mekanizmalardan biridir. Bağırsak mikrobiyotası, epigenetik süreçlerde rol oynayabilen çok sayıda düşük ağırlıklı biyoaktif moleküller, yani folat, bütirat, biyotin ve asetat üretmektedir. Ek olarak, çinko, selenyum, iyot, kobalt (aslında epigenetik süreçlere katılan enzimlerin kofaktörleri) gibi minerallerin emilimi ve atılımı, besinlerde bulunan biyoaktif bileşikleri de metabolize edebilen mikrobiyotadan etkilenebilmektedir (Bordoni ve Gabbianelli, 2019). Diyet, koruyucu, kanserojen ve mutajenik ajanların bir karışımıdır; çoğu biyotransformasyon sürecinin enzimleri tarafından metabolize edilmektedir. Protein ekspresyonunu veya bu enzimlerin işlevini değiştiren genetik polimorfizmler, sağlık üzerindeki etkileri değiştirebilmektedir. İnsanlar tarafından alınan besinlerde 25.000'den fazla farklı biyoaktif besin bileşeninin mevcut olduğu öne sürülmektedir. Bu biyoaktif besin bileşenlerinin 500'den fazla türünün kanser patogenezinde bir rolü olduğu kanıtlanmıştır. Koruyucu mikro besinlerin yanı sıra kanserojenler ve mutajenler içeren bir diyetin, özellikle genetik olarak duyarlı bireylerde kanser gelişimi riskini modüle edebileceği düşünülmektedir (Elsamanoudy ve ark., 2016).

Toksikoloji “zehir bilimi” anlamına gelmektedir. Toksikoloji bilimi fiziksel veya kimyasal ajanların canlılarda sebep olduğu olumsuz etkileri incelemektedir. Yani canlılar üzerinde olumsuz etkilere yol açan ajanların yani toksikantların ortaya çıkışını, doğasını, tekrarlama oranlarını, mekanizmalarını ve çeşitli risk faktörlerini deneysel olarak inceleyen bilim dalı olarak tanımlanabilmektedir. Toksikoloji immunotoksikoloji, hepatotoksikoloji gibi alt dallara ayrılmıştır. Bu alt dallardan üzerinde sıkça durulan başka biri olan “genotoksikoloji” fiziksel ya da kimyasal ajanların DNA ve kromozamlar üzerine etkilerini incelemektedir. Hücredeki DNA’da ve kromozomlarda hasara yol açan toksik ajanlar genotoksin, DNA molekülleriyle genotoksinlerin etkileşime girmesi sonucu ortaya çıkan toksisite ise genotoksisite olarak adlandırılmaktadır. Farklı *in vivo* ya da *in vitro* testlerle belirlenen mutasyonlar genotoksisitenin varlığını göstermektedir (Doğan, 2008).

Drosophila'nın imajinal disklerinden yararlanılarak yapılan ve yaygın olarak kullanılan kanat somatik mutasyon ve rekombinasyon testi (SMART) genotoksisitenin belirlenmesinde kullanılan testlerden birisidir. Graf ve arkadaşları (1984, 1989) tarafından geliştirilen bu test ile besinlerde lezzet verici olarak kullanılan benzil türevlerinin, ultraviyolenin, mantarların, çevredeki kirleticilerin, kanser ilaçlarının, anti viral, ve anti depresant ilaçların, uçucu yağların, ökaryotik topoizomera inhibitörlerinin ve bazı insektisitlerin mutajenik ve rekombinojenik etkilerinin araştırılmıştır (Furlanetto ve ark., 2018). Kanat imajinal disk hücrelerinde oluşan genetik değişimler sonucu heterozigotluğun kaybolması ve farklılığın fenotipte gözlenmesi esasına dayanan *Drosophila* kanat somatik mutasyon ve rekombinasyon testi nokta mutasyonu, parça kopması, ayrılmama ve rekombinasyonu ortaya çıkarabilmektedir. Yapılan literatür taramasında şeker, yağ ve protein içerikli beslenme ile ilgili olarak; kalori kısıtlaması ve ömür uzunluğu arasında ilişki kurularak yapılan çalışmalar görülmektedir. Bununla birlikte *Drosophila* genotoksisite ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Çalışmada *Drosophila* besi yerine yağ, şeker ve maya içeriği eklenerek bu maddelerle uzun süreli beslenmenin genotoksik açıdan etkileri gözlenmek istenmektedir.

Drosophila melanogaster ve insan hücre döngüsünün bazı düzenleyici yollarının benzer olması bazı biyolojik süreçlerdeki enzim sistemleri memelilerinkine benzeyen bu organizmanın çeşitli kimyasal maddelerin ve bunların ürünlerinin mutajenik ve genotoksik etkilerinin araştırılmasında kullanılmasına neden olmaktadır (Doğan, 2008).

3. MATERYAL ve METOD

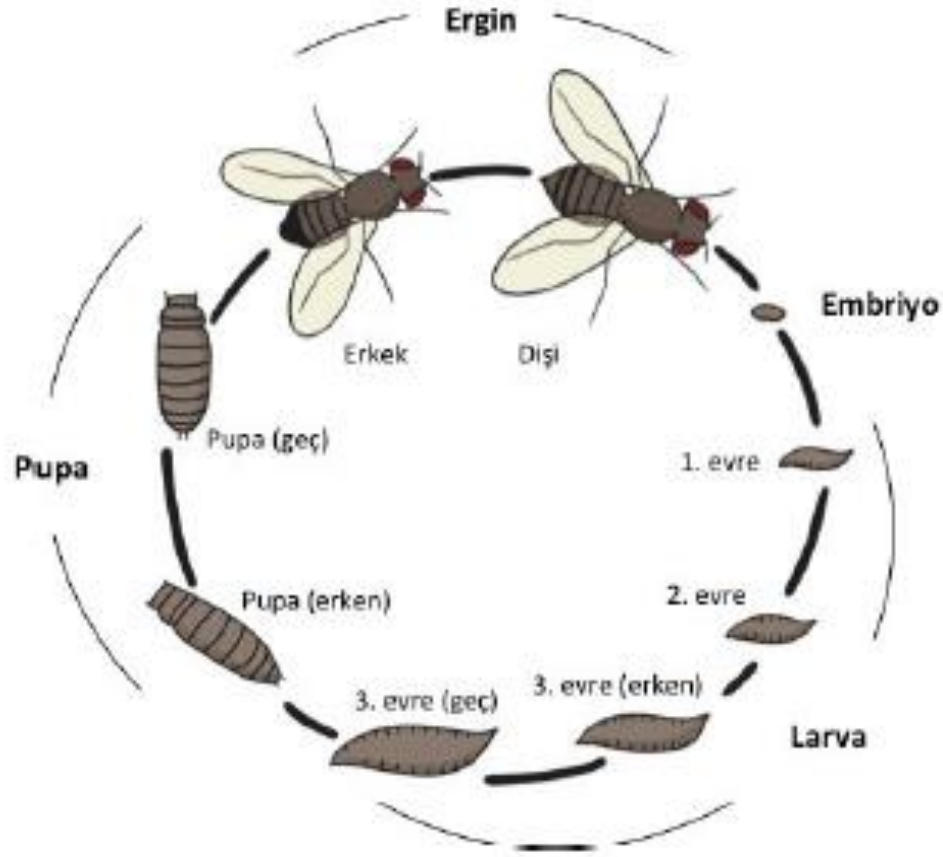
Bu çalışmanın deneysel uygulamaları Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Genetik Toksikoloji laboratuvarında yürütülmüştür. Çalışmada palm yağı, hindistan cevizi yağı, glikoz şurubu, fruktoz ve mayanın farklı dozlarıyla hazırlanmış besi yerinde uzun süreli beslenmenin transheterozigot *Drosophila* bireylerinin mutajenik ve/veya rekombinojenik potansiyellerini ne şekilde etkiledikleri *Drosophila* kanat somatik mutasyon ve rekombinasyon testi (SMART) ile belirlenmek istenmiştir. SMART testi, flare (*flr3*) ve multiple wing hair (*mwh*) belirleyici genlerini taşıyan bireylerin çaprazlanması sonucunda oluşan transheterozigot larvaların kanat imajinal disk hücrelerinde meydana gelen değişimlerin fenotipe yansımalarına dayanmaktadır. Fenotipteki bu değişimler delesyon, kromozomlarda ayrılmama ve nokta mutasyon gibi genetik sonuçların etkisi ile heterozigotluğun kaybolması sonucu ortaya çıkmaktadır.

3.1. *Drosophila melanogaster*'in Hayat Döngüsü

Drosophila, diptera ordosundan tam başkalaşım gösteren (holometabol) bir böcek olup, dört çift kromozoma sahip diploid bir organizmadır. Çalışmada kullanılan *D. melanogaster* hatları ideal yaşam koşullarına (25 °C ve %60 bağıl nem) sahip özel iklim odasında standart Lewis besin ortamında kültüre alınmaktadır. Bu şartlar altında yumurtadan çıkıp olgun bireyler haline gelmeleri 9 ile 10 gün arasında değişmektedir (Nobre ve ark., 2020; Tanizawa ve Takemoto, 2021).

Drosophila hayat döngüsü dört ana aşamadan oluşur: embriyo, larva, pupa ve yetişkin. Beyaz renk ve oval yapıda olan *Drosophila* yumurtaları besi yerinde rahatlıkla ayırt edilebilmektedir (Güler, 2014). Bir günlük embriyonik gelişimin ardından yumurtadan çıkan larva; birinci evre (L1), ikinci evre (L2) ve üçüncü evre (L3) olmak üzere üç farklı larval evre geçirmektedir. Her larval evre arasında 24 saat, 3. larval evre ve pupa evresi arasında da 48 saat bulunmaktadır. Pupa evresinde geçirilen 4-4,5 günün ardından ergin bireyler pupadan çıkmaya başlar. Böylece hayat döngüsü tamamlanmış olur. Döngünün ilerleme hızı sıcaklığa bağlıdır; daha yüksek sıcaklıklarda daha hızlı ve daha kısa sürede, daha düşük sıcaklıklarda daha yavaş ve daha uzun sürede olmaktadır. Oluşan ergin

bireylerin ortalama yaşam süreleri 40–50 gün arasındadır. Erkekler eşeyssel olgunluğa erişmiş bir şekilde pupadan çıkarlar fakat dişi bireylerin eşeyssel olgunluğa erişmesi için 6 ila 12 saatin geçmesi gerekmektedir. Daha döllenme yeteneğine sahip olmadıklarından virjin yani bakire olarak isimlendirilirler (Nobre ve ark., 2020; Tanizawa ve Takemoto, 2021). Bizim çalışmamızda da aynı şekilde diğer çalışmalarda kullanıldığı gibi virjin dişiler kullanılmıştır.

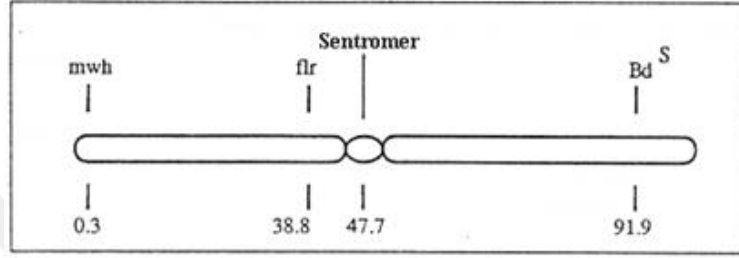


Şekil 3.1. *Drosophila melanogaster*'in hayat döngüsü (Hazır ve ark., 2020)

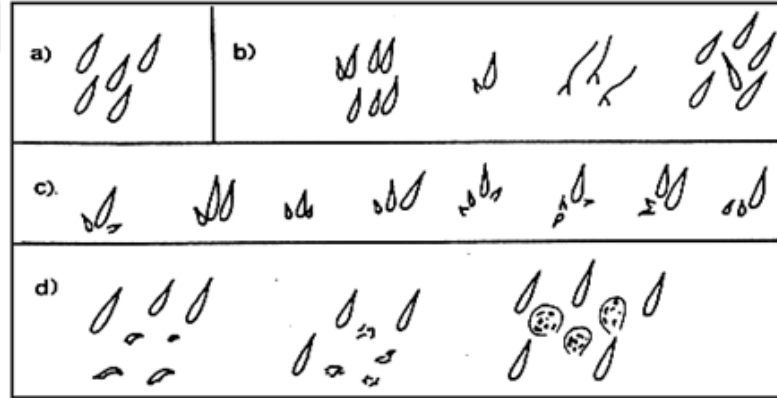
3.2. Kullanılan *Drosophila* Hatlarının Özellikleri

Bu çalışmada, üçüncü kromozomlarında *mwh* / *mwh* ve *flr³* / TM3, *Bd^s* genlerini taşıyan *Drosophila melanogaster* hatları kullanılmaktadır.

Çoklu kanat kılı aleli (*mwh*, 3-0.3) olarak bilinen ***mwh* (multiple wing hair)** alelini taşıyan hatlar kültür içerisinde tamamen homozigot haldedir. Bu alel, 3. kromozomun sol kolunun ucunda yerleşim göstermektedir (Şekil 3.3) ve homozigot resesif halde iken bir kökten birden fazla kılın çıkması şeklinde fenotipte kendini göstermektedir (Şekil 3.4) (Graf ve ark., 1989).



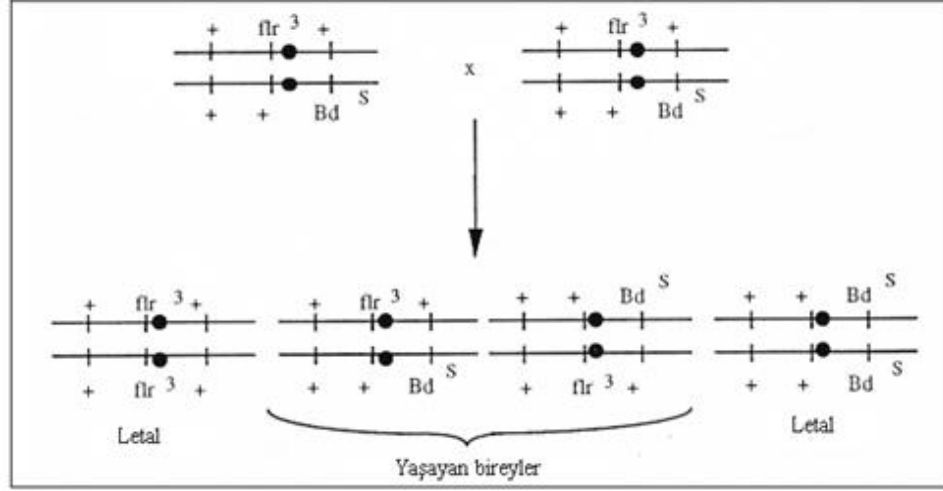
Şekil 3.2. SMAR testinde kullanılan belirleyici genlerin üçüncü kromozomdaki yerleşimleri (Graf ve ark., 1989)



Şekil 3.3. Kanat trikomlarının görünümü a) normal b) farklılaşmış fakat ne flare ne de *mwh* olarak sınıflandırılmayacak trikomlar c) *mwh* trikomlar d) flare genotipe ait trikomlar (Graf ve ark., 1989)

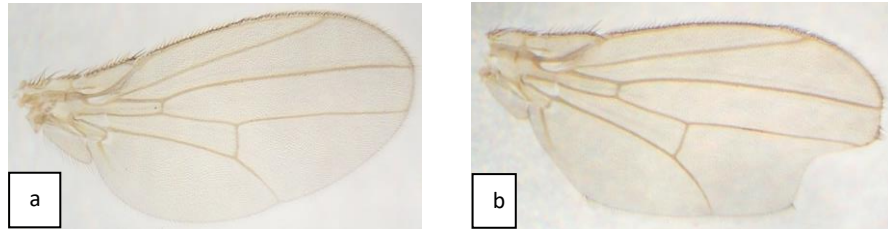
Kanatlardaki kıl yapısını etkileyen *flare*³ (*flr*³, 3-38.8), resesif (çekinik) bir mutasyondur. Genotipik olarak ***flr*³ / TM3, *Bd^S*** şeklinde gösterilir. Yaban tip kılların yerine daha kısa, balon şeklinde, nokta şeklinde veya kalın ve düzgün olmayan bir şekilde fenotipte görülebilmektedir (Şekil 3.4). Bu alelde üçüncü kromozomun sol kolunda, fakat sentromere daha yakın yerleşim göstermektedir (Şekil 3.2). *Flare*³ aleli homozigot halde bulunursa embriyonik evrede öldürücü etkiye sahiptir (Şekil 3.4). Buna rağmen disk hücrelerinde homozigot *flr* hücreleri ve mutant kılları görmek mümkündür. *Flare*³ alelinin embriyonik evredeki öldürücü etkisi dengeleyici kromozom (TM3) ile dengelenir.

Böylece *flr* alelinin letal etkisi engellenmiş olur. TM3 kromozomu üzerinde homozigot halde letal etki gösteren dominant belirleyici, *Beaded-Serrate* (Bd^S) geni bulunmaktadır. Dengeleyici kromozomun varlığı bu kromozomdaki rekombinasyonun baskılanmasına neden olur (Graf ve ark., 1989; Kaya, 2000). Böylece ortaya çıkan genotoksisitenin mutasyon sonucu mu yoksa rekombinasyon sonucu mu gerçekleştiğini anlamamıza da yardımcı olmaktadır.



Şekil 3.4. flr^3 / TM3, Bd^S bireylerindeki homozigot letal etkiler (Graf ve ark., 1989)

Bu iki genotipe sahip bireylerin çaprazlanması sonucunda iki farklı kanat fenotipi ortaya çıkmaktadır. Bu fenotiplerin birinin kenarları düzgün ve yuvarlaktır ve normal kanat fenotipi olarak ifade edilir. Bd^S (*Beaded Serrat*) genini taşıyan bireylerin kanatları ise girintili şeklidedir bu girintiler farklı derecelerde olabilir (Şekil 3.6).



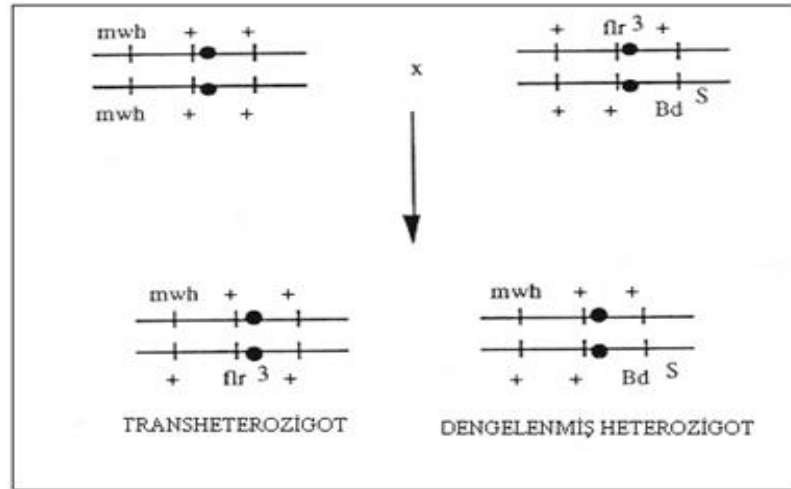
Şekil 3.5. Dengeleyici kromozom taşımayan normal (a) ve dengeleyici kromozom taşıyan Bd^S bireylerinin (b) kanat fenotipleri (Kocaoğlu, 2010)

3.3. Kimyasal Grupları

Çalışmada kullanılan palm yağı, hindistan cevizi yağı, glikoz şurubu, fruktoz şurubu ve kuru maya piyasadan temin edilmiştir. Palm yağı, hindistan cevizi yağı, glikoz şurubu ve fruktoz şurubunun içerik analizleri hizmet alımı şeklinde Akdeniz Üniversitesi Gıda Güvenliği ve Tarımsal Araştırmalar Merkezine yaptırılmıştır.

3.4. Çaprazlamaların Yapılması

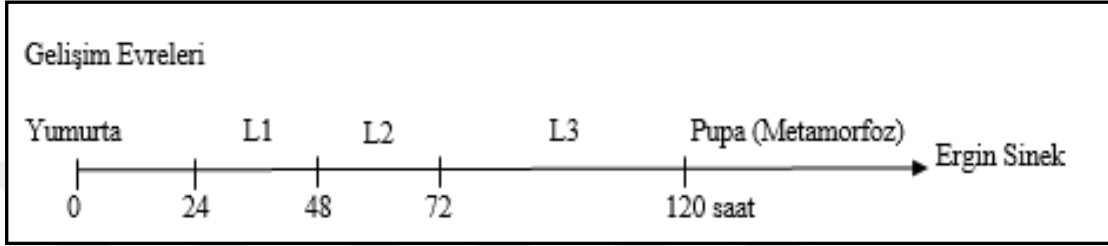
Teorik olarak çaprazlamalarda hangi genotipin dişi hangisinin erkek seçildiğinin bir önemi bulunmamaktadır. Ancak yumurta veriminin daha yüksek olması nedeniyle $flr^3/TM3$, Bd^S genotipine sahip olanlar dişi ve mwh/mwh genotipine sahip olanlar erkek bireyler olarak seçilmiştir. Kontrollü çaprazlamaları yapabilmek için her zaman virgin dişiler kullanılmıştır. Pupadan çıkan dişiler eşeyssel olgunluğa erişmeden toplanarak yeni bir besin ortamına alınmıştır. Transheterozigot larvaların oluşmasını sağlayacak çaprazlama için her şişeye ortalama 35 ♀ ve 35 ♂ birey konularak çaprazlama şişeleri oluşturulmuştur (Şekil 3.6). Erkek ve dişi bireyler döllenme ve embriyogenezin gerçekleşmesi için en az bir gün aynı ortamda bırakılmıştır.



Şekil 3.6. Dengelenmiş heterozigot mwh/Bd^S ve transheterozigot mwh/flr^3 bireylerin elde edilebilmesi için mwh/mwh ve $flr^3/TM3$, Bd^S bireyleri arasındaki çaprazlamalar (Graf ve ark., 1989)

3.5. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Uygulamaların Yapılması

SMART için farklı zaman ve periyotlarda akut veya kronik uygulamalar yapmak mümkün olabilmektedir (Graf ve ark., 1989). Planlanan çalışmanın amacına göre değişik uygulama zamanları seçilebilmektedir (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. *Drosophila melanogaster*' de farklı uygulama zamanları (Graf ve ark., 1989)

Stok kültürlerin beslendiği besi yeri *Drosophila*'nın hayatını sürdürebilmesi için büyük önem taşımaktadır. *Drosophila*'da beslenme yani besi yeri bireylerin ömür uzunluğunu ve yumurtlamasını etkilemektedir (Nobre ve ark., 2018). Kültürlerimizi koyduğumuz standart Lewis besi yeri Tablo 3.1. de verilmiştir.

Tablo 3.1. Standart Lewis besi yeri içeriği (Lewis ve Bacher, 1968)

	Miktar
Mısır unu	104 g
Şeker	94 g
Maya	19 g
Agar	5-6 g
Asit karışımı	6 ml
Distile su	1020 ml

Besin ortamındaki asit karışımında propionik asit, ortofosforik asit ve distile su bulunmaktadır. Bu asit karışımı sayesinde besi yerinin kontamine olması engellenmektedir. Aksi halde besinde, yumurta verimini ve bireyin gelişimini olumsuz etkileyen mantar oluşmaktadır. Hazırlanan besi yerlerine aktarılan kültürlerin besi yerlerinde yumurta bırakarak çoğalmaları sağlanmaktadır. Besi yerinde kullanılan şeker

ay Őekeridir. Maya protein kaynağı olarak kullanılmaktadır ve besi yerinde yağ içeriği bulunmamaktadır. Yapmış olduğumuz çalışmada uygulama ortamı olarak standart Lewis besi yeri içeriğinde değişiklikler yapılmıştır. Üç farklı besin ögesi içeren besi yeri oluşturulmuştur.

Birinci grup uygulamada; glikoz şurubu ve fruktoz olmak üzere iki farklı Şeker grubunun farklı oranları, ikinci grup uygulamada; palm yağı ve hindistan cevizi yağı olmak üzere iki farklı yağ grubunun farklı oranları, üçüncü grup uygulamada ise; protein kaynağı olan mayanın farklı oranları uygulanmıştır.

Böylece uygulama yapılan gruplarda yüksek oranda Şeker, yağ ve protein içerikli besinler oluşturulmuştur. Uygulama oranları ise literatür taraması ile belirlenmiştir (May ve ark., 2019; Stanhope ve ark., 2016; Heinrichsen ve ark., 2013; Inomata ve ark., 2018).

Çaprazlama yapılan bireyler yukarıda bahsedilen içeriği değiştirilmiş uygulama besi yerlerine alınarak 8 saat boyunca yumurta bırakmaları sağlanmıştır. Çaprazlama yapılan bireyler yumurta toplama işlemi için sadece bir kez kullanılmıştır. Her uygulama grubu için farklı çapraz bireyler kullanılmıştır.

Deneyssel olarak aşağıdaki gibi bir yol izlenmiştir;

1- Yağ Grubu Uygulamaları: Bu uygulama grubunda hindistan cevizi ve palm yağının %1, %2, %5, %10 olmak üzere 4 farklı dozu ayrı ayrı besi yerlerine ilave edilmiştir. Böylelikle yağ içeriği bakımından zengin besi yerleri elde edilmiştir. Çaprazlama yapılan bireylerin bu besi yerine 8 saat boyunca yumurta bırakmaları sağlanmıştır. Daha sonra aprazlanan bireyler ortamdan uzaklaştırılmıştır. Yumurtadan çıkan bireyler ergin bireyler haline gelene kadar bu besi yerlerinde beslenmiştir.

2- Şeker Grubu Uygulamaları: Bu uygulama grubunda fruktoz ve glikoz şurubu (yüksek enerjili mısır şurubu) %2, %5, %10, %20 oranlarında besi yerlerine ayrı ayrı eklenmiştir. Böylece Şeker açısından zengin besi yerleri elde edilmiştir. Uygulamanın geri kalan kısmı birinci grup uygulama ile aynı yapılmıştır.

3- Protein Grubu Uygulaması: Bu uygulama grubunda *Drosophila* için protein kaynağı olarak kullanılan maya 10 g, 20 g, 50 g, 100 g olmak üzere ilave dozlar halinde besi yeri karıştırılmıştır. Bu şekilde protein bakımından zengin besi yeri elde edilmiştir. Uygulamanın geri kalan kısmı birinci ve ikinci gruptaki uygulama şekilleri gibi yapılmıştır.

4- Çalışmamızın doğru bir şekilde işlediğini göstermek için pozitif kontrol olarak 1mM EMS ve negatif kontrol olarak distile su kullanılmıştır. Uygulama gruplarını karşılaştırmak için kontrol grubu olarak standart besi yeri uygulaması yapılmıştır.

5- Uygulamalardan elde edilen ergin sinekler kanat preparatları hazırlanıncaya kadar %70'lik etil alkolde saklanmıştır.

6- Sterio mikroskop (Nikon SMZ645) altında ve Faure solüsyonu içerisinde kanat preparatları hazırlanmıştır ve hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda (Nikon YS100) 40X büyütme objektifinde incelenmiştir.

7- Elde edilen veriler bilgisayarda MICROSTA paket programı ile değerlendirilmiş, istatistiksel farklılığın olup olmadığı belirlenmiştir.

3.6. Kanat Preparatlarının Hazırlanması

- Uygulamalar sonucu pupadan çıkan sinekler besi yerinden uzaklaştırılıp eterle bayıltılarak %70'lik etil alkole içerisinde +4° C'de kanat preparatları hazırlanıncaya kadar saklanmıştır.
- Alkol içerisinde +4 °C'de saklanan bireyler saat camına alınarak ilk önce kanat morfolojilerine göre ayrılmışlardır.
- Preparatı hazırlanmak istenen fenotipe sahip bireyler distile su içerisine aktarılmıştır.
- Çukur lam üzerine 1–2 damla faure solüsyonu damlatılarak distile su içerisindeki bireyler birer birer solüsyon içerisine alınmışlardır. Daha sonra ince uçlu pens ve iğne yardımıyla sterio mikroskop (Nikon SMZ645) altında bireylerin kanatları vücutlarından ayrılmışlardır.
- Her sineğe ait kanatlar çiftler olacak şekilde düzgünce lam üzerine yerleştirilmiştir.

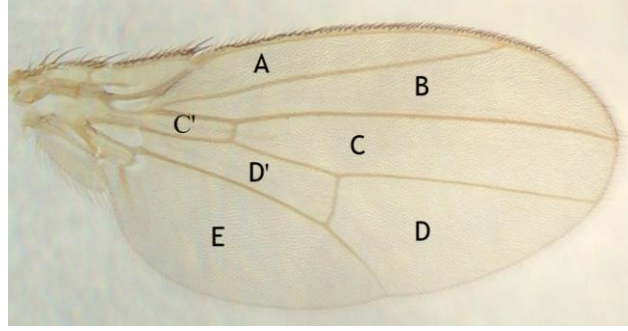
- Her uygulama dozu için hem normal ve hem de serrat kanatlı bireylerden rastgele olarak seçilen 40 bireyin (80 kanat) kanat preparatları hazırlanmaya çalışılmıştır. Ancak bazı uygulama gruplarında 80 kanat elde edilememiştir.
- Hazırlanan preparatlar bir gün süre ile tozsuz bir ortamda kurumaya bırakılmıştır.
- Kuruyan preparatların üzerine 1–2 damla Faure solüsyonu damlatılarak lamel (24X60 mm) ile hava kabarcığı kalmayacak şekilde kapatılmıştır.
- Preparatlar kurutma kâğıdına sarıldıktan sonra kanatların düzgün şekilde sabitlenmesi amacıyla üzerlerine metal bloklar konarak iki gün kurumaya bırakılmıştır.
- Preparatlar tamamen kuruduktan sonra suyla yıkanarak solüsyon kalıntısı temizlenip sayıma hazır hale getirilmiştir.

Tablo. 3.2. Kanat preparatlarının hazırlanmasında kullanılan Faure solüsyonu'nun içeriği (Kaya, 2000)

	Miktar
Gum Arabic	30 g
Gliserol	20 ml
Kloralhidrat	50 g
DistileSu	50 ml

3.7. Kanat Preparatlarının Mikroskoptaki Analizi

Hazırlanan kanat preparatları ışık mikroskopunda (Nikon YS100) 40X büyütmede incelenmiştir. Graf ve ark (1989)'ün tanımladığı gibi kanat üzerindeki sayım yapılacak alanlar incelemede kolaylık sağlaması açısından A, B, C', C, D, D', E olarak gruplandırılmaktadır (Şekil 3.8). Her bir sektörün her iki yüzündeki (dorsal ve ventral) hücre tabakaları mikrovida yardımıyla kontrol edilerek mutant klonların olup olmadığı incelenmiştir ve bunların kayıtları tutulmuştur (Kaya, 2000).



Şekil 3.8. Kanat sektörlerinin şematik görünümü (Kocaoğlu, 2010)

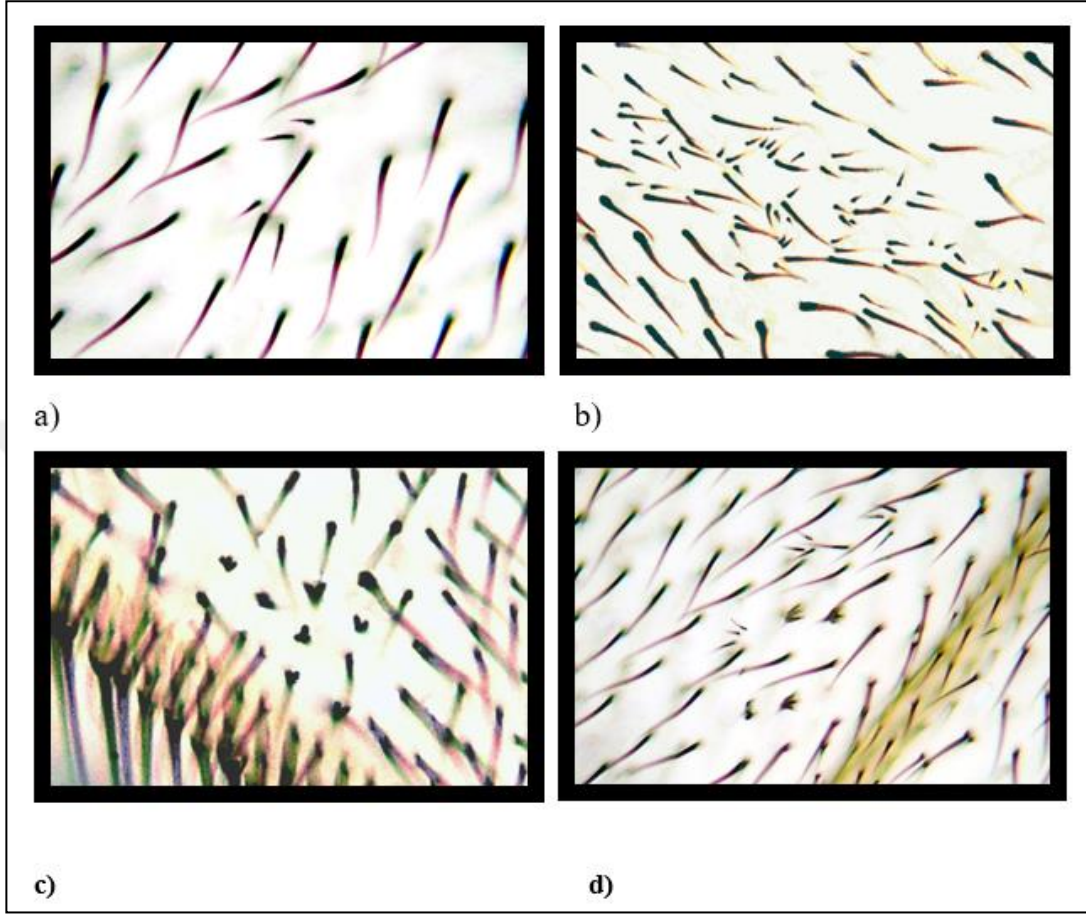
Uygulamalar sonucunda hem normal kanatlı hem de serrat kanatlı bireylerin preparatları hazırlanmıştır. Normal fenotipe sahip (*mwh/flr³*) kanatlar hem mutasyon hem de rekombinasyon sonucu oluşan klonları içermektedir. Serrat (*mwh/TM3, Bd^S*) kanatlı bireyler de ise dengeleyici kromozomun rekombinasyonu baskılaması nedeniyle sadece mutasyon sonucu oluşan klonları içermektedir. Bu yüzden her iki fenotipteki kanat preparatları ayrı ayrı değerlendirilmiştir (Kaya, 2000).

Sayımlarda küçük tek tip, büyük tek tip ve ikiz klon olmak üzere biyolojik olarak anlamlı üç ayrı kategori değerlendirilmektedir (Graf ve ark., 1989).

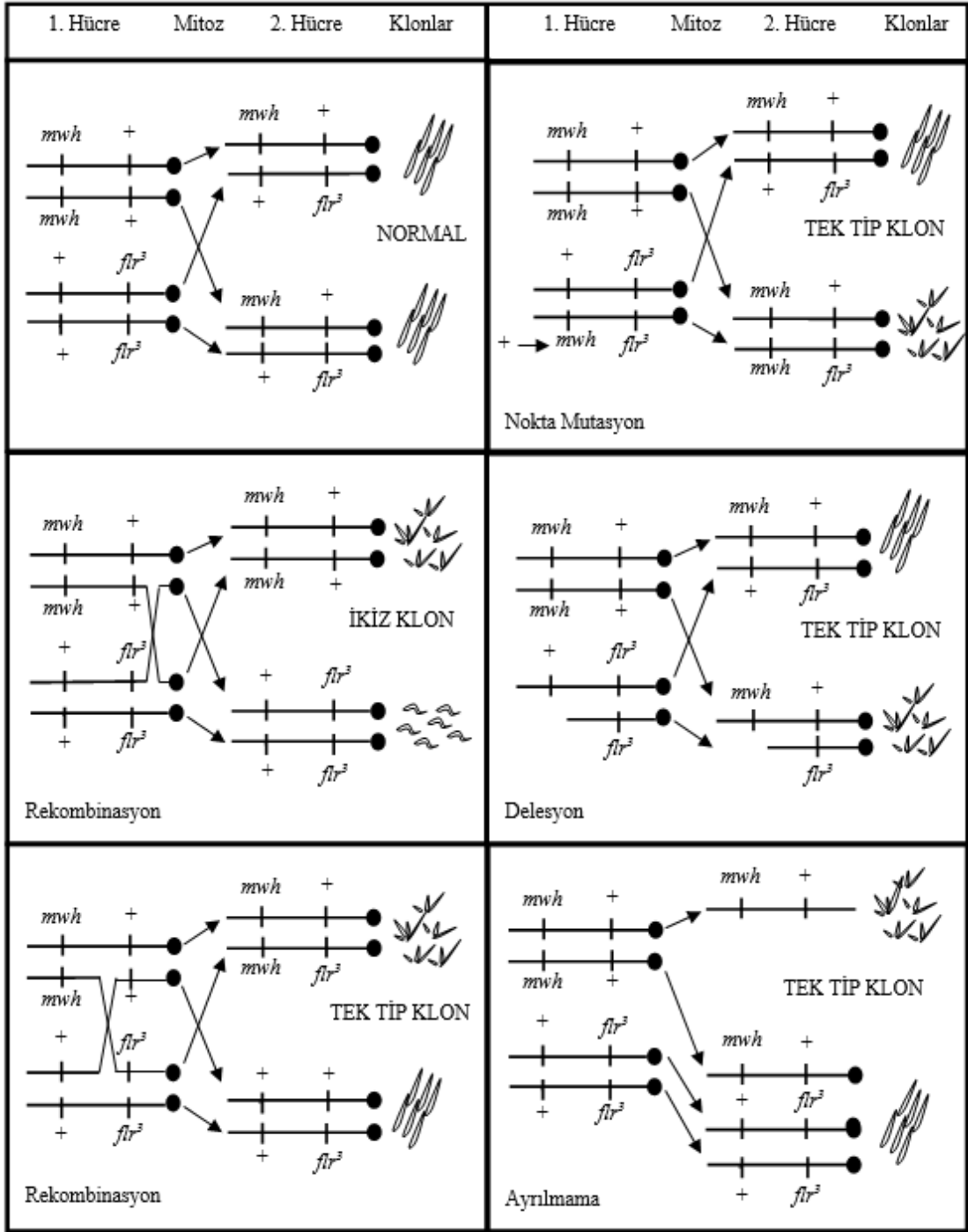
Küçük tek tip klon, sadece 1 ya da 2 tane *mwh* hücresinden oluşan klon tipidir (Şekil 3.9). Büyük tek tip klon, 3 veya daha fazla sayıda *mwh* hücre içeren klonlar *mwh* büyük tek tip klonlar (Şekil 3.9), 4 veya daha fazla sayıda *flare* hücrelerinden oluşan klonlar ise *flare* büyük tek tip klonlar olarak sınıflandırılmaktadır (Şekil 3.9). Dörtten daha az sayıda *flare* trikomundan oluşan klonların varyasyon nedeniyle olduğu belirtilmektedir. Bu yüzden dört ve dörtten daha fazla sayıdaki *flare* klonlar dikkate alınmaktadır (Kocaoğlu, 2010).

İkiz klonlar: *mwh* ve *flare* hücrelerinin aynı klon içerisinde yan yana bulunduğu klon tipidir (Şekil 3.9.). *mwh* ve *flr* hücrelerinin aynı klon içerisinde değerlendirilebilmesi için aralarında en fazla iki tane yaban tip trikomun bulunması gerekmektedir. Üç ya da daha fazla sayıda yaban tip trikom sırası varsa bunları iki farklı klon olarak değerlendirilmiştir (Graf ve ark 1989).

Bu klonların ortaya çıkmasına neden olabilecek genetik olaylar Şekil 3.10'de (Kocaoğlu, 2010).



Şekil 3.9. Küçük tek tip *mwh*(a), Büyük tek tip *mwh*(b), Büyük tek tip *flr*(c), İkiz (d) mutant klonların görünümü (Kocaoğlu, 2010)



Şekil 3.10. *mwh/flr³* genotipindeki bireylerde görülebilecek genetik anomaliler (Graf ve ark., 1989)

3.8. Klon İndüksiyon Frekansının Hesaplanması

Kronik uygulamalarda her hücrede ve her hücre bölünmesindeki ortalama indüksiyon frekansı aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır (Kocaoğlu, 2010). Sadece *mwh* klonlar göz önüne alınırsa, denklemdaki “f” *mwh* klonların indüksiyonunun ortalama frekansını, “n” gözlenen toplam *mwh* klon sayısını, “N” analiz edilen kanat sayısını ve “C” bir kanat üzerindeki incelenebilecek hücre sayısını göstermektedir. Daha önceki yapılan çalışmalarla bu sayının 24.400 olduğu belirlenmiştir (Garcia-Bellido ve Merriam, 1971).

3.9. Verilerin Değerlendirilmesi

Sayımlar sonucunda elde edilen veriler *Drosophila* SMART için hazırlanmış olan bilgisayar programı (MICROSTA) yardımıyla değerlendirilmektedir. Değerlendirme yapılmadan önce iki farklı hipotez kurulur. Orijinal (null) hipotez (H_0)’da uygulamalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark olmadığı varsayılmaktadır. Alternatif hipotez (H_A)’da ise uygulama grubundaki indüklenen mutasyon oranının kontrol grubundan m defa daha fazla olduğu varsayılmaktadır. Orijinal ve alternatif hipotezler Binomial Şartlı Test kullanılarak hesaplanmaktadır. Hesaplama sonucunda eğer uygulama grubundaki (n_t) mutant sektör sayısı çizelge değerine eşit veya büyükse H_0 red edilmektedir. Aynı şekilde, kontrol grubundaki (n_c) mutant sektör sayısı eğer çizelge değerine eşit veya büyükse H_A red edilmektedir. Orijinal ve alternatif hipotezlerin kabul veya red edilmesinde karar verilirken Kastenbaum ve Bowman (1970) çizelgesinden yararlanılmaktadır (Kastenbaum ve Bowman, 1970).

Tablo 3.3. Orijinal ve alternatif hipotezlerin değerlendirilmesi (Frei veWürgler, 1995; Kastenbaum ve Bowman, 1970)

HİPOTEZLER		H _A	
		KABUL (1- β)	RED (β)
H ₀	KABUL(1- α)	ÖNEMSİZ FARK $P = (1-\alpha)(1-\beta) = 1-\alpha-\beta+\alpha\beta$	NEGATİF $P = (1-\alpha)\beta = \beta-\alpha\beta$
	RED(α)	POZİTİF $P = \alpha(1-\beta) = \alpha-\alpha\beta$	ZAYIF POZİTİF $P = \alpha\beta$

Bu değerlendirmelerle sonuçlar; H₀ ve H_A'nın Kabul veya red edilmesine göre tablo kullanılarak pozitif (+), zayıf pozitif (z), önemsiz fark (i) veya negatif (-) olarak değerlendirilmektedir (Frei veWürgler, 1995; Kastenbaum ve Bowman, 1970).

4. BULGULAR

SMART ile yüksek oranda yağ, protein ve şeker içeren besi yerinde yetişen *Drosophilalar*ın kanatlarında meydana gelebilecek genotoksik etkiler araştırılmıştır. Bu test ile flare (*flr3*) ve multiple wing hair (*mwh*) belirleyici genlerini bulunduran bireylerin çaprazlanması sonucu oluşan transheterozigot larvaların kanat imajinal disk hücrelerinde oluşan genetikteki değişimlerin fenotip üzerinde görünmesine dayanmaktadır. Fenotipteki bu değişimlerin gözlemlenmesi rekombinasyon, delesyon, kromozomlarda ayrılmama ve nokta mutasyonu gibi farklı genetik sonuçların etkisiyle heterozigotluğun kaybolması sonucu ortaya çıkmaktadır. (Graf ve ark., 1989). Çalışmamızda yağlı beslenme için %1, %2, %5, %10 oranında palm yağı ve hindistan cevizi yağı ayrı ayrı olacak şekilde besi yerine eklenmiştir. Yağ maddelerinin yağ asidi içerik analizleri Tablo 4.1.'de verilmektedir. Şeker grubu için glikoz şurubu ve fruktozun %2, %5, %10, %20 luk dozları uygulanmıştır. Şeker maddelerinin şeker bileşeni içerik analizleri Tablo 4.2.'de verilmektedir. Proteince zengin besi yeri oluşturmak için ise besi yerine fazladan 10 g, 20 g, 50 g ve 100 g maya ilavesi yapılmıştır. Negatif kontrol olarak distile su, pozitif kontrol olarakda genotoksik etkisi bilinen alkilliyici bir ajan olan etil metan kullanılmıştır (Tablo 4.3, 4.4, 4.5, 4.6). Pozitif kontrol test sistemimizin çalıştığını göstermektedir. Uygulama gruplarının istatistiksel olarak analizi standart besi yerinde büyüyen sineklerin kanatları ile karşılaştırılarak yapılmıştır.

Tablo 4.1. Hindistan cevizi ve palm yağının yağ asidi içerik analiz sonuçları

Yağ Asitleri (GC-FID)		Yağlar	
Doymuş yağ asitleri (Saturated Fatty Asits-SFA)		Hindistan Cevizi Yağı	Palm Yağı
C:4	Bütirik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C:6	Kaproik asit	0.61109	T.E.D.A
C8:0	Kaprilik asit	8.011	T.E.D.A
C10:0	Kaprik asit	6.33504	T.E.D.A
C11:0	Undesilik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C12:0	Laurik asit	50.60329	0.76211
C13:0	Tridekanoik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C14:0	Mristik asit	18.3584	1.17676
C15:0	Pentadekanoik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C16:0	Palmitik asit	7.86034	43.4636
C17:0	Heptadekanoik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C18:0	Stearik asit	3.03237	4.66067
C20:0	Aracşidik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C 21:0	Henikosanoik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C22:0	Behenik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C23:0	Trikosanoik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C24:0	Lignoserik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
Σ SFA		94.81153	50.06314
Tekli doymamış yağ asitleri (Monounsaturated Fatty Acids-MUFA)			
C14:1	Mristoleik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C15:1	cis-10-Pentadekenoik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C16:1	Palmitoleik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C17:1	cis-10-Heptadekenoik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C18:1n9c	Oleik asit	4.55988	40.48823
C18:1n9t	Elaidik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C20:1n9	cis-11-Eicosenoic asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C22:1n9	Erusik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C24:1n9	Nervonik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
Σ MUFA		4.55988	40.48823
Çoklu doymamış yağ asitleri (Polyunsaturated Fatty Asits-PUFA)			
C18:2n6c	Linoleik asit	0.62858	9.1255
C18:2n6t	Linolelaidik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C18:3n6	γ -Linolenik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C18:3n3	α -Linolenik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C20:2	cis-11,14-Eicosadienoic asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C20:3n6	cis-8,11,14-Eicosatrienoic asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C20:3n3	cis-11,14,17-Eicosatrienoic asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C20:4n6	Aracşidonik asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C20:5n3	cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C22:2	cis-13,16-Docosadienoic asit	T.E.D.A	T.E.D.A
C22:6n3	cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaenoic asit	T.E.D.A	T.E.D.A
Σ PUFA		0.62858	9.44862

T.E.D.A.; Tespit edilebilir düzeyin altında

GC-FID; Gaz Kromatografisi-Alev İyonizasyon Dedektörü

Tablo 4.2. Glikoz şurubu ve fruktozun şeker bileşenleri içerik analiz sonuçları

Cinsi	Parametre	Analiz Sonuçları	Analiz Yöntemi
Glikoz Şurubu	Şeker Bileşenleri	Kuru Madde %84,5	HPLC
		Sakkaroz %16	
		Glikoz %41,2	
		Fruktoz %1,5	
Fruktoz Meyve Şekeri	Şeker Bileşenleri	Kuru Madde- katı	HPLC
		Sakkaroz <R. L.	
		Glikoz <R. L.	
		Fruktoz %100	

<R. L. Raporlama Limitinin Altında

HPLC; Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

4.1. Palm Yağı Uygulaması

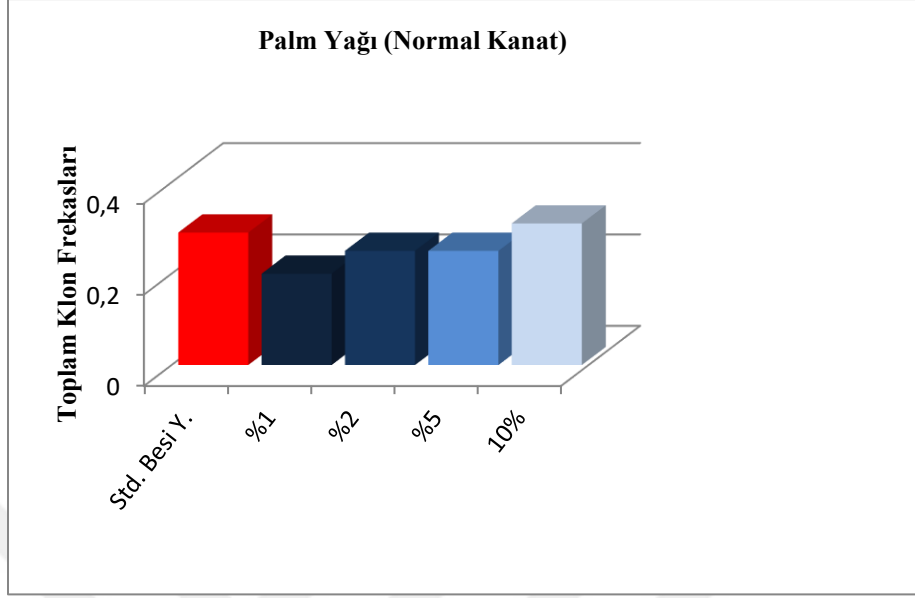
Farklı dozlarda palm yağı uygulanan bireylerden elde edilen veriler ve bu verilerin istatistiksel analizleri Tablo 4.3’de toplam klonlardaki frekans dağılımları da Şekil 4.1’de verilmiştir. Yapılan istatistik analizleri sonucunda palm yağı uygulamalarında normal kanatlı bireylerde pozitif sonuç gözlenmemiştir. %1 palm yağı uygulamalarında tüm klonlarda negatif sonuçlar görülmektedir. %2 ve %5 palm yağı uygulamalarında küçük tek tip klonların frekansında az da olsa bir artış görülsede istatistiki açıdan önemli olmadığı tespit edilmiştir. En yüksek doz olan %10 uygulamasında da istatistiki olarak önemli olmayan frekans artışı tespit edilmiştir. Normal kanatlarda pozitif sonuçların elde edilmemesi nedeniyle serrat kanatların incelenmesine gerek görülmemiştir.

Tablo 4.3. Palm yağı uygulamasından elde edilen normal kanatlı bireylerin verileri

Dozlar	Kanat Sayısı (N)	Küçük tek tip klonlar (1-2 cells) (m=2)			Büyük tek tip klonlar (> 2 cells) (m=5)			İkiz klonlar (m=5)			Toplam mwh klonları* (m=2)			Toplam klonları (m=2)			Klon İndüksiyon Frekansı (10 ⁵ hücre)
		No	Fr	D	No	Fr	D	No	Fr	D	No	Fr	D	No	Fr	D	
Normal Kanat																	
Distile Su	64	12	0,19		1	0,02		0	0,00		13	0,20		13	0,20		0,83
1 mM EMS	80	81	1,01	+	46	0,57		12	0,15	+	134	1,67	+	139	1,73	+	6,86
Std. Besi Y.	80	15	0,19		4	0,05		4	0,05		23	0,29		23	0,29		1,18
%1	80	15	0,19	-	0	0,00	-	1	0,01	-	16	0,20	-	16	0,20	-	0,82
%2	80	20	0,25	i	0	0,00	-	0	0,00	-	20	0,25	-	20	0,25	-	1,02
%5	80	19	0,24	i	3	0,04	-	1	0,01	-	20	0,25	-	20	0,25	-	1,02
%10	78	21	0,27	i	3	0,04	-	0	0,00	-	24	0,31	i	24	0,31	i	1,26

Fr., frekans; D., istatistik sonuçlarının gösterimi: +, pozitif; -, negatif; i, önemsiz fark; m=çarpım faktörü; olasılık düzeyi= 0.05

*Tek tip mwh ve ikiz klonların toplamı



Şekil 4.1. Palm yağı uygulamalarının normal kanatlı bireylerdeki toplam klon frekans dağılımları

4.2. Hindistan Cevizi Yağı Uygulaması

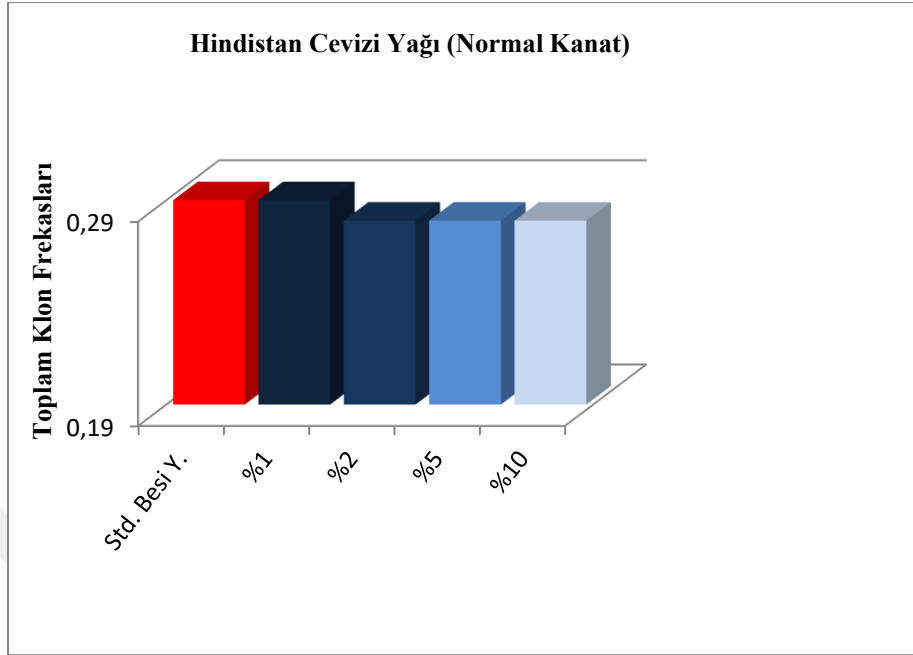
Hindistan cevizi yağı uygulamalarında palm yağı uygulama sonuçlarına benzer veriler elde edilmiştir. Tüm dozlarda küçük tek tip klonların frekanslarında görülen artış istatistiki olarak önemsizdir. Toplam klonlar göz önüne alındığında negatif sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 4.4). Bu yüzden serrat kanatların incelenmesine gerek görülmemiştir. Toplam klon frekanslarının dağılımı Şekil 4.2 de verilmiştir.

Tablo 4.4. Hindistan cevizi yağı uygulamasından elde edilen normal kanatlı bireylerin verileri

Dozlar	Kanat Sayısı (N)	Küçük tek tip klonlar (1-2 cells) (m=2)			Büyük tek tip klonlar (> 2 cells) (m=5)			İkiz klonlar (m=5)			Toplam mwh klonları* (m=2)			Toplam klonları (m=2)			Klon İndüksiyon Frekansı (10 ⁵ hücre)
		No	Fr	D	No	Fr	D	No	Fr	D	No	Fr	D	No	Fr	D	
Normal Kanat																	
Distile Su	64	12	0,19		1	0,02		0	0,00		13	0,20		13	0,20		0,83
1 mM EMS	80	81	1,01	+	46	0,57	-	12	0,15	+	134	1,67	+	139	1,73	+	6,86
Std. Besi Y.	80	15	0,19		4	0,05		4	0,05		23	0,29		23	0,29		1,18
%1	80	23	0,29	i	0	0,00	-	0	0,00	-	23	0,29	-	23	0,29	-	1,18
%2	80	19	0,24	i	2	0,03	-	1	0,01	-	22	0,28	-	22	0,28	-	1,13
%5	80	16	0,20	i	4	0,05	-	2	0,03	-	22	0,28	-	22	0,28	-	1,13
%10	80	16	0,20	i	6	0,08	i	0	0,00	-	22	0,28	-	22	0,28	-	1,13

Fr., frekans; D., istatistik sonuçlarının gösterimi: +, pozitif; -, negatif; i, önemsiz fark; m=çarpım faktörü; olasılık düzeyi= 0.05

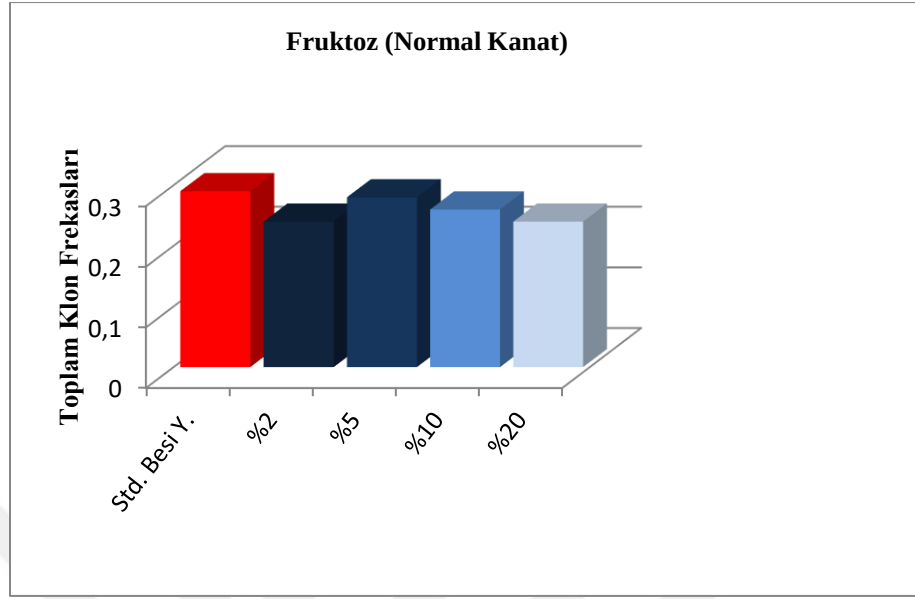
*Tek tip mwh ve ikiz klonların toplamı



Şekil 4.2 Hindistan cevizi yağı uygulamalarının normal kanatlı bireylerdeki toplam klon frekans dağılımları

4.3. Fruktoz Uygulamaları

Fruktoz uygulamalarından elde edilen sonuçlar Tablo 4.5’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre normal kanatlı bireylerde sadece %2 ve %5 lik uygulamaların küçük tek tip klonlarında frekans artışı gözükmemektedir. Diğer tüm verilerde negatif sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 4.5). Tüm uygulama gruplarında toplam klon frekanslarında ve klon indiksiyon frekanslarında artış kaydedilmemiştir. Bu nedenle serrat kanatlı bireyler incelenmemiştir. Toplam klon frekanslarının dağılımı Şekil 4.3 de verilmiştir.



Şekil 4.3 Fruktoz uygulamalarında normal kanatlı bireylerin toplam klon frekans dağılımları

Tablo 4.5. Fruktoz uygulamasından elde edilen normal kanatlı bireylerin verileri

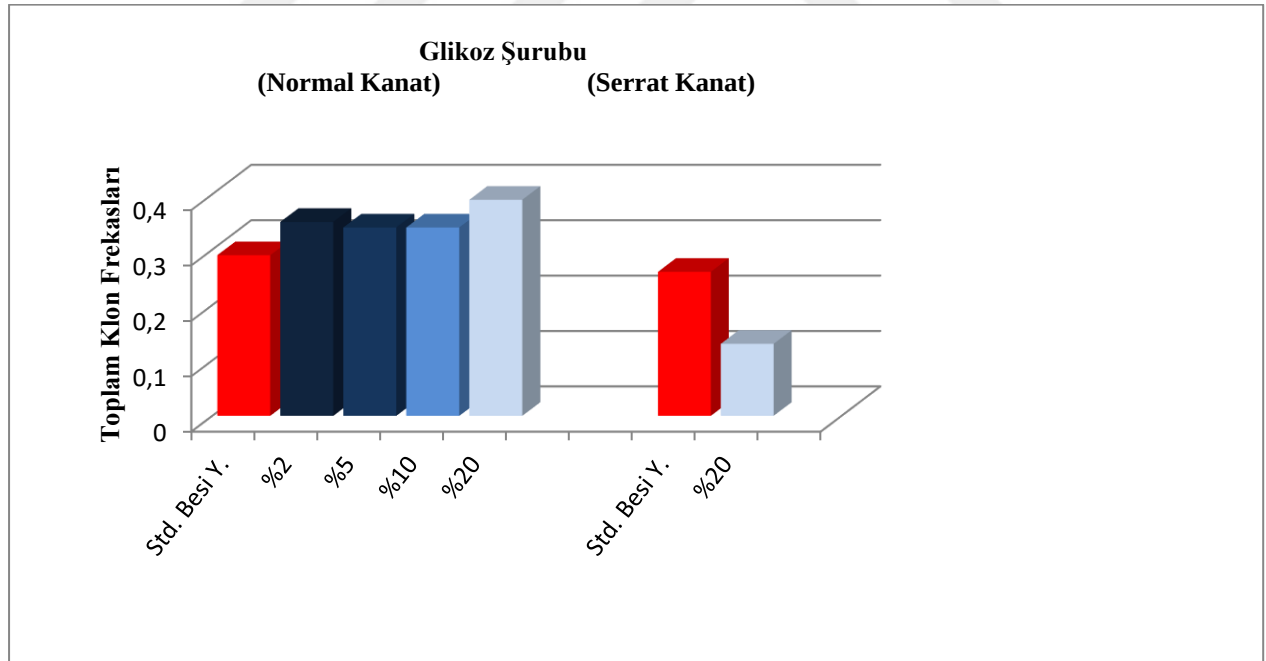
Dozlar	Kanat Sayısı (N)	Küçük tek tip klonlar (1-2 cells) ($m=2$)			Büyük tek tip klonlar (> 2 cells) ($m=5$)			İkiz klonlar ($m=5$)			Toplam mwh klonları* ($m=2$)			Toplam klonları ($m=2$)			Klon İndüksiyon Frekansı (10^5 hücre)
		No	Fr	D	No	Fr	D	No	Fr	D	No	Fr	D	No	Fr	D	
Normal Kanat																	
Distile Su	64	12	0,19		1	0,02		0	0,00		13	0,20		13	0,20		0,83
1 mM EMS	80	81	1,01	+	46	0,57	+	12	0,15	+	134	1,67	+	139	1,73	+	6,86
Std. Besi Y.	80	15	0,19		4	0,05		4	0,05		23	0,29		23	0,29		1,18
%2	80	14	0,18	-	3	0,04	-	2	0,02	-	19	0,24	-	19	0,24	-	0,97
%5	80	21	0,26	i	1	0,01	-	0	0,00	-	22	0,28	-	22	0,28	-	1,13
%10	80	20	0,25	i	1	0,01	-	0	0,00	-	21	0,26	-	21	0,26	-	1,08
%20	78	18	0,23	i	1	0,01	-	0	0,00	-	19	0,24	-	19	0,24	-	1,00

Fr., frekans; D., istatistik sonuçlarının gösterimi: +, pozitif; -, negatif; i, önemsiz fark; m =çarpım faktörü; olasılık düzeyi= 0.05.

*Tek tip mwh ve ikiz klonların toplamı

4.4. Glikoz Şurubu Uygulamaları

Tablo 4.6’de normal kanatlı bireylerin glikoz şurubu uygulamalarından elde edilen sonuçları verilmiştir. Bu sonuçlara göre %2, %5 ve %10 luk uygulamalar genel olarak klon frekanslarında artışa neden olmuştur. Yapılan istatistik analizi bu artışların önemli düzeyde olmadığını göstermektedir. Bu nedenle serrat kanatlı bireyler inceleme dışı bırakılmıştır. Ancak %20 glikoz şurubu dozunda frekans artışları daha belirgin bir şekilde görülmektedir. Küçük tek tip klonlarda ki artış önemli düzeydedir ve istatistiki olarak pozitif sonuç vermiştir. Toplam *mwh* ve toplam klon frekanslarındaki artış diğer dozlara göre fazla olsada yine de istatistiki olarak önemsizdir. Küçük tek tip klonlarda frekans artışının görülmesi neticesinde bu dozda serrat kanatların da mikroskobik incelemesi yapılmıştır. Serrat kanatların istatistiksel analiz sonuçlarına göre küçük tek tip klonların frekanslarında azalma gözlenmiştir. Bu da bize yüksek doz glikoz şurubunun az da olsa rekombinasyonu tetiklediğini göstermektedir. Diğer klonların frekanslarında da azalma görülmektedir. Toplam klon frekanslarının dağılımı Şekil 4.4 de gösterilmektedir.



Şekil 4.4 Glikoz şurubu uygulamalarının normal ve serrat kanatlardaki toplam klon frekans dağılımları

Tablo 4.6. Glikoz şurubu uygulamasından elde edilen normal ve serrat kanatlı bireylerin veriler

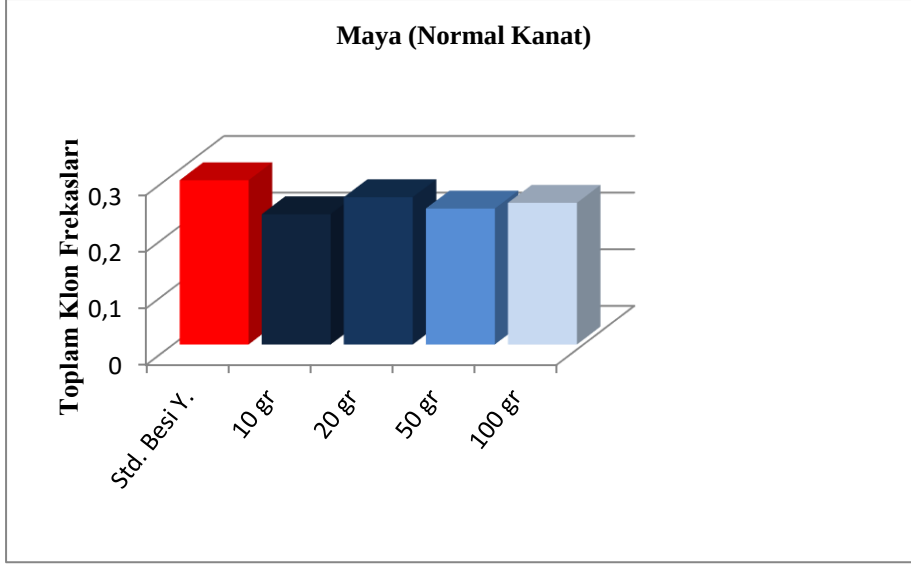
Dozlar	Kanat Sayısı (N)	Küçük tek tip klonlar (1-2 cells) (m=2)			Büyük tek tip klonlar (> 2 cells) (m=5)			İkiz klonlar (m=5)			Toplam mwh klonları* (m=2)			Toplam klonları (m=2)			Klon İndüksiyon Frekansı (10 ⁵ hücre)
Normal Kanat		No	Fr	D	No	Fr	D	No	Fr	D	No	Fr	D	No	Fr	D	
Distile Su	64	12	0,19		1	0,02		0	0,00		13	0,20		13	0,20		0,83
1 mM EMS	80	81	1,01	+	46	0,57	+	12	0,15	+	134	1,67	+	139	1,73	+	6,86
Std. Besi Y.	80	15	0,19		4	0,05		4	0,05		23	0,29		23	0,29		1,18
%2	80	23	0,29	i	3	0,04	-	2	0,03	-	28	0,35	i	28	0,35	i	1,43
%5	80	26	0,33	i	1	0,01	-	0	0,00	-	27	0,34	i	27	0,34	i	1,38
%10	80	25	0,31	i	1	0,01	-	1	0,01	-	27	0,34	i	27	0,34	i	1,38
%20	80	30	0,38	+	1	0,01	-	0	0,01	-	31	0,39	i	31	0,39	i	1,59
Serrat Kanat																	
Distile Su	66	11	0,13		1	0,01					12	0,18		12	0,18		0,75
1 mM EMS	80	73	0,91	+	25	0,31	+				98	1,32	+	98	1,32	+	5,02
Std. Besi Y.	80	20	0,25		1	0,01					21	0,26		21	0,26		1,07
%20	62	8	0,13	-	0	0,00	-				8	0,13	-	8	0,13	-	0,53

Fr., frekans; D., istatistik sonuçlarının gösterimi: +, pozitif; -, negatif; i, önemsiz fark; m=çarpım faktörü; olasılık düzeyi= 0.05

*Tek tip mwh ve ikiz klonların toplamı

4.5. Maya Uygulamaları

Farklı dozlarda maya uygulanan bireylerden elde edilen veriler ve istatistik analiz sonuçları Tablo 4.7’de verilmiştir. Tüm dozların analizleri sonucunda toplam klon frekanslarında ve klon indüksiyon frekanslarında artış gözlenmiştir. (Tablo 4.7). Toplam klon frekans dağılımları Şekil 4.5’de gösterilmektedir.



Şekil 4.5 Maya uygulamalarının toplam klon frekans dağılımları

Tablo 4.7. Maya uygulamasından elde edilen normal kanatlı bireylerin verileri

Dozlar	Kanat Sayısı (N)	Küçük tek tip klonlar (1-2 cells) ($m=2$)			Büyük tek tip klonlar (> 2 cells) ($m=5$)			İkiz klonlar ($m=5$)			Toplam mwh klonları* ($m=2$)			Toplam klonları ($m=2$)			Klon İndüksiyon Frekansı (10^5 hücre)
		No	Fr	D	No	Fr	D	No	Fr	D	No	Fr	D	No	Fr	D	
Normal Kanat																	
Distile Su	64	12	0,19		1	0,02		0	0,00		13	0,20		13	0,20		0,83
1 mM EMS	80	81	1,01	+	46	0,57		12	0,15	+	134	1,67	+	139	1,73	+	6,86
Std. Besi Y.	80	15	0,19		4	0,05		4	0,05		23	0,29		23	0,29		1,18
10 g	80	19	0,24	i	3	0,04	-	0	0,00	-	22	0,23	-	22	0,23	-	1,13
20 g	80	16	0,20	i	4	0,05	-	1	0,01	-	21	0,26	-	21	0,26	-	1,08
50 g	80	19	0,24	i	1	0,01	-	0	0,01	-	20	0,25	-	20	0,25	-	1,02
100 g	80	15	0,19	-	4	0,05	-	1	0,01	-	20	0,25	-	20	0,25	-	1,02

Fr., frekans; D., istatistik sonuçlarının gösterimi: +, pozitif; -, negatif; i, önemsiz fark; m =çarpım faktörü; olasılık düzeyi= 0.05.

*Tek tip mwh ve ikiz klonların toplamı

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, yağ, şeker veya protein açısından zengin bir diyet ile beslenmenin *Drosophila melanogaster* kanat somatik mutasyon ve rekombinasyon testi ile mutajenik ve/veya rekombinojenik etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Bu amaçla şeker grubu olarak; glikoz şurubu (%2, %5, %10, %20) ve fruktoz (%2, %5, %10, %20), yağ grubu olarak; palm yağı (%1, %2, %5, %10) ve hindistan cevizi yağı (%1, %2, %5, %10) denenmiştir. Protein grubu olarak ise mayanın farklı dozları (10 g, 20 g, 50 g, 100 g) ile çalışılmıştır. Yapılan literatür taramalarında *Drosophila*'da beslenme ile ilgili obezite, tip 2 diyabet ve enerji kısıtlaması çalışmalarında kullanılan besin grupları olduğu görülmüştür. Ancak bu maddelerin *Drosophila* kanat somatik mutasyon ve rekombinasyon testi ile yapıldığı çalışmalara rastlanmamıştır. Çalışmada standart *Drosophila* besi yerinde değişiklikler yapılarak uzun süreli bir beslenme sağlanmıştır.

Palm yağı gibi bitkisel yağlar günümüzde her türlü paketli ürün içerisine girmektedir. 'Bitkisel yağ içerir' ibaresinin yazıldığı birçok üründe de bulunmaktadır. Margarin, çikolata, kraker, dondurma, donmuş pizza hamuru, paketli ekmek, şekerlemeler gibi işlenmiş gıdaların çoğunda ve şampuan, deterjan, sabun, ruj gibi bakım ürünlerinin içeriğinde yer almaktadır. Özellikle market raflarında sevilen atıştırmalıklarda bulunması çocukların sıklıkla maruz kalmasına neden olmaktadır. Benzer şekilde hindistan cevizi yağı da son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Palm yağının aksine hindistan cevizi yağı bireysel olarak günlük kullanım alanı edinmiştir. Çay, kahve ve yemeklerin içersine konularak tüketilmektedir. Bu yüzden bu iki yağ grubu çalışmamızda öncelikli olarak belirlenmiştir. Daha ucuz olması ve daha kolay üretilmesi açısından piyasadaki neredeyse bütün tatlı tüketim maddeleri içinde gıda katkı maddesi olarak glikoz şurubu bulunmaktadır. Nişastanın hidrolizi ile elde edilir ve çay şekerine göre tatlılık oranı daha yüksektir. Çok sık maruz kalınması açısından çalışmaya glikoz şurubu da dahil edilmiştir. Ayrıca doğal meyvelerden elde edilen fruktoz şekerini de diğer bir şeker grubu olarak kullanılmıştır. Literatür taramasında yapılan çalışmalar, *Drosophila* besi yerinde protein içeriğini artırmak için kuru maya kullanıldığını göstermektedir. Bu yüzden standart besi yeri içeriğinde de bulunan maya bu çalışmada da besi yerinin protein içeriğini artırmak için kullanılmıştır.

Çok sayıda araştırma, çevresel maruziyetlerin epigenetik belirteçler üzerindeki etkilerini incelemiş ve bazı patolojik koşullarda olanlara benzer şekilde epigenetik durumları (özellikle DNA

metilasyonu ve histon modifikasyonları açısından) değiştirebilen birçok toksik maddeyi tanımlamıştır. Büyüyen ve gelişen dokular için yaşamın erken dönemindeki maruziyetler kritik bir önem taşımaktadırlar (Collotta ve ark., 2013; Modgil ve ark., 2014; Fedeli ve ark., 2017; Miyaso ve ark., 2017). Sadece doğum öncesi ve anne karnındaki dönemler değil, aynı zamanda doğum sonrası erken yaşam ve hızlı fizyolojik değişiklikler (ergenlik ve yaşlanma gibi) ile karakterize edilen epigenetik yeniden şekillenme dönemleri de duyarlı maruziyet dönemini temsil etmektedir. Geç başlangıçlı bazı hastalıkların, kökenlerini erken yaşam döneminde aldığı veya en azından yaşamın ilk evrelerinde meydana gelen ataklardan etkilendiği bulunmuştur. Ayrıca, bireylerde değişikliklere yol açabilen ve bireyleri yaşamın ilerleyen dönemlerinde hastalığa yatkın hale getirebilen (“erken yaşam programlaması” olarak adlandırılan) doğum öncesi ve doğum sonrası beslenme etkilerine ek olarak, nesiller arası mekanizmalar da dikkate alınmalıdır. Nesiller arası epigenetik kalıtım, maruz kalınan mekanizma hakkında çok az şey bilinmesine rağmen, birkaç farklı çevresel maruziyetten kaynaklanabilmektedir. Maternal diyabet, davranışsal programlama (anne bakımı), beslenme müdahaleleri (karbonhidrattan zengin veya yağdan zengin diyet veya kalori kısıtlaması), glukokortikoidler ve egzersiz, endokrin bozucular, gebelik ve emzirme döneminde stres gibi faktörlerin hepsinin annede baskıya neden olabileceği tespit edilmiştir (Bordoni ve Gabbianelli, 2019). Besinlerin genler üzerindeki etkisini açıkça gösteren örneklerden biri, kürk rengi varyasyonunun ve sağlıklı/sağlıksız fenotipin annenin diyetine göre gelişimin erken dönemlerinde belirlendiği agouti faresidir (Morgan ve ark., 1999). Başka bir örnek, hamile farelerde, önemli gen ekspresyonu değişiklikleri, mRNA değişiklikleri ve yavruların beyinlerinde farklı DNA metilasyon kalıplarının belirlenmesiyle sonuçlanan protein malnütrisiyonu ile temsil edilmektedir. İnsanlar üzerinde nesiller arası mirası doğrulayan çalışmalar da mevcuttur. İlk örneklerden biri, bir nesildeki açlığın, onun yavrularında glikoz intoleransı ve metabolik bozukluklar riskini etkilediğini gösteren “Hollanda kıtlığı çalışması”dır. Bir başka önemli çalışma, baba tarafından aşırı beslenmenin torunlarda veya çocuklarda kardiyovasküler hastalık veya diyabet riskini artırdığı, babanın ergenliği sırasında besin alımının az olmasının ise yavrularda zıt bir etki yarattığı görülmüştür (Bordoni ve Gabbianelli, 2019).

Çeşitli organizmalarda yapılan çalışmalar diyet kısıtlamasına odaklanmaktadır (Güler, 2014; Hwangbo ve ark., 2004). *Drosophila* larvalarında beslenme gücünün erişkinliği etkilediği ve buna gen farklılıklarının aracılık ettiği gösterilmiştir. Çalışmamızda bu kısıtlamaların aksine besin öğelerinin dozlarındaki artışın etkisine bakılmıştır. Yaşamın erken zamanlarındaki beslenme

alışkanlıkları yetişkinlikte kalıcı sonuçların olabileceği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Güler, 2014; Hwangbo ve ark., 2004; Urquhart-Cronish ve Sokolowski, 2014).

Yetişkin *Drosophila melanogaster*'da yüksek yağlı diyetle (HFD) 10 günlük maruz kalmanın ardından mitokondriyal varyasyonların araştırıldığı çalışmanın sonucuna göre mitokondriyal solunum hızının azaldığı gösterilmiştir. Tüm *Drosophila*'larda çoklu farklı metabolik yollardan metabolitlerin biriktiği ve çoklu doymamış yağ asitlerinin arttığı bunula birlikte doymuş ve tekli doymamış yağ asitlerinin oranının azaldığı belirlenmiştir (Cormier ve ark., 2021).

Başka bir çalışmada (Heinrichsen ve ark., 2013) *Drosophila melanogaster*'de diyet kaynaklı obezitenin modellenmesiyle, yüksek yağlı bir diyetle transkripsiyonel ve metabolik değişiklikler incelenmiştir. Yüksek yağlı diyetin uygun trigliserit depolaması ve stres toleransı için gerekli bir gen olan CG9510 ekspresyonunu baskıladığı bulunmuştur. Yüksek yağlı diyetle beslenen sineklerde miristat, palmitat, oleat ve stearat dahil olmak üzere toplam yağ asidi miktarı önemli derecede artmıştır (Heinrichsen ve ark., 2013). Yüksek yağlı diyet *Drosophila*'da da memelilere benzer olarak; yüksek trigliserit, insülin/glikoz hemoostazında bozulmaya neden olmaktadır. Ayrıca diyabetik kardiyomiyopatiye benzer kardiyak lipid birikimine de neden olmaktadır. Yüksek yağlı diyetle meydana gelen bu metabolik ve kardiyotoksikfenotipler, insülin-TOR (rapamisin hedefi) sinyalinin inhibe edilmesiyle bloke edilmektedir. Birse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın (Birse ve ark., 2010) bulguları; sineklerde insülin-TOR sinyallerine ve lipid metabolizma reseptörlerine bağımlı olarak obezite oluştuğunu göstermiştir (Heinrichsen ve ark., 2013; Birse ve ark., 2010; Labayen ve ark., 2016). %20 palm yağı içeren bir diyet ile beslenen ratların serum LDL, trigliserit, total kolesterol düzeylerinin artmasına karşın, 12 hafta sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında LDL düzeyi ve total kolesterol seviyesi önemli ölçüde düşmüştür. Bunun sebebinin palm yağında bulunan A ve E vitamenden ve antioksidan özelliğin yüksek olmasından kaynaklandığını belirtmişlerdir (Onyeali ve ark., 2010). Palm yağının kızartmada kullanılmasıyla sözü edilen antioksidan özelliğinin büyük ölçüde azaldığını göstermiştir (Xian ve ark., 2012; Hamid, 2014; Matthäus, 2007).

Palm yağı rafine edilmesiyle farklı türevler ortaya çıkmaktadır. Yüksek sıcaklıkların uygulanması ile ortaya çıkan tepkimeler sonucunda 3-monokloropropan-1,2-diol (3-MCPD) ve glisidol yağ asidi esterleri yüksek oranda oluşmaktadır. Kısa süreli 3-MCPD'ye maruz kalmanın sıçanlarda böbrek toksisitesi oluşturduğu (Buhrke ve ark. 2017) başka bir çalışmada da hemoglobin içeriğini

düşürerek kırmızı kan hücrelerinde fonksiyon bozukluklarına neden olduğu belirtilmektedir (Edem ve ark. 2002). Ayrıca uzun süreli maruz bırakmalarda testiküler toksisiteye neden olduğu da ifade edilmektedir. (Andres ve ark., 2013). Glisidol'ün Chinese hamster yumurtalık hücrelerinde hprt gen mutasyonunu artırdığı belirtilmektedir. (Aasa ve ark. 2016). 3-monokloropropan-1,2-diol'ün genotoksik olmayan bir kanserojen olduğu belirtilirken glisidol genotoksik kanserojen olarak tanımlanmıştır (Clemens ve ark. 2017). Literatürde palm yağının doğrudan kendisinin genototoksik etkilerinin belirlendiği bir çalışmaya tarafımızdan rastlanmamıştır. Yapmış olduğumuz çalışmanın sonuçlarına göre palm yağı *Drosophila* 'da mutasyon ve/veya rekombinasyona neden olmamıştır. *Drosophila* besi yeri hazırlanması sırasında çok fazla kaynatma işlemi yapılmaması palm yağının yüksek sıcaklıklarda oluşturduğu ürünlerin meydana gelmesini engellemiş olabilir. Ayrıca palm yağının bileşiminde bulunan karoten ve tokoferol içeriklerinin de bozulmaması genotoksik etkinin görülmesini engellemiş olabileceğini düşündürmektedir.

Beş gün boyunca %3-30 arasında (%3-7-15-30) hindistan cevizi yağıyla beslenen sineklerde tüm vücutta trigliserit seviyelerinde artış görülmüştür (Birse ve ark., 2010). Ayrıca sineklerde lipit birikiminin doza bağlı olarak gerçekleştiği sonucuna ulaşılmıştır. Daha sonra hindistan cevizi yağının bileşenleri olan laurik asit ve miristik asit ayrı ayrı verilmiştir. Yine aynı şekilde vücut lipitlerinde artış görülmüştür. Yüksek yağlı diyetle ilk maruziyetten sonra (ilk 2 gün) glikoz seviyesindeki azalmaya karşılık olarak insülin salınımı ve insülin benzeri peptit (Dilp2) seviyesi artmaktadır. Maruziyet arttıkça (5-10 gün), insülin benzeri peptit seviyesi düşmekte insülin direncine bağlı olarak glikoz seviyeleri de artmaya başlamaktadır. Glikoz-insülin hemoostazını gösteren bir başka belirteç, yüksek yağlı diyetle azalan böylece glikoz alımını azaltan fosforileAkt (pAkt)'tır. Yüksek yağlı diyetle normal diyet karşılaştırıldığında pAkt seviyesi yüksek yağlı diyetle daha azdır. TOR yolunun sistemik inhibisyonu yüksek yağın neden olduğu aşırı yağ birikimini önlemektedir. Aynı çalışmada TOR-mutant (TOR yolu inhibisyonu olan) olan sineklere verilen normal diyet ve yüksek yağlı diyetin uçuş kabiliyetine etkisi araştırılmıştır. Sonuçlar TOR-mutant olan türlerde daha az yağ birikimi olduğunu, yüksek yağla beslenen sineklerin uçuş kabiliyetlerinin azaldığını göstermiştir (Birse ve ark., 2010).

Ayrıca yüksek yağlı diyetle (% 30 hindistan cevizi yağı) beslenen yabani tip yetişkin sineklerin kardiyomiyositlerinde artan yağ, glikoz ve Dilp olduğu ve miyofibriler düzensizlik seviyelerine sahip olduğu tespit edilmiştir (Diop ve Bodmer, 2015). Bir başka çalışmada yağ bakımından zengin

bir besin takviyesi, nöbet geçirmeye meyilli *Drosophila*'da nöbet benzeri aktiviteyi ve felci ortadan kaldırmaktadır (Radlicz ve ark., 2019).

Yüksek yağlı diyet kaynaklı obezite, hem *Drosophila* hem de insanlarda kalp ve hareketlilik erken yaşlanma ve mortaliteye neden olmaktadır. %30 hindistan cevizi yağı içeren diyetle beslenen sinekler, 1 haftalıklarından 5 haftalık oluncaya kadar dayanıklılık egzersizi yaptırılmıştır. Daha sonra triaçilgliserol seviyeleri, tırmanma indeksi, kardiyak fonksiyon, ömür ve dSir2 mRNA ekspresyonları ölçülmüştür. Dayanıklılık egzersizinin tırmanma kapasitesini, kalp kasılmasını ve hem yüksek yağlı diyetle hem de yaşlanan sineklerde vücut ve kalp triasilgliserol seviyelerini, kalp fibrilasyonunu ve mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Bu nedenle, ömür boyu dayanıklılık egzersizi, yüksek yağlı diyetin neden olduğu hızlandırılmış yaşa bağlı lokomotor bozukluğu, kalp fonksiyon bozukluğu, ölüm ve *Drosophila*'da yüksek yağlı diyetin neden olduğu erken yaşlanmayı önlemektedir (Wen ve ark., 2018).

Hindistan cevizi yağı ile genotoksisite arasındaki ilişkiye odaklanan çalışma sayısı çok sınırlıdır. Dişi F344 ratlarının besinlerine ayçiçeği, kolza tohumu, zeytin ve hindistan cevizi yağı ilavesinin ardından yapılan incelemede hindistan cevizi yağının etheno-dA hasar oluşumunu en yüksek düzeyde artıran yağ olduğu gösterilmiştir (Eder ve ark. 2006). Eder ve ark. (2008) yapmış olduğu diğer bir çalışmada dişi F344 ratlarının besinlerine eklenen hindistan cevizi yağının mide ve ince bağırsak mukoza hücrelerinde DNA hasarına neden olduğunu göstermişlerdir (Eder ve ark. 2008). Bizim elde ettiğimiz sonuçlara göre hindistan cevizi yağı *Drosophila*'da genotoksik etki göstermemektedir.

Şeker tüketiminin sağlık üzerine etkileri uzun yıllardır tartışılan bir konu olmuştur. Genler üzerindeki değişimler çevresel faktörlere oldukça bağlıdır. Yağların yanı sıra özellikle karbonhidrat alımındaki değişiklikler önemlidir. Hücre içindeki düzenlemeler, gen ekspresyonu ve karbonhidrat metabolizmasıyla yakından ilişkilidir. Son zamanlarda, kanıtlar yüksek oranda basit karbonhidrat ve fruktoz alımını, özellikle meşrubat tüketimiyle, karaciğer hastalıkları gelişimi ile ilişkilendirmektedir (Inomata ve ark., 2018; Schwarz ve ark., 2012). *Drosophila* diyetindeki karbonhidrat miktarında yapılan değişimler ilgili bazı genlerin ekspresyonunu etkilemektedir (Inomata ve ark., 2018).

Glikozun fruktozdan daha toksik olduğu bilinmesine rağmen fruktoz yüksek dozlarda başka olumsuz etkilere yol açmaktadır. Fruktoz bakımından zengin bir diyetle beslenen sıçanlarda hepatik yağda artış gözlenmiştir (Schwarz ve ark., 2012). Yüksek fruktozlu diyet, lipojenik yolu ve lipid birikimini güçlendirdiği için non-alkolik karaciğer yağlanması ve hepatoselülerkarsinomun ilerlemesi ile ilişkilidir. Yüksek fruktoz diyeti (içme suyunda %33 fruktoz, *ad libitum*) ile beslenen farelerde meyve takviyesi ile fruktozun tümör ilerlemesindeki rolünü histolojik ve biyokimyasal testlerle 8 ay boyunca değerlendirilmiştir. Yüksek fruktoz fare grubunda tümör sayısı diğer gruptan fazla bulunmuştur. Trigliserid seviyeleri değerlendirildiğinde karaciğer dokusunda yüksek fruktoz diyeti grubu önemli ölçüde daha yüksek trigliserit içeriği göstermiştir. Sonuç olarak diyetle yüksek fruktoz tüketiminin, fruktoz alımına bağlı ve karbonhidratlardan bağımsız bir mekanizma ile karaciğer tümörünü teşvik ettiği güçlü bir şekilde gösterilmektedir. (Rodriguez ve ark., 2020).

Fareler ve primatlarda yapılan çalışmalar bağırsağın fruktoza aşırı maruziyetinin endoksinlerin bağırsak traslokasyonunu arttırdığını göstermiştir. Açık şekilde ifade edilecek olursa fruktozun yüksek miktarlarda alımı bağırsakta toksik aktiviteye sahip endotoksinlerin verdiği zararlı etkileri arttırmaktadır (Cox ve ark., 2011). Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlara göre fruktoz *Drosophila*'da genotoksik etki göstermemektedir. Fruktozun genotoksisitesini belirleyen başka çalışmalara literatürde ulaşamamıştır.

Çalışmada kullanılan bir diğer şeker grubu olan glikoz şurubu %2, 5 ve 10 uygulama gruplarında istatistiksel olarak kontrol grubundan farklı sonuçlar bulunmamıştır. Ancak yüksek doz olan %20 uygulama grubunda küçük tek tip klon frekanslarında artış gözlenmiş ve bu sonuçlar serrat kanatlı bireylerin sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Serrat kanatlı bireylerin sonuçlarında istatistiksel olarak negatif yönüne doğru kayma gözlenmiştir. Serrat kanatlı bireylere rekombinasyon baskılanmıştır. Dolayısıyla ortaya çıkması muhtemel olan genotoksik etki mutasyon sonucunda meydana gelebilir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre serrat kanatlı bireylerde pozitif sonuç bulunmaması bu dozda mutasyon meydana gelmediğini göstermiştir. Normal kanatlı bireylerde hem mutasyon hem de rekombinasyon meydana gelebilir ancak mutasyon olmadığını bildiğimizden normal kanatlı bireylerdeki genotoksik etki rekombinasyon sonucunda meydana gelmiştir diyebiliriz. Dolayısıyla glikoz şurubunun %20'lik yüksek dozu *Drosophila*'da az da olsa rekombinasyonu tetiklemiştir. Yapılan bir çalışmada da glikozun *Escherichia coli* bakterisinde kendiliğinden rekombinasyon frekansını artırdığı gözlenmiştir (Le ve ark., 2020).

Endojen ve ekzojen kaynaklı faktörlerin somatik hücre DNA'larında oluşturdukları hasarlar çeşitli mekanizmalarla tamir edilebilmektedir ve homolog rekombinasyon bu mekanizmalardan bir tanesidir. Somatik rekombinasyon, somatik hücrelerin genomlarını DNA hasarından korumak için gereklidir, ancak aynı zamanda, homolog rekombinasyon ile ilgili mekanizmaların oldukça mutajenik sonuçlara neden olabileceği de bildirilmektedir. Bununla birlikte tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonuna yol açarak tümörleşme sürecinde de önemli etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Bu açıdan önemli klinik etkilerinin olduğu da ifade edilmektedir (Siudeja ve Bardin, 2017).

Yapılan literatür taramalarında glikozun genotoksik etkileriyle ilgili bilgilere rastlanmamıştır. Ancak glikoz seviyesinin azaltılması ömür uzunluğunun artırmaktadır (Bass ve ark., 2007). Yüksek karbonhidratlı diyetlerin, özellikle bu şekilde fruktoz, sukroz veya nişasta ile zenginleştirilmiş diyetlerin *Drosophila*'da da obezite ve diyabet gibi fenotipleri üretebildikleri kanıtlanmıştır (Inomata ve ark., 2018; May ve ark., 2019). Yüksek şeker diyetinin yağ içeriğini ve insülin direncini arttırdığı gösterilmiştir ve yüksek şeker diyeti ile beslenen sineklerde kalp fonksiyonlarının analizi, yaşla birlikte daha belirgin hale gelen kardiyak aritmide bir artış olduğunu ortaya koymuştur (Diop ve ark., 2015). 100 g/L sukrozun diyetle verilmesi ile *Drosophila*'da doğurganlığın düştüğü görülmüştür. Bu nedenle diyet kısıtlaması çalışmalarında 50 g/L'nin üzerinde sukroz verilmemektedir. (Bass ve ark., 2007).

Meyve sineklerinde yüksek şeker diyeti (HSD) kaynaklı obezitenin, maya içeriğine göre standart sinek ortamındaki glikoz, fruktoz veya sakaroz içeriğinin arttırılmasıyla elde edildiği çalışmada *Drosophila*'daki HSD obezitesinin diğer çalışmalara paralel olarak insan obezitesine ve diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi bazı ilişkili hastalıklara yakın olduğu bildirilmiştir. Ortamın hazırlanmasında "standartlaştırılmış" bir formülün olmaması nedeniyle HSD'nin yaşam süresi üzerinde değişen etkileri olmuştur. Bazı çalışmalarda, HSD'nin yaşam süresini azalttığı rapor edilmiştir, örneğin, %2-20 sakaroz diyetinde yetişkin meyve sineklerinin ortalama yaşam süreleri, aynı konsantrasyon aralığında fruktoz veya glikoz içeren yiyecekleri tüketenlere kıyasla %13-27 oranında kısalmıştır (Lushchak ve ark., 2014).

Yüksek protein içerikli diyetlerin tüketimi Batı toplumlarında, özellikle vücut ağırlığı kaybı ile ilişkili olarak yaygın kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu diyetlerin kronik alımının sağlık etkileri hakkında bilgi eksikliği vardır (Díaz-Rúa ve ark., 2017). Yüksek yağ ve şeker içerikli

diyetlerin yerine, hepatik lipit içeriğini önlemek ve azaltmak için protein bakımından zengin diyetler önerilmektedir. Yüksek protein diyeti ile beslenme, yüksek yağlı diyetle indüklenen vücut ağırlığı artışını azaltmaktadır. Yüksek proteinli diyetle normal proteinli izokalorik bir diyetin karşılaştırıldığı çalışmada farelerde hepatik gen ekspresyonu analiz edilmiştir. Yüksek proteinle beslenenlerin karaciğerlerinde diğer gruba kıyasla artmış aminoasit havuzu ve azot metabolizması (aminoasit katabolizması, aminoasit taşınması, transaminasyonu) görülmüştür. Enerji ve oksidatif metabolizmayı tanımlayan gen setleri (nükleotit biyosentezi, TCA döngüsü ve oksidatif fosforilasyon, mitokondri biyosentezi, oksidatif strese yanıt, sterol metabolizması) yüksek proteinli diyetle artış göstermiştir (Schwarz ve ark., 2012).

Sıçanlarda altı haftalık yüksek proteinli diyet (%45 protein) kolonda pro-inflamatuar yanıtın ve oksidatif stresin arttırmasına neden olmasına rağmen bağırsak üzerindeki uzun süreli etkileri bilinmemektedir. Mu ve arkadaşlarının (Mu ve ark., 2017) yaptığı yüksek proteinli beslenmenin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada yüksek protein alımının mikrobiyatadaki yararlı mikroorganizmaları azalttığı görülmüştür (Mu ve ark., 2017). Yüksek protein alımının etkilerinin araştırıldığı sıçanlarda yapılan bir çalışmada sıçanlar iki gruba ayrılmıştır (kontrol n= 7, yüksek protein n= 6). Kontrol grubu %70 karbonhidrat, %10 yağ ve %20 proteinle beslenirken, yüksek protein grubu %45 karbonhidrat, %10 yağ ve %45 protein ile 4 ay boyunca beslenmiştir. Haftada üç kez vücut ağırlığı ve günlük besin alımı kaydedilmiştir. Çalışmada protein alımındaki artış, diyetteki karbonhidratlarda eşzamanlı bir azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu da gözlenen metabolik etkilerin sadece protein içeriğine özgül olmasını imkânsız hale getirmiştir. Yüksek protein diyeti ile beslenen aynı özelliklere sahip hayvan grubunun önceki sonuçları karaciğer, yağ dokusu, kas ve böbrek gibi farklı homeostatik dokuların bileşiminde değişiklik göstermiştir. Yüksek proteinle beslenen grupta kontrol grubuna göre hepatiktrigliserit içeriğinde %75'lik bir artış olmuştur. Esas olarak bu şekilde lipit birikimi, non-alkolik karaciğer yağlanması için bir ön koşul olarak kabul edilmektedir. Sıçanlarda yüksek protein diyetine adaptasyondan sonra, deamine aminoasitlerin sadece yarısının, karaciğer enerjisi gereksinimlerindeki sınırlamalar nedeniyle postprandiyal fazda hemen okside olduğu sonucuna varılmıştır. Diğer yarının trigliserit olarak geçici olarak depolandığı görülmüştür (Díaz-Rúa ve ark., 2017).

Fareler düşük proteinli, yüksek karbonhidratlı diyet ile 8 hafta boyunca kısıtlama olmadan beslendiğinde, yüksek proteinli, düşük karbonhidratlı diyetlerle beslenenlere göre metabolik iyileşme ile sonuçlanmaktadır (Solon-Biet ve ark., 2014). Yüksek proteinli diyetin uzun süreli tüketiminin, karaciğerdeki metabolik yollar üzerinde, artan trigliserit dengesizliği ve oksidatif strese yanıt olarak daha yüksek trigliserit birikimi gösteren bir etkisi vardır. Bu nedenle, genel olarak, vücut ağırlığını kontrol etmek için daha uzun süreler boyunca yüksek proteinli diyetlerin alınmamasına dikkat edilmelidir. Özellikle, diyabet, karaciğer veya böbrek hastalığı gibi diğer patolojileri olan bireylerin, bu tür diyetlerin potansiyel olumsuz etkilerine daha duyarlı olması gerekmektedir (Díaz-Rúa ve ark., 2017). Yüksek protein alımının hem düşük hem de yüksek yağ koşullarındaki hepatik lipit birikimi üzerindeki akut ve uzun vadeli etkisini araştırmak için yapılan çalışmada, vücut kompozisyonu, karaciğer yağı, VLDL üretim hızı ve hepatiktranskriptom üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Yüksek protein diyetleriyle beslenen farelerde daha düşük bir vücut ağırlığı, daha az yağlanma ve daha az hepatik lipit birikimini oluşturmuştur. Artan hepatik VLDL üretim hızının yanında, yüksek protein alımı üzerine transaminasyon, sitrik asit döngüsü ve oksidatif fosforilasyon gibi gelişmiş protein katabolik süreçlere bağlı olarak artan enerji kullanımı görülmüştür (Schwarz ve ark., 2012; Mu ve ark., 2017).

Çalışmamızda *Drosophila* besi yerinin maya içeriği artırılarak protein bakımından zengin bir beslenme şekli oluşturulmaya çalışılmıştır. Kanat somatik mutasyon ve rekombinasyon testi sonucuna göre hiçbir dozda kontrol grubuna göre frekans artışı gözlenmemiştir. Elde ettiğimiz verilere göre protein ağırlıklı beslenmenin *Drosophila*'da genotoksisiteyi artırmadığı sonucuna varılmıştır. Literatürde protein kısıtlama ile ilgili ömür uzunluğu, üreme başarısı ile ilgili çalışmalar (Krittika ve Yadav, 2019; Krittika ve ark., 2019; Ding ve ark., 2014) bulunmasına rağmen genotoksisitenin belirlenmesine yönelik bilgilere rastlanmamıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada farklı besin öğelerinin *Drosophila* beslenmesine eklenmesi yoluyla oluşturabilecekleri olası genotoksik etkiler araştırılmıştır. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan genotoksisite testi olan *Drosophila* kanat somatik mutasyon ve rekombinasyon testi seçilmiştir. İlk olarak palm yağı ve hindistan cevizi yağının farklı dozları kullanılarak zengin yağ içeriğine sahip besi yeri oluşturulmuştur. Her iki yağ grubunun dozlarında *Drosophila*'da mutasyon ve/veya rekombinasyona neden olmadığı gözlenmiştir. İkinci olarak fruktoz ve glikoz şurubunun farklı dozları kullanılarak şeker içeriği bakımından zengin bir besi yeri oluşturulmuş ve *Drosophila* beslenmesine eklenmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar fruktozun *Drosophila*'da genotoksik etkiye neden olmadığını göstermektedir. Ancak glikoz şurubu daha düşük dozlarda benzer sonuçlar gösterirken en yüksek dozda rekombinojenik etkide de az da olsa artış sergilemiştir. Mitotik rekombinasyonun genetik mozaiklik, tümör oluşumunun tetiklenmesi, hastalık fenotiplerinin ortaya çıkışında değişiklikler gibi farklı etkilerin ortaya çıkması gibi önemli sonuçları olduğu bilinmektedir. Bu açıdan elde edilen veriler glikozun rekombinojenik etkileri ile ilgili farklı çalışmalara öncülük edebilir. Son olarak besi yerinin protein içeriğini zenginleştirmek için standart besi yerinde de bulunan kuru mayanın belli oranlarda ilavesi yapılmıştır. Bu beslenme tipinde de *Drosophila*'da genotoksik etki tespit edilmemiştir.

Literatürde kullanmış olduğumuz besin içeriklerinin genotoksisiteleri ile ilgili olarak bilgi eksikliği olduğu gözlenmektedir. Yapmış olduğumuz çalışmadan elde edilen bulguların daha sonra yapılacak çalışmalara kaynak teşkil etmesi düşünülmektedir. Ayrıca yapılan çalışma ökaryotik sistemde in vivo bir çalışma olması ve kullanılan organizmanın ve memeli sisteminin genetik yapısının büyük homoloji göstermesi elde edilen sonuçların önemini daha da arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

Aasa J, Vare D, Motwani HV, Jenssen D, Törnqvist M. Quantification of the mutagenic potency and repair of glycidol-induced DNA lesions. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2016 Jul;805:38-45. doi: 10.1016/j.mrgentox.2016.05.011. Epub 2016 May 27. PMID: 27402481.

Abrat BO, Storey MJ, Storey BK, Lushchak VI. High amylose starch consumption induces obesity in *Drosophila melanogaster* and metformin partially prevents accumulation of storage lipids and shortens lifespan of the insects. *Comparative Biochemistry and Physiology*. 2018; 215: 55–62.

Andres S, Appel KE, Lampen A. Toxicology, occurrence and risk characterisation of the chloropropanols in food: 2-monochloro-1,3-propanediol, 1,3-dichloro-2-propanol and 2,3-dichloro-1-propanol. *Food Chem Toxicol*. 2013 Aug; 58:467-78. doi: 10.1016/j.fct.2013.05.024. Epub 2013 May 24.

Alabi TD, Olabiyi AF, Oguntibeju OO. Palm oil: its antioxidant potential in diabetes mellitus. *Antioxidants and diabetes*. 2016; Bölüm:18. s: 286-291.

Alam SM, Liang XF, Liua L. Indirect effect of different dietary protein to energy ratio of bait fishmori diets on growth performance, body composition, nitrogen metabolism and relative AMPK & mTOR pathway gene expression of Chineseperch. *Aquaculture Reports*. 2020; 16: 1-9.

Aniołowska M, Kita A. The effect of frying on glycidylesters content in palmoil. *Food Chemistry*. 2016; 203: 95–103.

Bass MT, Grandison CR, Wong R, Martinez P, Partridge L, Piper MDW. Optimization of Dietary Restriction Protocols in *Drosophila*. *Journal Gerontol A Biology Science Medical Science*. 2007; 62(10): 1071–1081.

Bayliak MM, Abrata BO, Storeyb MJ, Storeyb BK, Lushchaka VI. Inter play between diet-induced obesity and oxidative stress: Comparison between *Drosophila* and mammals. *Comparative Biochemistry and Physiology*. 2019; 228: 18–28.

Birse TR, Choi J, Reardon K, Rodriguez J, Graham S, Diop S, et al. High fat diet-induced obesity and heart dysfunction is regulated by the TOR pathway in *Drosophila*. *Cell Metabolism*. 2010; 12(5): 533–544.

Bordoni L, Gabbianelli R. Primers on nutrigenetics and nutri(epi)genomics: Origins and development of precision nutrition. *Biochimie*. 2019; 160: 156-171.

Budin SB, Idris MH, Hamid ZA, Mohamed J. Tocotrienol-rich fraction of palmoil reduced pancreatic damage and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Aust Journal Basic Appl Science*. 2011; 5(12): 2367-2374.

Buhrke T, Schultrich K, Braeuning A, Lampen A. Comparative analysis of transcriptomic responses to repeated-dose exposure to 2-MCPD and 3-MCPD in rat kidney, liver and testis. *Food Chem Toxicol*. 2017 Aug;106(Pt A):36-46. doi: 10.1016/j.fct.2017.05.028. Epub 2017 May 15. PMID: 28522335.

Carocho M, Morales P, Ferreira ICFR. Sweeteners as foodadditives in the XXI century: A review of what is known, andwhat is tocome. *Food and Chemical Toxicology*. 2017; 107: 302–317.

Chalmers J, Tung YCL, Liu CH, Kane CJO, Rahilly SO, Yeo GSH. A multicomponent screen for feeding behaviour and nutritional status in *Drosophila* to interrogate mammalian appetite-related genes. *Molecular Metabolism*. 2021(43), 101-127.

Chen BK, Seligman B, Farquhar JW, Goldhaber-Fiebert JD. Multi-Country analysis of palmoil consumption and cardiovascular disease mortality for countries at different stages of economic development: 1980-1997. *Global Health*. 2011; 7(1): 45-54.

Choi Y, Abdelmegeed MA, Song BJ. Diet high in fructose promote sliver steatosis and hepatocyteapoptosis in C57BL/6J femalemice: Role of disturbed lipid homeostasis and increased oxidative stress. *Food and Chemical Toxicology*. 2017; 103: 111–121.

Clemens R, Hayes AW, Sundram K, Pressman P. Palm oil and threats to a critically important food source: The chloropropanols—Caution, controversy, and correction. *Toxicology Research and Application*. January 2017.

Clifton P. Effects of a high protein diet on body weight and comorbidities associated with obesity. *Br Journal Nutrition*. 2012; 108(2): 122–129.

Collotta M, Bertazzi PA, Bollati V. Epigenetics and pesticides. *Toxicology*. 2013; (307): 35-41.

Cormier RJ, Strang R, Menail H, Touaibia M, Pichaud N. Systemic and mitochondrial effects of metabolic inflexibility induced by high fat diet in *Drosophila melanogaster*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*. 2021; 133: 1-12.

Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, Graham JL, Hatcher B, Griffen SC et al. Circulating concentrations of monocyte chemoattractant protein-1, plasminogen activator inhibitor-1, and soluble leukocyte adhesion molecule-1 in overweight/obese men and women consuming fructose- or glucose-sweetened beverages for 10 weeks. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(12): 2034–2038.

Crider KS, Yang TP, Berry RJ, Bailey LB. Folate and DNA Methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Am. Soc. Nutr*. 2012; 3; 21-38.

Daud ZAM, Kaur D, Khosla P. Health and Nutritional Properties of Palm Oil and Its Components. 2012; 18: 545-560.

De Meijer VE Le HD, Meisel JA. Dietary fat intake promotes the development of hepatic steatosis independently from excess caloric consumption in a murine model. *Metabolism*. 2010; 59: 1092–1105.

Díaz-Rúa R, KeijerJ, Palou A, Schothorst ME, Oliver P. Long-term intake of a high-protein diet increases liver triacylglycerol deposition pathways and hepatic signs of injury in rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2017; (46): 39 – 48.

Ding F, Gil MP, Franklin M, Ferreira J, Tatar M, Helfand SL, Neretti N. Transcriptional response to dietary restriction in *Drosophila melanogaster*. *J Insect Physiol*. 2014 Oct;69:101-6.

Diop BS, Bodmer R. Gain insights into diabetic cardiomyopathy from *Drosophila*. *Trends Endocrinol Metabolism*. 2015; 26(11): 618–627.

Duman E, Keser Alev. Palm Yağı ve Sağlık Üzerine Etkileri. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2018; 9(3): 54-58.

Edem DO. Palm oil: Biochemical, physiological, nutritional, hematological and toxicological aspects: A review. *PlantFoods Hum Nutr*. 2002; 57(3-4): 319-341.

Eder E, Wacker M, Lutz U, Nair J, Fang X, Bartsch H, Beland FA, Schlatter J, Lutz WK. Oxidative stress related DNA adducts in the liver of female rats fed with sunflower-, rapeseed, olive- or coconut oil supplemented diets. *Chem Biol Interact*. 2006 Feb 1;159(2):81-9. doi:

Eder E, Wacker M, Wanek P. Lipid peroxidation-related 1,N2-propanodeoxyguanosine-DNA adducts induced by endogenously formed 4-hydroxy-2-nonenal in organs of female rats fed diets supplemented with sunflower, rapeseed, olive or coconut oil. *Mutat Res*. 2008 Jul 31;654(2):101-7. doi: 10.1016/j.mrgentox.2008.04.010. Epub 2008 May 2. PMID: 18602860.

Edwards WP. *The Science of Sugar Confectionery*. Royal Society of Chemistry. 2000; sayfa: 26–27.

Elmas A, Akpınar Beyazıt A. Palm Yağında 3-MCPD ve Glisidol Esterleri Oluşumuna Proses Şartlarının Etkisi. *Bursa Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*. 2021; 35(2): 333-354.

Elsamanoudy A, Mohamed Neamat-Allah M, Hisham Mohammad F, Hassanien M, Nada H. The role of nutrition related genes and nutrigenetics in understanding the pathogenesis of cancer. *Journal of Microscopy and Ultrastructure*. 2016; 4(3): 115.

Fattore E, Fanelli R. Palm oil and palmitic acid: a review on cardiovascular effects and carcinogenicity, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2013; 64(5): 648–659.

Fedeli D, Montani M, Bordoni L, Galeazzi R, Nasuti C, Correia-S L, Domingues et al. In vivo and in silico studies to identify mechanisms associated with Nurr1 modulation following early life exposure to permethrin in rats. *Neuroscience*. 2017; (340).

Feranil AB, Duazo PL, Kuzawa CW, Adair LS. Coconut oil predicts a beneficial lipid profile in pre-menopausal women in the Philippines. *Asia Pacific Journal Clinic Nutrion*. 2011; 20(2): 190-195.

Frei H, Wurgler FE. Optimal experimental design and sample size forth estatistical evaluation of data from somatic mutation and recombination test (SMART) in *Drosophila*. *Mutation Res*. 1995; 334: 247-258.

Furlanetto MP, Grivicich I, Dihl RR, Lehmann M, Souza DS, Plentz RDM. InVivo Analysis of Photo biomodulation Genotoxicity Using the Somatic Mutation and Recombination Test. *Photo medicine and Laser Surgery*. 2018; 1-5.

Fuster B, Kelly B. Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health Washington, D.C. The National Academies Press; 2010.

Garcia-Bellido A, Meriam JR. Parameters of the wings imaginal disc development of *Drosophila melanogaster*. *Dev Biol*. 1971; 24: 61-87.

Graf U, Würgler FE, Katz AJ, Frei H, Juon H, Hall CB, Kale PG. Somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. *Environ Mutagen*. 1984;6(2):153-88. doi: 10.1002/em.2860060206. PMID: 6423380.

Graf U, Frei H, Kagi A, Katz AJ, Wurgler FE. Thirty compound stested in *Drosophila* wing spot test. *Mutat Res*. 1989; 222: 359-373.

Gorissen SHM, Crombag JR, Senden JMG, Waterval WAH, Bierau J, Verdijk LB, et al. Protein content and amino acid composition of commercially available plant-based protein isolates.

Güler P. *Drosophila Melanogaster*'de Larval Ve Ergin Dönem Besin Kısıtlamasının Ömür Uzunluğu Üzerine Etkisinin Araştırılması. HÜ. Fen Bilimleri Enstitüsü. Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. 2014; Ankara.

Güneş E. Besinler ve Beslenme Çalışmalarında *Drosophila*. KSÜ Doğa Bil. Dergisi. 2016; 19(3); 236-243.

Hamid AA, Dek MS, Tan CP, Zainudin MA, Fang EK. Changes of major antioxidant compounds and radical scavenging activity of palmoil and rice bran oil during deep-frying. Antioxidants. 2014; 3(3): 502-15.

Han NM, May CY. Determination of antioxidants in oilpalmleaves (*Elaeisguineensis*). Am J Appl Sci. 2010; 7(9): 1243-47.

Heinrichsen TE, Zhang H, Robinson EJ, Ngo J, Diop S, Bodmer R et al. Metabolic and transcriptional response to a high-fat diet in *Drosophila melanogaster*. Molecular Metabolism. 2013: 42-54.

Hemphill W, Rivera O, Talbert M. RNA-Sequencing of *Drosophila melanogaster* Head Tissue on High-Sugarand High-Fat Diets. Genes, Genoms, Genetics. 2018; 8: 279-290.

Herman M, Samuel VT. The Sweet Path to Metabolic Demise: Fructose and Lipid Synthesis. Trends in Endocrinology&Metabolism. 2016; 27(10): 719-730.

Hussain M, Bonilla-Rosso G, KwongChung CK, Bärswyl L, Rodriguez P, Kim B, et al. High dietary fat intake induces a microbiota signature that promotes food allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019; 8: 157-169.

Hwangbo D, Gershman B, Tu MP, Palmer M, Tatar M. *Drosophila* DFOXO controls life span and regulates insulin signalling in brain and fat body. Nature.2004; 429: 562–566.

Inomata N, Takahasi KR, Koga N. Association between duplicated maltase genes and the transcriptional regulation for the carbohydrate changes in *Drosophila melanogaster*. Gene. 2018; 1-21.

Kastenbaum MA, Bowman KO. Tables for determining the statistical significance of mutation frequencies. *Mutat Res.* 1970; 9: 527-549.

Kaya B. Bazı Pestisitlerin *Drosophila melanogaster* Hatlarında Mutajenik Ve Rekombinojenik Etkilerinin Araştırılması. Doktora Tezi. AÜ. 2000, Antalya. ss: 134.

Khosla P, Sundram K. Nutritional characteristics of palmoil. 2011. Bölüm:6; 112-127.

Kim SK, Tsao DD, Suh GSB, Miguel-Aliaga I. Discovering signaling mechanisms governing metabolism and metabolic diseases with *Drosophila*. *Cell Metabolism.* 2021; (33)7: 1279–1292.

Kitada M, Ogura Y, Monno I, Koya D. The impact of dietary protein intake on longevity and metabolic health. *EBioMedicine.* 2019; 1-9.

Kocaoğlu S. İki Heterosiklik Amin'in Genotoksisitesine Karşı Klorofil A Ve Klorofil B'nin *Drosophila* Kanat Somatik Mutasyon Ve Rekombinasyon Testi İle Koruyucu Etkilerinin Araştırılması. Akdeniz Üniveristesi Doktora Tezi. Antalya, 2010.

Komarasamy TV, Sekaran SD. The anti-proliferative effects of a palmoil-derived product and its mode of actions in human malign antmelanoma MeWocells. *J OleoSci.* 2012; 61: 227-239.

Kotronen A, Yki-Järvinen H, Sevastianova K. Comparison of there lative contributions of intra-abdominal and liver fatt components of the metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring).* 2011; 19: 23–28.

Krittika S, Lenka A, Yadav P. Evidence of dietary protein restriction regulating pupation height, development time and lifespan in *Drosophila melanogaster*. *Biol Open.*2019a 8 (6): bio042952.

Krittika S, Yadav P. An overview of two decades of diet restriction studies using *Drosophila*. *Biogerontology.*2019b. 20 (6):723-740

Kumar KS, Raghavan M, Hieber K, Ege C, Mog S, Parra N, et al. Preferential radiation sensitization of prostate cancer in nude mice by nutraceutical antioxidant gamma-tocotrienol. *Life Sci.* 2009; 78: 2099-2104.

Labayen I, Ruiz JR, Huybrechts I, Ortega FB, Arenaza L, González-Gross M, et al. Dietary fat intake modifies the influence of the FTO rs9939609 polymorphism on adiposity in adolescents: The HELENA cross-sectional study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2016; 1-7.

Le LAT, Chang PY, Ando S, et al. Nutritional conditions and oxygen concentration affect spontaneous occurrence of homologous recombination events but not spontaneous mutagenesis in *Escherichia coli*. *Genes Genet Syst*. 2020;95(2):85-93. doi:10.1266/ggs.19-00008

Leidy HJ. Increased dietary protein as a dietary strategy to prevent and/or treat obesity. *MoMed*. 2014; 111: 54–58.

Lewis, EB, Bacher F. Methods of feeding ethylmethanesulfonate (EMS) to *Drosophila* males. *Drosophila. Inf Serv*. 1968; 43: 193.

Liu M, Jin HS, Park S. Protein and fat intake interacts with the haplotype of PTPN11_rs11066325, RPH3A_rs886477 and OAS3_rs2072134 to modulate serum HDL concentrations in middle-aged people. *Clinical Nutrition*. 2019; 1-8.

Lushchak OV, Gospodaryov DV, Rovenko BM, Yurkevych IS, Perkhulyn NV, Lushchak VI. Specific Dietary Carbohydrates Differentially Influence the Life Span and Fecundity of *Drosophila melanogaster*. *The Journals of Gerontology: Series A*, 2014;(69)1: 3–12.

Martinez-Ortiz JA, Fung TT, Baylin A, Hu FB, Campos H. Dietary patterns and risk of nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rican adults. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60: 770–777.

Mastrocola R, Ferrocino I, Liberto E, Chiazza F, Cento AS, Collotta D, et al. Fructose liquid and solid formulations differently affect gut integrity, microbiota composition and related liver toxicity: a comparative in vivo study. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018; 55: 185–199.

Matthäus B. Use of palm oil for frying in comparison with other high-stability oils. *Eur J Lipid Sci Technol* 2007; 109(4): 400-409.

May EC, Vaziri A, Lin YQ, Grushko O, Khabiri M, Wang QP, et al. High Dietary Sugar Reshapes Sweet Taste to Promote Feeding Behavior in *Drosophila melanogaster*. Cell Reports. 2019; 27: 1675–1685.

Mba OI, Dumont MJ, Ngadi M. Palm oil: Processing, characterization and utilization in the food industry – A review. Food Bioscience. 2015; 10: 26-41.

Medeiros DM, Wildman ECR. Advanced Human Nutrition. Fourth Edition. Chapter 3: Carbonhydrates: Energy, Metabolism, andMore. Wall Street Burlington, MA. 2019; 59-95.

Miyaso H, Sakurai K, Takase S, Eguchi A, Watanabe M, Fukuoka H et al. The methylation levels of the H19 differentially methylated region in human umbilical cords reflect newborn parameters and changes by maternal environmental factors during early pregnancy, Environ. Res. 2017; (157); 1-8.

Modgil S, Lahiri DK, Sharma VL, Anand A. Role of early life exposure and environment on neurodegeneration: implications on brain disorders, Transl. Neurodegener. 2014; (3); 9.

Morgan HD, Sutherland HG, Martin DI, Whitelaw E. Epigenetic inheritance at the agouti locus in the Mouse. Nat. Genet. 1999; (23); 314-318.

Mozaffarian D, Appel LJ, Van HL. Components of a cardio protective diet: new insights. Circulation. 2011; 123: 2870–2891.

Mu C, Yang Y, Luo Z, Zhu W. Temporal microbiota changes of high-protein diet intake in a rat model. 2017; 1-40.

Nobre FX, Muniz R, Martins F, Silva BO, de Matos JME, da Silva ER, et al. Calcium molybdate: Toxicity and genotoxicity assay in *Drosophila melanogaster* by SMART test. Journal of Molecular Structure. 2019; 1-31.

Nurul-Iman BS, Kamisah Y, Jaarin K, Qodriyah HS. Virgin Coconut Oil Prevents Blood Pressure Elevation and Improves Endothelial Functions in Rats Fed with Repeatedly Heated Palm Oil. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2013; 1-8.

Oguntibeju OO, Esterhuyse AJ, Truter EJ. Possible role of red palm oil supplementation in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients, *Journal of Medicinal Plants Research*. 2010; 4(3): 188-196.

Onyeali EU, Onwuchekwa AC, Monago CC, Monanu MO. Plasmalipid profile of Wistar albino rats fed palmoil-supplemented diets. *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 2010; 4(4): 1163- 1169.

Özenoğlu A. Sağlıklı Beslenme İlkeleri. Beslenmenin Esasları ve Sağlığın Korunmasında Beslenme (İçinde). Editör: Özenoğlu, A. 2016, Ankara: Hatiboğlu Yayınları, Baskı:1, ss:45-51.

Palu RAS, Praggastis SA, Thummel CS. Parental obesity leads to metabolic changes in the F2 generation in *Drosophila*. *Molecular Metabolism*. 2017; 1-9.

Piper DW M. Using artificial diets to understand the nutritional physiology of *Drosophila melanogaster*. *Insect Science*. 2017; 23: 104–111.

Radlicz C, Chambers A, Olis E, Kuebler D. The addition of a lipid-rich dietary supplement eliminates seizure-like activity and paralysis in the *Drosophila* bang sensitive mutants. *Epilepsy Research*. 2019; 155: 106-153.

Ramos-Lopez O, Arpo'n A, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Mansego ML, Martinez JA. DNA methylation patterns at sweet taste transducing genes are associated with BMI and carbohydrate intake in an adult population. *Appetite*. 2018; 120: 230-239.

Rodríguez LC, Nieves SA, Calvario EA, Ramírez GM, Silva S, Labra MR, et al. The fructose enhances the HCC progression in mice under a high intake of fructose in diet. Abstracts of the 2020 Annual meeting (AMH) / *Annals of Hepatology*. 2020; 19: 1–28.

Rosqvist F, Iggman D, Kullberg J, Cedernaes J, Johansson HE, Larsson A, et al. Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. *Diabetes*. 2014; 63: 2356-68.

Rovenko MB, Perkhulyn VN, Lushchak VO, Storey MJ, Storey BK, Lushchak IV. Molybdate partly mimics insulin-promoted metabolic effects in *Drosophila melanogaster*. *Comparative Biochemistry and Physiology*. 2014; 165: 76–82.

Rovenko BM, Perkhulyn NV, Gospodaryov DV, Sanz A, Lushchak OV, Lushchak VI. High consumption of fructose rather than glucose promotes a diet-induced obese phenotype in *Drosophila melanogaster*. 2015b; *Comparative Biochemistry and Physiology*. 2015a; 180 (Part A): 75–85.

Rovenko MB, Kubrak IO, Gospodaryov VD, Perkhulyn VN, Yurkevych SI, Sanz A, et al. High sucrose consumption promotes obesity whereas its low consumption induces oxidative stress in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Insect Physiology*. 2015b; 79: 42–54.

Sabuncuoğlu S, Çetin T. Palm yağı ve bileşenlerinin toksikolojik açıdan değerlendirilmesi. *J Lit Pharm Science*. 2018; 7(2): 97-109.

Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. January 2017.

Santos OH, Howell S, Earnest PC, Teixeira JF. Coconut oil intake and its effects on the Cardiometabolic profile –A structured literature review. *Journal Pre-proof*. 2019; 1-31.

Schwarz J, Tome D, Baars A, Hooiveld J E J G, Guido, Muller M. Dietary Protein Affects Gene Expression and Prevents Lipid Accumulation in the Liver in Mice. *PLoS ONE*. 2012; 7(10): 473-503.

Sczaniecka AK, Brasky TM, Lampe JW, Patterson RE, White E. Dietary intake of specific fatty acids and breast cancer risk among postmenopausal women in the VITAL cohort. *Nutr Cancer*. 2012; 64: 1131–1142.

Smith GI, Yoshino J, Kelly SC, Reeds DN, Okunade A, Patterson BW, et al. High-Protein Intake during Weight Loss Therapy Eliminates the Weight-Loss-Induced Improvement in Insulin Action in Obese Postmenopausal Women. 2016; 849-862.

Sohal RS, ForsterMJ, Caloric restriction and the aging process: a critique. Free Radical Biology and Medicine, Free Radical Biology and Medicine. 2014; 73: 366–382.

Solon-Biet SM, McMahon AC, Ballard JW, Ruohonen K, Wu LE, Cogger VC, et al. The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitum-fed mice. Cell Metab. 2014; 19: 418–430.

Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. Crit Rev Clin Lab Sci. 2016; 53(1): 52–67.

Siudeja K, Bardin AJ. Somatic recombination in adult tissues: What is there to learn? *Fly (Austin)*. 2017;11(2):121-128. doi:10.1080/19336934.2016.1249073

Şanlıer N. Vakalarla Öğreniyorum: Yetişkin Hastalıklarında Tıbbi Beslenme Tedavisi-2. Hedef CS Basın Yayın, Malsa Basımevi, 2020, Ankara; sy: 70-71 ve s: 436- 444.

Tanizawa F, Takemoto H. Sleep contributes to preference for novel food odours in *Drosophila melanogaster*. Scientific Reports. 2021; (11): 1-10.

Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. 2010; 363: 1341–1350.

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Beslenme Rehberi 2015. Ankara: Kayıhan Ajans; 2016.

Tholstrup T, Hjerpsted J, Raff M. Palm olein increases plasma cholesterol moderately compared with olive oil in healthy individuals. Am J Clin Nutr. 2011; 94: 1426–1432.

Thongnak L, Chatsudthipong V, Lungkaphin A. Mitigation of renal inflammation and endoplasmic reticulum stress by vildagliptin and statins in high-fat high-fructose diet-induced insulin resistance and renal injury in rats. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) –Molecular and Cell Biology of Lipids. 2020; 1-53.

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme

ve Diyetetik Bölümü. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü; 2014.

Urquhart-Cronish M, Sokolowski M B. Gene-environmentinter play in *Drosophila melanogaster*: Chronic nutritional deprivation in larval life affects adult fecal output. *Journal of Insect Physiology*. 2014; 69: 95–100.

Vitorović J, Joković N, Radulović N, Mihajilov-Krstev T, Cvetković VJ, Jovanović N, et al. Antioxidant Activity of Hemp (*Cannabis sativa* L.) Seed Oil in *Drosophila melanogaster* Larvae under Non-Stress and H₂O₂-Induced Oxidative Stress Conditions. *Antioxidants*. 2021; 10(6); 830.

Vijayakumar M, Vasudevan DM, Sundaram KR, et al. A randomized study of coconut oil versus sun flower oil on cardiovascular risk factors in patients with stable coronary heart disease. *Indian Heart J*. 2016; 68(4): 498-506.

Wallace TC. Health Effects of Coconut Oil-A Narrative Review of Current Evidence. *J Am Coll Nutr*. 2019; 38(2): 97-107.

Wen D-T, Zheng L, Yang F, Li HZ, Hou WQ. Endurance exercise prevents high-fat-diet induced heart and mobility premature aging and dsir2 expression declinein aging *Drosophila*. *Onco target*.2018; 9(7): 7298-7311.

Westerbacka J, Lammi K, Häkkinen AM. Dietary fat content modifies liver fat in over weight nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 2804–2809.

Xian TK, Omar NA, Ying LW, Hamzah A, Raj S, Jaarin K, et al. Reheated palmoil consumption and risk of atherosclerosis: evidence at ultra structural level. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2012; 2012: 1-6.

Zhou Y, Xue LY, GaoL, Qin XM, Du GH. Ginger extract extends the lifespan of *Drosophila melanogaster* through antioxidation and ameliorating metabolic dysfunction. *Journal of Functional Foods*. 2018; 49: 295–305.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Senem
Soyadı	CABİROĞLU
Uyruğu	T.C.

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	Necmi Asfuroğlu Anadolu Lisesi	2013
Lisans	Ankara Üniversitesi	2017
Yüksek Lisans		
Doktora		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Diyetisyen	Burdur Devlet Hastanesi	2 yıl+ (2020-devam ediyor)

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	YÖKDİL-Sağlık Bilimleri	76,25

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

Burslar-Ödüller: Tübitak 2210-a Genel Yurt İçi Yüksek Lisans Bursu

Yayınlar ve Bildiriler: