

DERLEME/REVIEW

FETAL PROGRAMLAMA VE OBEZİTE

FETAL PROGRAMMING AND OBESITY

Beyza KÖKSAL ÇORAK^{1,*}, Zeynep Bengisu EJDER²,

Geliş tarihi/Received: 17.09.2026 • Kabul tarihi/Accepted: 28.09.2026

ÖZET

Amaç: Obezite, genetik, çevresel ve davranışsal faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir halk sağlığı sorunu olup, prevalansı dünya genelinde giderek artmaktadır. Son yıllarda obezitenin yalnızca yaşam tarzı faktörleri ile açıklanamayacağı, prenatal dönemde maruz kalınan çevresel ve beslenmeye bağlı etkilerin yaşamın ilerleyen dönemlerindeki metabolik sağlık üzerinde belirleyici rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu kapsamda fetal programlama kavramı, intrauterin dönemde meydana gelen çevresel maruziyetlerin bireyin ilerleyen yaşam dönemlerinde obezite ve metabolik hastalık gelişim riskini etkileyebileceğini öne sürmektedir. Bu derlemede, maternal beslenmenin fetal programlama ve obezite gelişimi üzerindeki etkilerinin epigenetik mekanizmalar çerçevesinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Bu makale kapsamda PubMed, Web of Science, Scopus ve Google Scholar veri tabanlarında fetal programlama, maternal beslenme, prenatal dönem, epigenetik mekanizmalar ve obezite ilişkisini ele alan çalışmalar incelenmiştir. **Bulgular:** Mevcut bulgular, maternal obezite, yüksek yağlı diyetler, enerji ve besin ögesi yetersizliklerinin fetal metabolik programlama üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Özellikle DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve RNA temelli düzenlemeler gibi epigenetik mekanizmaların enerji homeostazı, iştah düzenlenmesi, adipogenezis ve glukoz metabolizmasında görev alan genlerin ekspresyonunu etkileyerek yaşamın ilerleyen dönemlerinde obezite riskini artırmaya yardımcı olmaktadır. Ayrıca makro ve mikronütrient örüntüsünün fetal metabolik sağlık üzerinde belirleyici rol oynadığı, özellikle metil donörü besin öğelerinin epigenetik süreçlerde önemli işlevler üstlendiği görülmektedir. **Sonuç:** Sonuç olarak maternal beslenmenin prenatal dönemde metabolik programlama üzerinde kritik rol oynadığı ve çocukluk çağı ile erişkin dönem obezitesinin önlenmesinde gebelik öncesi ve gebelik süresince yeterli ve dengeli beslenmenin desteklenmesinin önemli bir halk sağlığı yaklaşımı olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: fetal programlama, obezite, maternal beslenme, epigenetik mekanizmalar, prenatal dönem, gelişimsel programlama.

*İletişim/Correspondence: Beyza KÖKSAL ÇORAK, Dyt., Ankara Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: beyzakoksal416@gmail.com • ORCID: 0009-0004-4336-0003

1. Beyza KÖKSAL ÇORAK, Dyt., Ankara Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye • ORCID: 0009-0004-4336-0003

2. Zeynep Bengisu EJDER, Öğr. Gör., Ankara Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye • ORCID: 0000-0001-7231-8497

ABSTRACT

Objective: Obesity is a multifactorial public health issue resulting from the interaction of genetic, activity-related, and behavioral factors, and its prevalence is steadily increasing worldwide. Recent evidence suggests that obesity cannot be explained solely by lifestyle factors; instead, prenatal exposures and nutritional influences—mediated by the accumulation of metabolic health-related information—may play a significant role. This concept of "fetal programming" posits that exposures occurring during the intrauterine period can have long-lasting effects on an individual's life, influencing the likelihood of developing metabolic health issues. Consequently, research continues into the epigenetic mechanisms through which maternal nutrition affects fetal programming and the development of obesity. **Materials and Methods:** This article reviews studies from the PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar databases that address the relationships between fetal programming, maternal nutrition, the prenatal period, epigenetic mechanisms, and obesity. **Results:** Current findings indicate that maternal obesity, high-fat diets, and energy or nutrient deficiencies influence fetal metabolic programming. Epigenetic processes—specifically DNA methylation, histone modifications, and RNA regulation—are reported to affect the expression of genes involved in energy homeostasis, appetite regulation, adipogenesis, and glucose metabolism, thereby increasing the risk of obesity later in life. Furthermore, macro- and micronutrient patterns appear to play a significant role in fetal metabolic health, with methyl-donor nutrients emerging as key factors in epigenetic studies. **In conclusion,** it is evident that maternal nutrition plays a critical role in prenatal metabolic programming; consequently, ensuring adequate nutrition during the pre-reproductive and reproductive periods is a significant public health priority for addressing obesity in childhood and adulthood.

Keywords: fetal programming, obesity, maternal nutrition, epigenetic mechanisms, prenatal period, developmental programming.



GİRİŞ

Aşırı vücut ağırlığı ve obezite, sağlık açısından risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Beden kütle indeksinin (BKİ) 25 kg/m^2 'nin üzerinde olması fazla kiloluluk, 30 kg/m^2 'nin üzerinde olması ise obezite olarak değerlendirilmektedir. Obezite günümüzde yalnızca gelişmiş ülkelerde değil, düşük ve orta gelirli ülkelerde de hızla artış gösteren önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiş olup küresel ölçekte salgın boyutlarına ulaşmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) verilerine göre obezite prevalansı son yıllarda belirgin şekilde artış göstermiş, fazla kiloluluk ve obeziteye bağlı mortalite ile morbidite yükü küresel hastalık yükünün önemli bir bileşeni haline gelmiştir. Her yıl 4 milyondan fazla bireyin fazla kiloluluk ve obeziteye bağlı nedenlerle yaşamını yitirdiği bildirilmektedir (1,2). Çocukluk ve adolesan dönem obezitesindeki artış da dikkat çekici boyutlara ulaşmış olup, 1975–2016 yılları arasında 5–19 yaş arası çocuk ve adolesanlarda fazla kiloluluk ve obezite prevalansının küresel düzeyde dört kattan fazla artarak %4'ten %18'e yükseldiği bildirilmiştir (2).

Maternal beslenme, fetal büyüme ve gelişmenin en önemli belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir (3,4). Gebelik süresince annenin maruz kaldığı yetersiz veya aşırı beslenme gibi olumsuz çevresel koşulların, fetüsün organ ve sistemlerinin yapı ve fonksiyonlarını etkileyerek kısa ve uzun dönemde sağlık üzerinde kalıcı sonuçlar oluşturabileceği uzun yıllardır bilinmektedir. Özellikle gebelik döneminde meydana gelen beslenme yetersizlikleri, metabolik stres, hormonal değişiklikler ve çevresel maruziyetlerin fetüste adaptif yanıtlar oluşturarak yaşamın ilerleyen dönemlerinde obezite, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi kronik hastalıklara yatkınlığı artırabileceği bildirilmiştir (5,6,7).

Fetal programlama kavramı ilk olarak Barker ve Hales tarafından ortaya konulmuş ve ilerleyen süreçte “Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri” (Developmental Origins of Health and Disease; DOHaD) teorisinin temelini oluşturmuştur (4). Bu teoriye göre, intrauterin yaşam boyunca maruz kalınan çevresel faktörler fetüsün gelişimsel adaptasyonlarını şekillendirmekte ve bu adaptasyonlar yaşamın ilerleyen dönemlerinde hastalık gelişim riskini etkileyebilmektedir. Başka bir ifadeyle fetal yaşam sürecinde meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler geri dönüşü olmayan biyolojik etkiler oluşturarak bireyin metabolik sağlığını uzun dönemli olarak programlayabilmektedir (5,9).



Doğum ağırlığı ile kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, büyük ölçüde “Thrifty (Tutumlu) Fenotip Hipotezi” temelinde açıklanmaktadır. Bu hipotez, fetal dönemde yetersiz beslenmeye maruz kalan fetüsün yaşamını sürdürebilmek amacıyla metabolik bir adaptasyon geliştirdiğini ileri sürmektedir (6,9). Fetal programlama hipotezine göre fetüsün anne karnında yeterli beslenememesi yalnızca fetal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilemekle kalmamakta, aynı zamanda yaşamın ilerleyen dönemlerinde metabolik hastalıklara yatkınlığı artıran önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (9). Fetüs, yaşamını sürdürebilmek amacıyla birtakım adaptif mekanizmalar geliştirerek büyümesini sınırlandırmakta, özellikle yaşamsal öneme sahip organ ve dokuların gelişimini önceliklendirerek maturasyonu hızlandırmaktadır (10).

Bu derlemede, fetal programlamanın yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilecek metabolik hastalıklar, özellikle de obezite üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda fetal programlamada rol oynadığı düşünülen temel epigenetik mekanizmalar (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve RNA temelli düzenlemeler) ile bu mekanizmaları etkileyebilen maternal beslenme faktörleri ele alınmıştır. Ayrıca maternal obezitenin ve gebelik süresince meydana gelen aşırı vücut ağırlığı artışının fetal programlama üzerindeki etkileri, fetal ve neonatal büyüme-gelişme sürecinde oluşturabileceği kalıcı değişiklikler ve gen ekspresyonunda meydana gelen epigenetik farklılaşmaların obezite gelişimindeki potansiyel rolü, mevcut literatür doğrultusunda değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu derlemede, fetal programlama ve obezite arasındaki ilişkinin maternal beslenme ve epigenetik mekanizmalar çerçevesinde değerlendirilmesi amacıyla kapsamlı bir literatür taraması gerçekleştirilmiştir. Literatür taraması Ağustos 2026 tarihinde PubMed, Web of Science, Scopus ve Google Scholar veri tabanları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Konu ile ilişkili çalışmalara ulaşabilmek amacıyla İngilizce anahtar kelimeler kullanılmıştır. Kullanılan başlıca anahtar kelimeler arasında “fetal programming”, “developmental origins of health and disease”, “DOHaD”, “maternal nutrition”, “maternal obesity”, “prenatal nutrition”, “epigenetic mechanisms”, “DNA methylation”, “histone modification”, “microRNA”, “offspring obesity”, “childhood obesity”, “metabolic programming” ve “developmental obesity” yer almıştır. Anahtar kelimeler veri tabanlarının özelliklerine göre tek başına veya “AND” ve “OR” Boolean operatörleri kullanılarak farklı kombinasyonlarda taranmıştır.



Tarama sürecinde öncelikli olarak 2018–2026 yılları arasında yayımlanan güncel çalışmalar değerlendirilmiş, konunun temel teorik altyapısını oluşturan ve alanda referans niteliği taşıyan daha eski çalışmalar da gerekli görüldüğü durumlarda incelemeye dahil edilmiştir. Tarama sonucunda ulaşılan çalışmalar öncelikle başlık ve özet açısından değerlendirilmiş, konu ile doğrudan ilişkili olduğu belirlenen çalışmaların tam metinleri incelenmiştir. Tam metnine erişilebilen İngilizce dilindeki özgün araştırmalar, derleme makaleleri, sistematik derlemeler ve meta-analizler değerlendirmeye alınmıştır. Fetal programlama, maternal beslenme, prenatal dönem, epigenetik mekanizmalar ve obezite ilişkisi ile doğrudan bağlantılı olmayan çalışmalar değerlendirme dışı bırakılmıştır. Ayrıca yinelenen kayıtlar ve tam metnine ulaşamayan çalışmalar değerlendirmeye alınmamıştır. Ulaşılan çalışmaların kaynakçaları incelenerek konu ile ilişkili ek yayınlara erişilmiş ve uygun görülen çalışmalar derlemeye dahil edilmiştir. Çalışmaların seçiminde fetal programlama ile maternal beslenme, obezite ve metabolik sonuçlar arasındaki ilişkiyi açıklayan bulgulara öncelik verilmiştir. İncelenen çalışmalar doğrultusunda maternal beslenmenin fetal programlama üzerindeki etkileri, prenatal dönemde obezite gelişimi ve epigenetik mekanizmaların rolü mevcut literatür çerçevesinde bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmiştir.

Maternal Beslenme ve Hastalıkların Gelişimsel Programlanmasının Altında Yer Alan Epigenetik Mekanizmalar

Fetüsün büyüme ve gelişimi büyük ölçüde annenin beslenme düzenine bağlıdır. Bu nedenle yetersiz veya aşırı besin alımı fetal hücrel gelişim, organ gelişimi, gen ekspresyonu ve epigenetik düzenlemeler üzerinde belirleyici rol oynayabilmektedir. Sonuç olarak maternal beslenme örüntüsü, fetüsün metabolik işleyişinde kısa ve uzun dönemde değişikliklere neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda maternal yetersiz beslenmenin yavrularda ilerleyen yaşam dönemlerinde ortaya çıkabilecek kronik hastalıklar ve gelişimsel programlama üzerinde etkili olabileceği bildirilmiştir (11,12). İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalar ise yalnızca yetersiz beslenmenin değil, maternal aşırı beslenmenin ve maternal obezitenin de çocukluk çağı obezitesi ve metabolik hastalık riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (13-16).

Dünya genelinde gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar maternal beslenme ile fetal büyüme ve gelişme arasında güçlü bir ilişki olduğunu doğrulamaktadır. Bunun yanı sıra yalnızca intrauterin dönem değil, doğum sonrası erken yaşam beslenmesinin de metabolik



programlama üzerinde etkili olduğu; maternal beslenmenin çocukluk dönemi büyüme-gelişme süreci ve ilerleyen yaşam evrelerinde hastalık riski üzerinde belirleyici olabileceğı düşünölmektedir (17,18).

Gebelik öncesi anne obezitesinin prevalansı dünya çapında giderek artış göstermektedir (18). Maternal obezitenin hem kısa vadeli obstetrik sonuçlar hem de yavrunun uzun dönem metabolik sağlığı üzerinde önemli olumsuz etkileri bulunmaktadır. Özellikle gebelik süresince maternal obeziteye eşlik eden metabolik düzensizlikler, fetüsün intrauterin çevresini etkileyerek gelişimsel programlama mekanizmalarının şekillenmesine neden olabilmektedir (17,18).

Fetal gelişimin kritik büyüme ve gelişme dönemlerinde aşırı enerji, yağ ve şeker alımı annede aşırı vücut ağırlığı artışı ve obezite gelişimine katkı sağlamaktadır. Maternal metabolizmadaki bu değişiklikler ve bozulmalar, fetüsün yaşamın ilerleyen dönemlerinde metabolik bozukluklar geliştirme riskini artırabilmektedir (17). Maternal obezite durumunda dislipidemi, hiperleptinemi, hiperinsülinemi ve düşük dereceli sistemik inflamasyon gibi metabolik değişikliklerin ortaya çıkması, fetüsün metabolik çevresini doğrudan etkileyen temel mekanizmalar arasında gösterilmektedir (19).

Maternal obezitenin fetal metabolizma üzerindeki etkileri özellikle plasentadan geçen besin ögesi ve metabolit miktarındaki değişikliklerle açıklanmaktadır (19). Gebelik süresince annenin aşırı besin alımı ve dengesiz beslenmesi, fetal merkezi iştah düzenleyici mekanizmalarda kalıcı değişikliklere neden olabilmektedir. Leptin ve insülin kaynaklı sinyallerde meydana gelen bozulmaların, hipotalamusun nöral gelişimini etkileyerek yeme davranışları, enerji dengesi ve iştah regölasyonu üzerinde uzun süreli etkiler oluşturabileceğı bildirilmektedir (20). Buna bağılı olarak fetal dönemde artan iştah eğilimi, enerji alımı ve artan vücut yağ oranı; doğum sonrası dönemde besin tercihleri ve vücut kompozisyonunda değişikliklere yol açabilmektedir (20,21). Annenin beslenme düzeni, metabolik anormalliklere yol açabilen epigenetik mekanizmalar aracılığıyla fetal gen ekspresyonunu kalıcı biçimde etkileyebilmektedir. Fetal gelişimin kritik dönemlerinde meydana gelen epigenetik modifikasyonların nesiller arası aktarım gösterebildiğı ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde obezite başta olmak üzere metabolik hastalıklara yatkınlığı artırabileceğı bildirilmektedir (1,3). Bu nedenle maternal obezite ile yavrularda gelişen obezite arasındaki ilişkinin açıklanmasında klinik ve moleküler sonuçlar ile epigenetik modifikasyonlar arasındaki bağlantının anlaşılması büyük önem taşımaktadır (3).



DNA Metilasyonu

DNA metilasyonu, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan en yaygın epigenetik modifikasyonlardan biridir (22). DNA metilasyonu temel olarak DNA dizisindeki sitozin nükleotidlerine metil grubunun eklenmesi ile gerçekleşmekte olup hücre farklılaşması, hücre homeostazı, genom stabilitesi ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik rol üstlenmektedir (13). Ayrıca genomik baskılanma, tekrarlayan DNA elemanlarının susturulması ve kromatin yapısının düzenlenmesi gibi süreçlerde de önemli işlevlere sahiptir (13,23).

Maternal beslenme faktörlerinin DNA metilasyonu üzerinde belirleyici etkileri olduğu bildirilmektedir (11). Özellikle gebelik döneminde annenin yetersiz veya aşırı beslenmesinin, fetüste metabolizma ve enerji homeostazında rol oynayan genlerin ekspresyonunda değişikliklere neden olabileceği ifade edilmektedir. Maternal beslenmenin DNA metilasyonu üzerindeki etkisinin büyük ölçüde folat aracılı tek karbon metabolizması üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu metabolik yolda görev alan folat, kolin, metiyonin, B6 ve B12 vitaminleri gibi metil donörü besin öğeleri, S-adenozilmetiyonin (SAM) sentezini etkileyerek DNA metilasyonu süreçlerinde rol oynayabilmektedir (13,17).

Fetal dönemde meydana gelen DNA metilasyon değişikliklerinin özellikle adipogenezis, enerji dengesi ve iştah regülasyonu ile ilişkili genler üzerinde etkili olabileceği bildirilmektedir. Maternal obezite veya yüksek yağlı diyet maruziyetinin, leptin ve proopiomelanokortin (POMC) gibi enerji homeostazında görevli genlerde metilasyon farklılıklarına yol açarak yavrularda ilerleyen yaşam dönemlerinde obezite riskini artırabileceği gösterilmiştir (11,14). Bunun yanı sıra maternal yetersiz beslenmenin de metabolik adaptasyonları etkileyerek insülin direnci, bozulmuş glukoz metabolizması ve artmış yağ depolanması ile ilişkili genlerin ekspresyonunda kalıcı değişikliklere neden olabileceği bildirilmektedir (14). İnsan ve hayvan modellerinde gerçekleştirilen çalışmalar, intrauterin dönemde meydana gelen DNA metilasyon değişikliklerinin yalnızca doğum anındaki büyüme ve gelişmeyi değil, çocukluk ve erişkin dönemde ortaya çıkabilecek obezite, tip 2 diyabet ve kardiyometabolik hastalık riskini de etkileyebileceğini göstermektedir. Bu nedenle DNA metilasyonu, fetal programlama ve obezitenin gelişimsel kökenlerini açıklamada temel mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmektedir (14,17).



Histon Modifikasyonu

Histon proteinlerinde meydana gelen asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon ve ubikitinasyon gibi değişiklikler, kromatinin yoğunluğunu değiştirerek belirli genlerin ekspresyonunun baskılanmasına veya aktive edilmesine neden olabilmektedir (16). Histon modifikasyonları büyük ölçüde histon modifiye edici enzimler tarafından düzenlenmektedir. Bu enzimler arasında histon asetiltransferazlar (HAT), histon deasetilazlar (HDAC), histon metiltransferazlar ve demetilazlar yer almaktadır (6). Histon asetilasyonu genellikle kromatin yapısının gevşemesine ve gen ekspresyonunun artmasına neden olurken, deasetilasyon kromatinin daha yoğun hale gelmesine ve transkripsiyonel aktivitenin baskılanmasına yol açmaktadır. Benzer şekilde histon metilasyonu da metilasyonun gerçekleştiği bölgeye bağlı olarak gen ekspresyonunu artırıcı veya baskılayıcı etkiler gösterebilmektedir (25). Yapılan deneysel bir çalışmada maternal yüksek yağlı diyetin yavruların hipokampusunda histon H4 asetilasyon durumunda değişikliklere yol açtığı ve belirli genlerin ekspresyonunu modüle ederek nörometabolik gelişimi etkileyebildiği gösterilmiştir (3). Bunun yanı sıra maternal HFD'nin yenidoğan karaciğer metabolizmasını histonların epigenetik modifikasyonu aracılığıyla etkileyerek lipid metabolizması ve enerji kullanımında uzun süreli farklılaşmalara neden olabileceği belirtilmiştir (26). Bu durumun ilerleyen yaşam dönemlerinde adipogenezis artışı, yağ depolanmasında artış, insülin direnci ve obezite gelişimi açısından önemli bir mekanizma oluşturabileceği düşünülmektedir (25,26).

Maternal obezitenin de histon asetilasyon ve deasetilasyon süreçlerini etkileyerek fetal gelişim üzerinde olumsuz sonuçlar oluşturabileceği bildirilmektedir (19). Dolayısıyla histon modifikasyonları, maternal beslenme örüntüsünün fetal gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini açıklamada ve obezitenin gelişimsel kökenlerini anlamada önemli epigenetik mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmektedir (22).

RNA Temelli Modifikasyonlar

İnsan genomu toplam genomun yalnızca küçük bir kısmını temsil eden yaklaşık 20.000 protein kodlayan gen içermesine rağmen, genomun önemli bir bölümü protein kodlamayan RNA (non-coding RNA; ncRNA) moleküllerinin sentezinden sorumludur (22). Bu ncRNA'lar arasında en kapsamlı şekilde çalışılan grup, evrimsel olarak korunmuş ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik rol oynayan mikroRNA'lar (miRNA) olarak bilinmektedir (23). DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarına ek olarak miRNA'lar, maternal beslenme



ve maternal obeziteden etkilenebilen potansiyel üçüncü epigenetik mekanizma olarak değerlendirilmektedir (6). miRNA'lar, transkripsiyon sonrası gen düzenlenmesinde görev alan küçük kodlamayan RNA molekülleri olup hedef mRNA'lara bağlanarak gen ekspresyonunun baskılanması veya modülasyonunda rol oynamaktadır (11). Bu mekanizma hücre proliferasyonu, farklılaşma, inflamasyon, enerji metabolizması, adipogenez ve glukoz homeostazı gibi birçok biyolojik süreç üzerinde belirleyici etkiye sahiptir (12).

Maternal beslenme örüntüsü ve obezite durumunun miRNA ekspresyon profillerini etkileyebileceği gösterilmiştir. Diyet faktörlerinin özellikle lipid metabolizması, insülin direnci ve inflamasyonla ilişkili miRNA ekspresyonunda değişikliklere neden olarak maternal beslenmeye bağlı epigenetik modifikasyonları etkileyebildiği bildirilmektedir (22). Özellikle maternal yüksek yağlı diyet maruziyetinin, yavrularda yağ dokusu gelişimi ve enerji metabolizmasında rol oynayan miRNA ekspresyonunu değiştirerek adipogenezisi artırabileceği ve obezite riskini yükseltebileceği ifade edilmektedir (12,22). Yapılan bir kohort çalışmada, miRNA ekspresyon düzeylerinin gebelik öncesi maternal beden kütle indeksi ile pozitif ilişkili olduğu belirlenmiş, özellikle ekspresyonu değişen miRNA'ların büyük bölümünün adipogenezis ve enerji metabolizması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (27). Bu bulgular maternal obezitenin yalnızca gebelik sürecini değil, aynı zamanda yavrunun metabolik sağlığını uzun dönemde etkileyebilecek epigenetik farklılaşmalara da neden olabileceğini düşündürmektedir (27).

Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar, fetal dönemde miRNA ekspresyonunda meydana gelen değişikliklerin obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom gibi hastalıkların gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle RNA temelli modifikasyonlar, fetal programlamanın altında yatan mekanizmaların açıklanmasında ve obezitenin gelişimsel kökenlerinin anlaşılmasında umut verici epigenetik hedefler arasında yer almaktadır (22,23).

Maternal Beslenmenin Epigenetik Mekanizmalara Etkileri

Annenin aşırı beslenmesi ve maternal yüksek yağlı diyetler (High Fat Diet; HFD), yavruların epigenomunda DNA metilasyonu, histon asetilasyonu ve histon metilasyonu gibi epigenetik değişikliklere neden olabilmektedir. Bu değişikliklerin adipogenezis, enerji homeostazı ve metabolik düzenleme ile ilişkili adiponektin, leptin ve peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPAR- γ) gibi genlerde farklılaşmalara yol açabileceği bildirilmektedir (14). Maternal aşırı beslenmeye bağlı meydana gelen bu epigenetik



modifikasyonların, doğum ağırlığında artış, yağ dokusunda farklılaşma ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde obezite başta olmak üzere metabolik hastalıklara yatkınlığı artırabileceği ifade edilmektedir (14,21).

Hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada gebelik ve emzirme süresince annenin yüksek yağlı diyet tüketmesinin yavrularda metabolik fonksiyonlarda bozulmalara neden olduğu bildirilmiştir (6). Maternal HFD maruziyetinin yalnızca doğum sonrası metabolik profili etkilemekle kalmadığı, aynı zamanda epigenetik mekanizmalar aracılığıyla enerji dengesi, iştah kontrolü ve yağ metabolizmasında görev alan genlerin ekspresyonunu da değiştirebildiği bildirilmektedir (14,17). Yapılan bir çalışmada, maternal yüksek yağlı diyet tüketiminin yenidoğan karaciğer metabolizmasını etkilediği ve histon modifikasyonları yoluyla cinsiyete bağlı farklılaşmalara neden olduğu belirlenmiştir. Özellikle hepatik β -oksidasyon ile ilişkili genler ve miRNA ekspresyonlarının değişmesi sonucunda erken yaşam döneminde yağ metabolizmasının anlamlı düzeyde etkilendiği ortaya konulmuştur (28).

Maternal beslenmenin yalnızca aşırı enerji alımı ile değil, yetersiz enerji ve besin ögesi alımı ile de epigenetik mekanizmaları etkileyebileceği bildirilmektedir. Hayvan modellerinde enerji kısıtlamasının DNA metilasyonu, mRNA ekspresyonu ve kromatin yapısında değişikliklere yol açarak metabolizma, inflamasyon ve yaşam süresi üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir (18). Maternal malnütrisyonun özellikle adipogenezis ve metabolizma ile ilişkili genlerde epigenetik farklılaşmaları tetikleyerek intrauterin büyüme geriliği, insülin direnci ve metabolik hastalıklara yatkınlığı artırabileceği belirtilmektedir (14,18). Besin ögesi tüketimindeki yetersizlik veya fazlalığın, özellikle leptin ve insülin direnci ile ilişkili hipotalamik mekanizmaların düzenleyici yapısında kalıcı değişikliklere neden olabileceği düşünülmektedir (16). Bu durumun iştah kontrolünün bozulmasına, enerji metabolizmasının farklılaşmasına ve sonuç olarak yaşamın ilerleyen dönemlerinde vücut ağırlığında artışa zemin hazırlayan önemli mekanizmalardan biri olduğu ifade edilmektedir (16). Annenin beslenme düzeni ve besin seçiminin epigenomu farklı mekanizmalar üzerinden etkileyebileceği bildirilmektedir. Makronütrientler ve mikronütrientler histon proteinlerinin N-terminal kuyruklarında değişikliklere yol açarak kromatin yapısını yeniden şekillendirebilmektedir (21). Bunun yanı sıra besin ögeleri, DNA ve histon metilasyonu için temel metil donörü olan S-adenozilmetiyonin (SAM) sentezini etkileyerek epigenetik süreçlerde rol oynayabilmektedir (14). Ayrıca besin ögeleri, DNA metiltransferaz aktivitesi ve DNA demetilasyon süreçlerini etkileyerek metilasyon paternlerinde farklılaşmalara neden olabilmektedir (8). Folat aracılı tek



karbon metabolizması üzerinden gerçekleşen bu süreçte özellikle folat, B12 vitamini, kolin ve metiyonin gibi besin ögeleri fetal gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol üstlenmektedir (13). Yapılan bir çalışmada maternal beslenmenin epigenetik mekanizmalar üzerindeki etkilerine yönelik kanıtlar giderek artmakla birlikte, bu alandaki çalışmaların etik ve metodolojik sınırlılıklar nedeniyle halen kısıtlı olduğu bildirilmektedir (24). Bu nedenle maternal beslenme, epigenetik modifikasyonlar ve obezite gelişimi arasındaki ilişkinin daha net ortaya konulabilmesi için uzun dönemli, iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Prenatal Dönemde Beslenme ve Obezite

Prenatal dönem, fetal büyüme ve gelişmenin en hızlı gerçekleştiği, çevresel ve beslenmeye bağlı faktörlere karşı oldukça hassas bir dönem olarak tanımlanmaktadır (9). Bu dönemde fetüsün maruz kaldığı beslenme örüntüsü, enerji ve besin ögesi dengesi yalnızca doğum ağırlığını değil, aynı zamanda yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilecek metabolik hastalık riskini de etkileyebilmektedir (6). Özellikle prenatal dönemde meydana gelen beslenme dengesizliklerinin, fetal metabolik programlamayı etkileyerek çocukluk ve erişkin dönem obezitesine yatkınlığı artırabileceği bildirilmektedir (9,14). Maternal beslenme yetersizliği, aşırı enerji alımı ve dengesiz diyet örüntülerinin fetal büyüme üzerinde belirgin etkileri bulunmaktadır. Gebelik süresince yetersiz enerji ve besin ögesi alımı, fetal büyüme geriliği ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilirken; aşırı enerji alımı ve maternal obezite durumunun yüksek doğum ağırlığı, makrozomi ve ilerleyen yaşam dönemlerinde obezite riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (29). Bu durum, prenatal dönemde fetüsün maruz kaldığı beslenme ortamının metabolik adaptasyonları şekillendirdiğini ve bireyin enerji kullanımını uzun dönemli olarak programlayabildiğini düşündürmektedir (22).

Maternal obezitenin prenatal dönemde fetal enerji homeostazını etkileyen temel faktörlerden biri olduğu ifade edilmektedir. Maternal obeziteye eşlik eden hiperinsülinemi, hiperleptinemi, inflamasyon ve artmış serbest yağ asidi düzeylerinin plasental geçiş yoluyla fetal metabolik çevreyi etkileyebildiği bildirilmektedir (19). Bu metabolik değişikliklerin özellikle hipotalamik iştah düzenleme mekanizmalarında kalıcı değişikliklere neden olarak enerji dengesi, besin tercihi ve yağ depolanması üzerinde uzun dönem etkiler oluşturabileceği belirtilmektedir (21,28). Yapılan bir çalışmada prenatal dönemde maternal yüksek yağlı diyet tüketiminin yavrularda artmış adipoz doku gelişimi, inflamasyon, glukoz intoleransı ve insülin



direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Bunun yanı sıra, prenatal dönemde maternal yetersiz beslenmenin de fetüste enerji tasarrufuna yönelik adaptif yanıtları aktive ederek ilerleyen yaşam dönemlerinde yağ depolanmasında artış ve obezite riskine neden olabileceği bildirilmektedir (6). Bu durum “tutumlu fenotip (thriftyphenotype)” hipotezi ile açıklanmakta olup, fetal dönemde kıtlık ortamına adapte olan metabolizmanın doğum sonrası yüksek enerjiye maruz kalması durumunda obezite gelişimine yatkınlık oluşturduğu ifade edilmektedir (6,14). Prenatal dönemde beslenme ve obezite arasındaki ilişkinin yalnızca enerji dengesi ile sınırlı olmadığı; aynı zamanda hormonaldeğişiklikler, inflamatuvar süreçler ve epigenetik modifikasyonlar aracılığıyla da şekillendiği düşünülmektedir (24). Bu nedenle gebelik öncesi ve gebelik süresince optimal beslenme alışkanlıklarının kazandırılması, maternal beden ağırlığının yönetimi ve yeterli besin ögesi alımının sağlanması, çocukluk çağı obezitesinin önlenmesine yönelik önemli halk sağlığı stratejileri arasında yer almaktadır (3,5).

Makronütrientlerin Prenatal Dönemde Obezite Üzerine Etkisi

Maternal beslenmenin fetal programlama üzerindeki etkileri yalnızca toplam enerji alımı ile sınırlı olmayıp, aynı zamanda diyetin makronütrient kompozisyonundan da etkilenmektedir (23). Gebelik döneminde karbonhidrat, yağ ve protein alımındaki yetersizlik veya fazlalık; fetal büyüme, enerji homeostazı, hormonal düzenleme ve metabolik programlama süreçleri üzerinde belirleyici rol oynayabilmektedir (24). Özellikle prenatal dönemde makronütrient dağılımındaki değişikliklerin epigenetik mekanizmalar aracılığıyla fetal metabolizmayı etkileyebileceği ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde obezite başta olmak üzere metabolik hastalıklara yatkınlığı artırabileceği bildirilmektedir (16,22).

Karbonhidrat tüketimi ve obezite: Gebelik döneminde aşırı rafine karbonhidrat ve yüksek glisemik indeksli besin tüketiminin maternal hiperglisemiye neden olarak fetal metabolik çevreyi etkileyebileceği bildirilmektedir (14). Maternal glukoz düzeylerindeki artış, plasental glukoz transferinin artmasına yol açmakta; bu durum fetal hiperinsülinemi ve yağ dokusu gelişiminde artış ile ilişkilendirilmektedir (17). Fetal dönemde artmış insülin maruziyetinin adiposit farklılaşmasını hızlandırabileceği ve ilerleyen yaşam dönemlerinde çocukluk çağı obezitesine yatkınlığı artırabileceği belirtilmektedir (21). Yetersiz enerji ve besin ögesi alımının fetal metabolik adaptasyonları etkileyebileceği bildirilmektedir. İntrauterin besin yetersizliğine yanıt olarak gelişen adaptif programlamanın, doğum sonrası beslenme



çevresi ile uyumsuzluk göstermesi durumunda ilerleyen yaşam dönemlerindeki metabolik hastalık yatkınlığına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (15). Bu süreç, prenatal dönemde gelişen metabolik adaptasyonların yaşamın ilerleyen dönemlerinde enerji depolanmasını artırabileceğini öne süren gelişimsel programlama yaklaşımı ile açıklanmaktadır (23).

Yağ Tüketimi ve Obezite: Maternal yağ tüketiminin miktarı ve yağ asidi kompozisyonu fetal büyüme ve metabolik programlama üzerinde önemli etkiler göstermektedir (24). Özellikle doymuş yağ içeriği yüksek diyetlerin maternal inflamasyonu artırarak plasental işlevlerde değişikliğe neden olabileceği ve fetal metabolizmayı etkileyebileceği bildirilmektedir (19). Yüksek yağlı diyet (HFD) tüketiminin fetal hipotalamus gelişiminde değişikliklere yol açarak iştah kontrolü ve enerji homeostazında görev alan nöropeptidlerin ekspresyonunu etkileyebileceği ifade edilmektedir (14,20). Hayvan modellerinde maternal yüksek yağlı diyet maruziyetinin yavrularda artmış yağ dokusu gelişimi, leptin direnci, glukoz intoleransı ve insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Ayrıca maternal HFD'nin DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik mekanizmalar yoluyla adipogenezis ve enerji metabolizmasında rol oynayan genlerin ekspresyonunu etkileyebileceği belirtilmektedir (17). Bu nedenle gebelik süresince aşırı yağ tüketiminin, yavrularda obezite riskinin artmasına katkıda bulunan önemli prenatal faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir (22).

Protein Tüketimi ve Obezite: Gebelik süresince yeterli protein alımı fetal büyüme, organ gelişimi ve metabolik fonksiyonların sürdürülmesi açısından büyük önem taşımaktadır (3). Ancak maternal düşük proteinli diyetlerin fetal büyüme üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceği ve metabolik programlamayı etkileyebileceği bildirilmektedir (30). Özellikle düşük proteinli maternal diyetlerin, glukoz metabolizması, pankreatik β -hücre fonksiyonu ve enerji homeostazı ile ilişkili genlerde epigenetik değişikliklere yol açarak yavrularda obezite ve metabolik hastalık riskini artırabileceği belirtilmektedir (31). Hayvan modellerinde maternal protein kısıtlamasının yavrularda iştah düzenlenmesi, enerji metabolizması ve yağ depolanmasında uzun dönem değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (24). Bu bulgular, prenatal dönemde yalnızca aşırı beslenmenin değil, besin ögesi yetersizliklerinin de obezite gelişimi açısından önemli bir programlayıcı faktör olabileceğini düşündürmektedir (18).



Mikronütrientlerin Prenatal Dönemde Obezite Üzerine Etkisi

Maternal beslenmede enerji ve makronütrient alımının yanısıra yeterli mikronütrient tüketiminin de fetal büyüme ve gelişim üzerinde belirleyici etkileri bulunmaktadır (24). Gebelik döneminde vitamin ve mineral yetersizliklerinin fetal metabolik programlama süreçlerini etkileyebileceği ve ilerleyen yaşam dönemlerinde obezite başta olmak üzere çeşitli metabolik hastalıklara yatkınlığı artırabileceği bildirilmektedir (32). Özellikle prenatal dönemde mikronütrient yetersizliklerinin epigenetik mekanizmalar üzerinde etkili olabileceği ve gen ekspresyonunda kalıcı değişikliklere neden olabileceği düşünülmektedir (33).

Folat, B12 Vitamini ve Tek Karbon Metabolizması: Folat ve B12 vitamini, DNA sentezi ve metilasyon süreçlerinde görev alan temel mikronütrientler arasında yer almaktadır (34). Bu vitaminler özellikle tek karbon metabolizması aracılığıyla S-adenozilmetiyonin (SAM) sentezine katkı sağlayarak DNA metilasyonu ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (13,33). Gebelik döneminde yetersiz folat ve B12 vitamini alımının DNA metilasyon paternlerinde değişikliklere neden olarak enerji metabolizması, adipogenezis ve iştah regülasyonu ile ilişkili genlerin ekspresyonunu etkileyebileceği bildirilmektedir (23). Maternal folat yetersizliğinin fetal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkileyebileceği, ayrıca yaşamın ilerleyen dönemlerinde metabolik bozukluklara yatkınlığı artırabileceği gösterilmiştir (22). Bununla birlikte aşırı folat alımının da bazı durumlarda epigenetik farklılaşmaları etkileyebileceği ve metabolik sağlık üzerinde değişken sonuçlara yol açabileceği bildirilmektedir (13). Bu nedenle prenatal dönemde optimal folat ve B12 vitamini alımının sağlanmasının fetal metabolik sağlığın korunması açısından önemli olduğu düşünülmektedir (34).

Kolin ve Metiyonin: Kolin ve metiyonin, DNA ve histon metilasyonu için gerekli metil donörleri arasında yer almaktadır (13). Gebelik döneminde bu besin öğelerinin yetersiz alımının fetal epigenetik programlamayı etkileyerek enerji metabolizması ve yağ depolanmasında rol oynayan genlerin ekspresyonunda değişikliklere neden olabileceği bildirilmektedir (24). Kolin ve metiyonin gibi metil donörlerinin yetersiz veya dengesiz alımının erken dönem epigenetik programlamayı etkileyerek yavrunun metabolik fenotipi üzerinde uzun dönemli sonuçlar oluşturabileceği bildirilmektedir (16). Maternal kolin ve metiyonin alımının yeterli düzeyde olmasının DNA metilasyonu yoluyla fetal metabolik programlamanın sağlıklı biçimde



sürdürülmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle prenatal dönemde metil donörü besin öğelerinin yeterli tüketiminin, obezite ve metabolik hastalık riskinin azaltılmasında koruyucu bir rol üstlenebileceği belirtilmektedir (17).

D Vitamini: D vitamini, yalnızca kemik metabolizması açısından değil, aynı zamanda inflamasyon, insülin duyarlılığı ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde de rol oynayan önemli bir mikronütrienttir (18). Bazı çalışmalar maternal D vitamini eksikliği ile çocukluk çağı obezitesi, artmış yağ kütlesi ve insülin direnci arasında ilişki olduğunu göstermektedir (18,19).

Demir ve Diğer Mikronütrientler: Gebelik süresince yeterli demir alımı fetal büyüme ve oksijen taşınımı açısından önem taşımaktadır. Maternal demir eksikliğinin fetal metabolik adaptasyonları etkileyebileceği ve uzun dönemde enerji metabolizması üzerinde farklılaşmalara yol açabileceği bildirilmektedir (24). Bunun yanı sıra çinko, magnezyum ve antioksidan vitaminlerin de fetal büyüme ve metabolik programlama süreçlerinde rol oynayabileceği ifade edilmektedir (22). Ancak bu mikronütrientlerin prenatal obezite programlamasındaki rolünü netleştirmek için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (16). Genel olarak değerlendirildiğinde, prenatal dönemde yeterli ve dengeli mikronütrient alımının fetal büyüme, epigenetik düzenleme ve metabolik programlama süreçlerinin sağlıklı şekilde sürdürülmesinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle gebelik döneminde optimal mikronütrient desteğinin sağlanması, çocukluk çağı obezitesinin önlenmesine yönelik önemli stratejiler arasında değerlendirilmektedir (3,5). Maternal beslenme ile ilişkili fetal programlama mekanizmaları ve yavruda olası metabolik sonuçlar Tablo 1’de yer almaktadır.

Tablo 1. Maternal beslenme ile ilişkili fetal programlama mekanizmaları ve yavruda olası metabolik sonuçlar

Maternal/ prenatal faktör	Başlıca programlama mekanizması	Etkilenen süreç/yolak	Yavruda olası metabolik sonuç	Kaynak
Maternal obezite ve aşırı enerji alımı	DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, inflamatuvar ve hormonal değişiklikler	Plasental işlevler, adipogenezis, insülin ve leptin sinyalizasyonu	Artmış adipozite, insülin direnci, glukoz metabolizmasında bozulma ve ilerleyen yaşamda obezite riskinde artış	(3,13,18,21)



Yüksek yağlı diyet (HFD)	DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve gen ekspresyonunda değişiklikler	Hipotalamik iştah düzenlenmesi, enerji homeostazı, lipid metabolizması	Artmış yağ dokusu gelişimi, leptin direnci, glukoz intoleransı ve metabolik bozukluklara yatkınlık Fetal büyüme geriliği ve postnatal beslenme çevresiyle uyumsuzluk durumunda metabolik hastalık yatkınlığı	(11,12,14,16)
Maternal yetersiz beslenme/enerji kısıtlaması	Adaptif fetal programlama ve epigenetik değişiklikler	Fetal büyüme, enerji metabolizması ve glukoz homeostazı	Metabolik hastalık yatkınlığı Metabolik fonksiyonlarda uzun dönemli değişiklikler ve obezite/metabolik hastalık yatkınlığı	(4,15,22)
Protein yetersizliği	DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve metabolik gen ekspresyonunda değişiklikler	Glukoz metabolizması, pankreatik β -hücre fonksiyonu, enerji homeostazı	Fetal büyüme ve metabolik programlamada değişiklikler	(4,16,26)
Folat ve B12 vitamini durumundaki değişiklikler	Tek karbon metabolizması ve SAM aracılı DNA metilasyonu	DNA metilasyonu ve gen ekspresyonu	Metabolik fenotipte uzun dönemli değişiklikler	(4,16,29)
Kolin ve metiyonin alımındaki değişiklikler	Metil grubu metabolizması, DNA ve histon metilasyonu	Enerji metabolizması ve lipid metabolizması ile ilişkili genlerin düzenlenmesi	Metabolik sağlık ve vücut kompozisyonunda olumsuz sonuçlarla ilişki	(16,26)
Maternal D vitamini yetersizliği	Epigenetik ve metabolik düzenleme ile ilişkili mekanizmalar	Fetal büyüme, insülin duyarlılığı ve enerji metabolizması	Artmış yağ depolanması ve uzun dönemli kardiyometabolik risk	(9)
Maternal metabolik bozukluklar	Hiperinsülinemi, hiperleptinemi, inflamasyon ve değişen plasental sinyalizasyon	Plasental besin transferi, fetal enerji homeostazı ve iştah düzenlenmesi		(8,19,32,33)



SONUÇ VE ÖNERİLER

Obezite, yalnızca bireysel yaşam tarzı değişkenleri ile açıklanamayacak kadar kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olup, prenatal dönemde maruz kalınan çevresel ve beslenmeye bağlı faktörlerin yaşamın ilerleyen dönemlerindeki metabolik sağlık üzerinde belirleyici rol oynadığı giderek daha iyi anlaşılmaktadır (5,6). Güncel literatür, maternal beslenmenin fetal programlama süreçleri aracılığıyla obezite gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle maternal obezite, yüksek yağlı diyetler, enerji ve besin ögesi yetersizlikleri ile prenatal dönemde meydana gelen metabolik değişimlerin, fetal gen ekspresyonunu etkileyerek yaşamın ilerleyen dönemlerinde obeziteye yatkınlığı artırabileceği bildirilmektedir (22,24). Fetal programlamanın altında yer alan DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve RNA temelli düzenlemeler gibi epigenetik mekanizmaların, enerji homeostazı, iştah kontrolü, adipogenezis ve glukoz metabolizmasında görev alan genlerde kalıcı değişikliklere neden olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra maternal beslenmenin yalnızca enerji alımı açısından değil, makronütrient ve mikronütrient örüntüsü bakımından da fetal metabolik sağlık üzerinde belirleyici etkileri olduğu görülmektedir. Özellikle folat, B12 vitamini, kolin ve metiyonin gibi metil donörü besin öğelerinin epigenetik mekanizmalar üzerindeki etkileri dikkat çekmektedir (13). Tüm bu bulgular değerlendirildiğinde, çocukluk çağı ve erişkin dönem obezitesinin önlenmesinde müdahalenin yalnızca doğum sonrası dönem ile sınırlandırılmaması; gebelik öncesi dönemden başlayarak maternal beden ağırlığının yönetimi, yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanması ve prenatal bakım süreçlerinin güçlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu bağlamda fetal programlamanın anlaşılması, obezitenin önlenmesine yönelik koruyucu stratejilerin geliştirilmesinde önemli bir yaklaşımdır.

Maternal beslenme, epigenetik mekanizmalar ve obezite arasındaki ilişkinin giderek daha fazla araştırılmasına rağmen, mevcut kanıtların önemli bir bölümü hayvan modelleri ve kısa süreli gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. İnsan çalışmalarındaki etik ve metodolojik sınırlılıklar nedeniyle, prenatal dönemde meydana gelen epigenetik değişikliklerin uzun dönem metabolik sonuçlarını değerlendiren geniş örneklemli ve prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır. Özellikle DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA temelli değişikliklerin çocukluk çağı ve erişkin dönem obezitesi üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı biçimde ortaya konulması, obezitenin gelişimsel kökenlerinin anlaşılmasına katkı



sağlayacaktır. Bunun yanı sıra maternal beslenme müdahalelerinin fetal epigenetik süreçler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi, prenatal dönemde uygulanabilecek kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

Gelecekte gerçekleştirilecek çalışmaların, prenatal dönemde değiştirilebilir risk faktörlerinin daha iyi tanımlanmasına katkı sağlayarak çocukluk çağı obezitesinin önlenmesine yönelik yeni halk sağlığı stratejilerinin geliştirilmesine zemin hazırlayacağı düşünülmektedir. Bu doğrultuda gebelik öncesi ve gebelik süresince yeterli ve dengeli beslenmenin desteklenmesi, maternal obezitenin önlenmesi ve prenatal beslenme danışmanlığının yaygınlaştırılması önemli koruyucu yaklaşımlar arasında yer almalıdır.

Kısaltmalar

BKİ: Beden Kütle İndeksi

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DOHaD: Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri (*Developmental Origins of Health and Disease*)

HAT: Histon Asetiltransferaz (*Histone Acetyltransferase*)

HDAC: Histon Deasetilaz (*Histone Deacetylase*)

HFD: Yüksek Yağlı Diyet (*High-Fat Diet*)

miRNA: MikroRNA (*microRNA*)

mRNA: Mesajcı RNA (*messenger RNA*)

ncRNA: Protein Kodlamayan RNA (*non-coding RNA*)

POMC: Proopiomelanokortin

PPAR-γ: Peroksizom Proliferatör-Aktive Edici Reseptör Gama (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma*)

RNA: Ribonükleik Asit

SAM: S-Adenozilmetiyonin (*S-Adenosylmethionine*)

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization*)

Çıkar çatışması / Conflict of interest: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. / The authors declare that they have no conflict of interest.

Maddi Destek / Funding sources: Yazarlar maddi destek almadıklarını beyan ederler. / The authors declare that they have not received financial support.



Yazarlık katkısı / Author contributions: **BK:** Çalışmanın tasarımı, ilgili literatürün taranması, makale taslağının oluşturulması, içerik için eleştirel gözden geçirme. **ZBE:** İçerik için eleştirel gözden geçirme, yayınlanacak versiyonun son onayı. / **BK:** Study design, literature review, draft preparation, and critical review of the content. **ZBE:** Critical review of the content, and final approval of the version to be published.

KAYNAKLAR

1. Zhu Z, Cao F, Li X. Epigenetic programming and fetal metabolic programming. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:764.
2. World Health Organization. WHO European regional obesity report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.
3. Şanlı E, Kabaran S. Maternal obesity, maternal overnutrition and fetal programming: effects of epigenetic mechanisms on the development of metabolic disorders. *Curr Genomics*. 2019;20(6):419-427.
4. Arslan S, Yıldırım H. Maternal beslenmenin yavrular üzerine etkileri: fetal programlama ve epigenetik mekanizmalar. *Bes Diy Derg*. 2021;49(1):67-74.
5. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
6. Entringer S, de Punder K, Buss C, et al. The fetal programming of telomere biology hypothesis: an update. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018;373(1741):20170151.
7. Staud F, Karahoda R. Trophoblast: the central unit of fetal growth, protection and programming. *Int J Biochem Cell Biol*. 2018;105:35-40.
8. Aslan B, Caferoğlu Z. Pregestasyonel diyabet ve fetal programlama. *Bes Diy Derg*. 2020;48(3):84-91.
9. Küçükçankurtaran S, Caferoğlu Z. D vitamininin maternal ve fetal sağlık üzerine etkisi: fetal programlama, genetik ve epigenetik mekanizmalar. *Celal Bayar Univ Sağlık Bil Enst Derg*. 2021;8(4):709-714.
10. Karahoda R, Walker D, Abad C, et al. The placental tryptophan pathway across gestation: implications for pregnancy outcomes. *Hum Reprod Update*. 2026;32(3):356-379.



11. Gali Ramamoorthy T, Allen TJ, Davies A, et al. Maternal overnutrition programs epigenetic changes in the regulatory regions of hypothalamic *Pomc* in the offspring of rats. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(8):1431-1444.
12. Lemes SF, de Souza ACP, Payolla TB, et al. Maternal consumption of high-fat diet in mice alters hypothalamic Notch pathway, NPY cell population and food intake in offspring. *Neuroscience*. 2018;371:1-15.
13. Reichetzeder C. Overweight and obesity in pregnancy: their impact on epigenetics. *Eur J Clin Nutr*. 2021;75(12):1710-1722. doi:10.1038/s41430-021-00905-6.
14. Gawlińska K, Gawliński D, Filip M, et al. Relationship of maternal high-fat diet during pregnancy and lactation to offspring health. *Nutr Rev*. 2021;79(6):709-725. doi:10.1093/nutrit/nuaa020.
15. Goyal D, Limesand SW, Goyal R. Epigenetic responses and the developmental origins of health and disease. *J Endocrinol*. 2019;242(1):T105-T119.
16. Li Y. Epigenetic mechanisms link maternal diets and gut microbiome to obesity in the offspring. *Front Genet*. 2018;9:342.
17. Shook LL, Kislal S, Edlow AG. Fetal brain and placental programming in maternal obesity: a review of human and animal model studies. *Prenat Diagn*. 2020;40(9):1126-1137. doi:10.1002/pd.5724.
18. Lecoutre S, Maqdasy S, Breton C. Maternal obesity as a risk factor for developing diabetes in offspring: an epigenetic point of view. *World J Diabetes*. 2021;12(4):366-382. doi:10.4239/wjd.v12.i4.366.
19. Su W, Chen Y, Huang P, et al. Effects of prepregnancy body mass index, gestational weight gain and gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes: a population-based study in Xiamen, China, 2011-2018. *Ann Nutr Metab*. 2019;75(1):31-38.
20. Raff H, Hoeynck B, Jablonski M, et al. Insulin sensitivity, leptin, adiponectin, resistin, and testosterone in adult male and female rats after maternal-neonatal separation and environmental stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;314:R12-R21.
21. Inzani I, Ozanne SE. Programming by maternal obesity: a pathway to poor cardiometabolic health in the offspring. *Proc Nutr Soc*. 2022;81(3):227-242. doi:10.1017/S0029665122001914.
22. Stevenson K, Lillycrop KA, Silver MJ. Fetal programming and epigenetics. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020;13:1-6.



23. Connor KL, Vickers MH, Beltrand J, et al. Nature, nurture or nutrition? Impact of maternal nutrition on maternal care, offspring development and reproductive function. *J Physiol.* 2012;590(9):2167-2180.
24. Davis JA, Mire E, Langley EA, et al. The metabolic conditioning of obesity: a review of the pathogenesis of obesity and the epigenetic pathways that “program” obesity from conception. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1034820. doi:10.3389/fendo.2022.1034820.
25. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(1):53-64. doi:10.1016/S2213-8587(16)30107-3.
26. Ramírez-Alarcón K, Sánchez-Agurto A, Lamperti L, et al. Epigenetics, maternal diet and metabolic programming. *Open Biol J.* 2019;7(1):45-46.
27. Dhana K, Haines J, Liu G, et al. Association between maternal adherence to healthy lifestyle practices and risk of obesity in offspring: results from two prospective cohort studies of mother-child pairs in the United States. *BMJ.* 2018;362:k2486.
28. Rafferty AR, Geraghty AA, Kennelly MA, et al. Limited impact of fetal sex and maternal body mass index on fetal and maternal insulin resistance and lipid metabolism: findings from the PEARS study. *Reprod Sci.* 2020;27(2):513-522.
29. Kessler NJ, Waterland RA, Prentice AM, et al. Establishment of environmentally sensitive DNA methylation states in the very early human embryo. *Sci Adv.* 2018;4:eaat2624.
30. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet.* 2018;391(10132):1842-1852. doi:10.1016/S0140-6736(18)30312-X.
31. Rahman ML, Liang L, Valeri L, et al. Regulation of birth weight by placenta-derived miRNAs: evidence from an arsenic-exposed birth cohort in Bangladesh. *Epigenetics.* 2018;13(6):573-590.
32. van Poppel MNM, Simmons D, Devlieger R, et al. A reduction in sedentary behaviour in obese women during pregnancy reduces neonatal adiposity: the DALI randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2019;62(6):915-925.
33. Agudelo-Espitia V, Parra-Sosa BE, Restrepo-Mesa SL. Factors associated with fetal macrosomia. *Rev Saude Publica.* 2019;53:100.



34. Glastras SJ, Chen H, Pollock CA, et al. Maternal obesity increases the risk of metabolic disease and impacts renal health in offspring. Biosci Rep. 2018;38(2):BSR20180050.

