

Omega-3 Yağ Asitlerinin Obeziteye Bağlı Nörobiyolojik ve Davranışsal Değişiklikler Üzerindeki Rolü

Esra Ülke¹, Sezen Kışlal²

Ülke, E. ve Kışlal, S. (2023). Omega-3 yağ asitlerinin obeziteye bağlı nörobiyolojik ve davranışsal değişiklikler üzerindeki rolü. *Nesne*, 11(28), 287-309. DOI: 10.7816/nesne-11-28-07

Anahtar kelimeler
obezite, n-3 PUFA, omega, beyin, kemirgen

Keywords
obesity, n-3 PUFA, omega, brain, rodent

Öz

Obeziteye bağlı sağlık sorunlarının mevcut önleme ve tedavi yaklaşımlarının yetersizliği, alternatif terapötik yöntemlerin arayışını beraberinde getirmiştir. Bu derleme, obezitenin neden olduğu nörobiyolojik ve davranışsal değişikliklerde, doymamış yağ asitlerinin (n-3 PUFA) kullanımının, bu değişiklikleri önlemede ve mevcut tedavi yöntemlerini tamamlamada nasıl katkı sağlayabileceğini anlamak amacıyla, ilgili bilimsel kanıtları sunmuştur. Derlemede, yüksek yağlı diyetlerle indüklenen obezite ve maternal obezite çalışmaları üzerine odaklanarak, sadece kemirgenler üzerindeki çalışmalar ele alınmıştır. Obezitedeki ilk değişikliklerin periferik dokularda gözlemlenmesine karşın, çalışmalar obezitenin beyinde de çeşitli bozukluklara yol açabileceğini göstermektedir. Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin kullanımı, anti-enflamatuar etkisi, mezokortikolimbik ve endokannabinoid yollar üzerindeki kritik rolü ve beyindeki ilgili değişiklikleri düzeltebilecek potansiyeli nedeniyle önemli bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda, ilk olarak, periferik dokularda ve merkezi sinir sisteminde meydana gelen değişiklikler de dahil olmak üzere obezite patofizyolojisinin kısa bir tanımı sunulmaktadır. Sonrasında, n-3 PUFA'nın genel etkileri açıklanmaktadır. Ayrıca, obezite ve n-3 PUFA'yı birbirine bağlayan endokannabinoid ve beyindeki dopaminerjik ödül sistemleri ve nöroinflamasyon üzerindeki etkileri incelenmektedir. Derlememiz, obezite ile ilişkili beyin değişikliklerinin n-3 PUFA'nın etkisi altında nasıl değişebileceğine dair yeni bakış açıları sunarak alana özgün bir katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

The Role of Omega-3 Fatty Acids in Obesity-Related Neurobiological and Behavioral Changes

Abstract

The inadequacy of current prevention and treatment approaches for health issues related to obesity has led to the search for alternative therapeutic methods. This review paper aims to provide relevant scientific evidence to understand how the utilization of polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA), specifically omega-3, can contribute to preventing these changes and complementing existing treatment methods in the context of neurobiological and behavioral alterations caused by obesity. Focusing on studies involving high-fat diet-induced obesity and maternal obesity, the review specifically addresses research conducted on rodents. While the initial changes in obesity are observed in peripheral tissues, studies indicate that obesity can also lead to various disorders in the brain. The utilization of omega-3 polyunsaturated fatty acids stands out as an important strategy due to their anti-inflammatory effects, critical role in mesocorticolimbic and endocannabinoid pathways, and potential to correct relevant changes in the brain. In this context, the review first provides a brief description of obesity pathophysiology, including changes occurring in peripheral tissues and the central nervous system. Subsequently, the general effects of n-3 PUFA are elucidated. Furthermore, the effects of n-3 PUFA on the endocannabinoid system linking obesity and n-3 PUFA, as well as their impact on brain dopaminergic reward systems and neuroinflammation, are examined. By offering new perspectives on how obesity-related brain changes can be altered under the influence of n-3 PUFA, our review aims to contribute a unique insight to the field.

Makale Bilgisi
Geliş tarihi: 30 Ocak 2023
Düzeltilme tarihi: 16 Nisan 2023
Kabul tarihi: 19 Mayıs 2023

DOI: 10.7816/nesne-11-28-07

¹ Ph.D., esraagucu(at)gmail.com, ORCID: 0009-0001-6300-4215

² Dr. Öğrt.Üyesi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, sezenk(at)metu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-5169-2404

Dünya Sağlık Örgütü, obeziteyi sağlığa zararlı olabilecek anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlamaktadır (WHO, 2021). Obezite; kardiyovasküler hastalık, diyabet, solunum yolu hastalıkları, kas-iskelet sistemi bozuklukları ve bazı kanserler gibi bir dizi diğer hastalıklar için de önemli bir risk faktörü olarak belirtilmektedir (Kışlal ve ark., 2020). Dünyada ve ülkemizde obezitenin yaygınlığı gittikçe artmaktadır. Dünya genelinde; obezite prevalansının yetişkin erkeklerde % 36,9, kadınlarda ise % 38 olduğu saptanmıştır (TEMD, 2018). Türkiye Sağlık Araştırması (2019) verilerine göre ise; ülkemizde, obez bireylerin oranı % 21,1 olarak tespit edilmiştir. Cinsiyet ayrımı olarak bakıldığında ise; kadınların % 24,8'inin obez ve % 30,4'ünün obez olma sınırında, erkeklerin ise % 17,3'ünün obez ve % 39,7'sinin ise obez olma sınırında olduğu rapor edilmiştir (TÜİK, 2019). Obezite ile ilgili çoğu çalışma periferik sistemlerdeki ve organlardaki değişikliklere odaklanmıştır (de Mello ve ark., 2019). Buna rağmen, bazı çalışmalar, obezitenin beyinde, özellikle serebral yapılarda, hipotalamus, hipokampus, prefrontal korteks ve striatumda anormalliklere neden olabileceğini ortaya koymuştur (Shook ve ark., 2020).

Maternal obezite ise, günümüz toplumunda, daha yaygın bir endişe nedenidir. Maternal diyetin, yavru gelişimi üzerinde, uzun vadede, metabolik, nöroendokrin ve davranışsal tepkilerin programlanmasında önemli etkisi vardır (Vieau ve ark., 2007). Maternal obeziteyi, yavrularda daha sonraki yaşamdaki zihinsel ve fiziksel sağlık sorunlarına bağlayan mekanizmalar şüphesiz karmaşıktır. Bununla birlikte, obezite, çok sayıda hastalık sürecinde rol oynayan sistemik inflamasyon ile tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Obezitenin neden olduğu kronik düşük dereceli inflamasyonun kalıcı durumu, anormal sitokin üretimi, değişmiş bir adipokin profili ve enflamatuar yolakların aktivasyonu ile karakterizedir (Hotamisligil, 2006). Dahası, beyindeki aşırı proinflamatuar sitokin ekspresyonu bağımsız olarak bilişsel ve duygusal bozulma ile bağlantılıdır (Segovia ve ark., 2014). Obeziteden mağdur annelerde kronik düşük dereceli inflamasyonun rolü, gelişimsel programlama alanında ortaya çıkan bir odak noktası haline gelmiştir. Çalışmalar, dengesiz anne beslenmesinin, annede kronik düşük dereceli bir inflamasyona neden olduğunu ve yavru dokularda inflamasyonu programladığını göstermiştir (Howie ve ark., 2013; Li ve ark., 2013). Obeziteyi enflamatuar bir hastalık olarak görmek, inflamasyona odaklanarak terapötik müdahale için ilgi uyandırmıştır (Johnson ve ark., 2012). Bu bağlamda, bazı maddeler inflamasyonun ve ilgili değişikliklerin aracılığında önemli bir rol oynayabilir (Muñoz ve Costa, 2013). Bunlar arasında, n-3 PUFA kullanımı bir strateji olabilir, çünkü bu madde bilinen anti-enflamatuar etkilere sahiptir, bu sayede obezite ve ilişkili zihinsel bozuklukların tedavisine yardımcı olabilir (Bargut ve ark., 2015; Zhang ve ark., 2017).

Yağ asitleri, çift bağların varlığına bağlı olarak doymuş veya doymamış olabilir. Doymamış yağ asidi, çift bağ sayısına bağlı olarak tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri olarak kategorize edilmektedir (Kapoor ve ark., 2021). Bu yağ asitlerinden özellikle çoklu doymamış olanlar, obezite yönetiminde kritik unsurlar olan glisemik kontrol, lipid metabolizması ve inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynadığı için burada sadece PUFA'lardan bahsedilmektedir. Çoklu doymamış yağ asitleri, başlıca yapısal hücre zarı bileşenleridir ve bu yağ asitlerinin çeşitli kronik hastalıkların tedavisinde besin maddesi olarak hayati bir rol oynadıkları bilinmektedir (Lee ve ark., 2016). PUFA'lar arasında, n-3 ve n-6 yağ asitleri, her ikisi de vücutta üretilmediği ve diyetlerle tüketilmesi gerektiği için çok önemli yağ asitleri olarak kabul edilmektedir. Eikosapentaenoik asit (EPA), α -linolenik asit (ALA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) önemli n-3 yağ asitleri iken; linoleik asit (LA) ve arakidonik asit (ARA) ise temel n-6 yağ asitleridir. N-3 PUFA'lar, deniz ve bitkisel kaynaklardan elde edilmektedir (Calder, 2017). N-3 PUFA'ların anti-enflamatuar özellikleriyle ilgili olarak, EPA ve DHA formundaki omega-3 kaynakları daha yüksek önem kazanmıştır (Bazinet ve Layé, 2014). Özellikle DHA, beyin yapısal lipidlerinde en bol bulunan bileşenlerden biri olup, sinyal iletim bölgelerindeki nöronal membranların da önemli bir bileşenidir ve bu da eyleminin beyin işleyişi için hayati

önem taşıdığını düşündürmektedir (Agrawal ve Gomez-Pinilla, 2012). DHA'nın tükenmesi, duygudurum/psikolojik sağlığın ve motivasyonun düzenlenmesinde rol oynayan dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerdeki anormalliklerle ilişkilidir. Bu nedenle, EPA ve DHA'nın diyetle dahil edilmesi, sadece hücre zarlarının bileşimini ve lipid yapısını değil, aynı zamanda fizyolojik beyin fonksiyonlarını da etkileyebilir (Farooqui, 2012).

Diğer taraftan tüm bu bilinenlere rağmen omega-3'ün obezitenin tedavisine yardımcı olabileceği etkiler ve olası mekanizmalarda hala birçok boşluk vardır. Bunun asıl sebebi; çoğu çalışma, periferik dokulara odaklandığından omega-3'ün beyindeki etkisi zayıf bir şekilde araştırılmıştır. Beyni incelemek için, hayvan modellerinin kullanılması, insanlarla yapılan araştırmalarda incelememizin imkansız olduğu mekanizmaları araştırmamızı sağlar (Convit, 2012). Yüksek yağlı diyetlerin (YYD) duygusallık, biliş ve ödülle ilgili davranışların yanı sıra gelişim dönemine bağlı olan altta yatan beyin süreçleri üzerinde belirgin bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, yüksek yağlı diyetler kullanan hayvan modelleri, obeziteyi tedavi etmek için yapılan müdahaleleri, patofizyolojik olarak insanlardaki hastalığa çok benzeyen deneysel bir in vivo ortamda değerlendirmemize izin verir (Buettner ve ark., 2007). N-3 PUFA'nın obeziteye bağlı nörolojik değişiklikleri iyileştirebileceği göz önüne alındığında, bu derlemenin amacı; n-3 PUFA'nın, obezitenin neden olduğu nörolojik bozuklukların tedavisinde uygulanmasına ilişkin literatürü özetlemektir. Bu derlemede; yüksek yağlı diyetler ile oluşturulan obezite ve maternal obezite kemirgen çalışmalarında kullanılan n-3 PUFA'ların nörobiyolojik açıdan etkisi araştırılmıştır. Ayrıca obezite ve n-3 PUFA'ları birbirine bağlayan mekanizmalara dair çalışmalara da yer verilmiştir. Bu derlemenin nihai amacı ise, mevcut literatüre dayanarak, n-3 PUFA diyet uygulamasının, obezitede ve maternal obezitede meydana gelen olumsuz beyin değişiklikleri için klinik terapötik potansiyeline dair kanıt sağlamak ve/veya olası bilgi boşluklarını ve gelecekteki potansiyel araştırma yönlerini vurgulamaktır.

Yöntem

Bu derlemeyle ilgili makaleleri belirlemek için, Aralık 2022'den önce yayınlanan makalelerde “*obesity, maternal obesity, high-fat diet, fish oil, omega-3, n-3 PUFA, rodent, brain, behaviour*” terimlerini kullanarak, “NCBI, Elsevier Journal, Scielo, Science Direct, Springer Link, Pubmed” elektronik veritabanlarında arama yapılmıştır. Randomize kontrollü çalışmalara, uzunlamasına gözlemsel çalışmalara ve kohort çalışmalarına öncelik verilerek, sadece tam metin, ingilizce, hakemli yayınlara yer verilmiştir. Yine sadece kemirgen modellerinin kullanıldığı çalışmalar ele alınmıştır. Derleme makaleleri ise, konuyla ilgili genel bir görüş sağlamak için kullanılmıştır. Kemirgen çalışmaları ile ilgili olarak, odak noktası, çoklu doymamış yağ asitlerinin (özellikle EPA ve DHA), insanlardaki obeziteye daha çok benzeyen yüksek yağlı diyetle ilgili obezite çalışmaları olmuştur, bu nedenle, obeziteye yol açacak diyet müdahalelerini kullanan çalışmalardan, sadece yüksek yağlı diyetle besleme çalışmalarına yer verilmiştir. Obeziteyi indükleyen diğer diyet müdahaleleri (yüksek şeker gibi), yine obeziteye yol açacak başka müdahaleleri uygulayan çalışmalar (kastrasyon gibi) ve herhangi bir cerrahi müdahaleyi (örneğin bariatrik cerrahi) içeren çalışmalar hariç tutulmuştur. Yine bu çalışmalardan, omega-3'ün sadece nörobiyolojik olarak etkisi üzerine çalışmalara yer verilmiş, metabolik açıdan etkisi hariç tutulmuştur. Ayrıca omega-3'ün obezite ile ilgili mekanizmalarının (iştah ve gıda alımının düzenlenmesi gibi) araştırıldığı çalışmalar da araştırmamıza eklenmiştir. Anahtar kelimelere göre tarama yapıldıktan sonra, makalelerin başlıkları ve özetleri incelenerek bu derleme için ilgili verileri içerip içermedikleri belirlenmiştir. Bu iki bileşen seçim için yeterli değilse, yayının tamamı taranmıştır. Daha sonra başlıkların ve özetlerin okunması gerçekleştirilip oluşturulan dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun olarak makaleler seçilmiştir. Bundan sonra, makalelerin dahil edilmesinde veya hariç

tutulmasında herhangi bir eşitsizliği önlemek için bir fikir birliği toplantısı yapılmıştır. Sonrasında makalelerin tam okunması gerçekleştirilmiştir. İncelemeler de dahil olmak üzere toplam 72 makale gözden geçirilmiştir. Gözden geçirilen makalelerden 18 makale burada ayrı ayrı rapor edilmiş ve analiz edilmiştir (Tablo 1, 2, 3 ve 4). Bu çalışmada, N-3 PUFA'nın öncelikle iştah ve gıda alımının düzenlenmesindeki rolü incelenerek beyin mekanizmaları üzerindeki etkileri ele alınmıştır. Sonrasında inflamasyon ve beyin değişiklikleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ardından yüksek yağlı diyetle indüklenen genel obezite çalışmalarındaki katkısı ve benzer şekilde yüksek yağlı diyetle indüklenen maternal obezite çalışmalarındaki etkilerine yer verilmiştir.

Omega-3 Yağ Asitlerinin Obezite Üzerindeki Etkileri ve Mekanizmaları: İştah Regülasyonu, Nöroinflamasyon, Beyin Değişiklikleri ve Davranışsal Araştırmalar

Vücuttaki farklı organ sistemleri ve çeşitli yollar iştah, gıda alımı ve inflamasyonda rol oynar ve bu sistemlerin düzensizliği obeziteye yol açar. Bunlar arasında beyin sapı, hipotalamus ve ödül yollarının yanı sıra gastrointestinal sistem, yağ dokusu ve pankreas gibi beyin yapıları bulunur (Ahima ve Antwi, 2008). Yapılan çalışmalar, omega-3 yağ asitlerinin, bu sistemler üzerinde, obezite ve ilgili değişikliklerin tedavisi için yararlı olabilecek bir dizi etkiye neden olma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, n-3 PUFA'ların, iştah ve gıda alımında önemli olan endokannabinoid sistem ve beyindeki dopaminerjik ödül sistemleri ve yine obezite ile ilişkili nöroinflamasyon üzerindeki etkilerini incelemek, n-3 PUFA'ları obeziteye bağlayan temel mekanizmanın daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

İştah ve Gıda Alımının Düzenlenmesi

İştah kontrolü, enerji dengesi ile ilişkisi nedeniyle obezitenin diyet tedavisinin başarısında rol oynayan en önemli faktörlerden biridir. İştah ve gıda alımı, çoklu organ sistemlerini içeren karmaşık süreçlerdir. Gıda gastrointestinal sisteme girdiğinde, pH, gastrik gerilme ve besin bileşimindeki değişiklikler hakkındaki bilgiler, vagus siniri tarafından medulla, hipotalamus, amigdala ve talamus dahil olmak üzere beyin çeşitli bölgelerine iletilir. Bu sinyaller beslenmenin düzenlenmesinde rol oynar (Ahima ve Antwi, 2008). Fizyolojik koşullar altında, endokannabinoid sistemin (ECS), merkezi ve otonom sinir sistemlerinden endokrin sisteme, gastrointestinal sisteme ve üreme, bağışıklık ve kardiyovasküler sistemlere kadar değişen diğer birçok sistemi modüle ettiği bildirilmiştir (Elphick, 2012). ECS, lezzetli yiyeceklerin tüketimini teşvik ederek, yağ kütlesinin artışı uyararak, enerji harcamasını ve termojenezi inhibe ederek çok organlı bir enerji istifleme işlevi uygular. ECS, davranışı ve metabolizmayı gıda mevcudiyetine göre ayarlamaktadır. Aktivitesi, gıdaya erişim sınırlı olduğunda veya öngörülemez olduğunda avantajlıdır, ancak gıda bol olduğunda zararlı hale gelmekte, obezite ve ilişkili hastalıkların gelişimini desteklemektedir (Silvestri ve Di Marzo, 2013). Gıda alımının düzenlenmesindeki rolünün yanı sıra, endokannabinoid sistemin obezitede aşırı aktive olduğuna ve düzensiz olduğuna dair kanıtlar da vardır. Bu nedenle, endokannabinoid yıkımını arttırmak veya endokannabinoid sentezine müdahale etmek obeziteyi kontrol etmek için yeni bir farmakolojik yaklaşım sağlayabilir (Cascio, 2013). Endokannabinoidlerin esas olarak n-6 PUFA türevleri olduğu göz önüne alındığında, diyetlerdeki n-3 PUFA'nın artması, arakidonik asit-esterleştirilmiş fosfolipitlerin seviyelerini azaltarak endokannabinoid öncüllerinin mevcudiyetini azaltmaktadır (Di Marzo, 2008). Gerçekten de, diyetteki EPA ve DHA gibi n-3 PUFA düzeylerindeki artış, yağ dokusu, karaciğer ve kalpteki endokannabinoid seviyelerini azaltır (Batetta ve ark., 2009). Sonuç olarak, takviye n-3 PUFA alımı, endokannabinoid seviyelerini, obezitenin önlenmesine veya tedavisine yardımcı olacak şekilde azaltmanın nispeten kolay bir yolu olabilir.

Mezolimbik yolak, ventral tegmental alandan çekirdek akümülatörlerine projeksiyonlar gönderir ve mezokortikal yollar, dopaminerjik lifleri çekirdek akümülatörlerinden prefrontal kortekse gönderir. Bu yollar topluca mezokortikolimbik dopamin sistemi olarak adlandırılır. Mezokortikolimbik dopamin sistemi, beslenmenin düzenlenmesinde rol oynar ve çekirdek akümülatörlerindeki dopamin seviyelerinin manipülasyonunun ve ödül devresinin diğer kısımlarının, gıda ile ilişkili ödülü etkilediği gösterilmiştir (Fulton, 2010). Spesifik olarak, ödülle ilişkili uyaranlar veya yeni uyaranlar, çekirdek akümülatörlerinde dopamin salınımına neden olurken, çekirdek akümülatörlerinden prefrontal kortekse yansıyan dopaminerjik lifler bu dopamin salınımını inhibe edebilir (Golub ve ark., 2011). Mezolimbik yol, motivasyonda yer alan bilişsel süreçlerle de ilişkilidir. Bu nedenle, yemekten elde edilen zevk, motivasyon yoluyla aşırı yiyecek arama davranışına neticesinde de obeziteye yol açabilir (Berridge, 2009). Omega-3 yağ asitlerinin, beyindeki bu dopaminerjik ödül sistemleri üzerinde etkilerinin olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir.

Sonuç olarak, kemirgenler ile yapılan birçok çalışma, omega-3 yağ asitlerinin, gıda ile ilişkili ödülü azaltmak, böylece iştahı, fazla gıda alımını azaltmak ve nihayetinde aşırı kiloluğu ve obeziteyi azaltmak için mezokortikolimbik yol ve endokannabinoid yol üzerinde hareket ettiğini göstermiştir. Bu çalışmalar, Tablo 1'de özetlenmiştir.

N-3 PUFA'nın Endokannabinoid Sistem Üzerindeki Etkisi. Endokannabinoid yolak, iştah ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli bir mekanizmadır (Ahima ve Antwi, 2008). Endokannabinoidler, omega-6 çoklu doymamış yağ asidi olan arakidonik asitten türetilen lipidlerdir ve son zamanlarda enerji dengesinin düzenlenmesinde çok önemli rol oynadığı bilinen çoklu sinyaller yoluyla obezite ile ilişkilerine odaklanan ve hedefleyen çok sayıda çalışma yürütülmektedir. Endokannabinoidler; beyin, karaciğer, yağ dokusu ve gastrointestinal sistemdeki endojen kanabinoid CB1 ve CB2 reseptörlerini aktive eder (Artmann ve ark., 2008). Hipotalamustaki CB1 reseptörlerinin aktivasyonu, kortikotrofin salgılayan hormon (CRH) ve kokain-amfetamin düzenlenmiş transkriptin (CART) anoreksijenik sinyallerini inhibe ederek ve melanin konsantrasyonunun (MCH) oreksijenik sinyalini aktive ederek iştah ve gıda alımının artmasına yol açar (Matias ve Di Marzo, 2007). Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, aşırı aktif bir endokannabinoid sistemin kilo alımına ve diyetle bağlı obeziteye katkıda bulunduğuna dair kanıtları artırmakta ve bu sistemi hedeflemenin obezite yönetimi için bir strateji olabileceğini düşündürmektedir (Banni ve Di Marzo, 2010). Fare çalışmalarından elde edilen bulgular, endokannabinoidlerin seçici olarak tatlı tadı arttırdığını ve gıdaların bu artan lezzetliliğinin gıda alımını uyardığı varsayılmıştır (Yoshida ve ark., 2010).

Esansiyel yağ asitlerinin, endokannabinoid seviyelerini düzenleme yeteneği, DHA ve EPA'nın beyin endokannabinoidlerini etkileyip etkilemeyeceği sorusunu gündeme getirmektedir. Örneğin; bir çalışmada, kronik olarak n-3 PUFA eksikliği olan fareler, diyetinde yeterli n-3 PUFA bulunan farelere kıyasla beyin fosfolipitlerinde önemli ölçüde daha düşük DHA konsantrasyonlarına ve daha yüksek endokannabinoid, arakidonoylglycerol (2-AG) beyin seviyelerine sahip bulunmuştur (Watanabe ve ark., 2003). Bu çalışmada, ek olarak, farelerde 4 hafta boyunca ağırlık/ağırlık açısından % 10 DHA-zengin balık yağından oluşan n-3 PUFA takviyesi, düşük bir n-3 PUFA diyetindeki farelere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek beyin DHA seviyelerine ve beyin 2-AG ile beyin arakidonik asidinde önemli bir azalmaya yol açmıştır. Başka bir çalışmada, obez sıçanlar, insanlarda 2000 kalorili bir diyet için 1.8 g/gün'e eşdeğer bir dozda, balık yağı veya krill yağı şeklinde n-3 PUFA ile desteklenmiş bir diyetle 1 ay boyunca beslenmiştir (Di Marzo ve ark., 2010). Krill yağı ile takviye edilen sıçanlar, kontrollere ve balık yağı grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bir beyin EPA ve DHA konsantrasyonuna sahipti ve gıda alımı etkilenmese de, kontrol ve balık yağı grubuna kıyasla beyinlerinde önemli ölçüde daha düşük 2-AG seviyelerine sahipti. D'Asti ve ark (2010)., ise

n-3 PUFA ile desteklenmiş yüksek yağlı bir diyetle beslenen annelerden elde edilen 10 günlük farelerin, kontrol diyetindeki ve yüksek yağlı, yüksek n-6 PUFA diyetine sahip olan annelerden gelen yavrulara kıyasla hipotalamusta daha düşük ($p = 0.06$) 2-AG seviyelerine sahip olduğunu ve yine hipokampüste 2-AG'nin, önemli ölçüde daha düşük olduğunu bulmuşlardır (D'Asti ve ark., 2010). Bu çalışmalar, diyetlere eklenen n-3 PUFA takviyesinin oldukça düşük bir dozda bile beyin DHA'sını etkileme ve beyin 2-AG seviyesini azaltma yeteneğini göstermektedir. 2-AG'nin, obezitenin hayvan modellerinde, aşırı yemeye dahil olduğu daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir (Di Marzo ve ark., 2010), bundan dolayı, bu sonuçlar, diyet n-3 PUFA takviyesinin, beyin 2-AG'yi azaltmak için hareket ederek gıda alımını etkileyebileceğini ve obezite yönetiminde bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

N-3 PUFA'nın Dopaminerjik Sistem Üzerindeki Etkisi. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, n-3 PUFA eksikliğinin, çeşitli davranış testlerinde performansta değişikliklere (ödüllere verilen tepki oranının artması ve daha uzun sönme süresi gibi) yol açtığını göstermiştir (Fedorova ve Salem, 2006). Gözlemlenen bu farklılıklar, n-3 PUFA'ların, duyu ve motor yetenekler, motivasyon, uyarılma ve dikkat gibi öğrenmeyi etkileyen faktörler üzerindeki etkilerinden kaynaklanıyor olabilir (Golub ve ark., 2011). Bazı araştırmacılar, ödülü pekiştirmeye ve daha yavaş sönmeye verilen tepkinin artmasının, n-3 PUFA eksikliği olan hayvanlarda motivasyondaki değişikliklerden kaynaklanabileceğini öne sürmektedir (Chalon ve ark., 2001). N-3 PUFA eksikliği olan hayvanlardaki bu değişikliklerin kısmen beyindeki dopaminerjik sistemlerin değişmesinden kaynaklandığına dair kanıtlar artmaktadır. Chalon (2006) ve ark (2001)., kronik n-3 PUFA eksikliğinin dopaminerjik nörotransmisyon üzerindeki etkilerini araştıran bir dizi deney gerçekleştirmişlerdir (Chalon ve ark., 2001, Chalon, 2006). Bu deneylerin birinde, n-3 PUFA'ların öncüsü olan α -linoleik asit (ALA) bakımından eksik bir diyetle beslenen sıçanların, beyin fosfolipitlerinde, n-3 PUFA miktarı açısından % 70'lik bir azalma olmuştur (Chalon ve ark., 2001). Dopaminerjik nörotransmisyondaki değişiklikler; eksik sıçanların çekirdek akümülatörlerinde ve frontal korteksinde veziküler monoamin taşıyıcısında azalma, dopamin D2 reseptörleri seviyesinde; frontal kortekste azalma/çekirdek akümülatörlerinde artış, bazal dopamin salınımında ise; frontal kortekste azalma/çekirdek akümülatörlerinde bir artış olmuştur. Ek olarak, eksik sıçanlarda dopamin salınımının çoğu uyarıcısına (tiramin, amfetamin) yanıt olarak dopamin salınımında azalma olmuştur. Diğer deneylerde ise, takviye n-3 PUFA verilen, n-3 PUFA eksikliği olan sıçanlar, takviye verilmemiş, n-3 PUFA eksik hayvanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek toplam beyin n-3 PUFA'sına sahipti ve n-3 PUFA açısından zengin bir diyetle tutulan kontrol hayvanları ile benzer beyin n-3 PUFA'sına sahipti; nükleus akkumbensdeki ve hipokampüsdeki n-3 PUFA seviyeleri için de benzer sonuçlar elde edilmiştir (Chalon, 2006). Eksik sıçanlar, prefrontal korteks ve çekirdek akumbensindeki takviye edilmiş ve kontrol hayvanlarına kıyasla tiramine yanıt olarak önemli ölçüde daha düşük dopamin salınımına sahipti. Kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük dopamin salınımına sahip olan ve eksik hayvanları ile benzer olacak şekilde, en kısa süreli (~ 40 gün) n-3 PUFA ile takviye edilmiş hayvanlar hariç, takviye edilmiş ve kontrol hayvanları, benzer dopamin salınımına sahipti. Bu deneylerde indüklenen n-3 PUFA eksikliğinin şiddetli olmasına bağlı olarak meydana gelen daha fazla fizyolojik değişikliklerin hayvanlarda ve insanlarda dopaminerjik iletimi nasıl etkileyeceğini tahmin etmek zor olsa da, bu kanıt, diyet n-3 PUFA'nın dopaminerjik nörotransmisyonu etkileme potansiyelini göstermektedir Chalon (2006) ve ark (2001)., n-3 PUFA eksikliğinin aşırı aktif mezolimbik dopamin sistemine ve bunun sonucu olarak ödül, motivasyon ve öğrenme ile ilgili davranış değişikliklerinde ortaya çıkabilecek hipofonksiyonel mezo kortikal bir yola neden olabileceği sonucuna varmışlardır (Chalon ve ark., 2001, Chalon, 2006).

Yapılan başka bir çalışmada, emülsiyon formlarında ALA bakımından zengin keten tohumu yağı verilen sıçanların beyin sinaptik zarındaki DHA seviyelerini artırma olasılığı değerlendirilmiştir (Sugasini ve Lokesh, 2015). Bu tür modifikasyonlar, membran akışkanlığı ve sıçanların beyin sinaptik zarındaki

nörotransmitterler üzerindeki etkisini değerlendirme imkanı sağlamıştır. Karşılaştırmalı çalışmalar için ise ALA'dan yoksun olan ayçiçek yağı kullanılmıştır. Çalışma sonucunda; beyin DHA içeriğini artıran diyetlerle beslenen yetişkin sıçanlar daha yüksek dopamin konsantrasyonlarına sahip bulunmuştur.

Öte yandan, yapılan başka bir çalışmada, sıçanlarda perinatal n-3 PUFA eksikliği, gıda alımının önemli ölçüde artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Mathai ve ark., 2004). Bu çalışmada, n-3 PUFA'daki diyet eksikliğinin, gıda alım stimülasyonu üzerindeki etkilerini araştırmayı ve ayrıca sütten kesildikten sonra n-3 PUFA ile yenilenmenin n-3 PUFA perinatal eksikliğinin herhangi bir etkisini tersine çevirip çevirmeyeceğini araştırmak amaçlamıştır. 2-deoksiglukoz gibi rekabetçi antagonistlerin enjeksiyonu ile kan glukozunun azaldığı veya nöronal glukoz kullanımının bloke edilmesinin, beslenmeyi güçlü bir şekilde uyardığı daha önce gösterilmiştir (Campfield ve Smith, 1986). Yine yağ metabolizmasının metabolik ürünlerinin, dolaşımdaki seviyelerinin azalmasının da gıda alımını uyardığı daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir (Friedman ve Stricker, 1976). Benzer şekilde, yağ asitlerinin, β -oksidasyonunun, β -merkaptasetat tedavisi ile bloke edilmesinin gıda iştahını arttırdığı da gösterilmiştir (Bauché ve ark., 1981). Bu nedenle, bu çalışmada, iştah stimülasyonunun üç yöntemi test edilmiştir: kısa süreli gıda kısıtlaması, glukoprivik ilaç 2-deoksiglukoz (2-DG) kullanılarak glikoz sinyalizasyonu ve β -oksidasyon antagonisti β -merkaptasetat (MA) kullanılarak yağ asidi iştah stimülasyonu. Bu çalışmada; Sprague-Dawley sıçan anneler, n-3 PUFA ile takviye edilmiş veya n-3 PUFA eksikliği olan diyetlerle beslenmişlerdir. Deneyler için sadece erkek yavrular seçilmiştir. Tüm yavrular sütten kesilene kadar anne diyetlerinde tutulmuşlardır. Sütten kesildikten sonra, iki grup ilgili maternal diyetle (n-3 PUFA eksik veya yeterli grup) kalırken, n-3 PUFA eksik diyet ile beslenen annelerden doğan üçüncü bir grup, n-3 PUFA yeterli diyetle geçmiştir. Yavru sıçanlar, 16 haftalık olduklarında deneylere başlanmıştır. N-3 PUFA eksik diyetteki hayvanlar, tüm uyaranlara yanıt olarak n-3 PUFA yeterli diyetteki hayvanlardan daha fazla gıda tüketmiştir, en büyük fark (1.9 kat) ise 2-deoksiglukoz uygulamasından sonra gösterilmiştir. Eksik diyetten n-3 PUFA yeterli diyetle geçen hayvanlar, ayrıca gıda kısıtlamasına ve 2-deoksiglukoza yanıt olarak n-3 PUFA yeterli diyetteki hayvanlardan daha fazla gıda tüketmiş, ancak β -merkaptasetat tüketmemiştir. Bu bulgular, özellikle perinatal dönemde n-3 PUFA alımının, gıda alımını, özellikle de glukoprivik (yani azalmış glikoz mevcudiyeti) iştah sinyalini kontrol eden mekanizmaların normal gelişiminde rolü olduğunu göstermektedir. 3 haftalıktan itibaren yapılan n-3 PUFA diyet yenilenmesi, yağ asidi metabolit sinyallemesine verilen alım yanıtlarını geri yüklemiş, ancak gıda kısıtlaması veya glukoprivik uyaranlara yanıt olarak bunları tersine çevirmemiştir.

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar; n-3 PUFA'ların, gıda ile ilişkili ödülü böylece iştahı ve gıda alımını azaltmak ve nihayetinde aşırı kiloluğu ve obeziteyi önlemek için mezokortikolimbik yolak ve endokannabinoid yolak üzerinde oynayabilecekleri kilit role ve bu sistemlerdeki işlev bozukluğunu iyileştirme potansiyeline işaret etmektedir.

Tablo 1

Omega-3 'ün, İştah ve Gıda Alımının Düzenlenmesinde, Beyindeki İlgili Mekanizmalarının Ele Alındığı Çalışmalar

Kullanılan Tür	Amaç	Beslenme Şekli	Hayvan Sayısı/ Grup Başına	Cinsiyet	Deney Süresi	Sonuçlar	Referans
Ddy fare	Kronik n-3 PUFA eksikliğinin ve DHA açısından zengin bir diyetle kısa süreli takviyenin beyin 2-arakidonoylglycerol seviyesi üzerindeki etkisini belirlemek	*yüksek DHA diyeti * düşük DHA diyeti *omega-3 yetersiz diyet *omega-3 yeterli diyet	n:6 n:6 n:3 n:4	Erkek	14 hafta	Diyet n-3 PUFA durumu, beyin 2-AG düzeyini etkilemiştir	Watanabe ve ark., 2003
Zucker sıçan	Aynı koşullar altında, balık ve krill yağının beyindeki uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerini (LPUFA) ve endokannabinoid profillerini etkileyip etkilemediğini araştırmak	*kontrol diyeti *balık yağı diyeti *krill yağı diyeti	n: 6	Erkek	4 hafta	Sadece krill yağı, araşidonik asitte hiçbir değişiklik olmadan, beyin fosfolipitlerinde DHA seviyelerini önemli ölçüde artırdı. DHA artışı beyindeki daha düşük 2-AG seviyeleri ile ilişkiliydi	Di Marzo ve ark., 2010
Sprague Dawley sıçan	Maternal diyet yağının kalitesi ve miktarındaki farklılıkların, yenidoğan beyindeki fosfolipid (PL) kaynaklı arakidonik asit (AA) içeriğine etkisini değerlendirmek	*kontrol diyeti * YY-n-6 diyeti * YY-n-3 diyeti	n:18 n:18 n:21	Erkek yavrular	18 hafta	Perinatal dönemde, maternal diyet yağ alımının miktar ve kalitesi, yenidoğan metabolizmasını, hipotalamus ve hipokampustaki PL'lerin folik asit (FA) kompozisyonunu ve endokannabinoid (Ecb) sistemi manipülasyonuna duyarlılığı doğrudan etkilemiştir	D'Asti ve ark., 2010
Sıçan	Kronik n-3 PUFA eksikliğinin dopaminerjik nörotransmisyon üzerindeki etkisini araştırmak	*α-linolenik asit eksik diyet	Belirtilmemiş	Erkek	Birkaç jenerasyon	α-linolenik asitteki kronik diyet eksikliği, mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik sistemlerin çeşitli parametrelerinde anormalliklere neden olmuştur	Chalon ve ark., 2001
Sıçan	Yüksek n-3 PUFA deneysel eksikliğinin, dopaminerjik ve serotonerjik olmak üzere çeşitli nörotransmisyon sistemleri üzerindeki etkisini değerlendirmek	*kontrol diyeti *kronik n-3 PUFA yetersiz diyet	n: 6	Erkek	Birkaç jenerasyon	Beyindeki PUFA durumu, beyin fonksiyonunun nörotransmisyon süreçleri ve davranışı gibi yönleri arasında güçlü bağlantıların var olduğu hipotezini güçlendirmektedir, dengesiz bir n-6/n-3 PUFA birçok nörolojik ve psikiyatrik bozuklukta hassas bir faktör olabilir	Chalon, 2006
Wistar sıçan	Emülsiyon formlarında ALA bakımından zengin keten tohumu yağı verilen sıçanların beyin sinaptik zarındaki DHA seviyelerini artırma olasılığını değerlendirmek	*oral gavaj yoluyla keten tohumu yağı ve ayçiçek yağı	n: 6	Erkek	8 hafta	Mikroemülsiyon formunda keten tohumu yağı verilen sıçanlarda, beyin sinaptik zarı, dokosaheksaenik asit ile zenginleşmiş ve beyindeki nörotransmitter seviyeleri artmıştır	Sugasini ve Lokesh, 2015
Sprague-Dawley sıçan	Maternal diyet n-3 PUFA eksikliği ve yenilenmesinin gıda iştahı sinyalizasyonu üzerine etkisini araştırmak	*n-3 PUFA yeterli diyet *n-3 PUFA yetersiz diyet *n-3 PUFA yetersiz diyetten n-3 PUFA yeterli diyet geçiş	n: 7 n: 9 n: 9	Erkek yavrular	26 hafta	Perinatal n-3 PUFA eksikliği olan sıçanlar, diyetlerinde yeterli n-3 PUFA olan hayvanlara kıyasla daha fazla gıda tüketmişlerdir.	Mathai ve ark., 2004

N-3 PUFA'nın İnflamasyon ve İlgili Beyin Değişiklikleri Üzerindeki Etkisi

Yapılan çalışmalar, hem aşırı doymuş yağ tüketiminin hem de obezitenin beyin hasarına yol açabileceğini göstermiştir (Shefer ve ark., 2013, Thaler ve ark., 2012.). Hipotalamus, enerji homeostazının düzenlenmesinde, periferik organlardan gelen çoklu metabolik sinyalleri entegre etmede, yeme davranışını ve enerji metabolizmasını modüle etmede merkezi bir rol oynayan bir beyin yapısıdır (Drougard ve ark., 2015). Bu nedenle, bu bölgedeki değişiklikler, hipotalamusta oksidatif stres belirteçlerinde artış, iltihaplanma, endoplazmik retikulum (ER) stresi, otofaji defekti, apoptoz ve nöronal rejenerasyon oranında değişikliklere neden olabilir ve obezitenin başlamasına ve kötüleşmesine yol açmaktadır (Williams, 2012). N-3 PUFA'nın, obezite ile ilgili beyin değişikliklerindeki etkisi oldukça az çalışılmıştır ve hipotalamus araştırmaların ana odak noktası olmuştur, bu çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

N-3 PUFA, kemirgenlerde inflamasyonu ve hipotalamik fonksiyonu modüle etmek üzerinde yararlı etkiler göstermiştir (Viggiano ve ark., 2016). Yapılan çalışmalardan birinde, obezite ile başa çıkmak için kullanılan tüm profilaktik ve terapötik protokollerin temelini beslenme yaklaşımları oluşturduğundan,

obezitede iki doymamış yağ asidinin hipotalamik inflamasyon üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir (Cintra ve ark., 2012). Deneylerde, Wistar sıçanları ve İsviçre fareleri, standart kemirgen chow, yüksek yağlı (YY), YY+keten tohumu yağı veya YY+zeytinyağı diyet gruplarına ayrılarak ilgili diyet gruplarında 8 hafta boyunca beslenmişlerdir. Burada, diyetin yağ asidi bileşeninin, keten tohumu yağı veya zeytinyağı ile kısmen değiştirilmesinin hipotalamik inflamasyonu düzelttiği gösterilmiştir.

PUFA diyetlerinin merkezi ve periferik bölgelerdeki inflamatuvar mediatörleri etkileyip etkilemediği açık değildir. Bu nedenle, bir çalışmada; sıçanlarda, soya yağı (n-6 PUFA) veya balık yağı (n-3 PUFA) ile zenginleştirilmiş yüksek yağlı diyetlerin uzun süreli tüketiminin, inflamatuvar yolda yer alan proteinlerin hipotalamik ekspresyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır (Pimentel ve ark., 2013). 2 aylık erkek Wistar sıçanları, 8 hafta boyunca, soya veya balık yağı ile zenginleştirilmiş yüksek yağlı diyetle veya chow diyetle beslenmiştir. Soya yağı diyeti, nükleer faktör κ B (NF κ B) yolunun lokal stimülasyonunun göstergesi olan tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili faktör-6 (TRAF6)'nın ve nükleer faktör κ B p65 (NF κ Bp65)'in hipotalamik seviyelerinin artmasına neden olmuştur. Öte yandan, balık yağı diyeti, TRAF6 ve inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve IL-6) hipotalamik seviyelerinin azalmasına ve bir anti-enflamatuvar sitokin olan IL-10 için reseptör proteininin seviyelerinin artmasına neden olmuştur. Bu nedenle, mevcut sonuçlar, soya yağına dayanan PUFA bakımından zengin bir hiperlipidik diyetin, hipotalamik dokuda, daha önce doymuş diyetler için bildirilenlere benzer bir şekilde enflamatuvar bir süreci indüklediğini göstermiştir. Diğer taraftan, balık yağı, hipotalamusda, soya diyetinin neden olduğu inflamasyonu iyileştirmiş ve obeziteye karşı bir koruma olduğunu düşündürmüştür. Tüm bu çalışmalara rağmen, n-3 PUFA'ların hipotalamustaki etkilerinin altında yatan moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. PUFA'nın yararlı etkilerine hipotalamusta AMPK (adenozin monofosfata bağımlı kinaz) tarafından aracılık edilebileceği düşünülmektedir. Bu amaçla, sıçanlara 6 hafta boyunca kontrol diyeti (CD) veya balık yağı (FD) veya domuz yağı içeren izokalorik YYD verilmiş ve hipotalamusta AMPK'nın aktivasyonu, inflamatuvar durum (IKK β , TNF- α) ve oksidatif stres analiz edilmiştir (Viggiano ve ark., 2016). Bu çalışmanın sonuçları, YYD ile beslenen sıçanların hipotalamik düzeyinde, AMPK aktivasyonu, inflamasyon ve oksidatif streste bir artış gösterirken, FD ile beslenen hayvanlarda CD'ye kıyasla herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir. Ayrıca FD hayvanlarında vücut ağırlığı artışı, serum lipid profili, proinflamatuvar parametreler ve insülin direnci YYD'ye göre azalmıştır. Sonuç olarak, bu veriler, diyetle doymuş yağ asitlerinin doymamış yağ asitleri ile değiştirilmesinin, hipotalamik düzeyde insülin ve/veya leptin direnci, AMPK aktivasyonu ve hiperfaji arasındaki etkileşimin altında yatan obezitede hipotalamik inflamasyonun ve fonksiyonun modülasyonu üzerinde yararlı etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), salgılanan proteinlerden nörotrofin ailesinin oldukça korunmuş bir üyesidir. Belirli bir hafıza inhibisyonu türüne katkıda bulunur ve hipokampal sinyalizasyon yoluyla gıda alımını bastırır (Noble ve ark., 2011). BDNF'nin hayvan modellerinde enerji homeostazında önemli olduğu bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada; 29 Sprague-Dawley sıçanı üç gruba ayrılmış; yağsız kontroller normal chow diyetiyle, obez kontroller ise diyetlerinin % 60'ı doymuş yağlardan oluşan bir diyetle, n-3 PUFA ile tedavi edilen sıçanlar ise, 12. haftadan 14. haftaya kadar % 60'ı doymuş yağlardan oluşan diyetlerine ek olarak 400 mg/ kg/gün esas olarak DHA ve EPA'nın eşlik ettiği bir n-3 PUFA oral gavaj uygulamasıyla 14 hafta boyunca beslenmişlerdir (Abdel-Maksoud ve ark., 2017). Yağsız kontrol grubuna ise omega-3 tedavisi yerine eşit miktarda normal salin verilmiştir. Çalışmanın sonuçları, obezitenin sıçan hipotalamusunda BDNF gen ekspresyonu üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğunu ve n-3 PUFA'ların uygulanmasıyla bu durumun tersine çevrildiğini göstermiştir.

Bu çalışmaların tümü, n-3 PUFA ile zenginleştirilmiş bir diyetin nöroinflamasyonu inhibe edebileceğini, oksidatif stresi ve hücre apoptozunu geciktirebileceğini göstermiştir (ref). Bu nedenle, inflamasyon ve ilgili değişikliklerin obezite ile güçlü bir şekilde bağlantılı olduğu göz önüne alındığında, n-3 PUFA takviyeleri, obezitenin önlenmesinde ve ilgili beyin değişikliklerinin tersine çevrilmesinde temel bir rol oynayabilir.

Tablo 2

N-3 PUFA'nın İnflamasyon ve İlgili Beyin Değişiklikleri Üzerindeki Etkisi

Kullanılan Tür	Amaç	Beslenme Şekli	Hayvan Sayısı/ Grup Başına	Cinsiyet	Deney Süresi	Sonuçlar	Referans
Wistar sıçanları ve İsviçre fareleri	Doymamış yağ asitlerinin hipotalamik inflamasyonun modülasyonundaki etkisini değerlendirmek	*chow diyet *yüksek yağlı diyet *yüksek yağlı diyet + keten tohumu yağı *yüksek yağlı diyet + zeytinyağı	n: 5	Erkek	8 hafta	Doymamış yağ asitleri, besin maddesi olarak veya doğrudan hipotalamusta hareket edebilir, diyetle bağlı inflamasyonu tersine çevirebilir ve vücut yağını azaltabilir.	Cintra ve ark., 2012
Wistar sıçan	Yüksek yağlı PUFA diyetlerinin hipotalamus enflamatuvar yollarda yer alan proteinlerin ekspresyonu üzerindeki etkisini araştırmak	*kontrol diyet *soya yağlı yüksek yağlı diyet * balık yağlı yüksek yağlı diyet	n: 24	Erkek	8 hafta	Yüksek yağlı balık diyeti, merkezi ve periferik enflamatuvar profili iyileştirdi ve obeziteye karşı bir koruma olduğunu düşündürdü.	Pimentel ve ark., 2013
Wistar sıçan	Doymamış yağ asitlerinin, hipotalamusta, inflamasyon ve oksidatif stres üzerindeki etkisini belirlemek	*kontrol diyet *balık yağı bakımından yüksek yağlı diyet *domuz yağı bakımından yüksek yağlı diyet	n: 8	Erkek	6 hafta	Veriler, kronik aşırı beslenmenin hipotalamik disregülasyona ve aşırı beslenmeye bağlı hastalıkların gelişmesine yol açtığını doğrulamıştır	Viggiano ve ark., 2016
Sprague-Dawley sıçan	N-3 PUFA tedavisinin hipotalamusta BDNF'nin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini araştırmak	*chow diyet *%60'ı doymuş yağdan oluşan diyet *oral gavaj yoluyla n-3 PUFA takviyesi	n:9 n: 9 n: 11	Erkek	14 hafta	Sonuçlar, obezitenin sıçan hipotalamusunda BDNF gen ekspresyonu üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğunu ve n-3 PUFA'ların uygulanmasıyla bu etkinin tersine çevrildiğini göstermiştir.	Abdel-Maksoud ve ark., 2017

Yüksek Yağlı Diyetler ile İndüklenen Obezite Çalışmalarında, N-3 PUFA Takviyesinin, Beyin ve Davranış Üzerindeki Etkisi

Obeziteye, maternal obeziteye ve yüksek yağ tüketimine maruz kalan hayvanlar, hiperaktivitede bozukluklar, sosyal davranışta bozulmalar, anksiyete ve depresif benzeri davranışlarda artış, madde bağımlılığı, gıda bağımlılığı ve azalmış biliş göstermektedir (Citrome, 2019). Maternal obezitede, gelişim sırasında, bu yavrular yüksek besin seviyelerine (yağ asitleri, glikoz), hormonlara (leptin, insülin) ve enflamatuvar faktörlere (C-reaktif protein, interlökin ve tümör nekroz faktörü) maruz kalırlar. Bu faktörlerin yavrularda nöroendokrin regülasyonu ve beyin gelişimini kalıcı olarak değiştirdiği görülmektedir. Ek olarak, gebelik sırasında yavru beyninin iltihaplanması, dopaminerjik sistemler gibi davranışların düzenlenmesinde kritik olan nöral yolların gelişimini bozar. Bu devrelerin düzensizliği zihinsel sağlık bozuklukları riskini

arttırır (Ziemens ve ark., 2022). Çoğu gelişmiş ülkede yüksek obezite oranları göz önüne alındığında, maternal obezitenin yavru davranışlarını programladığı mekanizmaların iyice karakterize edilmesi kritik öneme sahiptir. Bu tür bilgiler, önleyici stratejilerin ve terapötik müdahalelerin geliştirilmesinde yol gösterici olacaktır.

Yüksek Yağlı Diyetle İndüklenen Obezite Çalışmalarında N-3 PUFA'ların Etkisi. N-3 PUFA'ların, enflamasyonda önemli bir rol oynadıkları bilinmektedir. Diyetlerde, n-3 PUFA'nın artırılması, insülin duyarlılığını artırabilir ve plazma C-reaktif protein (CRP), IL-6 (interlökin-6) ve TNF- α (tümör nekroz faktörü- α) seviyelerindeki azalmalarla kanıtlandığı gibi periferik enflamasyonu önemli ölçüde azaltabilir (Gao ve ark., 2017). Ayrıca, takviye yoluyla n-3 PUFA'nın yüksek alımı, serebral enflamasyonu azaltabilir ve kemirgenlerde duygudurum bozukluklarının davranışsal göstergelerini azaltabilir (Layé ve ark., 2018). Çok sayıda rapor, diyet n-3 PUFA eksikliğinin ve beyin n-3 PUFA düzeylerindeki ilişkili düşüşlerin, kemirgenlerde nöroinflamasyonu, anksiyete ve depresif benzeri davranışları uyardığını göstermektedir (Auguste ve ark., 2018). Tablo 3'de, bu çalışmaların bir özeti sunulmaktadır.

Diyet, obezite ve duygudurum bozuklukları arasındaki bağlantıya rağmen, diyetle indüklenen obezite sırasında, n-3 PUFA takviyesinin, beyin lipid kompozisyonu, metabolik ve duygudurum bozuklukları üzerindeki etkisi tam olarak araştırılmamıştır. Bu amaçla, yapılan bir çalışmada, erkek C57Bl/6J fareleri 20 hafta boyunca doymuş yüksek yağlı diyet veya chow diyet ile beslenmiştir (Demers ve ark., 2020). Son 5 hafta boyunca ise fareler, oral gavaj yoluyla, eşit miktarda DHA ve EPA veya kontrol mısır yağı ile zenginleştirilmiş günlük balık yağı (FO) takviyesi almıştır. Gıda alımı ve vücut ağırlığı ölçülürken, ek metabolik parametreler (enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) ve glukoz tolerans testi) ve anksiyete/umutsuzluk benzeri davranışlar (yükseltilmiş artı labirent, açık-karanlık kutu ve zorunlu yüzme testleri ile) takviyenin son haftasında değerlendirilmiştir. Ön beyin lipid bileşimi, mikroglia aktivasyonu ve astroglioz belirteçleri sırasıyla gaz kromatografisi-kütle spektrometresi ve gerçek zamanlı PCR ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda; uzun süreli doymuş YYD'nin, aşırı pro-inflamatuar beyin lipidleri ile eşzamanlı olarak metabolik disfonksiyona ve anksiyodepresif davranışa neden olduğu gösterilmiştir. Obezite gelişimini takiben başlatılan balık yağı takviyesinin, daha yüksek beyin anti-enflamatuar yağ asidi seviyeleri ve azalmış mikroglia aktivasyonu ile birlikte doymuş bir YYD'nin neden olduğu bazı negatif metabolik ve ruh hali sonuçlarını iyileştirdiği saptanmıştır. Toplu olarak, bu veriler n-3 PUFA'nın yararlı etkileri hakkında artan bir literatüre katkıda bulunmakta ve obezitede ruh hali ve glisemik düzensizliği azaltmak için n-3 PUFA alımını teşvik etmektedir.

Diyet lipidlerindeki farklı yağ asitleri, obez popülasyonda bilişsel işlev üzerinde yararlı veya zararlı etkilere sahip olabilir. Yüksek yağlı diyet, nöroinflamasyona yol açabilir ve bilişsel işlevi daha da bozabilir (Castanon ve ark., 2014). Diğer taraftan, n-3 PUFA'nın, sinir hücresi hasarını hafifletmek için interlökin-4 (IL-4), IL-6, TNF- α gibi enflamatuar faktörlerin seviyelerini azaltarak obez bireylerde bilişsel fonksiyona fayda sağladığı gösterilmiştir (Willemsen ve ark., 2008). Önceki çalışmalar çoğunlukla yüksek yağlı diyet veya spesifik bir diyet yağ asidi ve bilişsel işlev tarafından indüklenen obezite arasındaki ilişkiye odaklanmıştır; bu nedenle, yapılan bir çalışmada; farklı diyet yağ asitleri ile zenginleştirilmiş yüksek yağlı diyetlerin neden olduğu obez C57BL/6 farelerinde bilişsel işlev ve beyin eksen-inflamatuar sinyal yolu üzerindeki etkileri ve mekanizmaları araştırılmıştır (Fan ve ark., 2022). 8 haftalık sağlıklı erkek C57BL/6 fareler, her grupta 10 fare olacak şekilde rastgele yedi gruba ayrılmıştır. Bazal diyet (kontrol (CON) grubu), domuz yağı yüksek yağlı diyet (uzun zincirli doymuş yağ asidi içeren (LCSFA grubu)), hindistancevizi yağı yüksek yağlı diyet (orta zincirli doymuş yağ asidi içeren (MCSFA grubu)), keten tohumu yağı yüksek yağlı diyet (n-3 çoklu doymamış yağ asidi içeren (n-3 PUFA grubu)), soya fasulyesi yağı yüksek yağlı diyet (n-6

çoklu doymamış yağ asidi içeren (n-6 PUFA grubu)), zeytinyağı yüksek yağlı diyet (tekli doymamış yağ asidi (MUFA grubu)) ve % 8 hidrojene soya fasulyesi yağı yüksek yağlı diyet (trans yağ asidi (TFA grubu) içeren). Ayrıldıkları grupta, fareler 16 hafta boyunca beslenmişlerdir. Sonrasında, Morris su labirenti kullanılarak nörodavranışsal test gerçekleştirilmiştir. Sonuçlara göre, bazal diyetle karşılaştırıldığında, LCSFA, MCSFA, n-6 PUFA, MUFA ve TFA ile zenginleştirilmiş yüksek yağlı diyetler, obez farelerde beyin ve bağırsaktaki enflamatuvar belirteçleri ve inflamatuvar sinyal yolunu düzenleyerek bilişsel işlev üzerinde zararlı etkiler göstermiştir. N-3 PUFA ile zenginleştirilmiş yüksek yağlı diyet ise, farklı dokulardaki enflamatuvar yanıtları modüle etmede farklı etkiler göstermiştir bu sayede bilişsel işlevlere fayda sağlayabileceğini düşündürmüştür.

Nöroinflamasyon aşırı yemenin bir sonucu olup, bilişsel gerileme ve nörolojik bozuklukların gelişmesine yatkınlık yaratabilir. Bu nedenle, yapılan bir çalışmada; omega-3 takviyesinin, yüksek yağlı bir diyetle beslenen sıçanlarda hafıza ve nöroinflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. (de Andrade ve ark., 2017). Bu çalışmada; erkek Wistar sıçanları dört gruba ayrılmıştır: standart diyet (SD); standart diyet+omega-3 (SD + O); yüksek yağlı diyet (YYD); ve yüksek yağlı diyet+omega-3 (YYD + O). Diyet uygulaması 20 hafta boyunca devam etmiştir ve omega-3 takviyesi 16. haftada başlamıştır. Sonuç olarak, YYD'yi takip eden 4 hafta boyunca omega-3 yağ asidi takviyesi, insülin duyarlılığını artırabilmiş, visceral adipoziteyi azaltmış ve nöroinflamatuvar profili azaltabilmiştir. Bu sonuçlar, bu PUFA ailesinin sadece çevrede değil, aynı zamanda merkezi sinir sisteminde de anti-enflamatuvar rolünü vurgulamaktadır. Omega-3 takviyesinin bu önemli metabolik yansımalarına rağmen, omega-3 tedavisi ile ilgili uzun süreli bellekte herhangi bir iyileşme gözlenmemesi, omega-3 yağ asitlerinin zaten belirlenmiş bilişsel bozukluğu geri döndüremediğini düşündürmektedir. Bu nedenle, omega-3 takviyesinin, nöronal fonksiyon bozukluğunu geri döndürmek yerine önlemek için önemli bir rol oynadığını söyleyebiliriz.

Bir çalışmada, omega-3'ün (gram başına 120 mg DHA ve 180 mg EPA içeren balık yağı) yüksek yağlı diyetle bağlı obezite modeline tabi tutulan farelerin beyindeki (hipotalamus, hipokampus, prefrontal korteks ve striatum) enflamatuvar, oksidatif stres ve enerji metabolizması parametreleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir (de Mello ve ark., 2019). Erkek İsviçre fareler, kontrol (safleştirilmiş az yağlı diyet) ve obez (safleştirilmiş yüksek yağlı diyet) olarak ikiye ayrıldı. 6 hafta sonra, gruplar kontrol + salin (% 0.9 sodyum klorür izotonik çözeltisi), kontrol + omega-3, obez + salin ve obez + omega-3 olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Balık yağı (400 mg/kg/gün) veya salin 4 hafta boyunca oral yoldan gavaj kanülleri ile uygulanmıştır. 10 hafta tamamlandığında, hayvanlara ötenazi yapılmış, mezenterik, epididim ve retroperitoneal bölgelerden yağ dokusu çıkarılmıştır. Hayvanların beyini de çıkarılıp daha sonra hipotalamus, hipokampus, prefrontal korteks ve striatum izole edilmiştir. Obez+omega-3 gruplarında, omega-3 ile tedavinin vücut ağırlığı üzerinde hiçbir etkisi yok iken, visceral yağ azalttığı gözlemlenmiştir. obez+salin grubu; artmış inflamasyon, artmış oksidatif hasar, azalmış antioksidan enzim aktivitesi ve seviyesi, Krebs döngüsü enzim aktivitelerinde değişiklikler ve beyin yapılarında mitokondriyal solunum zinciri komplekslerinin inhibisyonunu göstermiştir. Ancak obez+omega-3 grubunda; omega-3 tedavisi, enflamatuvar ve oksidatif hasar parametrelerindeki değişiklikleri kısmen tersine çevirip antioksidan savunmadaki ve enerji metabolizmasındaki (krebs döngüsü ve mitokondriyal solunum zinciri) değişiklikleri hafifletmiştir. Mevcut sonuçlarla; omega-3'ün, yüksek yağlı bir diyetin tüketiminin ve bunun sonucunda obezitenin neden olduğu değişiklikleri kısmen tersine çevirdiğini, bu sayede obez hayvanların beyini üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğunu söyleyebiliriz.

Tablo 3

Yüksek Yağlı Diyetle İndüklenen Obezite Çalışmalarında N-3 PUFA'ların Etkisi

Kullanılan Tür	Amaç	Beslenme Şekli	Hayvan Sayısı/Grup Başına	Cinsiyet	Deney Süresi	Sonuçlar	Referans
C57Bl / 6J fare	Obezite gelişimini takiben başlatılan FO takviyesinin beyin lipit kompozisyonu ve duygudurum davranışları üzerindeki etkisini incelemek	* yüksek yağlı diyet (YYD) + kontrol diyeti * yüksek yağlı diyet (YYD) + FO takviyesi (oral gavaj ile) *chow + kontrol diyeti *chow + FO takviyesi (oral gavaj ile)	n: 12	Erkek	20 hafta	Bulgular, aşırı yağ alımı ve obezite ile ilişkili metabolik ve duygudurum bozukluklarının tedavisi için diyet n-3 PUFA'nın artırılmasını desteklemektedir	Demers ve ark., 2020
C57BL/6 fare	Farklı yağ asitleri ile zenginleştirilmiş yüksek yağlı diyetlerin neden olduğu obez farelerde, bilişsel işlev ve bağırsak / beyin eksen-i-inflamatuar sinyal yolu üzerindeki etkileri ve mekanizmaları araştırmak	*Farklı yağ asitlerine sahip diyetlerle besleme	n: 10	Erkek	16 hafta	N-3 PUFA ile zenginleştirilmiş yüksek yağlı diyet, farklı dokulardaki enflamatuar yanıtları modüle etmede farklı etkiler gösterebilir ve bilişsel işlevlere fayda sağlayabilir	Fan ve ark., 2022
Wistar sıçan	Omega-3 takviyesinin, yüksek yağlı bir diyetle beslenen sıçanlarda hafıza ve nöroinflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisini değerlendirmek	* standart diyet (SD) *standart diyet+omega-3 (SD + O) *yüksek yağlı diyet (YYD) *yüksek yağlı diyet + omega-3 (YYD + O)	n:11 n: 8 n: 12 n: 9	Erkek	20 hafta	Omega-3 takviyesi, nöronal fonksiyon bozukluğunu geri döndürmek yerine önlemek için önemli bir rol oynamıştır	de Andrade ve ark., 2017
İsviçre fare	Omega-3'ün yüksek yağlı diyetle bağlı obezite modeline tabi tutulan farelerin beyinde inflamasyon, oksidatif stres ve enerji metabolizması parametreleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek	(1-6 hafta) * kontrol diyeti *yüksek yağlı diyet (6-10 hafta)* kontrol diyeti + salin (kontrol + salin) *kontrol diyeti + omega-3 (kontrol + omega-3) *yüksek yağlı diyet + salin (obez + salin) yüksek yağlı diyet + omega-3 (obez + omega-3)	n: 40	Erkek	10 hafta	Omega-3, enflamatuar belirteçlerdeki ve oksidatif stres belirteçlerindeki artışı kısmen tersine çevirdiği gibi, obez hayvanların beyni üzerinde yararlı etkilere sahipti, ayrıca yüksek yağlı bir diyetin tüketiminin neden olduğu enerji metabolizması ile ilgili değişiklikleri hafifletti.	de Mello ve ark., 2019

Yüksek Yağlı Diyetle İndüklenen Maternal Obezite Çalışmalarında N-3 PUFA'ların Etkisi.

Epidemiyolojik kanıtlar, gebelik sırasında maternal obeziteyi, perinatal mortalite ve olumsuz nörogelişimsel sonuçlar için bir risk faktörü olarak göstermektedir. Bu durum, kısmen, obezite ile kronik düşük dereceli inflamasyon arasındaki iyi bilinen bağlantıdan kaynaklanıyor olabilir (Lumeng ve Saltiel, 2011). Tablo 4'de, n-3 PUFA'ların, maternal obezite kaynaklı nöronal değişiklikler üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmaların bir özeti sunulmuştur.

Yapılan bir çalışmada, gebelik ve emzirme döneminde, maternal diyet yağ alımının, yenidoğan beyin hasarının sonuçları üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir (Barks ve ark., 2017). Gebeliğin 7. gününden itibaren standart düşük yağlı veya daha yüksek yağlı bir diyet ile beslenen Wistar sıçanlarının yavrularında yenidoğan beyin hasarından sonraki sonuçlar karşılaştırılmıştır. Hayvan lezyonu, doğum sonrası 7. günde (P7) yapılmış, bunu 60, 75 veya 90 dakika % 8 oksijen maruziyeti izlemiştir. Sensorimotor fonksiyon, beyin hasarı, serum ve beyin yağ asidi içeriği 1-4 hafta sonra karşılaştırılmıştır. Sensorimotor fonksiyonun ölçülebilir bir ölçüsü olan bilateral ön pati yerleştirme testi (10 deneme/ön pati), seçilmiş postnatal zamanlarda yapılmıştır. Tek taraflı vibrissa stimülasyonuna normal tam yanıt, uyarın yüzeyine temas etmek için tam ön pençe uzantısıdır (skor = 1); bozulmuş ön pati ya hareket etmez (skor = 0) ya da kısmen uzanır (skor = 0.5). Tüm testler videoya kaydedilmiştir. Testlerin sonunda lezyonlu hayvanların tümü, sol ön pati yerleştirme eksikliği geliştirmiştir; yüksek yağlı gruplarda skorlar daha kötü olmuştur. Yine sensorimotor fonksiyonunun tamamlayıcı ölçülebilir bir göstergesi olarak, sol ön pati kavrama çekiş gücü testi de yapıldı,

yine aynı şekilde yüksek yağlı gruplarda eksiklikler daha belirgindi. Sağ yarımküre hasarının şiddeti hipoksi-iskemi süresi ile artmış, ancak diyet grupları arasında farklılık göstermemiştir. Yüksek yağ (YY) diyeti, maternal ve neonatal serum yağ asidi bileşiminde azalmış n-3 / n-6 yağ asidi oranı ve nörotrofik ve anti-enflamatuar etkilere sahip bir n-3 çoklu doymamış yağ asidi (n-3 PUFA) olan DHA'nın tükenmesi ile kalıcı ve uyumlu değişikliklere neden olmuştur. Bulgular ayrıca, yetişkin sıçanları YY diyetiyle beslemenin beyin DHA içeriğini tükettiği, beyin n-3/n-6 yağ asidi oranını azalttığı ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör ekspresyonu da dahil olmak üzere çoklu plastisite mekanizmalarını bozduğunu göstermiştir. Yüksek yağlı diyetin, beyin DHA'sının tükenmesiyle ilişkili olarak iyileşme mekanizmalarını bozduğu düşünülmektedir. Bu bulgular, hem yenidoğan beyin hasarı modellerinin iyileştirilmesi hem de maternal diyetin yenidoğan nöroplastisitesi üzerindeki etkisinin anlaşılması için n-3 PUFA'ların önemli etkisine dikkat çekmektedir.

Doymuş yağ bakımından yüksek diyetlerin, beyindeki oksidatif stresi ve nöroinflamasyonu arttırdığı, nörojenezi ise azalttığı ve kaygı benzeri davranışlara neden olduğu bilinmektedir (Souza ve ark., 2007). Diğer taraftan, son klinik araştırmalar, omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin önemli antidepresan aktivitesine sahip olduğuna dair güçlü kanıtlar sağlamıştır (Deane ve ark., 2021). Epidemiyolojik gözlemler, omega-3 PUFA ile depresyon gelişimi arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmektedir (Suzuki ve ark., 2004). Kemirgenlerde ise, omega-3 PUFA'nın, sinaptik işlevi ve plastisiteyi korumak için önemli olan genlerin düzenlenmesinde olumlu yönde etkileri gözlenmiştir (Wu ve ark., 2008). Yüksek yağlı diyetler ile PUFA diyetleri arasındaki bu güçlü zıtlık, bir PUFA diyetinden bir YYD'ye geçişin beyin fonksiyonu için çarpıcı sonuçlar doğurabileceğini düşündürmektedir. Kemirgenlerde omega-3 yağ asitlerinin diyet yoksunluğu, striatumda BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) seviyelerinin azalmasına neden olur ve frontal korteks CREB (cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein) transkripsiyon faktörü aktivasyonunun azalmasına yol açar. Öte yandan, yetişkin sıçanlarda omega-3 takviyesinin, gelişmiş biliş ile ilişkili hipokampal BDNF ve CREB seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (Wu ve ark., 2008). Bundan dolayı bir araştırma grubu, diyet geçişinin, hipokampus ve frontal kortekste plastisite ile ilgili moleküller üzerindeki etkilerini değerlendirmek için bir çalışma yapmışlardır (Sharma ve ark., 2012). Çalışmada; dişi Sprague-Dawley sıçanları, gebeliğin 2. gününden itibaren omega-3 takviyeli diyetle beslenmişlerdir. Daha sonra erkek yavrular süten kesildikten sonra rastgele ya aynı diyetle beslenen bir gruba ya da doymuş yağlar bakımından zengin yüksek yağlı bir diyetle beslenmek üzere iki gruba atanmışlardır. 3 haftalık diyet geçişinden sonra, sıçanlar bir dizi davranış testine (yükseltilmiş artı labirent, açık alan) tabi tutulmuştur. Davranış testlerinden sonra da reseptör seviyeleri ölçülmüştür. YYD'nin anksiyete benzeri davranış için savunmasızlığı arttırdığını ve bu modifikasyonların anksiyete ile ilişkili NPY1 reseptöründeki değişikliklerle ve BDNF ve sinyal reseptörü pTrkB'nin azalmış seviyelerinin yanı sıra CREB proteini ile uyumlu olduğunu bulmuşlardır. BDNF, anksiyete tedavilerinin etkisi ile ilişkilendirilmiştir. BDNF'deki azalmaların, YYD'ye geçişten sonra gözlenen anksiyete benzeri davranışlardan sorumlu olabileceğini göstermişlerdir. N-3 PUFA takviyesinin yararlı metabolik etkileri hakkında yeterli sayılabacak kadar bilgi mevcuttur, ancak YYD'den n-3 PUFA ile zenginleştirilmiş diyetle geçişin etkileri hakkında bilgi eksikliği vardır. Bu veriler, beyin sağlığı ve hastalık arasındaki dengeyi belirleyen substratları desteklemek için sağlıklı bir diyetin sürdürülmesinin önemini vurgulamaktadır.

Esansiyel omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin yetersiz diyet alımı, özellikle gelişimin kritik aşamalarında, olumsuz nörolojik ve metabolik sonuçlarla yakından ilişkilidir (Bourre, 2004). Ancak perinatal gelişim sırasında n-3 PUFA diyet eksikliğinin, lezzetli yiyecekler için motivasyonu nasıl modüle ettiği, vücut ağırlığını ve duygusal durumları etkilemek için yüksek yağlı bir diyetle nasıl etkileşime girdiği açık değildir. Bunu saptamak için; gebe C57Bl6 fareleri ve yavruları, doğum sonrası 21. güne kadar n-3 PUFA eksik veya yeterli (kontrol) diyetlere tabi tutulmuştur (Auguste ve ark., 2018). n-3 PUFA eksik veya

kontrol diyetindeki erkek yavrular, sütten kesildikten sonra doymuş yüksek yağlı bir diyet veya chow diyetine alınmıştır. Daha sonra 6 haftalık fareler, sükröz motivasyonlu davranış için aşamalı bir oranda operant görevde test edilmiştir ve perinatal n-3 PUFA eksikliğinin chow veya YYD koşullarında anksiyete benzeri davranışı modüle edip etmediğini belirlemek için fareler açık alanda ve yükseltilmiş artı labirente test edilmişlerdir. Sükröz motivasyonlu davranışta; fareler, sabit bir oranda bir gıda ödülü (20 mg sakkaroz peleti) için ultra hafif geri çekilebilir bir kola basmak üzere eğitilmiş ve aktif ve pasif kol preslerinin sayısı, kazanılan ödüller ve kesme noktası oranı saptanmıştır. Beyin yağ asidi profilleri ise gaz kromatografisi kütle spektrometresi ile ölçülmüştür. Perinatal diyet n-3 PUFA eksikliği, beyin n-3 PUFA seviyelerini düşürmüş, sükrözün ödüllendirici etkilerini arttırmış, diyetle bağlı kilo alımını ve yağ kütlesi birikimini arttırarak, spontan fiziksel aktiviteyi azaltmıştır. Son olarak, perinatal N-3 eksikliği, açık alan testinde, diyetten bağımsız olarak kaygı benzeri davranışları arttırmış ancak yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyete benzeri davranışlarda artış gözlemlenmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları; gelişimsel kritik dönemlerde yetersiz diyet n-3 PUFA alımının, doymuş yağ alımının obeziteye sürdürebilecek olumsuz duygusal durumları ortaya çıkarabileceğini göstermektedir. Bu olasılıklara rağmen, burada gözlemlenen etkilere yol açmak için, n-3 PUFA eksikliğinden dolayı hangi nöral yolların ve sinyal mekanizmalarının doğrudan değiştirildiği net değildir. Gelecekteki çalışmalar sadece altta yatan nöral devreleri değil, aynı zamanda ilişkili sinyal moleküllerinin ekspresyonu ve dinamiklerindeki değişiklikleri de tanımlamayı gerektirecektir.

Tablo 4

Yüksek Yağlı Diyetle İndüklenen Maternal Obezite Çalışmalarında N-3 PUFA'ların Etkisi

Kullanılan Tür	Amaç	Beslenme Şekli	Hayvan Sayısı/ Grup başına	Cinsiyet	Deney Süresi	Sonuçlar	Referans
Hamile wistar sıçanlar	Annenin diyet yağ alımının yenidoğan beyin hasarının sonuçları üzerindeki etkisini belirlemek	*chow diyet *yüksek yağlı diyet	n:7/anne-chow diyet n:12/anne-yüksek yağlı diyet n:20-24/yavru	Erkek ve dişi yavrular	5 hafta	Yüksek bir maternal diyet yağ alımının zararlı etkileri, yavrularda beyin DHA'sının tükenmesi ile ilişkiliydi	Barks ve ark., 2017
Hamile Sprague-Dawley sıçanlar	Omega-3 yağ asitleri bakımından zengin sağlıklı bir diyetten doymuş yağ asidi bakımından zengin bir diyetle geçişin beyin plastisitesi ve işlevi için substratları nasıl etkilediğini değerlendirmek	*n-3 PUFA yeterli diyet *n-3 PUFA yeterli diyetten YYD'e geçiş	n: 6 n: 9 Belirtilmemiş (Anne sayısı)	Erkek yavrular	15 hafta	Gebelik, doğum öncesi ve doğum sonrası büyüme dönemlerinde omega-3 yağ asitlerinden eksik bir diyetle beslenen hayvanların, DHA takviyeli diyetle beslenen hayvanlara kıyasla kaygı benzeri davranışlara daha yatkın olduğu bulunmuştur	Sharma ve ark., 2012
Hamile C57Bl6 fareler	Perinatal dönemde n-3 PUFA eksikliğinin ve doymuş yüksek yağlı beslenmenin, anksiyete benzeri davranışlar üzerindeki etkisini belirlemek	*n-3 PUFA yetersiz diyet *n-3 PUFA yeterli diyet *chow diyet *yüksek yağlı diyet	n = 13/ erkek yavru n = 18 /erkek yavru n = 5/ erkek yavru n = 9/ erkek yavru Belirtilmemiş (Anne sayısı) n = 5 /dişi yavrular	Dişi yavrular (beyin lipit analizi için) Erkek yavrular (davranış testleri için)	6 hafta	Gelişimsel kritik dönemlerde yetersiz diyet n-3 PUFA alımı, doymuş yağ alımının obeziteye sürdürebilecek olumsuz duygusal durumları ortaya çıkarmıştır	Auguste ve ark., 2018

Sonuç

Bu çalışmanın amacı, n-3 PUFA'nın endokannabinoid ve mezokortikolimbik dopamin sistemlerini düzenleyerek obezite ve ilgili komplikasyonların tedavisine potansiyel katkısını araştırmaktır. Bu iki önemli sistem üzerindeki etkilerinin moleküler düzeyde incelenmesi, iştah düzenlemesi, gıda alımı, kilo kaybı ve ödül mekanizmaları gibi temel süreçleri anlamamıza ve yeni terapötik yaklaşımlar geliştirilmesine yardımcı olabilir. Bu bağlamda, n-3 PUFA, obezite ve ilgili değişiklikleri tedavi etmek için yararlı olabilecek çok sayıda etki göstermiştir. Araştırmamızın sonuçlarına göre, n-3 PUFA'nın obezite ve ilgili değişiklikleri tedavi etmek için potansiyel olarak yararlı olan çeşitli etkileri gözlemlenmiştir: 1. Endokannabinoid Seviyelerinin Düzenlenmesi: N-3 PUFA takviyesi, kemirgenlerde endokannabinoid seviyelerini azaltmıştır (D'Asti ve ark., 2010, Di Marzo ve ark., 2010, Yoshida ve ark., 2010). Bu durum, iştahın düzenlenmesi ve enerji alımının kontrolü açısından önemlidir, çünkü endokannabinoidler iştah artışı ve aşırı yeme ile ilişkilendirilmiştir 2. Mezokortikolimbik Sistem İşlevinin İyileştirilmesi: Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, n-3 PUFA eksikliğinin mezokortikolimbik dopamin sisteminde işlev bozukluğuna neden olabileceğini göstermiştir (Chalon ve ark., 2001, Chalon, 2006). N-3 PUFA takviyesi ise bu sistemin işlevini düzeltebilir ve motivasyon ile ödüle tepki gibi davranışsal değişiklikleri olumlu yönde etkileyebilir. 3. Dopaminerjik İletimin Etkilenmesi: N-3 PUFA takviyesinin hayvanlarda dopaminerjik iletimi etkilediği gözlemlenmiştir (Fedorova ve Salem, 2006, Golub ve ark., 2011). Dopamin, ödül mekanizmalarının yanı sıra motivasyon, zevk ve hareket kontrolü gibi bir dizi süreçte rol oynar. Bu nedenle, n-3 PUFA'ların dopaminerjik sistemi düzenlemesi, obezite ile ilişkili motivasyon eksikliği ve zevk kaybını hedefleyen bir yaklaşım olabilir. Bu sonuçlar, n-3 PUFA'nın obezite ve ilgili komplikasyonları tedavi etmek için potansiyel mekanizmaları anlamamıza yardımcı olmaktadır. Endokannabinoid ve mezokortikolimbik dopamin sistemlerinin düzenlenmesi, iştahın azaltılması, tokluk hissinin artırılması, gıda alımının kontrol altına alınması ve sonuç olarak aşırı kiloluğun ve obezitenin önlenmesi veya azaltılmasına katkıda bulunabilir. Ancak, bu önemli sonuçların insanlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek için daha fazla klinik çalışma ve araştırma gerekmektedir.

Dünya çapında obezite oranlarındaki sürekli artış göz önüne alındığında, mevcut önleme ve tedavi paradigmalarının başarısız olması, farklı önleme ve tedavi yollarının araştırılmasını gerektirmektedir. Bu anlamda; yukarıda ele aldığımız çalışmalardan yola çıkarak omega-3 yağ asidi takviyesi alımı bir strateji olabilir. Omega-3 yağ asitlerinin obezitenin önlenmesindeki rolüne dair kanıtlar yeni birikmeye başlamış olsa da, diğer çeşitli sağlık yararları ve olumsuz yan etkilerinin olmaması, n-3 PUFA'yı artırmak için diyet değişikliklerini teşvik etme ihtiyacının veya n-3 PUFA takviyelerinin popülasyon düzeyinde kullanılmasının dikkate alınmasını gerektirmektedir. N-3 PUFA'nın obezite üzerindeki etkisi küçük bulunsan bile, birey seviyesindeki bu tür değişiklikler, popülasyondaki ilgili nörolojik değişikliklerin iyileştirilmesinde önemli bir etkisi olabilir. Ek olarak, omega-3 kaynakları (örn; balık yağı) ucuz, güvenli olduğundan ve farmasötik ilaçlarla çok az etkileşimde bulunduğundan bu yaklaşım bir halk sağlığı müdahalesi olarak kullanımda iyi bir potansiyele sahip olabilir.

Literatürden elde edilen bu sonuçlar, halk sağlığı açısından, sağlıklı diyetlerin sağlıksız diyetlerin etkisini azaltabileceğini, böylece doğru gıda kombinasyonunun sağlıklı bir beyin için çok önemli olduğunu desteklemektedir. Yine bu sonuçlar, diyet yönetiminin beyin sağlığını geliştirmek için nasıl kullanılabileceğini anlamamız açısından çok önemlidir. Omega-3 yağ asitleri, özellikle EPA ve DHA, obezitenin önlenmesi ve tedavisinde hayvan çalışmalarında umut verici ön sonuçlar göstermiştir. Obezitede ve özellikle endokannabinoid ve mezokortikolimbik yollarda yer alan yolların birçoğu üzerindeki etkileri

göz önüne alındığında, popülasyonlardaki EPA ve DHA takviyesinin gıda ile ilişkili ödülü azaltabileceğini, böylece iştahı ve gıda alımını azaltabileceğini ve nihayetinde obezitenin önlenmesine veya azaltılmasına katkıda bulunabileceğini varsayıyoruz. Bu yağ asitleri böyle bir potansiyele sahipse, dünyanın birçok yerinde takviyeleri, obezitenin küresel yükünü azaltmada büyük bir umut vaat edebilir.

Diğer taraftan, literatürde, yüksek yağlı diyetle indüklenen obezitede, omega-3'ün daha çok metabolik açıdan etkisi ile ilgili araştırmalar yapılmış olup beyin çok daha az çalışılmıştır. Bu nedenle, bu konuda daha fazla çalışma yapıp diyet, nörokimya ve davranış eşzamanlı olarak incelenerek, omega-3'ün beyin biyokimyasına ve davranışa olan etkisi daha detaylı araştırılmalıdır. Anne ve çocuk obezitesinin kısır döngüsünü hızla kırabilecek halk sağlığı önlemleri zorunlu olmakla birlikte, bu tür bir düzenlemenin altında yatan temel mekanizmaları ele alabilecek, uygun müdahaleye izin veren, ancak daha da önemlisi, uygun biyobelirteçleri ve etkili önleyici tedbirleri gösteren temel bilgilere ve uygun kontrollü çalışmalara kesinlikle daha fazla ihtiyacımız var.

Beyin çalışmalarına baktığımızda ise n-3 PUFA ile ilgili çalışmaların odak noktası sadece hipotalamus üzerindedir. Beyinde, hayvan çalışmaları, n-3 PUFA'nın hipotalamik inflamasyonu ve apoptozu azaltabileceğini, hipotalamik fonksiyonu iyileştirebileceğini ve hipotalamusta obezitenin neden olduğu BDNF üzerindeki olumsuz etkiyi tersine çevirebildiğini göstermiştir. Diğer taraftan, n-3 PUFA'nın diğer beyin yapıları üzerindeki etkisi, obezitenin hayvan modellerinde araştırılmamıştır. Bundan dolayı, n-3 PUFA'nın diğer beyin bölgeleri üzerindeki etkisinin araştırılması, obezite ile mücadelede daha geniş bir perspektif sunacak ve literatüre önemli bir katkı sağlayacaktır.

Öte yandan literatüre baktığımızda; kemirgenlerde, n-3 PUFA'nın, obeziteden kaynaklı nöronal değişiklikler üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar genel olarak erkek hayvanlar üzerinde yapılmıştır. Oysa ki; dişi yavruların yaşamları boyunca obeziteye karşı daha savunmasız olduğu tespit edilmiştir (Dearden ve Balthasar, 2014). Kışlal ve arkadaşları (2021), maternal obeziteye ve yüksek yağlı diyetle maruz kalmış dişi farelerin erkek farelere göre daha az hareket ettiğini ve bununla birlikte daha fazla gündelik uykuda olduklarını göstermiştir (Kışlal ve ark., 2021). Ancak cinsiyete özgü bu farklılığın altında yatan mekanizma hala net değildir. Üreme çağındaki kadınlar arasında obezite prevalansının büyük ölçüde arttığı göz önüne alındığında, yavrulardaki davranışsal değişiklikleri ve altında yatan mekanizmaları anlamak önemlidir. N-3 PUFA'ların, obez dişi kemirgenlerin de beyin yapısındaki etkilerini incelemenin önemli bir sonucu; altta yatan mekanizmaları anlamak ve cinsiyete özgü potansiyel müdahaleler geliştirmek ve sonraki nesillerde gelecekteki hastalıklarla mücadele etmek için yeni çalışmaların yolunu açmak olacaktır.

Kaynaklar

- Abdel-Maksoud, S. M., Hassanein, S. I., Gohar, N. A., Attia, S. M. M. ve Gad, M. Z. (2017). Investigation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene expression in hypothalamus of obese rats: Modulation by omega-3 fatty acids. *Nutritional Neuroscience*, 20(8), 443–448. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2016.1180859>
- Agrawal, R. ve Gomez-Pinilla, F. (2012). 'Metabolic syndrome' in the brain: deficiency in omega-3 fatty acid exacerbates dysfunctions in insulin receptor signalling and cognition. *The Journal of Physiology*, 590(10), 2485–2499. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.230078>
- Ahima, R. S. ve Antwi, D. A. (2008). Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 37(4), 811–823. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.08.005>

- Artmann, A., Petersen, G., Hellgren, L. I., Boberg, J., Skonberg, C., Nellesmann, C., Hansen, S. H. ve Hansen, H. S. (2008). Influence of dietary fatty acids on endocannabinoid and N-acyl ethanolamine levels in rat brain, liver and small intestine. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1781(4), 200–212. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2008.01.006>
- Auguste, S., Sharma, S., Fisette, A., Fernandes, M. F., Daneault, C., Des Rosiers, C. ve Fulton, S. (2018). Perinatal deficiency in dietary omega-3 fatty acids potentiates sucrose reward and diet-induced obesity in mice. *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 64, 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2017.09.003>
- Banni, S. ve Di Marzo, V. (2010). Effect of dietary fat on endocannabinoids and related mediators: Consequences on energy homeostasis, inflammation and mood. *Molecular Nutrition & Food Research*, 54(1), 82–92. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900516>
- Bargut, T. C., Mandarim-de-Lacerda, C. A. ve Aguila, M. B. (2015). A high-fish-oil diet prevents adiposity and modulates white adipose tissue inflammation pathways in mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(9), 960–969. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.04.002>
- Barks, J. D., Liu, Y., Shangguan, Y., Djuric, Z., Ren, J. ve Silverstein, F. S. (2017). Maternal high-fat diet influences outcomes after neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rodents. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 37(1), 307–318. <https://doi.org/10.1177/0271678X15624934>
- Batetta, B., Griinari, M., Carta, G., Murru, E., Ligresti, A., Cordeddu, L., Giordano, E., Sanna, F., Bisogno, T., Uda, S., Collu, M., Bruheim, I., Di Marzo, V. ve Banni, S. (2009). Endocannabinoids may mediate the ability of (n-3) fatty acids to reduce ectopic fat and inflammatory mediators in obese Zucker rats. *The Journal of Nutrition*, 139(8), 1495–1501. <https://doi.org/10.3945/jn.109.104844>
- Bauché, F., Sabourault, D., Giudicelli, Y., Nordmann, J. ve Nordmann, R. (1981). 2-Mercaptoacetate administration depresses the beta-oxidation pathway through an inhibition of long-chain acyl-CoA dehydrogenase activity. *The Biochemical Journal*, 196(3), 803–809. <https://doi.org/10.1042/bj1960803>
- Bazinet, R. P. ve Layé, S. (2014). Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nature reviews. Neuroscience*, 15(12), 771–785. <https://doi.org/10.1038/nrn3820>
- Berridge K. C. (2009). 'Liking' and 'wanting' food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiology & Behavior*, 97(5), 537–550. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.044>
- Bourre J. M. (2004). Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 8(3), 163–174.
- Buettner, R., Schölmerich, J. ve Bollheimer, L. C. (2007). High-fat diets: Modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 15(4), 798–808. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.608>
- Calder P. C. (2017). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: From molecules to man. *Biochemical Society Transactions*, 45(5), 1105–1115. <https://doi.org/10.1042/BST20160474>
- Campfield, L. A. ve Smith, F. J. (1986). Functional coupling between transient declines in blood glucose and feeding behavior: Temporal relationships. *Brain Research Bulletin*, 17(3), 427–433. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(86\)90250-9](https://doi.org/10.1016/0361-9230(86)90250-9)
- Cascio M. G. (2013). PUFA-derived endocannabinoids: An overview. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 72(4), 451–459. <https://doi.org/10.1017/S0029665113003418>
- Castanon, N., Lasselin, J. ve Capuron, L. (2014). Neuropsychiatric comorbidity in obesity: Role of inflammatory processes. *Frontiers in Endocrinology*, 5, 74. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00074>

- Chalon S. (2006). Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 75(4-5), 259–269. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2006.07.005>
- Chalon, S., Vancassel, S., Zimmer, L., Guilloteau, D. ve Durand, G. (2001). Polyunsaturated fatty acids and cerebral function: Focus on monoaminergic neurotransmission. *Lipids*, 36(9), 937–944. <https://doi.org/10.1007/s11745-001-0804-7>
- Cintra, D. E., Ropelle, E. R., Moraes, J. C., Pauli, J. R., Morari, J., Souza, C. T., Grimaldi, R., Stahl, M., Carvalheira, J. B., Saad, M. J. ve Velloso, L. A. (2012). Unsaturated fatty acids revert diet-induced hypothalamic inflammation in obesity. *PloS One*, 7(1), e30571. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030571>
- Citrome L. (2019). Binge eating disorder revisited: What's new, what's different, what's next. *CNS Spectrums*, 24(S1), 4–13. <https://doi.org/10.1017/S1092852919001032>
- Convit A. (2012). Obesity is associated with structural and functional brain abnormalities: Where do we go from here?. *Psychosomatic Medicine*, 74(7), 673–674. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182662c56>
- D'Asti, E., Long, H., Tremblay-Mercier, J., Grajzer, M., Cunnane, S. C., Di Marzo, V. ve Walker, C. D. (2010). Maternal dietary fat determines metabolic profile and the magnitude of endocannabinoid inhibition of the stress response in neonatal rat offspring. *Endocrinology*, 151(4), 1685–1694. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1092>
- de Andrade, A. M., Fernandes, M. D. C., de Fraga, L. S., Porawski, M., Giovenardi, M. ve Guedes, R. P. (2017). Omega-3 fatty acids revert high-fat diet-induced neuroinflammation but not recognition memory impairment in rats. *Metabolic Brain Disease*, 32(6), 1871–1881. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0080-7>
- de Mello, A. H., Schraiber, R. B., Goldim, M. P. S., Garcez, M. L., Gomes, M. L., de Bem Silveira, G., Zaccaron, R. P., Schuck, P. F., Budni, J., Silveira, P. C. L., Petronilho, F. ve Rezin, G. T. (2019). Omega-3 Fatty Acids Attenuate Brain Alterations in High-Fat Diet-Induced Obesity Model. *Molecular Neurobiology*, 56(1), 513–524. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1097-6>
- Deane, K. H. O., Jimoh, O. F., Biswas, P., O'Brien, A., Hanson, S., Abdelhamid, A. S., Fox, C. ve Hooper, L. (2021). Omega-3 and polyunsaturated fat for prevention of depression and anxiety symptoms: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 218(3), 135–142. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.234>
- Dearden, L. ve Balthasar, N. (2014). Sexual dimorphism in offspring glucose-sensitive hypothalamic gene expression and physiological responses to maternal high-fat diet feeding. *Endocrinology*, 155(6), 2144–2154. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1131>
- Demers, G., Roy, J., Machuca-Parra, A. I., Dashtehei Pour, Z., Bairamian, D., Daneault, C., Rosiers, C. D., Ferreira, G., Alquier, T., Fulton, S. ve Representative of consortium (2020). Fish oil supplementation alleviates metabolic and anxiodepressive effects of diet-induced obesity and associated changes in brain lipid composition in mice. *International Journal of Obesity*, 44(9), 1936–1945. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0623-6>
- Di Marzo V. (2008). Endocannabinoids: Synthesis and degradation. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 160, 1–24. https://doi.org/10.1007/112_0505
- Di Marzo, V., Griinari M., Carta G., vd.. (2010). Dietary krill oil increases docosahexaenoic acid and reduces 2-arachidonoylglycerol but not N-acyl ethanolamine levels in the brain of obese Zucker rats. *Int Dairy J*, (20), 231-235. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2009.11.015>
- Drougard, A., Fournel, A., Valet, P. ve Knauf, C. (2015). Impact of hypothalamic reactive oxygen species in the regulation of energy metabolism and food intake. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 56. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00056>

- Elphick M. R. (2012). The evolution and comparative neurobiology of endocannabinoid signalling. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 367(1607), 3201–3215. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0394>
- Fan, R., Hua, Y., Shen, J., Xiao, R. ve Ma, W. (2022). Dietary fatty acids affect learning and memory ability via regulating inflammatory factors in obese mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 103, 108959. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.108959>
- Farooqui A. A. (2012). N-3 fatty acid-derived lipid mediators in the brain: New weapons against oxidative stress and inflammation. *Current Medicinal Chemistry*, 19(4), 532–543. <https://doi.org/10.2174/092986712798918851>
- Fedorova, I. ve Salem, N., Jr (2006). Omega-3 fatty acids and rodent behavior. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 75(4-5), 271–289. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2006.07.006>
- Friedman, M. I. ve Stricker, E. M. (1976). The physiological psychology of hunger: A physiological perspective. *Psychological Review*, 83(6), 409–431. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.83.6.409>
- Fulton S. (2010). Appetite and reward. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 31(1), 85–103. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.10.003>
- Gao, H., Geng, T., Huang, T. ve Zhao, Q. (2017). Fish oil supplementation and insulin sensitivity: A systematic review and meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), 131. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0528-0>
- Golub, N., Geba, D., Mousa, S. A., Williams, G. ve Block, R. C. (2011). Greasing the wheels of managing overweight and obesity with omega-3 fatty acids. *Medical Hypotheses*, 77(6), 1114–1120. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.09.016>
- Hotamisligil G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
- Howie, G. J., Sloboda, D. M., Reynolds, C. M. ve Vickers, M. H. (2013). Timing of maternal exposure to a high fat diet and development of obesity and hyperinsulinemia in male rat offspring: Same metabolic phenotype, different developmental pathways?. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2013, 517384. <https://doi.org/10.1155/2013/517384>
- Johnson, A. R., Milner, J. J. ve Makowski, L. (2012). The inflammation highway: Metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunological Reviews*, 249(1), 218–238. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01151.x>
- Kapoor, B., Kapoor, D., Gautam, S., Singh, R. ve Bhardwaj, S. (2021). Dietary polyunsaturated fatty acids (PUFAs): Uses and potential health benefits. *Current Nutrition Reports*, 10(3), 232–242. <https://doi.org/10.1007/s13668-021-00363-3>
- Kislal, S., Jin, W., Maesner, C. ve Edlow, A. G. (2021). Mismatch between obesogenic intrauterine environment and low-fat postnatal diet may confer offspring metabolic advantage. *Obesity Science & Practice*, 7(4), 450–461. <https://doi.org/10.1002/osp4.501>
- Kislal, S., Shook, L. L. ve Edlow, A. G. (2020). Perinatal exposure to maternal obesity: Lasting cardiometabolic impact on offspring. *Prenatal Diagnosis*, 40(9), 1109–1125. <https://doi.org/10.1002/pd.5784>
- Layé, S., Nadjar, A., Joffre, C. ve Bazinet, R. P. (2018). Anti-inflammatory effects of omega-3 fatty acids in the brain: Physiological mechanisms and relevance to pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 70(1), 12–38. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014092>
- Lee, J. M., Lee, H., Kang, S. ve Park, W. J. (2016). Fatty acid desaturases, polyunsaturated fatty acid regulation, and biotechnological advances. *Nutrients*, 8(1), 23. <https://doi.org/10.3390/nu8010023>

- Li, M., Reynolds, C. M., Sloboda, D. M., Gray, C. ve Vickers, M. H. (2013). Effects of taurine supplementation on hepatic markers of inflammation and lipid metabolism in mothers and offspring in the setting of maternal obesity. *PloS One*, 8(10), e76961. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076961>
- Lumeng, C. N. ve Saltiel, A. R. (2011). Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(6), 2111–2117. <https://doi.org/10.1172/JCI57132>
- Mathai, M. L., Soueid, M., Chen, N., Jayasooriya, A. P., Sinclair, A. J., Wlodek, M. E., Weisinger, H. S. ve Weisinger, R. S. (2004). Does perinatal omega-3 polyunsaturated fatty acid deficiency increase appetite signaling?. *Obesity Research*, 12(11), 1886–1894. <https://doi.org/10.1038/oby.2004.234>
- Matias, I. ve Di Marzo, V. (2007). Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 18(1), 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.11.006>
- Muñoz, A. ve Costa, M. (2013). Nutritionally mediated oxidative stress and inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 610950. <https://doi.org/10.1155/2013/610950>
- Noble, E. E., Billington, C. J., Kotz, C. M. ve Wang, C. (2011). The lighter side of BDNF. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 300(5), R1053–R1069. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00776.2010>
- Pimentel, G. D., Lira, F. S., Rosa, J. C., Oller do Nascimento, C. M., Oyama, L. M., Harumi Watanabe, R. L. ve Ribeiro, E. B. (2013). High-fat fish oil diet prevents hypothalamic inflammatory profile in rats. *ISRN Inflammation*, 2013, 419823. <https://doi.org/10.1155/2013/419823>
- Segovia, S. A., Vickers, M. H., Gray, C. ve Reynolds, C. M. (2014). Maternal obesity, inflammation, and developmental programming. *BioMed Research International*, 2014, 418975. <https://doi.org/10.1155/2014/418975>
- Sharma, S., Zhuang, Y. ve Gomez-Pinilla, F. (2012). High-fat diet transition reduces brain DHA levels associated with altered brain plasticity and behaviour. *Scientific Reports*, 2, 431. <https://doi.org/10.1038/srep00431>
- Shefer, G., Marcus, Y. ve Stern, N. (2013). Is obesity a brain disease?. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(10 Pt 2), 2489–2503. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.015>
- Shook, L. L., Kislal, S. ve Edlow, A. G. (2020). Fetal brain and placental programming in maternal obesity: A review of human and animal model studies. *Prenatal Diagnosis*, 40(9), 1126–1137. <https://doi.org/10.1002/pd.5724>
- Silvestri, C. ve Di Marzo, V. (2013). The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell Metabolism*, 17(4), 475–490. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.001>
- Souza, C. G., Moreira, J. D., Siqueira, I. R., Pereira, A. G., Rieger, D. K., Souza, D. O., Souza, T. M., Portela, L. V. ve Perry, M. L. (2007). Highly palatable diet consumption increases protein oxidation in rat frontal cortex and anxiety-like behavior. *Life Sciences*, 81(3), 198–203. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.05.001>
- Sugasini, D. ve Lokesh, B. R. (2015). Rats given linseed oil in microemulsion forms enriches the brain synaptic membrane with docosahexaenoic acid and enhances the neurotransmitter levels in the brain. *Nutritional Neuroscience*, 18(2), 87–96. <https://doi.org/10.1179/1476830514Y.0000000111>
- Suzuki, S., Akechi, T., Kobayashi, M., Taniguchi, K., Goto, K., Sasaki, S., Tsugane, S., Nishiwaki, Y., Miyaoka, H. ve Uchitomi, Y. (2004). Daily omega-3 fatty acid intake and depression in Japanese patients with newly diagnosed lung cancer. *British Journal of Cancer*, 90(4), 787–793. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601621>
- Thaler, J. P., Yi, C. X., Schur, E. A., Guyenet, S. J., Hwang, B. H., Dietrich, M. O., Zhao, X., Sarruf, D. A., Izgur, V., Maravilla, K. R., Nguyen, H. T., Fischer, J. D., Matsen, M. E., Wisse, B. E., Morton, G. J.,

- Horvath, T. L., Baskin, D. G., Tschöp, M. H. ve Schwartz, M. W. (2012). Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(1), 153–162. <https://doi.org/10.1172/JCI59660>
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). (2018). *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Obezite tedavisinde bilişsel davranışçı terapi. 6. Baskı. Ankara, Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.; s:77-79. http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl_gruplar144108.pdf. Erişim tarihi 24 Ocak 2023.
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). (2019). *Türkiye Sağlık Araştırması*. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2019-33661>. Erişim tarihi 24 Ocak 2023.
- Vieau, D., Sebaai, N., Léonhardt, M., Dutriez-Casteloot, I., Molendi-Coste, O., Laborie, C., Breton, C., Deloof, S. ve Lesage, J. (2007). HPA axis programming by maternal undernutrition in the male rat offspring. *Psychoneuroendocrinology*, 32 Suppl 1, S16–S20. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.03.014>
- Viggiano, E., Mollica, M. P., Lionetti, L., Cavaliere, G., Trinchese, G., De Filippo, C., Chieffi, S., Gaita, M., Barletta, A., De Luca, B., Crispino, M. ve Monda, M. (2016). Effects of an High-Fat Diet Enriched in Lard or in Fish Oil on the Hypothalamic Amp-Activated Protein Kinase and Inflammatory Mediators. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10, 150. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00150>
- Watanabe, S., Doshi, M. ve Hamazaki, T. (2003). N-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) deficiency elevates and n-3 PUFA enrichment reduces brain 2-arachidonoylglycerol level in mice. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 69(1), 51–59. [https://doi.org/10.1016/s0952-3278\(03\)00056-5](https://doi.org/10.1016/s0952-3278(03)00056-5)
- Willemsen, L. E., Koetsier, M. A., Balvers, M., Beermann, C., Stahl, B. ve van Tol, E. A. (2008). Polyunsaturated fatty acids support epithelial barrier integrity and reduce IL-4 mediated permeability in vitro. *European Journal of Nutrition*, 47(4), 183–191. <https://doi.org/10.1007/s00394-008-0712-0>
- Williams L. M. (2012). Hypothalamic dysfunction in obesity. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 71(4), 521–533. <https://doi.org/10.1017/S002966511200078X>
- World Health Organization (WHO). (2021). *Obesity and Overweight*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Erişim tarihi 24 Ocak 2023.
- Wu, A., Ying, Z. ve Gomez-Pinilla, F. (2008). Docosahexaenoic acid dietary supplementation enhances the effects of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Neuroscience*, 155(3), 751–759. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.05.061>
- Yoshida, R., Ohkuri, T., Jyotaki, M., Yasuo, T., Horio, N., Yasumatsu, K., Sanematsu, K., Shigemura, N., Yamamoto, T., Margolskee, R. F. ve Ninomiya, Y. (2010). Endocannabinoids selectively enhance sweet taste. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(2), 935–939. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912048107>
- Zhang, Y. Y., Liu, W., Zhao, T. Y. ve Tian, H. M. (2017). Efficacy of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in managing overweight and obesity: A meta-analysis of randomized clinical trials. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 21(2), 187–192. <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0755-5>
- Ziemens, D., Touma, C. ve Rappeneau, V. (2022). Neurobiological mechanisms modulating emotionality, cognition and reward-related behaviour in high-fat diet-fed rodents. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14), 7952. <https://doi.org/10.3390/ijms23147952>

EK

Kısaltmalar: n-3 PUFA; omega-3 çoklu doymamış yağ asidi, EPA; eikosapentaenoik asit, DHA; dokosaheksaenoik asit, YYD; yüksek yağlı diyet, CRH; kortikotrofin salgılayan hormon, CART; kokain-amfetamin düzenlenmiş transkript, MCH; melanin konsantre hormon, AG; arakidonoylglycerol, ALA; α -linoleik asit, AMPK; adenosin monofosfata bağımlı kinaz, CD; kontrol diyet, FD; balık yağı diyet, SD; standart diyet, BDNF; beyin kaynaklı nörotrofik faktör, CRP; plazma C-reaktif protein, IL-6; interlökin-6, IL-4; interlökin-4, TNF- α ; tümör nekroz faktörü- α , LCSFA; uzun zincirli doymuş yağ asidi, MCSFA; orta zincirli doymuş yağ asidi, n-6 PUFA; n-6 çoklu doymamış yağ asidi, MUFA; tekli doymamış yağ asidi, TFA; trans yağ asidi