

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

MATERNAL KAFETERYA DİYETİ VE OMEGA-3
TAKVİYESİNİN YETİŞKİNLİK DÖNEMİNDEKİ METABOLİK
PARAMETRELER VE DAVRANIŞ ÜZERİNE ETKİSİ

Hazırlayan
Dyt. Şeyma TEMİZYÜREK

Danışman
Doç. Dr. Zeynep CAFEROĞLU AKIN

Yüksek Lisans Tezi

Ekim 2023
KAYSERİ

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

MATERNAL KAFETERYA DİYETİ VE OMEGA-3
TAKVİYESİNİN YETİŞKİNLİK DÖNEMİNDEKİ METABOLİK
PARAMETRELER VE DAVRANIŞ ÜZERİNE ETKİSİ

Yüksek Lisans Tezi

Hazırlayan
Dyt. Şeyma TEMİZYÜREK

Danışman
Doç. Dr. Zeynep CAFEROĞLU AKIN

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2021-11228 proje kodu ile
desteklenmiştir.

Ekim 2023
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Ad-Soyad: Şeyma TEMİZYÜREK

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK

“Maternal Kafeterya Diyeti ve Omega-3 Takviyesinin Yetişkinlik Dönemindeki Metabolik Parametreler ve Davranış Üzerine Etkisi” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesine uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Şeyma TEMİZYÜREK

Danışman

Doç. Dr. Zeynep CAFEROĞLU AKIN

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Betül ÇİÇEK

ONAY

Doç. Dr. Zeynep CAFEROĞLU AKIN danışmanlığında **Şeyma TEMİZYÜREK** tarafından hazırlanan “**Maternal Kafeterya Diyeti ve Omega-3 Takviyesinin Yetişkinlik Dönemindeki Metabolik Parametreler ve Davranış Üzerine Etkisi**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

11/10/2023

JÜRİ

Danışman: Doç. Dr. Zeynep CAFEROĞLU AKIN

Üye: Prof. Dr. Serpil TAHERİ

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Armağan Ayтуğ YÜRÜK

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Gizem AYTEKİN ŞAHİN

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Mevra AYDIN ÇİL

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

.... / / 2023

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitim hayatım süresince mesleki ve kişisel gelişimime çok önemli katkıları olan, tez danışmanlığı süresince bilgisi, tecrübesi ve yönlendirmeleriyle yoluma ışık tutan, tezin planlanması ve yürütülmesinden analizlerinin yapılmasına ve yazımına kadar her aşamasında katkılarını ve desteğini sonuna kadar hissettiğim saygıdeğer hocam Doç. Dr. Zeynep CAFEROĞLU AKIN'a,

Tez araştırmam boyunca her türlü bilgi ve tecrübesiyle destekleyen ve manevi desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Serpil TAHERİ'ye ve kıymetli öğrencileri Zeynep YILMAZ ŞÜKRANLI'ya, Ecma GÜVENİLİR'e, Zehra İBİLOĞLU'na, Burcu AKBAYAZ'a;

Bu çalışmayı TYL-2021-11228 proje koduyla destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine,

Lisans ve yüksek lisans eğitim hayatım boyunca üzerimde büyük emekleri olan, her zaman desteklerini hissettiğim kıymetli hocalarım Prof. Dr. Betül ÇİÇEK ve Prof. Dr. Habibe ŞAHİN başta olmak üzere Erciyes Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında görev yapan değerli öğretim üyelerine,

Tez çalışmamım her aşamasında desteklerini sonuna kadar hissettiğim arkadaşlarım Dyt. Aslıhan KOÇ'a, Dyt. Nur ALDAKI'ye ve Dyt. İrem KÜÇÜKÖZER DOĞAN'a,

Hayatım boyunca her zaman sonsuz güvenlerini ve koşulsuz sevgilerini hissettiğim, maddi ve manevi olarak her zaman yanımda olan canım babam Mustafa ACIKMAZ'a, canım annem Ayşe ACIKMAZ'a, canım ablam Hatice ACIKMAZ USTA'ya ve canım kardeşim Enes ACIKMAZ'a, varlıklarıyla hayatımıza neşe katan biricik yeğenlerim Ali Yahya'ya ve Betül Sena'ya, tez çalışmam boyunca anlayış ve manevi desteklerini her daim hissettiğim ikinci ailem olan biricik TEMİZYÜREK ailesine,

Bu süreçte en büyük desteği veren, emeğini asla esirgemeyen, aynı yolu birlikte umut ve neşeyle yürüdüğüm yol arkadaşım, yüksek lisans yıllarımın bana en kıymetli armağanı sevgili eşim Uzm. Dyt. Okan TEMİZYÜREK'e sonsuz teşekkür ederim.

Şeyma TEMİZYÜREK

MATERNAL KAFETERYA DİYETİ VE OMEGA-3 TAKVİYESİNİN YETİŞKİNLİK DÖNEMİNDEKİ METABOLİK PARAMETRELER VE DAVRANIŞ ÜZERİNE ETKİSİ

Şeyma TEMİZYÜREK

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Ekim 2023

Danışman: Doç. Dr. Zeynep CAFEROĞLU AKIN

ÖZET

Maternal sağlıklı beslenme nedeniyle intrauterin ortamdaki fetal programlama, yavrularda ileriki yaşamda hastalık riskini artırmaktadır. Bu çalışmada, maternal dönemde kafeterya diyetiyle beslenen anne farelere yapılan omega-3 takviyesinin, yavruların yetişkinlikteki öğrenme-hafıza fonksiyonları, metabolik parametreler (glikoz, insülin ve leptin) ve hipotalamik *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeyleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Gebe *C57BL/6J* cinsi fareler kafeterya diyeti veya kontrol diyeti alan ve omega-3 takviyesi (300 mg/kg/gün) yapılan/yapılmayan dört maternal gruba ayrılmıştır. Yavrular 3 haftalık olduğunda ise kontrol veya kafeterya diyetine ayrılarak sekiz grup oluşturulmuş ve 8 hafta takip edilmiştir: maternal kontrol – yavru kontrol, maternal kontrol – yavru kafeterya, maternal kafeterya – yavru kontrol, maternal kafeterya – yavru kafeterya, maternal kontrol+omega-3 – yavru kontrol, maternal kontrol+omega-3 – yavru kafeterya, maternal kafeterya+omega-3 – yavru kontrol, maternal kafeterya+omega-3 – yavru kafeterya. Davranış testleri uygulanmış ve 11 haftalıkken kan ve doku örnekleri alınmıştır. Maternal kafeterya ve yavru kontrol diyetiyle beslenen yetişkin farelerin uzun süreli öğrenme performansının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Maternal kafeterya+omega-3 takviyesi alan farelerin yavru kontrol diyeti yerine kafeterya diyetiyle beslenmesi, uzamsal hafıza performansını olumsuz etkilemiştir. Maternal kafeterya diyetinin, yavruların yetişkin yaşamlarındaki glikoz ve insülin homeostazı üzerine olumsuz etkileri olduğu bulunmuştur. Maternal kafeterya diyetine yapılan omega-3 takviyesinin ise insülin homeostazındaki bu olumsuz metabolik fenotip oluşumunu engelleyebileceği gösterilmiştir. Ancak maternal kontrol diyetine yapılan omega-3 takviyesi, yetişkin farelerde olumsuz glikoz ve insülin metabolizmasına neden olmuştur. Maternal ve yavru diyetinin leptin üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır. Maternal kafeterya+omega-3 ve yavru kontrol diyetiyle beslenen farelerde kontrol grubuna göre *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, bu çalışmayla maternal kafeterya diyetinin ve/veya omega-3 takviyesinin, yavruların yetişkinlikteki metabolik parametreleri, hipotalamik *Bdnf* gen ekspresyonu ve davranışları üzerine etkileri ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Davranış; Gen ekspresyonu; Kafeterya diyeti; Maternal diyet; Metabolik parametreler; Omega-3 yağ asidi.

THE EFFECT OF MATERNAL CAFETERIA DIET AND OMEGA-3 SUPPLEMENTATION ON METABOLIC PARAMETERS AND BEHAVIOR IN ADULTHOOD

Şeyma TEMİZYÜREK

Erciyes University, Institute of Health Sciences

Department of Nutrition and Dietetics

Master's Degree Thesis, October 2023

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Zeynep CAFEROĞLU AKIN

ABSTRACT

Fetal programming in the intrauterine environment due to unhealthy maternal nutrition increases the risk of disease in offspring in later life. This study aimed to examine the effects of omega-3 supplementation to dams fed cafeteria diet during the maternal period on learning-memory functions, metabolic parameters (glucose, insulin, and leptin), and hypothalamic *Bdnf* gene mRNA expression levels in offspring in adulthood. Pregnant C57BL/6J mice were divided into four maternal groups feeding cafeteria or control diet and with or without omega-3 supplementation (300 mg/kg/day). The offspring were divided into control or cafeteria diets when they were three weeks old. Eight groups were formed, and offspring followed for eight weeks: maternal control – offspring control, maternal control – offspring cafeteria, maternal cafeteria – offspring control, maternal cafeteria–offspring cafeteria, maternal control+omega-3 – offspring control, maternal control+omega-3 – offspring cafeteria, maternal cafeteria+omega-3 – offspring control, maternal cafeteria+omega-3 – offspring cafeteria. Behavioral tests were applied. Blood and tissue samples were taken at 11 weeks of age. Adult mice fed the maternal cafeteria and offspring control diet have been shown to have better long-term learning performance. In mice fed the maternal cafeteria+omega-3 supplementation, feeding the offspring cafeteria diet instead of the offspring control diet negatively affected spatial memory performance in adulthood. Maternal cafeteria diet has been found to cause adverse effects on glucose and insulin homeostasis of offspring in adult life. It has been shown that omega-3 supplementation in the maternal cafeteria diet can prevent this negative metabolic phenotype in insulin homeostasis. However, omega-3 supplementation to the maternal control diet caused adverse glucose and insulin metabolism in adulthood. No effect of maternal and offspring cafeteria diet on leptin was detected. *Bdnf* gene mRNA expression levels were lower in mice fed maternal cafeteria+omega-3 and offspring control diet compared to the control group. In conclusion, this study revealed the effects of a maternal cafeteria diet and/or omega-3 supplementation on metabolic parameters, hypothalamic *Bdnf* gene expression, and behavior in offspring in adulthood.

Keywords: Behaviors; Cafeteria diet; Gene expression; Maternal diet; Metabolic parameters; Omega-3 fatty acid.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK.....	ii
ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	2
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Fetal Programlama	8
2.2. Maternal Sağlıksız Beslenme ve Fetal Programlama.....	9
2.3. Gebelikte Görülen Fizyolojik Değişimler	10
2.4. Maternal Yüksek Yağlı Diyetlerin Metabolik Parametrelerle İlişkisi.....	12
2.5. Metabolik Programlama	12
2.6. Hipotalamusun Anatomik Yapısı ve Fonksiyonu	14
2.6.1. Yüksek Yağlı Diyetlerin Hipotalamusta Besin Alımı Üzerine Etkisi..	15
2.6.2. Yüksek Yağlı Diyetlerin Hipotalamustaki Bilişsel Bozukluklarla İlişkisi	16
2.6.3. Maternal Yüksek Yağlı Diyetin Yavrularda Hipotalamus ve Bilişsel Fonksiyon Üzerine Etkisi	17
2.7. Hipotalamusun Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Geni mRNA Ekspresyonu ile İlişkisi	19
2.7.1. Nörotrofinler.....	19

2.7.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör	20
2.7.3. Hipotalamusta Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Geni Ekspresyonu	22
2.7.4. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktörün Bilişsel Fonksiyon Üzerine Etkisi	22
2.8. Davranış Fizyolojisi	23
2.9. Hipotalamusun Davranış Üzerine Etkileri	24
2.10. Davranış Testleri	24
2.10.1. Yeni Nesne Tanıma Testi	24
2.10.2. Morris Su Tankı Testi	25
2.11. Deney Hayvanlarında Kullanılan Enerjisi Yüksek Diyet Modelleri.....	26
2.11.1. Yüksek Yağlı ve/veya Yüksek Şekerli Diyetler.....	26
2.11.2. Kafeterya Diyeti	26
2.12. Maternal Yüksek Yağlı Beslenmenin Olumsuz Sonuçlarından Koruyucu Stratejilerin Geliştirilmesi	27
2.12.1. Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asidi	27
2.12.2. Optimal Omega-6/Omega-3 Oranı.....	28
2.12.3. Maternal Dönemde Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri	29
2.12.4. Maternal Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asidinin Metabolik Parametreler Üzerine Etkisi.....	29
2.12.5. Maternal Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitlerinin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Çalışmanın Yeri ve Zamanı.....	32
3.2. Deney Hayvanlarının Temini, Barınması ve Bakımı	32
3.3. Deney Hayvanlarına Uygulanan Diyet Müdahaleleri	34
3.4. Öğrenme ve Hafıza Testleri	36
3.4.1. Yeni Nesne Tanıma Testi	36
3.4.2. Morris Su Tankı Testi	37
3.5. Sakrifikasyon Yöntemi, Kan ve Doku Örneğinin Alınması ve Saklanması ..	38

3.5.1. Kan Örneklerinden Serum İzolasyonu ve Leptin, Glikoz ve İnsülin Serum Düzeylerinin Belirlenmesi	38
3.5.2. Hipotalamusta Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Gen Ekspresyonlarının Belirlenmesi	39
3.5.2.1. Total RNA İzolasyonu	39
3.5.2.2. Tamamlayıcı DNA Sentezi	39
3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	41
4. BULGULAR	43
4.1. Yetişkin Farelerde Davranış Testlerine İlişkin Bulgular.....	43
4.1.1. Yeni Nesne Tanıma Testine İlişkin Bulgular	43
4.1.2. Morris Su Tankı Testine İlişkin Bulgular	48
4.2. Yetişkin Farelerde Serum Glikoz, İnsülin ve Leptin Düzeylerine İlişkin Bulgular	52
4.3. Yetişkin Farelerde Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Geni Ekspresyonuna İlişkin Bulgular.....	59
5. TARTIŞMA	62
5.1. Yetişkin Farelerde Davranış Testlerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	63
5.2. Yetişkin Farelerde Serum Glikoz, İnsülin ve Leptin Düzeylerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	65
5.3. Yetişkin Farelerde Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Geni Ekspresyonuna İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi.....	69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	71
7. KAYNAKLAR	76
EKLER.....	87
ÖZGEÇMİŞ	90

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALA	: Alpha Linolenic Acid (Alfa-Linolenik Asit)
AGRP	: Agouti-Related Protein (Agouti-İlişkili Protein)
ARC	: Arcuate Nucleus (Arkuat Çekirdek)
<i>Bdnf</i>	: Brain-Derived Neurotrophic Factor (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör)
BKİ	: Beden Kütle İndeksi
CCL2	: Chemokine (C-C) Ligand [Kemokin (C-C Motifi) Ligand]
cDNA	: Complementer DNA (Tamamlayıcı DNA)
CREB	: cAMP Response Element-Binding Protein (cAMPYanıt-Elementi Bağlayıcı Proteini)
CRP	: C-Reactive Protein (C-Reaktif Protein)
ÇDYA	: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
DHA	: Docosahexaenoic Acid (Dokosaheksaenoik Asit)
dk	: Dakika
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EPA	: Eicosapentaenoic Acid (Eikosapentaenoik Asit)
g	: Gram
GENKÖK	: Erciyes Üniversitesi Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi
HPA	: Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal
IL-1	: Interleukin-1 (İnterlökin-1)
IL-2b	: Interleukin-2b (İnterlökin-2b)
IL-6	: Interleukin-6 (İnterlökin-6)
IL-10	: Interleukin-10 (İnterlökin-10)

kg	: Kilogram
kkal	: Kilokalori
LA	: Linoleic Acid (Linoleik Asit)
LDL	: Low-Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)
LH	: Lateral Hypothalamus (Lateral Hipotalamus)
LPS	: Lipopolisakkarit
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mRNA	: Messenger Ribonükleic Acid (Mesajcı Ribonükleik Asit)
MST	: Morris Su Tankı Testi
NaCl	: Sodyum Klorür
NGF	: Nerve Growth Factor (Sinir Büyüme Faktörü)
NPY	: Neuropeptide Y (Nöropeptit Y)
NR2A	: N-Methyl-D-Aspartate Receptor Subunit A (N-Metil-D-Aspartat Reseptörü Alt Birimi A)
NR2B	: N-Methyl-D-Aspartate Receptor Subunit B (N-Metil-D-Aspartat Reseptörü Alt Birimi B)
NT-3	: Neurotrophin-3 (Nörotrofin-3)
NT-4	: Neurotrophin-4/5 (Nörotrofin-4/5)
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PLCγ	: Phospholipase C γ (Fosfolipaz C γ)
POMC	: Pro-Opiomelanocortin (Pro-Opiyomelanokortin)
PVH	: Paraventricular Hypothalamus (Paraventriküler Hipotalamus)
PVN	: Paraventricular Nucleus (Paraventriküler Çekirdek)

RT-PCR	: Real-Time Polymerase Chain Reaction (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
p75NTR	: p75 Neurotrophin Receptor (p75 Nörotrofin Reseptörü)
SEM	: Standart Hata
sn	: Saniye
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TLR-4	: Toll-Like Receptor-4 (Toll Benzeri Reseptör-4)
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor-Alpha (Tümör Nekrozis Faktör-Alfa)
TrkA	: Tropomyosin Receptor Kinase A (Tropomiyozin Reseptörü Kinaz A)
TrkB	: Tropomyosin Receptor Kinase B (Tropomiyozin Reseptörü Kinaz B)
TrkC	: Tropomyosin Receptor Kinase C (Tropomiyozin Reseptörü Kinaz C)
μL	: Mikrolitre
VLDL	: Very-Low Density Lipoprotein (Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein)
VMH	: Ventromedial Hypothalamus (Ventromedial Hipotalamus)
VMN	: Ventromedial Nucleus (Ventromedial Çekirdek)

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Maternal fetal programlama ile bebeğin uzun vadeli hastalıklara yatkın hale gelmesinde etkili mekanizmalar	10
Şekil 2.2. Maternal obeziteye bağlı gelişen fetüste endokrin-metabolik aksis programlama mekanizması	13
Şekil 2. 3. Maternal obez annelerden doğan bebeklerin endokrin-metabolik aksis programlaması.....	14
Şekil 2.4. Yüksek yağlı diyet ve/veya obezite ile bilişsel işlev bozukluğunu birbirine bağlayan hipotez mekanizmaları.....	17
Şekil 2.5. Maternal yüksek yağlı diyetle indüklenen metabolik hastalıklar tarafından aktive edilen inflamatuvar yollar.....	18
Şekil 2.6. Nörotrofinler, reseptörler ve hücre içi sinyalizasyon	21
Şekil 2.7. Maternal obezite varlığında fetüsteki yağ asidi metabolizması ve anne sütü yağ asidi içeriği değişimi	30
Şekil 3.1. Çalışmanın deneysel tasarımı	33
Şekil 3.2.Çalışmanın deneysel tasarım ve aşamaları	35
Şekil 4.1. Yetişkin farelerde yeni nesneye ve eski nesneye yönelim açısından hareketli geçirilen süreler	43
Şekil 4. 2. Yetişkin farelerde maternal diyetin (A), yavru diyetinin (B) ve maternal omega-3 takviyesinin (C) diskriminasyon indeksine etkisi	45
Şekil 4.3. Yetişkin farelerde maternal diyetin (A), yavru diyetinin (B) ve maternal omega-3 takviyesinin (C) keşifle geçirilen süreye etkisi	47
Şekil 4.4. Yetişkin farelerde maternal diyetin (A), yavru diyetinin (B) ve maternal omega-3 takviyesinin (C) platforma ulaşım için katedilen mesafe üzerine etkisi	49
Şekil 4.5. Yetişkin farelerde maternal diyetin (A), yavru diyetinin (B) ve maternal omega-3 takviyesinin (C) Morris su tankı testindeki yüzme hızına etkisi.....	51
Şekil 4.6. Yetişkin farelerde maternal diyetin (A), yavru diyetinin (B) ve maternal omega-3 takviyesinin (C) serum glikoz düzeylerine etkisi.....	53
Şekil 4.7. Yetişkin farelerde maternal diyetin (A), yavru diyetinin (B) ve maternal omega-3 takviyesinin (C) serum insülin düzeylerine etkisi	55

Şekil 4. 8. Yetişkin farelerde maternal diyetin (A), yavru diyetinin (B) ve maternal omega-3 takviyesinin (C) serum leptin düzeylerine etkisi..... 57

Şekil 4.9. Yetişkin farelerde maternal diyetin (A), yavru diyetinin (B) ve maternal omega-3 takviyesinin (C) *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeylerine etkisi..... 60



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1. Kafeterya diyeti ve kontrol diyetinin enerji ve makro besin ögesi içerikleri	36
Tablo 3.2. Örnekler için hazırlanan reaksiyon karışımı	39
Tablo 3.3. cDNA sentezi için PCR programı	40
Tablo 3.4. mRNA ekspresyon düzeylerinin belirlenmesinde uygulanan PCR protokolü	41
Tablo 3.5. mRNA ekspresyon düzeylerinin belirlenmesinde uygulanan PCR protokolü	41



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntrauterin ortam ve doğum sonrası hastalık arasındaki ilişki ilk olarak Barker tarafından (Barker, 1998), fetüsün erken yaşam sırasında uyaranlar veya hasarlar tarafından programlandığı ve yetişkinlikteki sağlığı ve hastalığı belirlediği öne sürülmüştür (Grilo ve ark., 2021). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ve deneysel kanıtlar (Hales ve ark., 1991; Hales ve Barker, 1992; Hales ve Ozanne, 2003), fetal programlamanın organ yapısını ve fizyolojik yapısını kalıcı olarak etkileyerek, yaşamın ilerleyen yıllarında ortaya çıkan hastalıkların oluşmasına yatkın hale getirebileceğini göstermektedir (Grilo ve ark., 2021).

Annenin beslenmesi ve plasental fonksiyon gibi maternal koşullar, intrauterin ortamın düzenlenmesini sağlamaktadır. Maternal inflamasyon, metabolizma ve endokrin sistem değişiklikleri, fetüse ulaştırılan besinleri modüle ederek intrauterin ortamın değişmesine neden olmaktadır. Bu olumsuz maternal koşullar, fetal dokuları etkileyerek bebeği hastalıklara (diyabet, obezite, nörolojik ve kardiyovasküler vb. hastalıklar) yatkın hale getirerek nesiller arası metabolik hastalık aktarımı döngüsüne neden olabilmektedir (Grilo ve ark., 2021). Sistematik bir derleme ve meta-analiz çalışmasında, maternal yüksek yağlı beslenmenin artmış adipoz doku, vücut ağırlığı, glikoz, insülin, leptin ve trigliserit düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Tellechea ve ark., 2017). Yapılan hayvan çalışmalarında, maternal dönemde yüksek yağlı diyet ve kafeterya diyeti gibi enerjisi yüksek diyetleri tüketen annelerin yavrularında insülin ve leptin düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Williams ve ark., 2014; Rodríguez-González ve ark., 2019). Maternal dönemde yüksek yağlı diyetle maruz kalan dişi yavrularda merkezi insülin ve leptin direnci olduğu gösterilmiştir (Chen ve ark., 2008).

Hipotalamus, organizmaya dış çevreden ve periferden gelen sinyalleri entegre eden, çeşitli çekirdek ve sinir liflerinden oluşan beynin önemli bir bölgesidir. Hipotalamusun ana fonksiyonlarından birisi, endokrin ve otonomik fonksiyonları kontrol ederek homeostazı sürdürmektir (Makrygianni ve Chrousos, 2023). Ayrıca hipotalamus, enerji homeostazı, besin alımı, termoregülasyon, iştah, vücut ağırlığı ve davranış gibi birçok fizyolojik işlevden sorumludur (Miller ve Spencer, 2014; Xie ve Dorsky, 2017; Makrygianni ve Chrousos, 2023). Maternal yüksek yağlı diyetler, uterusda yağ birikimine ve geniş çaplı proinflatuar gen ekspresyonuna yol açmaktadır. Ardından, inflamasyon faktörleri kan-beyin bariyerini geçebilmekte ve inflamasyon oluşturmak için yavru hipotalamusunu etkileyebilmektedir (Zhang ve ark., 2023).

Öğrenme ve hafıza, bir organizmanın hayatta kalması için çok önemli olan çeşitli biyolojik süreçler için gereklidir. Hipotalamus, besin ile ilgili olan ve olmayan çeşitli öğrenme ve hafıza türlerinin düzenlenmesinde kritik rollere sahiptir (Burdakov ve Peleg-Raibstein, 2020). Epigenetik mekanizmalar, davranış fenotipi üzerine potansiyel etki göstererek hafıza süreçlerini etkilemektedir (Jensen, 2013). Fetal gelişim dönemi, çevresel faktörlere aşırı duyarlı olunan bir dönemdir. Bu dönemde stres veya yetersiz koşullara maruz kalınması, yavrularda ileriki yaşamda davranışsal bozukluklara neden olabilmektedir (Lalonde ve ark., 2023).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), merkezi sinir sisteminin gelişiminde ve plastisitesinde temel rol oynayan, fetal nöronların gelişimini, farklılaşmasını ve hayatta kalmasını düzenlemede önemli bir role sahip olan bir nörotrofik faktördür (Flores-Dorantes ve ark., 2020). BDNF, hipokampal sinyal yoluyla besin alımını baskılamaktadır ve enerji homeostazında önemli bir yere sahiptir (Abdel-Maksoud ve ark., 2017). Ayrıca BDNF, öğrenme ve hafıza ile ilgili değişiklikleri düzenleyen önemli bir moleküldür (Sahay ve ark., 2020). Beyinde BDNF düzeylerinin azalması ile birlikte öğrenme ve hafızada zayıflama, nöron liflerinin dallanmasında bozulma ve hipokampüste sinaptik plastisitede azalma görülmektedir (Tong ve Kalish, 2021).

İnsanlardaki epidemiyolojik veriler, maternal sağlıksız beslenmenin fetüs ve çocuklar üzerinde olumsuz sonuçları olduğunu gösterse de altta yatan mekanizmaları açıklayamaz. Fetal programlama üzerine yapılan çalışmalar, hücrel fizyolojiyi

etkileyen ve yetişkinlik dönemindeki hastalıklara yol açan gelişimsel programlama sonuçlarından sorumlu moleküler mekanizmaları tanımlamayı amaçlamaktadır. Yeni terapötik hedeflerin belirlenmesi, yavruların sağlık yönetimini iyileştirebilir ve fetal programlamanın olumsuz sonuçlarını önleyebilir (Grilo ve ark., 2021).

Eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) dahil olmak üzere omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA), vücudun pek çok yerinde bulunmaktadır. DHA fetal dönemde ve doğum sonrası gelişim boyunca beyin ve diğer organların gelişiminde çok önemli bir rol oynamaktadır (Álvarez ve ark., 2020). Hem fetüsün hem de plasentanın esansiyel ÇDYA'dan uzun zincirli ÇDYA sentezleme yeteneği sınırlı olduğundan, fetüse ÇDYA'nın sağlanması, gebelikte annenin alımına ve sistemik konsantrasyonlarına bağlıdır (Monthé-Drèze ve ark., 2018). Annenin aşırı omega-6 ÇDYA alımı, tüm yağ asitleri aynı metabolik enzimler için rekabet ettiğinden, omega-3 ÇDYA metabolizmasını sınırlayabilmektedir. Bu rekabet, fetüs için mevcut olan omega-3 ve omega-6 ÇDYA'nın dengesini etkilemekte ve fetal büyümeyi ve gebelik sonuçlarını olumsuz etkileyebilmektedir (Thompson ve ark., 2022). EPA ve DHA, maternal fazla beslenmenin olumsuz sonuçlarından fetüsü korumaya yardımcı olabilecek önemli metabolik etkilere sahiptir. Söz konusu baskın mekanizmalar bilinmemekle birlikte, gebelikte omega-3 ÇDYA takviyesi, maternal mekanizma üzerine veya fetüs üzerine doğrudan etki ederek olumlu etkiler gösterebilmektedir (Satokar ve ark., 2021).

Maternal yetersiz veya fazla beslenme nedeniyle adipoz doku, karaciğer ve beyin gibi birçok fetal organ olumsuz etkilenmektedir. Maternal sağlıksız beslenme, çocukluk ve yetişkinlik dönemlerinde metabolik hastalıklar ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi pek çok soruna zemin hazırlamaktadır. Maternal sağlıksız beslenmenin ileriki yaşamda sebep olduğu sağlık sorunlarının altında yatan mekanizmaların aydınlatılması, erken dönemde uygun müdahaleler geliştirebilmek açısından oldukça önemlidir. Maternal yüksek yağlı beslenmenin glikoz, insülin, leptin gibi metabolik parametrelerdeki, *Bdnf* geni mRNA ekspresyonundaki değişiklikler ile ilişkisi ve diğer taraftan maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin beyin gelişimi üzerine olası olumlu etkileri, antiinflamatuvar etkileri ve birçok sağlığı düzenleyici etkileri birbirinden bağımsız olarak gösterilmiştir. Ancak maternal dönemde yapılan omega-3 ÇDYA takviyesinin, maternal kafeterya diyetinin yetişkin

dönemdeki olumsuz sonuçları üzerine olası etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışma, gebelik ve laktasyon dönemi boyunca kafeterya diyeti ile beslenen anne farelere omega-3 ÇDYA takviyesi yapılmasının, onlardan doğan yavruların yetişkinlik döneminde meydana gelecek metabolik, gen ekspresyonu ve davranış değişikliklerini göstermesi bakımından önem kazanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, kafeterya diyeti ile beslenen anne farelere yapılmış olan omega-3 ÇDYA takviyesinin, kafeterya diyetine maternal dönemde ve/veya sonrasında maruziyetin yol açtığı yavruların yetişkinlik dönemindeki bazı metabolik parametrelerinin (glikoz, insülin ve leptin), *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeylerinin ve öğrenme-hafıza fonksiyonlarının üzerine olası etkilerini belirlemektir. Bu amaç doğrultusunda aşağıdaki hipotezler belirlenmiştir;

H₀: Maternal dönemde kafeterya diyetine maruziyet, yetişkin farelerin bilişsel fonksiyonlarını etkilemez.

H₁: Maternal dönemde kafeterya diyetine maruziyet, yetişkin farelerin bilişsel fonksiyonlarını değiştirir.

H₀: Maternal dönemde kafeterya diyetine maruziyet, yetişkin farelerin serum glikoz düzeylerini etkilemez.

H₁: Maternal dönemde kafeterya diyetine maruziyet, yetişkin farelerin serum glikoz düzeylerini değiştirir.

H₀: Maternal dönemde kafeterya diyetine maruziyet, yetişkin farelerin serum insülin düzeylerini etkilemez.

H₁: Maternal dönemde kafeterya diyetine maruziyet, yetişkin farelerin serum insülin düzeylerini değiştirir.

H₀: Maternal dönemde kafeterya diyetine maruziyet, yetişkin farelerin serum leptin düzeylerini etkilemez.

H₁: Maternal dönemde kafeterya diyetine maruziyet, yetişkin farelerin serum leptin düzeylerini değiştirir.

H₀: Maternal dönemde kafeterya diyetine maruziyet, yetişkin farelerin hipotalamik *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeylerini etkilemez.

H₁: Maternal dönemde kafeterya diyetine maruziyet, yetişkin farelerin hipotalamik *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeylerini değiştirir.

H₀: Maternal dönemde kafeterya diyetiyle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesinin yapılması, yetişkin farelerin bilişsel fonksiyonlarını etkilemez.

H₁: Maternal dönemde kafeterya diyetiyle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesinin yapılması, yetişkin farelerin bilişsel fonksiyonlarını değiştirir.

H₀: Maternal dönemde kafeterya diyetiyle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesinin yapılması, yetişkin farelerin serum glikoz düzeylerini etkilemez.

H₁: Maternal dönemde kafeterya diyetiyle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesinin yapılması, yetişkin farelerin serum glikoz düzeylerini değiştirir.

H₀: Maternal dönemde kafeterya diyetiyle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesinin yapılması, yetişkin farelerin serum insülin düzeylerini etkilemez.

H₁: Maternal dönemde kafeterya diyetiyle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesinin yapılması, yetişkin farelerin serum insülin düzeylerini değiştirir.

H₀: Maternal dönemde kafeterya diyetiyle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesinin yapılması, yetişkin farelerin serum leptin düzeylerini etkilemez.

H₁: Maternal dönemde kafeterya diyetiyle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesinin yapılması, yetişkin farelerin serum leptin düzeylerini değiştirir.

H₀: Maternal dönemde kafeterya diyetiyle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesinin yapılması, yetişkin farelerin hipotalamik *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeylerini etkilemez.

H₁: Maternal dönemde kafeterya diyetiyle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesinin yapılması, yetişkin farelerin hipotalamik *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeylerini değiştirir.

H₀: Sütten kesildikten sonra yavrunun kafeterya diyeti ile beslenmesi, yetişkin farelerin bilişsel fonksiyonlarını etkilemez.

H₁: Sütten kesildikten sonra yavrunun kafeterya diyeti ile beslenmesi, yetişkin farelerin bilişsel fonksiyonlarını değiştirir.

H₀: Sütten kesildikten sonra yavrunun kafeterya diyeti ile beslenmesi, yetişkin farelerin serum glikoz düzeylerini etkilemez.

H₁: Sütten kesildikten sonra yavrunun kafeterya diyeti ile beslenmesi, yetişkin farelerin serum glikoz düzeylerini değiştirir.

H₀: Sütten kesildikten sonra yavrunun kafeterya diyeti ile beslenmesi, yetişkin farelerin yetişkinlikteki serum insülin düzeylerini etkilemez.

H₁: Sütten kesildikten sonra yavrunun kafeterya diyeti ile beslenmesi, yetişkin farelerin serum insülin düzeylerini değiştirir.

H₀: Sütten kesildikten sonra yavrunun kafeterya diyeti ile beslenmesi, yetişkin farelerin serum leptin düzeylerini etkilemez.

H₁: Sütten kesildikten sonra yavrunun kafeterya diyeti ile beslenmesi, yetişkin farelerin serum leptin düzeylerini değiştirir.

H₀: Sütten kesildikten sonra yavrunun kafeterya diyeti ile beslenmesi, yetişkin farelerin hipotalamik *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeylerini etkilemez.

H₁: Sütten kesildikten sonra yavrunun kafeterya diyeti ile beslenmesi, yetişkin farelerin hipotalamik *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeylerini değiştirir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fetal Programlama

Epidemiyolojik çalışmalar ve deneysel kanıtlar (Hales ve ark., 1991; Hales ve Barker, 1992; Hales ve Ozanne, 2003), fetal programlamanın organ yapısını ve fizyolojik yapısını kalıcı olarak etkileyerek, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar başta olmak üzere yaşamın ilerleyen yıllarında ortaya çıkan hastalıkların oluşmasına yatkınlık oluşturacağını göstermektedir (Grilo ve ark., 2021). Fetüsün erken yaşam sırasında uyaranlar veya hasarlar tarafından programlandığı ve yetişkinlikteki sağlığı ve hastalığı belirlediği öne sürülmüştür (Grilo ve ark., 2021). İntrauterin ortam ve doğum sonrası hastalık arasındaki ilişki ilk olarak David Barker tarafından “Barker hipotezi” olarak rapor edilmiştir (Barker, 1998). Barker hipotezi ilk olarak “yetişkin hastalıklarının fetal orijinleri” ve “sağlık ve hastalığın gelişimsel orijinleri” olarak adlandırılırken, 2002 yılından itibaren “Sağlık ve Hastalıkların Gelişimsel Orijinleri” olarak bilinmekte ve “fetal programlama” olarak bahsedilmektedir (Harmancıoğlu ve Kabaran, 2023).

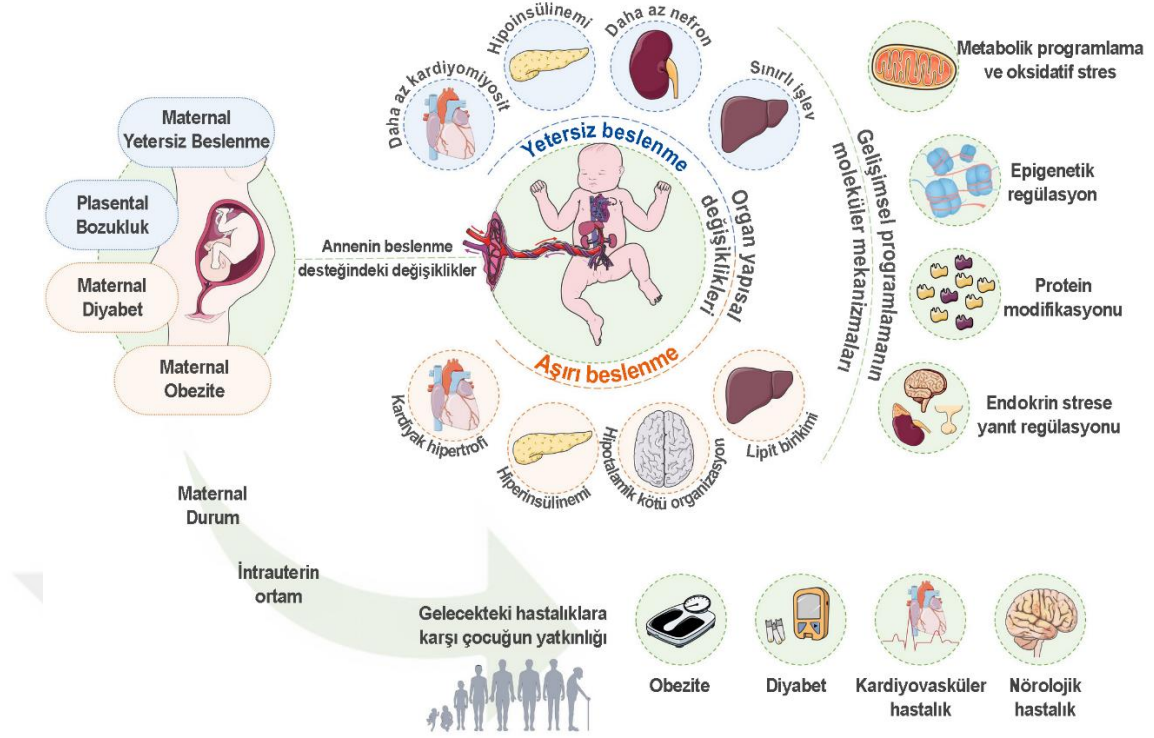
Gelişmekte olan fetüs ve yenidoğan, herhangi bir dönemde karşılaşılan çevresel koşulları en iyi şekilde karşılamak için büyümesini ve gelişimini düzenlemektedir (Armitage ve ark., 2008). Fetal ve erken neonatal büyüme ve gelişme dönemlerinde, fetüs, tahmin edilen doğum sonrası ortamını öngörerek maternal uyaranlara dayalı olarak adaptif değişiklikler (predictive adaptive responses -tahmini adaptif yanıtlar-PARs) yapabilir. Örneğin, gebelik öncesi ve gebelik döneminde maternal besin alımı yetersizse, fetüs girmek üzere olduğu ortamın muhtemelen yetersiz olduğuna dair sinyaller alacaktır. Bu maternal sinyallere yanıt olarak, fetüs, doğumdan sonraki uygun olmayan beslenme ortamında hayatta kalabilmek için metabolizmasını

değiştirerek ve dokuya özgü adaptasyonlar yaparak adapte olabilmektedir (Tohi ve ark., 2022).

Bununla birlikte, doğum öncesi uyaranların uygun olmayan yorumları veya sonraki ortam değişiklikleri, doğum öncesi tahminler ile doğum sonrası gerçeklik arasında bir uyumsuzluğa neden olabilmektedir. Sonuç olarak, tahmini adaptif yanıtlar olarak bilinen bu adaptasyonlar, doğumdan sonraki yaşamda dezavantajlı olabilmekte ve yetişkinlikte kronik bulaşıcı olmayan hastalık riskinde artışa ve nesiller arası aktarılan hastalık döngüsüne yol açabilmektedir (Howie ve ark., 2009).

2.2. Maternal Sağlıksız Beslenme ve Fetal Programlama

Bulaşıcı olmayan hastalıkların dünya genelinde giderek artmasında her ne kadar doğumdan sonraki süreçte beslenme ve fiziksel aktivite eksikliği gibi bazı yaşam tarzı faktörleri etkili olsa da perinatal dönemde maternal stres faktörleri ve maternal dönemde annenin beslenmesi intrauterin ortam değişikliğine neden olarak fetal gelişimi olumsuz etkileyebilmektedir (Grilo ve ark., 2021). “Hollanda kıtlığı” kohortunda, kıtlığa maruz kalan miadında doğmuş bebeklerin yaklaşık 50 yıl sonra yetişkinlikte koroner kalp hastalığı insidans oranlarının ve ilişkili risk faktörlerinin (glikoz intoleransı ve aterosklerotik lipit profilleri gibi) daha yüksek olduğu bulunmuştur (Lumey ve ark., 2015). Hem fetal yetersiz beslenme hem de fetal aşırı beslenme yaşamın ilerleyen yıllarında kötü metabolik sağlık riskini artırmaktadır (Fernandez-Twinn ve ark., 2019). Maternal fetal programlama, bebeklerde yaşamın ilerleyen yıllarında bazı hastalıkların görülmesine yatkınlık oluşturacak bazı mekanizmaları öne sürmüştür. Annenin beslenmesi ve plasental fonksiyon gibi maternal koşullar, intrauterin ortamın düzenlenmesini sağlamaktadır. Maternal inflamasyon, metabolizma ve endokrin sistem değişiklikleri, fetüse tedarik edilen besinleri modüle ederek intrauterin ortamın değişmesine neden olmaktadır. Bu olumsuz maternal koşullar, fetal dokuları etkileyerek bebeği hastalıklara (diyabet, obezite, nörolojik ve kardiyovasküler vb. hastalıklar) yatkın hale getirerek nesiller arası metabolik hastalık aktarımı döngüsüne neden olabilmektedir (Grilo ve ark., 2021) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Maternal fetal programlama ile bebeğin uzun vadeli hastalıklara yatkın hale gelmesinde etkili mekanizmalar (Grilo ve ark., 2021).

2.3. Gebelikte Görülen Fizyolojik Değişimler

Normal gebelikte, fetal gelişimin artan enerji taleplerini karşılamak için önemli fizyolojik, metabolik ve hormonal değişiklikler meydana gelmektedir. Bununla birlikte maternal obez kadınların gebelikte yaşadığı fizyolojik değişiklikler de normal vücut ağırlığına sahip gebe kadınlarında görülen fizyolojik değişikliklerden daha farklıdır (O'Reilly ve Reynolds, 2013).

Gebelikte maternal glikoz homeostazı etkilenir ve annenin insülin sekresyonunda ve duyarlılığında önemli değişiklikler görülmektedir (O'Reilly ve Reynolds, 2013). Glikoz, plasenta ve fetüs için birincil enerji substratıdır. Fetüste glikoneogenez minimum düzeyde olduğundan fetüsün büyümesinde kritik bir öneme sahiptir. Fetal dolaşımdaki glikoz konsantrasyonu, maternal dolaşımdaki glikoz konsantrasyonuna ve plasenta tarafından kısmi tamponlanmasına bağlıdır. Ancak maternal obezite ve/veya maternal diyabet gibi durumlarda annede görülen hiperglisemi, fetal dolaşımda glikoz seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır (Grilo ve ark., 2021). İnsülin, plasentadan fetüse geçemez. Ancak fetal pankreas, insülin salınımını

artırarak oluşan hiperglisemi durumunu telafi etmeye çalışır (Sullivan ve ark., 2015). Böylece fetüste artan glikoz düzeyleri artmış insülin direncine, oksidatif strese ve metabolik düzensizliğe neden olan hiperinsülinemiye yol açmaktadır (Grilo ve ark., 2022). İnsülin önemli bir nöral büyüme faktörüdür ve beyin gelişiminin kritik dönemlerinde yüksek insülin düzeylerine maruz kalmak, enerji dengesinin düzenlenmesinde kritik olan nöral ağlarda bozulmalara neden olmaktadır (Sullivan ve ark., 2015).

Gebeliğin sonlarına doğru, normal vücut ağırlığına sahip gebe olmayan kadınlara göre, gebe kadınlarda insülin duyarlılığında %50-70 oranında azalma vardır (O'Reilly ve Reynolds, 2013). Gebeliğin geç dönemlerinde görülen insülin duyarlılığındaki azalma, fetüs tarafından glikoz ve yağ gibi besin maddelerinin kullanılabilirliğini artırmaktadır. Bu durum fetal adipozit artışına ve fetal aşırı büyümeye yol açmaktadır (Catalano ve deMouzon, 2015). Obezite, gebelik olmasa dahi artmış insülin direnci ile ilişkilidir. Gebeliğin erken dönemleri, implantasyon ve plasantasyon için fetal gelişimin kritik evresidir ve gebeliğin erken dönemlerinde, obez annelerde görülen insülin direnci zayıf annelere göre daha fazladır. Gebeliğin daha sonraki evrelerinde görülecek insülin direncine, maternal obez gebeliklerinde daha erken evrede maruz kalınması ise fetüs için potansiyel olumsuz etkilere neden olmaktadır (O'Reilly ve Reynolds, 2013).

Gebelikte, adipoz doku endokrin fonksiyonunda da değişiklik meydana gelmektedir (Catalano ve deMouzon, 2015). Adipoz dokuda leptin ve adiponektin gibi birçok farklı sitokin salgılanmakta ve sentezlenmektedir. Leptin, gebelikte önemli rollere sahiptir. Merkezi ya da periferik etkiler göstererek enerji homeostazını ve inflamasyonu düzenlemektedir (Nogues ve ark., 2019). Gebeliğin erken dönemlerinde leptin konsantrasyonları artmaktadır (Catalano ve deMouzon, 2015). Normal bir gebelikte annenin serum leptin konsantrasyonları neredeyse iki katına çıkmakta ve plasenta gibi adipoz olmayan dokulardan leptin üretiminin ve regülasyonunun bu artışa katkı sağladığı düşünülmektedir (Misra ve ark., 2013). Maternal obezitenin söz konusu olduğu gebelikte ise dolaşımdaki leptin konsantrasyonları normalden daha yüksektir (Nogues ve ark., 2019). Gebelikteki normal fizyolojik artışın da üzerindeki maternal leptin konsantrasyonları, obezitede

görülen tabloya benzer şekilde leptin direnciyle ilişkili olabilmekte ve bozulmuş enerji homeostazı söz konusu olabilmektedir (Catalano ve deMouzon, 2015).

2.4. Maternal Yüksek Yağlı Diyetlerin Metabolik Parametrelerle İlişkisi

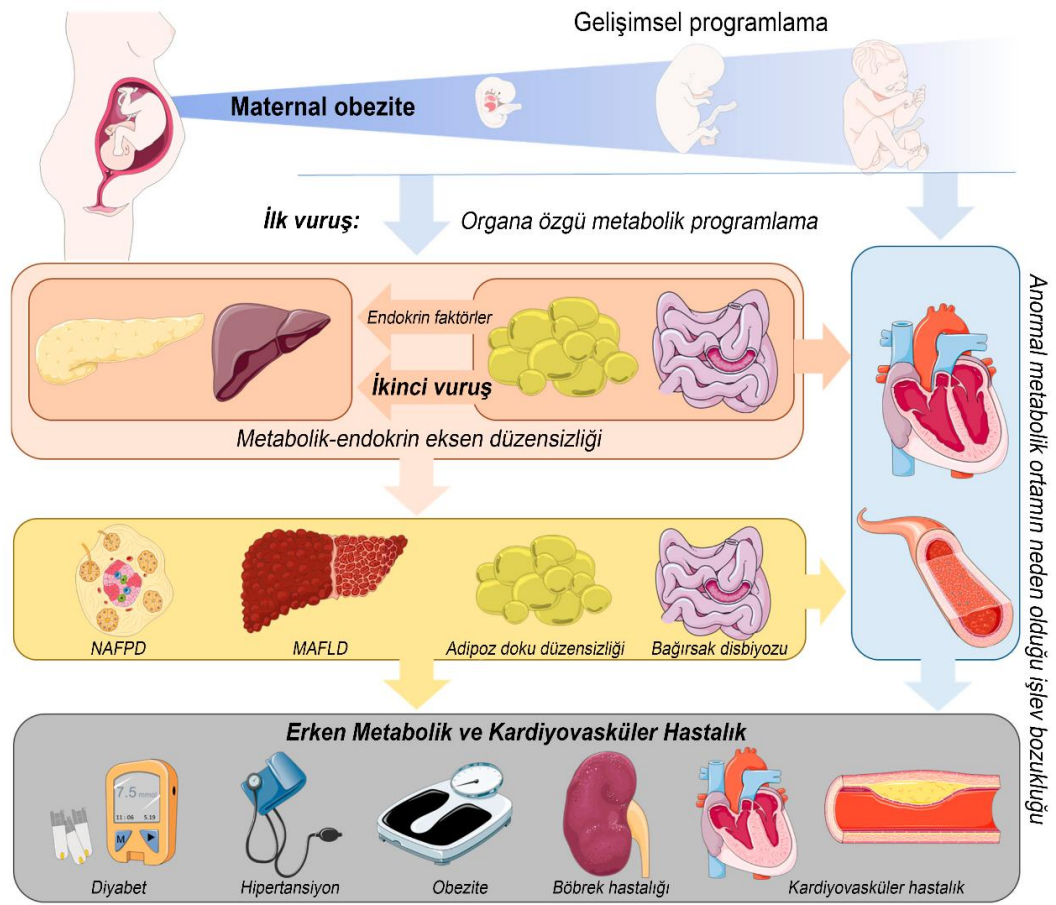
Sistematik bir derleme ve meta-analiz çalışmasında, maternal yüksek yağlı beslenmenin artmış adipoz doku, vücut ağırlığı, glikoz, insülin, leptin ve trigliserit düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Tellechea ve ark., 2017). Gebelikte yüksek yağlı diyetlerin tüketimi, maternal periferik doku inflamasyonuna ve insülin direncine yol açarak plazma serbest yağ asitlerinde artışa ve proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunun artmasına neden olabilmektedir (McCurdy ve ark., 2009; Heerwagen ve ark., 2010). Yapılan hayvan çalışmalarında, maternal dönemde yüksek yağlı diyet ve kafeterya diyeti gibi enerjisi yüksek diyetleri tüketen annelerin yavrularında insülin ve leptin düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Williams ve ark., 2014; Rodríguez-González ve ark., 2019). Maternal kafeterya diyetinin yüksek yağlı diyetlere göre obeziteyi daha iyi indüklediği ve plazma trigliserit, kolesterol ve leptin seviyelerinde belirgin bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (Bortolin ve ark., 2018; Buyukdere ve ark., 2019). Maternal dönemde yüksek yağlı diyetle maruz kalan dişi yavrularda merkezi insülin ve leptin direnci olduğu gösterilmiştir (Chen ve ark., 2008).

2.5. Metabolik Programlama

Gebelikte yüksek yağ, şeker ve enerji içeren Batı tarzı diyetin tüketimi, annelerde obezite veya aşırı ağırlık kazanımının nedenlerinden birisidir. Ayrıca gebelikte yüksek yağlı ve yüksek şekerli diyetlerin tüketimi, plasentadan fetüse geçen bazı besin ve metabolitlerin miktarında değişikliğe neden olabilmektedir (Harmancıoğlu ve Kabaran, 2023). Maternal dönemde aşırı beslenme sonucunda fazla ağırlık kazanımı yaşayan annelerin fetüslerinde plasental besin transferinin arttığı, daha sonra fetal ve neonatal metabolizmanın etkilenebileceği gösterilmiştir (Freeman, 2010; Muhlhausler ve Ong, 2011). Maternal koşullar nedeniyle değişen olumsuz intrauterin ortama fetal doku ve organların adapte olması, yavrunun yaşamı boyunca devam edebilecek ve metabolik hastalık gelişimine (obezite, kardiyovasküler ve tip2 diyabet gibi) neden olabilecek organ fonksiyon bozukluğuna yol açabilmektedir (Grilo ve ark., 2022). Gelişimin erken dönemlerinde görülen bu ilk vuruş, uzun

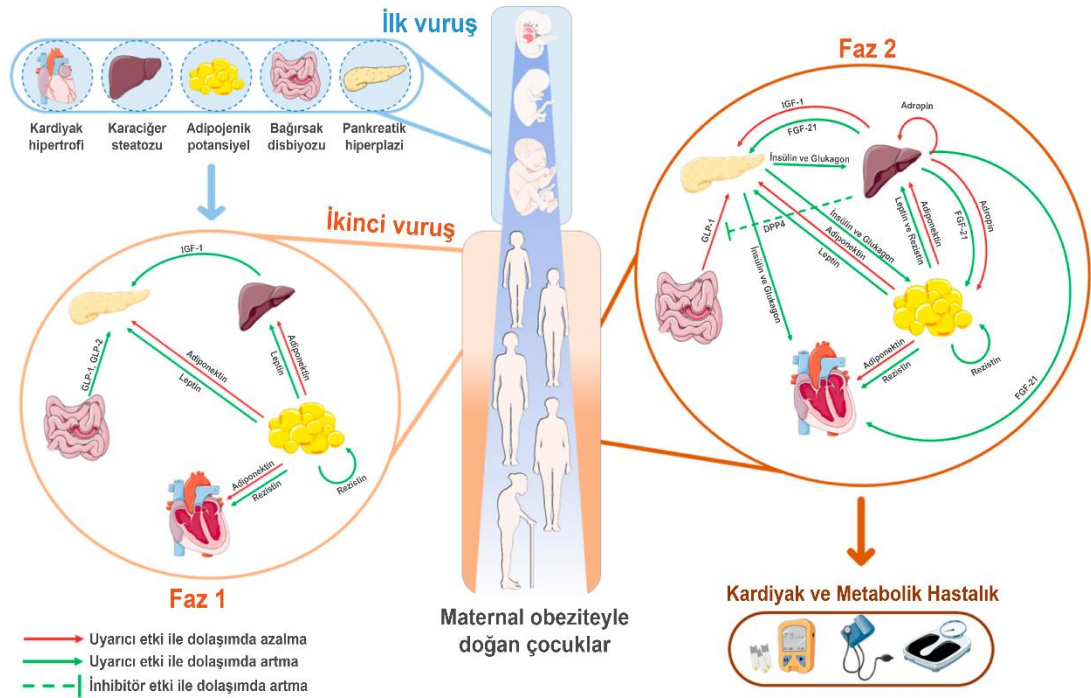
vadeli savunmasızlığa ve yaşamın ilerleyen yıllarında görülebilecek patolojik durumların veya hastalıkların görülmesini hızlandıran ikinci vuruşa zemin hazırlamaktadır. Dolayısıyla maternal yüksek yağlı diyetlerin gelecekteki hastalıkların ortaya çıkışında doğrudan nedeni olmadığı, ileriki yaşamda hastalıklara duyarlılığı artırdığı görülmektedir (Tamashiro ve Moran, 2010).

Gelişimsel programlamanın ilk vuruşu, fetal gelişim sırasında, maternal olumsuz koşulların ilk olarak organa özgü fonksiyon bozukluklarını programlamasıdır (Grilo ve ark., 2022) (Şekil 2.2). Gebelikte yüksek yağlı beslenme, maternal periferik doku inflamasyonuna ve insülin direncine neden olarak plazma yağ asitlerinin artışına ve proinflamatuvar sitokinlerin artışına neden olmaktadır. Plazma yağ asitlerindeki artış ve inflamasyon, fetal adipoz doku, karaciğer, pankreas, beyin ve iskelet kasları gibi organların normal oluşumunu ve gelişim sürecini değiştirerek metabolik bozukluk riskini artırabilmektedir (Grilo ve ark., 2022; Harmancıoğlu ve Kabaran, 2023).



Şekil 2.2. Maternal obeziteye bağlı gelişen fetüste endokrin-metabolik aksis programlama mekanizması (Grilo ve ark., 2022).

Gelişimsel metabolik programlamanın ikinci vuruşunda, bağırsak disbiyozisi ve adipoz doku disfonksiyonu yer almaktadır. Gelişimsel programlamanın ikinci vuruşunun ilk fazında, bağırsak dizbiyozu ve adipoz doku fonksiyon bozukluğu sonucu bu organlardan salgılanan leptin, adiponektin, glukagon benzeri peptit-1 ve glukagon benzeri peptit-2 gibi hormonlar farklı şekilde salgılanmakta ve diğer dokuların (pankreas, karaciğer vb.) metabolizması etkilenmektedir. Bu değişen endokrin sinyallere yanıt olarak pankreas ve karaciğerde de metabolik fonksiyon değişikliği görülmektedir. Gelişimsel programlamanın ikinci fazında ise hepatik ve pankreatik endokrin moleküllerin salınımı değişmektedir. Bu durum ise yeni bir endokrin fizyolojik duruma yol açarak birçok organı etkilemekte ve sistemik hastalıkların görülmesine yatkınlığı artıran sistemik metabolik adaptasyonlara katkı sağlamaktadır (Grilo ve ark., 2022) (Şekil 2.3).



Şekil 2. 3. Maternal obez annelerden doğan bebeklerin endokrin-metabolik aksis programlaması (Grilo ve ark., 2022).

2.6. Hipotalamusun Anatomik Yapısı ve Fonksiyonu

Hipotalamus, organizmaya dış çevreden ve periferden gelen sinyalleri entegre eden, çeşitli çekirdek ve sinir liflerinden oluşan beynin önemli bir bölgesidir (Makrygianni ve Chrousos, 2023). Hipotalamusun ana fonksiyonlarından birisi, endokrin ve

otonomik fonksiyonları kontrol ederek homeostazı sürdürmektir. Ayrıca hipotalamus, enerji homeostazı, besin alımı, termoregülasyon, iştah, vücut ağırlığı, büyüme, yaşlanma, uyku, duygu ve davranış gibi birçok fizyolojik işlevden sorumludur (Miller ve Spencer, 2014; Xie ve Dorsky, 2017). Bu fizyolojik işlevlerin bazıları dikkat, öğrenme ve hafıza ile ilişkilidir (Miller ve Spencer, 2014).

Hipotalamus, 3. ventrikülün ventral kısmının küçük bir alanı etrafında üç boyutlu bir yapıya sahiptir ve çok sayıda çekirdekten oluşmaktadır (Xie ve Dorsky, 2017; Makrygianni ve Chrousos, 2023). Hipotalamusta bulunan çekirdeklerdeki nöronların bir kısmı, sistemik dolaşıma veya hipofizeal portal sisteminin kan damarlarına çeşitli peptitler salan nöroendokrin hücrelere özelleşmiştir. Hipotalamik nöroendokrin hücreler, hipotalamus dışındaki merkezi sinir sistemi bölgelerindeki nöronlardan “klasik” nörotransmitter girdisi alır ve nöroendokrin entegrasyonun gerçekleşmesine izin vermektedir. Hipotalamusun bir yapısı olan ve 3. ventrikülün tabanında bulunan median eminens, kan-beyin bariyerinin eksik olduğu bir bölgedir, diğer bir ifadeyle sirkümventriküler organdır. Hipotalamik çekirdekler, farklı işlevleri yerine getirmek için özelleşmiştir. Ancak farklı seviyelerde farklı hipotalamik çekirdekler arasında karşılıklı etkileşimler olabilmektedir. Hipotalamik çekirdekler arasında görülen bu etkileşim nedeniyle fonksiyonel örtüşmeler olabilmekte, aynı fizyolojik sürecin düzenlenmesinde farklı hipotalamik çekirdekler katkıda bulunabilmektedir (Makrygianni ve Chrousos, 2023).

2.6.1. Yüksek Yağlı Diyetlerin Hipotalamusta Besin Alımı Üzerine Etkisi

Enerji homeostazı, esas olarak hipotalamus tarafından düzenlenmektedir (Ullah ve ark., 2021; Sonnefeld ve ark., 2023). Mediobazal hipotalamus kısmı kritik bölgedir. Mediobazal hipotalamusta bulunan arkuat çekirdek (ARC), enerji homeostazının korunmasında çok önemlidir (Sonnefeld ve ark., 2023; Zhang ve ark., 2023). Metabolik merkezler, hipotalamusun ARC'sinde bulunur ve periferik sinyalleri nöroendokrin ve nöronal yollar aracılığıyla algılayarak ve entegre ederek enerji homeostazını düzenlemektedir (Ullah ve ark., 2021; Sonnefeld ve ark., 2023).

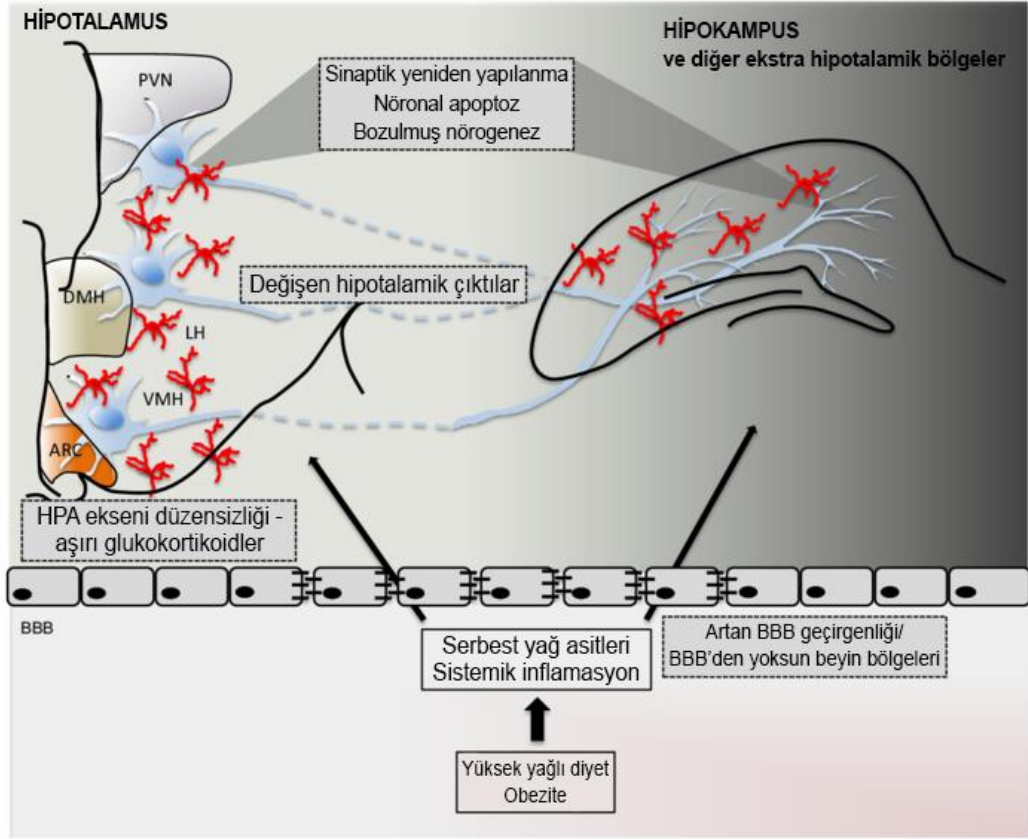
ARC'de beslenme davranışında işlevsel olarak antagonist hareket eden önemli iki tip nöron topluluğu vardır (Sonnefeld ve ark., 2023; Zhang ve ark., 2023). Pro-

opiomelanokortin (POMC) besin alımını inhibe ederken agouti-ilişkili protein (AGRP) ise besin alımını uyaran, karışık işlevselliği olan nöronlardır. ARC’de POMC ve AGRP nöronları tarafından POMC, nöropeptit Y (NPY) ve AGRP nöropeptitleri üretilmekte ve salınmaktadır (Ullah ve ark., 2021). POMC, AGRP ve NPY peptitleri ve nöronları melanokortin sistemini oluşturmaktadır (Ullah ve ark., 2021; Zhang ve ark., 2023). Vücuttaki metabolik duruma göre, leptin ve insülin POMC’yi uyarmakta ancak AGRP nöronlarını inhibe etmektedir. Böylece bozulmuş insülin ve leptin sinyali, bozulmuş metabolizmaya ve obeziteye neden olabilmektedir. Yüksek yağlı diyetler gibi obezogenik diyetler, fazla besin alımına neden olarak glial hücrelerin aktive olmasını sağlamaktadır. Yüksek yağlı diyetlere maruziyet sonrasında glial hücreler, POMC ve AGRP nöronlarının leptin ve insülin gibi periferik metabolik sinyallere duyarlılığını azaltan farklı sitokinler salgılayarak metabolizmanın bozulmasına yol açmaktadır (Ullah ve ark., 2021).

2.6.2. Yüksek Yağlı Diyetlerin Hipotalamustaki Bilişsel Bozukluklarla İlişkisi

Fazla yağ asidi alımı; adipoz doku, karaciğer, kas ve pankreas dahil olmak üzere birçok organda inflamatuvar bir yanıtı indüklemektedir (Guillemot-Legris ve Muccioli, 2017). Obezite ve/veya yüksek yağlı diyetle beslenmek, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin, proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin artışına yol açmaktadır (Miller ve Spencer, 2014). Dolaşımda artmış olan bu maddeler, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak ve/veya kan-beyin bariyerinin etkili bir şekilde görevini yapamadığı alanlardan geçerek hipotalamusa ulaşmaktadır. Bu durum, mikrogial infiltrasyonun, proinflamatuvar sitokinlerin ve proinflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunun artışının dahil olduğu bir merkezi inflamasyonu başlatmaktadır. Merkezi inflamasyon sinaptik yeniden şekillenme, nöronal apoptozis ve bozulmuş nörogenez ile sonuçlanmaktadır (Miller ve Spencer, 2014). Bu süreçler, iç hipotalamik nöronal ağların ve bilişsel fonksiyon için önemli olan beyin bölgelerinin hipotalamik yanıtlarını bozmaktadır. Uzun süreli yüksek yağlı diyetlerin tüketimi veya obezitenin uzun süreli varlığı, bu beyin bölgelerinde inflamasyonu daha da şiddetlenmesine neden olmaktadır. Tüm bu mekanizmalarla birlikte, hücre sinyali ve bağlantısında uzun dönem değişikliklere, beyin atrofisi ve nörodejenerasyona yol açmaktadır. En nihayetinde tüm bu süreçlerin, obezite veya

yüksek yağlı diyetlerin varlığında görülen bilişsel fonksiyonlardaki değişikliklerden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Miller ve Spencer, 2014) (Şekil 2.4).



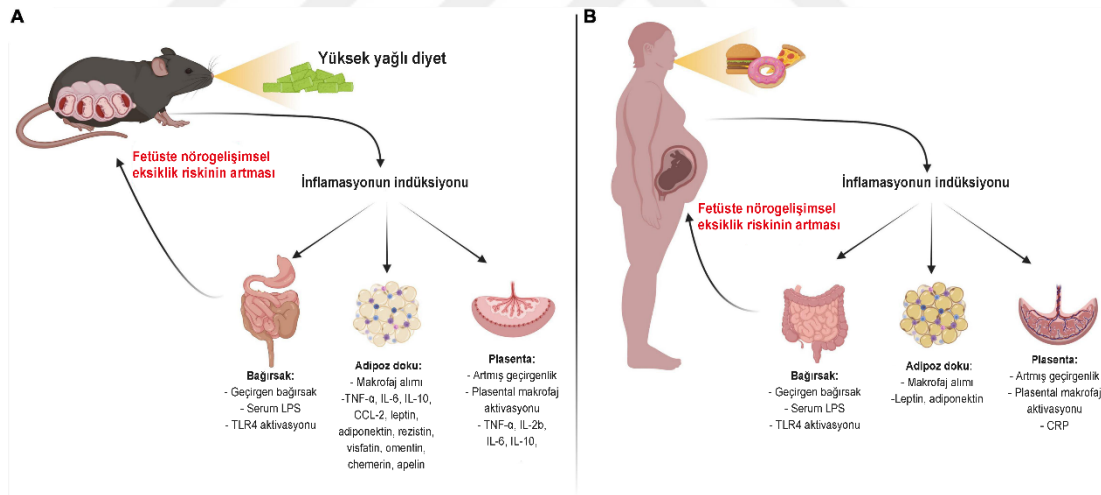
Şekil 2.4. Yüksek yağlı diyet ve/veya obezite ile bilişsel işlev bozukluğunu birbirine bağlayan hipotez mekanizmaları. ARC: Arkuat çekirdek; BBB: Kan-beyin bariyeri; DMH: Dorsomedial hipotalamus; HPA: Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen; LH: Lateral hipotalamus; PVN: Paraventriküler çekirdek; VMH: Ventromedial hipotalamus (Miller ve Spencer, 2014).

2.6.3. Maternal Yüksek Yağlı Diyetin Yavrularda Hipotalamus ve Bilişsel Fonksiyon Üzerine Etkisi

Maternal yüksek yağlı diyetler, uterusu yağ birikimine ve geniş çaplı proinflatuar gen ekspresyonuna yol açmaktadır. Ardından, inflamasyon faktörleri kan-beyin bariyerini geçmekte ve inflamasyon oluşturmak için yavru hipotalamusunu etkilemektedir. Gliosis, metabolik sinyallere nöronal yanıtı değiştirirken esas olarak inflamatuvar faktörleri üreterek ve salarak hipotalamusun fonksiyon bozukluğuna katılmaktadır (Zhang ve ark., 2023).

Fetüse metabolik olarak katkıda bulunan ana organlardan biri olan plasenta, maternal kaynaklı inflamatuvar proteinlerin fetüse geçişinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Maternal dolaşımdaki sitokinlerin plasenta aracılığıyla fetüse transferi veya plasenta tarafından sitokinlerin üretilmesi aracılığıyla intrauterin sitokin düzeyleri artabilmektedir (Urbonaite ve ark., 2022). Maternal yüksek yağlı diyet, plasentada ve fetal dolaşımda tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-10 (IL-10) gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışına neden olarak yavru nörogelişiminde olumsuz etkiye yol açmaktadır (Kim ve ark., 2014) (Şekil 2.5).

Maternal yüksek yağlı diyetler, proinflamatuvar sitokinlerin artışına neden olarak makrofajların adipoz dokularına infiltrasyonunu kolaylaştırmaktadır. Adipoz doku inflamasyonu, prenatal ve postnatal nörogelişim aşamaları boyunca bilişsel anormalliklere katkı sağlamaktadır (Şekil 2.5.) (Urbonaite ve ark., 2022).



Şekil 2.5. Maternal yüksek yağlı diyetle indüklenen metabolik hastalıklar tarafından aktive edilen inflamatuvar yollar. Gebe farelerde (A) ve kadınlarda (B) metabolik bozukluk; bağırsak, yağ ve plasental yollar üzerinden proinflamatuvar sitokinlerin/adipokinlerin yukarı yönlü regülasyonuna yol açmaktadır. LPS: Lipopolisakkarit; TLR4: Toll benzeri reseptör 4; IL-6: İnterlökin 6; IL-10: İnterlökin 10; IL-2b: İnterlökin 2b; TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa; CRP: C-reaktif protein; CCL2: Kemokin (C-C motifi) ligandı (Urbonaite ve ark., 2022).

Yüksek yağlı diyetler, bağırsak duvarı bütünlüğünün bozulmasına neden olmaktadır. Böylece metabolik endotoksemi gelişmektedir. Metabolik endotoksemi, proinflamatuvar sitokinlerin sistemik üretimi ile sonuçlanmaktadır. Bu durum yavru

nörogelişiminin olumsuz etkilenmesine katkıda bulunmaktadır (Urbonaite ve ark., 2022) (Şekil 2.5).

2.7. Hipotalamusun Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Geni mRNA Ekspresyonu ile İlişkisi

2.7.1. Nörotrofinler

1950'lerin başında Levi-Montalcini ve Hamburger tarafından sinir büyüme faktörünün (NGF) keşfedilmesiyle (Levi-Montalcini ve Hamburger, 1951) birlikte nöroloji ve psikiyatrinin gelişiminde yeni bir dönem başlamıştır (Gliwińska ve ark., 2023). Nörotrofik faktör ailesinin ilk üyesinin keşfinden yaklaşık 30 yıl sonra ise 1980'lerin başında Barde ve ark. (1982) tarafından domuz beyninden nörotrofik faktör ailesinin ikinci üyesi olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) izole edilmiş (Barde ve ark., 1982). Bu nörotrofinlerin keşfi beyin süreçlerinin anlaşılmasına yeni bir ışık tutmuştur (Gliwińska ve ark., 2023). Nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin 4 veya 5 olarak bilinen nörotrofin-4/5 (NT-4/5) ise nörotrofin ailesinin diğer üyeleridir (Gliwińska ve ark., 2023)

Nörotrofinler, olgunlaşmamış formlarda sentezlenirler ve olgunlaşmamış nörotrofinler p75 nörotrofin reseptörü (p75NTR) için yüksek afiniteye, tropomiyozin ile ilişkili kinaz (Trk) reseptörleri içinse düşük afiniteye sahiptirler. Olgun nörotrofin formlarına dönüştükten sonra Trk reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanırken p75NTR'ye düşük afinite ile bağlanmaktadır. Her nörotrofine özgü reseptör bulunmaktadır. BDNF ve NT-4/5, tropomiyozin reseptörü kinaz B (TrkB)'ye; NGF, tropomiyozin reseptörü kinaz A (TrkA)'ya ve NT-3 ise tropomiyozin reseptörü kinaz C (TrkC)'ye yüksek afinite ile bağlanmaktadır (Numakawa ve ark., 2010; Gliwińska ve ark., 2023) (Şekil 2.6A)

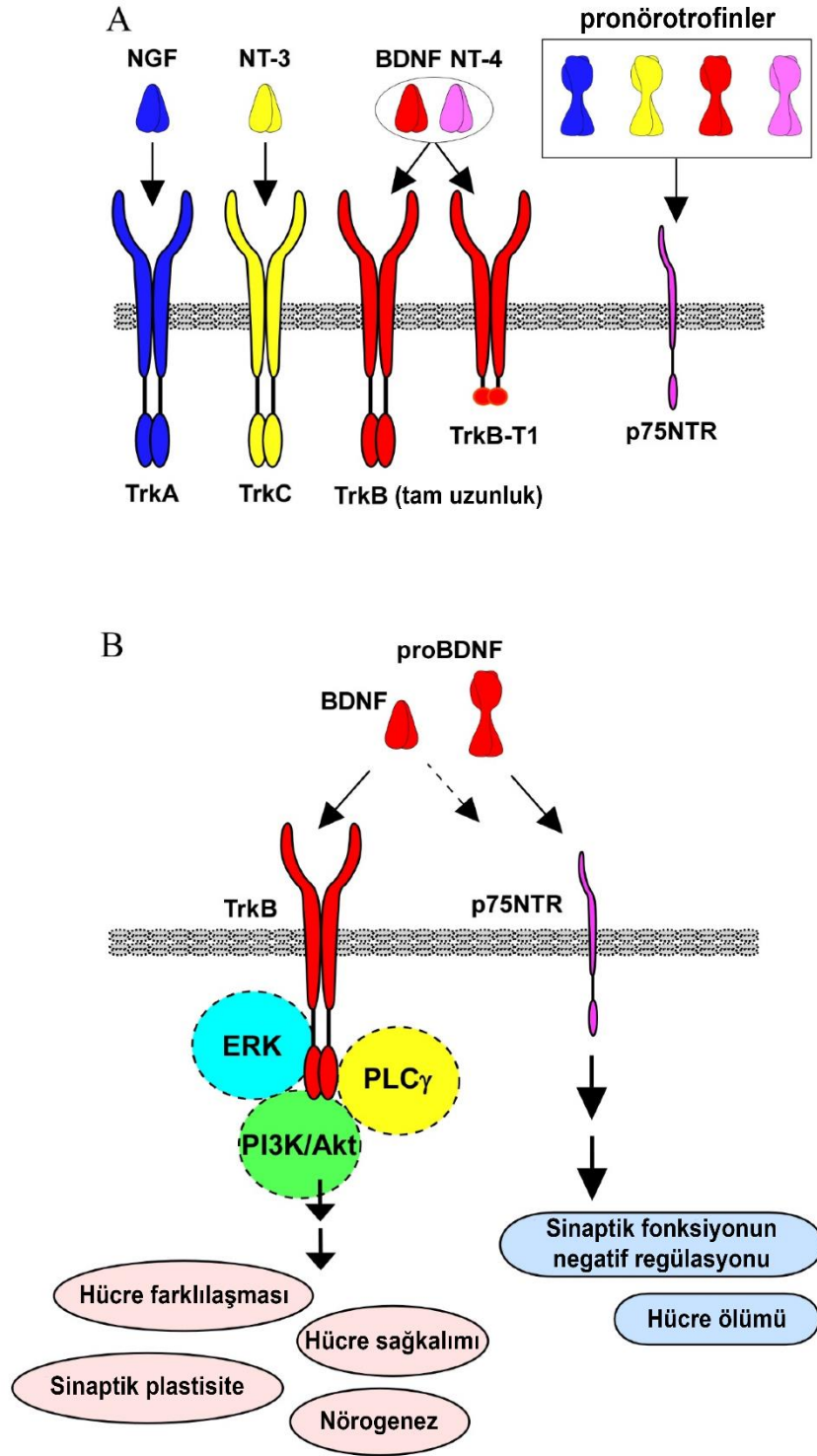
Nörotrofinler; nöronal olan ve olmayan hücrelerin büyümesinde, farklılaşmasında ve hayatta kalmasında çok önemli rollere sahip olan bir büyüme faktörü ailesidir (Sahay ve ark., 2020). Periferik sinir sistemi ve merkezi sinir sistemi arasında dağılmaktadır (Numakawa ve ark., 2010). Embriyogenez sırasında ve doğumdan sonraki dönemde nöronun hayatta kalmasını ve farklılaşmasını düzenlemektedir. Bunlarla birlikte olgun sinir sisteminde aksonal morfolojiyi ve sinaptik iletimi düzenlemektedir ve

sonuç olarak hafızayı, öğrenmeyi, kavramayı ve bazıları henüz keşfedilmemiş olan pek çok süreci etkilemektedir (Gliwińska ve ark., 2023).

2.7.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, TrkB'ye yüksek afiniteye sahiptir. BDNF'nin TrkB'ye bağlanmasıyla PI3k/Akt, ERK ve fosfolipaz C γ (PLC γ) dahil olmak üzere hücre içi sinyal yolları aktive olmaktadır. BDNF'nin TrkB'yi indüklemesi; hücrelerin farklılaşmasına, hayatta kalmasına, olgunlaşmasına, sinaptik fonksiyonun ve nöroenezin pozitif düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. BDNF'nin prokürsörü olan ProBDNF proteini ise p75NTR'ye yüksek afinite ile bağlanmaktadır. p75NTR sinyal yollarının aktivasyonu, hücrelerin hayatta kalması ve sinaptik plastisite üzerine negatif etkilere sahiptir (Numakawa ve ark., 2010) (Şekil 2.6B).

BDNF ve TrkB, beynin öğrenme ve hafıza işlevleri için gereklidir ve beynin çeşitli bölgelerinde yoğun olarak eksprese edilmektedir. BDNF/TrkB sistemi embriyonik dönemde ve yetişkinlik döneminde nöroenez katkıda bulunmaktadır. Embriyonik dönemde ve yetişkinlik döneminde nöroenez, sinir sisteminin normal oluşumunda ve işlevinde kritik rollere sahiptir. Ayrıca BDNF, pre-sinaptik ve post-sinaptik mekanizmayı etkilemektedir. Bu nedenle, beynin hafıza fonksiyonunun oluşmasında ve sürdürülmesinde kritik bir faktördür (Numakawa ve ark., 2010).



Şekil 2.6. Nörotrofinler, reseptörler ve hücre içi sinyalizasyon. (A) BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör; NGF: Sinir büyüme faktörü; NT-3: Nörotrofin-3; NT-4: Nörotrofin-4; TrkA: Tropomiyozin reseptörü kinaz A; TrkB Tropomiyozin reseptörü kinaz B; TrkC: Tropomiyozin reseptörü kinaz. (B) PLC γ : Fosfolipaz C γ ; p75NTR: p75 nörotrofin reseptörü; TrkB: Tropomiyozin reseptörü kinaz B (Numakawa ve ark., 2010).

2.7.3. Hipotalamusta Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Geni Ekspresyonu

Ventromedial hipotalamus (VMH), *Bdnf* geni mRNA ekspresyonunun en yüksek olduğu hipotalamik bölgedir (Podyma ve ark., 2021). VMH'deki *Bdnf* geni mRNA ekspresyonunun, glikoz ve leptin sinyalleri tarafından yukarı yönlü regüle edildiği gösterilmiştir (Unger ve ark., 2007). VMH'de *Bdnf* ekspresyon seviyelerinin, beslenmeye göre düzenlendiği rapor edilmiştir (Xu ve ark., 2003).

Paraventriküler hipotalamus (PVH) bölgesinde de *Bdnf* eksprese edilmektedir (An ve ark., 2015; Podyma ve ark., 2021). PVH'de BDNF eksprese eden nöronlar, enerji dengesinin farklı yönlerini kontrol etmektedir. Anterior paraventriküler hipotalamustaki BDNF eksprese eden nöronlar, besin alımını baskılamakta ve lokomotor aktiviteyi kontrol etmektedir (An ve ark., 2015).

2.7.4. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktörün Bilişsel Fonksiyon Üzerine Etkisi

Beyinde en bol bulunan ve en yaygın şekilde dağıtılan bir nörotrofin olan BDNF, nörogenez ve nöroplastisite dahil olmak üzere çeşitli nörobiyolojik işlevlerle ilişkilidir. Dendritik büyümeyi ve aksonal dallanmayı uyarmaktadır. Bunların hepsi sinaptik gücü artırmaktadır. Dolayısıyla BDNF, öğrenme ve hafızayla ilgili plastik değişikliklerde rol alan anahtar bir nörotrofindir (Travica ve ark., 2022).

Kemirgenlerde yapılan çalışmalar, yüksek yağlı diyet tüketiminin veya obezitenin beynin hipokampus ve korteks bölgelerinde *Bdnf* geni mRNA ekspresyonunun azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (Molteni ve ark., 2002; Arnold ve ark., 2014; Corder ve Tamashiro, 2015). Yetişkin farelerin bilişsel işlevleriyle *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeyleri incelendiğinde, yapılan çalışmalar, iki ay boyunca batı tarzı bir diyet veya yüksek yağlı diyet tüketimiyle uzamsal öğrenme performansının azaldığını ve beraberinde hipokampal *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeylerinin de azaldığını göstermiştir (Molteni ve ark., 2002; Wu ve ark., 2003).

Gelişimsel evrede doymuş yağlara maruziyetin zamanlaması nörogenezi farklı şekillerde etkilemektedir. Yeni nöronların olgunlaşması ve farklılaşması çevresel uyaranlar tarafından modüle edilen karmaşık epigenetik programlar tarafından düzenlenmektedir (Jobe ve ark., 2012). Maternal dönemde yüksek yağlı veya enerjisi

yüksek diyetlerin, yavruları merkezi sinir sistemindeki anormalliklere yatkın hale getiren birçok potansiyel mekanizmadan bahsedilebilmektedir (White ve ark., 2009). Maternal yüksek yağlı diyet veya maternal obezite nedeniyle hipokampüste BDNF üretiminde bozulmalar meydana gelmektedir. Bu durum, yavruların adölesan ve yetişkin dönemlerinde uzamsal öğrenme ve hafıza performansındaki eksikliklerle ilişkilendirilmiştir (Tozuka ve ark., 2010; Page ve ark., 2014). Dolayısıyla maternal obezitenin yavruların bilişsel işlev üzerindeki olumsuz etkisinde, BDNF kaynaklı sinaptik plastisitede görülen değişiklik etkili görünmektedir (Edlow, 2017).

2.8. Davranış Fizyolojisi

Davranış, en basit haliyle bir organizmanın gözlemlenebilen veya ölçülebilen aktivitesi olarak tanımlanmaktadır. Davranışlar içsel ve dışsal uyaranlara karşı yanıt olarak üretilir ve içsel olarak koordine edilmektedir. Avlanma, üreme, hayatta kalma gibi davranışlar, uyaranlara uygun davranışsal yanıtlara dayanmaktadır (Lalonde ve ark., 2023). Bazı davranışlar, bir hayvan tarafından daha önce herhangi bir öğrenmeyi gerektirmeden yani içgüdüsel olarak gerçekleştirilir. Oysa diğer davranışlar, belirli bir deneyime sahip bireyler tarafından gösterilir ve bu durum genellikle öğrenilmiş davranış olarak adlandırılır (Jensen, 2013). Çoğu türün bireylerinde davranışsal yanıtlar değişme yeteneğine sahiptir. Normatif davranıştaki değişiklikler, canlının hayatı boyunca deneyimsel öğrenme yoluyla meydana gelmektedir. Organizmalar, doğrudan veya gözlemsel deneyimler sonucu yüksek riskli durumlara dikkatli bir şekilde yaklaşmayı veya bu riskli durumlardan kaçınmayı öğrenmektedirler. Aksine, ödülleri tekrarlayan davranışsal yanıtların artmasına yol açmaktadır. Bu, öğrenmenin edimsel koşullanma paradigmasıdır (Lalonde ve ark., 2023).

Beyin, davranış ve kognitif süreci etkileyen nöronlardan oluşmaktadır. Fetal gelişim sırasında ve doğumdan sonra bir süre, memelilerde nöronal yollar önemli değişikliğe uğramaktadır. Fetal gelişim dönemi, çevresel faktörlere aşırı duyarlı olunan bir dönemdir. Bu dönemde stres veya yetersiz koşullara maruz kalınması, yavrularda ileriki yaşamda nörolojik ve davranışsal bozukluklara neden olabilmektedir (Lalonde ve ark., 2023).

Fenotipik davranış değişikliği, hayatta kalma ve sağlığı artırma yönünden destek olurken, organizmayı uyumsuz dürtülere ve patofizyolojiye yatkın hale de getirebilir (Lalonde ve ark., 2023). Epigenetik mekanizmalar, davranış fenotipi üzerine potansiyel etki göstererek şizofreni, Alzheimer hastalığı, depresyon gibi psikolojik hastalıkları, öğrenme ve hafıza süreçlerini etkileyebilir (Jensen, 2013).

2.9. Hipotalamusun Davranış Üzerine Etkileri

Hipotalamus; iştah, hormon salınımı ve hareket başlatma gibi birçok fizyolojik süreci kontrol eden beyin heterojen bir bölgesidir. Hipotalamus ile hipokampus, prefrontal korteks ile amigdala karşılıklı bağlantıları olan limbik sistemin bir parçası olarak kabul edilmektedir (Burdakov ve Peleg-Raibstein, 2020). Hipotalamusun öğrenme ve hafıza süreçleriyle ilişkisi olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (Ishii, 1966; Ptak ve ark., 2001; Kosse ve Burdakov, 2019). Lateral hipotalamusun (LH) anatomik lezyonları veya spesifik LH'deki nöronların susturulması, öğrenme ve hafızanın temel davranışsal ve hücrel bağlantılarını bozabilmektedir. Tam tersi olarak, LH'nin elektriksel stimülasyonu hafızayı geliştirebilmektedir. Ancak hipotalamusun hafıza ve öğrenme işlevlerinde nasıl bir mekanizmaya sahip olduğu büyük ölçüde bilinmemektedir (Burdakov ve Peleg-Raibstein, 2020).

Nesneleri ezberleme yeteneği, organizmanın yeni ve tanıdık nesnelere farklı tepkiler vermesini sağlamaktadır. Nesne hafızasının oluşumunda hangi beyin yapılarının ve sinyallerinin kritik öneme sahip olduğu hala tartışılmaktadır. Bu konudaki araştırmalarda daha çok beyin perirhinal korteks ve hipokampus gibi bölgelerine odaklanılmıştır (Kosse ve Burdakov, 2019). Hipotalamusun hafıza bozukluklarına karıştığını gösteren yarım yüzyılı aşkın kanıtlar olmasına rağmen (Ishii, 1966; Pachoud ve ark., 2010) hipotalamus ile hafıza arasındaki ilişki yeterince araştırılmamıştır (Kosse ve Burdakov, 2019).

2.10. Davranış Testleri

2.10.1. Yeni Nesne Tanıma Testi

Yeni nesne ve yeni konum tanıma testleri ilk kez 1988 yılında Ennaceur ve Delacour tarafından incelenmiştir (Ennaceur ve Delacour, 1988). Araştırmacılar bu testlerin öncelikle bir kemirgenin doğuştan gelen keşif davranışına dayanan basit davranışsal

hafıza testleri olduğu sonucuna varmışlardır (Antunes ve Biala, 2012). Genel olarak kemirgenler nesnelere kolaylıkla yaklaşmakta ve onlara dokunarak, koklayarak ve şaha kalkarak onları fiziksel olarak incelemektedirler (Mathiasen ve DiCamillo, 2010). Hayvanlar doğası gereği daha önce tanıdıkları nesneyle ilgilenmek yerine önceden tanımadıkları yeni nesneyi keşfetmek için zaman harcamaktadırlar. Hayvanın yeni bir nesne ile daha çok ilgilenmesi, daha önce tanıdığı nesnenin o hayvanın hafızasında var olduğu anlamına gelmektedir (Antunes ve Biala, 2012).

Deney hayvanlarında hafızayı test etmek için birçok davranış analizi vardır. Yeni nesne tanıma testi kısa süreli/çalışan hafızayı ölçmek için tasarlanmıştır. Kısa süreli hafıza, bilgiyi kısa bir süre boyunca aktif, hazır durumda tutma yeteneğini yansıtmaktadır (Mathiasen ve DiCamillo, 2010). Ancak bunun dışında bu test kemirgenlerde, kaygı, dikkat, yenilik tercihinin ölçülecek şekilde de yapılandırılabilir (Antunes ve Biala, 2012).

2.10.2. Morris Su Tankı Testi

1980’lerde Richard Morris tarafından kemirgenlerde uzamsal öğrenmeyi ölçmek için geliştirilen Morris Su Tankı (MST) testi, en yaygın kullanılan testlerden biri haline gelmiştir (Maei ve ark., 2009). MST’nin yaygın olarak kullanılmasına çeşitli özellikleri katkıda bulunmuştur. Bunlar arasında çeşitli tank konfigürasyonları ve test prosedürlerinde yüksek güvenilirliği, türler arası (ratlar, fareler ve sanal bir labirentte insanlar gibi) kullanımı ve gerekli bir ön eğitimin olmaması bulunmaktadır (Vorhees ve Williams, 2006).

Kemirgen deney hayvanlarında bilişsel işlevleri test etmek için evrensel yöntemlerden biri haline gelen MST testi özellikle hafıza işlevlerindeki ve öğrenmedeki sapmaları tespit etmede etkilidir. Pek çok MST protokolü farklı beyin alanlarının işleyişindeki değişikliklere o kadar duyarlıdır ki normal bilişsel işlevin bir göstergesi olarak kullanılmaktadırlar. Çeşitli MST modifikasyonları farklı öğrenme ve hafıza mekanizmalarını içermektedir ve bu testlerin hem sonuçları hem de sonuçların doğru bir şekilde yorumlanması test edilen deney hayvanlarının davranışları hakkında çok daha fazla bilgi verebilmektedir (Chernyuk ve ark., 2021).

2.11. Deney Hayvanlarında Kullanılan Enerjisi Yüksek Diyet Modelleri

2.11.1. Yüksek Yağlı ve/veya Yüksek Şekerli Diyetler

Yüksek yağlı diyetler ve/veya yüksek şekerli diyetler, obeziteyi ve obezite ile ilişkili patolojileri tetiklemek için çalışmalarda tercih edilen bir diyet modelidir. Bu diyet modelleri, insanlardakine benzer metabolik sonuçlara (obezite, metabolik sendrom, insülin direnci gibi) neden olduğu için yüksek bir geçerliliğe sahiptir. Bu diyet modelinde hayvanlar; yüksek oranda yağ, şeker ve karbonhidrat gibi besin maddelerini içeren pelet yemlerle beslenmektedir. Obezitenin indüklendiği diğer diyet modelleriyle karşılaştırıldığında, yüksek yağ ve/veya yüksek şeker diyetlerinin temel avantajı, hayvanların yemle birlikte alacağı karbonhidrat, protein, yağ, vitaminler ve mineraller gibi makro ve mikro besin öğelerinin miktarını, yüzdesini ve türünü belirleyebilmesidir. Ancak bu diyetlerin en büyük dezavantajı ise insanlardaki yeme davranışını taklit etmemeleridir (Lalanza ve Snoeren, 2021).

2.11.2. Kafeterya Diyeti

Kafeterya diyeti, ilk olarak 1976 yılında Sclafani ve Springer tarafından kullanılan (Sclafani ve Springer, 1976) obezojenik bir diyet modelidir (Lalanza ve Snoeren, 2021). ‘‘Batı diyeti’’ veya ‘‘abur cubur diyeti’’ olarak da adlandırılmıştır (Lalanza ve Snoeren, 2021). Kafeterya diyeti modelinde deney hayvanlarına, aşırı işlenmiş paketli ürünler veya fast-food tarzı sağlıksız ve oldukça lezzetli insan yiyeceklerine, çeşitlilik oluşturularak sınırsız erişim sağlanmaktadır. Esas önemli olan, bu tür insan yiyeceklerinin koku, doku ve lezzet yönüyle yemeyi teşvik etmesidir. Kafeterya diyeti, yüksek yağlı ve/veya yüksek şekerli diyetlerden farklı olarak hedonik beslenmeyi teşvik etmektedir (Lalanza ve Snoeren, 2021). Üstelik kafeterya diyeti, yüksek yağlı ve/veya yüksek şekerli diyetlere göre obeziteyi ve obeziteye bağlı gelişen metabolik anormallikleri daha etkili bir şekilde tetiklemektedir (Zeeni ve ark., 2015; Buyukdere ve ark., 2019; Lalanza ve Snoeren, 2021). Ayrıca kafeterya diyeti, nörodavranışsal değişiklikleri araştıran çalışmalar için de iyi bir modeldir (Lalanza ve Snoeren, 2021).

2.12. Maternal Yüksek Yağlı Beslenmenin Olumsuz Sonuçlarından Koruyucu Stratejilerin Geliştirilmesi

Gelişimsel programlama üzerine yapılan çalışmalar, hücresel fizyolojiyi etkileyen ve yetişkinlik dönemindeki hastalıklara yol açan gelişimsel programlama sonuçlarından sorumlu moleküler mekanizmaları tanımlamayı amaçlamaktadır. Yeni terapötik hedeflerin belirlenmesi, yavruların sağlık yönetimini iyileştirebilir ve fetal programlamanın olumsuz sonuçlarını önleyebilir veya üstesinden gelebilir. Fetal programlamada yer alan mekanizmaların tanımlanması, gebelik veya erken çocukluk dönemindeki erken müdahalelere, metabolik homeostazın yeniden kurulmasına ve hastalığın gelişmesine neden olabilecek olaylar zincirinin kırılmasına katkıda bulunabilir (Grilo ve ark., 2021).

2.12.1. Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asidi

Çoklu doymamış yağ asitlerinin omega-3 ve omega-6 ÇDYA serileri olmak üzere iki ana ailesi vardır (Monthé-Drèze ve ark., 2018). Omega-3 ve omega-6 ÇDYA serisi insan ve diğer memeliler tarafından vücutta sentezlenmediği için mutlaka besinler yoluyla alınması gereken esansiyel yağ asitleridir (Konukoğlu, 2008; Çelebi ve ark., 2017). İnsanlarda omega-3 ÇDYA'nın sentezi için α -linolenik asit (ALA) ve omega-6 ÇDYA'nın sentezi için linoleik asit gereklidir (Álvarez ve ark., 2020). LA'nın besinlerle vücuda alınması sonucu LA'dan araşidonik asit sentezlenirken, ALA'dan ise EPA ve DHA gibi omega-3 ÇDYA serisi yağ asitleri sentezlenebilir (Çelebi ve ark., 2017). Ancak vücutta ALA'nın EPA ve DHA'ya sentezi çok azdır (Swanson ve ark., 2012).

Omega-3 ÇDYA'ların ana kaynağı deniz canlılarıdır. EPA ve DHA gibi omega-3 ÇDYA'lar beyaz yağsız balıkların karaciğerinde, yağlı balıkların vücut yağlarında ve deniz memelilerinin yağlarında bulunmaktadır. EPA ve DHA'nın sentezlenmesinde öncü olan ALA'nın iyi kaynakları keten tohumu, çiya tohumu ve cevizdir. Ancak vücutta ALA'dan omega-3 ÇDYA sentezi %4'ten daha düşük oranlarda olduğu için omega-3 ÇDYA'ların diyetle alımı önemlidir (Shahidi ve Ambigaipalan, 2018).

EPA ve DHA dahil olmak üzere omega-3 ÇDYA, vücudun pek çok yerinde bulunmaktadır. DHA, tüm hücre zarlarının önemli bir bileşenidir ve beyin ve retina bol miktarda bulunmaktadır (Swanson ve ark., 2012). DHA fetal ve doğum

sonrası gelişim boyunca beyin ve diğer organların gelişiminde çok önemli bir rol oynamaktadır (Álvarez ve ark., 2020). Hem fetüsün hem de plasentanın esansiyel ÇDYA'dan uzun zincirli ÇDYA sentezleme yeteneği sınırlı olduğundan, fetüse ÇDYA'nın sağlanması, gebelikte anne tarafından alımına ve sistemik konsantrasyonlarına bağlıdır (Monthé-Drèze ve ark., 2018). Annenin aşırı omega-6 ÇDYA alımı, tüm yağ asitleri aynı metabolik enzimler için rekabet ettiğinden, omega-3 ÇDYA metabolizmasını sınırlayabilmektedir. Bu rekabet, fetüs için mevcut olan omega-3 ve omega-6 ÇDYA'nın dengesini etkilemekte ve fetal büyümeyi ve gebelik sonuçlarını olumsuz etkileyebilmektedir (Thompson ve ark., 2022).

2.12.2. Optimal Omega-6/Omega-3 Oranı

Optimal omega-3/omega-6 ÇDYA oranı 1:4-5'tir (Mariamenatu ve Abdu, 2021). Oysa Batı tarzı diyetler yetersiz omega-3 ÇDYA ve aşırı miktarda omega-6 ÇDYA içermektedir. Günümüzde Batı tarzı diyetlerdeki omega-6/omega-3 ÇDYA oranı 15-20:1'dir (Simopoulos, 2002). Çok yüksek omega-6/omega-3 ÇDYA oranı kanser, kardiyovasküler, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar gibi birçok hastalığın patogeneğinde yer almaktadır (Simopoulos, 2002). Çünkü Batı tarzı beslenmeyle beraber, proinflamatuvar özellik gösteren eikosanoidlerin ve lökotrienlerin sentezlenmesine neden olan omega-6 ÇDYA'nın vücuda alımı artmıştır. Oysa omega-3 ÇDYA'dan olan EPA ve DHA, antiinflamatuvar özelliklere sahip olan eikosanoidlerin ve lökotrienlerin öncü yağ asididir (Çelebi ve ark., 2017). Omega-3 ÇDYA'nın kardiyovasküler hastalıklar (de Lorgeril ve ark., 1994; Singh ve ark., 1997), hipertansiyon (Appel ve ark., 1993) ve çeşitli kanser türleri (Bartram ve ark., 1995; Maillard ve ark., 2002) gibi hastalıkların önlenmesi veya tedavisinde önemli olduğu gösterilmiştir. Omega-6/omega-3 ÇDYA oranının 4:1 olması kardiyovasküler hastalıklardaki mortalitede %70 azalma sağlamıştır (Cleland ve ark., 1992). Bu oranın 2.5:1 olmasıyla kolorektal kanser hastalarında hücre proliferasyonu azalırken, aynı miktarda omega-3 ÇDYA içermesine rağmen bu oranının 4:1 olması ise hücre proliferasyonu üzerinde hiçbir etki oluşturmamıştır (Bartram ve ark., 1993; Bartram ve ark., 1995). Romatoid artrit hastalarında omega-6/omega-3 ÇDYA oranının 2-3:1 olması inflamasyonu baskılamış (James ve Cleland, 1997), bu oranın 5:1 olması

astım hastalarında olumlu etki göstermiş ancak bu oranın 10:1'e yükselmesi ise olumsuz sonuçlara neden olmuştur (Broughton ve ark., 1997).

2.12.3. Maternal Dönemde Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

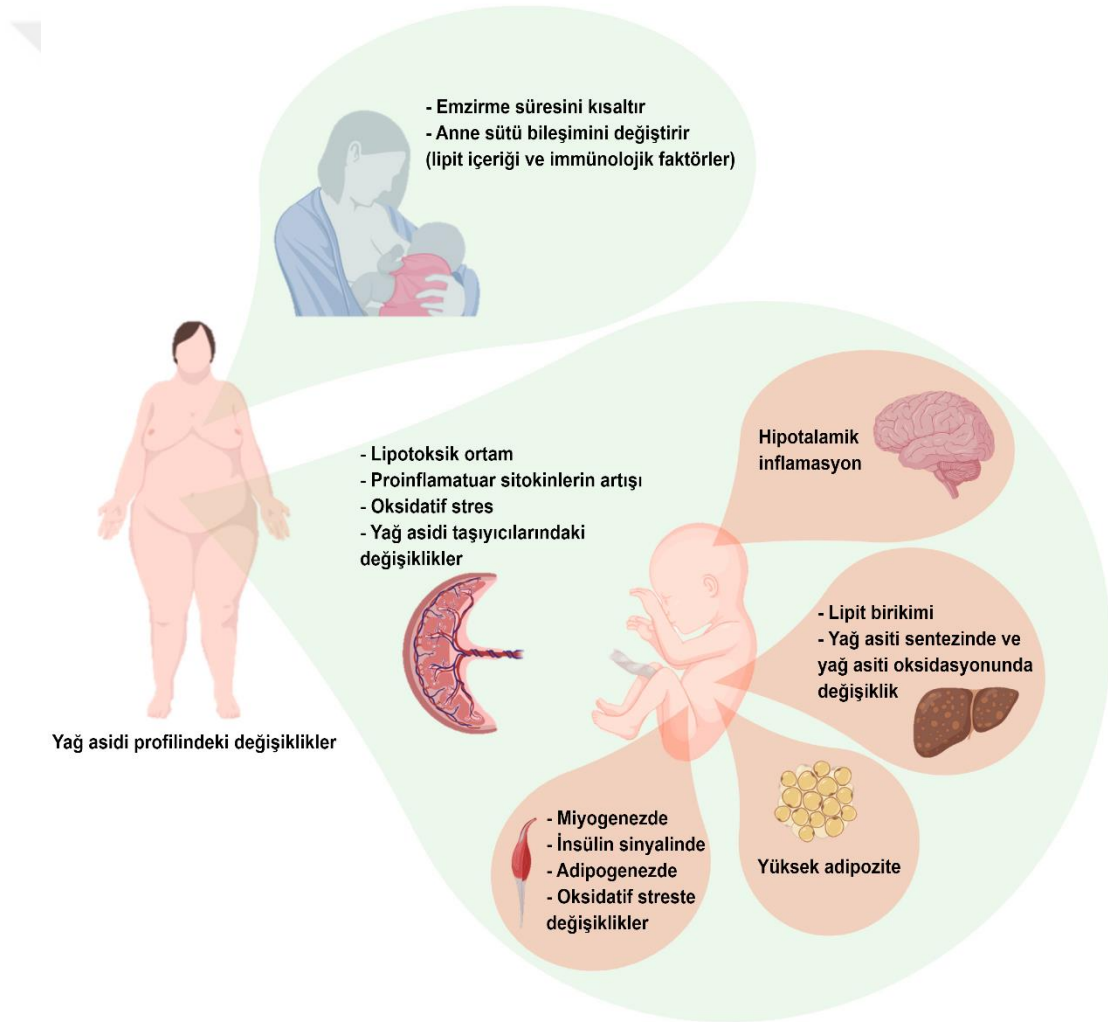
Gelişen fetus ve infant için DHA oldukça önemlidir. Çünkü bu dönemler beynin büyüme ve gelişiminin en hızlı olduğu dönemlerdir. DHA, anneden fetüse plasenta aracılığıyla geçerken, doğumdan sonra ise bebeğe anne sütü aracılığıyla geçmektedir. Doğumda bebeğin omega-3 ÇDYA konsantrasyonu, maternal omega-3 ÇDYA seviyeleriyle ilişkilidir. İnsanlarda anne sütündeki DHA içeriği maternal diyetle duyarlıdır (Arterburn ve ark., 2006). Annenin diyetle DHA alımı arttıkça, anne sütündeki DHA seviyesi de artmaktadır (Arterburn ve ark., 2006; Álvarez ve ark., 2020).

Aşırı kilolu veya obez kadınların anne sütündeki biyoaktif özelliklerdeki değişim, bebeklerde olumsuz metabolik sonuçların (insülin direnci, tip 2 diyabet ve obezite gibi) görülme sıklığını artırabilmektedir. Annelerde obezite sonucu görülen inflamatuvar durum, plasental yağ asidi transporterlarını değişime uğratarak plasentaya yağ asitlerinin taşınmasında bir dengesizliğe yol açabilmektedir. Maternal diyetler, metabolik ve hormonal değişiklikler anne sütü kompozisyonunu etkilemektedir. Maternal obezite hem fetal dolaşımda hem de anne sütünde daha yüksek omega-6 ÇDYA ve daha düşük omega-3 ÇDYA seviyelerine ve neticede daha yüksek omega-6/omega-3 ÇDYA oranına neden olmaktadır (Álvarez ve ark., 2020).

2.12.4. Maternal Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asidinin Metabolik Parametreler Üzerine Etkisi

Maternal obezite ve gebelikte aşırı ağırlık kazanımı, sıklıkla karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki değişiklikler, anormal gebelik hormon düzeyleri ve proinflamatuvar durum ile ilişkilidir. Gebe kadınlarda aşırı yağ kütlesi, proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin-6, tümör nekroz faktör) dolaşımdaki düzeylerini artırır ve bu durum gebeliğin neden olduğu insülin direncini daha da artırmaktadır. Bu proinflamatuvar moleküller, esas olarak gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde, yüksek maternal yüksek dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve çok yüksek

dansiteli lipoprotein (VLDL) kolesterol düzeyleri ile sonuçlanan çoklu metabolik yolları bozmaktadır (Álvarez ve ark., 2020). Obezitenin, makrofaj infiltrasyonuna ve interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve TNF- α gibi proinflatuar sitokinlerin artışına yol açarak lipotoksik bir plasental ortam oluşmasına neden olduğu gözlenmiştir (Gázquez ve ark., 2020). Ayrıca, adipozite fazlalığı plasental besin transferini değiştirmekte ve anne sütünün yağ asidi bileşimini değiştirerek birden fazla fetal organın (karaciğer, yağ dokusu, iskelet kası ve beyin, diğerleri) gelişimini ve genetik programlamasını etkilemektedir (Álvarez ve ark., 2020) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Maternal obezite varlığında fetüsteki yağ asidi metabolizması ve anne sütü yağ asidi içeriği değişimi. Maternal obezite dolaşımdaki yağ asidi profilindeki değişiklikler ile lipotoksik ortam, proinflatuar durum ve yüksek oksidatif stres gibi plasental değişikliklerle ilişkilidir. Bütün bunlar ise hep birlikte beyin, karaciğer, adipoz doku ve iskelet kası gibi fetal organların gelişimini etkileyen yağ asidi taşıyıcılarında değişikliklere yol açmaktadır (Álvarez ve ark., 2020).

Maternal obezite plasentanın yapısını ve işlevini değiştirerek fetüse iletilen ÇDYA'da değişikliklere yol açarak fetal gelişim sürecinde birden çok organda metabolik bozukluklara yol açabilen değişikliklere neden olmaktadır (Álvarez ve ark., 2020). EPA ve DHA, maternal obezitenin olumsuz sonuçlarından fetüsü korumaya yardımcı olabilecek önemli metabolik etkilere sahiptir (Satokar ve ark., 2021). Gebelikte omega-3 ÇDYA takviyesi, fazla kilolu veya obez kadınlarda insülin duyarlılığı, dolaşımdaki lipitler ve plasental inflamasyon üzerine etki ederek fetüste dolaylı olumlu etkiler gösterebilmektedir (Satokar ve ark., 2021).

2.12.5. Maternal Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitlerinin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi

DHA, ALA ve EPA omega-3 ÇDYA'lar insan beynindeki en önemli çoklu doymamış yağ asitlerindendir. DHA beyindeki toplam yağ asitlerinin yaklaşık %40'ını oluştururken, EPA toplam beyin asitlerinin %1'inden azını oluşturmaktadır. Beyin ağırlığının yaklaşık %50-60'ı lipitlerden oluşmakta ve bunun %35'i omega-3 ÇDYA'dan oluşmaktadır. DHA, özellikle gri madde olmak üzere nöronal dokudaki toplam omega-3 ÇDYA'nın %40'ından fazlasını oluşturmaktadır (Dighriri ve ark., 2022).

Omega-3 ÇDYA'nın özellikle de DHA'nın fetüste ve bebekte nörogelişimi etkilediği iyi bilinmektedir. DHA, üçüncü trimesterde beyinde diğer yağ asitlerinden daha çok birikmekte ve iki yaşına kadar yüksek oranda birikmeye devam etmektedir. Maternal DHA seviyelerinin düşük olması, fetal nörogelişimin bozulmasına neden olabileceği düşünülmektedir (Devarshi ve ark., 2019). Omega-3 ÇDYA'lar, merkezi sinir sisteminde sinaptik plastisite, nörogenez, nöroinflamasyon, nörodejenerasyon ve dolayısıyla davranış gibi çeşitli süreçleri düzenlemektedir (Zhou ve ark., 2022). Hayvan çalışmasında, DHA eksikliğinde hipotalamus ve hipokampus gibi beyin bazı bölgelerinde nöron boyutunun azaldığı gösterilmiştir (Ahmad ve ark., 2002).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 03.02.2021 tarihli ve 21/44 numaralı kararı ile onaylanmıştır (EK-1). Çalışmanın tüm aşamalarında Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesinde yer alan etik ilkelere uygun davranılmıştır. Bu çalışmanın bütçesi, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Biriminin TYL-2021-11228 proje kodu ile desteklenmiştir.

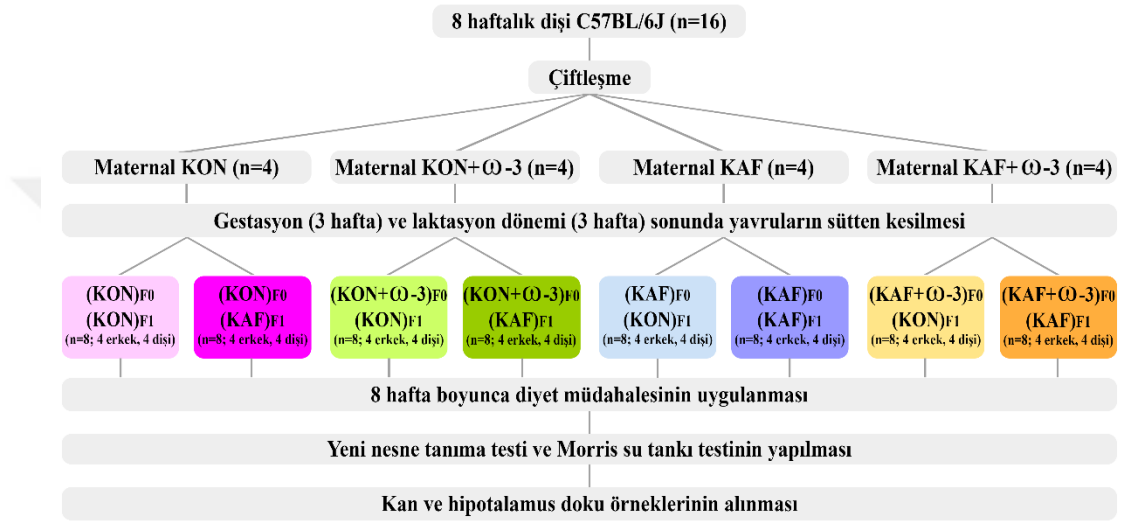
3.1. Çalışmanın Yeri ve Zamanı

Çalışmanın deneysel aşaması 19.07.2021–14.02.2022 tarihleri arasında tamamlanmıştır. Bu çalışmanın Erciyes Üniversitesi Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezinin (GENKÖK) Genom, Hayvan Davranış ve Deney Hayvanları Birimlerinde gerçekleştirilmesi için gerekli kurum izni alınmıştır (Ek-2). Deney hayvanlarının bakımı, çalışmaya ilişkin diyet müdahaleleri, davranış testleri, kan ve doku örneklerinin alınması, kan ve doku örneklerinin saklanması ve ileri analizleri GENKÖK tarafından sağlanmıştır.

3.2. Deney Hayvanlarının Temini, Barınması ve Bakımı

Çalışmada gebelik (3 hafta) ve laktasyon (3 hafta) dönemi boyunca kafeterya veya kontrol diyeti alan ve omega-3 ÇDYA takviyesi yapılan ve yapılmayan *C57BL/6J* cinsi farelerin 3 haftalık (postpartum 22.gün) erkek ve dişi yavruları kullanılmıştır. Yavrular süttten kesilerek her grupta 8 fare (4 erkek, 4 dişi) olacak şekilde 8 grup ($n=64$) oluşturulmuştur: $(KON)_{F0} - (KON)_{F1}$, maternal kontrol diyeti – yavru kontrol diyeti; $(KON)_{F0} - (KAF)_{F1}$, maternal kontrol diyeti – yavru kafeterya diyeti; $(KAF)_{F0} - (KON)_{F1}$, maternal kafeterya diyeti – yavru kontrol diyeti; $(KAF)_{F0} - (KAF)_{F1}$, maternal kafeterya diyeti – yavru kafeterya diyeti; $(KON+\omega-3)_{F0} - (KON)_{F1}$, maternal

kontrol diyeti+omega-3 ÇDYA takviyesi – yavru kontrol diyeti; $(KON+\omega-3)_{F0}$ – $(KAF)_{F1}$, maternal kontrol diyeti+omega-3 ÇDYA takviyesi – yavru kafeterya diyeti; $(KAF+\omega-3)_{F0}$ – $(KON)_{F1}$, maternal kafeterya diyeti+omega-3 ÇDYA takviyesi – yavru kontrol diyeti; $(KAF+\omega-3)_{F0}$ – $(KAF)_{F1}$, maternal kafeterya diyeti+omega-3 ÇDYA takviyesi – yavru kafeterya diyeti. Gruplar 8 hafta boyunca takip edilmiştir. Çalışmanın deneysel tasarımı Şekil 3.1’de özetlenmiştir.

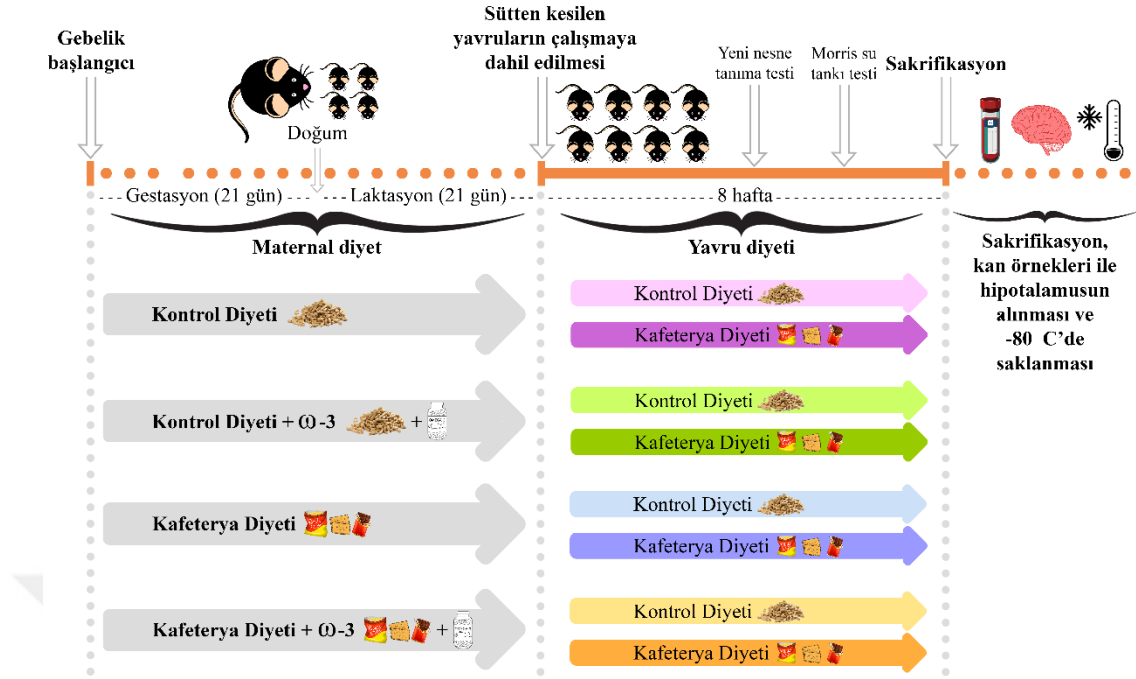


Şekil 3.1. Çalışmanın deneysel tasarımı. $(KON)_{F0}$ – $(KON)_{F1}$: maternal kontrol diyeti – yavru kontrol diyeti, $(KON)_{F0}$ – $(KAF)_{F1}$: maternal kontrol diyeti – yavru kafeterya diyeti, $(KAF)_{F0}$ – $(KON)_{F1}$: maternal kafeterya diyeti – yavru kontrol diyeti, $(KAF)_{F0}$ – $(KAF)_{F1}$: maternal kafeterya diyeti – yavru kafeterya diyeti, $(KON+\omega-3)_{F0}$ – $(KON)_{F1}$: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, $(KON+\omega-3)_{F0}$ – $(KAF)_{F1}$: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti, $(KAF+\omega-3)_{F0}$ – $(KON)_{F1}$: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, $(KAF+\omega-3)_{F0}$ – $(KAF)_{F1}$: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti.

Farelerin bakımı ve beslenmesi için gerekli ekipman ve hizmet desteği için Erciyes Üniversitesi GENKÖK Deney Hayvanı Barınağı Biriminden yararlanılmıştır. Fareler ortam sıcaklığının 20-24 °C olduğu, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngü şartlarının sağlandığı, yaklaşık %60 nisbi nem oranına ve uygun havalandırma koşullarına sahip olan bir ortamda barındırılmıştır. Dişi ve erkek fareler ayrı kafeslerde, her kafeste 4 fare olacak şekilde barındırılmıştır. Kafesler düzenli aralıklarla temizlenmiştir.

3.3. Deney Hayvanlarına Uygulanan Diyet Müdahaleleri

Bu çalışmada, gebelik ve laktasyon dönemi boyunca kafeterya veya kontrol diyeti alan ve omega-3 ÇDYA takviyesi yapılan anne farelerin yavruları sütten kesildikten sonra sekiz hafta boyunca kafeterya veya kontrol diyetleriyle beslenmiştir. Anne farelere 300 mg/kg/gün olacak şekilde omega-3 ÇDYA takviyesi uygulanmıştır. İnsanlar için gebelik ve laktasyon döneminde hedef düzeylere ulaşılması için önerilen omega-3 ÇDYA dozu (Stoutjesdijk ve ark., 2018), literatürde önerilen şekilde (Reagan-Shaw ve ark., 2008) fare modeline uyarlanmıştır. Kullanılan omega-3 ÇDYA takviyesi (Nordic Naturals Daily DHA), gebelikte kullanımı uygun olan takviyeler arasında seçilmiştir ve bir kapsülü 1000 mg trigliserit formda balık yağı, 830 mg omega-3 ÇDYA, 205 mg EPA ve 480 mg DHA içermektedir. Oral gavajla yapılması planlanan omega-3 ÇDYA takviyesi gebe farelerde yoğun strese sebep olduğu ve buna bağlı yavrularını yeme davranışları gözlemlendiği için kullanılan yöntemde değişiklik yapılmıştır. Kontrol diyetine ek olarak omega-3 ÇDYA takviyesi alan grupta, her gün pelet yemlerin ucu sivriltilerek bu kısma her hayvanın ağırlığına uygun doz kapsülden çekilerek damlatılmış ve tüketimleri takip edilmiştir (Daher-Abdi ve ark., 2021). Kafeterya diyetine ek olarak omega-3 ÇDYA takviyesi alan grupta ise öncelikle her gün için yüksek talep gören besin tespit edilmiş ve tespit edilen bu favori besin üzerine uygun doz damlatılarak hayvanın tüketmesi sağlanmıştır. Anne farelere yapılan diyet müdahalesi “maternal diyet” ve yavru farelere uygulanan diyet müdahaleleri ise “yavru diyeti” olarak belirtilmiştir. Deney hayvanlarına uygulanan diyet müdahaleleri Şekil 3.2’de özetlenmiştir.



Şekil 3.2.Çalışmanın deneysel tasarım ve aşamaları

Sekiz haftalık diyet müdahalesi boyunca farelerin su ve diyet erişimi *ad libitum* olarak sağlanmıştır. Farelerin tükettikleri pelet yem ve kafeterya diyetinin miktarı günlük olarak hesaplanıp kaydedilmiştir. Kontrol gruplarının diyeti, standart laboratuvar yeminden (kontrol diyeti, pelet yem) oluşmaktadır. Kafeterya gruplarının diyeti, pelet yem ile birlikte lezzetli ve enerji, yağ ve şeker içeriği yüksek olan 10 farklı insan yiyeceğinden (kavrulmuş tuzlu yer fıstığı, tam yağlı kaşar peyniri, peynirli mısır cipsi, patates cipsi, tuzlu bisküvi, sütlü çikolata, sütlü çikolatalı yulafli bisküvi, portakal jelli bisküvi, sütlü çikolata kaplı karamelli bar, damla çikolatalı bisküvi) her gün beş tanesinin sunulduğu bir diyet örüntüsünden oluşmaktadır (Akyol ve ark., 2009; Leffa ve ark., 2015; Zeeni ve ark., 2015). Her gün kafese konulan beş besinden üç tanesi önceki güne göre farklı olacak şekilde değiştirilerek çeşitlilik sağlanmasına dikkat edilmiştir (Buyukdere ve ark., 2019). Böylece farelere her gün farklı kombinasyonlarla beş farklı yiyecek sunulmuştur.

Kafeterya diyeti günlük hazırlanıp saat 9.00-10.00 aralığında kafesin farklı noktalarına konulmuştur. Farelerin besin tüketimlerinin doğru bir şekilde hesaplanması için her gün kafesin tabanında bir önceki günden kalan yiyecekler dikkatli bir şekilde toplanmıştır. Önceki günden kalan beş yiyeceğin her biri ayrı ayrı

0.1 g duyarlı hassas terazide (Venezia Electronic Compact Scale SF-400A, Çin) tartılıp kaydedilmiştir. Aynı şekilde pelet yem tüketimleri de günlük hesaplanmıştır. Tablo 3.1’de kontrol diyeti ve kafeterya diyeti yiyeceklerinin enerji ve makro besin içerikleri yer almaktadır.

Tablo 3.1. Kafeterya diyeti ve kontrol diyetinin enerji ve makro besin ögesi içerikleri

Enerji ve Besin Ögeleri	Kafeterya Diyeti		Kontrol Diyeti	
	g %	kcal %	g %	kcal %
Karbonhidrat	50.8	42.5	54.3	64.3
Protein	9.7	8.1	23.0	27.2
Yağ	26.2	49.4	3.2	8.5
Doymuş yağ asitleri	11.8	22.2	0.5	1.3
Enerji (kcal/g)	4.8		3.4	

3.4. Öğrenme ve Hafıza Testleri

Farelerin öğrenme ve hafıza durumlarını değerlendirmek için 8 haftalık farelere sırasıyla Yeni Nesne Tanıma Testi ve Morris Su Tankı Testi uygulanmıştır. Davranış testleri, Erciyes Üniversitesi GENKÖK Hayvan Davranış Biriminde gerçekleştirilmiştir.

3.4.1. Yeni Nesne Tanıma Testi

Yeni nesne tanıma testi iki günde gerçekleştirilmiştir. Test için 100x100x50 cm olan boş bir düzene kullanılmıştır. İlk gün alıştırma aşaması için fare, boş düzeneğe 5 dakika boyunca bırakılmış ve farenin ortama alışması sağlanmıştır. 2 saat sonra tanıma aşaması için fare yine aynı düzeneğe konulmuştur. Bu aşamada düzeneğin içine fareden büyük olmayacak şekilde birbirinin aynısı iki nesne yerleştirilmiştir. Nesneleri tanıması için fare 5 dakika boyunca düzeneğe konulmuştur. Ertesi gün (24 saat sonra) ise test günü olup uzun süreli öğrenme değerlendirilmiştir. Düzeneğe bir adet daha önceki nesne (eski nesne) konulmuş, bir adet yeni bir nesne konulmuştur. Fare düzeneğe 5 dakikalığına bırakılmıştır. Fareler doğası gereği ilk defa gördükleri

nesnelere karşı ilgi duymaktadırlar. Bu yüzden bu 5 dakika boyunca farenin yeni nesneye olan ilgisi değerlendirilmiştir. Düzeneğin üzerine yerleştirilen kamera ile testin tüm aşamaları kayıt altına alınmıştır ve Noldus Ethovision yazılımı kullanılmıştır. Yeni nesne ve eski nesneyle ilgilenme süreleri (sn) kaydedilmiştir. Ayrıca farelerin zamanının yüzde kaçını yeni nesne ile ilgili geçirdiğini değerlendirmek için diskriminasyon indeksi hesaplanmıştır. Diskriminasyon indeksi, (Yeni nesne etrafında geçirilen süre ile eski nesne etrafında geçirilen süre arasındaki fark / Toplam süre) x 100 formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

3.4.2. Morris Su Tankı Testi

Morris su tankı testi, 120 cm çapında ve 60 cm yüksekliğinde olan silindir bir tankta gerçekleştirilmiştir ve 5 gün sürmüştür. Tankın içi 22-25 °C su ile doldurulmuştur. Su tankının yukarısında, tam tepede bulunan kameralar aracılığıyla tankın içi deney esnasında görüntülenmekte ve kayıt altına alınmaktadır. Noldus Ethovision programına bağlı kameralar aracılığıyla sistem üzerinden, doğu-batı ve kuzey-güney yönlü birbiri ile dik kesişen hayali iki çizgi ile 4 eşit kadrana bölünmüştür. Bu dört kadrandan birine farelerin göremeyeceği gizli bir kaçış platformu yerleştirilmiştir ve dört gün boyunca platformun yeri sabit kalmıştır. Farelerin platformu görememesi için platform, suyun 1-2 cm aşağısında kalacak şekilde konumlandırılmıştır ve su beyaz renkli akrilik boya ile boyanmıştır. Tankın etrafındaki duvarlara farelerin dikkatini çeken ve su içinde yüzerken rahatlıkla görebilecekleri seviyede farklı şekil ve renkte görsel ipuçları yerleştirilmiştir.

İlk dört gün uzamsal öğrenme testleri, beşinci gün ise uzamsal hafıza testi yapılmıştır. İlk dört gün farelere günde dört deneme yüzdürmesi yapılmıştır ve her deneme arasında 15 dakika bulunmaktadır. Bu dört denemede fareler her seferinde tanka başka bir yönden yüzleri tankın duvarına bakacak şekilde suya bırakılmıştır. Suyu bırakılan farelerin 120 saniye içinde kaçış platformunu bulması beklenmiştir. Fare platforma çıktığı zaman sistem süreyi otomatik olarak durdurmaktadır. Dört gün boyunca toplam 16 denemede farelerin platforma ulaşmak için aldıkları toplam yol (cm) ve yüzmeye hızları (cm/sn) hesaplanmıştır.

Beşinci gün uzamsal hafızayı değerlendirmek için probe yüzdürmesi yapılmıştır. Su bulunan tankın içinden platform çıkarılmış ve bu sefer sadece tek bir yüzdürme yapılmıştır. Fareler tankın duvarına bakacak şekilde, aynı yönden sırasıyla suya bırakılmış, 120 saniye boyunca fareler yüzdürülmüştür. Beşinci gün farelerin platformun daha önce bulunduğu bölgeye ulaşmak için katettikleri toplam yol (cm) ve yüzme hızları (cm/sn) hesaplanmıştır. Deneyin tüm aşamaları Noldus Ethovision programı ile kayıt altına alınmıştır.

3.5. Sakrifikasyon Yöntemi, Kan ve Doku Örneğinin Alınması ve Saklanması

Diyet müdahalesi sonunda 11 haftalık yetişkin fareler 150µl %2 Rompun ve 150 µl Ketalar, 2 ml %0.9 sodyum klorür (NaCl) içerisinde çözülerek hazırlanmış ve hazırlanan bu anestezi çözeltisi her fare için 10 ml/kg olacak şekilde intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Fareler genel anestezi altına girdikten sonra servikal dislokasyon yöntemi ile en acısız şekilde sakrifiye edilmiştir. Sakrifikasyonun ardından farelerden kan ve hipotalamus örnekleri alınmıştır. İşlemler sonunda tüm örnekler laboratuvar çalışmalarının yapılacağı zamana kadar -80°C dolaplarda muhafaza edilmiştir.

3.5.1. Kan Örneklerinden Serum İzolasyonu ve Leptin, Glikoz ve İnsülin Serum Düzeylerinin Belirlenmesi

Glikoz, insülin ve leptin düzeyi, uygun kit kullanılarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle mikropalak okuyucusunda ölçülüp tüm sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Glikoz konsantrasyonları, Mouse Glikoz ELISA kitleri (Abcam); insülin konsantrasyonları, Mouse İnsülin ELISA kitleri (Abcam); leptin konsantrasyonları Mouse Leptin ELISA kitleri (Abcam) kullanılarak üretici firmanın talimatları doğrultusunda belirlenmiştir. Analizlerden önce tüm örnek ve reaktifler oda sıcaklığına getirilmiştir. Plaka üzerindeki her kuyucuğa toplam 100 µL örnek eklenmiştir ve 2,5 saat inkübasyona bırakılmıştır. Her kuyucuğa 100 µL biotin antikoru ilave edilmiş ve 1 saat boyunca oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda 100 µL Streptavidin çözeltisi eklenmiş ve 45 dakika oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Her kuyucuğa 100 µL TMB Substrat Reaktifi eklenmiş ve oda sıcaklığında 30 dk inkübasyona bırakılmıştır.

Her kuyucuğa 50 µL Stop Solüsyonu eklenmiş ve reaksiyon durdurulmuştur. Analiz sonunda elde edilen absorbanlar 450 nm'de mikropilaka okuyucu ile okunmuştur.

3.5.2. Hipotalamusta Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Gen Ekspresyonlarının Belirlenmesi

3.5.2.1. Total RNA İzolasyonu

Hipotalamus RNA izolasyonu yapılırken uygulanan prosedür şöyledir. Aspire edilen hipotalamus dokusuna 1 ml TriPure Isolation Reagent (Roche, Almanya) eklenmiştir. İyice vorteks yapıldıktan sonra 200 µl Kloroform eklenip 15 sn vorteks yapılmıştır. 12000 g'de 20 dk +4 °C santrifüj edilmiştir. Aköz faz yeni ependorf tüpe alınmıştır. 500 µl İzopropanol eklenip iyice vortekslenmiştir ve -20 °C dolapta bir gece bekletilmiştir. 12000 g'de 10 dk +4 °C santrifüj edilmiştir ve süpernant atılmıştır. Pellete 1 ml %75 Etanol eklenip alt-üst edilmiştir. 7500 g'de 5 dk +4°C santrifüj edilmiştir ve süpernant atılmıştır. Tekrar pellete 1 ml %75 Etanol eklenip alt-üst edilmiştir. 7500 g'de 5 dk +4°C santrifüj edilmiştir ve süpernant atılmıştır. Pellet 30 NFW (Qiagen, Almanya) ile çözülmüştür. Biospec Nano Cihazı (Shimadzu) kullanılarak RNA konsantrasyon ölçümü yapılmıştır (Taheri ve ark., 2015; Ozkul ve ark., 2020)

3.5.2.2. Tamamlayıcı DNA Sentezi

Tamamlayıcı DNA (complementer DNA, cDNA) sentezi, EvoScript cDNA Kiti (Roche, Almanya) kullanılarak firmanın önerdiği protokole göre yapılmıştır. Hipotalamustan izole edilen RNA örnekleri için cDNA reaksiyon karışımı Tablo 3.2'de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Örnekler için hazırlanan reaksiyon karışımı

İçindekiler	Her bir örnek için (µl)
Reaction Buffer (5X)	4
dH ₂ O	9
RNA	5

Reaksiyon Buffer ve RNA örneklerinin bulunduğu tüpler 5 dk buz üzerinde bekletilmiştir. Bu süre sonunda her bir örnek üzerine 2 µl Revers Transkriptaz enzim karışımı eklenmiştir. Ardından da Thermal Cycler cihazına yer alan program (Tablo 3.3) kurulmuştur ve çalışma başlatılmıştır. Polimeraz zincir reaksiyon (polymerase chain reaction, PCR) sonunda 20 µl ürün oluşmuştur.

Tablo 3.3. cDNA sentezi için PCR programı

Sıcaklık (°C)	Süre (dk)
42	15
85	5
65	15
4	∞

Bdnf genlerinin ekspresyon düzeylerinin tespiti için LightCycler 480 II (Roche, Almanya) gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Real-Time polymerase chain reaction, RT-PCR) cihazı kullanılmıştır. Mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyon düzeyleri belirlenirken şu prosedür takip edilmiştir. cDNA ürünü 1/5 oranında NFW ile seyreltilmiştir (Syber green =10 µl, dH₂O*=4 µl, Primer F=1 µl, Primer R=1 µl). Yapılan mix 16 µl olacak şekilde platte işaretlenen kuyucuklara dağıtılmıştır. Üzerine 4 µl seyreltilmiş cDNA örnekleri eklenmiş ve seal ile platin üzeri kapatılmıştır. Sonrasında plate RT-PCR cihazına yerleştirilmiştir. Tablo 3.4'te verilen PCR protokolü ile mRNA ekspresyon düzeyleri belirlenmiştir.

Tablo 3.4. mRNA ekspresyon düzeylerinin belirlenmesinde uygulanan PCR protokolü

cDNA sentezi için PCR programı		
Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü Sayısı
95	10 dk	45 döngü
95 ° C	10 sn	
60 ° C	30 sn	
72 ° C	1 dk	
40 ° C	30 sn	

Her bir örnek manipülasyondan doğan hataları ekarte etmek amacıyla çift çalışılmıştır. House-keeping gen olarak *Beta-Actin* kullanılmıştır. mRNA ekspresyon düzeyleri belirlenen genlerin primer sekansları Tablo 3.5'te verilmiştir (Taheri ve ark., 2022). Veriler $2^{-\Delta \Delta Ct}$ metodu kullanılarak normalize edilmiştir.

Tablo 3.5. mRNA ekspresyon düzeylerinin belirlenmesinde uygulanan PCR protokolü

Sıra No	Primer Adı	Sekans (5'→ 3')
1	<i>Bdnf</i> -F	5'-CCATAAGGACGCGGACTTGTAC-3'
	<i>Bdnf</i> -R	5'-AGACATGTTTGCGGCATCCAGG-3'

3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmadan elde edilen veriler, IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 27.0 programı kullanılarak değerlendirilmiş ve özet istatistikler ortalama ($\bar{x}$) $\pm$ standart hata (SEM) olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi, histogram ve q-q grafikleri ile test edilmiştir. Veriler normal dağılım göstermediği için, gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis-H testi kullanılmış ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunan parametreler için post-hoc Mann-Whitney U testi kullanılarak ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Bütün

istatistiksel analizlerde güven aralığı %95 ve anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

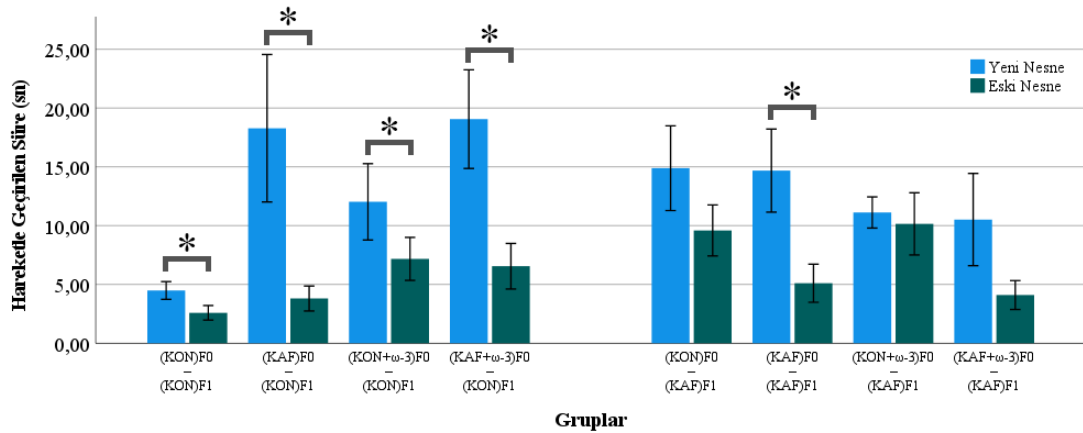


4. BULGULAR

4.1. Yetişkin Farelerde Davranış Testlerine İlişkin Bulgular

4.1.1. Yeni Nesne Tanıma Testine İlişkin Bulgular

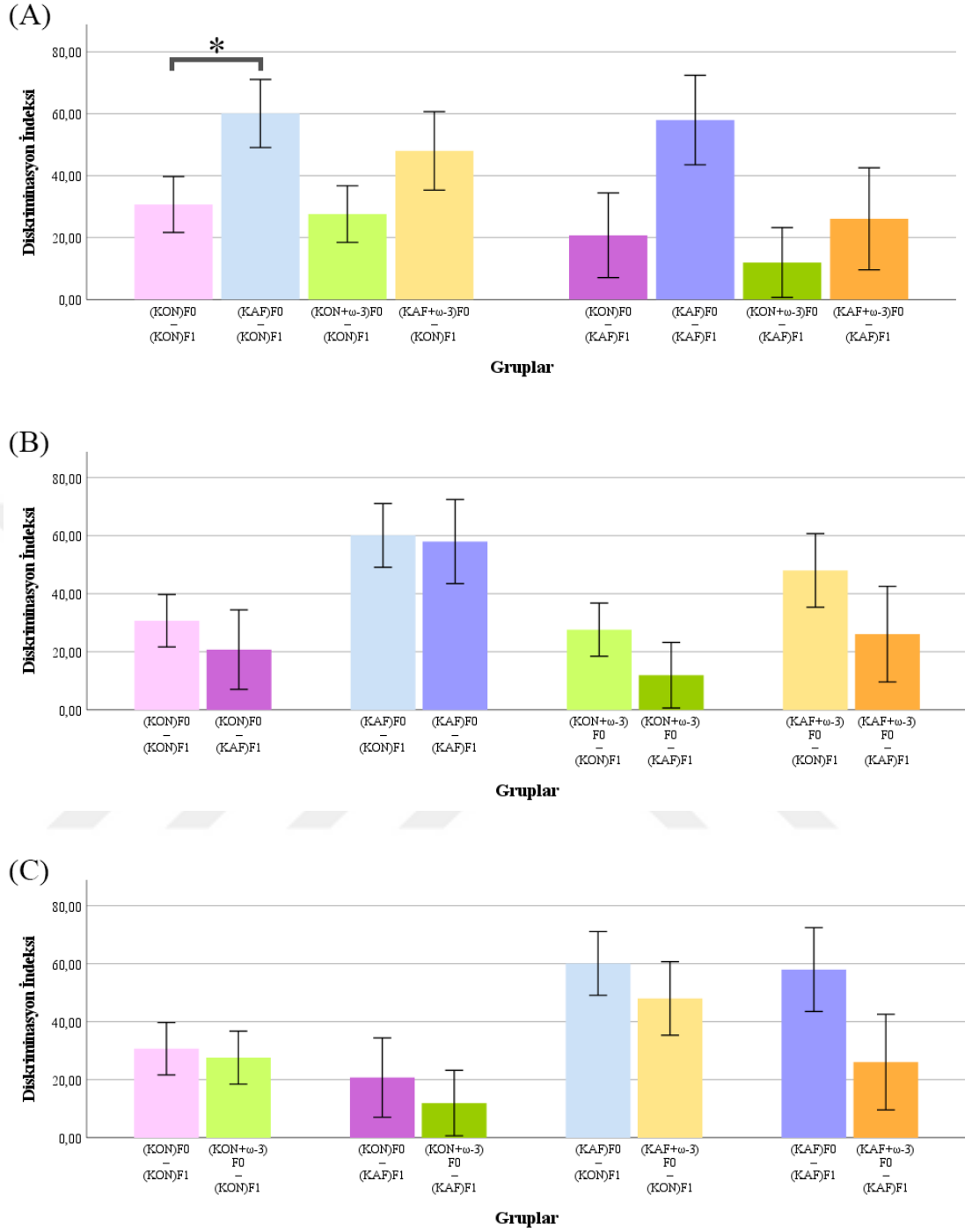
Yetişkin fare gruplarının yeni nesneye ve eski nesneye yönelim açısından hareketli geçirilen süreleri Şekil 4.1’de verilmiştir. $(KON)_{F0} - (KON)_{F1}$, $(KAF)_{F0} - (KON)_{F1}$, $(KON+\omega-3)_{F0} - (KON)_{F1}$, $(KAF+\omega-3)_{F0} - (KON)_{F1}$ ve $(KAF)_{F0} - (KAF)_{F1}$ gruplarında yeni nesneye gidiş eğiliminin eski nesneye gidişten daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Farelerin yeni objeye gidiş için hareketli geçirdikleri sürenin fazla olması keşfetmeye ve yeniliklere daha açık olduklarını ve yeni şeyler öğrenmeye daha fazla istekli olduklarını göstermektedir.



Şekil 4.1. Yetişkin farelerde yeni nesneye ve eski nesneye yönelim açısından hareketli geçirilen süreler. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney Testi kullanılmıştır (*: $p<0.05$). $(KON)_{F0} - (KON)_{F1}$: maternal kontrol diyeti – yavru kontrol diyeti, $(KON)_{F0} - (KAF)_{F1}$: maternal kontrol diyeti – yavru kafeterya diyeti, $(KAF)_{F0} - (KON)_{F1}$: maternal kafeterya diyeti – yavru kontrol diyeti, $(KAF)_{F0} - (KAF)_{F1}$: maternal kafeterya diyeti – yavru kafeterya diyeti, $(KON+\omega-3)_{F0} - (KON)_{F1}$: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, $(KON+\omega-3)_{F0} - (KAF)_{F1}$: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti, $(KAF+\omega-3)_{F0} - (KON)_{F1}$: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, $(KAF+\omega-3)_{F0} - (KAF)_{F1}$: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti.

Yetişkin fare gruplarının yeni nesneye gidiş oranını göstermek için hesaplanan diskriminasyon indeksi şekil 4.2’de verilmiştir. Yavru kontrol diyeti alan farelerde maternal diyetin diskriminasyon indeksi üzerine etkisi incelendiğinde; $(KON)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KAF)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubunun diskriminasyon indeksinin daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0.036$). Yavru kafeterya diyeti ile beslenen farelerde ise maternal diyetin herhangi bir etkisi görülmemiştir ($p>0.05$). Benzer şekilde, diskriminasyon indeksi üzerine yavru diyetinin ve maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).

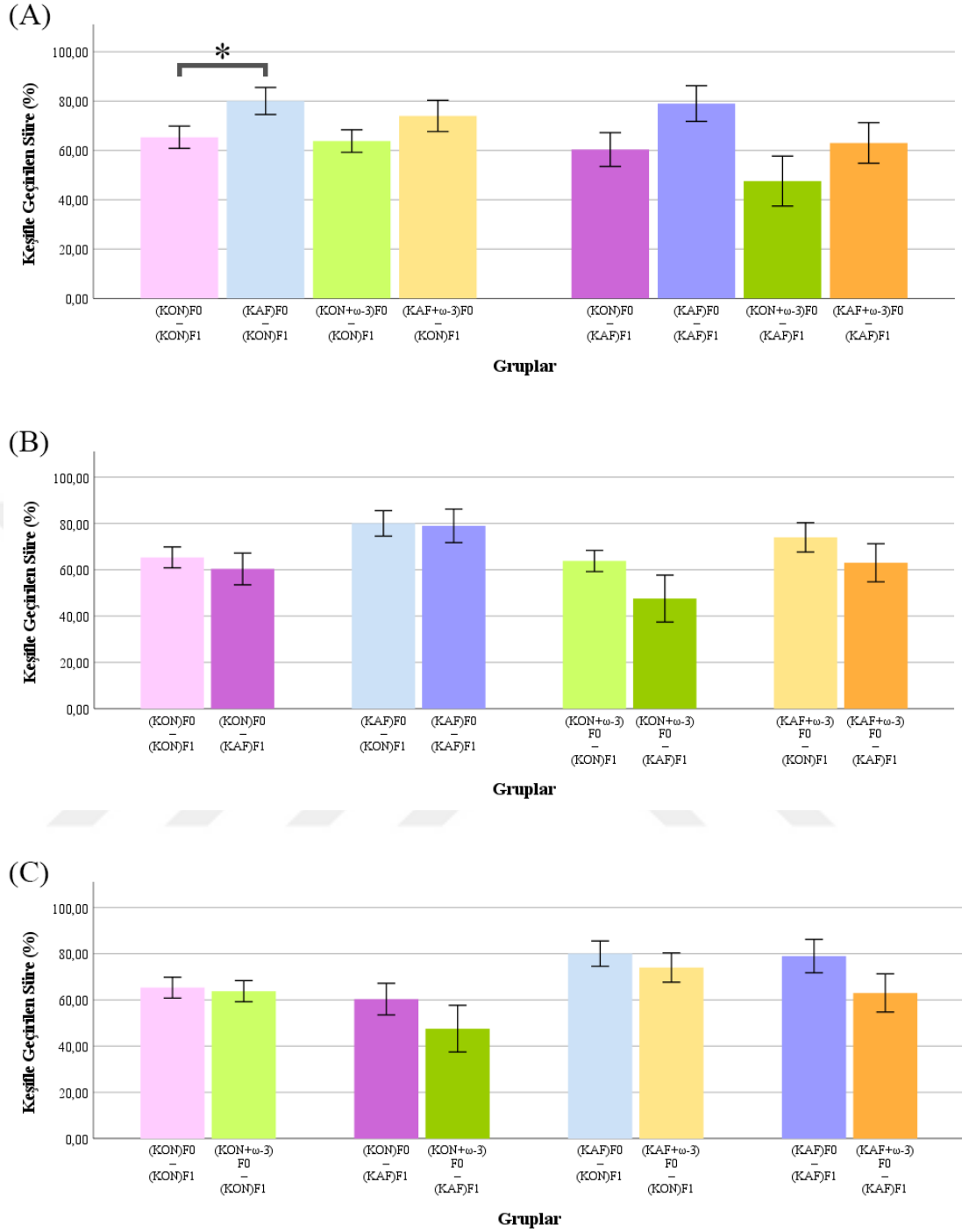




Şekil 4. 2. Yetişkin farelerde maternal diyetin (A), yavru diyetinin (B) ve maternal omega-3 takviyesinin (C) diskriminasyon indeksine etkisi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney Testi kullanılmıştır (*: $p < 0.05$). (KON)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kontrol diyeti – yavru kontrol diyeti, (KON)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti – yavru kafeterya diyeti, (KAF)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti – yavru kontrol diyeti, (KAF)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti – yavru kafeterya diyeti, (KON+ω-3)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, (KON+ω-3)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti, (KAF+ω-3)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, (KAF+ω-3)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti.

Yetişkin fare gruplarının keşifte geçirilen süreleri Şekil 4.3'te verilmiştir. Yavru kontrol diyeti alan farelerde maternal diyetin keşifte geçirilen süre üzerine etkisi incelendiğinde; $(KON)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KAF)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubunda keşifte geçirilen sürelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0.036$). Yavru kafeterya diyeti ile beslenen farelerde ise maternal diyetin herhangi bir etkisi görülmemiştir ($p>0.05$). Benzer şekilde, keşifte geçirilen süreler üzerine yavru diyetinin ve maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).

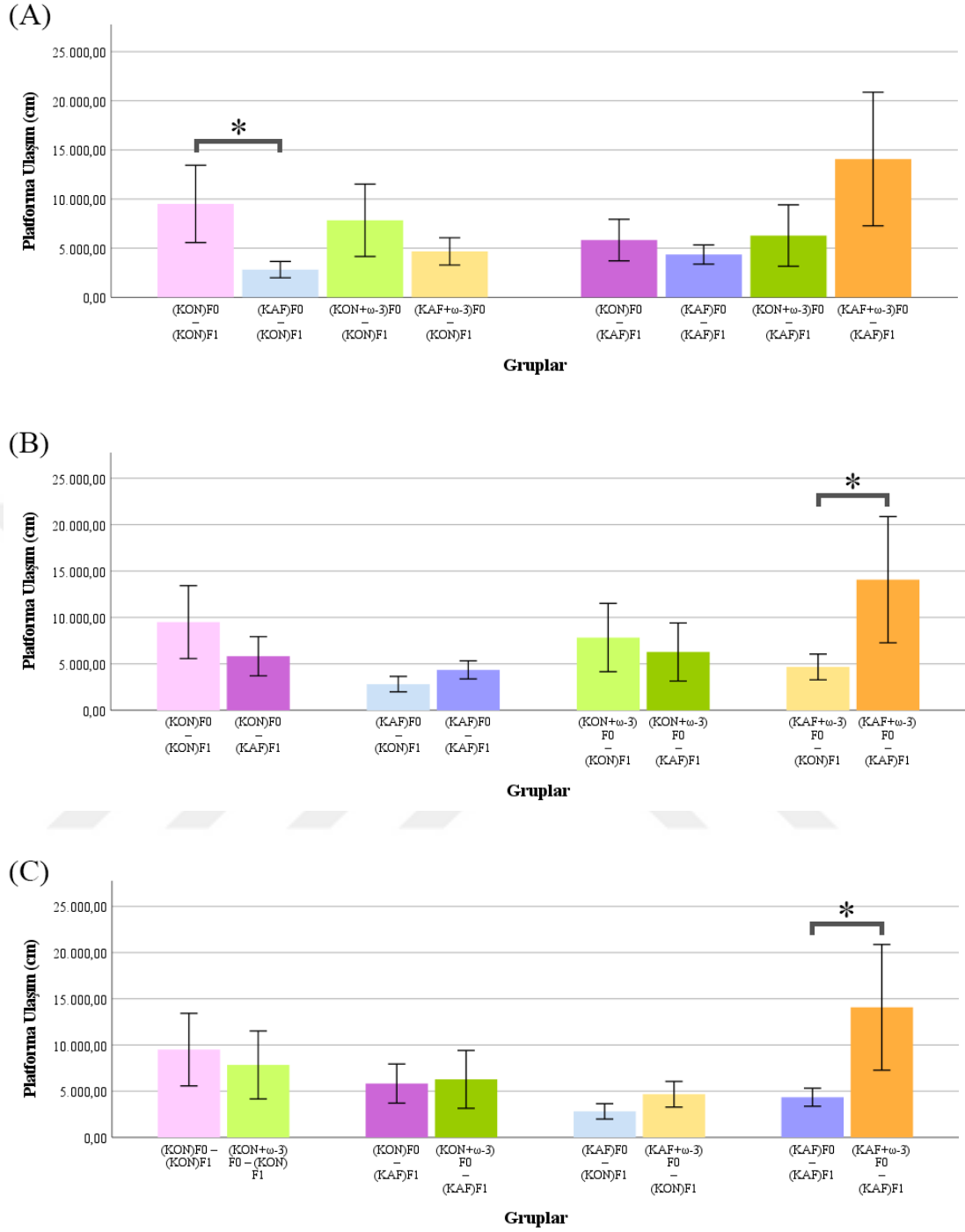




Şekil 4.3. Yetişkin farelerde maternal diyetin (A), yavru diyetinin (B) ve maternal omega-3 takviyesinin (C) keşifle geçirilen süreye etkisi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney Testi kullanılmıştır (*: $p < 0.05$). (KON)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kontrol diyeti – yavru kontrol diyeti, (KON)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti – yavru kafeterya diyeti, (KAF)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti – yavru kontrol diyeti, (KAF)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti – yavru kafeterya diyeti, (KON+ω-3)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, (KON+ω-3)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti, (KAF+ω-3)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, (KAF+ω-3)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti.

4.1.2. Morris Su Tankı Testine İlişkin Bulgular

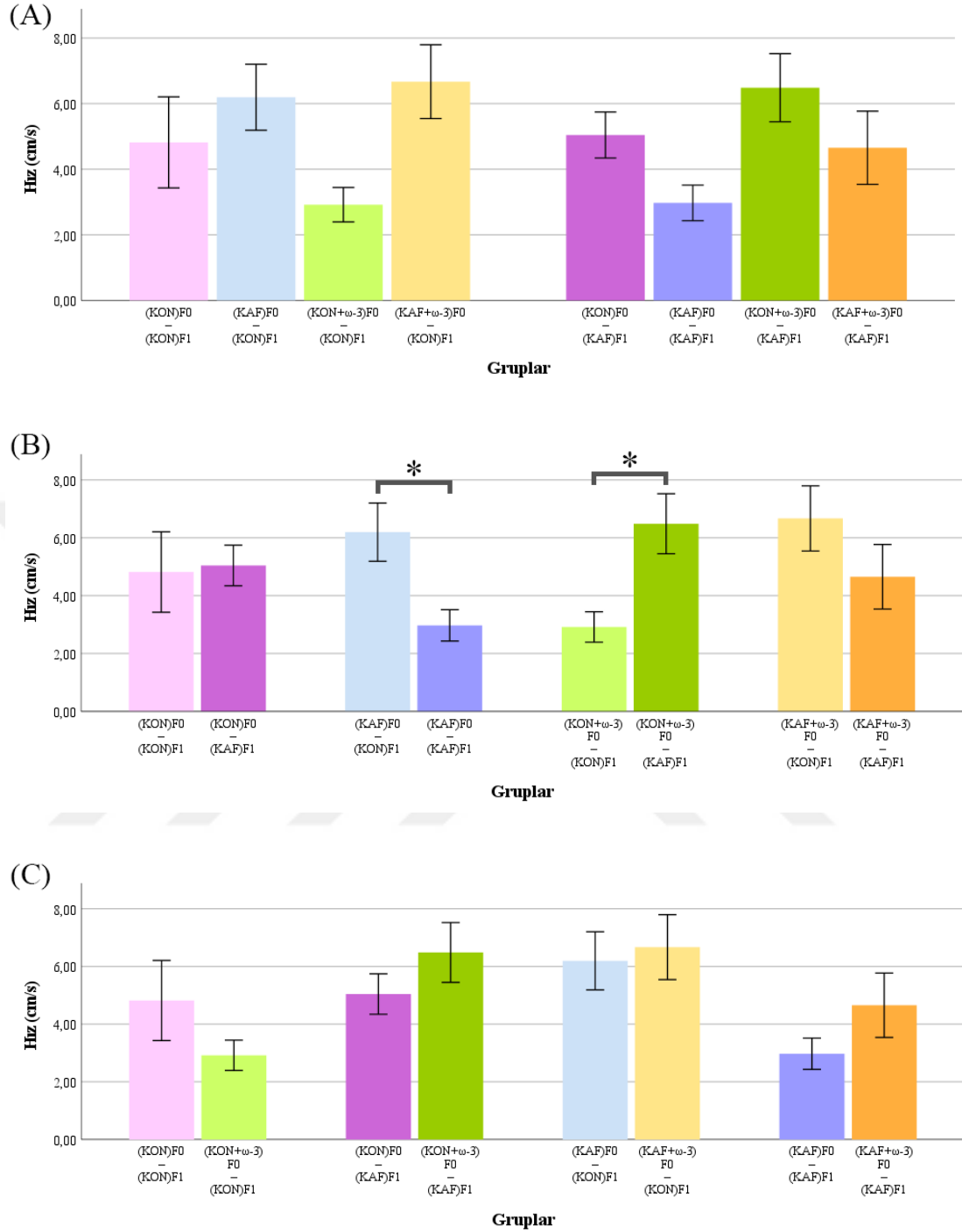
Yetişkin fare gruplarının platforma ulaşmak için katettikleri mesafeler Şekil 4.4'te verilmiştir. Yavru kontrol diyeti alan farelerde maternal diyetin su tankındaki platforma ulaşım için katettikleri mesafe üzerine etkisi incelendiğinde; $(KON)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KAF)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubunun daha az yol aldığı bulunmuştur ($p=0.026$). Yavru kafeterya diyeti ile beslenen farelerde ise maternal diyetin herhangi bir etkisi görülmemiştir ($p>0.05$). Platforma ulaşım için katedilen mesafe üzerine yavru diyetinin etkisi incelendiğinde, $(KAF+\omega-3)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KAF+\omega-3)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubundaki yetişkin farelerin daha uzun yol aldığı görülmektedir ($p=0.047$). Son olarak maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin etkisi incelendiğinde, $(KAF)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KAF+\omega-3)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubunun platforma ulaşmak için daha fazla yol aldığı saptanmıştır ($p=0.046$).



Şekil 4.4. Yetişkin farelerde maternal diyetin (A), yavru diyetinin (B) ve maternal omega-3 takviyesinin (C) platforma ulaşım için katedilen mesafe üzerine etkisi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney Testi kullanılmıştır (*: $p < 0.05$). (KON)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kontrol diyeti – yavru kontrol diyeti, (KON)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti – yavru kafeterya diyeti, (KAF)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti – yavru kontrol diyeti, (KAF)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti – yavru kafeterya diyeti, (KON+ω-3)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, (KON+ω-3)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti, (KAF+ω-3)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, (KAF+ω-3)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti.

Yetişkin fare gruplarının yüzme hızları Şekil 4.5'te verilmiştir. Morris su tankında yetişkin farelerin hızları üzerine maternal diyetin herhangi bir etkisi görülmemiştir ($p>0.05$). Yavru diyetinin etkisi incelendiğinde ise $(KAF)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KAF)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubunda yüzme hızının daha düşük ($p=0.012$) ve $(KON+\omega-3)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KON+\omega-3)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubunda daha yüksek ($p=0.009$) olduğu gösterilmiştir. Morris su tankında yetişkin farelerin hızları üzerine maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin herhangi bir etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).

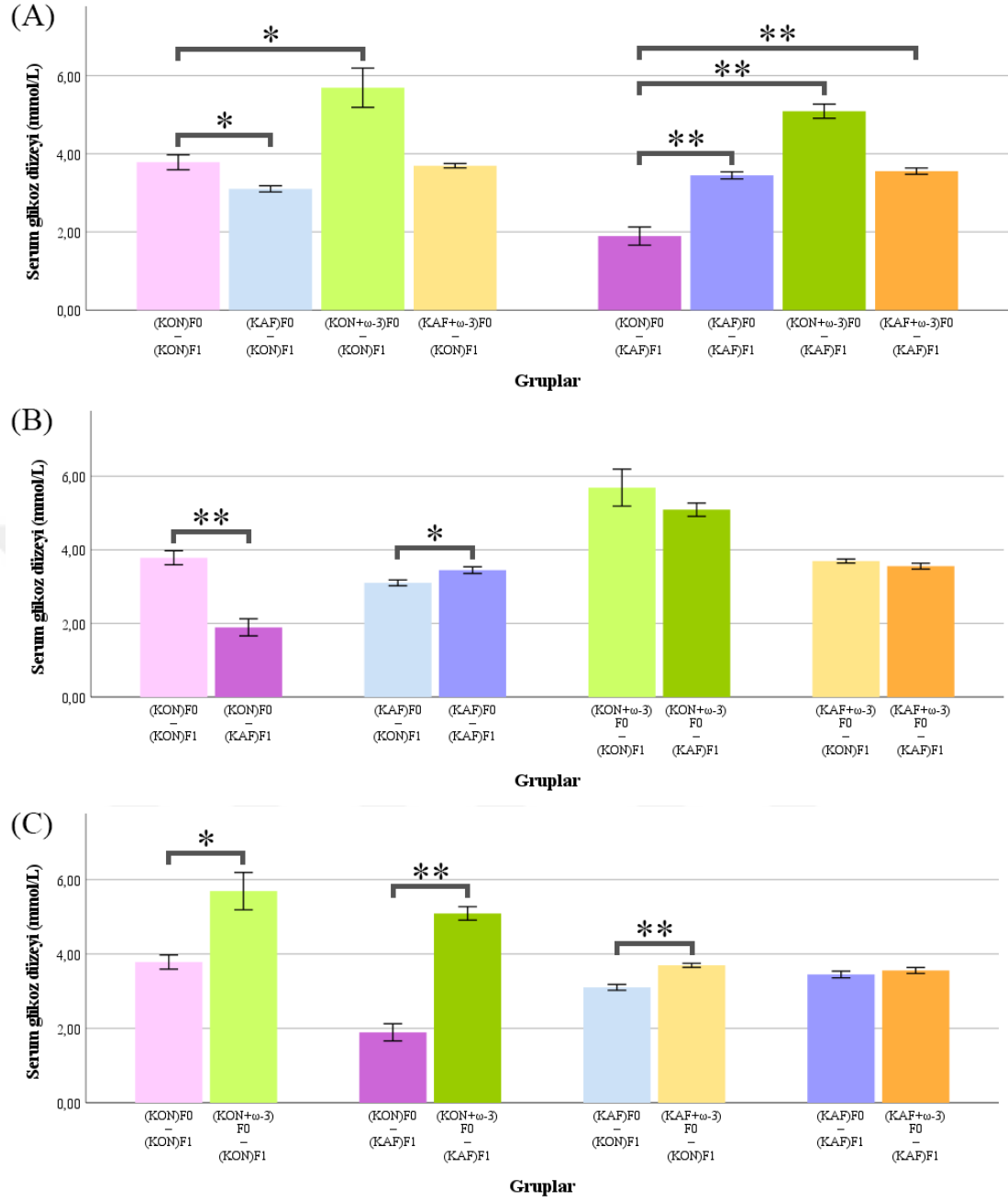




Şekil 4.5. Yetişkin farelerde maternal diyetin (A), yavru diyetinin (B) ve maternal omega-3 takviyesinin (C) Morris su tankı testindeki yüzmeye hızına etkisi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney Testi kullanılmıştır (*: İstatistiksel olarak $p < 0.05$). (KON)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kontrol diyeti – yavru kontrol diyeti, (KON)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti – yavru kafeterya diyeti, (KAF)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti – yavru kontrol diyeti, (KAF)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti – yavru kafeterya diyeti, (KON+ω-3)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, (KON+ω-3)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti, (KAF+ω-3)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, (KAF+ω-3)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti.

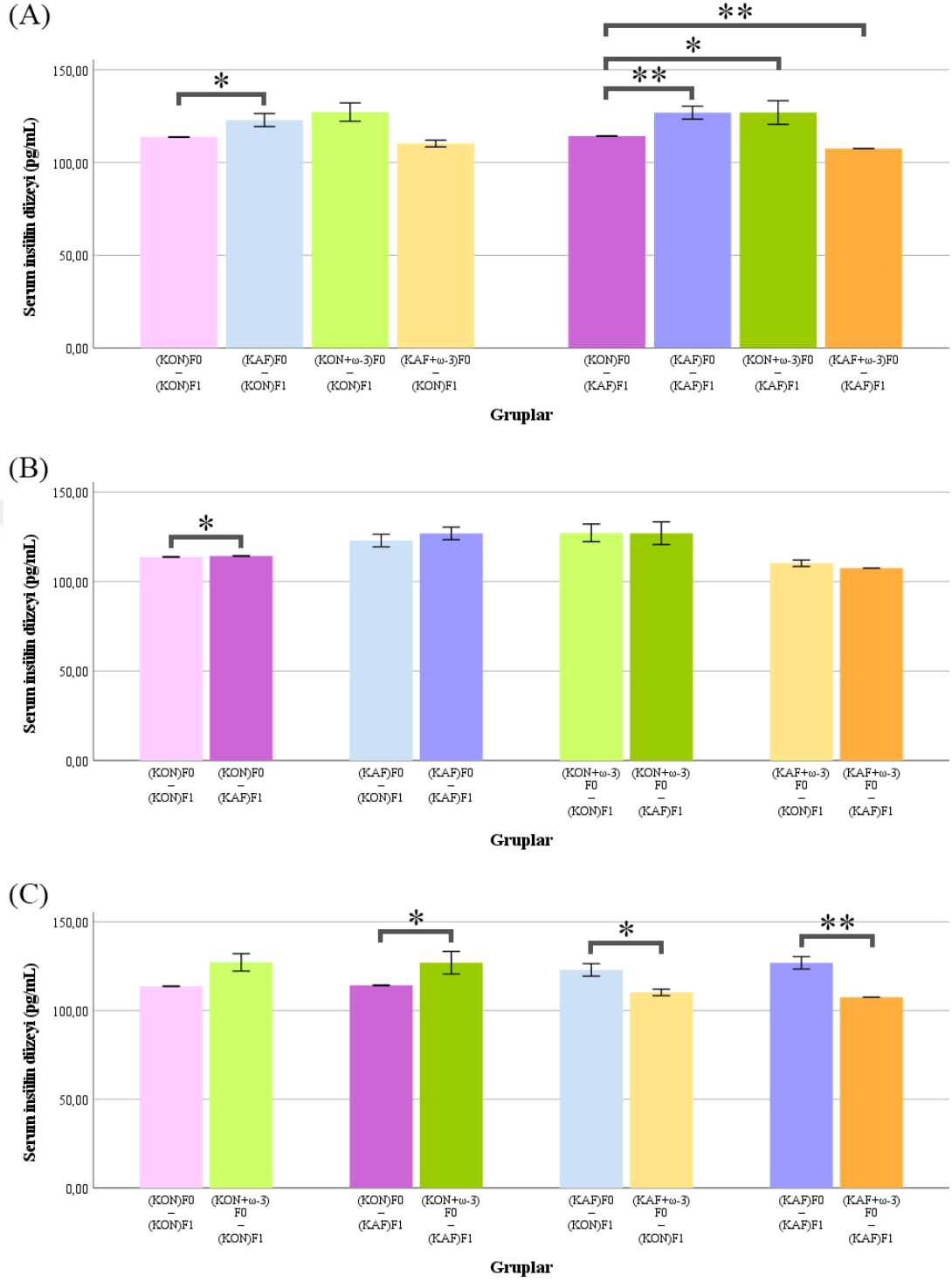
4.2. Yetişkin Farelerde Serum Glikoz, İnsülin ve Leptin Düzeylerine İlişkin Bulgular

Yetişkin fare gruplarının serum glikoz düzeyleri Şekil 4.6 ve Tablo 4.1’de verilmiştir. Yavru kontrol diyeti alan farelerde maternal diyetin serum glikoz düzeyleri üzerine etkisi incelendiğinde; $(KON)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KAF)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubunun serum glikoz düzeyinin daha düşük ($p=0.009$), $(KON+\omega-3)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubunun ise daha yüksek ($p=0.002$) olduğu bulunmuştur. Yavru kafeterya diyeti ile beslenen farelerde maternal diyetin etkisi incelendiğinde ise $(KON)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KAF)_{F0} - (KAF)_{F1}$, $(KON+\omega-3)_{F0} - (KAF)_{F1}$ ve $(KAF+\omega-3)_{F0} - (KAF)_{F1}$ gruplarının serum glikoz düzeyi anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.001$). Serum glikoz düzeyleri üzerine yavru diyetinin etkisi incelendiğinde; $(KON)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna göre $(KON)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubunun serum glikoz düzeyinin daha düşük ($p<0.001$) ve $(KAF)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna göre $(KAF)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubunun daha yüksek ($p=0.016$) olduğu gösterilmiştir. Diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). Son olarak maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin etkisi incelendiğinde; $(KON)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna göre $(KON+\omega-3)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubunda ($p=0.002$), $(KON)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubuna göre $(KON+\omega-3)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubunda ($p<0.001$) ve $(KAF)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna göre $(KAF+\omega-3)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubunda serum glikoz düzeyinin daha yüksek ($p=0.001$) olduğu görülmüştür. $(KAF)_{F0} - (KAF)_{F1}$ ve $(KAF+\omega-3)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grupları arasında ise fark yoktur ($p=0.401$).



Şekil 4.6. Yetişkin farelerde maternal diyetin (A), yavru diyetinin (B) ve maternal omega-3 takviyesinin (C) serum glikoz düzeylerine etkisi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney Testi kullanılmıştır (*: $p < 0.05$; **: $p < 0.001$). (KON)_{F0} – (KON)_{F1}: kontrol diyeti – yavru kontrol diyeti, (KON)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti – yavru kafeterya diyeti, (KAF)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti – yavru kontrol diyeti, (KAF)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti – yavru kafeterya diyeti, (KON+ω-3)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, (KON+ω-3)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti, (KAF+ω-3)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, (KAF+ω-3)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti.

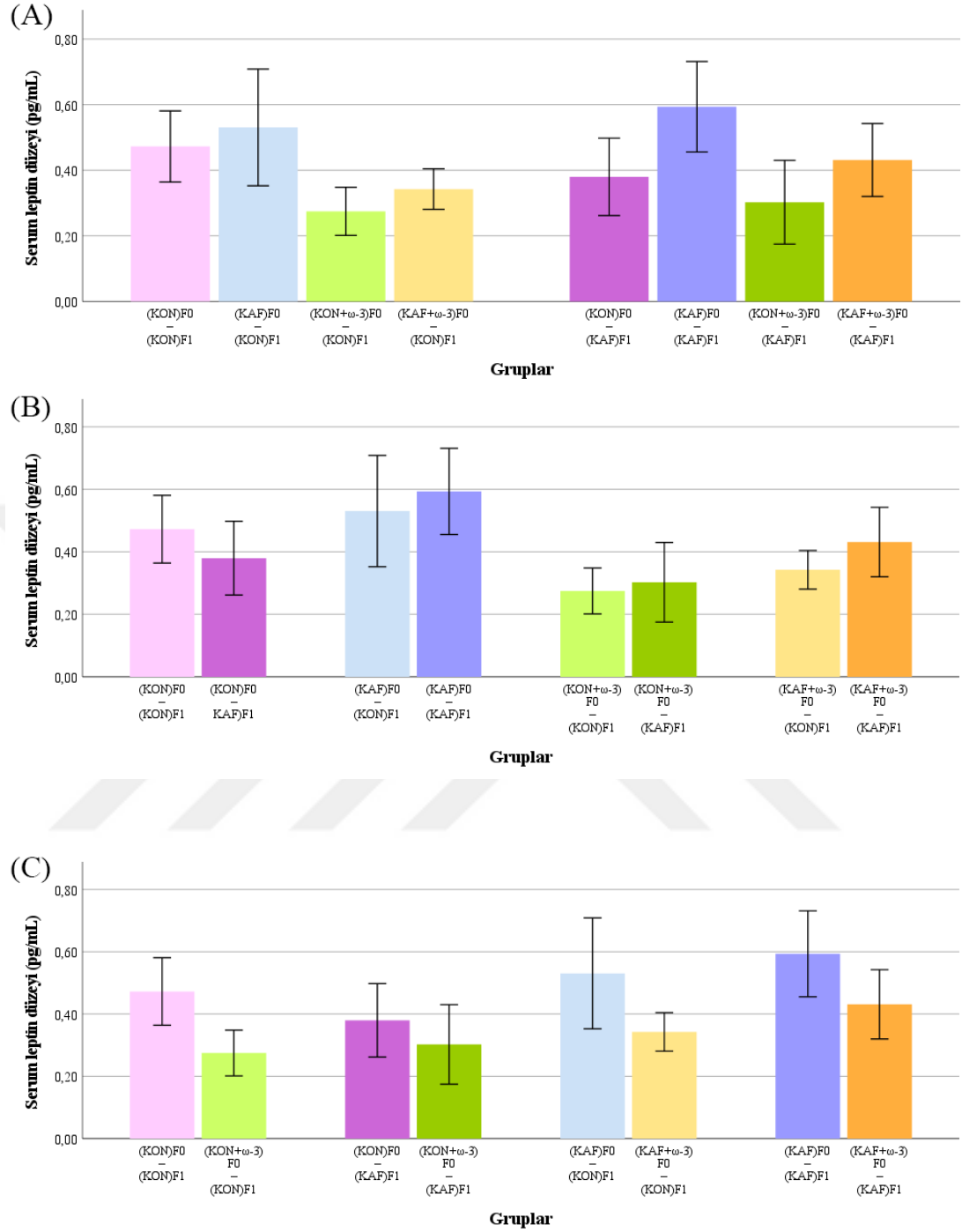
Yetişkin fare gruplarının serum insülin düzeyleri Şekil 4.7 ve Tablo 4.1’de verilmiştir. Yavru kontrol diyeti alan farelerde maternal diyetin serum insülin düzeyleri üzerine etkisi incelendiğinde; $(KON)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KAF)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubunun serum insülin düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0.012$). Yavru kafeterya diyeti ile beslenen farelerde maternal diyetin etkisi incelendiğinde ise $(KON)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KAF)_{F0} - (KAF)_{F1}$ ($p<0.001$) ve $(KON+\omega-3)_{F0} - (KAF)_{F1}$ gruplarının serum insülin düzeyi daha yüksekken ($p=0.046$), $(KAF+\omega-3)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubunun daha düşüktür ($p<0.001$). Serum insülin düzeyleri üzerine yavru diyetinin etkisi incelendiğinde; $(KON)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna göre $(KON)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubunun serum insülin düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.036$). Diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). Maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin etkisi incelendiğinde ise $(KON)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubu ile $(KON+\omega-3)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmazken ($p=0.115$), $(KON)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubuna göre $(KON+\omega-3)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubunun serum insülin düzeyi daha yüksektir ($p=0.046$). Bununla birlikte maternal kafeterya diyeti alan gruplarda, omega-3 ÇDYA takviyesinin serum insülin düzeylerinde azalma sağladığı görülmüştür [$(KAF)_{F0} - (KON)_{F1} > (KAF+\omega-3)_{F0} - (KON)_{F1}$; $p=0.006$ ve $(KAF)_{F0} - (KAF)_{F1} > (KAF+\omega-3)_{F0} - (KAF)_{F1}$; $p<0.001$].



Şekil 4.7. Yetişkin farelerde maternal diyetin (A), yavru diyetinin (B) ve maternal omega-3 takviyesinin (C) serum insülin düzeylerine etkisi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney Testi kullanılmıştır (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.001$). (KON)_{F0} – (KON)_{F1}: kontrol diyeti – yavru kontrol diyeti, (KON)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti – yavru kafeterya diyeti, (KAF)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti – yavru kontrol diyeti, (KAF)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti – yavru kafeterya diyeti, (KON+ω-3)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, (KON+ω-3)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti, (KAF+ω-3)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, (KAF+ω-3)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti.

Yetişkin fare gruplarının serum leptin düzeyleri şekil 4.8 ve Tablo 4.1’de verilmiştir. Maternal diyet, yavru diyeti ve maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin serum leptin düzeyleri üzerine herhangi bir etkisi bulunmamıştır ($p=0.530$). Bu nedenle gruplar arası karşılaştırmalar yapılmamıştır.





Şekil 4. 8. Yetişkin farelerde maternal diyetin (A), yavru diyetinin (B) ve maternal omega-3 takviyesinin (C) serum leptin düzeylerine etkisi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney Testi kullanılmıştır ($p < 0.05$). (KON)_{F0} - (KON)_{F1}: kontrol diyeti - yavru kontrol diyeti, (KON)_{F0} - (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti - yavru kafeterya diyeti, (KAF)_{F0} - (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti - yavru kontrol diyeti, (KAF)_{F0} - (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti - yavru kafeterya diyeti, (KON+ω-3)_{F0} - (KON)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi - yavru kontrol diyeti, (KON+ω-3)_{F0} - (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi - yavru kafeterya diyeti, (KAF+ω-3)_{F0} - (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi - yavru kontrol diyeti, (KAF+ω-3)_{F0} - (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi - yavru kafeterya diyeti.

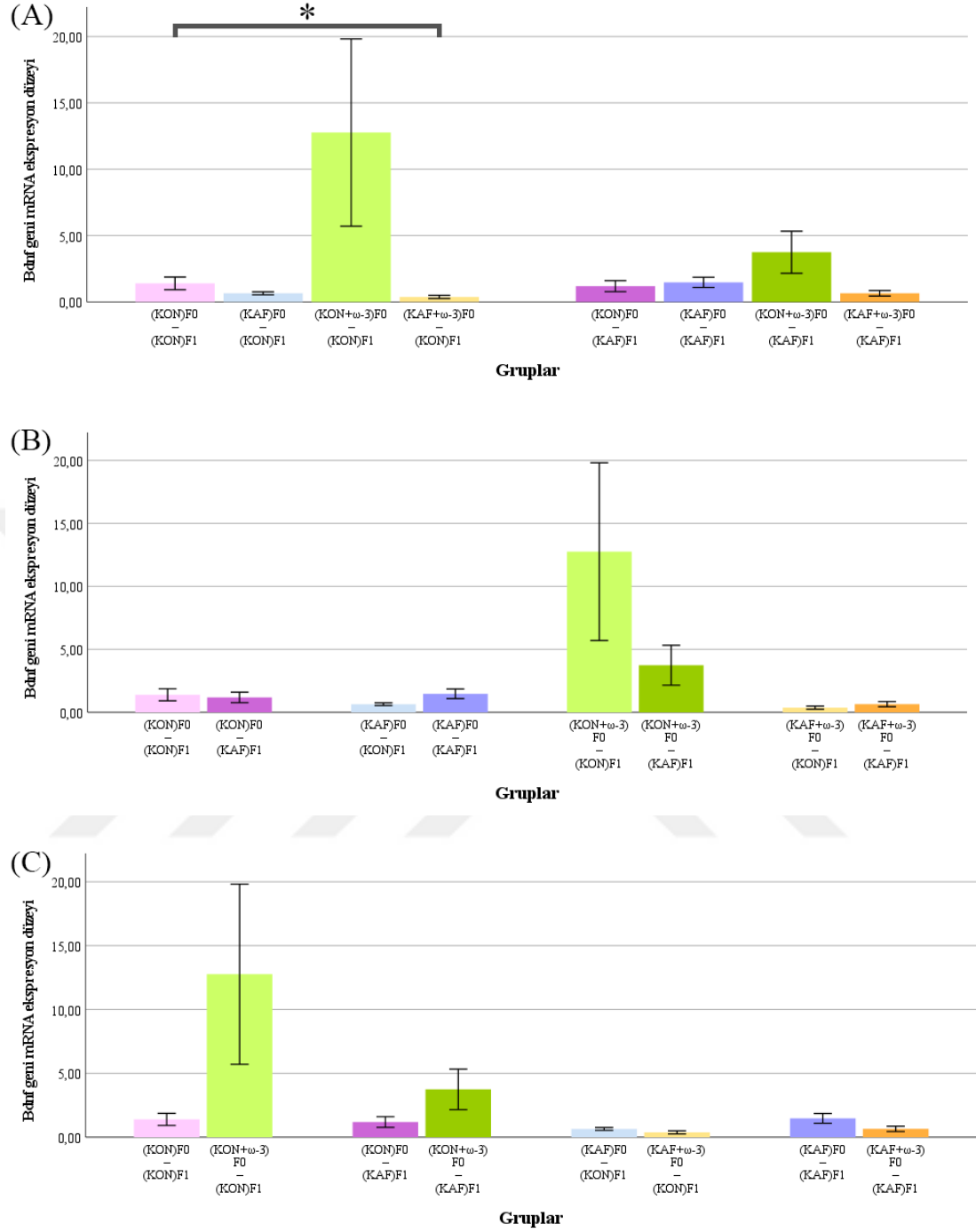
Tablo 4.1. Yetişkin farelere ait serum leptin, insülin, glikoz düzeyleri

Gruplar	Serum Glikoz Düzeyi	Serum İnsülin Düzeyi	Serum Leptin Düzeyi
(KON) _{F0} – (KON) _{F1}	3.79±0.19 ^{a, c}	113.74±0.16 ^{d, f}	0.47±0.11
(KON) _{F0} – (KAF) _{F1}	1.90±0.23 ^d	114.30±0.18 ^{c, e}	0.38±0.12
(KAF) _{F0} – (KON) _{F1}	3.10±0.08 ^b	122.94±3.51 ^a	0.53±0.18
(KAF) _{F0} – (KAF) _{F1}	3.45±0.09 ^a	126.92±3.51 ^a	0.59±0.14
(KON+ω-3) _{F0} – (KON) _{F1}	5.69±0.50 ^e	127.22±4.94 ^{a, c, f}	0.27±0.07
(KON+ω-3) _{F0} – (KAF) _{F1}	5.09±0.18 ^e	127.01±6.35 ^a	0.30±0.13
(KAF+ω-3) _{F0} – (KON) _{F1}	3.70±0.06 ^c	110.25±1.81 ^{b, d, e}	0.34±0.06
(KAF+ω-3) _{F0} – (KAF) _{F1}	3.56±0.08 ^{a, c}	107.54±0.06 ^b	0.43±0.11
<i>p</i> değeri	<0.001	<0.001	0.530

*Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney Testi kullanılmıştır. Farklı üs değerine (a, b, c, d, e, f) sahip parametreler grupların birbirlerinden istatistiksel olarak önemli ölçüde farklı olduklarını göstermektedir ($p<0.05$). (KON)_{F0} – (KON)_{F1}: kontrol diyeti – yavru kontrol diyeti, (KON)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti – yavru kafeterya diyeti, (KAF)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti – yavru kontrol diyeti, (KAF)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti – yavru kafeterya diyeti, (KON+ω-3)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, (KON+ω-3)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti, (KAF+ω-3)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, (KAF+ω-3)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti.

4.3. Yetişkin Farelerde Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Geni Ekspresyonuna İlişkin Bulgular

Yetişkin fare gruplarına ait *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeyleri Şekil 4.9 ve Tablo 4.2’de verilmiştir. Yavru kontrol diyeti alan farelerde maternal diyetin *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeyleri üzerine etkisi incelendiğinde; (KON)_{F0} – (KON)_{F1} grubuna göre (KAF+ω-3)_{F0} – (KON)_{F1} grubunda *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeyinin daha düşük olduğu bulunmuştur ($p=0.036$). Yavru kafeterya diyeti ile beslenen farelerde ise maternal diyetin herhangi bir etkisi görülmemiştir ($p>0.05$). Benzer şekilde, yavru diyetinin ve maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin de *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeyleri üzerine etkisi olmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 4.9. Yetişkin farelerde maternal diyetin (A), yavru diyetinin (B) ve maternal omega-3 takviyesinin (C) *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeylerine etkisi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney Testi kullanılmıştır (*: $p < 0.05$). (KON)_{F0} – (KON)_{F1}: kontrol diyeti – yavru kontrol diyeti, (KON)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti – yavru kafeterya diyeti, (KAF)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti – yavru kontrol diyeti, (KAF)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti – yavru kafeterya diyeti, (KON+ω-3)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, (KON+ω-3)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti, (KAF+ω-3)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, (KAF+ω-3)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti.

Tablo 4.2. Yetişkin yavruşlara ait *Bdnf* geni ekspresyon düzeyleri.

Gruplar	<i>Bdnf</i> geni mRNA ekspresyon düzeyi
(KON) _{F0} – (KON) _{F1}	1.40±0.47 ^{a, c}
(KON) _{F0} – (KAF) _{F1}	1.19±0.42 ^{a, c}
(KAF) _{F0} – (KON) _{F1}	0.65±0.11 ^{a, b, c}
(KAF) _{F0} – (KAF) _{F1}	1.48±0.38 ^{a, c}
(KON+�-3) _{F0} – (KON) _{F1}	12.77±7.05 ^{a, c}
(KON+�-3) _{F0} – (KAF) _{F1}	3.75±1.59 ^c
(KAF+�-3) _{F0} – (KON) _{F1}	0.38±0.12 ^b
(KAF+�-3) _{F0} – (KAF) _{F1}	0.65±0.21 ^{a, b}
<i>p değeri</i>	0.035

*Gruplar arası karşılaştırmalarda Ordinary One-way ANOVA Testi kullanılmıştır. Farklı  s değerine (a, b, c) sahip parametreler grupların birbirlerinden istatistiksel olarak önemli ölçüde farklı olduklarını göstermektedir ($p<0.05$). (KON)_{F0} – (KON)_{F1}: kontrol diyeti – yavru kontrol diyeti, (KON)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti – yavru kafeterya diyeti, (KAF)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti – yavru kontrol diyeti, (KAF)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti – yavru kafeterya diyeti, (KON+ -3)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, (KON+ -3)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kontrol diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti, (KAF+ -3)_{F0} – (KON)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kontrol diyeti, (KAF+ -3)_{F0} – (KAF)_{F1}: maternal kafeterya diyeti+omega-3 takviyesi – yavru kafeterya diyeti.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, maternal dönemde tüketilen kafeterya diyetinin ve/veya omega-3 ÇDYA takviyesinin ve yavru kafeterya diyetinin yetişkin farelerdeki metabolik fenotipi, hipotalamusta öğrenme ve hafıza ile ilişkili *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeyi ve bilişsel işlevleri üzerine etkileri incelenmiştir. Literatürde maternal dönemde sağlıklı diyetin modellendiği kontrol diyetiyle veya maternal dönemde sağlıklı diyetin modellendiği kafeterya diyetiyle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesinin yetişkin farelerin glikoz, insülin ve leptin metabolizması üzerine etkisini araştıran çalışmaların sayısının oldukça sınırlı olması nedeniyle bu çalışmanın verileri büyük önem teşkil etmektedir.

BDNF, beynin çeşitli bölgelerinde eksprese edilen ve bilişsel işlevlerde önemli görevleri olan bir nörotrofindir. *Bdnf* geni mRNA ekspresyonu hipotalamusta yoğun olarak eksprese edilmesine ve hipotalamusun bilişsel işlevler için beynin önemli bir bölgesi olmasına rağmen yapılan çalışmaların çoğu beynin hipokampus bölgesine yoğunlaşmıştır. Bu çalışma literatürdeki bu boşluğu doldurmak adına büyük öneme sahiptir. Bilindiği kadarıyla bu çalışma, maternal dönemde kafeterya diyetinin ve/veya omega-3 ÇDYA takviyesinin yetişkin farelerdeki hipotalamik *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. Yine bu çalışma, sütten kesilen farelerin kafeterya diyeti veya kontrol diyeti tüketmesiyle de maternal beslenmenin etkilerinin yetişkin farelerin hipotalamik *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeyleri üzerine ne yönde etkisi olduğunu gösteren literatürdeki ilk çalışmadır. Ayrıca maternal dönemde kafeterya diyetiyle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesinin yetişkin farelerdeki bilişsel fonksiyonlar üzerine etkilerinin değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeniyle literatür için ayrı bir önem teşkil etmektedir.

Bu çalışma, maternal dönemde ve/veya süttten kesildikten sonra kafeterya diyetinin yetişkin farelerin parametrelerini, davranış fenotipini ve *Bdnf* geni mRNA ekspresyonlarını nasıl etkileyeceğini araştırmak; maternal dönemde kafeterya diyetiyle birlikte yapılan omega-3 ÇDYA takviyesinin yetişkin farelerin metabolik parametrelerini, davranış fenotipini ve *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeylerini ne yönde etkileyeceğini araştırmak için *C57BL/6J* cinsi farelerde gerçekleştirilmiştir.

5.1. Yetişkin Farelerde Davranış Testlerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Gelişimin erken dönemlerinde, kafeterya diyetinin davranışsal etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir (Wright ve ark., 2014). Ennaceur ve Delacour tarafından 1988 yılında geliştirilen yeni nesne tanıma testi beslenme manipülasyonlarına duyarlı bir testtir (Kosari ve ark., 2012). Fareler doğası gereği daha önce tanıdığı bir nesneyle ilgilenmek yerine ilk defa gördüğü yeni bir nesneyle ilgilenmekte ve farenin yeni nesneyle ilgilenmesi hafıza işlevlerinin yüksek olduğunu göstermektedir. Farenin daha önce tanıdığı nesneyle ilgilenmek yerine yeni nesneyle daha çok ilgilenmesi, farenin ayırım gücünün yüksek olduğunu göstermektedir ve bu diskriminasyon indeksi ile değerlendirilmektedir. Diskriminasyon indeksi değerinin yüksek olması farenin hafıza işlevlerinin daha iyi olduğunu göstermektedir (Antunes ve Biala, 2012). Bu çalışmada diyet müdahalesi yapılan yetişkin farelerin kısa süreli hafıza performanslarını değerlendirmek için yeni nesne tanıma testi yapılmıştır.

Bu çalışmada kontrol diyeti alan yavrularda maternal diyetin etkisi incelendiğinde; maternal kontrol diyeti alanlara kıyasla maternal kafeterya diyetine maruz kalan yetişkin farelerin diskriminasyon indeksi değerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum, maternal dönemde kafeterya diyetine maruz kalan yetişkin farelerin yeni nesneyi eski nesneden ayırım gücünün ve kısa süreli hafıza işlevinin daha iyi olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, yapılan bir çalışmada da laktasyon döneminde kafeterya diyetine maruz kalan erkek yavrularda nesne keşfinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Wright ve ark., 2014). Bunun aksine (Graf ve ark., 2016) tarafından yapılan çalışmada, maternal yüksek yağlı diyet tüketimi sonrası yavru kontrol diyetiyle beslenen yetişkin erkek farelerde yeni nesne tanıma ve uzamsal hafızanın bozulduğu bulunmuştur. (Smaga ve ark., 2023) tarafından yapılan çalışmada ise gebelik ve laktasyon döneminde yüksek yağlı diyetle maruz kalan

adölesan ve genç yetişkin dişi ratlarda yeni nesne tanıma testinde kısa süreli hafızada bozulmaların olduğu ancak erkeklerde bozulmanın olmadığı gösterilmiştir. Diğer taraftan, maternal ve yavru kafeterya diyeti veya yüksek yağlı diyet tüketiminin yetişkin farelerde yeni nesne tanıma ve kısa süreli hafıza üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Winther ve ark., 2018; Tajaddini ve ark., 2022). Yüksek yağlı diyet veya kafeterya diyetinin bilişsel fonksiyon üzerine etkileri çok faktörlüdür ve uygulanan diyetlerin bileşimine, diyet müdahalesinin uygulanma süresine ve davranış testlerinin deney hayvanlarına uygulanma yaşına bağlı olabilmektedir (Tajaddini ve ark., 2022). Ayrıca diyet maruziyetin zamanlamasındaki farklılıklar, cinsiyet ve hayvanların yaşının çalışmalar arasında tutarsızlık göstermesinin de etkisi olabilmektedir (Smaga ve ark., 2023).

Bu çalışmada yavru diyetinin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri değerlendirildiğinde ise maternal dönemde kafeterya diyetiyle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesi alan annelerden doğan yetişkin farelerden yavru kontrol diyetiyle beslenenlere kıyasla yavru kafeterya diyetiyle beslenenlerin platforma ulaşmak için yol aldıkları mesafenin daha fazla olduğu görülmüştür. Bunu destekler nitelikte Page ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada da sütten kesildikten sonra yüksek yağlı diyet tüketiminin yetişkin ratların uzamsal öğrenme ve hafıza performansı üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. Sütten kesildikten sonra yüksek yağlı diyet tüketimiyle sinaptik plastisiteden sorumlu bazı anahtar mediatörlerin (NGF, NR2B, sinaptofizinin gibi) ekspresyonlarının azaldığı gösterilmiş ve bu azalma bilişsel fonksiyonlardaki bozulmalarla ilişkilendirilmiştir (Page ve ark., 2014). Bu veriler ışığında, sütten kesildikten sonra kafeterya diyeti veya yüksek yağlı diyet tüketiminin yetişkin farelerdeki bilişsel performans üzerine olumsuz etkilerinin altında yatan bazı mekanizmalardan bahsedilebilmektedir. Uzamsal öğrenme ve hafıza, sinaptik plastisitedeki değişikliklere bağlı olduğundan gelişimin erken dönemlerinde yüksek yağlı diyet veya kafeterya diyeti gibi diyet manipülasyonlarının, davranışı etkileyen temel nörotrofinleri ve sinaptik proteinleri etkilemesi muhtemeldir. Sinaptik plastisiteden sorumlu olan anahtar mediatörlerin gen ekspresyonlarının düzenlenmesinden sorumlu karmaşık mekanizmaların öğrenme ve hafıza performansındaki bozukluklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Page ve ark., 2014).

5.2. Yetişkin Farelerde Serum Glikoz, İnsülin ve Leptin Düzeylerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Maternal yüksek yağlı diyetin veya kafeterya diyetinin ve/veya süttten kesildikten sonra yavru kafeterya diyetinin, yavruların yetişkin yaşamlarındaki metabolik homeostazı üzerine etkilerini araştıran çalışmalara bakıldığında, birçok çalışmada kafeterya diyetinin veya yüksek yağlı diyetlerin glikoz ve/veya insülin parametrelerinde değişikliğe yol açtığı bulunmuş olmasına rağmen (Srinivasan ve ark., 2006; Chen ve ark., 2009; Howie ve ark., 2009; Satokar ve ark., 2022), herhangi bir değişikliğin olmadığı bir çalışmaya da rastlanmıştır (Santos ve ark., 2017). Bu çalışmada, yavru kontrol diyetiyle beslenen gruplar arasından maternal kontrol diyeti alan yetişkin farelere kıyasla maternal kafeterya diyeti alanların insülin düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bu yüksek insülin düzeylerinin de glikoz düzeylerinde düşüşe neden olabileceği bulunmuştur. Bu veriler, maternal kafeterya diyetinin, süttten kesildikten sonra yavruların tükettiği diyetten bağımsız olarak yavruların yetişkin yaşamlarındaki glikoz ve insülin homeostazı üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir. Öte yandan yavru kafeterya diyetiyle beslenen gruplar arasından maternal kontrol diyeti alanlara kıyasla maternal kafeterya diyeti alanlarda glikoz ve insülin düzeyleri daha yüksektir. Elde edilen bu veriler, maternal kafeterya diyetinin metabolik fenotip üzerine olumsuz etkisinin, yavrunun kafeterya diyetiyle beslenmeyi sürdürmesiyle daha da şiddetlendiğini göstermektedir. Bu sonuçları destekler nitelikte; yapılan çalışmalarda maternal yüksek yağlı diyetle beslenen yavruların yetişkin yaşamlarında hiperinsülinemik olduğu ve glikoz intoleransı profili görüldüğü bulunmuştur (Srinivasan ve ark., 2006; Chen ve ark., 2009; Howie ve ark., 2009; Satokar ve ark., 2022). Bu kanıtlar, maternal dönemde kafeterya diyeti tüketen annelerin muhtemelen hiperinsülinemik olduğunu ve anne karnındaki yavruların da fetal dönemde bu olumsuz metabolik ortama maruz kaldığını göstermektedir (Mucellini ve ark., 2014).

Her ne kadar maternal diyetin yetişkin dönemdeki glikoz homeostazı üzerine etkileri gösterilmiş olsa da Mucellini ve ark. (2014) tarafından maternal kafeterya diyetinin yavruların yetişkinlikteki (120 günlük) glikoz ve insülin düzeyleri üzerine etkisinin olmadığı ancak yavru diyetinin etkisinin olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada da

maternal diyetin yanı sıra yavru diyetinin de metabolik etkileri incelenmiş olup, yetişkin farelerde glikoz ve insülin fenotipi üzerine yavru kafeterya diyetinin etkisi olduğu gösterilmiştir. Maternal kontrol diyeti alan gruplar arasında kontrol diyetiyle beslenmeye devam edenlere göre kafeterya diyetiyle beslenmeye geçen yetişkin farelerde glikoz ve insülin düzeylerinin daha düşük olduğu; bunun aksine maternal kafeterya diyeti alan gruplar arasında ise kontrol diyetiyle beslenmeye geçenlere göre kafeterya diyetiyle beslenmeye devam edenlerde daha yüksek glikoz düzeylerinin olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmaya benzer şekilde, yapılan hayvan çalışmalarında (Srinivasan ve ark., 2006; Chen ve ark., 2009; Howie ve ark., 2009) maternal dönemde enerjisi yüksek diyetlerle beslenmenin neden olduğu fetal olumsuz metabolik programlanmanın etkilerinin, süttten kesildikten sonra yavrunun sağlıklı beslenme alışkanlığını sürdürmesiyle daha belirgin hale geldiği gösterilmiştir (Howie ve ark., 2009).

Ayrıca bu çalışmada, yavru diyetinden bağımsız olarak maternal kontrol diyeti tüketenlere kıyasla maternal kontrol diyetiyle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesi alan yetişkin farelerde hem glikoz hem insülin düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Her ne kadar yapılan çalışmalarda balık yağının yararlı metabolik etkileri olduğu görülsede (Schwingshackl ve ark., 2017; Gao ve ark., 2019) maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin veya balık yağının bazı olumsuz etkileri olabileceği de gösterilmiştir (Church ve ark., 2008; Jen ve ark., 2009; Church ve ark., 2010; Muhlhausler ve ark., 2010; Satokar ve ark., 2022). Satokar ve ark. (2022) tarafından maternal dönemde kontrol diyeti alan ratlara insanlara uygun dozda balık yağı (insanlarda 2-3 ml/gün balık yağına eş değer) verilmesinin olumsuz sonuçları olduğu, anne ratlarda gebelik sırasında insülin direnci oluşumuna ve yavrularda daha fazla vücut ağırlığına neden olduğu bulunmuştur. Yavruların ise yetişkinlikte hiperinsülinemi ve azalmış insülin duyarlılığı ile sonuçlanan olumsuz metabolik fenotip sergilediği gösterilmiştir (Satokar ve ark., 2022). Başka bir çalışmada, maternal kontrol diyetiyle beslenen yavrulara kıyasla, maternal kontrol diyetiyle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesi yapılan yavrularda serum insülin düzeyi daha yüksek bulunmuştur (Daher-Abdi ve ark., 2021). Maternal dönemde sağlıklı diyetin modellendiği kontrol diyetine yapılan omega-3 ÇDYA takviyesinin bu olumsuz etkilerinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamasa da bu

çalışmada da olduğu gibi insanlara uygun dozda omega-3 ÇDYA takviyesinin deney hayvanlarında olumsuz metabolik sonuçları olabileceğinden bahsedilebilir.

Bu çalışmada önemli bir sonuç olarak, maternal kafeterya diyetine ek olarak verilen omega-3 ÇDYA takviyesinin yavru diyetinden bağımsız olarak yetişkin farelerde azalmış serum insülin düzeyleriyle ilişkili olduğu görülmüştür. Böylece maternal dönemde tüketilen kafeterya diyetinin neden olduğu glikoz ve insülin homeostazındaki olumsuz metabolik fenotipin, maternal dönemde uygulanan omega-3 ÇDYA takviyesiyle engellenebileceği gösterilmiştir. Benzer şekilde Satokar ve ark. (2022) tarafından, maternal dönemde yüksek yağlı diyetle balık yağı müdahalesinin 100 günlük yavrularda insülin direnci oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, gebelikte yüksek yağlı diyetle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesinin (1 ml/gün balık yağı; 39 mg EPA, 82 mg DHA), maternal kontrol diyetine göre yavru ratlarda yetişkinlikte daha düşük açlık insülin düzeyleri görülmesine neden olduğu bulunmuştur (Albert ve ark., 2017). Bir diğer çalışmada da maternal dönemde anneye yapılan DHA takviyesinin, sütten kesildikten sonra yüksek yağlı yüksek şekerli diyetle beslenen yavrularda glikoz intoleransı oluşmasına karşı koruyucu etki gösterdiği ve serum insülin düzeylerinde azalma sağladığı bulunmuştur (Daher-Abdi ve ark., 2021). Maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin, annenin tükettiği kafeterya diyeti gibi sağlıksız diyetlerin, o annelerden doğan yavruların yetişkin yaşamlarında olumsuz metabolik fenotip gelişmesini önleyebileceği doğrudan ve dolaylı mekanizmalar yer almaktadır. İlk olarak, omega-3 ÇDYA'ların tüketimi kemirgenlerde (Oh ve ark., 2010) ve insanlarda (Derosa ve ark., 2016) insülin duyarlılığını artırıcı etki göstermiştir. Omega-3 ÇDYA'nın bu özelliğinden dolayı maternal dönemde yapılan omega-3 ÇDYA takviyesi, annenin insülin duyarlılığını artırmasıyla gelişmekte olan fetüsü dolaylı olarak etkileyerek fetüse aşırı yağ ve glikoz alımını azaltmış olabileceğini düşündürmektedir (Albert ve ark., 2017). Her ne kadar bu çalışmada anne farelerin metabolik parametreleri değerlendirilmemiş olsa da annenin kafeterya diyeti tüketimiyle fetüsün olumsuz metabolik ortama maruz kalmış olması olasıdır. Bu nedenle, maternal omega-3 ÇDYA takviyesiyle birlikte anne farelerin glikoz ve insülin homeostazında görülebilecek iyileşmeler fetüste olumsuz metabolik programlamanın önüne geçmiş olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte yakın tarihte yapılan bir çalışmada, maternal yüksek yağlı diyetle

birlikte balık yağı takviyesi alımının gebe ratlarda insülin duyarlılığında herhangi bir iyileşme sağlamadığı, ancak buna rağmen yavrularda yetişkinlikte metabolik süreç üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (Satokar ve ark., 2022). Bu durumda omega-3 ÇDYA'nın olumlu etkisinde söz konusu olabilecek başka bir olası mekanizma olarak, omega-3 ÇDYA'nın plasenta aracılığıyla fetüse geçerek fetal metabolizma üzerine doğrudan etki göstermesinden de söz edilebilmektedir (Albert ve ark., 2017; Satokar ve ark., 2022).

Leptin düzeylerine bakıldığında ise bu çalışmada yetişkin farelerin serum leptin düzeyleri üzerine, maternal dönemde kafeterya diyetinin herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Benzer şekilde Choi (2018)'nin yaptığı çalışmada da maternal yüksek yağlı diyetin yetişkin ratların serum leptin düzeyini etkilemediği bulunmuştur. Yine başka bir çalışmada, maternal yüksek yağlı diyet maruziyetin 82 günlük erkek yavruların serum leptin düzeyinde herhangi bir etkisi görülmemiştir (Fante ve ark., 2016). Bir diğer çalışmada ise maternal yüksek yağlı diyet maruziyet yetişkinlikte serum leptin düzeylerini değiştirmezken, maternal diyetten bağımsız olarak sütten kesildikten sonra yüksek yağlı diyet tüketmeleriyle serum leptin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Mucellini ve ark., 2014). Benzer şekilde başka bir çalışmada da sütten kesildikten sonra yüksek yağlı diyet tüketen yavruların yetişkinlikte kontrol grubuna kıyasla serum leptin düzeylerinin yükseldiği bulunmuştur (Choi, 2018). Bu çalışmada ise yavru kafeterya diyetiyle beslenmesinin de serum leptin düzeyleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Buna ek olarak, maternal dönemde omega-3 ÇDYA takviyesinin de yetişkin farelerin serum leptin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bulunmuştur. Yakın tarihli bir araştırmada bu sonuçları destekler nitelikte, sütten kesildikten sonra kontrol diyeti alan ve maternal yüksek yağlı diyet ve/veya omega-3 ÇDYA'ya maruz kalan yetişkin yavruların leptin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (Satokar ve ark., 2022). Yine başka bir çalışma da maternal dönemden itibaren yüksek yağlı diyet veya omega-3 ÇDYA içeren diyet maruz kalan yetişkin farelerinin leptin düzeylerinde herhangi bir farklılık bulunmamıştır (Ramalingam ve ark., 2021). Çalışmalar arasında görülen heterojenlik, sonuçların birbirinden farklı çıkmasının nedeni olabileceği düşünülmektedir. Bu heterojenliğe neden olan durumlar arasında; bir anneden alınıp

çalışmaya dahil edilen yavru hayvan sayısı, kontrol diyeti ve enerjisi yüksek diyetler arasındaki protein, karbonhidrat ve yağ düzeylerinin farklılıkları, kullanılan diyet modellerinin farklılığı (yüksek yağlı diyet, kafeterya diyeti vb.), maternal dönemde yapılan müdahale süresinin farklılık göstermesi veya maruziyetin zamanlaması (gebelik ve laktasyon dönemi veya sadece gebelik dönemi gibi), kullanılan hayvan türleri, maternal dönemde annenin enerjisi yüksek diyeti tüketirken vücut ağırlığı kazanımı gibi durumlar yer almaktadır. Ayrıca maternal yüksek yağlı diyete annenin metabolik tepkisi de yavrunun metabolik fenotipi üzerinde etkiye sahip olabilmektedir (Ribaroff ve ark., 2017).

5.3. Yetişkin Farelerde Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Geni Ekspresyonuna İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

BDNF, nöronal hayatta kalma, nöronların farklılaşması ve sinaptik plastisite gibi pek çok önemli işleve ve bilişsel fonksiyonlarda önemli görevlere sahiptir. Beynin hem hipotalamus hem hipokampus bölgelerinde yoğun şekilde bulunmaktadır (Weiser ve ark., 2015). Hipotalamus, *Bdnf* geni mRNA ekspresyonunun yoğun şekilde gerçekleştirildiği ve bilişsel fonksiyonlar için beyin kritik bir bölgesi olmasına rağmen *Bdnf* geninin ekspresyonu üzerine yapılan çalışmaların çoğu beyin hipokampus bölgesine yoğunlaşmıştır (Page ve ark., 2014; Mucellini ve ark., 2019). Hipotalamustaki *Bdnf* mRNA ekspresyon düzeyleri üzerine yapılan çalışma sayısı ise oldukça sınırlıdır. Maternal yüksek yağlı diyetlere maruz kalmanın bilişsel fonksiyonlarda bozulmalara neden olduğu çalışmalarda gösterilmiş olsa da bozulmaya neden olan hipotalamik mekanizmalar açıklığa kavuşturulmamıştır.

Literatürde maternal yüksek yağlı diyetin hipotalamik *Bdnf* mRNA ekspresyon düzeyleri üzerine etkisinin değerlendirildiği birkaç çalışma bulunmaktadır (Sun ve ark., 2013; Bae-Gartz ve ark., 2019). Bununla birlikte, maternal dönemde kafeterya diyetinin yavruların yetişkinlik dönemindeki hipotalamik *Bdnf* mRNA ekspresyon düzeylerini inceleyen çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışma, bu yönden ilk olma özelliğini taşımaktadır. Bu çalışmada maternal dönemde veya sütten kesildikten sonra kontrol diyeti alan yetişkin farelere kıyasla maternal dönemde veya sütten kesildikten sonra kafeterya diyeti tüketenlerin hipotalamik *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılığın olmadığı

bulunmuştur. Benzer şekilde Sun ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada, maternal yüksek yağlı diyetle maruz kalan 14 haftalık yetişkin ratlarda hipotalamusun paraventriküler çekirdek (PVN) ve ventromedial çekirdek (VMN) bölgelerindeki *Bdnf* mRNA ekspresyon düzeylerinin maternal kontrol diyeti tüketenlerle benzer olduğu gösterilmiştir. Beynin çeşitli bölgelerinde *Bdnf* geni mRNA ekspresyonunun araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde, beraberinde BDNF ile ilişkili olan NGF, cAMP yanıt-elementi bağlayıcı proteini (CREB), N-metil-D-aspartat reseptörü alt birimleri (NR2A ve NR2B) ve TrkB gibi protein veya reseptörlerin gen ekspresyon düzeylerinin de değerlendirildiği görülmüştür (Page ve ark., 2014; Jawale ve ark., 2018). Bir çalışmada, maternal yüksek yağlı diyet sonucu BDNF proteininin reseptörü olan TrkB'nin azaldığı halde *Bdnf* geni mRNA ekspresyon seviyelerinin değişmediği gösterilmiştir (Jawale ve ark., 2018). *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeyleri azalmasa bile reseptörünün azalması, BDNF ile ilişkili mekanizmaların yüksek yağlı diyetten olumsuz etkilendiği göstermektedir. *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeylerinden sorumlu mekanizmaların karmaşık olduğu ve sorumlu mekanizmaların henüz tam aydınlatılamadığı görülmektedir.

Maternal dönemde yüksek yağlı diyet veya kafeterya diyetiyle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesinin yavruların yetişkin hipotalamusundaki *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışma, ilk olma özelliği taşımaktadır. Maternal ve yavru kontrol diyeti alan yetişkin farelere kıyasla, maternal kafeterya diyetine ek olarak omega-3 ÇDYA takviyesi alan ve sütten kesildikten sonra kontrol diyetiyle beslenenlerde *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuç, analizlerin hipotalamusun spesifik bir bölgesinde gerçekleştirilmemiş olmasından kaynaklanmış olabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma kafeterya diyeti ile beslenen anne farelere yapılan omega-3 ÇDYA takviyesinin, yetişkin farelerdeki serum glikoz, insülin ve leptin düzeyleri ve hipotalamik *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeyleri üzerine olası etkilerini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Gebe *C57BL/6J* cinsi fareler dört gruba ayrılarak, gestasyon ve laktasyon dönemi boyunca dört farklı diyet grubuyla takip edilmiştir. Birinci gruba yağ ve şeker oranı yüksek, enerjisi yüksek bir diyet olan kafeterya diyeti, ikinci gruba kafeterya diyetiyle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesi (300 mg/kg/gün), üçüncü gruba kontrol diyeti ve dördüncü gruba kontrol diyetine ek olarak omega-3 ÇDYA takviyesi verilmiştir. Laktasyon dönemi sonunda, her grupta yer alan yavrular iki farklı gruba ayrılarak kafeterya diyeti veya kontrol diyeti verilmiş ve 8 hafta boyunca takip edilmiştir. Yeni nesne tanıma testi ve Morris su tankı testleri tamamlanan yetişkin fareler sakrifiye edilerek kan ve doku izolasyonu yapılmıştır. Çalışma Erciyes Üniversitesi GENKÖK Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda maddeler halinde sunulmuştur. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda maddeler halinde sunulmuştur.

1. Yetişkin farelerde yeni nesne tanıma testinde yeni nesne ile eski nesneye gidiş sürelerine bakıldığında; $(KON)_{F0} - (KON)_{F1}$, $(KAF)_{F0} - (KON)_{F1}$, $(KON+\omega-3)_{F0} - (KON)_{F1}$, $(KAF+\omega-3)_{F0} - (KON)_{F1}$ ve $(KAF)_{F0} - (KAF)_{F1}$ gruplarında yeni nesneye gidiş süresinin eski nesneye gidiş süresinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).
2. Yetişkin farelerde yeni nesne tanıma testindeki diskriminasyon indeksi değeri üzerine maternal diyetin etkisine bakıldığında; $(KON)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KAF)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.036$).

3. Yetişkin farelerde yeni nesne tanıma testindeki diskriminasyon indeksi değeri üzerine yavru diyetinin ve maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).
4. Yetişkin farelerdeki yeni nesne tanıma testinde keşifte geçirilen süre üzerine maternal diyetin etkisine bakıldığında; $(KON)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KAF)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.036$).
5. Yetişkin farelerde yeni nesne tanıma testinde keşifte geçirilen süre üzerine yavru diyetinin ve maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).
6. Yetişkin fare gruplarında platforma ulaşmak için katedilen mesafe üzerine maternal diyetin etkisine bakıldığında; $(KON)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KAF)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubunun daha az yol aldığı saptanmıştır ($p=0.026$).
7. Yetişkin fare gruplarında Morris su tankı testinde platforma ulaşmak için katedilen mesafe üzerine yavru diyetinin etkisine bakıldığında; $(KAF+\omega-3)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KAF+\omega-3)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubundaki yetişkin farelerin daha uzun yol aldığı saptanmıştır ($p=0.047$).
8. Yetişkin fare gruplarında Morris su tankı testinde platforma ulaşmak için katedilen mesafe üzerine maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin etkisine bakıldığında; $(KAF)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KAF+\omega-3)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubunun platforma ulaşmak için daha fazla yol aldığı saptanmıştır ($p=0.046$).
9. Morris su tankı testinde yetişkin farelerin yüzme hızları üzerine yavru diyetinin etkisine bakıldığında; $(KAF)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KAF)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubunda yüzme hızının daha düşük ($p=0.012$) ve $(KON+\omega-3)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KON+\omega-3)_{F0} - (KAF)_{F1}$ grubunda daha yüksek ($p=0.009$) olduğu saptanmıştır.
10. Morris su tankı testinde yetişkin farelerin yüzme hızları üzerine maternal diyetin ve maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin herhangi bir etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).
11. Yetişkin farelerdeki serum glikoz düzeyleri üzerine maternal diyetin etkisine bakıldığında; $(KON)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubuna kıyasla $(KAF)_{F0} - (KON)_{F1}$ grubunun serum glikoz düzeyinin daha düşük ($p=0.009$), $(KON+\omega-3)_{F0} -$

- (KON)_{F1} grubunun ise daha yüksek ($p=0.002$) olduğu saptanmıştır. (KON)_{F0} – (KAF)_{F1} grubuna kıyasla (KAF)_{F0} – (KAF)_{F1}, (KON+ ω -3)_{F0} – (KAF)_{F1} ve (KAF+ ω -3)_{F0} – (KAF)_{F1} gruplarının serum glikoz düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$).
12. Yetişkin farelerdeki serum glikoz düzeyleri üzerine yavru diyetinin etkisine bakıldığında; (KON)_{F0} – (KON)_{F1} grubuna göre (KON)_{F0} – (KAF)_{F1} grubunun serum glikoz düzeyinin daha düşük ($p<0.001$) ve (KAF)_{F0} – (KON)_{F1} grubuna göre (KAF)_{F0} – (KAF)_{F1} grubunun daha yüksek ($p=0.016$) olduğu saptanmıştır.
13. Yetişkin farelerdeki serum glikoz düzeyleri üzerine maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin etkisine bakıldığında; (KON)_{F0} – (KON)_{F1} grubuna göre (KON+ ω -3)_{F0} – (KON)_{F1} grubunda ($p=0.002$), (KON)_{F0} – (KAF)_{F1} grubuna göre (KON+ ω -3)_{F0} – (KAF)_{F1} grubunda ($p<0.001$) ve (KAF)_{F0} – (KON)_{F1} grubuna göre (KAF+ ω -3)_{F0} – (KON)_{F1} grubunda serum glikoz düzeyinin daha yüksek ($p=0.001$) olduğu saptanmıştır.
14. Yetişkin farelerdeki serum insülin düzeyleri üzerine maternal diyetin etkisine bakıldığında; (KON)_{F0} – (KON)_{F1} grubuna kıyasla (KAF)_{F0} – (KON)_{F1} grubunda ($p=0.012$), (KON)_{F0} – (KAF)_{F1} grubuna kıyasla (KAF)_{F0} – (KAF)_{F1} grubunda ($p<0.001$) ve (KON)_{F0} – (KAF)_{F1} grubuna kıyasla (KON+ ω -3)_{F0} – (KAF)_{F1} grubunda daha yüksek ($p=0.046$) olduğu saptanmıştır. Yetişkin farelerin serum insülin düzeyinin (KON)_{F0} – (KAF)_{F1} grubuna kıyasla (KAF+ ω -3)_{F0} – (KAF)_{F1} grubunda daha düşük ($p<0.001$) olduğu saptanmıştır.
15. Yetişkin farelerdeki serum insülin düzeyleri üzerine yavru diyetinin etkisine bakıldığında; (KON)_{F0} – (KON)_{F1} grubuna göre (KON)_{F0} – (KAF)_{F1} grubunda serum insülin düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.036$).
16. Yetişkin farelerdeki serum insülin düzeyleri üzerine maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin etkisine bakıldığında; (KON)_{F0} – (KAF)_{F1} grubunun serum insülin düzeyinin (KON+ ω -3)_{F0} – (KAF)_{F1} grubundan daha düşük olduğu ($p=0.046$), (KAF)_{F0} – (KON)_{F1} grubunun serum insülin düzeyinin (KAF+ ω -3)_{F0} – (KON)_{F1} grubundan daha yüksek olduğu ($p=0.006$), (KAF)_{F0}

- (KAF)_{F1} grubunun serum insülin düzeyinin (KAF+ω-3)_{F0} – (KAF)_{F1} grubundan daha yüksek olduğu ($p<0.001$) saptanmıştır.
17. Yetişkin farelerdeki serum leptin düzeyleri üzerine maternal diyetin, yavru diyetinin ve maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin etkisine bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).
18. Yetişkin farelerdeki hipotalamik *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeyleri üzerine maternal diyetin etkisi incelendiğinde, (KON)_{F0} – (KON)_{F1} grubuna kıyasla (KAF+ω-3)_{F0} – (KON)_{F1} grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.036$).
19. Yetişkin farelerdeki hipotalamik *Bdnf* geni mRNA ekspresyon düzeyleri üzerine yavru diyetinin ve maternal omega-3 ÇDYA takviyesinin etkisine bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Öneriler

Bu çalışmada, maternal dönemde Batı tarzı diyetin modellendiği kafeterya diyeti tüketiminin yavrularda yetişkinlikte metabolik fenotip üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Modern dünyada yağ ve enerji içeriği yüksek diyetlerin tüm popülasyonda oldukça yaygın olduğu düşünülürse, günümüzde dünyaya gelen bebeklerin çoğunun maternal dönemde enerjisi ve yağ oranı yüksek diyetlere maruz kaldığı görülmektedir. Bu durum bebekleri ileriki yaşamda bazı metabolik hastalıklara karşı yatkın hale getirebilmektedir. Günümüzde bebeklerin maternal sağlıklı beslenme ortamından olumsuz etkilenmemeleri için pek çok koruyucu stratejiye odaklanılmıştır. Omega-3 ÇDYA takviyesi, gebelikte sık tercih edilen, ucuz ve güvenilir bir strateji olma potansiyeline sahiptir. Ayrıca antiinflamatuvar, insülin duyarlılığını artırıcı gibi olumlu metabolik etkiler gösteren ve fetal beyin gelişimi için önemli olan bir yağ asididir. Bu özellikler nedeniyle omega-3 ÇDYA araştırmacılar tarafından yaygın olarak çalışılmaktadır. Bu çalışmada maternal kafeterya diyetinin neden olduğu olumsuz metabolik fenotipin, maternal omega-3 ÇDYA takviyesiyle önlenebileceği gösterilmiştir. Bu durum yağ ve enerji içeriği yüksek olan sağlıklı diyetleri tüketen gebe kadınlarda koruyucu strateji olarak

kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu çalışmada, maternal dönemde sağlıklı bir diyetin modellendiği kontrol diyetiyle birlikte omega-3 ÇDYA takviyesinin yavruların ileriki yaşamlarında ek bir yararı görülmediği gibi olumsuz metabolik fenotipe neden olabileceği gösterilmiştir. Bu durum, sağlıklı gebeliklerde omega-3 ÇDYA takviyesi yaparken dikkatli olunması gerektiğini göstermekte, hatta sağlıklı beslenen annelerin ek olarak omega-3 ÇDYA takviyesi kullanmasının gerekli olmadığını düşündürmektedir.

Bu çalışmada omega-3 ÇDYA'nın önemli metabolik etkileri olduğu gösterilmiş olup fenotip üzerine etkileri araştırılmış ancak altta yatan mekanizmalar aydınlatılamamıştır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, maternal diyet müdahalesinin yavrularda yetişkinlikteki gen ekspresyonu, davranış ve metabolik fenotip üzerine etkilerinin anlaşılması için altta yatan mekanizmaların aydınlatılması planlanmalıdır. Yapılacak çalışmalarda, omega-3 ÇDYA takviyesinin doz çalışmalarının yapılması önerilebilir. Ayrıca ileride yapılacak çalışmalarda maternal diyet müdahalelerinde, annenin metabolik durumunun yavrulardaki gen ekspresyonu, davranış ve metabolik fenotipi etkileyip etkilemediğinin veya ne yönde etkilediğinin araştırılması da önem teşkil etmektedir. Aynı şekilde anne sütü bileşimlerinin yavrudaki gen ekspresyonu, davranış ve metabolik fenotip üzerine etkisinin değerlendirilmesi de altta yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

- Abdel-Maksoud SM, Hassanein SI, Gohar NA, Attia SMM, Gad MZ. Investigation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene expression in hypothalamus of obese rats: Modulation by omega-3 fatty acids. *Nutr Neurosci*, 2017; 20(8): 443-448.
- Ahmad A, Moriguchi T, Salem N. Decrease in neuron size in docosahexaenoic acid-deficient brain. *Pediatr Neurol*, 2002; 26(3): 210-218.
- Akyol A, Langley-Evans SC, McMullen S. Obesity induced by cafeteria feeding and pregnancy outcome in the rat. *Br J Nutr*, 2009; 102(11): 1601-1610.
- Albert BB, Vickers MH, Gray C, Reynolds CM, Segovia SA, Derraik JGB, Garg ML, Cameron-Smith D, Hofman PL, Cutfield WS. Fish oil supplementation to rats fed high-fat diet during pregnancy prevents development of impaired insulin sensitivity in male adult offspring. *Sci Rep*, 2017; 7(1): 5595.
- Álvarez D, Muñoz Y, Ortiz M, Maliqueo M, Chouinard-Watkins R, Valenzuela R. Impact of Maternal Obesity on the Metabolism and Bioavailability of Polyunsaturated Fatty Acids during Pregnancy and Breastfeeding. *Nutrients*, 2020; 13(1): 19.
- An JJ, Liao GY, Kinney CE, Sahibzada N, Xu B. Discrete BDNF Neurons in the Paraventricular Hypothalamus Control Feeding and Energy Expenditure. *Cell Metab*, 2015; 22(1): 175-188.
- Antunes M, Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cogn Process*, 2012; 13(2): 93-110.
- Appel LJ, Miller ER, 3rd, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med*, 1993; 153: 1429-38.
- Armitage JA, Poston L, Taylor PD. Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome: the role of maternal obesity. *Front Horm Res*, 2008; 36: 73-84.
- Arnold SE, Lucki I, Brookshire BR, Carlson GC, Browne CA, Kazi H, Bang S, Choi BR, Chen Y, McMullen MF, Kim SF. High fat diet produces brain insulin resistance, synaptodendritic abnormalities and altered behavior in mice. *Neurobiol Dis*, 2014; 67: 79-87.
- Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*, 2006; 83(6 Suppl): 1467-1476.

- Bae-Gartz I, Janoschek R, Breuer S, Schmitz L, Hoffmann T, Ferrari N, Branik L, Oberthuer A, Kloppe CS, Appel S, Vohlen C, Dötsch J, Hucklenbruch-Rother E. Maternal Obesity Alters Neurotrophin-Associated MAPK Signaling in the Hypothalamus of Male Mouse Offspring. *Front Neurosci*, 2019; 13: 962.
- Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *Embo j*, 1982; 1(5): 549-553.
- Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)*, 1998; 95(2): 115-128.
- Bartram HP, Gostner A, Reddy BS, Rao CV, Scheppach W, Dusel G, Richter A, Richter F, Kasper H. Missing anti-proliferative effect of fish oil on rectal epithelium in healthy volunteers consuming a high-fat diet: potential role of the n-3:n-6 fatty acid ratio. *Eur J Cancer Prev*, 1995; 4(3): 231-237.
- Bartram HP, Gostner A, Scheppach W, Reddy BS, Rao CV, Dusel G, Richter F, Richter A, Kasper H. Effects of fish oil on rectal cell proliferation, mucosal fatty acids, and prostaglandin E2 release in healthy subjects. *Gastroenterology*, 1993; 105(5): 1317-1322.
- Bortolin RC, Vargas AR, Gasparotto J, Chaves PR, Schnorr CE, Martinello KB, Silveira AK, Rabelo TK, Gelain DP, Moreira JCF. A new animal diet based on human Western diet is a robust diet-induced obesity model: comparison to high-fat and cafeteria diets in term of metabolic and gut microbiota disruption. *Int J Obes (Lond)*, 2018; 42(3): 525-534.
- Broughton KS, Johnson CS, Pace BK, Liebman M, Kleppinger KM. Reduced asthma symptoms with n-3 fatty acid ingestion are related to 5-series leukotriene production. *Am J Clin Nutr*, 1997; 65: 1011-7.
- Burdakov D, Peleg-Raibstein D. The hypothalamus as a primary coordinator of memory updating. *Physiol Behav*, 2020; 223: 112988.
- Buyukdere Y, Gulec A, Akyol A. Cafeteria diet increased adiposity in comparison to high fat diet in young male rats. *PeerJ*, 2019; 7: e6656.
- Catalano P, deMouzon SH. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. *Int J Obes (Lond)*, 2015; 39(4): 642-649.
- Chen H, Simar D, Lambert K, Mercier J, Morris MJ. Maternal and postnatal overnutrition differentially impact appetite regulators and fuel metabolism. *Endocrinology*, 2008; 149(11): 5348-5356.
- Chen H, Simar D, Morris MJ. Hypothalamic neuroendocrine circuitry is programmed by maternal obesity: interaction with postnatal nutritional environment. *PLoS One*, 2009; 4(7): e6259.
- Chernyuk DP, Bol'shakova AV, Vlasova OL, Bezprozvanny IB. Possibilities and Prospects of the Behavioral Test "Morris Water Maze". *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 2021; 57(2): 289-303.
- Choi JS. Effects of Maternal and Post-Weaning High-Fat Diet on Leptin Resistance and Hypothalamic Appetite Genes in Sprague Dawley Rat Offspring. *Clin Nutr Res*, 2018; 7(4): 276-290.

- Church MW, Jen KL, Anumba JI, Jackson DA, Adams BR, Hotra JW. Excess omega-3 fatty acid consumption by mothers during pregnancy and lactation caused shorter life span and abnormal ABRs in old adult offspring. *Neurotoxicol Teratol*, 2010; 32(2): 171-181.
- Church MW, Jen KL, Dowhan LM, Adams BR, Hotra JW. Excess and deficient omega-3 fatty acid during pregnancy and lactation cause impaired neural transmission in rat pups. *Neurotoxicol Teratol*, 2008; 30(2): 107-117.
- Cleland LG, James MJ, Neumann MA, D'Angelo M, Gibson RA. Linoleate inhibits EPA incorporation from dietary fish-oil supplements in human subjects. *Am J Clin Nutr*, 1992; 55: 395-9.
- Cordner ZA, Tamashiro KL. Effects of high-fat diet exposure on learning & memory. *Physiol Behav*, 2015; 152: 363-371.
- Çelebi Ş, Hatice K, Kaya A. Omega-3 yağ asitlerinin insan sağlığı üzerine etkileri. *Alinteri J Agric Sci*, 2017; 32(2): 105-112.
- Daher-Abdi A, Olvera Hernández S, Reyes Castro LA, Mezo-González CE, Croyal M, García-Santillán JA, Ouguerram K, Zambrano E, Bolaños-Jiménez F. Maternal DHA Supplementation during Pregnancy and Lactation in the Rat Protects the Offspring against High-Calorie Diet-Induced Hepatic Steatosis. *Nutrients*, 2021; 13(9): 3075.
- de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*, 1994; 343(8911): 1454-1459.
- Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, Borghi C, Maffioli P. Effects of n-3 pufas on fasting plasma glucose and insulin resistance in patients with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. *Biofactors*, 2016; 42(3): 316-322.
- Devarshi PP, Grant RW, Ikonte CJ, Hazels Mitmesser S. Maternal Omega-3 Nutrition, Placental Transfer and Fetal Brain Development in Gestational Diabetes and Preeclampsia. *Nutrients*, 2019; 11(5): 1107.
- Dighriri IM, Alsubaie AM, Hakami FM, Hamithi DM, Alshekh MM, Khobrani FA, Dalak FE, Hakami AA, Alsueaadi EH, Alsaawi LS, Alshammari SF, Alqahtani AS, Alawi IA, Aljuaid AA, Tawhari MQ. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Brain Functions: A Systematic Review. *Cureus*, 2022; 14(10): e30091.
- Edlow AG. Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric disorders in offspring. *Prenat Diagn*, 2017; 37(1): 95-110.
- Ennaceur A, Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res*, 1988; 31(1): 47-59.
- Fante T, Simino LA, Reginato A, Payolla TB, Vitoréli DC, Souza M, Torsoni MA, Milanski M, Torsoni AS. Diet-Induced Maternal Obesity Alters Insulin Signalling in Male Mice Offspring Rechallenged with a High-Fat Diet in Adulthood. *PLoS One*, 2016; 11(8): e0160184.

- Fernandez-Twinn DS, Hjort L, Novakovic B, Ozanne SE, Saffery R. Intrauterine programming of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2019; 62(10): 1789-1801.
- Flores-Dorantes MT, Díaz-López YE, Gutiérrez-Aguilar R. Environment and Gene Association With Obesity and Their Impact on Neurodegenerative and Neurodevelopmental Diseases. *Front Neurosci*, 2020; 14: 863.
- Freeman DJ. Effects of maternal obesity on fetal growth and body composition: implications for programming and future health. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2010; 15(2): 113-118.
- Gao J, Huang T, Li J, Guo X, Xiao H, Gu J, Tang J, Cai W, Li D. Beneficial Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Offspring's Pancreas of Gestational Diabetes Rats. *J Agric Food Chem*, 2019; 67(48): 13269-13281.
- Gázquez A, Prieto-Sánchez MT, Blanco-Carnero JE, Ruíz-Palacios M, Nieto A, van Harskamp D, Oosterink JE, Schierbeek H, van Goudoever JB, Demmelmair H, Koletzko B, Larqué E. Altered materno-fetal transfer of 13C-polyunsaturated fatty acids in obese pregnant women. *Clin Nutr*, 2020; 39: 1101-1107.
- Gliwińska A, Czubilińska-Lada J, Więckiewicz G, Świętochowska E, Badeński A, Dworak M, Szczepańska M. The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Diagnosis and Treatment of Epilepsy, Depression, Schizophrenia, Anorexia Nervosa and Alzheimer's Disease as Highly Drug-Resistant Diseases: A Narrative Review. *Brain Sci*, 2023; 13(2): 163.
- Graf AE, Lallier SW, Waidyaratne G, Thompson MD, Tipple TE, Hester ME, Trask AJ, Rogers LK. Maternal high fat diet exposure is associated with increased hepcidin levels, decreased myelination, and neurobehavioral changes in male offspring. *Brain Behav Immun*, 2016; 58: 369-378.
- Grilo LF, Diniz MS, Tocantins C, Areia AL, Pereira SP. The Endocrine–Metabolic Axis Regulation in Offspring Exposed to Maternal Obesity—Cause or Consequence in Metabolic Disease Programming? *Obesities*, 2022; 2(3): 236-255.
- Grilo LF, Tocantins C, Diniz MS, Gomes RM, Oliveira PJ, Matafome P, Pereira SP. Metabolic Disease Programming: From Mitochondria to Epigenetics, Glucocorticoid Signalling and Beyond. *Eur J Clin Invest*, 2021; 51(10): e13625.
- Guillemot-Legrís O, Muccioli GG. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends Neurosci*, 2017; 40(4): 237-253.
- Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 1992; 35(7): 595-601.
- Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Bmj*, 1991; 303(6809): 1019-1022.

- Hales CN, Ozanne SE. For debate: Fetal and early postnatal growth restriction lead to diabetes, the metabolic syndrome and renal failure. *Diabetologia*, 2003; 46(7): 1013-1019.
- Harmancıoğlu B, Kabaran S. Maternal high fat diets: impacts on offspring obesity and epigenetic hypothalamic programming. *Front Genet*, 2023; 14: 1158089.
- Heerwagen MJ, Miller MR, Barbour LA, Friedman JE. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010; 299(3): 711-722.
- Howie GJ, Sloboda DM, Kamal T, Vickers MH. Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet. *J Physiol*, 2009; 587: 905-915.
- Ishii T. Distribution of Alzheimer's neurofibrillary changes in the brain stem and hypothalamus of senile dementia. *Acta Neuropathol*, 1966; 6(2): 181-187.
- James MJ, Cleland LG. Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 1997; 27: 85-97.
- Jawale S, Joshi S, Kale A. Maternal dairy fat diet does not influence neurotrophin levels and cognitive performance in the rat offspring at adult age. *Int J Dev Neurosci*, 2018; 71: 18-29.
- Jen KL, Church MW, Wang C, Moghaddam M, Dowhan L, Laja F, Sherman J. Perinatal n-3 fatty acid imbalance affects fatty acid composition in rat offspring. *Physiol Behav*, 2009; 98(1-2): 17-24.
- Jensen P. Transgenerational epigenetic effects on animal behaviour. *Prog Biophys Mol Biol*, 2013; 113(3): 447-454.
- Jobe EM, McQuate AL, Zhao X. Crosstalk among Epigenetic Pathways Regulates Neurogenesis. *Front Neurosci*, 2012; 6: 59.
- Kim DW, Young SL, Grattan DR, Jasoni CL. Obesity during pregnancy disrupts placental morphology, cell proliferation, and inflammation in a sex-specific manner across gestation in the mouse. *Biol Reprod*, 2014; 90(6): 130.
- Konukoğlu D. Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin özellikleri, etkileri ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkileri. *Türk Aile Hek Derg*, 2008; 12(3): 121-129.
- Kosari S, Badoer E, Nguyen JC, Killcross AS, Jenkins TA. Effect of western and high fat diets on memory and cholinergic measures in the rat. *Behav Brain Res*, 2012; 235(1): 98-103.
- Kosse C, Burdakov D. Natural hypothalamic circuit dynamics underlying object memorization. *Nat Commun*, 2019; 10(1): 2505.
- Lalanza JF, Snoeren EMS. The cafeteria diet: A standardized protocol and its effects on behavior. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021; 122: 92-119.
- Lalonde C, Boreham D, Tai TC. Fetal Programming of Brain and Behavior through Ionizing Radiation. *Stresses*, 2023; 3(1): 198-209.

- Leffa DD, Valvassori SS, Varela RB, Lopes-Borges J, Daumann F, Longaretti LM, Dajori AL, Quevedo J, Andrade VM. Effects of palatable cafeteria diet on cognitive and noncognitive behaviors and brain neurotrophins' levels in mice. *Metab Brain Dis*, 2015; 30(4): 1073-1082.
- Levi-Montalcini R, Hamburger V. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool*, 1951; 116(2): 321-361.
- Lumey LH, Khalangot MD, Vaiserman AM. Association between type 2 diabetes and prenatal exposure to the Ukraine famine of 1932-33: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015; 3(10): 787-794.
- Maei HR, Zaslavsky K, Teixeira CM, Frankland PW. What is the Most Sensitive Measure of Water Maze Probe Test Performance? *Front Integr Neurosci*, 2009; 3: 4.
- Maillard V, Bounoux P, Ferrari P, Jourdan ML, Pinault M, Lavillonnière F, Body G, Le Floch O, Chajès V. N-3 and N-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *Int J Cancer*, 2002; 98: 78-83.
- Makrygianni EA, Chrousos GP. Neural Progenitor Cells and the Hypothalamus. *Cells*, 2023; 12(14): 1822.
- Mariamnatu AH, Abdu EM. Overconsumption of Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs) versus Deficiency of Omega-3 PUFAs in Modern-Day Diets: The Disturbing Factor for Their "Balanced Antagonistic Metabolic Functions" in the Human Body. *J Lipids*, 2021; 2021: 8848161.
- Mathiasen JR, DiCamillo A. Novel object recognition in the rat: a facile assay for cognitive function. *Curr Protoc Pharmacol*, 2010; 49: 1-15.
- McCurdy CE, Bishop JM, Williams SM, Grayson BE, Smith MS, Friedman JE, Grove KL. Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. *J Clin Invest*, 2009; 119(2): 323-335.
- Miller AA, Spencer SJ. Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain Behav Immun*, 2014; 42: 10-21.
- Misra VK, Straughen JK, Trudeau S. Maternal serum leptin during pregnancy and infant birth weight: the influence of maternal overweight and obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 2013; 21(5): 1064-1069.
- Molteni R, Barnard RJ, Ying Z, Roberts CK, Gómez-Pinilla F. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience*, 2002; 112(4): 803-814.
- Monthé-Drèze C, Penfield-Cyr A, Smid MC, Sen S. Maternal Pre-Pregnancy Obesity Attenuates Response to Omega-3 Fatty Acids Supplementation During Pregnancy. *Nutrients*, 2018; 10(12): 1908.
- Mucellini AB, Goularte JF, de Araujo da Cunha AC, Caceres RC, Noschang C, da Silva Benetti C, Silveira PP, Sanvitto GL. Effects of exposure to a cafeteria diet during gestation and after weaning on the metabolism and body weight of adult male offspring in rats. *Br J Nutr*, 2014; 111(8): 1499-1506.

- Mucellini AB, Laureano DP, Silveira PP, Sanvitto GL. Maternal and post-natal obesity alters long-term memory and hippocampal molecular signaling of male rat. *Brain Res*, 2019; 1708: 138-145.
- Muhlhausler BS, Gibson RA, Makrides M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy or lactation on infant and child body composition: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 2010; 92(4): 857-863.
- Muhlhausler BS, Ong ZY. The fetal origins of obesity: early origins of altered food intake. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2011; 11(3): 189-197.
- Nogues P, Dos Santos E, Jammes H, Berveiller P, Arnould L, Vialard F, Dieudonné MN. Maternal obesity influences expression and DNA methylation of the adiponectin and leptin systems in human third-trimester placenta. *Clin Epigenetics*, 2019; 11(1): 20.
- Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, Adachi N, Richards M, Kunugi H. BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol*, 2010; 25(2): 237-258.
- O'Reilly JR, Reynolds RM. The risk of maternal obesity to the long-term health of the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013; 78(1): 9-16.
- Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, Li P, Lu WJ, Watkins SM, Olefsky JM. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*, 2010; 142(5): 687-698.
- Ozkul Y, Taheri S, Bayram KK, Sener EF, Mehmetbeyoglu E, Öztöpe DB, Aybuga F, Tufan E, Bayram A, Dolu N, Zararsiz G, Kianmehr L, Beyaz F, Doganyigit Z, Cuzin F, Rassoulzadegan M. A heritable profile of six miRNAs in autistic patients and mouse models. *Sci Rep*, 2020; 10(1): 9011.
- Pachoud B, Adamantidis A, Ravassard P, Luppi PH, Grisar T, Lakaye B, Salin PA. Major impairments of glutamatergic transmission and long-term synaptic plasticity in the hippocampus of mice lacking the melanin-concentrating hormone receptor-1. *J Neurophysiol*, 2010; 104(3): 1417-1425.
- Page KC, Jones EK, Anday EK. Maternal and postweaning high-fat diets disturb hippocampal gene expression, learning, and memory function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014; 306(8): 527-537.
- Podyma B, Parekh K, Güler AD, Deppmann CD. Metabolic homeostasis via BDNF and its receptors. *Trends Endocrinol Metab*, 2021; 32(7): 488-499.
- Ptak R, Birtoli B, Imboden H, Hauser C, Weis J, Schnider A. Hypothalamic amnesia with spontaneous confabulations: a clinicopathologic study. *Neurology*, 2001; 56(11): 1597-1600.
- Ramalingam L, Menikdiwela KR, Spainhour S, Eboh T, Moustaid-Moussa N. Sex Differences in Early Programming by Maternal High Fat Diet Induced-Obesity and Fish Oil Supplementation in Mice. *Nutrients*, 2021; 13(11): 3703.
- Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *Faseb j*, 2008; 22(3): 659-661.

- Ribaroff GA, Wastnedge E, Drake AJ, Sharpe RM, Chambers TJG. Animal models of maternal high fat diet exposure and effects on metabolism in offspring: a meta-regression analysis. *Obes Rev*, 2017; 18(6): 673-686.
- Rodríguez-González GL, Reyes-Castro LA, Bautista CJ, Beltrán AA, Ibáñez CA, Vega CC, Lomas-Soria C, Castro-Rodríguez DC, Elías-López AL, Nathanielsz PW, Zambrano E. Maternal obesity accelerates rat offspring metabolic ageing in a sex-dependent manner. *J Physiol*, 2019; 597(23): 5549-5563.
- Sahay A, Kale A, Joshi S. Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development. *Neuropeptides*, 2020; 83: 102075.
- Santos CDS, Balbo SL, Guimarães ATB, Sagae SC, Negretti F, Grassioli S. Life-long Maternal Cafeteria Diet Promotes Tissue-Specific Morphological Changes in Male Offspring Adult Rats. *An Acad Bras Cienc*, 2017; 89(4): 2887-2900.
- Satokar VV, Cutfield WS, Cameron-Smith D, Albert BB. Omega-3 fats in pregnancy: could a targeted approach lead to better metabolic health for children? *Nutr Rev*, 2021; 79(5): 574-584.
- Satokar VV, Vickers MH, Reynolds CM, Ponnampalam AP, Firth EC, Garg ML, Barrett CJ, Cutfield WS, Albert BB. Fish oil supplementation of rats fed a high fat diet during pregnancy improves offspring insulin sensitivity. *Front Nutr*, 2022; 9: 968443.
- Schwingshackl L, Lampousi AM, Portillo MP, Romaguera D, Hoffmann G, Boeing H. Olive oil in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and intervention trials. *Nutr Diabetes*, 2017; 7(4): e262.
- Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annu Rev Food Sci Technol*, 2018; 9: 345-381.
- Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*, 2002; 56(8): 365-379.
- Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival--4. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1997; 11: 485-91.
- Smaga I, Gawlińska K, Gawliński D, Surówka P, Filip M. A maternal high-fat diet during pregnancy and lactation disrupts short-term memory functions via altered hippocampal glutamatergic signaling in female rat offspring. *Behav Brain Res*, 2023; 445: 114396.
- Sonnefeld L, Rohmann N, Geisler C, Laudes M. Is human obesity an inflammatory disease of the hypothalamus? *Eur J Endocrinol*, 2023; 188(3): 37-45.
- Srinivasan M, Katewa SD, Palaniyappan A, Pandya JD, Patel MS. Maternal high-fat diet consumption results in fetal malprogramming predisposing to the onset of metabolic syndrome-like phenotype in adulthood. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006; 291(4): 792-799.

- Stoutjesdijk E, Schaafsma A, Dijck-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. Fish oil supplemental dose needed to reach 1g% DHA+EPA in mature milk. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2018; 128: 53-61.
- Sullivan EL, Riper KM, Lockard R, Valteau JC. Maternal high-fat diet programming of the neuroendocrine system and behavior. *Horm Behav*, 2015; 76: 153-161.
- Sun B, Liang NC, Ewald ER, Purcell RH, Boersma GJ, Yan J, Moran TH, Tamashiro KL. Early postweaning exercise improves central leptin sensitivity in offspring of rat dams fed high-fat diet during pregnancy and lactation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013; 305(9): 1076-1084.
- Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Adv Nutr*, 2012; 3(1): 1-7.
- Taheri S, Karaca Z, Mehmetbeyoglu E, Hamurcu Z, Yilmaz Z, Dal F, Çınar V, Ulutabanca H, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Rassoulzadegan M, Kelestimur F. The Role of Apoptosis and Autophagy in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis after Traumatic Brain Injury (TBI). *Int J Mol Sci*, 2022; 23(24): 15699.
- Taheri S, Zararsiz G, Karaburgu S, Borlu M, Ozgun MT, Karaca Z, Tanriverdi F, Dundar M, Kelestimur F, Unluhizarci K. Is idiopathic hirsutism (IH) really idiopathic? mRNA expressions of skin steroidogenic enzymes in women with IH. *Eur J Endocrinol*, 2015; 173(4): 447-454.
- Tajaddini A, Kendig MD, Prates KV, Westbrook RF, Morris MJ. Male Rat Offspring Are More Impacted by Maternal Obesity Induced by Cafeteria Diet than Females-Additive Effect of Postweaning Diet. *Int J Mol Sci*, 2022; 23(3): 1442.
- Tamashiro KL, Moran TH. Perinatal environment and its influences on metabolic programming of offspring. *Physiol Behav*, 2010; 100(5): 560-566.
- Tellechea ML, Mensegue MF, Pirola CJ. The Association between High Fat Diet around Gestation and Metabolic Syndrome-related Phenotypes in Rats: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*, 2017; 7(1): 5086.
- Thompson M, Ulu A, Yuil-Valdes AG, Mukherjee M, Thoene M, Van Ormer M, Slotkowski R, Lyden E, Anderson Berry A, Hanson CK, Nordgren TM, Natarajan SK. Omega-6 and Omega-3 Fatty Acid-Derived Oxylipins from the Lipoxygenase Pathway in Maternal and Umbilical Cord Plasma at Delivery and Their Relationship with Infant Growth. *Int J Mol Sci*, 2022; 23(2): 708.
- Tohi M, Bay JL, Tu'akoi S, Vickers MH. The Developmental Origins of Health and Disease: Adolescence as a Critical Lifecourse Period to Break the Transgenerational Cycle of NCDs-A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*, 2022; 19(10): 6024.
- Tong L, Kalish BT. The impact of maternal obesity on childhood neurodevelopment. *J Perinatol*, 2021; 41(5): 928-939.
- Tozuka Y, Kumon M, Wada E, Onodera M, Mochizuki H, Wada K. Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring. *Neurochem Int*, 2010; 57(3): 235-247.

- Travica N, Aslam H, O'Neil A, Lane MM, Berk M, Gamage E, Walder K, Liu ZSJ, Segasby T, Marx W. Brain derived neurotrophic factor in perioperative neurocognitive disorders: Current evidence and future directions. *Neurobiol Learn Mem*, 2022; 193: 107656.
- Ullah R, Rauf N, Nabi G, Yi S, Yu-Dong Z, Fu J. Mechanistic insight into high-fat diet-induced metabolic inflammation in the arcuate nucleus of the hypothalamus. *Biomed Pharmacother*, 2021; 142: 112012.
- Unger TJ, Calderon GA, Bradley LC, Sena-Esteves M, Rios M. Selective deletion of Bdnf in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behavior and obesity. *J Neurosci*, 2007; 27(52): 14265-14274.
- Urbonaite G, Knyzeliene A, Bunn FS, Smalskys A, Neniskyte U. The impact of maternal high-fat diet on offspring neurodevelopment. *Front Neurosci*, 2022; 16: 909762.
- Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc*, 2006; 1(2): 848-858.
- Weiser MJ, Wynalda K, Salem N, Jr., Butt CM. Dietary DHA during development affects depression-like behaviors and biomarkers that emerge after puberty in adolescent rats. *J Lipid Res*, 2015; 56(1): 151-166.
- White CL, Pistell PJ, Purpera MN, Gupta S, Fernandez-Kim SO, Hise TL, Keller JN, Ingram DK, Morrison CD, Bruce-Keller AJ. Effects of high fat diet on Morris maze performance, oxidative stress, and inflammation in rats: contributions of maternal diet. *Neurobiol Dis*, 2009; 35(1): 3-13.
- Williams L, Seki Y, Vuguin PM, Charron MJ. Animal models of in utero exposure to a high fat diet: a review. *Biochim Biophys Acta*, 2014; 1842(3): 507-519.
- Winther G, Elfving B, Müller HK, Lund S, Wegener G. Maternal High-fat Diet Programs Offspring Emotional Behavior in Adulthood. *Neuroscience*, 2018; 388: 87-101.
- Wright TM, King MV, Davey WG, Langley-Evans SC, Voigt JP. Impact of cafeteria feeding during lactation in the rat on novel object discrimination in the offspring. *Br J Nutr*, 2014; 112(12): 1933-1937.
- Wu A, Molteni R, Ying Z, Gomez-Pinilla F. A saturated-fat diet aggravates the outcome of traumatic brain injury on hippocampal plasticity and cognitive function by reducing brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience*, 2003; 119(2): 365-375.
- Xie Y, Dorsky RI. Development of the hypothalamus: conservation, modification and innovation. *Development*, 2017; 144(9): 1588-1599.
- Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, Tecott LH, Reichardt LF. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci*, 2003; 6(7): 736-742.
- Zeeni N, Dagher-Hamalian C, Dimassi H, Faour WH. Cafeteria diet-fed mice is a pertinent model of obesity-induced organ damage: a potential role of inflammation. *Inflamm Res*, 2015; 64(7): 501-512.

- Zhang J, Li S, Luo X, Zhang C. Emerging role of hypothalamus in the metabolic regulation in the offspring of maternal obesity. *Front Nutr*, 2023; 10: 1094616.
- Zhou L, Xiong JY, Chai YQ, Huang L, Tang ZY, Zhang XF, Liu B, Zhang JT. Possible antidepressant mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids acting on the central nervous system. *Front Psychiatry*, 2022; 13: 933704.



EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



Tarih: 03.02.2021

Toplantı Sayısı: 02

Karar No:21/44

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 03.02.2021 tarihinde Prof. Dr. Gültekin ATALAN 'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi
Vehbi GÜNEŞ	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Füsun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Yusuf KONCA	Prof. Dr.	Ziraat Fakültesi
Ahmet ÖZTÜRK	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
M. Betül AYCAN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Ayşe EKEN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Zühal HAMURCU	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Sezer DEMİRBUĞA	Doç. Dr.	Dış Hekimliği Fakültesi
İbrahim KARAMAN	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi
Zeynep CAFEROĞLU	Dr.Öğr.Üyesi	Sağlık Bilimleri Fakültesi
İzzet Burçin SATICIOĞLU	Arş. Gör. Dr.	Tarımsal Araştırma ve Uygulama Merkezi ERÜT
Umut ALPMAN	Arş. Gör.	Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)
Mustafa ERMİŞ	Veteriner Hekim	Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.
Ali KOÇ	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Sivil Üye
Mehmet TAV	Dernek Üyesi (Avukat)	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nden Dr.Öğr.Üyesi Zeynep CAFEROĞLU tarafından sunulan "Maternal Kafoterya Diyeti Ve Omega-3 Takviyesinin Yetişkinlik Dönemindeki Bazı Metabolik Parametreler Üzerine Etkisi" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 03.02.2021

Etik Kurul Başkanı : Prof. Dr. Gültekin ATALAN

Ek 2. Kurum İzni



Sayı: 68742022- 604.01.02-0105
Konu:Değerlendirme ve Onay

23/02/2021

Sayın; Dr.Öğr.Üyesi Zeynep CAFEROĞLU

"Maternal Kafeterya Diyeti ve Omega-3 Takviyesinin Yetişkinlik Dönemindeki Bazı Metabolik Parametreler Üzerine Etkisi" başlıklı projenizin Merkezimiz Genom, Hayvan Davranış ve Deney Hayvanları Birimleri' nde gerçekleştirilmesi uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Not: Bu projeden çıkan bütün yayınlarınızda projenin Betül Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezinde yapıldığına dair ibarenin kullanılması zorunludur.

Kullanım şekli: "Erciyes University Genome and Stem Cell Center (GENKOK)

Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi

Erciyes Üniversitesi Merkez Kampüsü / 38039 Kayseri / TÜRKİYE Telefon: +90 352 207 66 66 / 13 600 Telefon: +90 352 437 93 15
Faks: +90 352 437 93 16 E-mail: info@genkok.com E-mail: genkok@erciyes.edu.tr Web: www.genkok.com

Ek 3. Turnitin Raporu

2.Tez Savunma Sonrası

ORJİNALLİK RAPORU

% 7	% 6	% 1	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
3	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
4	sagens.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	Submitted to Eskisehir Osmangazi University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	acikerisim.akdeniz.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
7	dx.doi.org İnternet Kaynağı	<% 1
8	polen.itu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
9	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Şeyma Temizyürek
Uyruğu: Türkiye (TC)

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Ortaöğretim	Ali Rıza Özderici AİHL	2011
Lisans	Erciyes Üniversitesi	2017

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2021-Halen	Şeyma Temizyürek Beslenme ve Diyet Danışmanlığı	Diyetisyen

YABANCI DİL

İngilizce