

Bilişsel Gelişimde Farklı Yağ Asitlerinin Etkisi: Güncel Bakış

Effect of Different Fatty Acids on Cognitive Development: New Perspective: Review

Makbule GEZMEN KARADAĞ,^a
Çiğdem Ceren BAŞALAN^b

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Gazi Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara,

^bBeslenme ve Diyet Bölümü,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa

Geliş Tarihi/Received: 17.07.2013

Kabul Tarihi/Accepted: 05.11.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:

Makbule GEZMEN KARADAĞ

Gazi Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Fakültesi,

Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara,

TÜRKİYE/TURKEY

mgezmen@gazi.edu.tr

ÖZET Beyin, adipozitlerden sonra vücutta lipid konsantrasyonu yüksek olan ikinci organdır. Erişkin insan beyninin %50-60'ı lipid olup bunun %35'ini çoklu doymamış yağ asitleri [polyunsaturated fatty acid (PUFA)] oluşturmaktadır. İnsanlarda beyin gelişimi gebeliğin üçüncü trimesterinde başlar, doğumda en yüksek düzeye ulaşır ve doğumdan sonra 18. aya kadar hızla devam eder. Santral sinir sisteminin gelişimi, prenatal yaşamın son, postnatal yaşamın ise ilk aylarında tüketilen yağların kalite ve miktarına bağlıdır. Yeterli yağ asidi alımı normal beyin gelişimi ve beyin fonksiyonlarının korunumu için gereklidir. Esansiyel yağ asitleri ve onların türevleri beyin dokusunun yapısal bir parçasıdır ve biyolojik süreçler için gereklidir. Beyin gelişiminde önemli bir yer tutan miyelinizasyon oluşumu için gerekli yağ asitlerinin sentezi çok önemlidir. PUFA'nın görme, motor sinir sistemi gelişimi, bilişsel-duygusal ve davranış gelişimi üzerinde yapısal ve fonksiyonel olarak etkin olduğu bilinmektedir. Uzun zincirli PUFA'lar olan α -linolenik asit (ALA, 18:3 n-3) ve linoleik asit (LA, 18:2 n-6) vücut için elzemdir ve özellikle bebeklik ve yaşlılıkta önem kazanmakla birlikte tüm yaşam süresince gereklidir. ALA'dan sentezlenen eikosapentaenoik asit (EPA, 20:5 n-3) ve dokosaheksaenoik asit (DHA, 22:6 n-3), büyüme ve normal hücre fonksiyonları için elzem besin öğeleridir. Tekli doymamış yağ asitleri [monounsaturated fatty acids (MUFA)]'nden oleik asit, miyelin kılıfın oluşumunda görev almakta ve yaşa bağlı olarak gelişen bilişsel fonksiyon değişikliklerine karşı koruyucu etki göstermektedir. Konjuge linoleik asidin (KLA) ise nörolojik bozukluklar üzerinde pozitif etkileri vardır. Yüksek kolesterol ve doymuş yağ asidi alımı bilişsel süreçleri olumsuz etkilerken; trans yağ asidi alımı PUFA'ların sentezini bozmaktadır. Bu çalışmada, yağ asitlerinin bilişsel gelişim süreçlerine olan etkileri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yağ asitleri, esansiyel; beslenme durumu; bilişsel bilim

ABSTRACT The brain is the organ which second highest lipid concentration after adiposities in the body. The adult human brain has 50-60% lipid and 35% of these lipids are polyunsaturated fatty acids (PUFA). Brain development in humans begins at third trimester of pregnancy, reaches highest level at birth and after birth up to eighteenth month served quickly. Development of the central nervous system depends on the quality and quantity of fats consumed at the last months of prenatal life and in the first months of postnatal life. Enough dietary fatty acids intake is necessary for normal brain development and protection of brain function. Essential fatty acids and their derivatives are structural part of the brain tissue and necessary for biological processes. For the formation of myelination which holds an important place in the development of the brain, essential fatty acids syntheses are very important. PUFA's are structurally and functionally active on the motor development of the nerves system, cognitive, emotional and behavioral development. α -linolenic acid (ALA, 18:3 n-3) and linoleic acid (LA, 18:2 n-6) which are PUFA are essential for the body especially in infancy and old age. Eicosapentaenoic acid (EPA, 20:5 n-3) and docosahexaenoic acid (DHA, 22:6 n-3) are synthesized from the ALA, essential nutrients for the growth and normal cellular functions. Oleic acid which is monounsaturated fatty acids (MUFA) is participating in the formation of the myelin sheath and suggest a protective effect against age related changes in cognitive function. Conjugated linoleic acid (CLA) has positive effects on the neurological disorders. While high cholesterol and saturated fatty acid intake adverse affect negatively on cognitive processes; trans fatty acid intake impairs the synthesis of PUFA. This review article examined the effects of fatty acids in the processes of cognitive development.

Key Words: Fatty acids, essential; nutritional status; cognitive science

İnsanlarda beyin gelişimi gebeliğin üçüncü trimesterinde başlamakta, doğumda en yüksek düzeye ulaşmaktadır ve doğumdan sonra 18. aya kadar hızla devam etmektedir. Bu süreç “beynin büyüme atağı” olarak adlandırılmaktadır. Özellikle son trimesterde enerjinin %70’i beyin gelişimi için kullanılmaktadır. Bilişsel, motor ve sosyo-duygusal becerilerin temellerinin atıldığı bu dönemler, beyin oluşumu ve gelişimi için önemli periyotlardır. Esansiyel yağ asitleri ve onların türevleri olan dokosaheksanoik asit (DHA) ve araşidonik asit (AA), beyin dokusunun yapısal bir parçasıdır ve biyolojik süreçler için gereklidir.¹ Memelilerin beyinin gri maddesi ve retinadaki lipid içeriğini büyük oranda AA ve DHA oluşturmaktadır. AA ve DHA, erken postnatal dönemde beyin büyüme hızının maksimum düzeyde olduğu ve besin ögesi yetersizliklerine daha hassas olan üçüncü trimesterde beyinde hızla çoğalmaktadır.² Beyin gelişiminde önemli bir yer tutan miyelinizasyon oluşumu, gebeliğin son haftaları ile doğumdan sonraki ilk altı haftada çok hızlı bir gelişim göstermektedir. Miyelinizasyon için gerekli yağ asitleri [(linoleik asit (LA), α -linolenik asit (ALA)]’nin sentezi çok önemlidir. Uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin görme, motor sinir sistemi gelişimi, bilişsel-duygusal ve davranış gelişimi üzerinde yapısal ve fonksiyonel olarak etkin olduğu bilinmektedir.¹ Doymamış yağ asitlerinin beyin fonksiyonları üzerine etkileri arasında nöronal membranın yapısal bütünlüğünü korumak, sinaptozomal membranların akışkanlığını belirlemek, sinaptik plastite sağlamak, nöronal transmisyonu, sinyal iletimini düzenlemek, hücre membranının permeabilitesini arttırmak, hipokampusta sinaptik bağlantıların güçlendirilmesini sağlamak, membrana bağlı belli enzimlerin aktivitesini düzenlemek (fosfolipaz A2, protein kinaz C, asetiltransferaz, ...), nörotransmitter reseptörlerin fonksiyonunu düzenlemek, nöronal dokularda gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol almak, nöroprotektif etki göstermek ve enerji metabolizmasında rol almak yer almaktadır.³

DOYMUŞ YAĞ ASİTLERİNİN BİLİŞSEL GELİŞİME ETKİSİ

Diyetle yüksek kolesterol ve doymuş yağ alımı bilişsel süreçleri olumsuz etkilemektedir. Doymuş

yağ asitleri oda sıcaklığında katı halde bulunmaktadır. Bu yüzden hücre membranının akışkanlığını ve permeabilitesini olumsuz olarak etkilemektedir.⁴ Aynı zamanda diyetle yüksek doymuş yağ asitleri ve kolesterol alımı kolinerjik nöronları modüle eden monoaminerjik reseptörlerin aktivitesini azaltmaktadır. Kolesterol ve doymuş yağ asitleri membran çevresindeki kolinerjik reseptörlerle etkileşmekte, bazal membranda bulunan kolinerjik nöronların sayısı belirgin şekilde azalmakta ve kortekste asetilkolin düzeyi azalmaktadır. Bununla birlikte, ön beyin bazalinde kolinerjik sistem kesintiye uğramakta ve mekânsal/görsel hafıza olumsuz etkilenmektedir. Serbral inflamasyon belirteçlerinin artmasıyla birlikte oksijenlenmiş kolesterol derivatları, oksisteroller, çeşitli inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin artışı görülmektedir. Ek olarak kortekste amiloid prokürsörü proteinlerin (APP), tau, fosforile tau proteinlerinin düzeyi artmaktadır.⁵

Doymuş yağ asitleri alımı LDL kolesterolünün seviyesini arttırmaktadır. Lipoprotein A ve LDL-K düzeyinin artması beyinde amiloid β N-42 seviyesiyle ilişkili bulunmuştur. Bunun da hafıza bozukluğu, kolinerjik işlev bozukluğu, inflamasyon, kortikal β -amiloid ve tau protein birikimiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, beş ay boyunca: Deney grubuna (n:5) normal diyetle ek olarak %5 daha fazla kolesterol içeren diyet uygulanmış, kontrol grubuna (n:9) normal diyet uygulanmıştır. Plazma kolesterol, asetilkolin düzeyleri ve bilişsel durumları incelenmiştir. Sonuç olarak: Mekânsal hafıza, uzun süreli bellek ve öğrenme kabiliyetlerinde azalma görülmüştür. Sekiz kollu labirentte yemeye gitme için harcanan zaman ve ziyaret edilen labirent sayısında artış görülmüştür.⁶

TRANS YAĞ ASİTLERİNİN BİLİŞSEL GELİŞİME ETKİSİ

Trans yağ asitleri [trans fatty acids (TFA)]’nin bilişsel gelişim üzerine olası yan etkisi, n-3 ve n-6 yağ asitlerinin elongasyonunu ve desatürasyonunu bozmasıdır. TFA, çoklu doymamış yağ asitleri [polyunsaturated fatty acids (PUFA)]’nin bilişsel ve beyin gelişimi açısından önemli olan metabolitleri,

DHA ve AA oluşumunu ve beyinde DHA ve AA düzeylerini azaltmaktadır.⁷

Yapılan bir çalışmada ratlar iki gruba ayrılmış, yedi hafta boyunca birinci gruba TFA+esansiyel yağ asitleri [essential fatty acids (EFA)] kombinasyonu (%22 18:1 trans, %13 18:1 cis, %2,5 LA, %0,1 ALA); ikinci gruba EFA (%35 18:1 cis, %2,5 LA, %0,1 ALA) verilmiştir. Çalışma sonunda ratların beyin uzun zincirli doymamış yağ asitleri (LC-PUFA) konsantrasyonları incelenmiş ve kavrama, tırmanma, göz açıp kapama, uçurumdan kaçma, işitsel irkilme, görsel mekân kavrama gibi duyu-sal, motor gelişme ve öğrenme becerileri değerlendirilmiştir. Ayrıca ratlar, suyla doldurulan ve içerisine gizli platformlar yerleştirilmiş bir havuza konularak, çalışma öncesi ve sonrasında yüzme yetenekleri ile platforma çarpma sayıları değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, EFA+TFA alan grupta beyin AA düzeyinde anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0,05$), beyin DHA düzeyinde belirgin azalma, ayrıca ratların yüzme becerilerinde de azalma görülmüştür ($p<0,05$).⁶ Yapılan diğer bir çalışmada da 70 yaş ve üzeri bilişsel açıdan sağlıklı 1486 Tip 2 diyabetli bireylerin diyetlerinin MUFA, doymuş yağ asidi, TFA ve PUFA içerikleri incelenmiş ve bireylere iki yılda bir "East Boston memory test" uygulanmıştır. En fazla bilişsel gerilemenin sırasıyla diyetlerle fazla TFA, doymuş yağ asidi, PUFA/doymuş yağ asidi alımıyla olduğu görülmüştür ($p<0,05$).³

TEKLİ DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİNİN BİLİŞSEL GELİŞİME ETKİSİ

Oleik asit doku, hücre zarı ve yaşamın ilk iki yılında oluşan ve sinirlerin etrafını çevreleyen miyelin kılıfın oluşumunda görev almaktadır.⁸ Oleik asit gibi tekli doymamış yağ asidi [monounsaturated fatty acid (MUFA)] alımının yaşa bağlı olarak gelişen bilişsel fonksiyon değişikliklerine karşı olan koruyucu etkisi, fenoller de içine alan düşük molekül ağırlıklı antioksidan bileşiklerle ilişkilendirilmektedir.⁹ Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif stres artmaktadır. Bu artış, eşleşmiş sarmal yapıda bulunan hiperfosforile tau proteinlerinin intranöronal birikimiyle oluşan

nörofibriler düğümler ve ekstraselüler protein agregatlarının (senil plakların) oluşumuyla ilişkilendirilmektedir. Oleik asit içeriği yüksek olan ve antioksidan bileşikler içeren zeytinyağı oksidatif stresi azaltmakta ve beyinde β -amiloid birikimini önlemektedir.⁸

X-linked adrenolökodistrofi (ALD), peroksisomal β -oksidasyon bozukluğuna bağlı olarak oluşan bir hastalıktır. Adrenomiyelonöropati olarak da adlandırılmaktadır. Miyelopati, nöropati ve demiyelinasyon ile karakterizedir. Başta C24:0 (lignoserik asit) ve C26:0 (serotik asit) olmak üzere uzun zincirli yağ asitlerinin beyinde birikimi ile karakterizedir. Beyin beyaz maddesinde ilerleyici dejenerasyonun neden olduğu motor ve mental işlevlerde ilerleyici bozulmayla giden bir hastalıktır. Dikkat eksikliği, konuşamama, görme ve işitmede bozukluğa sebep olmaktadır. Bu hastalığın tedavisinde önceki yıllarda "Lorenzo'nun yağı" olarak adlandırılan MUFA karışımı (4 molekül gliserol trioleate, 1 molekül gliserol trierucate) kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada, yaş ortalaması 13 yıl olan 14 ALD hastasına 10 hafta boyunca düşük yağlı diyete ek olarak, 1,7 g/kg gliserol trioleate oil, 0,3 g/kg gliserol trierucate verilmiştir. Sonuç olarak, hastaların plazma uzun zincirli yağ asidi düzeyleri normale yakın düzeye gelirken, hastalarda net bir klinik iyileşme gözlenmemiştir. Sadece bir hastada demiyelinizasyon azalmıştır, fakat bu durum klinik düzelmeye yansımamıştır.

Oleik asit aynı zamanda uzun zincirli yağ asitlerinin uzama inhibitörü olarak görev almaktadır; fakat erusik asit ALD hastalarında nörolojik bozukluklara engel olamamıştır. Ayrıca, hastalarda beyin erusik asit konsantrasyonunun arttığı görülmüştür.⁹ Erusik asit, kolza (*Brassica campestris*) yağında bulunan uzun zincirli doymamış bir yağ asididir. Kolza yağında %20-45 oranında bulunmaktadır. Erusik asit miyokardda yağ birikimine neden olmakta, mitokondrilerde PFA'nın oksidasyonu ile ilgili enzim sistemini, asilkoenzim-A-dehidrogenaz enzimi basamağına kadar bozduğu düşünülmektedir. Sinir ve kan dolaşım sistemlerinde de zararlı etkileri olduğu bildirilmektedir. Beyinde oksidatif hasara neden olmaktadır.¹⁰

Oleik asitte bulunan oleoylethanolamine (OEA) endojen peroksizom proliferatör aktive reseptör alfa (PPAR- α) agonistidir. Amigdaların bazolateral kompleksinde noradrenerjik aktivasyonunu sağlayarak bellek konsolidasyonunu kolaylaştırmaktadır. Noradrenerjik transmisyonu etkinleştirerek, duyu hafızanın konsolidasyonunda nöromodülatör etki göstermektedir.¹¹

n-3 YAĞ ASİTLERİNİN BİLİŞSEL GELİŞİME ETKİSİ

Diyetle n-3 yağ asitlerinin yeterli miktarda alınmasının, öğrenme kapasitesi ve bellek performansı ile ilişkilendirilen bazı olaylarda olumlu gelişmelere neden olduğu bilinmektedir. Diyetle n-3 yağ asitlerini yeterli miktarda alan bireylerde nöronal membran uyarımının, nörotransmitter düzeyinin ve nörotransmitter membran reseptörlerinin daha düzenli olduğu, sinir gelişiminin daha iyi olduğu, serebral ve sinoptik membranlara kan akışının arttığı, antioksidan enzim düzeyinin yükseldiği, lipid peroksidaz düzeyinin ve nöronların iskemik zararının da azaldığı görülmüştür.⁷

Yaş ilerledikçe nöronal membranda MUFA içeriği artmakta; PUFA içeriği azalmaktadır. n-3 yağ asidi eksikliğinde hipokampusta, hipotalamusta, pariyetal kortekste nöron hücrelerinin büyüklüğü azalmakta ve olgunlaşma süreleri artmaktadır. n-3 yağ asidi düzeyinin azalması, fosfotidil inositol-3 kinaz (PI-3K) ve postsinaptik aktin-regülatör protein drebrininin %80-90 kaybına neden olmaktadır. Postsinaptik proteinlerin kaybı beyinde oksidasyonu arttırmaktadır. n-3 yağ asitleri postsinaptik selektif proteinler için esansiyeldir ve intraselüler PI-3K etkinliği sonucu çözünür APP (sAPP α)'nin bir formu olan "non-amyloidogenic α -secretase" sekresyonunu arttırmaktadır.¹¹

n-3 yağ asidi, β -amiloid birikimini de önlemektedir. n-3 yağ asitlerinin bunu, transtiretin salınımını artırarak yaptığı belirtilmektedir. Transtiretin amiloid taşıyıcı bir protein olup, amiloidi beyinden kana taşıyarak birikmesini önleyebilmektedir.¹²

Eikosopentoenoik asit (EPA) ve DHA, hücre zarında fosfolipidlere bağlı olarak bulunan özel

işlevi olan "orthomoleküller" olarak adlandırılmaktadır. EPA, DHA beyin yapısal maddesi olan fosfolipidlerin sentezini artırarak yıkımını önlemektedir. DHA'nın hem doğum öncesi hem de doğum sonrası beyin gelişimi için gerekliliği kanıtlanmıştır. EPA daha çok davranış ve ruhsal durumla ilişkilendirilse de, her iki yağ asidi de beyin gelişimi için elzem ve nöroprotektif olarak adlandırılmaktadır.² n-3 yağ asitleri yetersizliğinde bilişsel ve motor performansta yetersizlik görülmektedir. Düşük doku EPA ve DHA düzeyleri dikkat eksikliği, hiperaktivite otizm, dispraksia, disleksia, duygudurum bozuklukları, majör depresif-bipolar bozukluklar, şizofreni, Alzheimer, depresyon, hızlanmış bilişsel gerileme ve hafif bilişsel bozuklukla ilişkilendirilmektedir.⁷

DHA, memeli beyinde ana yapısal lipidlerden biridir. Beyin DHA içeriği diğer n-3 yağ asitlerinden 10-20 kat daha fazla olup, bulunma oranı %12-15'tir. DHA beyin gelişiminde ve sinir sisteminin fonksiyonel gelişiminde elzemdir. Biyolojik olarak beyin, aktif sinir dokuları ve retina n-3 yağ asitlerinden sentezlenen DHA'dan zengindir.⁷ DHA korteksin gri maddesinde %30-40 oranında bulunurken; sinaptik membranda ve miyelin kılıfta yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır.¹³

Normal beyin gelişimi, bellek ve bilişsel süreçler için çok önemlidir. Anneden fetüse plasental yolla α -fetoprotein majör transport proteini ile taşınmaktadır.¹⁴ Düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde, DHA'nın plasental geçişindeki yetersizlikle birlikte beyin gelişiminin tamamlanmadığı gösterilmektedir. Biberonla beslenen bebeklerde miyelin sentezinde DHA yerine dokosapentanoik asit kullanılmaktadır. Ancak, bu asitler kullanılarak yapılan miyelin stabil olmadığından, yaşamın ileri dönemlerinde demiyelinizasyon riski artmaktadır.¹⁵ Yapılan bir çalışmada, yaşları 12-15 ay arası değişen 100 bebek iki eşit gruba ayrılmış, bir yıl boyunca bir gruba en az dört ay sadece anne sütü verilmiş, diğer gruptaki bebeklere ise en fazla bir ay anne sütü verilmiş ve mama ile beslenmeleri sağlanmıştır. Bir yılın sonunda "Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE)" kullanılarak, bebeklerin genel gelişimleri, dil gelişimleri, kaba motor ve ince motor değişiklikleri incelenmiştir.

Sonuç olarak: Anne sütü alan bebeklerin AGTE'nin tüm parametrelerinde, mama ile beslenen bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek puanlar aldıkları saptanmıştır ($p<0,05$).¹⁶

DHA, sentezlenen sinir hücrelerinin matür hâle gelmesine katkıda bulunmaktadır. n-3 yağ asitleri beyinde sinir büyüme faktörünü etkilemektedir. Özellikle DHA, sinir büyüme faktörü tarafından indüklenmiş hücrelerin nörit büyümesini düzenlemektedir. Nöronal büyüme, sinaptogenezis, dendritik arborization ve nörogenezis yoluyla hipokampal fonksiyonları modüle etmektedir. Dentat girusta bulunan sarmal yapıdaki transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu düzenlemekte, nöronal büyüme, sinaptogenezis, dendritik arborization, nörogenezis yoluyla hipokampal fonksiyonları modüle ederek membran plastisitesine ve permeabilitesine katkıda bulunmaktadır. DHA hücre zarını en çok akışkan yapan yağ asididir.¹⁷

DHA siklooksijenaz-2 (COX-2)'yi indükleyerek oksidatif stresi azaltmakta ve apoptozisi önlemektedir. DHA serbest radikal azaltıcı etkiye sahiptir. Beyindeki lipid ve proteinleri peroksidatif hasara karşı koruyarak; nöron kaybını, bilişsel ve motor eksiklikleri azaltmaktadır.¹ DHA Alzheimerli hastalarda beyinde lipid peroksidasyonunun artışına neden olan amiloid birikimini azaltmaktadır. Alzheimerli hastalarda beyin gri maddede DHA konsantrasyonu düşük bulunmuştur. Ayrıca beyinde tromboz ve tromboembolizm riskini azaltarak demans gibi hastalıkların riskini azaltmaktadır.¹⁸

DHA retinal fotoreseptörler üzerinde de etkilidir. DHA, fototransdüksiyon için elzem fotopigment olan rodopsin ile güçlü bir şekilde birleşen fosfolipidleri içermektedir. n-3 yağ asidi yetersizliğinin ışığa karşı retinal yanıtı azalttığı, görme keskinliğinde yetersizlik yarattığı ve bazı çalışmalarda da karanlığa adaptasyon süresinde gecikme yaptığı gösterilmiştir.¹⁹

n-3 yağ asitleri, korteksin farklı bölgelerinde nörotransmitterlerin sentezi, salınımı, depolanması ve reseptör bağımlı geri emilimlerini farklı düzeylerde etkilemektedir. n-3 yağ asidi eksikliğinde, serebral bölgelerde (özellikle frontal kortekste) dopaminerjik ve serotonerjik fonksiyonlar değişmek-

tedir.¹⁸ DHA beyinde astrositlerde sentezlenmektedir. Serotoninin astroglial 5HT_{2A} reseptörüne bağlanabilmesi, nöron aktivasyonu için DHA'nın mobilize olması gerekmektedir. EPA ve DHA membran akışkanlığını sağlayarak serotonin transportunu arttırmaktadır. Nörotransmitterlerin hücreyle etkileşmesi ve sinyal iletimi için ortam akışkan olmalıdır. EPA ve DHA, serotonin düzeyi azaldığı zaman adaptasyon mekanizması olarak serotonin reseptör yoğunluğunun artmasını da sağlamaktadır. n-3 yağ asidi eksikliğinde normal inhibitör kontrolünün kaybı nedeni ile frontal kortekste dopamin girişi azalmaktadır. Buna bağlı olarak "nükleus acumbens (NS)"te dopamin düzeyi artmaktadır. Frontal kortekste dopamin düzeyinin azalmasıyla da presinaptik terminal bölgelerde dopamin depolanmasında anormallikler oluşmaktadır. Presinaptik vezikül membran üzerinde bulunan ve dopamin girişini ve veziküllerde depolanmasını sağlayan veziküler monoamin transporter (VMAT2), n-3 eksikliğinde frontal kortekste azalmaktadır. Ayrıca, n-3 eksikliğinde frontal kortekste pre-post sinaptik dopamin reseptör D₂R seviyesi de azalmaktadır. n-3 yağ asitleri monoamin oksidaz (MAO) aktivitesini azaltmaktadır. n-3 yağ asitlerinin dopamin konsantrasyonunu arttırıcı etkilerinden dolayı Parkinson hastalığı üzerinde de olumlu etkileri vardır.²⁰

Gebelik süresince anneden fetüse plasental yolla n-3 yağ asidi geçişi olmaktadır. Anne diyetle yeterli miktarda n-3 yağ asidi almazsa depoları azaltmakta, DHA ve EPA konsantrasyonu düşmektedir. Düşük n-3 düzeyi maternal postpartum depresyon düzeyi ile ilişkilendirilmiştir. Postpartum depresyonu önlemek için minimum 650 mg/gün EPA, DHA önerilmektedir. Bazı öneriler arasında en az 300 mg DHA alınması gerektiği belirtilmiştir.²¹ Ayrıca, n-3 yağ asitleri beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BNDF) olarak adlandırılan beyinde salınmasıyla antidepresan etki gösteren maddenin etkinliğini arttırmaktadır.²² Yapılan bir çalışmada, yaşları ortalama 33 yıl olan 33 birey iki gruba ayrılmıştır. 35 gün süreyle ilk gruba 800 mg DHA, 1600 mg EPA içeren 4 g/gün balık yağı, ikinci gruba da 4 g/gün zeytinyağı verilmiştir. Bireylere anket ve dikkat testi uygulanarak psikolojik kayıtları (electroencephalogram/EEG, electromyogram/EMG) alınmıştır.

Çalışma sonucunda, bireylerin mood parametrelerinde anksiyete, yorgunluk, depresyon ve konfüzyon durumlarında, dikkat, odaklanma ve olaylara tepki süresinde iyileşme görülmüştür ($p<0,005$).²³

Sinir hücrelerinde tahribata bağlı olarak ortaya çıkan mental gerilik, hareket bozukluğu, düşünme, konuşma ve bellek problemleriyle karakterize olan Huntington hastalığı üzerinde EPA'nın yararlı etkileri görülmüştür. Etil-EPA'nın serebral atrofiyi azaltarak, nörol dejenerasyonu önlediği saptanmıştır.²² Şizofren hastalarında beyin membran fosfolipidlerinde, plazma ve trombositlerde EFA'ların belirteçleri olarak tanımlanan AA, DHA ve EPA'nın eksikliği bulunmuştur. Şizofrenlerde, plateletlerde ölçülen membran fosfolipaz A₂ aktivitesi artmaktadır. Bu da yağ asitlerinin membran turnoverlerini arttırmaktadır. Hastalığın erken evrelerinde beyinde membran fosfolipidlerinin yıkım ürünleri artmakta ve membran fosfolipid öncülerinin seviyesi azalmaktadır. EPA ve DHA, membran hasarının onarımı açısından birincil basamak gerekli olan besin öğeleri olarak adlandırılmaktadır.²⁴

N-6 YAĞ ASİTLERİNİN BİLİŞSEL GELİŞİME ETKİSİ

AA, beyindeki fosfolipidlerin bileşiminin %8-11'ini oluşturmaktadır. Sinir hücrelerinin plastisitesini etkileyerek, hipokampal membranın akışkanlığını korumaktadır. Peroksizomal proliferatör aktive reseptör- γ (PPAR- γ)'yı aktive ederek transkripsiyonda görev almaktadır. Syntaxin-3'ü aktive ederek, nöronların büyüme rejenerasyonunda kritik rol oynamaktadır. n-6 yağ asitleri ve metabolitleri, sinyal transdüksiyonu, transkripsiyon, nöron aktivitesi, nörotransmitter salınımı, serebral kan akımının düzenlenmesi, apoptozis ve santral sinir sisteminde birçok fizyolojik ve patolojik süreçlere katılım açısından önemlidir.²⁵ Gestasyonel yaşı 30-37 hafta arasında değişen, ağırlıkları 2000 g üzerinde olan 27 bebek üzerinde yapılan bir çalışmada, altı ay süreyle; ilk dört ay 110 kkal/gün, son iki ay 180 kkal/gün olacak şekilde 16 bebeğe AA ve DHA içeren mama; 11 bebeğe de AA ve DHA içermeyen mama verilmiş, bebekler için "Psychomotor Development Index (PDI)", "Mental Deve-

lopment Index (MDI)" hesaplanmıştır. AA ve DHA içeren mama ile beslenen bebeklerde PDI, MDI daha yüksek bulunmuştur ($p<0,005$).²⁶

Kotani ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, 21 orta düzeyde bilişsel gerileme (MCI), 10 organik beyin lezyonu, sekiz Alzheimer hastasına 90 gün boyunca 240 mg/gün DHA ve 240 mg/gün AA verilmiş, bireylere kısa/uzun süreli bellek, görsel/yapısal yetenek, dil, dikkat testleri uygulanmış, çalışmanın sonucunda, MCI hastalarında kısa süreli bellek ve dikkat puanlarında, organik beyin lezyonu hastalarında ise kısa ve uzun süreli bellekte artış görülmüştür ($p<0,05$). Alzheimer hastalarında farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).²⁷

Beyinde AA turnoverinin bozulması, biyoaktif AA metabolitlerinin birikimi açısından nörodejeneratif bozukluklarla ilişkilendirilmektedir. Alzheimer hastalığında AA metabolizması artmaktadır; fosforile proteinlerin eşleşmiş sarmal filamentleri intraselüler nörofibriler düğümler ve β -amiloid fibrillerini içine alan senil plaklar oluşturmaktadır. Senil plaklar aktive mikroglialar tarafından infiltre edilmekte, aktive mikroglialar inflamatuvar sitokinlerin ve nitrik oksidin salınımını arttırmaktadır. İnflamatuvar sitokinlerin artışı AA metabolizmasını da içine alan beyindeki birçok sinyal yolağını aktive etmektedir. AA metabolizmasında rol alan PLA₂, COX, nükleer faktör kapp β gibi enzimlerin ekspresyonu artmaktadır. Artan nitrik oksit, β -amiloid fosfolipaz A₂ (PLA₂)'yi aktive etmektedir. PLA, 19 izomeri olan, membran fosfolipidlerinden AA salımının düzenlenmesi, membran fosfolipidlerinin onarımı, hücre farklılaşmasının düzenlenmesi, proliferasyon ve apoptozis için önemli bir enzimdir.²⁸

COX tarafından prostaglandin H₂ (PGH₂), lipooksijenaz tarafından da lökotrienler oluşmaktadır. Artan AA metabolitleri nöroinflamatuvar etki göstermektedir. Artan PGE₂, PGD₂, PGI₂ ve tromboxanB₂ (TXB₂) demiyelenizasyona neden olmakta ve daha sonrasında gerçekleşecek remiyelinizasyonu da engellemektedir. Multiple skleroz (MS) da artmış PLA₂ aktivitesi AA metabolik kaskadlarını aktive etmekte ve COX derivatları PGE₂, PGI₂, PGD₂ ve PGF₂ üretimi artmaktadır.²⁸

Diyetle fazla miktarda LA (n-6 PUFA) alımı LDL-K'nın oksidasyona duyarlılığını arttırmaktadır. Bu da onu daha aterojenik yapmaktadır. Bu yüzden PUFA'ların bilişsel gelişim açısından önerilen n-6:n-3 oranı <5:1 olmalıdır. Bilişsel gelişim açısından önerilen optimal oran 4:1 şeklindedir. Anne sütünde bulunan LA:ALA oranı 5:1 iken, inek sütünde bu oran 1:1'dir.¹ Diyetle alınan n-6/n-3 oranındaki değişimin beyindeki yağ kompozisyonunu da değiştirebildiği gösterilmiştir. Beyin zarı yüksek oranda n-6 içerdiği zaman reseptörler kolayca şekil değiştirememekte ve sinyallere daha az tepki vermektedir.²⁵

Dikkat eksikliği/hiperaktivite çocukluk çağında sık görülen gelişimsel bozukluklar arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde okul çağı çocuklarının %4-15'inde görülmekte ve davranış, öğrenme ve diğer ruh hâli bozukluklarıyla ilişkilendirilmektedir. Dikkat eksikliği/hiperaktivite tanısı alan çocuklarda anormal yağ asidi düzeylerine rastlanmıştır. Doymamış yağ asitlerinin kanda düşük konsantrasyonda bulunduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada, 5-12 yaş aralığındaki 117 çocuk iki gruba ayrılmıştır. Üç ay süreyle ilk gruba (n-6/n-3 4:1) olacak şekilde 174 mg DHA, 558 mg EPA, 60 mg gama linoleik asit (GLA), 9,6 mg α -tokoferol verilmiştir. İkinci gruba ise aynı miktarda zeytinyağı verilmiştir. Çocukların çalışma boyunca okuma yazma becerileri değerlendirilmiştir. İlk gruptaki çocukların diğer gruptaki çocuklara göre okuma becerileri üç kat, yazma becerileri de iki kat daha iyi bulunmuştur.²

Fosfolipidlerden sağlanan yağ asitlerinin biyoyararlılığı trigliserid ve etil esterlerinden sağlanan yağ asitleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Fosfolipidler yağ asitlerinin geri emilimini arttırmaktadır. Radyoaktif olarak işaretlenmiş AA, trigliserid ve fosfolipid içerisine enjekte edildiğinde, 10 gün sonra beyinde iki kat daha fazla fosfolipid-AA formuna rastlanmıştır.²⁹

KONJUGE LİNOLEİK ASİDİN BİLİŞSEL GELİŞİME ETKİSİ

Parkinson, Alzheimer, amiyotrofik lateral skleroz gibi hastalıklarda glutamat reuptake aktivitesi azalmakta ve motor nöronlar glutamatla oluşan

hasara yatkın hâle gelmektedir. KLA kortikal nöronları glutamatın eksitotoksitesine karşı koruyarak nörolojik bozukluklar üzerinde pozitif etki göstermektedir. Ayrıca, mitokondriyal permeabiliteyi de korumaktadır. KLA peroksizomlarda görev alarak, PPAR aktive eden reseptörlerde ligand görevi görmektedir. KLA serebellumda PGE₂ konsantrasyonunu azaltmakta, PGE₂ amiloid prekürsör protein gen ekspresyonu ve holoprotein sentezini stimüle etmektedir. Böylece amiloidin nöronlar üzerinde olan toksik etkisini azaltmaktadır.³⁰ KLA'nın bu rolü üzerine üç teori bulunmaktadır. KLA fosfolipitlerde araşidonatların yerine geçtiği, COX-1 ve COX-2 ekspresyonunu azalttığı ve KLA ya da onun metabolitlerinin substrat olarak veya COX antagonisti olarak rol oynadıklarıdır.³¹ KLA'nın PGE₂ konsantrasyonu üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, ratlar iki gruba ayrılmış, birinci gruba 30 g/kg KLA+70 g/kg soya yağı (%7,3 palmitik asit, %18,1 oleik asit, %30,9 cis-9, trans-11 KLA, %31,7 trans-10, cis 12 KLA, %13 diğer yağ asitleri), ikinci gruba da 100 g/kg soya yağı verilmiş ve 25. gün ile 8. haftada PGE₂ düzeyleri incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda, KLA alan grupta PGE₂ düzeyleri belirgin şekilde düşük bulunmuştur (p<0,05).³⁰

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yeterli yağ asidi alımı, normal beyin gelişimi ve beyin fonksiyonlarının korunumu için gereklidir. Beyin gelişiminde önemli bir yer tutan miyelinizasyon oluşumu, gebeliğin son haftaları ile doğumdan sonraki ilk altı haftada çok hızlı bir gelişim göstermektedir. Miyelinizasyon için gerekli yağ asitlerinin (LA, ALA) sentezi çok önemlidir. Uzun zincirli doymamış yağ asitleri görme, motor sinir sistemi gelişimi, bilişsel-duygusal ve davranış gelişimi üzerinde yapısal ve fonksiyonel olarak etkindir. Yüksek kolesterol ve doymuş yağ alımı, hücre membranının akışkanlığını ve permeabilitesini bozmakta, serebral inflamasyon belirteçlerini artırarak nörodejenerasyon riskini arttırmaktadır. Ayrıca, kolinerjik sistemi bozarak, mekânsal/görsel hafızayı da olumsuz olarak etkilemektedir. TFA alımı PUFA'ların bilişsel ve beyin gelişimi açısından önemli metabolitleri olan DHA ve AA'nın olu-

şumunu azaltmaktadır. OLA doku, hücre zarı ve yaşamın ilk iki yılında oluşan ve sinirlerin etrafını çevreleyen miyelin kılıfın oluşumunda görev almaktadır. Yağ asitlerinin bilişsel gelişimdeki fonk-

siyonları bu kadar net bir şekilde çeşitli çalışmalarla gösterilmişken, diyetle alınacak olan yağ asitleri için yeterli ve dengeli beslenmeye dikkat edilmeli ve göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Uauy R, Dangour AD. Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. *Nutr Rev* 2006;64(5 Pt 2):S24-33.
2. Richardson AJ. Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *Int Rev Psychiatry* 2006;18(2):155-72.
3. Devore EE, Stampfer MJ, Breteler MM, Rosner B, Kang JH, Okereke O, et al. Dietary fat intake and cognitive decline in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(4):635-40.
4. Nicholson AM, Ferreira A. Increased membrane cholesterol might render mature hippocampal neurons more susceptible to beta-amyloid-induced calpain activation and tau toxicity. *J Neurosci* 2009;29(14):4640-51.
5. Ullrich C, Pirchl M, Humpel C. Hypercholesterolemia in rats impairs the cholinergic system and leads to memory deficits. *Mol Cell Neurosci* 2010;45(4):408-17.
6. Wauben IPM, Xing HC, Mccutcheon D, Wainwright PE. Dietary trans fatty acids combined with a marginal essential fatty acid status during the pre- and postnatal periods do not affect growth or brain fatty acids but may alter behavioral development in B6D2F2 mice. *Am Soc Nutr Sci* 2001;131(5):1568-73.
7. Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Capurso S, et al. Dietary fatty acids intake: possible role in cognitive decline and dementia. *Exp Gerontol* 2005;40(4):257-70.
8. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006;59(6):912-21.
9. Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, Rocchiccioli F, Cartier N, Jambaqué I, et al. A two-year trial of oleic and erucic acids ("Lorenzo's oil") as treatment for adrenomyeloneuropathy. *N Engl J Med* 1993;329(11):745-52.
10. Campolongo P, Roozendaal B, Trezza V, Cuomo V, Astarita G, Fu J, et al. Fat-induced satiety factor oleoylethanolamide enhances memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(19):8027-31.
11. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, et al. Consumption of fish and N-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60(7):940-6.
12. Innis SM, Gillery J, Werker J. Are human milk long chain polyunsaturated fatty acids related to visual and neural development in breast-fed term infants? *J Pediatr* 2001;139(4):532-8.
13. Boucher O, Burden MJ, Muckle G, Saint-Amour D, Ayotte P, Dewailly E, et al. Neurophysiologic and neurobehavioral evidence of beneficial effects of prenatal omega-3 fatty acid intake on memory function at school age. *Am J Clin Nutr* 2011;93(5):1025-37.
14. Lauritzen L, Hansen HS, Jørgensen MH, Michaelsen KF. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res* 2001;40(1-2):1-94.
15. Willis LM, Shukitt-Hale B, Joseph JA. Modulation of cognition and behavior in aged animals: role of antioxidant and essential fatty acid-rich plant foods. *Am J Clin Nutr* 2009;89(5):1602S-6S.
16. Özbilgin E, Özbek E, Atlıhan F, Genel F. [Effects of nutritional types of infants between 0-4 months on the psychomotor development]. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi* 2011;1(1):20-5.
17. Heird WC, Lapillone A. The role of fatty acids in development. *Annu Rev Nutr* 2005;25:549-71.
18. Hashimoto M, Hossain S. Neuroprotective and ameliorative actions of polyunsaturated fatty acids against neuronal diseases: beneficial effect of docosahexaenoic acid on cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Pharmacol Sci* 2011;116(2):150-62.
19. Logan AC. Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. *Altern Med Rev* 2003;8(4):410-25.
20. Borja-Hart N, Marino J. Role of omega-3 fatty acids for prevention or treatment of perinatal depression. *Pharmacotherapy* 2010;30(2):210-6.
21. Puri BK. EPA and Huntington's chorea: treatment and associated cerebral changes. *Ann Gen Psychiatry* 2010;9(1):27.
22. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR®. Washington, DC: American Psychiatric Pub; 2000. p.1- 943.
23. Fontani G, Corradeschi F, Felici A, Alfatti F, Migliorini S, Lodi L. Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 2005;35(11):691-9.
24. Palumbo S, Toscano C, Parente L, Weigert R, Bosetti F. Time-dependent changes in the brain arachidonic acid cascade during cuprizone-induced demyelination and remyelination. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85(1):29-35.
25. Rao JS, Rapoport SI, Kim HW. Altered neuroinflammatory, arachidonic acid cascade and synaptic markers in postmortem Alzheimer's disease brain. *Transl Psychiatry* 2011;1:e31.
26. Fang PC, Kuo HK, Huang C, Ko TY, Chen CC, Chung MY. The effect of supplementation of docosahexaenoic acid and arachidonic acid on visual acuity and neurodevelopment in larger preterm infants. *Chang Gung Med J* 2005;28(10):708-15.
27. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, Ishikura Y, Kiso Y, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res* 2006;56(2):159-64.
28. Wijendran V, Huang MC, Diao GY, Boehm G, Nathanielsz PW, Brenna JT. Efficacy of dietary arachidonic acid provided as triglyceride or phospholipid substrates for brain arachidonic acid accretion in baboon neonates. *Pediatr Res* 2012;51(3):265-72.
29. Hunt WT, Kamboj A, Anderson HD, Anderson CM. Protection of cortical neurons from excitotoxicity by conjugated linoleic acid. *J Neurochem* 2010;115(1):123-30.
30. Nakanishi T, Koutoku T, Kawahara S, Murai A, Furuse M. Dietary conjugated linoleic acid reduces cerebral prostaglandin E2 in mice. *Neuroscience Letters* 2008;341(2):135-8.
31. Fa M, Diana A, Carta G, Cordeddu L, Melis MP, Murru E, et al. Incorporation and metabolism of c9,t11 and t10,c12 conjugated linoleic acid (CLA) isomers in rat brain. *Biochim Biophys Acta* 2005;1736(1):61-6.