



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GEBELİKTE VE LAKTASYON DÖNEMİNDE NİKOTİN
MARUZİYETİNİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE
OLAN OLUMSUZ ETKİLERİ OMEGA 3 KULLANIMI İLE
ÖNLENEBİLİR Mİ?**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SENA KARA ÖNCÜ

KAYSERİ – 2012



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GEBELİKTE VE LAKTASYON DÖNEMİNDE NİKOTİN
MARUZİYETİNİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE
OLAN OLUMSUZ ETKİLERİ OMEGA 3 KULLANIMI İLE
ÖNLENEBİLİR Mİ?**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SENA KARA ÖNCÜ

Danışman

Prof. Dr. TAMER GÜNEŞ

KAYSERİ – 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince katkıları için başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Tamer GÜNEŞ'e, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK nezdinde tüm hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarım sırasında yardımını ve bilgisini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Cem SÜER'e teşekkürlerimi borç bilirim. Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, bölümümüzün hemşire, sekreter ve personellerine teşekkür ederim. Tüm öğrenim hayatım boyunca beni destekleyen ve her zaman yanımda olan anne ve babama, ayrıca hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Murat ÖNCÜ'ye sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Sena KARA ÖNCÜ

Kayseri-2012

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO ve GRAFİK LİSTESİ	v
ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. NİKOTİN VE ETKİLERİ	2
2.1.1. Gebelik ve Sigara.....	3
2.1.2. Nikotin ve Beyin Gelişimi	5
2.2. ESANSİYEL YAĞ ASİTLERİ	6
2.2.1 Omega 3 Yağ Asidleri Kaynağı.....	7
2.2.2 Gebelik ve Omega 3	7
2.2.3. Omega 3 ve Beyin Gelişimi.....	8
2.3. ÖĞRENME VE HAFIZA	9
2.3.1 Hafıza ve Hafıza Tipleri	10
2.3.2 Hafıza ve Öğrenmeden Sorumlu Beyin Yapıları.....	11
2.3.3 Kognitif Fonksiyonlar VE Belleğin elektrofizyolojisi	16
2.3.4 Uzun Erimli Güçlenme	18

3. MATERYAL VE METOD	20
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKLAR	55
TEZ ONAY SAYFASI	69

KISALTMALAR

UEG	: uzun erimli güçlenme
PS	: populasyon spike
EPSP	: eksitator postsinaptik potansiyalizasyon
LTP	: long term potentiation
LTD	: long term depression
ALA	: alfa linolenik asid
LA	: linoleik asid
AA	: araidonik asid
EPA	: eikozapentoenoik asid
DHA	: dokzohekzoenoik asid
LCAPUFA	: çoklu uzun zincirli yağ asidleri
DG	: dentat girus
LAP	: lokal alan potansiyelleri
I/O	: input-output
HFS	: high frequens stimulation
MTHF	: metilen tetra hidrofolat

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Çalışma gruplarının Morris Su Tankı performans değerleri	26
Tablo 2: HFS sonrası PS genliğinin ortalamaları ve istatistiksel test sonuçları	39
Tablo 3: HFS sonrası EPSP eğimlerinin ortalamaları ve istatistiksel test sonuçları	40
Grafik 1: Grupların platformu bulma süreleri.....	28
Grafik 2: Grupların gizli platformu bulmak için yüzdükleri mesafe	29
Grafik 3: Test boyunca sıçanların platforma olan ortalama uzaklığı.....	30
Grafik 4: Test boyunca sıçanın gizli platformun bulunduğu kadrana girme sayısı	31
Grafik 5: Sıçanın gizli platformun bulunduğu kadranda geçirdiği sürenin yüzdesi	32
Grafik 6: Sıçanların test sırasındaki yüzme hızları	33
Grafik 7: Sıçanların probe denemesi boyunca platformlu alanda geçirdikleri sürenin yüzdesi.....	34
Grafik 8: Gruplara göre akım şiddeti ile PS yüzdesinin ilişkisi.....	35
Grafik 9: Gruplara göre akım şiddeti ile EPSP yüzdesi arasındaki ilişki	36
Grafik 10: İnce kalınlıktaki çizgiler bazal dönemde HFS öncesi elde edilen alan potansiyellerinin; kalın çizgiler ise ilk HFS uyarımından sonraki 5 dakika içinde elde edilen alan potansiyellerinin ortalama trasesini göstermektedir.....	37
Grafik 11: İlk HFS uyarımı sonrası PS genlikleri.....	38
Grafik 12: İlk HFS uyarımı sonrası EPSP eğimleri	39

ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1 : Hipokampus ve tabakaları	13
Şekil 2 : Kayıt ve uyarı elektrotlarının in vivo yerleşimi.....	24
Resim 1: Doğum yapmış anne sıçan ve yavruları	20
Resim 2: Morris su tankı ve test uygulanan bir sıçan	21
Resim 3: Deney sırasında beyine yerleştirilen elektrotların ve deney hayvanının görünümü	32

GEBELİKTE VE LAKTASYON DÖNEMİNDE NİKOTİN MARUZİYETİNİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE OLAN OLUMSUZ ETKİLERİ OMEGA 3 KULLANIMI İLE ÖNLENEBİLİR Mİ?

ÖZET

Amaç: Büyük çoğunluğu lipid olan insan beyni için esansiyel olan Omega 3 yağ asitleri nöronal pek çok fonksiyonun yerine getirilmesinde önemli rol oynarlar . Yapılan çalışmalarda günlük belirli miktarlarda alınan omega 3'ün kognitif fonksiyonlarda iyileşme sağladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında ise gebeliklerinde omega 3 desteği verilen yavrularda uzaysal hafıza ile ilişkili beyin bölümlerinde gelişimlerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir. Günümüzdeki en önemli toplumsal sağlık problemlerinde biri olan nikotin maruziyeti maalesef gebelik döneminden itibaren başlamaktadır. Özellikle beyin gelişiminin çok hızlı olduğu 3.trimester en riskli dönemdir. Hayvan modellerinde prenatal olarak nikotin maruziyeti nöroteratojendir. Prenatal nikotin maruziyeti düşük doğum ağırlığı, davranış değişiklikleri ve kognitif fonksiyonlarda azalmaya neden olur. Biz gebe sıçanlara gebelikleri ve laktasyon dönemleri boyunca omega 3 ve nikotin vererek yavrulardaki öğrenme fonksiyonlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal –Metod: Gebeliği tespit edilen wistar cinsi pirimipar dişi sıçanlar her grupta 6 adet anne sıçan olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. 1.gruba(omega 3 grubu) gebeliğin 2.-3. Trimesteri boyunca ve laktasyon döneminde 0.5 gr/kg/gün'den gavaj ile omega 3 verildi. 2.gruba(nikotin grubu) 2mg/kg/gün'den subkutan olarak nikotin enjeksiyonu yapıldı. 3.gruba(nikotin-omega 3 grubu) hem nikotin ve hem de omega 3 uygulaması yapıldı. 4.grup modifiye kontrol grubuydu, gavaj ile meyve suyu ve subkutan olarak serum fizyolojik verildi. 5.gruba(kontrol grubu) ise hiçbir müdahale yapılmadı. Her anneden ikişer adet olmak üzere toplam 60 adet yavru sıçan alındı. 45-50 Günleri arasında yavrularda uzaysal öğrenmeyi değerlendirmek için Morris su

tankı testi yapıldı. Her gruptan Morris su tankı testi ile bellek performansı ölçülen 12 sıçanın rastgele seçilen altısında; postnatal 50-60 günleri arasında uzun erimli güçlenme (UEG) kaydedildi.

Bulgular: Morris su tankı testinde nikotin grubunun kontrol ($p=0,001$), sham ($p=0,001$) ve omega-3 ($p=0,002$) grubuna göre hedef kadranda daha az zaman geçirdiler. Omega-3 grubu ile kontrol ve sham grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Omega-3 ve nikotinin birlikte verildiği grup, nikotin verilen gruptan farklı değilken ($p=0,101$), kontrol grubundan anlamlı farklı olma eğilimi gösterdi. UEG ölçümlerinde ise populasyon spike (PS) genliği Omega 3 verilen annelerin bebeklerinde diğer gruplara göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Deney sonunda ise sham ve nikotin grubuna göre anlamlı farklılık devam etmiştir. Eksitator postsinaptik potansiyalizasyon (EPSP) genliğinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuçlar: Gebelik ve laktasyon döneminde nikotine maruz kalan yavrular morris su tankı testinde hedef kadranda daha az zaman geçirmişlerdir. UEG ölçümlerini ise nikotin maruziyetinden etkilenmemektedir. Yalnız gebelik ve laktasyon döneminde omega 3 verilen sıçanların yavrularının UEG ölçümlerinde PS genliğinin artmış olduğunu bulduk. Yani prenatal ve postnatal nikotin maruziyeti kognitif fonksiyonları bozmaktadır ve bu olumsuz etki omega 3 kullanımı ile önlenememektedir. Gebelik ve laktasyon döneminde omega 3 tüketimi yavruların elektrofizyolojik olarak öğrenmelerini artırmaktadır ama davranışsal olarak öğrenmeyi etkilememektedir.

Anahtar Kelimeler: nikotin, omega 3, kognitif fonksiyonlar, morris su tankı testi, UEG

HARMFUL EFFECTS OF NICOTINE EXPOSURE DURING PREGNANCY AND LACTATION ON COGNITIVE FUNCTIONS CAN BE PREVENTED BY OMEGA 3

SUMMARY

Aim: Omega 3 fat acids which are essential for human brain consisted of mostly lipids plays an important role for many neuronal functions. Previous studies have shown that daily certain amounts of omega 3 intake causes better cognitive functions. Animal studies demonstrated that young animals who had omega 3 support during pregnancies had better brain development related to spacial memory. Nikotine exposure as today's one of the biggest public health problems unfortunately begins from the pregnancy period. 3rd trimester is the most risky period as brain has its the fastest devolepment rate. In animal models nikotin exposure is a neuro-teratogen. Prenatal nikotin exposure causes low birth weight, behavioral changes and decreased cognictive functions. We aimed to evaluate learning functions of young rats after administering omega 3 and nikotin during their pregnancies and lactation periods.

Material-Method: Primipar winstar rats with pregnancies divided into 5 groups each having 6 mother rats. 0.5 gr/kg/day omega 3 was administered with gavage for 1st group(omega 3 group) during their 2nd-3rd trimester and during lactations periods. 2mg/kg/day subcutaneus nicotine was administerd for 2nd group(nicotine group). Both nicotine and omega 3 administiration were performed for 3rd group.(nicotine-omega 3 group). 4th group was modified control group subcutaneus serum physiologic and fruit juice were administered with gavage. Nothing was performred for 5th group(kontrol group). 60 young rats taken 2 from each mother rats. Morris water maze was performed to evaluate spacial learning functions of young rats between 45-50days. Long term potention (LTP) was

recorded between 50-60 days postnatally for 6 of 12 rats which underwent memory performance measurement with Morris water maze

Findings: Nicotine group had less time than control ($p=0,001$), sham ($p=0,001$) and omega-3 ($p=0,002$) groups in target quadrant. There wasn't any significant difference among omega-3, control and sham groups. While group administered Omega-3 and nicotine together wasn't different from nicotine group, it was significantly different from control group. For LTP measurements PS amplitude was significantly higher for omega 3 group young rats compared to other groups. At the end of the experiment significant difference still existed compared to sham and nicotine group. For EPSP amplitude there wasn't any significant difference among the groups.

Results: Young rats which exposed to nicotine during their pregnancy and lactation periods had less time on target quadrant. LTP measurements wasn't affected by the nicotine exposure. But we found increased LTP amplitude for rats which administered omega 3 during their pregnancy and lactation periods. It means prenatal and postnatal nicotine exposure impairs cognitive functions and this negative effect cannot be prevented by omega 3 intake. Omega 3 intake during pregnancy and lactation period increases electro-physiological learning functions for young rats but had no effect on behavioral learning.

Key words: nicotine, omega 3, cognitive functions, morris water maze, LTP

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Büyük çoğunluğu lipid olan insan beyni için esansiyel olan omega 3 yağ asitleri nöronal pek çok fonksiyonun yerine getirilmesinde önemli rol oynamaktadır (106). Erişkinlerde yapılan çeşitli çalışmalarda günlük belirli miktarlarda alınan omega 3'ün kognitif fonksiyonlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir(106). Gebelik boyunca omega 3 türevleri plasenta yoluyla fetusa geçmektedir. Süt çocukluğu döneminde ise bu serbest yağ asitleri anne sütü ile alınmaktadır. Gebelikte omega 3 kullanımının erken çocukluk döneminde motor fonksiyonlarda ve IQ puanında artışa neden olduğu gösterilmiştir(107). Hayvan çalışmalarında ise gebeliklerinde annelere omega 3 desteği verilen yavrularda uzaysal hafıza ile ilişkili beyin gelişimlerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir(108). Klinik uygulamada ise ileri yaşlarda görülen nörolojik, nöropsikiyatrik ve makular dejenerasyon ile giden oküler hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır(106).

Günümüzdeki en önemli toplumsal sağlık problemlerinde biri olan nikotin maruziyeti gebelik döneminden itibaren başlamaktadır. Özellikle beyin gelişiminin çok hızlı olduğu 3.trimester en riskli dönemdir. Hayvan modellerinde prenatal olarak nikotin maruziyeti nöroteratojendir(47). Prenatal nikotin maruziyeti düşük doğum ağırlığı, davranış değişiklikleri ve kognitif fonksiyonlarda azalmaya neden olur(47). Biz nikotin maruziyeti olan gebe sıçanlara gebelikleri ve laktasyon dönemleri boyunca omega 3 vererek nikotinin yavrulardaki öğrenme fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NİKOTİN VE ETKİLERİ

Sigara 4700 tanımlanmış bileşeniyle kompleks bir karışımdır. Sigaranın toksik bileşenlerinden en önemlisi ‘Nikotin’dir(1). Sigaranın bağımlılık yapma özelliği nikotinden kaynaklanmaktadır. (2,3)

Nikotin piridin ve pirolidin halkasından oluşan ve tütün bitkisinin yapraklarından izole edilen alkaloid bir bileşiktir (4). Nikotin zayıf bir bazdır ve PH ya bağlı biyolojik membranları geçer(5).

Nikotin; ağız, farinks mukozalarından ve akciğerlerden absorbe olur. Primer olarak karaciğerde metabolize edilir ve böbreklerden atılır (6,7). Kimyasal yapısı bakımından asetilkoline yakın bir benzerlik göstermemesine rağmen asetilkolin gibi otonom sinir sistemi ganglionlarında stimulus iletimini önce uyarır, arkasından bloke eder. Nikotinin metaboliti olan “cotinine”in hem amniyon mayisinde hem de bebek kordon kanında gösterilmesiyle plasental bariyeri geçtiği kanıtlanmıştır(7,8).

Nikotin plasentayı geçer ve fetal dolaşıma karışır. Fetal dolaşımdaki nikotin konsantrasyonunun, anne serumundan %15, amniyotik sıvıdan %88 daha yüksek olduğu saptanmıştır(9). Maternal nikotin enjeksiyonunu takiben umbilikal vasküler rezistans artmakta, fetal kalp atımı ve umbilikal kan akımı azalmaktadır(10).

Hayvan deneylerinde, nikotinin uterus arterlerinde kan akımını azalttığı fetal oksijenizasyonu ve asid-baz dengesini olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır(11,12).

Nikotinin umbilikal dolaşımında ciddi vazokonstriksiyon yapan vazopressin salınımına neden olduğu gerek hayvan gerekse insanlar üzerinde de gösterilmiştir(13,14).

Nikotin, annede katekolamin salınımına yol açarak taşıkardi ve periferik vazokonstriksiyon yapar ve plasental kan akımını azaltır. Nikotin akut etki olarak, intervillöz kan akımında azalmaya neden olup, utero-plasental perfüzyonu azaltır ve sonuçta fetal oksijenizasyon ve beslenmenin bozulmasına yol açar(15)

Sigara dumanının major toksik bileşeni olan nikotinin, periferik ve santral sinir sisteminde reaktif oksijen türlerinin üretimini uyarak oksidatif stresin oluşumuna yol açtığı kabul edilmektedir(16). Nikotinin mitokondrial solunum zincirini kırarak süperoksit anyonunu ve hidrojen peroksit oluşumunu arttırdığı rapor edilmiştir(4). Ayrıca nikotinin sitokrom P450' nin monooksijenazlarınca yönlendirilen metabolizması oksijene ihtiyaç duyar. Yüksek doz nikotin ve enantiomerlerin hücre içi metabolizması esnasında sitokrom P450 enzimlerinin aktivitesi artarak serbest radikal oluşumuna neden olabilir (17). Uzun süreden beri yapılan deneyler, kronik nikotin uygulaması sonucu sıçanların doku ve serumlarında serbest radikallerin ve lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığını göstermektedir (18,19). Aynı zamanda, Nikotin vitamin C ve vitamin E gibi antioksidanların plazma konsantrasyonlarını değiştirebilmekte ve bu yolla serbest radikal mekanizmaları çalıştırılarak kalp damar hastalıkları başta olmak üzere pek çok sağlık sorununa predispozisyonu oluşturmaktadır(20).

2.1.1 Gebelik Ve Sigara

Gebelikte sigara içilmesi, veya ortamdaki sigara dumanının solunması gebeliği, fetüsün gelişimini, doğumu, bebek sağlığını ve gelişimini etkileyebilmektedir(21).

WHO'nun verilerine göre gelişmiş ülkelerdeki kadınların yaklaşık %20'si sigara içerken, gelişmekte olan ülkelerdeki kadınların yaklaşık %9'u sigara içmektedir. Bu kadınların çoğu sigara içmeye gebe kaldıklarında da devam etmektedirler. Bu, bir halk sağlığı problemidir. Çünkü sigara içimi sadece kadının sağlığına zarar vermekle kalmaz aynı zamanda gebelik komplikasyonlarına ve yenidoğanda ciddi sağlık problemlerine de yol açabilir(22).

Amerika Birleşik Devletleri'nde bütün gebe kadınların sigarayı bırakması durumunda ölü doğumlarda %11 ve yenidoğan ölümlerinde %5 azalma olacağı

tahmin edilmektedir. Yapılan bir çalışmada gebelerde sigara tüketimi perinatal ve fetal mortalite riski artırdığı gösterilmiştir. (23).

Gebelikte sigara içimi plasentada değişikliklere ve doğum komplikasyonlarına neden olur. (24) Yapılan çalışmalarda gebelikte sigara içimi ile plasenta previa arasında ilişki olduğu saptanmıştır (25,26,27). Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Sigara içen annelerin plasentalarında kontrollere göre farklılıklar saptanmıştır. Sigara içenlerde plasenta genişliğinin ve ağırlığının daha fazla olduğu, çap kalınlık oranının arttığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak plasentanın yüzey alanı genişlemekte ve plasenta previa riskinin attığı düşünülmektedir(23).

Gebelikte sigara kullanımı ile dekolman plasenta arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır(28,29). Dekolman plasenta oluşumunda sigaranın kronik inflamasyon sonucu apopitoz ve nekroz oluşturup ekstraselüler mesafede destrüksiyon yaptığı düşünülmektedir(30). Gebelikte sigara içimi, erken membran rüptürü riskini de artırmaktadır. İsveç’ te 2377 kadının katıldığı bir çalışmada erken membran rüptürü oranı sigara kullanmayanlarda 6.5/1000 iken günde 10 sigaranın altında içenlerde 9. 3/1000, en az 10 sigara içenlerde ise 11.5/1000 bulunmuştur(31). Sigara içenlerde görülen nutrisyonel faktörler bundan sorumlu tutulmuştur. Sigaranın immünolojik cevabı azaltarak, sistemin bakteriyel ve viral enfeksiyonlara yatkın hale geldiği ve bunun erken membran rüptürüne yol açtığı belirtilmiştir(31).

Naeye(31) sigara içenlerde amniyonit sıklığının daha fazla olduğunu göstermiştir. Sigara proteaz inhibitörlerinin fonksiyonel kapasitesini azaltarak amniyotik membranların enfeksiyona daha yatkın hale gelmesine neden olmaktadır(23).

Annenin gebelikte sigara içmesi fetusu da etkilemektedir. Gebelikte sigara içimi fetal doğum ağırlığını azaltır ve bu doğrudan içilen sigara sayısı ile ilgilidir. Günde 10 sigaranın üzerinde içiliyorsa term bebekte doğum ağırlığı ortalama 170 gr, 15’in üzerinde içiliyorsa 300 gr azalır(27).

Prematürite insidansı, sigara içimiyle artmaktadır(32,33,34). Özellikle son trimesterdeki sigara içimi prematür doğum ile anlamlı derecede ilişkilidir(35). Sigaranın prematüre doğumların %15 inden, düşük doğum ağırlıklı bebeklerin ise %20-30’undan sorumlu olduğu bilinmektedir(23).

Annenin sigara içmesi, ani bebek ölümü görülme riskini arttıran önemli etkenlerden biridir. Gebelikte sigara içen annelerin bebeklerinde ani bebek ölüm riskinin artmış olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir(36,37,38). Wisborg ve ark. (38) ani bebek ölümü risk artışının içilen sigara sayısı ile orantılı olduğunu bildirmişlerdir. Sigaranın nasıl bir mekanizmayla bu risk artışına neden olduğunu anlamak amacıyla bazı hayvan deneyleri yapılmıştır. Hasan ve ark.(39) prenatal dönemde sigaraya maruz kalmanın yenidoğan farelerde beyin sapında nitrikoksit sentaz ve proteinkinaz C ekspresyonunu değiştirdiğini göstermişlerdir. Bu durumun hipoksiye duyarlılığı arttırdığını öne sürmüşlerdir.

Anne sigara içiminin bir diğer etkisi bebekte hemoglobin ve hematokrit değerlerinin arttırmasıdır ki bu bulgunun artmış polisitemi riski ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir(40).

Sigara içen annelerin sütlerine de nikotinin geçtiği 1933 yılından beri bilinmektedir. Anne sütündeki nikotin konsantrasyonun plazmanın 3 katına kadar ulaştığı gösterilmiştir. Sigara içen annelerin bebeklerinde beslenme sorunları da daha çok olmaktadır. Bunun sigaranın fetus üzerindeki biyolojik etkilerinin bir sonucu olduğu ileri sürülmektedir(41). Sigara infantil kolik içinde bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir(42). Gebelikte sigara tüketimi doğum komplikasyonları olarak Plasenta previa, abruptio plasenta, erken membran rüptürü, preterm eylem amnionit riskinde artış ve bebekte ise düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği, prematürite, polisitemi, ani bebek ölümüne ve kognitif fonksiyonlarda azalmaya neden olmaktadır.

2.1.2 Nikotin Ve Beyin Gelişimi

Gebelikte annenin sigara içmesi bebek üzerinde olumsuz etkilere sebep olmaktadır. Perinatal morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. (42, 43, 44). Aynı zamanda nikotin plasental bariyeri geçerek yavrularda gelişimsel ve nörodavranışsal bozukluklara neden olmaktadır.(45)

Kemirgenler üzerinde yapılan prelinik çalışmalar göstermektedir ki asetilkolin, fonksiyonel olarak ligand ilişkili iyon kanalı olan nikotinik asetilkolin reseptörlerini aktive ederek beyin maturasyonunda önemli bir rolü vardır. Nikotinik asetilkolin reseptörleri fetusun santral sinir sisteminde fazla miktarda bulunur ve kritik gelişme periyodunda beynin belirli bölgelerinde yoğunluğu artar. Bu

reseptörlerin aktivasyonu nörotransmitter salınımını, gen ekspresyonunu, hücrenin devamlılığı, maturasyonu ve sinaps oluşumu düzenler. Nikotin de asetilkolin gibi bu reseptörlere etki eder. Prenatal ve postnatal nikotin maruziyeti beynin seksüel farklılaşmasını, hücrenin yaşam süresini ve sinaps oluşumunu olumsuz yönde etkilemektedir.(46)

Prenatal ve postnatal nikotine maruz kalan hayvan modellerinde görülmüştür ki nikotin nöroteratojenidir; nöronal hücrelerin replikasyon ve diferansiasyonunu bozmaktadır. (47) Aynı zamanda sinaps bölgesindeki biyokimyasal anormalliklere sebep olmaktadır. (42,44) Bazı yapılan invitro çalışmalarda, nikotin hipokampustaki progenitor hücrelerde apoptozisi tetiklediği gösterilmiştir. (48) Bundan dolayıdır ki sigara içicilerinin yavrularında dikkat ve kognitif bozuklukları, öğrenme güçlüğü ve hafızada azalma, düşük IQ seviyesi, davranış bozukluklarının insidansında artış görülmektedir. (43, 44, 49, 50, 51). Nikotin kognitif fonksiyonlar üzerine olan teratojenik etkisi yaşa ve cinsiyete bağlıdır, uzun sürelidir ve AMPA reseptör fonksiyonu ile ilişkidir.(45)

Nikotine maruziyeti dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu için de risk faktörüdür. Ayrıca prenatal nikotine maruz kalan hayvanlarda anksiyete benzeri davranış bozukluğu geliştiği de görülmüştür. (52)

2.2 ESANSİYEL YAĞ ASİDLERİ

Belirli yağ asitlerinin esansiyel olduğu fikri, ilk olarak Evans ve Burr tarafından 1929 yılında ortaya atıldı. Vücudun üretemediği ve mutlaka besinler yoluyla alınması gereken bu yağ asitleri, esansiyel yağ asitleri olarak adlandırıldı (53). İnsanlar sature ve monoansature yağ asitlerini sentezleyebilmektedir fakat omega 3 ve omega 6'daki çift bağları oluşturamamaktadır. Omega 3 ve omega 6, iki önemli esansiyel yağ asidi ailesidir. Bu yağ asitleri oksijen transport sistemi, enerji depolanması, hücre membran fonksiyonu, inflamasyonun ve hücre proliferasyonun regülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Çoklu doymamış yağ asitleri özellikle beyin ve göz olmak üzere bir çok organ sisteminin normal büyüme ve gelişmesi için gereklidir(54). Bugün bilinmektedir ki omega-3 ve omega-6 esansiyel yağ asitlerinin dengede alınmasının sayısız faydaları bulunmaktadır.

Omega 3 yağ asidi öncülü alfa linolenik asid(ALA) , omega 6 öncülü ise linoleik asittir(LA). LA, omega 6'nın aktif formu olan araşidonik aside(AA) dönüştürülür. AA; hücre sinyal yollarında görev alır ve proinflamatuvar ekizonoidlerin prekürsörüdür. ALA ise omega 3'ün biyolojik aktif formu olan eikozapentenoik asid(EPA) ve dokzohekzoenoik asid (DHA)'ya dönüştürülür. DHA; retina ve beyindeki hücrelerin membranında ve nörotransmitter metabolizmasında kritik rol oynar(54).

2.2.1 Omega 3 Yağ Asitleri Kaynağı

Deniz ürünleri, özellikle somon ve ringa balığı omega 3'den zengin gıdalardır(55). Haftalık 350 gram deniz ürününün tüketimi yaklaşık olarak günlük 200mg DHA desteği sağlamaktadır(56). Bunun dışında ceviz, fıstık, keten tohumu ve bazı sebzelerin yağlarında da omega 3 bulunmaktadır. DHA ile zenginleştirilmiş yumurtalar ise yumurta başına 150 mg DHA içermektedir.

2.2.2 Gebelik Ve Omega 3

Omega 3, omega 6 yağ asitleri ve kısmen DHA beyin ve retina gelişiminde esansiyel rol oynamaktadır. Gebelik ve hayatın erken zamanlarında alımı, ileri çocukluk döneminde büyümeyi ve kognitif performansı etkilemektedir. Gelişmekte olan ülkelerde gebelik ve laktasyon dönemindeki kadınlarda genel olarak yağ tüketimi düşüktür. Anne sütü en iyi DHA kaynağıdır. Gelişmekte olan ülkelerdeki analizler göstermektedir ki gebelik boyunca omega 3 desteği yapılan annelerin yavrularında doğum kilosunda az da olsa artış olmaktadır. Laktasyon döneminde DHA alımının 6-24 ay arasındaki büyüme gelişimini hızlandırmaktadır. (57)

Gebelerde yapılan bir başka çalışmada annelerin diyetine gebeliğin 20.haftasından itibaren haftada iki öğün somon balığı eklenmiştir. Gebeliğin 34. ve 38. haftadalarında bakılan EPA ve DHA düzeyleri hem annenin plazmasında hem de umbilikal kord kanında yüksek bulunmuştur.(58)

Gelişimin en dönemi olan gebelik ve laktasyon dönemi boyunca DHA ve EPA desteği; kortikal maturasyon, sinaptogenez ve miyelinizasyon için gereklidir. Genç erişkin dönemde psikolojik ve kognitif bozuklukların riskini azaltmaktadır. (59)

401 annede yapılan bir çalışmada doğum ağırlığı 10p ve altında olan bebeklerin annelerinin eğitim düzeyleri düşük, günlük gıda alımı, balık, et, fıstık, keten tohumu tüketiminin az olduğu tespit edilmiştir. (60)

Gebelik ve postpartum dönemde gelişen major depresyon maternal ve perinatal mortaliteyi artırmaktadır. Annenin antidepresan kullanımı bebeği olumsuz yönde etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada annelere 20. Gebelik haftasından itibaren DHA ve EPA verilmiştir. Postnatal 6. Haftaya kadar takip edilmiştir. Depresyon gelişimi insidansı ve ilaç ihtiyaçları azalmıştır.(61)

2.2.3 Omega 3 Ve Beyin Gelişimi

Protein, çinko, demir, selenyum, kolin, A vitamini ve folat gibi besinler santral sinir sisteminin yapısal ve fonksiyonel gelişim için önemlidir. Bununla birlikte omega 3 ailesi uzun zincirli yağ asitleri gibi bazı tip lipidler mental gelişimin belirli fazlarını etkileyebilir (62,63)

Balık yağı, EPA ve DHA içerir. İnsan vücudunda DHA beyinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. DHA eksikliği normal yaşlanma, Alzheimer hastalığı, hiperaktivite, şizofreni, peroksizomal bozukluklar (64, 65) ve Multiple Skleroz (66, 67) ile ilişkilidir. EPA ve DHA; miyelin oluşumu ve rejenerasyonu için faydalıdır, çünkü sıçan beyinde miyelin proteini ekspresyonunu uyarır (68).

Uzun zincirli yağ asitleri(LCAPUFA) insan sütünde mevcuttur ve miktarı diyetle ilişkidir. (69,70). Çok sayıda kanıt LCAPUFA' nin bebeklerin beyin gelişiminde anahtar bir rol oynadığını düşündürmektedir ve özellikle görsel, mental veya psikomotor fonksiyonlar üzerinde yararlı etkileri gözlenmiştir (71). Bu yararlı etkiler omega 6'dan ziyade omega 3 ile ilişkili görünmektedir, çünkü LCPUFA alımı oranı omega 6/ omega 3=10 olduğunda hiç etki gözlenmemiştir (72). Yeni çalışmalar DHA tüketiminin beyin fonksiyonları, özellikle de kognitif fonksiyonlar üzerindeki yararlı etkilerini açıklayacak çeşitli mekanizmalar bildirmiştir (70,73,74). Bunlar, nöral membranların akışkanlığında ve dolayısı ile reseptörler, iyon kanalları, G proteinleri ve membrana gömülü diğer proteinlerdeki değişiklikleri içerir (75).

Omega 3; hem prenatal hem de postnatal büyüme sırasında beyin gelişimi açısından gerekli görünmektedir (76). Embriyo kendi omega 3'ünü üretemez ve dolayısı ile EPA ve DHA açısından anneye bağımlıdır. (76) Anneler omega 3 takviyesi aldığı anda bebeklerinin daha akıllı ve fiziksel olarak hareketlerinin daha

koordine olduğu gösterilmiştir. DHA aynı zamanda n6ral membran fonksiyonlarının s6rd6r6lmesi ve restorasyonu açısından da 6nemlidir (64). DHA ve EPA çeşitli mekanizmalar ile etki g6steren çok y6nl6 molek6llerdir. 6rneğin, gen ekspresyonunu değiştirebilirler ve sekonder anti-oksidan etki g6sterebilirler (77,78).

Erişkin ve geç yaştaki sıçanlara omega 3 yağ asidi takviyesi yapılan yeni bir çalışma beyin fosfolipidlerinde DHA miktarlarının daha y6ksek olduğunu ve ̢-amiloid-inf6zyonu yapılan sıçanların radyal labirentteki 6đrenme performansın daha iyi olduğunu g6stermiştir (79). Bir başka çalışma da omega 3 yağ asidi eksikliği olan sıçanlara doğumdan veya emzirmenin sonlanmasından sonra DHA desteği verildiğinde 3 nesil boyunca omega-3 açısından yeterli diyet alan hayvanlar ile yaklaşık aynı seviyede beyin DHA içeriği ve uzamsal g6rev performansı oluşturabildikleri bildirilmiştir. Genç hayvanlarda DHA derecesi ve davranışsal performanstaki iyileşme diyetteki desteğinin s6resine bağlıdır ve 6 haftalık tedavi sonrası hayvanlarda dikkate değer bir iyileşme g6zlenmiştir (80). Domuzlar ve yavrularında geç gestasyon ve laktasyon sırasında yağ veya tohum şeklindeki farklı keten formları ile yapılan diyet desteği ile anne s6t6nde omega 3 yağ asidi artışı, g6vde ağırlığı artışı ve yeni doğan yavrularda beyin dokusu artışı ile birlikte yağ asidi profiline anlamlı etkileri olduğu g6sterilmiştir (81).

İlginçtir ki, sıçanlarda beyinin b6y6mesi sırasında annenin g6nl6k gıda alımının sınırlandırılmasının motor gelişimde gerileme ve bozuk serebellar gelişim ile birlikte acemi motor davranışa neden olurken beyin diğer b6lgelerin daha az etkilendiği g6sterilmiştir (82). Serebellar işlevler; kas tonusunun ince ayarlanmasında, koordinasyonda, hareketler ve post6r6n kontrol6n6n yanı sıra motor 6đrenme ve y6ksek kognitif işlevlerde rol oynar (82,83).

2.3 6đRENME VE HAFIZA

Beynin informasyonları alımı ve bunların n6ral ağlarda işlenmesi 6đrenme, bilginin depolanabilmesi ve yeniden kullanılabilme yeteneği hafıza olarak tanımlanır. 6đrenme ile kişi deneyimine bağlı olarak davranışlarını değiştirebilir. Bu nedenle 6đrenme ve hafıza bireyselliğin temelini oluşturur (84). 6đrenme yalnızca bilgi edinme demek değildir. Dil 6đrenme, matematik ya da tarih bilgisi edinme gibi bilgilenmelerin yanı sıra y6zme, gitar alma, otomobil kullanma gibi bedensel

beceriler kazanma, bazı şeylerden hoşlanma, bazılarında da hoşlanmama, toplumsal tutum ve değerleri kazanma gibi çeşitli düşünsel, duygusal ve sosyal davranışlar edinme de öğrenme kapsamında değerlendirilir (85).

Öğrenme yeteneği nöronal sistemlerin adapte olabilmeleri ve plastisitelerini (sinaptik gelişim ve değişimler) gerektirir. Bu plastisite ve sinaptik değişiklikler, onların anatomik bağlantılarına, elektrofizyolojik ateşlenme paternlerine, protein sentezindeki değişimlere ve nörotransmitter sistemlerine bağlı olarak ortaya çıkar. Ayrıca ikincil haberci sistemlerin aktivasyonu da öğrenmede rol oynar. Özellikle uzun süreli aktivasyonlarda fonksiyonel değişimler yanında, yapısal değişikliklerde görülür. Özel yolların aktivasyonu ile hem hippocampus hem de serebellumda çeşitli sinaptik ileti saatler, günler hatta daha uzun sürelerde baskılanır ve güçlendirilir. Bu aktivitelerin ortaya çıkmasında rol oynayan mekanizmalar uzun süreli potansiasyon (Long-term potentiation: LTP) ve uzun süreli depresyon (Long-term depression: LTD) olarak ifade edilir (86).

Deney hayvanlarında öğrenmenin test edilmesi için davranışsal, elektrofizyolojik ve moleküler çalışmalar yapılmaktadır. Öğrenmenin değerlendirilmesinde kullanılan davranış testleri; Morris su tankı, Radyal labirent, Y labirent, Açık alan testi gibi testlerdir. Spasyal öğrenmenin test edilmesinde kullanılan en güvenilir yöntemlerden birisi Morris su tankıdır. Bizde sıçanlara bu testi uyguladık.

2.3.1 Hafıza Ve Hafıza Tipleri

Merkezi sinir sisteminin yüksek seviyeli işlevlerinden olan hafıza, deneyimlerin sonucunda organizmanın geliştirdiği veya değiştirdiği davranışın hatırlanması ve tekrarlanması olarak tanımlanabilir(87). Kandel' e göre bellek dış dünya hakkındaki bilginin kodlandığı, saklandığı ve geri çağırıldığı sürece denir. Hafıza toplumsal yaşam gereği çok gereklidir. Yalnızca telefon numaraları ya da arkadaşların adları ve doğum günleri değil, kim olduğumuz, nasıl yürüyeceğimiz, nasıl konuşacağımız, neyi ve kimi sevip sevmeyeceğimiz gibi bireyselliğin temelini oluşturan herşey hafızamızda bulunur.

Duyusal hafıza, algıladıktan sonraki ilk 200-500 ms süresince bilginin geri çağrılabilme yeteneğini ifade eder. Depolama kapasitesi sınırlıdır. Kısa süreli hafıza, algıladıktan sonraki bir dakikayı kapsar, kapasitesi sınırlıdır. Bu hafızaya klasik

örnek, telefon rehberine baktıktan sonra numarayı çevirinceye kadar hatırlamaktır. Buradaki bilgiler, yeni bilgi tarafından maskelendiği için kısa zamanda silinerek kaybolur veya hipokampusta bir süre saklandıktan sonra uzun süreli hafızaya aktarılır. Bu hafızada tek seferde en fazla dokuz şey saklanabilir. Farklı türdeki bilgiler hafızada farklı yollarla depolanır. Kısa süreli hafızada, bilgilerin çoğu ses olarak saklanır. Kısa süreli hafızanın açıklaması presinaptik fasilitasyon – inhibisyon ve sinaptik iletide artış meydana getiren sinaptik potansiyasyondur (88).

Uzun süreli hafızada ise bilgi bir kez depolandığında, yıllarca, hatta yaşam boyu hatırlanmasını sağlar. Kapasitesi diğer bellek türlerine göre çok daha yüksektir, hatta sonsuzdur. Hafızada depolama işlevi bilginin öğrenilmesinden hemen sonra başlar, saatler ve hatta günler alır. Bu işlev için beyinde elektriksel ve kimyasal olaylar arasında çeşitli etkileşimler ve yeni internöral bağlantıların oluşmasıyla gelişen mekanizmalar görev alır ki bu da oldukça uzun bir zaman gerektirir. Bunun için çok sık tekrar gerekir. Sınırsız bir kapasitesi vardır. Yaşam boyu bu hafızaya yeni bilgiler depolanmaya devam eder.

Bu hafızada sözcükler çoğunlukla işitildiği halleriyle değil, anlamlarına göre saklanır. Ayrıca görüntüler, sesler ve kokular da uzun süreli hafızada saklanır. Bu bildiğimiz herşeyin uzun dönemli hafızada saklanması demektir. Uzun süreli hafıza sinir sisteminde nöronal bağlantıların kalıcı, fonksiyonel, biyokimyasal ve yapısal değişikliklerini gerektirir.

Hafıza klasik olarak deklaratif (semantik: eksplisit veya episodik) ve refleksif (procedural: implisit) hafıza olmak üzere ikiye ayrılır.

Deklaratif (Semantik: eksplisit, episodik) hafıza: Olayların ve gerçeklerin bilinçli bir şekilde hatırlanmasını ifade eder. Yalnızca bilinçlilik durumunda hatırlanır ve medyal temporal lobun işlevi olarak kabul edilir. İnsanda devam eden olayların anlık hatırlanması veya arşive kaldırılmış bilginin (günler öncesi olayların) kısa süreli olarak hatırlanması olarak tanımlanan çalışan hafıza (working memory) ve uzak geçmişteki olayların uzun süreli hatırlanması olarak ifade edilen referans hafızayı da içerir. Çalışan hafıza, insanın gelecek için plan yapılmasına, çeşitli fikir ve düşüncelerini sıraya koymasına olanak sağlar (89,90). Kemirgenlerde uzamsal belleği oluşturur. Bu hipokampusun işlevidir. Semantik (anlamsal), epizodik

(olaylara dayanan), otobiyografik, uzamsal / zamansal ve görsel bellek gibi alt birimlere de ayrılabilir.

Refleksif (Procedural: implicit) hafıza: Beceri, alışkanlıklar, klasik koşullanma ve nonassosiyatif öğrenmeyi içerir. Hatırlamak için bilinçlilik gerektirmez. Bu nedenle deneyimler, davranışları bilinçsiz olarak değiştirir. Bu tip hafıza oluşumu temporal lobdan bağımsızdır. Öğrenme modeline bağlı olarak serebellum, bazal ganglionlar, amigdala ve korteksin bazı alanlarıyla ilişkilidir (88,89,90).

2.3.2 Hafıza ve Öğrenmeden Sorumlu Beyin Yapıları

Hafıza oluşumunda frontal, parietal, oksipital ve temporal loblar hipokampus ve limbik sistemin diğer yapıları arasındaki nöronal ağlar görev yapar. Anlık hafızadaki bilgileri uzun süreli hafızaya aktarılması için kodlama işlemi, hipokampus, entorhinal, peririnal ve parahipokampal korteks kısımları hipokampusun diensefalon ile bağlantıları ve talamus hafızanın oluşum süreçlerinde önemli görev yapar. Talamus, hafıza ile ilgili bilgileri, prefrontal korteks aracılığıyla ön beyne gönderir. Burası kodlanmış bilgilerin depolandığı alandır. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar, assosiyasyon bölgelerinde değişik hafıza alanlarının bulunduğu ve her alanın değişik bir bilgiyi kodladığı gösterilmiştir (86).

HIPOKAMPUS:

Hemen her türlü duyuşal uyarı (görme, işitme, koku, dokunma v.s.) küçük bir alan dahi olsa, hipokampusu aktive eder. Buna karşılık hipokampus, özellikle en büyük çıkış yolu olan forniks yoluyla ön talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine sinyaller gönderir. Böylece, hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinden önce, davranışların şekillenmesine katkıda bulunmuş olur. Böylece hipokampus, gelen duyuşal sinyalleri farklı amaçlar için uygun davranış reaksiyonlarının içerisinde geçiren ek bir kanal rolü oynar (91).

Hipokampal Formasyon: Öğrenme/Bellek işlevinin anahtar yapısı :

Hipokampus mediyal temporal lobda yer alan limbik sistem parçasıdır ve uzun süreli hafıza ve uzamsal bellekte rol alır. Hipokampal formasyon; dentat girus, CA1, CA2 ve CA3 alanları ile subikular kompleksten ve entorinal korteksten oluşur. CA1, CA2 ve CA3 esas hipokampusu oluşturan yapılardır. Anatomik olarak temporal korteksin medial bölgesinin lateral ventrikülün alt boynuzunun ventral

yüzeyini oluşturmak üzere yukarı ve içeri doğru kıvrılır. Hipokampusun bir ucu amigdaloid çekirdeklerle bitişirken diğer kenarlarından biri temporal lobun ventromedial korteksini oluşturan parahipokampal girusla kaynaşır.

Esas hipokampus, aşağıdaki tabakalardan oluşur;

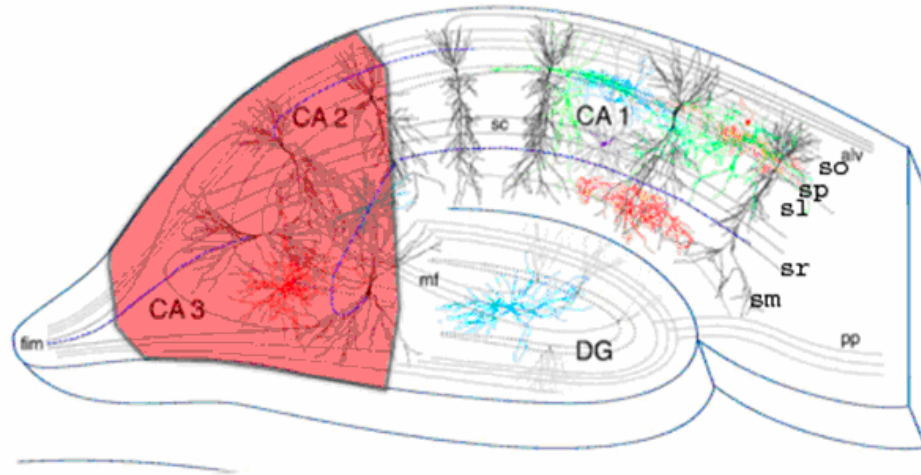
1.Bazal seviye: granüler hücreler bulunur.

- a. Alveus (alv): En yüzeyel tabakadır. Piramidal hücrelerin kommisural liflerini içerir.
- b. Stratum oriens (so): İnhibitör sepet hücreleri ve piramidal nöronların bazal dentritlerini içerir.
- c. Stratum pramidale (sp): Piramidal nöronların somalarını bulundurur. Yosunsu lifler (mf) de bu tabakada sinaps yaparlar.

2.Apikal seviye: Çoğunlukla asellülerdir.

- a. Stratum lucidum: MF'ler bu tabakada transvers ekseninde uzanır ve sonlanırlar.
- b. Stratum radiatum: C3-1 yolunun Schaffer kollaterallerini (SC) bulundurur.

3.Stratum lacunozum- molekülare: Burası da bir miktar Schaffer kollaterali bulundurur. Ayrıca CA1 bölgesinde burada entorinal kortekse ait perforan lifler bulunur ve piramidal hücrelerin apikal dentritleri ile sinaps yaparlar. (92)



Şekil 1. Esas hipokampusun tabakaları.

Şekil http://neuralnetoff.umn.edu/mediawiki/index.php/Hippocampal_Anatomy bağlantısından alınmıştır.

CA bölgelerinin esas nöronu piramidal nöronudur. Bu nöronun soması, stratum piramidalede yerleşir ve dentritleri bazal tabakalara (St. oriens ve alveolus), akson ve dallanmaları ise apikal tabakalara (St. Radiatum, lakunozumve molekülare) yönelir. Akson dalları, st. molekülarede entorhinal korteksten (perforant path); st. lakunosumda CA3'den gelen (Schaffer kollateral) ve st. radiatumda karşı hipokampustan gelen kommissural aksonlar ve dentat girustan gelen aksonlar (yosunsu lifler) ile akso-aksonal sinapslar yapar. Soması sepet hücreler ile ve dentritleri ise St. orienste kısa akson hücreleri ile bağlantı gerçekleştirir (93).

Hipokampal formasyonun 2nci yapısı dentat girustur (DG). DG'un esas hücreleri olan granüler hücrelerin somaları ortadaki granüler tabakada otururlar. Bu hücrelerin aksonları yosunsu lif denen uzantıları oluşturur ve CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerin aksonlarının bazalinde, St. radiatumda sonlanırlar. Granül tabakanın diğer önemli bileşeni dentat sepet hücrelerdir, bunlar granül hücre gövdelerinin sonlanan GABAerjik lifleri verirler. Granüler tabakanın üstünde molekülare tabaka yer alır ve burada entorinal korteksten gelen perforan yol aksonları granüler hücrelerle sinaps yapar. En altta ise polimorfik tabaka vardır ve granüler hücrelerle ilişkili lokal bağlantıları sağlar (93).

Hipokampal formasyonun üçüncü elemanı subikular komplekstir. Subikulum, presubikulum ve parasubikulumdan oluşur. Üç tabakalı kortekse sahiptir: molekülare tabakası piramidal hücrelerin apikal denteritlerini; piramidal hücre tabakası aynı hücrelerin somalarını içerir ve en altta bir polimorfik tabaka vardır. Subikulumun rostro-kaudal bölgelerinde 4ncü ve 5nci tabaka da vardır. Pre- ve parasubikulum, LII'de piramidal hücreleri bulunduran komşu korteks alanlarıdır. Subikulum, esas hipokampusun CA1 alanını entorinal kortekse bağlar(94).

Entorinal korteks (EC), hipokampal formasyonun en rostralinde yer alan ve en iyi evrimleşmiş yapısıdır. Mediyal sınırını ise pre- ve parasubikulum yapar. Parahipokampal girusun (peririnal korteksle beraber) ön kısmını meydana getirir. Altı tabakalı korteks yapısına sahiptir. LI, asellüler veya pleksiformdur. LII, EC'in ayırıcı özelliği olan ve beynin yüzeyine doğru küçük kabartılar oluşturan büyük piramidal hücre adalarından ve yıldız hücrelerden oluşur. Ayrıca neokorteksten farklı olarak internal granüler tabaka yerine lamina dissekans denen bir lif tabakası vardır(95).

Hipokampusun bağlantıları: Üç sinapslı tek yönlü nöral devre:

Hipokampal formasyonun elemanları arasındaki özel bir nöral devre (Papez devresi), yapının işlevi açısından önemlidir. Hipokampus içi bilgi işlemeyi sağlayan bu 3-sinapslı devre, entorinal korteksten dentat girusa gelen perforan yol aksonları ile başlar(84). 2nci basamak, dentat girus granüler hücre aksonlarının oluşturduğu yosunsu liflerin CA3 bölgesi piramidal hücrelerinde sonlanmasıdır. Son olarak CA3 piramidal aksonlar Schaffer kollaterallerini oluşturarak CA1 bölgesine ulaşır. Bu trisinaptik bağlantı tamamen eksitator ve tek yönlüdür. Hipokampal intrinsik devre tek yönlüdür. Yani ne CA3 piramidal nöronu, dentat granül hücrelerine ne de CA1 piramidal hücreleri CA3 hücrelerine geri projekte olurlar. Daha sonra devre, CA1 aksonlarının subikulum (singulum bandı ve fimbria/forniks) ve buradaki nöronların da entorinal kortekse projekte olması ile tamamlanır. Böylece entorinal korteksten başlayıp, intrahipokampal eksitator sinapslar yaptıktan sonra yine entorinal kortekste sonlanan bir kapalı döngü ağı oluşur(96). Aynı şekil, parahipokampal ve peririnal korteksler aracılığı ile neokorteksin parietal, prefrontal ve temporal alanlarının, anlatılan tek yönlü kapalı döngüyü (Papez devresi) kontrol edebildiğini ve bu döngünün çıktısı hakkında bilgi alabildiğini de göstermektedir. Bu kontroller, hipokampal döngünün kapısı niteliğindeki entorhinal korteks üzerinden olur. Entorinal korteks ve subikulum, direk olarak CA1 nöronlarında da sonlanır (95).

Hipokampusun dış bağlantılarını genellikle Papez devresi ifade eder. Klasik Papez devresi sırasıyla; Hipokampus, fornix, Corpus mamillare, tractus mamillothalamicus, nuclei thalamicus anterior, gyrus cinguli, gyrus parahipocampalis ve hipokampüse geri bağlantılar yapan nöronları kapsar. Papez devresi içinde uyarıların, bilardo toplarının çarpması gibi art arda birbirlerini izlemeleri yaşadığımız bir duygunun giderek şiddetlenmesine ve iz bırakmasına neden olur. Duygusal tepkilerin olabilmesi için bu devrenin sağlam olması gerekir. Her iki hipokampus, komissural yollarla bağlantı içindedir. Ayrıca dejenerasyon metoduyla yapılan çalışmalarda, hipokampüsten neokortekse direkt yollar saptanmıştır(97).

Hipokampusün Bellek İşlevindeki Rolü

Hipokampus öğrenme ve bellek süreçlerinde önemli ve kilit bir rol oynar. Epilepsi tedavisi amacıyla hipokampusleri çıkarılan hastalar, önceden öğrenilmiş anıları hatırlayabilir ancak sözel sembolizme dayanan yeni bilgi edinemezler (88,98). Bu tip hastalar saniyeler ile birkaç dakika arasında değişen kısa süreli bellek oluşturabilirler ancak yeni hatıraları veya olayları uzun süreli belleğe aktaramazlar. Bu durum "anterograd amnezi" olarak bilinir. Hipokampusun harabiyeti eskiden öğrenilmiş bilgilerin yitirilmesine de neden olur. Fakat bu, uzak geçmiş anılardan ziyade daha yakın geçmiş için geçerlidir. Bu fenomen "retrograd amnezi" olarak bilinir. Hipokampus olmadan verbal ya da uzun süreli anıların kalıcı olması imkansızdır (88,98).

2.3.3 Kognitif Fonksiyonlar ve Belleğin Elektrofizyolojisi

Sinaptik Plastisite

Öğrenme süreçlerini açıklayabilecek nöral devrelerle ilgili ilk görüşlerden biri "tekrarlayan girişli devre" modelidir. Böyle bir devrede bir nöron diğerini uyarır; bu nöron da, direk veya dolaylı olarak aynı nöronu uyarır. Böyle bir devre, bir kez aktive olduğunda sinyal sürekli olarak devreyi dolanacaktır. Donald Hebb teorsine göre bir A nöronu B nöronunu tekrarlayan bir şekilde uyardığı zaman hücrelerden birinde veya her ikisinde bazı metabolik veya morfolojik değişiklikler olur ve bu değişiklikler A-B hücreleri arasındaki sinapsın etkinliğini artırır. Bellek hakkındaki bugün geçerli kabul edilen düşünce, bu kuralın uzantısıdır(99).

Nöroplastisite, kısaca çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Sinir sisteminin adaptasyonunda sinaptik etkinliğin değişebilmesi rol oynar. Çevresel değişikliklere uyum ancak "öğrenme" yolu ile sağlanabilir. Öğrenme de sinaptik plastisite yolu ile gerçekleşir. Öğrenme iç ve dış uyarılara karşı santral sinir sisteminin verdiği en güçlü ve önemli adaptif yanıttır.

Sinaptik plastisite fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler ile birliktedir. Bu değişiklikler pre ve post sinaptik nöronu ilgilendirir. Bu değişiklikler arasında dendritlerde dallanmanın artması/azalması, mevcut nöronların sinaps sonrası potansiyellerindeki değişiklikler sayılabilir (100). Nöroplastisite ile nöronların

dendritleri gibi belli bir bölümünde veya bütününde bazı fiziksel değişiklikler ortaya çıkabilir. Ayrıca yeni nöron oluşumu, nöronların kronik şiddetli stres gibi olumsuz etkenlere karşı dirençlerinde değişiklikler ve sinaptik etkinlikte artış veya azalmalar ortaya çıkabilir.

Postsinaptik potansiyeller:

Lokal alan potansiyelleri (LAP), lokal nöron gruplarından yeteri kadar uzaklığa yerleştirilmiş düşük empedanslı ekstrasellüler mikroelettrotlar kullanılarak kayıtlanan sinyallere denir. Düşük impedans ve elektrodun pozisyonu sinyale katkı sağlayan çok sayıda nöronun aktivitesinin kaydını sağlar. Filtrelenmemiş sinyal, elektrot ucundan 50-350 µm uzaklıktaki hücrelerden gelen aksiyon potansiyellerinin (101) ve elektrot ucundan 0.5-3 mm mesafedeki daha yavaş iyonik olayların (102) toplamını yansıtır. Alçak geçirgen filtreler (cut off: 300 Hz) sinyalden spike komponentini uzaklaştırır ve düşük frekanslı sinyali (LAP) geçirir.

Voltmetre (A/D çevireçlerle beraber) mikroelettrot ile referans elektrot arasındaki elektriksel potansiyel farkını ölçerler. Referans elektrodun bir ucu voltmetreye (voltmetrenin diğer ucuna mikroelettrot) bağlanır ve diğer ucu ekstrasellüler ortamla eş bileşime sahip ve onunla devam eden bir ortama yerleştirilir. Böyle bir sistem ile basit bir sıvıda bir denge değeri etrafında hafif dalgalanmalar yapan bir potansiyel farkı kaydedilir. Bu dalgalanmalara termal gürültü denir ve ortamdaki iyonların ve elektrottaki elektronların rastgele hareketlerinden dolayıdır. Ancak mikroelettroda yakın olan nöronlarda iyon kanallarının açılması ekstrasellüler ortamdan hücre içine yönelen (veya tersi yönde) iyon akımlarının oluşması, lokal ekstrasellüler ortam ile kayıdedici elektrodun içi arasında var olan potansiyel farkında daha büyük değişikliklere neden olur. Kaydedilen potansiyel tüm lokal akımların toplamının neden olduğu potansiyeli yansıtır.

LAP'nin, gözlemlenen alanın çıktısını yansıtan spike verisinin tersine, bu alan giren eş-zamanlı girdiyi yansıttığına inanılır. LAP'nde potansiyel farkındaki hızlı dalgalanmalar filterelenir ve sadece yavaş dalgalanmalar kalır. Hızlı dalgalanmalara aksiyon potansiyelinin içe veya dışa yönelen kısa akımları neden olur. Aksiyon potansiyelleri LAP'nde yer almaz. Bu nedenle LAP dokudaki daha süreli akımların, tipik olarak da somato-dentritik akımların sonucudur. En belirgin yavaş akım

postsinaptik potansiyeldir (PSP). Eksitator ve inhibitör PSP'ler LAP'nin en önemli bileşenleridir (103,104).

LAP değişimlerini yaratan hücrelerin geometrik yapısı önemlidir. Örneğin piramidal hücrelerde dentritler bir yöne soma diğer bir yöne bakar. Bu geometride, dentritler eş zamanlı olarak aktive olduğunda güçlü bir dipol meydana gelir. Dentritlerin daha radyal olarak yerleştiği hücrelerde her bir dentritin soma ile arasında olan potansiyel farkı zıt yöndeki dentritler tarafından nötrlenme eğilimindedir. Bunun sonucu olarak da tüm dentritler eş zamanlı olarak aktive olduklarında çok daha küçük bir potansiyel farkı oluşur. Böylece LAP'ndeki değişiklikler eş zamanlı dentritik olayları yansıtır.

Sinaptik Plastisitenin Kısa ve Uzun Erimli Elektrofizyolojik Göstergeleri:

Sinaptik plastisite, elektrofizyolojik olarak sinaptik etkinliğin gücünün, uyarı şiddeti ve koşullarında değişme olmamaksızın bir süreliğine öncesinden daha farklı büyüklükte kaydedilmesidir.

2.3.4 Uzun Erimli Güçlenme (UEG):

Hipokampusün afferent liflerine yüksek frekanslı stimulus zinciri uygulanmasıyla, hedef nörondaki EPSP amplitüdü artar. Bu artış günler ve haftalar boyunca sürer ve beraberinde birçok afferent aksonun aktivasyonunu da sağlar. Örneğin CA3 nöronlarının Schaffer kollateralleri yüksek frekanslı bir dizi ile uyarıldığında, CA1 nöronlarının tek bir uyarana karşı oluşan EPSP yanıtının genliği artar. Birçok bilim adamı bu fenomenin belleğin fizyolojik temeli olduğunu düşünmektedir.

UEG'nin oluşumunda glutamatin önemli bir yeri vardır. Post-sinaptik membranlarda bulunan Glutamat reseptörleri, ligand kapılı iyon kanalları olan AMPA ve NMDA reseptörleridir. AMPA reseptörleri eksitator postsinaptik reseptörler gibi işlev görür. Glutamat bağlanınca kanal hem sodyuma hem de potasyuma geçirgen hale gelir. Fakat daha çok sodyum girişi postsinaptik hücrede depolarize edici bir EPSP oluşturur. Tersine NMDA-reseptör kanalları kalsiyum girişine aracılık eder, fakat açılması için sadece glutamatin bağlanmasından daha fazlası gerekir. Membranın voltajı negatif dinlenim potansiyeline yakın olduğu zaman bir magnezyum iyonu NMDA reseptör kanalını bloke eder ve magnezyumun bu blokajının ortadan kalkması için membran AMPA kanallarından geçen akımla

önemli derecede depolarize olmak zorundadır. Bu da bize, uzun süreli pekiştirme mekanizmasının tamamlanması için neden yüksek frekanslı presinaptik aksiyon potansiyellerinin gerekli olduğunu açıklar: Düşük frekanslarda, magnezyum iyonunu bloke ettiği kanaldan kaldırmak için gerekli olan 20-30 Mv'luk depolarizasyonun sağlanması için, AMPA-reseptör EPSP'lerinin zamansal birikimleri yetersiz kalır ve NMDA reseptörleri açılmaz. Depolarizasyon yeterli olduğu zamansa NMDA reseptörleri açılarak postsinaptik hücreye kalsiyumun girişini sağlar. Sonra kalsiyum postsinaptik hücrede, farklı iki protein kinazın sürekli aktive olduğu, ikincil haberci kaskadını aktive eder ve de postsinaptik nöronun glutamata duyarlılığını artırır. Bu ikinci haberci sistemi ayrıca, henüz tanımlanmamış retrograd haberci ile presinaptik glutamat salınımını uzun süreli aktive eder. Bu presinaptik hücre boyunca sonradan gelen her aksiyon potansiyeli postsinaptik membranın daha fazla depolarize olmasına neden olacaktır. Böylece sinaptik ateşlemenin belirli bir şekilde tekrar tekrar ve şiddetle aktive olması kimyasal ve yapısal değişikliklere yol açar. AMPA ve NMDA reseptörlerinin birlikte gösterdikleri aktivite, UEG ile yakından ilişkilidir. UEG'nin geç fazında ise, kalsiyum hücreye girer ve bu kalmoduline bağlanır, ve bu bağlanma adenilat siklazın aktivasyonu ve cAMP oluşumuyla sonuçlanır. Daha sonra cAMP, cAMP Kinaz ve MAP Kinaz'la fosforillenir ve nükleusa gidip CRE bölgesini uyarır. Bunun sonucu protein sentezi ve yeni sinaps formasyonu gibi yapısal değişiklikleri içeren bir süreç başlar. Yeni sinaps formasyonu sinaptik güçlenmeyi uzun süreli kılar(105).

3. MATERYAL VE METOD

Deneyimizde wistar primipar dişi sıçanlar kullanılmıştır. Primipar dişi sıçanlar çiftlendirildikten sonra vajinadan sperm gösterilmesi ile gebelik tayini yapılmıştır. Gebeliği tespit edilen sıçanlar her grupta 6 adet anne sıçan olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. 1.gruba(omega 3 grubu) gebeliğin 2.-3. Trimesteri boyunca ve laktasyon döneminde 0.5 gr/kg/gün'den gavaj ile omega 3 verildi. 2.gruba(nikotin grubu) 2mg/kg/gün'den subkutan olarak nikotin enjeksiyonu yapıldı. 3.gruba(nikotin-omega 3 grubu) hem nikotin ve hem de omega 3 uygulaması yapıldı. 4.grup modifiye kontrol grubuydu, gavaj ile meyve suyu ve subkutan olarak serum fizyolojik verildi. 5.gruba(kontrol grubu) ise hiçbir müdahale yapılmadı.



Resim 1: Doğum yapmış anne sıçan ve yavruları

Anneleriyle 21 gün geçiren yavrular 45 günlük olana kadar ayrı kafeslerde tutuldular. Her anneden ikişer adet olmak üzere toplam 60 adet yavru sıçan alındı. 45-50 Günleri arasında yavrularda uzaysal öğrenmeyi değerlendirmek için Morris su tankı testi yapıldı.

3.1 MORRİS SU TANKI TESTİ



Resim 2: Morris su tankı ve test uygulanan bir sıçan

Kullanılan Morris su tankı 131 cm çapında, 50 cm derinliğinde ve galvanize çelikten yapılmıştır. Tankın içi 40 cm'ye kadar 22 ± 2 °C'ye ısıtılmış su ile dolduruldu. Tank içerisindeki su, boya ile mavi renge boyanarak sıçanın platformu görmesi engellendi. Tankın içine çapı 10 cm kaçma platformu suyun 1-2 cm altında kalacak şekilde yerleştirildi. Platformun yüzeyi hayvanın düşme tehlikesini azaltmak ve kendini güvende hissetmesini sağlamak için lifli bir kumaşla kaplandı. Tank hayali olarak dört kadrana bölündü. Tankın çevresindeki duvarlara hayvanın yer bulmasını kolaylaştırmak için üçgen, yuvarlak ve kare şekilli ve değişik renkte kartondan yapılmış ipuçları asıldı. Deney süresince odada hiçbir şeyin yeri değiştirilmedi. Deneyler hergün saat 15.00-17.00 arasında yapıldı. Platform hayali olarak dört kadrana ayrılmıştı. Her hayvan sırayla her seferinde farklı olmak üzere üç kadranda (hedef kadrana dışı) suya bırakıldı. Bırakılırken yüzlerinin tankın

duvarına dönük olmasına dikkat edildi. Hayvan suya bırakıldıktan sonra yüzerek platformu bulması beklendi. Eğer 1.dakikanın sonunda platformu bulamazsa hayvan bizim tarafımızdan platformun üzerine kondu. Hayvanın platformun üzerinde 20 saniye geçirmesi beklendikten sonra alındı. Bu işlem ardışık 4 gün boyunca günde dört kez tekrarlandı. Gün içindeki tekrarların arası 20 dakika tutuldu Son denemeden 24 saat sonra probe denemesi yapıldı. Probe denemesi sırasında platform kaldırıldı. Hayvanların hepsi sırasıyla daha önce platformun bulunduğu kadranın karşısından suya bırakıldılar ve iki dakika boyunca yüzmelerine izin verildi. Tüm denemeler boyunca hayvanın platformu bulma süresi, platformu bulmak için yüzdüğü mesafe, test sırasında geçilen kadrın sayısı, platforma olan ortalama mesafe, platformlu kadranda geçirilen zaman ve yüzmeye hızı ethovision video izleme sistemi vasıtası ile eş zamanlı olarak kayıt edildi. 60 saniye içinde platformu bulamayan sıçanların platformu bulma süreleri 120 saniye olarak kabul edildi.

3.2 UZUN ERİMLİ GÜÇLENME

Her gruptan Morris su tankı testi ile bellek performansı ölçülen 12 sıçanın rastgele seçilen altısında; postnatal 50-60 günleri arasında UEG kaydedildi.

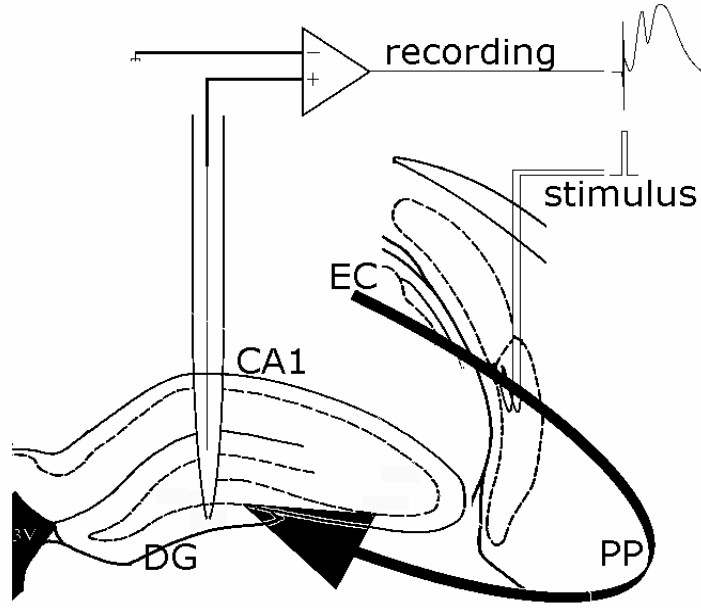


Resim 3: Deney sırasında beyine yerleştirilen elektrotların ve deney hayvanının görünümü

Uyarı ve kayıt

Sıçanlara ürethan ile anestezi (1.5 g/kg, ip) yapıldı ve stereotaksik çerçeveye kondu (Kopf Instruments, Tujunga, CA, ABD). Sağ medial perforan yolunu (bregmadan mm olarak AP: -8,0, ML: 4,2, DV:2,3) uyarmak için bipolar bir tungsten elektrot (paslanmaz çelik, teflon kaplı, 127 µm, ucu dışındaki kısımlar izole edilmiş) kullanıldı. Uyarı elektrodu bir uyarı izolatörüne (World Precision Instruments; A385) bağlandı. 3M NaCl (uç direnci: 2–10 MΩ) ile doldurulmuş bir cam mikropipet (Borosilicate, o.d.:1,5 mm, 10 cm uzunluk, World Precision Instruments) eksitator postsinaptik potansiyel alanlarının (fEPSPs) kaydını almak için ipsilateral dentat girusun (mm olarak: AP:-3,5, ML:2,14, DV:3,3 mm duradan aşağıya) granül hücre bariyerine sokuldu. Bir Ag-AgCl disk elektrot, referans elektrot olarak boyun derisinin altına yerleştirildi.

Aktif ve referans elektrotlar bir head-stage kullanılarak bir yükseltece (VCC600 tek kanallı epitelyal voltage/current clamp sistemi; Physiological Instruments, Harvard Apparatus, Holliston, MA, ABD) bağlandı. Bütün sistem bir Faraday kafesi kullanılarak topraklandı. Kaydın derinliği 0.1 mm'lik adımlarla uyarılarak geniş bir pozitif fEPSP ve üst üste negatif seyirli PS elde etmek için denendi. En son derinlikte tipik cevap kaydedildikten sonra perforan yol uyarımına verilen cevaptaki PS amplitüdünün (genliğinin) maksimum olması için uyarı elektrodunun uyumu sağlandı. Uyarı ve kaydın kontrolü için "Scope" programı (ADInstruments, Colorado Springs, CO, ABD) kullanıldı. Monofazik 10V ve 0.175 ms'lik uyarılar bir bilgisayarın A/D boardı (Powerlab/8SP, ADInstruments, Colorado Springs, CO, ABD) tarafından üretildi ve izolatörle bağlantılı bir stimülatörü tetikledi. Biyolojik sinyaller 0.1-10 kHz bant genişliğinde bir pre-amplifiyerde yükseltildi (1000x). Dalga biçimi 20 ms'de 40 kHz oranında on-line olarak sayısallaştırıldı, bilgisayar monitöründe gösterildi ve offline analiz için "Scope" kullanılarak saklandı.



Şekil 2: Kayıt ve uyarı elektrotlarının in vivo yerleşimi (139)

Input – Output (I/O) Eğrisi:

Elektrot yerleştirildikten 15 dk sonra, bir input–output (I/O) eğrisi elde etmek için her 20 sn’de bir 175 ms devam eden uyarı ve monofazik elektrik akımları verildi. Uyarı akımı 0,X-1,XX mA aralığında uygulandı. Her akım değeri için üç uyarılmış cevabın ortalaması alındı. Uyarı şiddeti ve fEPSP eğimi veya PS amplitüdü arasındaki ilişki sigmoidal bir eğri ile tanımlandı. Bu eğriden maksimal yanıtın yarısını oluşturan uyarı şiddeti (test uyaran şiddeti) belirlendi. Deney hayvanları için belirlenen test uyarı şiddeti 0,XX ile 0.XX mA arasındaydı. UÇK ve UEG deneyleri için belirlenen test uyaranları kullanıldı.

Uzun Erimli Güçlenme (UEG):

EPSP’lerin 10 dk bazal kaydından sonra UEG oluşturmak için 5 dk arayla 25, 30, 35 ve 40inci dakikalarda dört tetanik (100 Hz) uyarı verildi. Son tetanik uyarıyı takiben test uyarısı her 30 sn’de bir olacak şekilde 100nci dakikaya kadar uygulandı. Böylece son tetanik uyarımdan sonra 60 dakika süre ile fEPSP eğimi ve PS genliği kaydedildi.

Veri analizi ve istatistikler

Bazal periyot (HFS verilmeden önceki ilk 10 dk’lık kayıt) süresince EPSP eğimlerin ve PS genliklerin ortalama değeri her sıçan için %100 olarak

değerlendirildi. Bundan sonraki her EPSP eğimi ve PS genliği hesaplanan bu değer yüzdesi olarak ifade edildi. Sonraki veriler bazal süreye göre yüzde değişim olarak ifade edildi. fEPSP'nin eğimi, PS'nin başlangıcındaki fEPSP ve dalga biçiminin başlangıcı arasındaki voltaj farkının %20-80'indeki amplitüd değişimi olarak hesaplandı. PS amplitüdü, pozitif pikten negatif pike doğru ölçüldü. Eğim ve amplitüdün istatistiksel değerlendirmesi için değerlerin dört zaman penceresi seçildi ve bu dönemlerdeki ortalama değerler hesaplandı. Her dönem için eğim ve amplitüd verilerini gruplar arasında karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi ve 0.05'ten düşük olasılık değerleri anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. MORRİS SU TANKI TESTİ SONUÇLARI

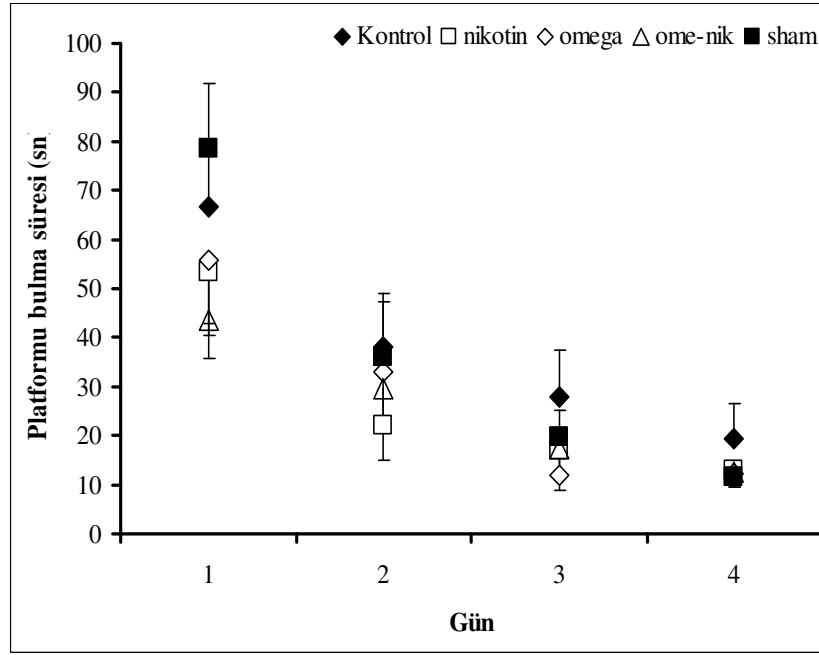
Tablo 1: Çalışma gruplarının Morris Su Tankı performans değerleri (ortalama± standart hata)

Gruplar	Günler	Platformu bulma süresi (s)	Yüzülen toplam mesafe (cm)	Platforma olan ortalama uzaklık (cm)	Hedef kadrana girme sayısı	Hedef Kadranda geçirilen süre (%)	Ortalama yüzme hızı (cm/s)
Kontrol	1	66,55±13,36	863,50±123,53	58,35±2,49	2,73±0,41	21,33±2,58	20,06±1,24
	2	38,16±10,71	628,75±132,50	53,05±3,25	2,69±0,54	28,78±3,97	19,86±1,10
	3	27,82±9,67	414,42±109,17	45,01±3,40	2,15±0,51	35,36±4,80	17,48±1,07
	4	19,30±7,13	280,39±82,25	44,77±4,12	1,63±0,40	39,43±4,96	16,60±1,46
	Probe	21,48±4,68	2550,14±69,80	46,45±2,03	9,67±0,45	36,54±2,65	21,27±0,58
Nikotin	1	53,45±12,99	836,53±158,64	50,70±2,84	3,06±0,49	22,94±3,59	20,54±1,00
	2	22,05±7,11	442,05±110,03	45,58±2,64	2,08±0,41	26,42±3,79	20,92±1,15
	3	17,02±5,33	320,02±85,24	43,70±3,02	1,77±0,36	25,43±3,87	18,65±1,35
	4	13,04±2,97	265,56±59,70	45,26±2,82	1,42±0,20	22,79±3,64	19,10±1,23
	Probe	16,81±2,79	2752,48±40,38	49,40±1,13	14,17±0,95	24,68±1,59	23,19±0,35
Omegs3	1	55,86±12,90	802,77±116,72	52,13±2,80	3,08±0,49	21,53±3,17	21,05±1,50
	2	33,10±11,03	537,52±138,29	44,68±3,51	2,54±0,56	28,14±4,09	19,95±1,24
	3	11,78±2,84	242,52±61,81	37,85±3,09	1,35±0,21	31,88±4,70	18,37±1,51
	4	12,26±2,71	264,30±57,71	41,30±3,04	1,42±0,25	31,11±5,41	20,69±1,75
	Probe	14,18±2,77	2461,10±80,15	41,16±1,11	16,42±0,98	35,35±1,60	20,74±0,67
Nikotin + Omega 3	1	43,38±7,66	1014,32±180,39	57,16±2,79	3,44±0,65	23,70±2,95	22,12±1,25
	2	29,60±7,33	746,82±198,45	54,84±2,66	2,85±0,64	24,35±3,39	22,13±1,30
	3	17,18±5,05	405,72±144,17	47,83±2,90	1,98±0,57	31,48±4,16	22,38±1,60
	4	12,54±3,02	277,14±59,72	47,11±2,88	1,50±0,23	35,00±3,91	22,54±1,30
	Probe	14,20±5,59	2933,66±82,33	51,34±1,62	9,58±0,43	30,12±1,94	24,61±0,70
Sham	1	78,66±13,20	960,72±119,20	58,14±2,76	3,29±0,50	21,88±3,39	21,37±0,98
	2	36,15±11,30	639,28±151,32	50,00±3,16	2,38±0,42	31,49±4,23	22,19±1,43
	3	19,56±5,72	397,45±92,22	41,04±2,79	2,00±0,35	40,51±3,96	20,25±1,22
	4	11,62±2,39	237,63±39,47	43,96±2,51	1,52±0,24	39,27±3,59	20,54±1,57
	Probe	18,49±5,09	2555,58±71,71	47,42±1,69	8,42±0,45	35,96±2,91	21,30±0,60

Öğrenme sürecinde (1-4ncü gün) elde edilen her performans parametresi grup içi faktör olarak gün ve gruplar arası faktör olarak grup faktörü ile tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testine tabii tutuldu. Bu istatistik testin sonuçlarına göre ardışık günlerde ölçülen platformu bulma süresi ($F(3,699)=122,54$; $p<0.001$), platformu bulana kadar yüzülen toplam mesafe ($F(3,699)=123,92$; $p<0.001$), platforma olan ortalama uzaklık ($F(3,699)=79,583$; $p<0,001$), hedef kadrana girme sayısı ($F(3,699)=52,182$; $p<0,001$), hedef kadranda geçirilen süre ($F(3,699)=39,511$; $p<0,001$) performansları deneme günleri boyunca anlamlı değişme gösterdi. Bu veriler tüm sıçan gruplarının platformu bulma işini başarıyla öğrendiğini göstermektedir. Sıçanların yüzme hızlarına gün faktörünün etkisi anlamlı değildi ($F(3,699)=2,483$; $p=0.06$).

a. Platformu Bulma Süresi:

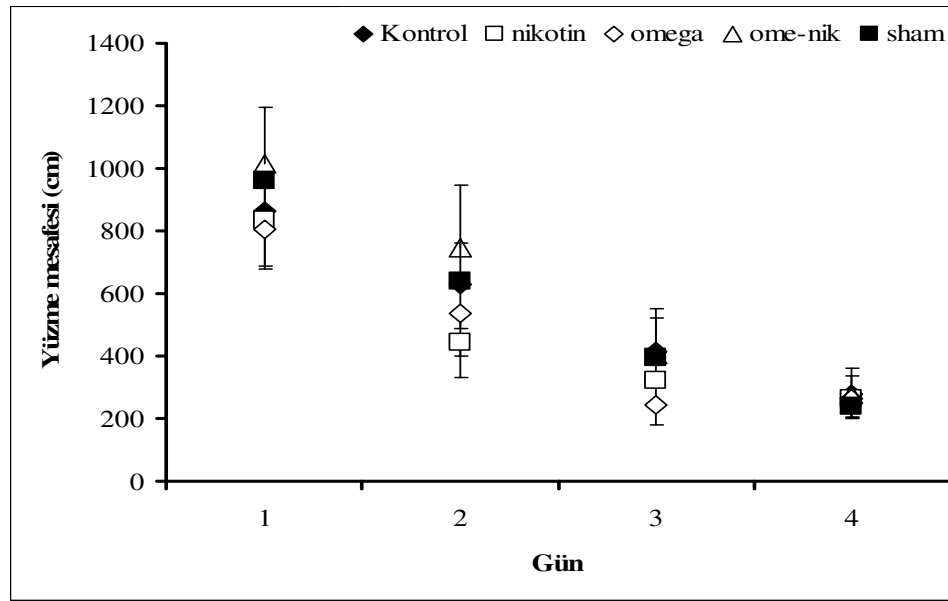
Platformu bulma süresinde günler boyunca görülen azalmanın grup faktöründen anlamlı şekilde etkilendiği bulunmuştur ($F(12,699)=3,726$; $p=0.001$). Grup faktörünün etkisi anlamlıdır ($F(4,233)=5,33$; $p<0,001$). Post-hoc Bonferroni testine göre nikotin grubu kontrol grubundan farklılığı anlamlıdır ($p=0,014$) ve sham grubundan olan farklılığı ise anlamlı olma eğilimi göstermektedir ($p=0,052$). Nikotin ve kontrol grubu arasındaki farklılık 2nci ($t=2,34$; $p=0,023$) ve 3ncü ($t=2,11$; $p=0,04$) günde ortaya çıkmaktadır. Nikotin ve kontrol veya sham grubu hayvanların 1nci ve 4ncü gün platformu bulma süreleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmaması nikotinin gizli platformu bulma süresini etkilemediğini göstermektedir. Post-hoc Bonferroni testi; omega 3 verilen grup ile kontrol, sham ve nikotin uygulanan gruplar arasındaki farkların anlamlı olmadığını göstermektedir. Bu nedenle Omega 3 uygulaması da sıçanların gizli platformu bulma süresini etkilememiştir. Nikotin ve omega 3'ün birlikte verildiği grup ile kontrol ($p=0,007$) veya sham ($0,026$) grupları arasındaki farkın anlamlı olduğu ve bu farkın kontrol grubu ile 1nci ($p=0,003$) ve 3ncü ($p=0,032$) günde; sham grubu ile 4ncü günde ($p=0,045$) ortaya çıktığı bulunmuştur. Bu bulgularla annelerine tek başına nikotin veya omega-3 verilen yavru sıçanların Morris Su Tankında gizlenen platformu bulma performansları, bulma süresi dikkate alınarak değerlendirildiğinde, kontrol ve sham grubundan farklı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Araştırma gruplarının öğrenme denemeleri boyunca gösterdikleri platformu bulma süresi performansı aşağıda grafikte gösterilmiştir.



Grafik 1: Grupların platformu bulma süreleri

b. Platformu Bulmak İçin Yüzülen Mesafe

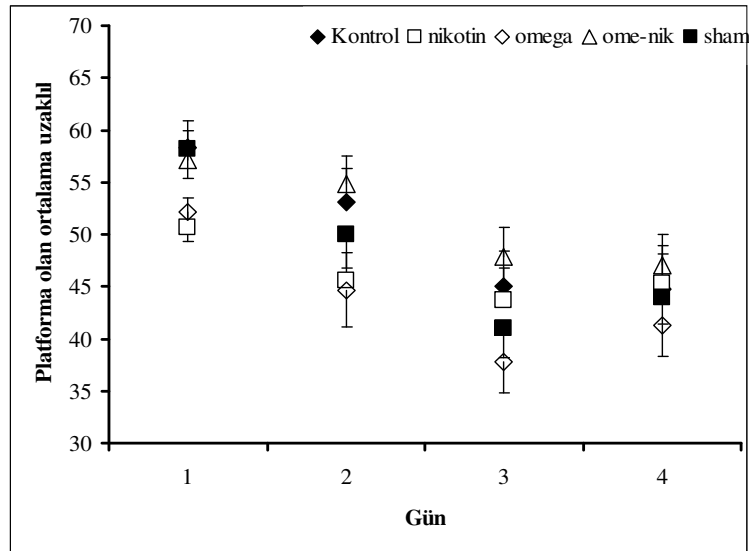
Platformu bulmak için yüzülen mesafe günler ilerledikçe azalmaktadır. Bu azalma grup faktöründen etkilenmemektedir ($F(12,699)=1,032$; $p>0.05$). Grup faktörünün etkisi anlamlıdır ($F(4,233)=3,104$; $p=0,016$). Post-hoc Bonferroni testi kontrol ve sham gruplarının platformu bulmak için yüzdükleri mesafenin omega-3 ($p=0,91$ ve $p=0,540$), nikotin ($p=1,0$ ve $p=0,653$) ve nikotin+omega-3 ($p=1,0$ ve $p=1,0$) kullanan gruplardan anlamlı derecede farklı olmadığını göstermiştir. İstatistiksel farklılık sadece omega ve nikotinin birlikte verildiği grup ile yalnız omega-3 ($p=0,044$) verilen gruplar arasındaki karşılaştırma için anlamlılığa ulaşmıştır. Bu farklılık sadece 3ncü gün değerleri için gözlenmiştir ($p=0,036$). Bu bulgularla annelerine omega-3, nikotin veya omega-3 ile nikotin verilen yavru sıçanların Morris Su Tankında gizlenen platformu bulmak için yüzdükleri mesafenin kontrol ve sham gruplarından farklı olmadığı bulunmuştur. Araştırma gruplarının öğrenme denemeleri boyunca gösterdikleri yüzme mesafe performansı aşağıda grafikte gösterilmiştir.



Grafik 2:Grupların gizli platformu bulmak için yüzdükleri mesafe

c. Platforma olan ortalama uzaklık

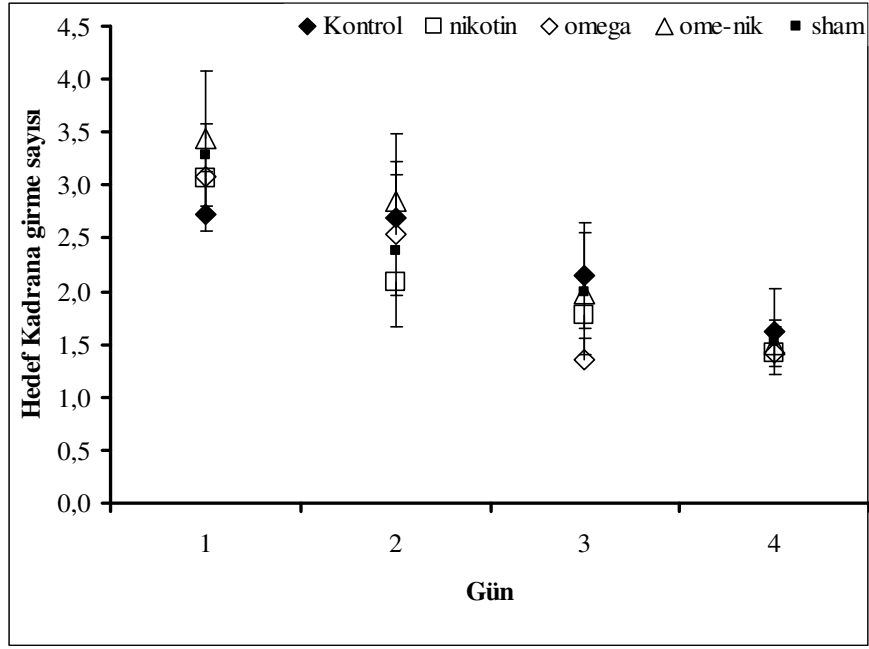
Platforma olan ortalama uzaklıkta günler boyunca görülen azalmanın grup faktöründen anlamlı şekilde etkilendiği bulunmuştur ($F(12,699)=2,425$; $p=0.004$). Grup faktörünün etkisi anlamlıdır ($F(4,233)=10,523$; $p<0,001$). Post-hoc Bonferroni testi, nikotin grubu ile kontrol grubu arasındaki farkın anlamlı ($p=0,028$) ama sham grubu ile arasındaki farkın anlamlı olmadığını ($p=1,0$) göstermiştir. Nikotin ve kontrol grupları arasındaki fark 1nci ($p=0,001$) ve 2nci ($p=0,002$) gün için anlamlı bulunmuştur. 3 ve 4ncü günlerde farklılığın anlamlı bir şekilde devam etmemesi nedeni ile yavrularının denemeler boyunca platforma olan ortalama mesafesinin nikotin uygulamasından etkilenmediği söylenebilir. Omega 3 uygulanan annelerin sıçanları ise hem kontrol ($p=0,001$) hem de sham grubundan ($p=0,003$) anlamlı derecede farklı ortalama uzaklık değerine sahip bulunmuştur. Bu farklılık kontrol grubunda 1nci ($p<0,001$), 2nci ($p=0,001$) ve 3ncü gün ($p=0,001$) için; sham grubunda ise 1nci ($p=0,002$) ve 2nci ($p=0,006$) günde ortaya çıkmıştır. Dördüncü günde anlamlı bir farklılık saptanmaması nedeni ile sıçanların platformun yerini öğrenme performanslarını, platforma olan ortalama mesafe dikkate alındığında, nikotin veya omega-3 uygulaması etkilememiştir. Araştırma gruplarının öğrenme denemeleri boyunca platforma olan ortalama uzaklıklarının değişimi aşağıda grafikte gösterilmiştir.



Grafik 3: Test boyunca sıçanların platforma olan ortalama uzaklığı

d. Hedef kadrana girme sayısı

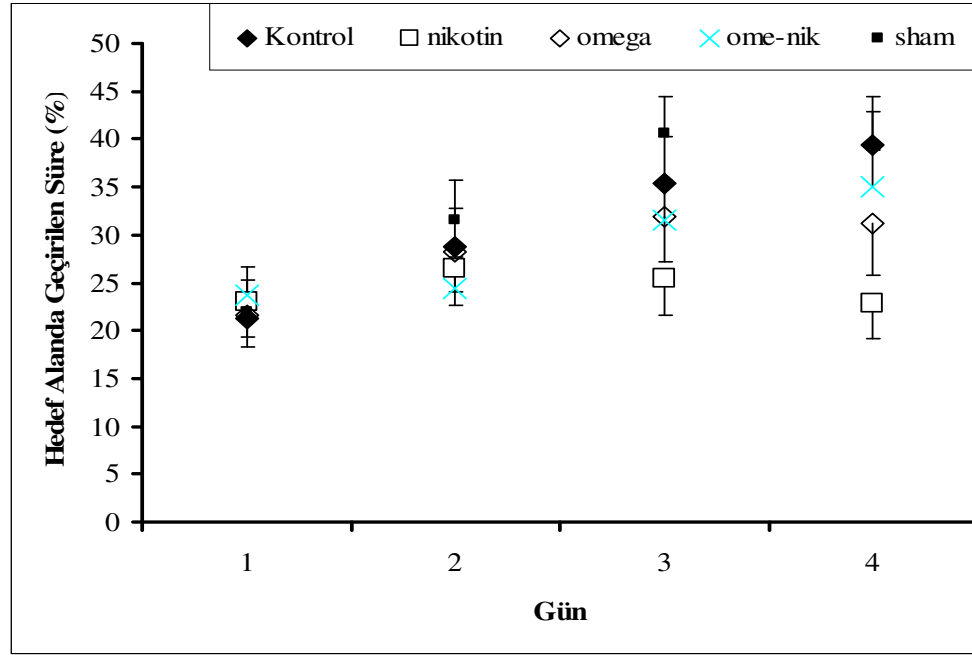
Platformu bulma süresinde günler boyunca görülen azalmanın grup faktöründen anlamlı şekilde etkilenmediği bulunmuştur ($F(12,699)=1,138$; $p>0,05$). Grup faktörünün etkisi anlamlı bulunmamıştır ($F(4,233)=5,33$; $p<0,001$). Bu bulgu annelerine omega-3, nikotin veya omega-3 ile nikotin verilen yavru sıçanların Morris Su Tankında gizlenen platformun bulunduğu kadrana giriş sayılarının kontrol ve sham grubu yavrulardan farklı olmadığını göstermektedir. Araştırma gruplarının öğrenme denemeleri boyunca platformlu alana giriş sayılarındaki değişim aşağıda grafikte gösterilmiştir.



Grafik 4: Test boyunca sıçanın gizli platformun bulunduğu kadrana girme sayısı

e. Hedef kadranda geçirilen süre yüzdesi

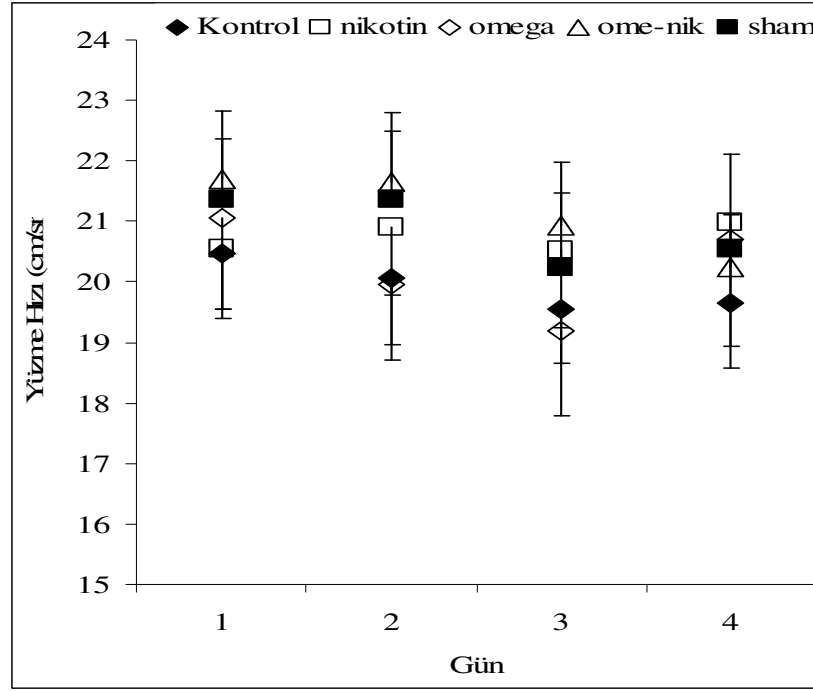
Platformu bulma süresinde günler boyunca görülen azalmanın grup faktöründen anlamlı şekilde etkilendiği bulunmuştur ($F(12,699)=3,990$; $p<0.001$). Grup faktörünün etkisi anlamlıdır ($F(4,233)=7,898$; $p<0,001$). Post-hoc Bonferroni testi, nikotin grubu ile kontrol grubu ($p=0,001$) ve sham grubu ile arasındaki farkın anlamlı olduğunu ($p<0,001$) göstermiştir. Nikotin ve hem kontrol hem de sham grupları arasındaki fark 3ncü ($p=0,001$) ve 4ncü ($p<0,001$) gün için anlamlı bulunmuştur. Bu nedenle nikotin uygulanan annelerin yavrularında 3 ve 4ncü günlerde hedef alanda geçirilen süre yüzdesinin azaldığı söylenebilir. Omega 3 uygulanan annelerin sıçanları ise sadece sham grubundan ($p=0,027$) anlamlı derecede farklı ortalama uzaklık değerine sahip bulunmuştur. Bu farklılık 3ncü ($p<0,008$) ve 4ncü ($p=0,011$) günde ortaya çıkmıştır. Üç ve dördüncü günde anlamlı bir farklılık saptanması nedeni ile sıçanların platformun yerini öğrenme performanslarını, platformlu alanda geçen süre dikkate alındığında, omega-3 uygulaması etkilemiştir. Ancak omega ve nikotinin birlikte uygulandığı grup için anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Araştırma gruplarının öğrenme denemeleri boyunca platforma olan hedef alanda geçirilen sürenin yüzde değişimi aşağıdaki grafikte gösterilmiştir.



Grafik 5: Sıçanın gizli platformun bulunduğu kadranda geçirdiği sürenin yüzdesi

f. Yüzme Hızı:

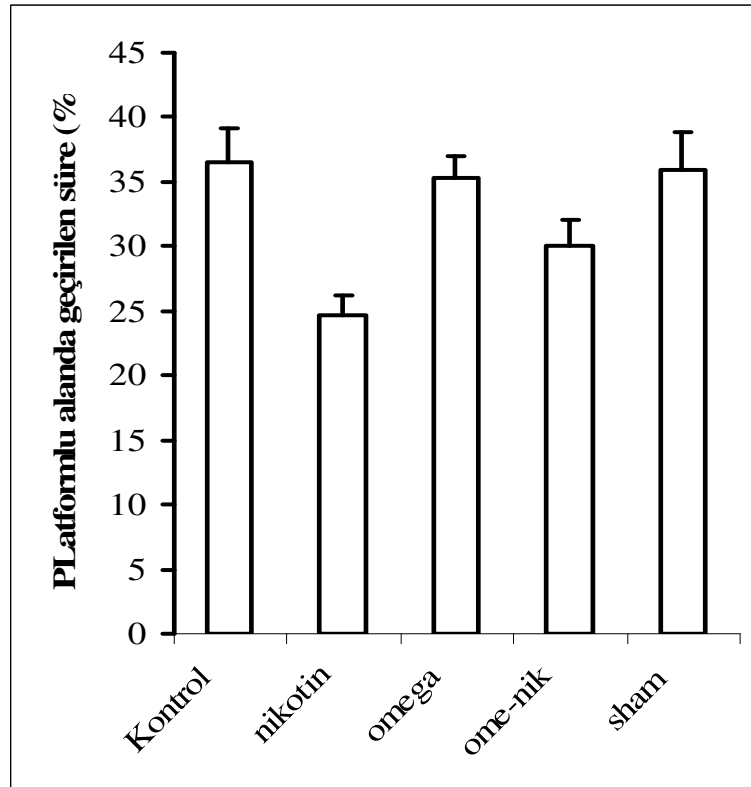
Platformu bulmanın öğretildiği denemelerde yüzme hızında günler boyunca görülen değişimin grup faktöründen anlamlı şekilde etkilenmediği bulunmuştur ($F(12,699)=0,683$; $p=0.769$). Grup faktörünün etkisi anlamlı değildir ($F(4,233)=1,395$; $p>0,05$). Bu bulgular, sıçanların motor performansının denemeler boyunca değişmediğini ve gruplar arasında motor performans açısından bir farklılık olmadığını göstermektedir. Araştırma gruplarının öğrenme denemeleri boyunca gösterdikleri yüzme performansı grafikte gösterilmiştir.



Grafik 6: Sıçanların test sırasındaki yüzme hızları

g. Probe denemesi

Tek örnek T testi ile yapılan değerlendirmeye göre, kontrol ($p=0,002$), sham ($p=0,004$), nikotin ve omega 3 ($p=0,028$) ve omega 3 ($p=0,001$) verilen grupların, nikotin grubunun aksine ($p=0,85$) hedef kadranda şans seviyesi olan %25 değerinden anlamlı derecede yüksek zaman geçirmektedirler. Tek varyanslı ANOVA testi, probe denemesinde hedef kadranda geçirilen zaman yüzdesi üzerine anlamlı bir grup etkisi olduğunu göstermektedir ($F(4,55)=4,853$; $p=0,002$). Post-Hoc LSD testi, nikotin grubunun kontrol ($p=0,001$), sham ($p=0,001$) ve omega-3 ($p=0,002$) grubundan hedef kadranda anlamlı derecede daha az zaman geçirdiklerini gösterdi. Omega-3 grubu ile kontrol ve sham grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Omega-3 ve nikotinin birlikte verildiği grup, nikotin verilen gruptan farklı değilken ($p=0,101$), kontrol grubundan anlamlı farklı olma eğilimi gösterdi ($p=0,054$). Bu bulgular, nikotin verilen annelerin yavrularının prope testinde hedef alanda anlamlı derecede az zaman geçirdikleri ve bu bozukluğun omega-3 uygulaması ile düzelmediği şeklinde yorumlandı. Probe denemesi sonuçlarına ait grafik aşağıda verilmiştir.



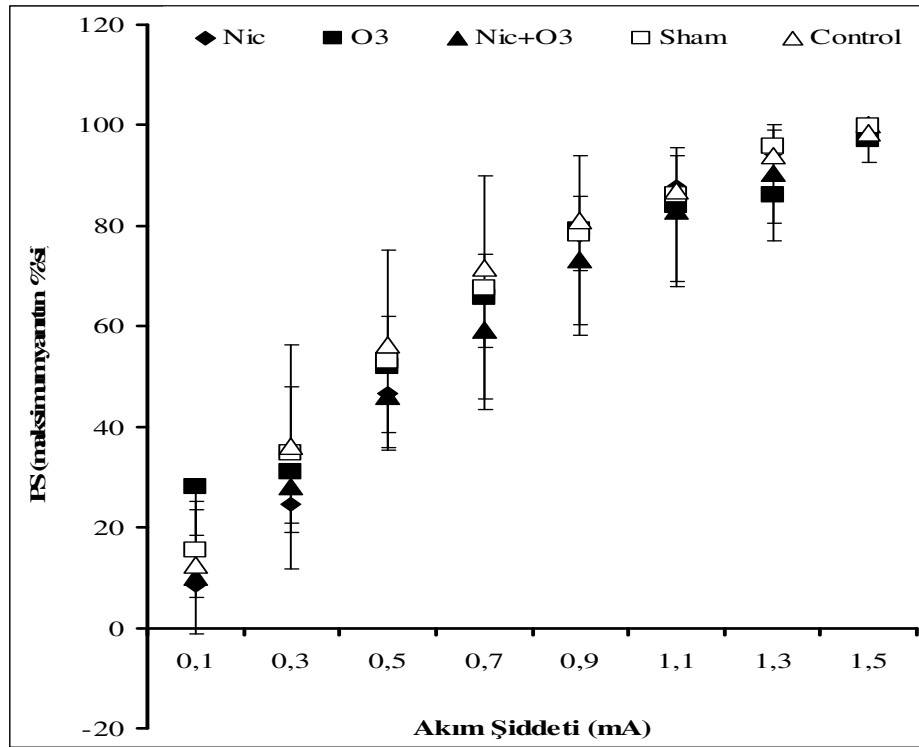
Grafik 7: Sıçanların probe denemesi boyunca platformlu alanda geçirdikleri sürenin yüzdesi

4.2. UEG KAYIT SONUÇLARI

4.2.1 I/O ilişkisi

PS:

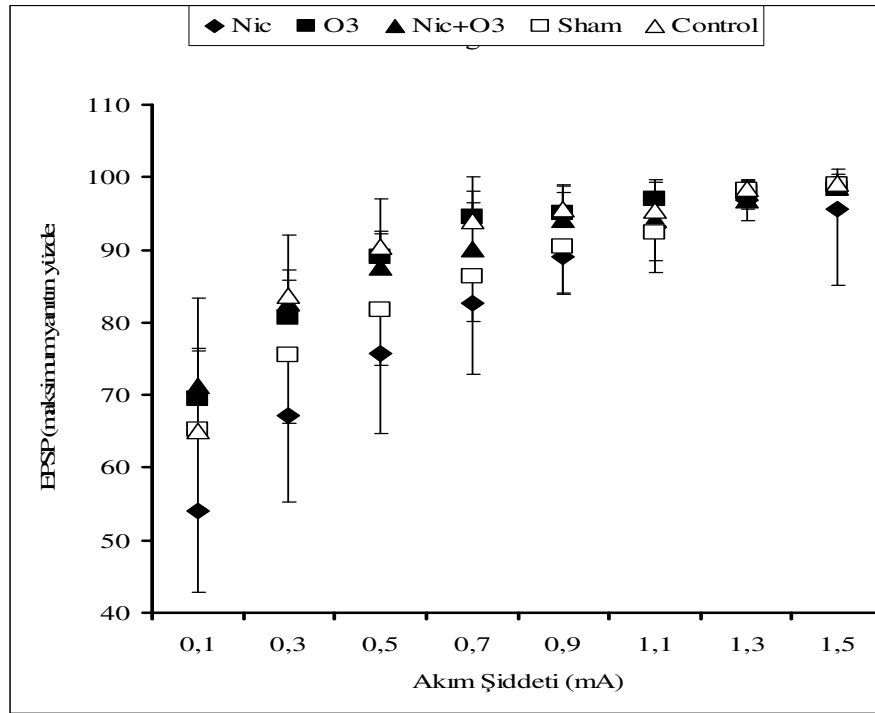
Tüm gruplarda uygulanan akım şiddeti artıkça, oluşan PS dalgasının genliği de arttı. İstatistiksel analiz sonuçları gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığını gösterdi.



Grafik 8: Gruplara göre akım şiddeti ile PS yüzdesinin ilişkisi

EPSP

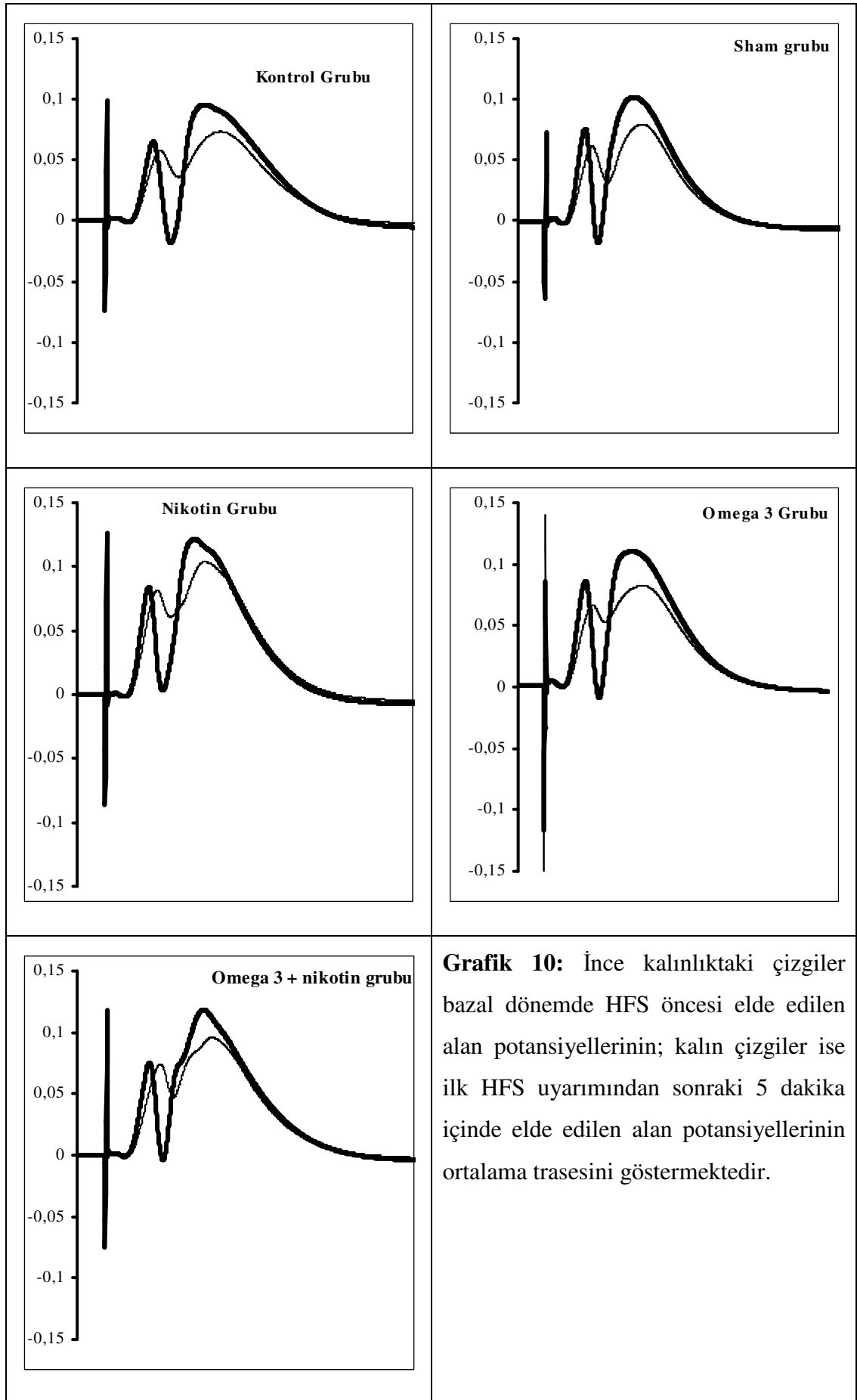
Tüm gruplarda uygulanan akım şiddeti artıkça, oluşan EPSP dalgasının eğimi de arttı. İstatistiksel analiz sonuçları gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığını gösterdi.



Grafik 9: Gruplara göre akım şiddeti ile EPSP yüzdesi arasındaki ilişki

4.2.2 UEG İndüksiyonu:

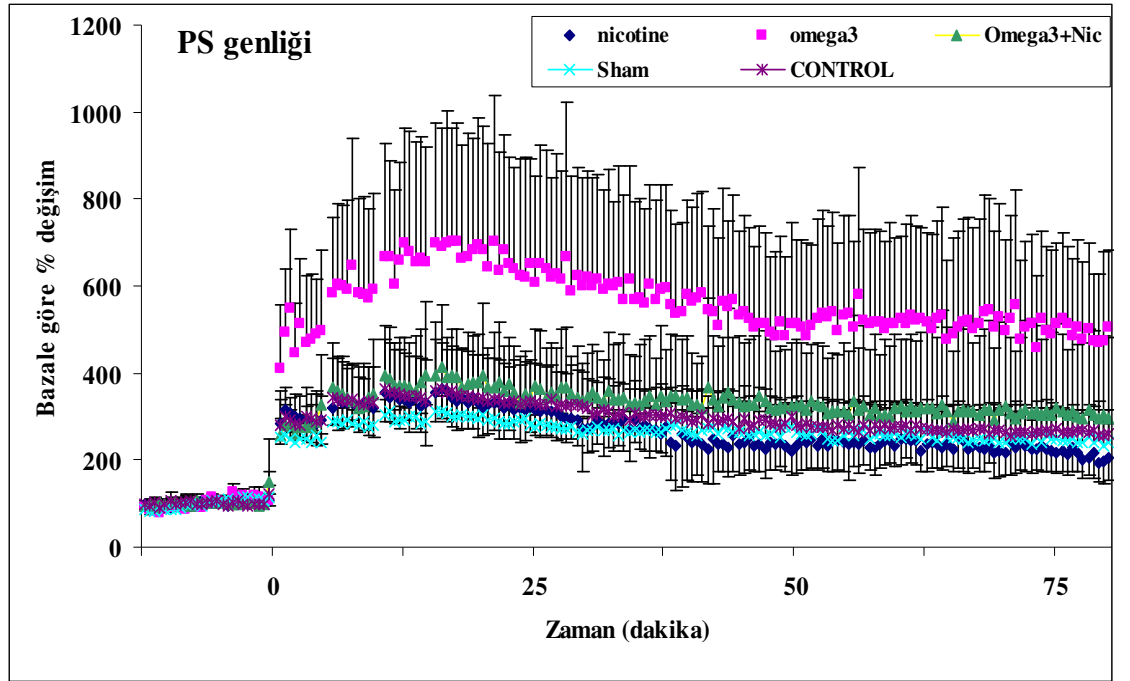
Tüm gruplarda 12 dakika süren bazal dönemde test uyaran şiddeti ile oluşturulan ortalama alan potansiyellerinin EPSP eğimi ve PS genliği değerleri %100 kabul edildi. İlk HFS uyarım verildikten sonra 5 dakika süreyle test uyaranlarına karşı oluşan alan potansiyellerinin EPSP eğim ve PS genliği bazal değerlerin yüzdesi olarak ifade edildi. Bazal ve indüksiyon dönemlerinde elde edilen traselerin ortalamaları aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



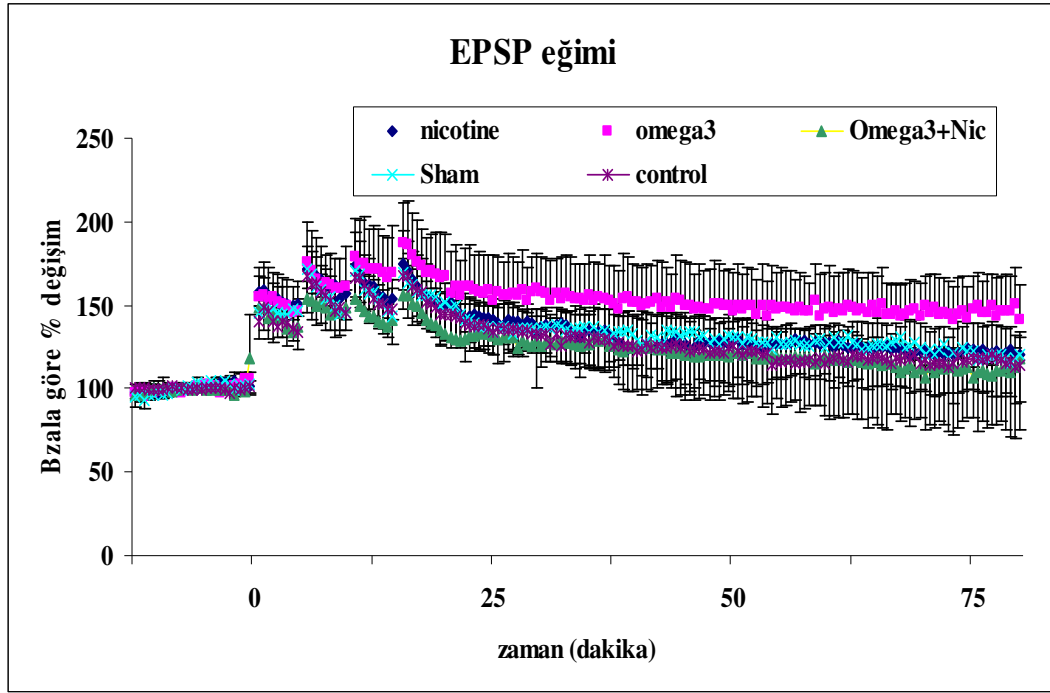
İlk HFS uyarımından sonra EPSP eğim ve PS genliğinde oluşan potansiyalizasyon ortalamaları, sırasıyla, kontrol grubunda %140 ve %375; sham grubunda % 162 ve %317; omega 3 grubunda %167 ve %682; nikotin grubunda %133 ve %384; omega 3 ve nikotin grubunda ise %146 ve %296 olmuştur.

4.2.3 UEG idamesi

İlk HFS uyarımından sonra 80 dakika boyunca test uyararı ile oluşturulan alan potansiyellerinin EPSP eğim ve PS genlikleri şekilde verilmiştir.



Grafik 11: İlk HFS uyarımı sonrası PS genlikleri



Grafik 12: İlk HFS uyarımı sonrası EPSP eğimi

Oluşan UEG potansiyalizasyonun gruplar arasındaki karşılaştırması tek yönlü ANOVA ile yapılmış anlamlılık durumlarında post hoc karşılaştırmalar için Bonferroni testi kullanılmıştır.

Tablo 2: HFS sonrası PS genliğinin ortalamaları ve istatistiksel test sonuçları

PSgenliği

	K	S	N	O	NO	F	P
HFS'den sonraki artış (ort±SS)	290,4±59,0	247,9±26,3	294,8±41,1	482,4±133,8	280,6±46,5	8,348	0,001
HFS' 4 den sonraki artış (ort±SS)	351,2±103,1	303,2±37,0	342,4±66,6	688,0±275,8	387,7±115,8	5,730	0,002
Deney sonu ortalama artış	264,0±36,7	243,3±77,0	210,2±45,5	492,7±178,9	303,6±177,1	4,279	0,009

HFS1'den sonraki PS genliğindeki artış Bonferroni testine göre omega grubu; kontrol (0,003), sham (0,000), nikotin (0,004) ve nikotin ile omega 3 (0,002)

gruplarında farklı bulunmuştur. Diğer karşılaştırmalar anlamlı değildir. HFS4 için de Bonferroni testine göre, omega grubu kontrol (0,012), sham (0,003), nikotin (0,009) ve nikotin ile omega 3 (0,032) gruplarından farklı olup, diğer karşılaştırmalar anlamsız bulunmuştur. Deneysonu için de yine aynı bulgular elde edilmiştir; Bonferroni testine göre, omega grubu; sham (0,031), nikotin (0,011) gruplarından farklı bulunmuştur. Diğer karşılaştırmalar ise anlamlı değildir.

Tablo 3: HFS sonrası EPSP eğiminin ortalamaları ve istatistiksel test sonuçları

EPSP eğimi

	K	S	N	O	NO	F	p
HFS'den sonraki artış (ort $\pm$ SS)	140,3 $\pm$ 9,0	146,1 $\pm$ 16,3	153,9 $\pm$ 7,4	151,2 $\pm$ 16,2	141,7 $\pm$ 15,6	0,961	0,446
HFS' 4 den sonraki artış (ort $\pm$ SS)	155,2 $\pm$ 21,2	157,7 $\pm$ 20,2	159,2 $\pm$ 18,2	174,5 $\pm$ 23,9	144,3 $\pm$ 22,6	1,295	0,299
Deney sonu ortalama artış	116,8 $\pm$ 19,9	118,7 $\pm$ 42,5	121,6 $\pm$ 26,0	143,4 $\pm$ 20,6	111,3 $\pm$ 7,8	1,128	0,366

Post Hoc Bonferroni testine göre UEG kaydında EPSP eğimlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bu sonuçlara göre, tüm gruplarda 100 Hz tetanik uyarım EPSP eğim ve PS genliğinde anlamlı bir potansiyalizasyon oluşturmuştur. Bu potansiyalizasyonun büyüklüğü PS genliği dikkate alındığında Omega 3 verilen annelerin bebeklerinde diğer gruplara göre anlamlı derecede fazla olmuştur. Deney sonunda ise sham ve nikotin grubuna göre anlamlı farklılık devam etmiş; diğer karşılaştırmalar anlamlı bulunmamıştır. EPSP genliğinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur.

5.TARTIŞMA

Büyük çoğunluğu lipid olan insan beyni için esansiyel olan omega 3 yağ asitleri nöronal pek çok fonksiyonun yerine getirilmesinde önemli rol oynamaktadır (106). Erişkinlerde yapılan çeşitli çalışmalarda günlük belirli miktarlarda alınan omega 3'ün kognitif fonksiyonlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir(106). Gebelik boyunca omega 3 türevleri plasenta yoluyla fetusa geçmektedir. Süt çocukluğu döneminde ise bu serbest yağ asitleri anne sütü ile alınmaktadır. Gebelikte omega 3 kullanımının erken çocukluk döneminde motor fonksiyonlarda ve IQ puanında artışa neden olduğu gösterilmiştir(107). Hayvan çalışmalarında ise gebeliklerinde annelere omega 3 desteği verilen yavrularda uzaysal hafıza ile ilişkili beyin gelişimlerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir(108). Klinik uygulamada ise ileri yaşlarda görülen nörolojik, nöropsikiyatrik ve makular dejenerasyon ile giden oküler hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır(106).

Günümüzdeki en önemli toplumsal sağlık problemlerinde biri olan nikotin maruziyeti gebelik döneminden itibaren başlamaktadır. Özellikle beyin gelişiminin çok hızlı olduğu 3.trimester en riskli dönemdir. Hayvan modellerinde prenatal olarak nikotin maruziyeti nöroteratojendir(47). Prenatal nikotin maruziyeti düşük doğum ağırlığı, davranış değişiklikleri ve kognitif fonksiyonlarda azalmaya neden olur(47). Biz nikotin maruziyeti olan gebe sıçanlara gebelikleri ve laktasyon dönemleri boyunca omega 3 vererek nikotin yavrulardaki öğrenme fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gebeliği tespit edilen sıçanlar her grupta 6 adet anne sıçan olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. 1.gruba(omega 3 grubu) gebeliğin 2.-3. trimesteri boyunca ve laktasyon döneminde 0.5 gr/kg/gün'den gavaj ile omega 3 verildi. 2.gruba(nikotin grubu) 2mg/kg/gün'den subkutan olarak nikotin enjeksiyonu yapıldı. 3.gruba(nikotin-omega 3 grubu) hem nikotin ve hem de omega 3 uygulaması yapıldı. 4.grup modifiye kontrol grubuydu, gavaj ile meyve suyu ve subkutan serum fizyolojik verildi. 5.gruba(kontrol grubu) ise hiçbir müdahale yapılmadı. Yavru sıçanlar 45 günlük olduğunda öğrenmelerini davranışsal olarak değerlendirmek için morris su tankı testine tabi tutuldu. Her grup için günler ilerledikçe gizli platformu bulma süresi ve platformu bulmak için yüzülen mesafa kısaldı ama gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi. Kontrol , sham , nikotin ile omega 3 ve omega 3 verilen grupların, nikotin grubunun aksine hedef kadranda şans seviyesi olan %25 değerinden anlamlı derecede daha fazla zaman geçirmişlerdir. Bu da bize probe denemesinde hedef kadranda geçirilen zaman yüzdesi üzerine anlamlı bir grup etkisi olduğunu göstermektedir. Nikotin grubu kontrol, sham ve omega-3 grubundan hedef kadranda anlamlı derecede daha az zaman geçirmektedir. Omega-3 grubu ile kontrol ve sham grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Omega-3 ve nikotinin birlikte verildiği grup, nikotin verilen gruptan farklı değilken, kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulundu. Sonuç olarak bu bulgular, nikotin verilen annelerin yavrularının probe testinde hedef alanda anlamlı derecede az zaman geçirdikleri ve bu bozukluğun omega-3 uygulaması ile düzelmediği şeklinde yorumlandı.

Sıçanların yüzme hızları değerlendirildiğinde deney boyunca hep aynı kaldığı saptanmıştır. Bu da bize gruplar arasında motor performans açısından bir farklılık olmadığını göstermektedir.

Literatürde gestasyonel dönemde nikotine maruz bırakılıp erken erişkinlik döneminde kognitif fonksiyonlarını değerlendirmek için morris su tankı testi uygulanan bir hayvan çalışmasına rastlanmamıştır. Eppolitto ve ark.(47) gebe sıçanlara hızlı beyin gelişiminin olduğu üçüncü trimester boyunca devamlı infüzyon şeklinde (0.96mg/kg/gün veya 2.0mg/kg/gün) nikotin vermişlerdir ve laktasyon döneminde de bu uygulamaya devam etmişlerdir. Sıçanlar adölesan ve erişkin hale geldiklerinde nikotinin anksiyete benzeri davranışlar üzerine etkisini değerlendirmek için yükseltilmiş T labirent testi uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda anksiyete davranışında artış saptamışlardır. Öte yandan adölesan dönemindeyken ise bu artış

görülmemiştir. Ayrıca bu sıçanların hipokampuslerinde ve medial prefrontal korteksinde nikotinik asetilkolin reseptörlerinin azaldığını tespit etmişlerdir. Pre ve postnatal nikotinin erişkin döneminde davranışsal sorunlara yol açtığı hatta bu etkinin nikotin sakızı veya bantlarındaki çok düşük düzeylerde bile ortaya çıktığı sonucuna varmışlardır.

Huang ve ark.(109) yaptığı benzer bir çalışmada, yenidoğan döneminde kronik neonatal nikotine maruz bırakılan sıçanlarda uzun dönemde anksiyete benzeri davranış bozukluğu geliştiği fakat spasiyal öğrenme ve hafıza fonksiyonlarının etkilemediğini bulmuşlardır.

Vaglenova ve ark.(45) yaptığı bir başka çalışmada gebe Sprague-Dawley cinsi sıçanlara infüzyon şeklinde 6 mg/kg/gün'den nikotin verilerek ağır içicilik oluşturmuşlardır. Nikotinin teratojenik etkisini her iki cinsiyette de aynı olduğunu bulmuşlardır. Yaptıkları elektrofizyolojik çalışma ile AMPA reseptör aracılığıyla oluşan eksitator postsinaptik yanıtta azalma tespit etmişlerdir. Sonuç olarak prenatal nikotin maruziyetinin anksiyete düzeyinde artışa, öğrenme ve hafıza fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada da nikotini düşük dozdan verdiğimiz halde morris su tankı testinde nikotin verilen grubun öğrenme fonksiyonlarının bozuk olduğu tespit ettik. Ama bu bozukluğu omega 3 vererek düzeltirmedik belki bu çalışmada olduğu gibi yüksek doz nikotin vererek kognitif fonksiyonları daha da çok bozsaydık omega 3 etkisini daha iyi değerlendirebilirdik.

Ahmet Ergün ve ark. (110) yaptığı bir çalışmada erişkin sıçanlara 10 gün boyunca 0,4 mg/kg/günden IV nikotin verilmiş ve beyinleri histolojik olarak incelenmiştir. Nikotine maruz kalan sıçanların beyinlerinde frontal bölgelerde sinir hücresi sitoplazmasında lipit damlacıkları, düzensiz kristal mitokondriyonlar, genişlemiş ve düzensiz granüllü endoplazma retikulumlar, sitoplazma çıkıntıları olan endotel hücreleri ve yüzey düzensizlikleri gibi dejeneratif yapısal değişiklikler saptamışlardır. Buda göstermektedir ki nikotin santral sinir sisteminde hücrelerin yapısını değiştirmektedir.

Hernandez ve ark.(111) 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada erkek sıçanlara 14 gün boyunca düşük doz (0.35 mg/kg/12 saat) nikotin vermişlerdir. Bizden farklı olarak nikotini direk test ettikleri sıçanlara uygulamışlardır. Bu deneyde iki farklı

yöntem denemişlerdir. Birincisinde tek gün, çok sayıda deneme metodunu uygulamışlardır. Nikotin verilen sıçanlarda ve kontrol grubunda yüzülen mesafe ve platformu bulma süreleri açısından fark saptanmamış olmasına rağmen probe uygulamasında nikotin grubunun hedef kadranda daha uzun süre bulunduklarını gözlemlemişlerdir. İkincisinde ise bizim de yaptığımız gibi günlük tek deneme yöntemini uygulamışlardır. Bu yöntemde nikotin grubu saklı platformu her defasında daha erken bulmuştur. Platformu bulmak için yüzülen mesafeyi ve platformu bulma sürelerini anlamlı derecede düşük ölçmüşlerdir. Probe uygulamasında ise fark saptanmamıştır. Elde ettikleri sonuçlara göre tekrarlayan nikotin maruziyeti hafıza fonksiyonlarını olumlu yönde etkilediğini ve bu etkiyi de santral sinir sistemindeki yüksek affiniteli growth faktör reseptörleri üzerinden yaptığını ileri sürmüşlerdir.

Hralová ve ark.(112) 25 günlük erkek wistar albino cinsi sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; bir gruba 0.75mg/kg'dan diğer gruba da 1.00mg/kg'dan intraperitoneal tek doz nikotin, kontrol grubuna ise intraperitoneal saline vermişlerdir. Uygulama sonrası sıçanlara morris su tankı testi uygulamışlardır. Gizli platformu bulma süresini ve platformu bulmak için yüzülen mesafeyi ölçmüşlerdir. Öğrenme becerilerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızın bir eksikliği biz hayvanların doğum kilolarını ölçmedik. Oysa Bertolini ve ark.(113) yaptığı bir çalışmada, gebeliği boyunca sıçanların bir kısmını sigara dumanına maruz bırakılmışlar bir kısmına da nikotin enjeksiyonu yapmışlardır. Sigara dumanına maruz kalanlarda doğum kilolarının daha az olduğunu bulmuşlardır. Doğumsal bir anomali tespit etmemişlerdir. Yavrular 60 günlük olduğunda baktıkları öğrenme düzeylerinin de her grupta aynı olduğunu bulmuşlardır.

Nikotinin özellikle çocuklarda beyin üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda az sayıda insan çalışması bulunmaktadır. Kandel ve ark. gebelikte sigara içen anne bebeklerinde kognitif gelişim bozukluğu, dikkat eksikliği, hiperaktivite ve adölesan döneminde antisosyal davranışlar bozuklukları bildirmişlerdir. Chang L ve ark. (114) gebeliğinde sigara içen annelerin çocuklarını 3-4 yaşlarına geldiklerinde magnetik rezonans spektroskopi ile nikotin maruziyetinin beyin metabolitlerini nasıl etkilediğine bakmışlardır. Prenatal nikotine maruz kalan grupta özellikle kızlarda bazal ganglionlarda myoinozitol ve total kreatin düzeylerinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Psikososyal testlerde nikotine

maruz kalan grupla ve kontrol grubu arasında fark tespit etmemişlerdir. Prenatal nikotin maruziyetinin, beyinde glial gelişimde subklinik anormalliklere neden olabileceği sonucuna varmışlardır.

Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri hem fetal hem de postnatal dönemde beyinin gelişmesi için gereklidir. Hücre farklılaşmasını düzenleyen genlerin ekspresyonunda, nöronal hücre büyümesinde ve nöral hücre etkileşimlerinde özellikle de sinaptik bölgelerde etkilidirler. Fetüs ve plasenta büyüme ve gelişmeleri açısından anneye bağımlıdır. Dolayısıyla anneye yapılan mikronutrient desteği direkt veya indirekt olarak bebekleri de etkilemektedir. Özellikle, anne omega-3 desteği alırsa bebeklerin daha zeki ve fiziksel olarak daha koordine oldukları gösterilmiştir(115). Kamini ve ark.(116) gebelik ve laktasyon dönemi boyunca omega 3 yağ asidi desteği yapılan sıçanların sütünün yağ asidi içeriğinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Moriguchi ve ark.(117) yaptıkları bir çalışmada omega 3 eksikliği olup total beyin omega 3 düzeyleri %80 altında olan iki grup almışlar, bu sıçanları morris su tankı testine tabi tutmuşlardır. Platformu bulma sürelerinin kontrol grubuna göre daha uzun olduğunu bulmuşlardır.

Moriguchi ve ark.(118) yaptığı bir başka çalışmada beyindeki DHA düzeyleri ile moris su tankındaki performansları arasında bir bağlantı olduğunu bulmuşlardır. Sıçanları 3 generasyon boyunca omega 3'den zengin veya eksik olarak beslenmişlerdir. Omega 3 eksikliği olan sıçanları gebelikte, laktasyonda veya genç adölesan döneminde alfa linolenik asid ve dokzohekzoenoik asiten zengin diyetle beslemişlerdir. Bu sıçanlara 9. Ve 13. Haftalarında morris su tankı testi uygulamışlardır. Omega 3 eksikliği olup gebelik veya laktasyon döneminde omega 3 destekli diyet alan sıçanlar ile 3 nesil boyunca omega 3 desteği alan grup ile aynı beyin DHA düzeyi ve morris su tankı testi performansı göstermişlerdir.

Farmer C ve ark.(119) bizimkine benzer bir çalışmayı domuzlar üzerinde yapmıştır. Domuzları gebelik ve laktasyon dönemi boyunca omega 3'den zengin olan keten tohumu ile desteklenmiş diyet ile beslemişlerdir. Anne sütünün yağ asidi içeriğinin, yavruların vücut ağırlıklarının ve beyin dokularının artmış olduğunu bulmuşlardır.

Addolorata ve ark.(115) Sprague-Dawley cinsi sıçanlarda yaptığı bir çalışmada perinatal omega-3 uygulamasının motor aktivite, motor koordinasyon, öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sıçanlara gebelik ve laktasyon dönemi boyunca meyve suyu içerisinde 0,05 mg/kg/gün veya 1 gr/kg/gün'den omega-3 vermişlerdir. Kontrol ve çalışma grubundaki sıçanlara açık alan testi ile lökomotor aktivite ve rotarod/akselorod testi ile motor koordinasyon ve motor öğrenmeyi değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, omega-3 desteğinin denge ve motor koordinasyon üzerine olumlu etkisi olduğunu bulmuşlardır. Fedorova ve ark.(120) ise omega 3 eksikliği olan sıçanların uzamsal öğrenmelerini değerlendirmek için Barnes yuvarlak maze kullanmışlardır. Gebelik ve laktasyon dönemi boyunca sıçanların bir grubunu omega 3'den eksik bir grubunu da normal olarak beslenmişlerdir. Yavru sıçanlar 8 haftalık olduğunda Barnes maze testini uygulamışlardır. Ve sonuçta beyin DHA düzeyleri düşük olanlarda uzamsal öğrenmede zayıflık olduğunu ve bunun beyinde dopamin düzeyindeki değişikliklerle ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Campoy ve ark.(121) bir takip kohort çalışması yapmışlardır. Sağlıklı gebe kadınları rastgele 4 grup olacak şekilde seçmişlerdir. Gebeliğin 20. haftasından doğuma kadar bir gruba 500 mg DHA ve 150 mg EPA, bir gruba 400 mg MTHF, bir gruba hepsi ve son gruba da plasebo vermişlerdir. Çocuklar 6 yaşına geldiğinde Kaufman zeka testi uygulamışlardır ve kognitif fonksiyon açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Ancak annelerin doğum sırasında bakılan DHA düzeyleri desteklenen grupta daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir ve bunu daha ileriki yaşlardaki artmış kognitif fonksiyonları ile ilişkilendirmişlerdir.

Gebelik ve laktasyon dönemi boyunca omega 3 kullanımı yenidoğanlarda beyin gelişimi olumlu yönde etkilemekte ve erken doğumları önlemektedir. Fakat diyetle aşırı miktarda omega 3 tüketimi olursa beyin gelişimi ve duyuşal fonksiyonları olumsuz etkileyebilmektedir. Church ve ark.(122) yaptığı bu çalışmada sıçanları gebelik ve laktasyon dönemler boyunca omega 3 açısından aşırı, yeterli ve eksik olarak beslenmişlerdir. Aşırı omega 3 alan grup ile kontrol grubunun yavruları karşılaştırıldığında büyüme geriliği, iştmede azlık, işitsel beyin sapı cevabında gecikme gibi bozukluklar tespit etmişlerdir.

UEG'nin oluşumunda glutamatın önemli bir yeri vardır. Hipokampustaki piramidal hücrelerin, afferent glutaminerjik yollarla uyarılması ile presinaptik

bölgeden glutamat salınmaktadır(123). Post-sinaptik membranlarda bulunan Glutamat reseptörleri, ligand kapılı iyon kanalları olan AMPA ve NMDA reseptörleridir. AMPA reseptörleri eksitator postsinaptik reseptörler gibi işlev görür. Glutamat bağlanınca kanal hem sodyuma hem de potasyuma geçirgen hale gelir. Fakat daha çok sodyum girişi postsinaptik hücrede depolarize edici bir EPSP oluşturur. Tersine NMDA-reseptör kanalları kalsiyum girişine aracılık eder, fakat açılması için sadece glutamatın bağlanmasından daha fazlası gerekir. Membranın voltajı negatif dinlenim potansiyeline yakın olduğu zaman bir magnezyum iyonu NMDA reseptör kanalını bloke eder ve magnezyumun bu blokajının ortadan kalkması için membran AMPA kanallarından geçen akımla önemli derecede depolarize olmak zorundadır. Bu da bize, uzun süreli pekiştirme mekanizmasının tamamlanması için neden yüksek frekanslı presinaptik aksiyon potansiyellerinin gerekli olduğunu açıklar. Düşük frekanslarda, magnezyum iyonunu bloke ettiği kanaldan kaldırmak için gerekli olan 20-30 Mv'luk depolarizasyonun sağlanması için, AMPA-reseptör EPSP'lerinin zamansal birikimleri yetersiz kalır ve NMDA reseptörleri açılmaz. Depolarizasyon yeterli olduğu zamansa NMDA reseptörleri açılarak postsinaptik hücreye kalsiyumun girişini sağlar. Sonra kalsiyum postsinaptik hücrede, farklı iki protein kinazın sürekli aktive olduğu, ikincil haberci kaskadını aktive eder ve de postsinaptik nöronun glutamata duyarlılığını artırır. Bu ikinci haberci sistemi ayrıca, henüz tanımlanmamış retrograd haberci ile presinaptik glutamat salınımını uzun süreli aktive eder. Bu presinaptik hücre boyunca sonradan gelen her aksiyon potansiyeli postsinaptik membranın daha fazla depolarize olmasına neden olacaktır. Böylece sinaptik ateşlemenin belirli bir şekilde tekrar tekrar ve şiddetle aktive olması kimyasal ve yapısal değişikliklere yol açar. AMPA ve NMDA reseptörlerinin birlikte gösterdikleri aktivite, UEG ile yakından ilişkilidir. UEG'nin geç fazında ise, kalsiyum hücreye girer ve bu kalmoduline bağlanır ve bu bağlanma adenilat siklazın aktivasyonu ve cAMP oluşumuyla sonuçlanır. Daha sonra cAMP, cAMP Kinaz ve MAP Kinaz'la fosforillenir ve nükleusa gidip CRE bölgesini uyarır. Bunun sonucu protein sentezi ve yeni sinaps formasyonu gibi yapısal değişiklikleri içeren bir süreç başlar. Yeni sinaps formasyonu sinaptik güçlenmeyi uzun süreli kılar(105).

Biz gebelik ve laktasyon dönemi boyunca nikotin ve/veya omega 3 alan anne sıçanların yavrularında genç erişkin oldukları zaman davranış testinden sonra

elektrofizyolojik olarak öğrenmelerini UEG ile değerlendirdik. Sadece omega 3 alan grubun PS değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Bu grubun morris su tankı testindeki performansları, kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemekteydi. Morris su tankı testi öğrenmenin davranışsal olarak değerlendirildiği bir testtir ve birçok faktörden etkilenmektedir. Oysa UEG ile sadece perforan yolak değerlendirilmektedir. Bu bulgulara göre omega 3 sinaptik plastisiteyi artırdığını ama öğrenmenin davranışa dökülmesini etkilemediğini düşünüyoruz.

CAO Xiu-Jing ve ark.(124) kronik kurşun maruziyeti olan yenidoğan sıçanlara 0,4 ml/100 gr dozunda omega 3 uygulamışlardır. Bu sıçanların dentat gyruslarına yerleştirilen elektrotlar ile EPSP ve PS değerlerini ölçmüşlerdir. Postnatal kronik kurşun maruziyetinin UEG ölçümlerini bozduğunu, bu olumsuz etkinin omega 3 kullanımı ile önlendiğini ve sadece omega 3 kullanımının UEG ölçümlerini etkilemediğini ifade etmişlerdir. Oysa bizim çalışmamızda sadece omega 3 alan grubun UEG ölçümlerinde PS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ve nikotinin ise UEG ölçümleri üzerinde bir etkisi yoktu.

Sıçanları, gebelikleri boyunca omega 3 yağ asidlerinden (%70 DHA ve %30 EPA) zengin diyetle beslemişlerdir. 18. ve 19. Embriyonik günlerde intraperitoneal lipopolisakkarid enjeksiyonu ile sıçanlarda endotoksinle indüklenmiş periventriküler lökomalazi geliştirmişlerdir. Sıçanların bir grubuna düşük doz, bir grubuna da yüksek doz omega 3 vermişlerdir. Annelerine yüksek doz omega 3 verilen sıçanlarda beyindeki ağırlık kaybının ve her iki grupta da apoptozis ve hipomyelinizasyonun azaldığını bulmuşlardır. Bu sonuçlara göre PVL bir tevadisi olmamasına rağmen gebelikte geçirilen enfeksiyonların periventriküler beyaz cevherde oluşturabileceği hasarın annelere omega 3 desteği yapılarak azaltılabileceğini ileri sürmüşlerdir. (125)

Bilindiği üzere gebeliğin 2. Ve 3. trimesterinde DHA ve omega3 fetal beyin gelişimi, nörokognitif ve nöromotor fonksiyonlar üzerinde önemli rolü vardır. Harper ve ark. yaptığı bir doğum kohort çalışmasında 1959-1967 yıllarında doğanları şizofreni ve ilişki bozukluklar açısından 1981-1997 yıllarına kadar takip etmişlerdir. Annelerin gebelikleri sırasında serum DHA ve AA seviye bakmışlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre gebelikte yüksek DHA düzeyi bulunan annelerin yavruları şizofreni açısından daha az risklidir(126). Boucher ve ark. yaptıkları benzer bir çalışmaya göre

kord kanındaki DHA düzeyleri okul yaşlarındaki hafıza performansı ile pozitif ilişkili olduğunu bulmuşlardır. (127)

Farklı olarak Smithers ve ark. preterm infantlarla yaptıkları bir çalışmada DHA destekli süt ile beslenmenin erken çocukluk döneminde dil gelişimi ve davranış bozukluğu üzerine etkisiz olduğunu bulmuşlar. (128)

Gebelikte omega 3 kullanımı sadece yavruları değil annelerinde ruhsal sağlığını etkilemektedir. Mozurkewich ve ark. (61) yaptığı bir çalışmada annelere omega 3 desteğinde bulunmuşlar. Postpartum 6.haftada yapılan değerlendirmede omega 3 alan annelerde gebelik depresyonu gelişme riskinin azaldığını bulmuşlardır.

Kotani ve ark.'nın (129) yaptığı bir çalışmada 21 ılımlı kognitif bozukluğu, 10 organik beyin lezyonu ve Alzheimer hastalığı olan kişileri çalışmaya almışlardır. Bu kişilere 90 gün boyunca 240 mg/gün dozunda ARA ve DHA veya 240 mg/kg/gün dozunda zeytinyağı vermişlerdir. ARA ve DHA desteğinin organik beyin hasarı olan grupta kognitif fonksiyonları artırdığını bulmuşlardır. Bu çalışma bizimkinden farklı olarak zaten kognitif fonksiyonları bozuk olan erişkin insanlar üzerinde yapılmıştır.

Delion ve ark.(130) bizim ki gibi sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, sıçanları omega-3'den eksik bir diyetle beslendiklerinde frontal kortekste serotonin reseptör dansitesinin arttığını, dopaminerjik reseptörlerin dansitesinin azaldığını, endojen dopamin seviyelerinin düştüğünü göstermişlerdir.

Bazı çalışmalarda yaşlı farelerin diyetlerinin DHA, EPA veya AA ile zenginleştirilmesinin ardından dentat giristan alınan UEG kaydındaki yaşla ilişkili bozulmanın tersine çevrildiğini göstermişlerdir. Bu diyetset ilavenin UEG'yi iyileştirmesinin yanında aynı zamanda membranın DHA ve AA içeriğini artırdığını da tespit etmişlerdir(136, 137, 138). Buna benzer bir başka çalışmada Alzheimer hastalığı oluşturulmuş farelerde diyetset omega 3 eksikliğinin NR2B reseptörlerinde anlamlı derecede kayba neden olduğu ve bu kaybın DHA zenginleştirilmiş diyet ile kısmen tersine çevrilebildiği göstermişlerdir. (131)

Gamoh ve ark. (132) ise kronik olarak DHA alan sıçanların hipokampuslerinde lipid peroksid düzeylerinin azaldığını bulmuşlar ve bu azalmanın uzamsal öğrenme yeteneğinin artmasıyla ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Tara Sankar ve ark. (133) gebe sıçanlara gebelikleri boyunca 2 mg/kg/günden devamlı infüzyon şeklinde nikotin vermişlerdir. Postnatal 21 ve 30.

günler arasında beyinlerini perfüze ederek koronal kesitler almışlardır. Hipokampusteki hücrelerin boyutlarının azaldığını ve glial hücre sayısının arttığını bulmuşlardır. Prenatal nikotin maruziyetinin nöronal maturasyonu bozduğunu, daha da önemlisi beyin öğrenme, hafıza ve kognitif fonksiyonlarla ilişkili kısımlarında değişiklikler olduğunu ileri sürmüşlerdir. Biz gebe sıçanlara aynı miktar nikotini subkutan yoldan tek doz verdik. Yavru sıçanların öğrenmelerini UEG ile elektrofizyolojik olarak değerlendirdik ve nikotinin UEG'yi bozmadığını tespit ettik. Çalışmamızda UEG'den önce sıçanlar morris su tankı testi uyguladık. Nikotin grubunun morris su tankı testindeki performansları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü.

Wei ve ark.(134) yaptığı bir moleküler çalışmada gestasyonel dönemde nikotine maruz kalan yavru sıçanların adölesan döneme geldiğinde beyinlerinin farklı beş bölgesinde gen ekspresyonuna bakmışlardır. Nikotinin, beyindeki büyüme faktörü ile apoptotik reseptörler arasındaki dengeyi bozduğunu düşünmüşlerdir.

Parameshwaran ve ark. (135) yaptığı bir çalışmada gebe sıçanlara, gebeliği boyunca 6mg/kg/gün dozunda nikotin infüzyonu yapmışlar, prenatal nikotin maruziyetinin anksiyete ve depresyon benzeri davranışları artırdığını ayrıca uzamsal hafızayı bozduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmanın davranış test sonuçları bizim sonuçlarımızla benzerdir. Zıt olarak, prenatal nikotin maruziyetinin uzun erimli potansiyelleri, bazal sinaptik uyarıyı ve AMPA reseptör ilişkili sinaptik akımı azalttığını bulmalarına rağmen biz nikotinin UEG'ye etkisiz olduğunu tespit ettik. Belki biz de nikotini bu çalışmadaki gibi daha yüksek dozdan devamlı infüzyon şeklinde uygulaysaydık benzer bulgular elde edebilirdik. İleride farklı nikotin ve omega-3 dozları ile yapılacak çalışmalarda bu etkilerin daha detaylı değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

6.SONUÇLAR

6.1 MORRİS SU TANKI TESTİNİN SONUÇLARI:

1. Platformu bulma süresinde günler boyunca görülen azalmanın grup faktöründen anlamlı şekilde etkilendiği bulunmuştur ($F(12,699)=3,726$; $p=0.001$).
2. Platformu bulma süresine grup faktörünün etkisi anlamlıdır ($F(4,233)=5,33$; $p<0,001$).
3. Nikotin grubu platformu kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa sürede bulunmuştur. ($p=0,014$) Bu farklılık 2nci ($t=2,34$; $p=0,023$) ve 3ncü ($t=2,11$; $p=0,04$) günde ortaya çıkmaktadır
4. Platformu bulma süresi, nikotin ve omega 3'ün birlikte verildiği grup platformu kontrol ($p=0,007$) veya sham ($p=0,026$) gruplarından daha kısa sürede bulmuştur. Bu farkın kontrol grubu ile 1nci ($p=0,003$) ve 3ncü ($p=0,032$) günde; sham grubu ile 4ncü günde ($p=0,045$) ortaya çıktığı bulunmuştur.
5. Omega 3 verilen grup ile kontrol, sham ve nikotin uygulanan gruplar arasında platformu bulma süresi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.
6. Platformu bulmak için yüzülen mesafenin günler ilerledikçe azalması grup faktöründen etkilenmemektedir ($F(12,699)= 1,032$; $p>0.05$).

7. Platformu bulmak için yüzülen mesafe grup faktöründen etkilenmektedir. ($F(4,233)=3,104$; $p=0,016$).
8. Kontrol ve sham gruplarının platformu bulmak için yüzdükleri mesafenin omega-3 ($p=0,91$ ve $p=0,540$), nikotin ($p=1,0$ ve $p=0,653$) ve nikotin ile omega-3 ($p=1,0$ ve $p=1,0$) kullanan gruplardan anlamlı derecede farklı olmadığını göstermiştir.
9. Yalnız omega-3 verilen grup, omega ve nikotinin birlikte verildiği gruba($p=0.044$) göre anlamlı olarak daha kısa mesafe yüzerek platformu bulmuşlardır. Bu farklılık sadece 3ncü gün değerleri için gözlenmiştir. ($p=0,036$).
10. Platforma olan ortalama uzaklıkta günler boyunca görülen azalmanın grup faktöründen anlamlı şekilde etkilendiği bulunmuştur ($F(12,699)=2,425$; $p=0.004$).
11. Platforma olan ortalama uzaklığa grup faktörünün etkisi anlamlıdır ($F(4,233)=10,523$; $p<0,001$).
12. Platforma olan ortalama uzaklıklar değerlendirildiğinde nikotin grubu, kontrol grubuna göre anlamlı ($p=0,028$) olarak daha kısa mesafede yüzmüştür sham grubu ile arasındaki farkın anlamlı olmadığını ($p=1,0$) göstermiştir. Nikotin ve kontrol grupları arasındaki fark 1nci ($p=0,001$) ve 2nci ($p=0,002$) gün için anlamlı bulunmuştur.
13. Omega 3 grubu ise hem kontrol ($p=0,001$) hem de sham grubundan ($p=0,003$) anlamlı derecede farklı ortalama uzaklık değerine sahiptir. Bu farklılık kontrol grubu ile 1nci ($p<0,001$), 2nci ($p=0,001$) ve 3ncü günlerde ($p=0,001$); sham grubu ile 1nci ($p=0,002$) ve 2nci ($p=0,006$) günlerde ortaya çıkmıştır.
14. Omega 3, nikotin veya omega 3 ile nikotin verilen gruplarla, kontrol ve sham grubu arasında gizlenen platformun bulunduğu kadrana giriş sayıları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($F(4,233)=5,33$; $p<0,001$)
15. Hedef kadranda geçirilen sürenin yüzdesi nikotin grubunda kontrol grubu ($p=0,001$) ve sham grubuna($p<0,001$) göre anlamlı olarak daha kısadır. Nikotin ile hem kontrol hem de sham grupları arasındaki fark 3ncü ($p=0,001$) ve 4ncü ($p<0,001$) günler için anlamlı bulunmuştur.

16. Omega grubu sham grubundan ($p=0,027$) anlamlı derecede daha az zaman geçirmiştir. Bu farklılık 3ncü ($p<0,008$) ve 4ncü ($p=0,011$) günde ortaya çıkmıştır.
17. Platformu bulmanın öğretildiği denemelerde yüzme hızında günler boyunca görülen değişimin grup faktöründen anlamlı şekilde etkilenmediği bulunmuştur ($F(12,699)=0,683$; $p=0.769$).
18. Yüzme hızına grup faktörünün etkisi anlamlı değildir ($F(4,233)=1,395$; $p>0,05$).
19. Probe değerlendirmesinde kontrol ($p=0,002$), sham ($p=0,004$), nikotin ve omega 3 ($p=0,028$) ve omega 3 ($p=0,001$) verilen grupların, nikotin grubunun aksine ($p=0,85$) hedef kadranda şans seviyesi olan %25 değerinden anlamlı derecede daha fazla zaman geçirdiler.

6.2 UEG KAYDI SONUÇLARI

20. Tüm gruplarda uygulanan akım şiddeti artıkça, oluşan PS dalgasının genliği de artmıştır. İstatistiksel analiz sonuçları gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığını göstermektedir.
21. Tüm gruplarda uygulanan akım şiddeti artıkça, oluşan EPSP dalgasının eğimi de arttı. İstatistiksel analiz sonuçları gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığını gösterdi.
22. İlk HFS uyarımından sonra EPSP eğimi ve PS genliğinde oluşan potansiyalizasyon ortalamaları, sırasıyla, kontrol grubunda %140 ve %375; sham grubunda % 162 ve %317; omega 3 grubunda %167 ve %682; nikotin grubunda %133 ve %384; omega 3 ve nikotin grubunda ise %146 ve %296'dur.
23. HFS1'den sonraki PS genliğindeki artış açısından değerlendirildiğinde omega grubu; kontrol (0,003), sham (0,000), nikotin (0,004) ve nikotin ile omega 3 (0,002) gruplarında farklı bulunmuştur.
24. HFS4 için de omega grubu; kontrol (0,012), sham (0,003), nikotin (0,009) ve nikotin ile omega 3 (0,032) gruplarından farklı bulunmuştur.

25. Deneysonu için yapılan değerlendirmede omega grubu; sham (0,031), nikotin (0,011) gruplarından farklı bulunmuştur. Diğer karşılaştırmalar ise anlamlı değildir.
26. Tüm gruplarda; 100 Hz tetanik uyarım ile EPSP eğim ve PS genliğinde anlamlı bir potansiyalizasyon oluşturmuştur.
27. Bu potansiyalizasyonun büyüklüğü PS genliği dikkate alındığında Omega 3 verilen annelerin bebeklerinde diğer gruplara göre anlamlı derecede daha fazla olmuştur.
28. Deney sonunda ise sham ve nikotin grubuna göre anlamlı farklılık devam etmişt; diğer karşılaştırmalar anlamlı bulunmamıştır.
29. EPSP genliğinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur.

7.KAYNAKLAR

1. Figuero E, Soory M, Cerero R, Bascones A, Oxidant/antioxidant interactions of nicotine, Coenzyme Q10, Pycnogenol and phytoestrogens in oral periosteal fibroblasts and MG63 osteoblasts, steroids, 2006; 71 (13-14): 1062–1072.
2. Cooke JP, Bitterman H, Nicotine and angiogenesis: a new paradigm for tobacco-related disease, Ann Med. 2004; 36(1):33-40.
3. Zhi-Zhong G, Wen-Feng Y, Agneta N. Dual effects of nicotine on oxidative stress and neuroprotection in PC12 cells. Neurochemistry International 2003; 43:243-49.
4. Armitage AK, Turner DM. Absorption of nicotine in cigarette and cigar smoke through the oral mucosa. Nature, 1970;226: 1231-1232
5. Koren G: Fetal toxicology of environmental tobacco smoke. Curr OpinPediatr;7:128 – 31; 1995
6. Lambers DS, Clark KE: The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. Semin Perinatol. 20(2):115-26; 1996
7. Mercelina - Roumans PE, Schouten H, Ubachs JM, van Wersch JW: Cotinine concentrations in plasma of smoking pregnant women and their infants. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 34:525– 8; 1996
8. Luck W, Nau H, Hansen R, Steldinger R. Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amniotic fluid of smoking mothers. Dev Pharmacol Ther 1985; 8: 384-95.
9. Manning F, Walker D, Feyerabend C. The effect of nicotine on fetal breathing movements in conscious pregnant ewes. Br Obstet Gynecol 1978; 52: 563-8.
10. Beky rek T. Laboratuvar hayvanlarında  reme ve sorunları.In Ala am E(ed), Evcil Hayvanlarda do um ve fertilite (2. baskı)Medisan Yayınevi, Ankara 1999, ss355-81.

11. Suzuki K, Minei LJ, Johnson EE. Effect of nicotine upon uterine blood flow in the pregnant rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 1009-13.
12. Aubert JF, Burnier M, Waeber B, Nussberger J, Brunner HR. Nicotine-induced release of vasopressin in the conscious rat: role of opioid peptides and hemodynamic effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243: 681-5
13. Waeber B, Schaller MD, Nussberger J, Bussien JP, Hofbauer KG, Brunner HR. Skin blood flow reduction induced by cigarette smoking: role of vasopressin. *Am J Physiol* 1984; 247: 895-901.
14. Lehtovirta P, Forrs M. The acute effect of smoking on intervillous blood flow the placenta. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 729-31.
15. Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2002, s 249-268.
16. Newman MB, Arendash GW, Shytle RD, Brickford PC, Tighe T, Sanberg PS. Nicotine's oxidative and antioxidant properties in CNS. *Life Sciences* 2002; 71:2807- 820
17. Latha MS, Vijayammal PL, Kurup PA. Effect of nicotine administration on lipid metabolism in rats. *Indian J Med Res* 1993; 98: 44-9.
18. Ashakumary L, Vijayammal PL. Additive effect of alcohol and nicotine LPO and antioxidant defence mechanism in rats. *J Appl Toxicol* 1996;16: 305-8.
19. Kalpana C and Menon VP, Protective Effect of Curcumin on Circulatory Lipid Peroxidation and Antioxidant Status During Nicotine Induced Toxicity, *Toxicology Mechanisms and Methods*, 2004, 14: 339–343. 78
20. The health consequences of smoking: Cardiovascular Disease, 1994, Wash. D.C., U.S. Department of Health and Human Services, 189-261 p.
21. Simpson WA. Preliminary report of cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol*. 1957; 73:808-15.
22. CDC, Fact sheet: preventing smoking and exposure to secondhand smoke before, during and after pregnancy 2007; Available from: <http://www.cdc.gov/nccdphp/publications/factsheets/Prevention/smoking.htm>.
23. Salihu HM, Wilson RE. Epidemiology of prenatal smoking and perinatal outcomes. *Early Human Development* 2007;83:713-720.

24. Ananth CV, Savitz DA, Luther ER. Maternal cigarette smoking as a risk factor for placental abruption, placenta previa and uterine bleeding in pregnancy. *Am J Epidemiol* 1996;144:881–9.
25. WilliamsMA, Mittendorf R, Lieberman E, Monson RR, Schoenbaum SC, Genest DR. Cigarette smoking during pregnancy in relation to placenta previa. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165: 28–32.
26. Monica G, Lilja C. Placenta previa, maternal smoking and recurrence risk. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:341–5.
27. Salihu HM, Bekan B, Aliyu MH, Rouse DJ, Kirby RS, Alexander GR. Perinatal mortality associated with abruptio placenta in singletons and multiples. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193: 198–203.
28. Ananth CV, Smulian JC, Demissie K, Vintzileos AM, Knuppel RA. Placental abruption among singleton and twin births in the United States. *Am J Epidemiol* 2001;153:771–8.
29. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Smulian JC. Placental abruption in term and preterm gestations: evidence for heterogeneity in clinical pathways. *Obstet Gynecol* 2006;107: 785–92.
30. Kyrklund-bloombergNB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. *Am J Obset Gynecol*.1998;179:1051-5.
31. Naeye RL. Effects of maternal cigarette smoking on the fetus and plasenta. *Br J Obstet Gynaecol*.1978;85:732-7.
32. Nabet C, Lelong N, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Kaminski M. Smoking during pregnancy according to obstetric complications and parity: results of the EUROPOP study. *Eur J Epidemiol* 2007;22(10):715–21.
33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking during pregnancy United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 8;53 (39):911-5; 2004
34. Nukui T, Day RD, Sims CS, et al.: Maternal/newborn GSTT1 null genotype contributes to risk of preterm, low birthweight infants. *Pharmacogenetics.* 14 (9):569-76; 2004

35. FMitchell EA, Milerad J. Smoking and the sudden infant death syndrome. *RevEnviron Health* 2006;21(2):81–103.
36. Adgent MA. Environmental tobacco smoke and sudden infant death syndrome:a review. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006;77(1):69–85.
37. Fleming P, Blair PS. Sudden infant death syndromeand parental smoking. Earlyrank MG, Srere H, Ledezma C et al. Prenatal nicotine alters vigilance states and AchR gene expression in the neonatal rat: implications for SIDS *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001;280:1134.
38. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB et al. A prospective study of smoking during pregnancy and SIDS. *Arch Dis Child*, 2000;83:203.
39. Hasan SU, Simakajornboon N, MacKinnon Y et al. Prenatal cigarette smoke exposure selectively alters protein kinase C and nitric oxide synthase expression within the neonatal rat brainstem. *Neurosci Lett*, 2001;301:135.
40. Amir LH. Maternal smoking and reduced duration of breastfeeding: a review of possible mechanisms. *Early Hum Dev*.2001;64:45-67
41. Sondergaard C, Henkriksen TB, Obel c,Wisborg K. Smoking during pregnancy and infantil kolic. *Pediatrics*. 2001;108:342-6
42. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocain exposure:which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;285:931-45.
43. DiFranza JR and Lew RA Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and Sudden Infant Death Syndrome. (1995) *J Fam Pract* 40:385–394.
44. Levin ED and Slotkin TA Developmental neurotoxicity of nicotine, in *Handbookof Developmental Neurotoxicology* (Slikker W and Chang LW eds), pp 587–615, Academic Press, San Diego(1998)
45. Vaglenova J, Parameshwaran K, Suppiramaniam V, Breese CR, Pandiella N, Birru S Long-lasting teratogenic effects of nicotine on cognition: gender specificity and role of AMPA receptor function. *Neurobiol Learn Mem*. 2008 Oct;90(3):527-36. Epub 2008 Aug 13.
46. Dwyer JB, Broide RS, Leslie FM. Nicotine and brain development.

47. Eppolito AK, Bachus SE, McDonald CG, Meador-Woodruff JH, Smith RF. Late emerging effects of prenatal and early postnatal nicotine exposure on the cholinergic system and anxiety-like behavior. *Neurotoxicol Teratol.* 2010 May-Jun;32(3):336-45. Epub 2010 Jan 7.
48. Berger F, Gage FH, and Vijayaraghavan S (1998) Nicotinic receptor-induced apoptotic cell death of hippocampal progenitor cells. *J Neurosci* 18:6871–6881.
49. Naeye RL and Peters EC (1984) Mental development of children whose mothers smoked during pregnancy. *Obstet Gynecol* 64:601–607.
50. Rantakallio P and Koiranen M (1987) Neurological handicaps among children whose mothers smoked during pregnancy. *Prev Med* 16:597–606.
51. Wakschlag LS, Lahey BB, Loeber R, Green SM, Gordon RA, and Leventhal BL (1997) Maternal smoking during pregnancy and the risk of conduct disorder in boys. *Arch Gen Psychiatry* 54:670–676.
52. Winzer-Serhan UH. Long-term consequences of maternal smoking and developmental chronic nicotine exposure.
53. Bell SJ, Bradley D, Forse RA, Bistran BR. The new dietary fats in health and disease *J Am Diet Assoc.* 1997;97:280-286; quiz 287-288.
54. Innis SM, Friesen RW. Essential n-3 fatty acids in pregnant women and early visual acuity maturation in term infants. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:548-557.
55. Greenberg JA, Bell SJ, Ausdal WV. Omega-3 fatty acid supplementation during pregnancy. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1:162-169.
56. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT; Perinatal Lipid Intake Working Group; Child Health Foundation; Diabetic Pregnancy Study Group; European Association of Perinatal Medicine; European Association of Perinatal Medicine; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Committee on Nutrition; International Federation of Placenta Associations; International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr.* 2007;98:873- 877.

57. Huffman SL, Harika RK, Eilander A, Osendarp SJ. Essential fats: how do they affect growth and development of infants and young children in developing countries? A Literature review. *Matern child nutr.* 2011
58. Miles EA, Noakes PS, Kremmyda LS, Vlachava M, Diaper ND, Rosenlund G, Urwin H, Yaqoob P, Rossary A, Farges MC, Vasson MP, Liaset B, Frøyland L, Helmersson J, Basu S, Garcia E, Olza J, Mesa MD, Aguilera CM, Gil A, Robinson SM, Inskip HM, Godfrey KM, Calder PC. The Salmon in Pregnancy Study: study design, subject characteristics, maternal fish and marine n-3 fatty acid intake, and marine n-3 fatty acid status in maternal and umbilical cord blood. *Am J Clin Nutr*; 2011
59. Vines A, Delattre AM, Lima MM, Rodrigues LS, Suchecki D, Machado RB, Tufik S, Pereira SI, Zanata SM, Ferraz AC. The role of 5-HT(1A) receptors in fish oil- mediated increased BDNF expression in the rat hippocampus and cortex: A possible antidepressant mechanism. *Neuropharmacology*. 2012 Jan;62(1):184-91. Epub 2011 Jun 29.
60. Ford JH. Epub ahead of print] Preconception risk factors and SGA babies: Papilloma virus, omega 3 and fat soluble vitamin deficiencies. *Early Hum Dev*. 2011 Jun 24.
61. Mozurkewich E, Chilimigras J, Klemens C, Keeton K, Allbaugh L, Hamilton S, Berman D, Vazquez D, Marcus S, Djuric Z, Vahratian A. The mothers, Omega-3 and mental health study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011 Jun 22;11:46.
62. Georgieff MK, Innis SM. Controversial nutrients that potentially affect preterm neurodevelopment: essential fatty acids and iron. *Pediatr Res* 2005;57:R99–102.
63. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr* 2007;85:S614–20.
64. Horrocks, L.A., Farooqui, A.A., 2004. Docosahexaenoic acid in the diet: its importance in maintenance and restoration of neural membrane function. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 70, 361–372.

65. Vancassel, S., Blondeau, C., Lallemand, S., Cador, M., Linard, A., Lavialle, M., Dellu-Hagedorn, F., 2007. Hyperactivity in the rat is associated with spontaneous low level of n₃ polyunsaturated fatty acids in the frontal cortex. *Behav. Brain Res.* 180, 119–126.
66. Holman, R.T., Johnson, S.B., Kokmen, E., 1989. Deficiencies of polyunsaturated fatty acids and replacement by nonessential fatty acids in plasma lipids in multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86 (12), 4720–4724.
67. Adibhatla, R.M., Hatcher, J.F., 2008. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell. Biochem.* 49, 241–268.
68. Salvati, S., Natali, F., Attorri, L., Di Benedetto, R., Leonardi, F., Di Biase, A., Ferri, F., Fortuna, S., Lorenzini, P., Sanchez, M., Ricceri, L., Vitelli, L., 2008. Eicosapentaenoic acid stimulates the expression of myelin proteins in rat brain. *J. Neurosci. Res.* 86, 776–784.
- Innis, S.M., 1992. Human milk and formula fatty acids. *J. Pediatr.* 120, S56–61.
69. Innis, S.M., 2004. Polyunsaturated fatty acids in human milk: an essential role in infant development. *Adv. Exp. Med. Biol.* 554, 27–43.
70. Innis, S.M., 2008. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Res.* 1237, 35–43.
71. Fleith, M., Clandinin, M.T., 2005. Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 45, 205–229.
72. Auestad, N., Halter, R., Hall, R.T., Blatter, M., Bogle, M.L., Burks, W., Erickson, J.R., Fitzgerald, K.M., Dobson, V., Innis, S.M., Singer, L.T., Montalto, M.B., Jacobs, J.R., Qiu, W., Bornstein, M.H., 2001. Growth and development in term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a double-masked, randomized, parallel, prospective, multivariate study. *Pediatrics* 108, 372–381.
73. Wurtman, R.J., 2008. Synapse formation and cognitive brain development: effect of docosahexaenoic acid and other dietary constituents. *Metabolism* 57, S6–S10

74. Church, M.W., Jen, K.L., Jackson, D.A., Adams, B.R., Hotra, J.W., 2009. Abnormal neurological responses in young adult offspring caused by excess omega-3 fatty acid (fish oil) consumption by the mother during pregnancy and lactation. *Neurotoxicol. Teratol.* 31, 26–33.
75. Yehuda, S., 2003. Omega-6/omega-3 ratio and brain-related functions. *World Rev. Nutr. Diet.* 92, 37–56.
76. Uauy, R., Dangour, A.D., 2006. Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. *Nutr. Rev.* 64 (5 Pt 2), S24–33.
77. Liu, G., Bibus, D.M., Bode, A.M., Ma, W.Y., Holman, R.T., Dong, Z., 2001. Omega 3 but not omega 6 fatty acids inhibit AP-1 activity and cell transformation in JB6 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 7510–7515.
78. Yavin, E., 2006. Versatile roles of docosahexaenoic acid in the prenatal brain: from pro- and anti-oxidant features to regulation of gene expression. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 75, 203–211.
79. Hashimoto M, Tanabe Y, Fujii Y, Kikuta T, Shibata H, Shido O. Chronic administration of docosahexaenoic acid ameliorates the impairment of spatial cognition learning ability in amyloid b-infused rats. *J Nutr* 2005;135:549–55.
80. Moriguchi T, Salem N Jr. Recovery of brain docosahexaenoate leads to recovery of spatial task performance. *J Neurosci* 2003;87:297–309.
81. Farmer C, Petit HV. Effects of dietary supplementation with different forms of flax in late-gestation and lactation on fatty acid profiles in sows and their piglets. *J Anim Sci* 2009;87:2600–13.
82. Gramsbergen, A., 2003. Clumsiness and disturbed cerebellar development: insights from animal experiments. *Neural Plast.* 10, 129–140.
83. Swinny, J.D., van der Want, J.J., Gramsbergen, A., 2005. Cerebellar development and plasticity: perspectives for motor coordination strategies, for motor skills, and for therapy. *Neural Plast.* 12, 153–160.
84. Yamantürk P. Yeni ilaçların geliştirilmesinde kullanılan deneysel öğrenme ve bellek modellerinin irdelenmesi, I. Ulusal Sinirbilimleri Kongre Bildiri Özetleri, 16-20 Mart 2002, Eskişehir.

85. Stam R, Bruijnzeel AW, Wiegant VM. Long lasting stress sensitisation. European Journal of Pharmacology 2000; 405:217-224
86. Yiğit R. Kontrol Sistemleri, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi. Ziya Ziylan, Öğrenme ve Bellek, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 293-298
87. Hawkins RD, Abrams TW, Carew TJ, Kandel ER. A cellular mechanism of classical conditioning in Aplysia: activity dependent amplification of presynaptic facilitation. Science 1983; 219: 400-405
88. Guyton A. C. and H. J.E., *Medical Physiology*. 9 ed. Beynin Davranış ve Motivasyonla İlgili Mekanizmaları - Limbik Sistem ve Hipotalamus, ed. H. Çavusoglu. 1996, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti. 737-738.
89. Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS. İnsan Fizyolojisi Bilinç ve davranış, Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı (6. baskı), Medikal kitabevi, İstanbul 1997: 379-381
90. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. In: Principles of Neural Science, 4th ed., McGraw-Hill Companies, 2000:1247-1277
91. Guyton A. C. and H. J.E., *Medical Physiology*. 9 ed. Beynin Davranış ve Motivasyonla İlgili Mekanizmaları - Limbik Sistem ve Hipotalamus, ed. H. Çavusoglu. 1987, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti. 980-981.
92. Carpenter MB, Sutin J. Human Neuroanatomy. 8th ed. Baltimore:Williams & Wilkins Press, 1983: 237.
93. Ahmed, O.J. and M.R. Mehta, The hippocampal rate code: anatomy, physiology and theory. Trends in Neurosciences, 2009. **32**(6): p. 329-338.
94. O'Mara, S., The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us. Journal of Anatomy, 2005. **207**(3): p. 271-282.
95. Insausti, R., S. Cebada-Sanchez, and P. Marcos, Postnatal Development of the Human Hippocampal Formation Introduction, in Postnatal Development of the Human Hippocampal Formation. p.

96. Moscovitch, M., et al., Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *Journal of Anatomy*, 2005. **207**(1): p. 35-66.
97. Dagi, T.F. and C.E. Poletti, Reformulation of the Papez Circuit - Absence of Hippocampal Influence on Cingulate Cortex Unit-Activity in the Primate. *Brain Research*, 1983. **259**(2): p. 229-236.
98. W., G.F., *Review of Medical Physiology*. 1995, USA: Appleton- Lange.
99. Carvajal CC, Vercauteren F, Dumant Y, Michalkiewicz M, Quirion R. Aged neuropeptide Y transgenic rats are resistant to acute stress but not maintain spatial and nonspatial learning. *Behavioural Brain Research* 2004; 153:471-480
100. Medvedev, N.I., et al., The N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist Cpp Alters Synapse and Spine Structure and Impairs Long-Term Potentiation and Long-Term Depression Induced Morphological Plasticity in Dentate Gyrus of the Awake Rat. *Neuroscience*. 165(4): p. 1170-1181
101. Legatt, A.D., J. Arezzo, and H.G. Vaughan, Averaged Multiple Unit-Activity as an Estimate of Phasic Changes in Local Neuronal-Activity - Effects of Volume-Conducted Potentials. *Journal of Neuroscience Methods*, 1980. 2(2): p. 203-217.
102. Juergens, E., A. Guettler, and R. Eckhorn, Visual stimulation elicits locked and induced gamma oscillations in monkey intracortical- and EEG-potentials, but not in human EEG. *Experimental Brain Research*, 1999. 129(2): p. 247-259.
103. Kamondi, A., et al., Theta oscillation in somata and dendrites of hippocampal pyramidal cells in vivo. *European Journal of Neuroscience*, 1998. 10: p. 5623.
104. Kamondi, A., et al., Theta oscillations in somata and dendrites of hippocampal pyramidal cells in vivo: Activity-dependent phase-precession of action potentials. *Hippocampus*, 1998. 8(3): p. 244-261.
105. Kandel, E.R. and J.H. Schwartz, *Molecular-Biology of Learning - Modulation of Transmitter Release*. *Science*, 1982. 218(4571): p. 433-443.
106. Michael A. Crawford a Richard P. Bazinet b Andrew J Fat Intake and CNS Functioning: Ageing and Disease *Ann Nutr Metab* 2009;55:202–228 DOI: 10.1159/000229003

107. Maria Makrides, PhD,* Robert A. Gibson, PhD* Marine Oil Supplements for Pregnant Women: Good for Mum, Good for Baby? *NeoReviews* Vol.8 No.4 April 2007
108. Flavia Spreafico Fernandes M.S. a,b,*, Amanda Santos de Souza M.S. b Maria das Grac_{as} Tavares do Carmo Ph.D. b, Gilson Teles Boaventura Ph.D.aMaternal intake of flaxseed-based diet (*Linum usitatissimum*) on hippocampus fatty acid profile: Implications for growth, locomotor activity and spatial memory 2011 Elsevier Inc. All rights reserved. doi:10.1016/j.nut.2010.11.001
109. Huang LZ, Liu X, Griffith WH, Winzer-Serhan UH. Chronic neonatal nicotine increases anxiety but does not impair cognition in adult rats. *Behav Neurosci.* 2007 Dec;121(6):1342-52.
110. Ahmet Ergun, E.Ođuzhan Ođuz, M.Cengiz Güven, Belgin Can, Fuat Erten, Yüksel Saran. Nikotinin ince yapı düzeyinde sıçanlarda beyin frontal korteksine etkisi S.D.Ü. Týp Fak. Derg. 2007;14(1)/5-9
111. Hernandez CM, Terry AV Jr. Repeated nicotine exposure in rats: effects on memory function, cholinergic markers and nerve growth factor. *Neuroscience.* 2005;130(4):997-1012.
112. Hralová M, Marešová D, Riljak V. Is learning ability and spatial memory in rats influenced by single dose of nicotine? *Prague Med Rep.* 2011;112(3):193-204
113. Bertolini A, Bernardi M, Genedani S. Effects of prenatal exposure to cigarette smoke and nicotine on pregnancy, offspring development and avoidance behavior in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 1982 Sep-Oct;4(5):545-8.
114. Chang L, Cloak CC, Jiang CS, Hoo A, Hernandez AB, Ernst TM. Lower Glial Metabolite Levels in Brains of Young Children with Prenatal Nicotine Exposure. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2011 Sep 13.
115. Addolorata Coluccia a, Pietro Borracci a, Giuseppe Renna a, Arcangela Giustino a, Tiziana Latronico b, Paolo Riccio c, Maria Rosaria Carratu Developmental omega-3 supplementation improves motor skills in juvenile-adult rats *Int. J. Devl Neuroscience* 27(2009) 599–605

116. Kamini D. Dangat, Anvita A. Kale, Sadhana R. Joshi Maternal supplementation of omega 3 fatty acids to micronutrient-imbalanced diet improves lactation in rat *Metabolism* (2011), doi:10.1016/j.metabol.2011.02.001
117. T. Moriguchi, R.S. Greiner, N. Salem Jr., Behavioral deficits associated with dietary induction of decreased brain docosahexaenoic acid concentration, *J. Neurochem.* 75 (2000) 2563–2573.
118. T. Moriguchi, N. Salem Jr., Recovery of brain docosahexaenoate leads to recovery of spatial task performance, *J. Neurochem.* 87 (2003) 297–309.
119. Farmer C, Petit HV. Effects of dietary supplementation with different forms of flax in late-gestation and lactation on fatty acid profiles in sows and their piglets. *J Anim Sci* 2009;87:2600–13.
120. Fedorova I, Hussein N, Baumann MH, Di Martino C, Salem N Jr An n-3 fatty acid deficiency impairs rat spatial learning in the Barnes maze. *Behav Neurosci.* 2009 Feb;123(1):196-205.
121. Campoy C, Escolano-Margarit MV, Ramos R, Parrilla-Roure M, Csábi G, Beyer J, Ramirez-Tortosa MC, Molloy AM, Decsi T, Koletzko BVEffects of prenatal fish-oil and 5-methyltetrahydrofolate supplementation on cognitive development of children at 6.5 y of age. *Am J Clin Nutr.*2011 Dec;94(6):1880S-8S. Epub 2011 Aug 17.
122. Church MW, Jen KL, Jackson DA, Adams BR, Hotra JW. Abnormal neurological responses in young adult offspring caused by excess omega-3 fatty acid (fish oil) consumption by the mother during pregnancy and lactation. *Neurotoxicol Teratol.* 2009 Jan-Feb;31(1):26-33. Epub 2008 Sep 16.
123. Collingridge, G.L., Singer, W., 1990. Excitatory amino acid receptors and synaptic plasticity. *Trends in Pharmacological Sciences* 11, 290–296.
124. CAO Xiu-Jing1,*, CAO Jie-Jie1, CHEN Ting-Ting1, CHEN Wei-Heng2, RUAN Di- Yun 2Protective effects of omega-3 fish oil on lead-induced impairment of long-term potentiation in rat dentate gyrus in vivo *Acta Physiologica Sinica*, June 25, 2010, 62 (3): 225-230

125. Tuzun F, Kumral A, Dilek M, Ozbal S, Ergur B, Yesilirmak DC, Duman N, Yılmaz O, Ozkan Maternal omega-3 fatty acid supplementation protects against lipopolysaccharide-induced white matter injury in the neonatal rat brain. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Sep 6.
126. Harper KN, Hibbeln JR, Deckelbaum R, Quesenberry CP Jr, Schaefer CA, Brown AS. Maternal serum docosahexaenoic acid and schizophrenia spectrum disorders in adult offspring. *Schizophr Res.* 2011 May;128(1-3):30-6. Epub 2011 Feb 15.
127. Boucher O, Burden MJ, Muckle G, Saint-Amour D, Ayotte P, Dewailly E, Nelson CA, Jacobson SW, Jacobson JL. 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 May;93(5):1025-37. Epub 2011 Mar 9.
128. Smithers LG, Collins CT, Simmonds LA, Gibson RA, McPhee A, Makrides M. Feeding preterm infants milk with a higher dose of docosahexaenoic acid than that used in current practice does not influence language or behavior in early childhood: a follow-up study of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2010 Mar;91(3):628-34. Epub 2010 Jan 6.
129. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, Ishikura Y, Kiso Y, Yoshimoto T, Guo J, Yamashima T. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res.* 2006 Oct;56(2):159-64. Epub 2006 Aug 14.
130. Delion, S., Chalon, S., Guilloteau, D., Bresnard, J.C., and Durand, G. Alpha Linolenic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *J Neurochem.* 1996; 66, 1582-1591.A
131. S.C. Dyal a,*, G.J. Michael a, R. Whelpton b, A.G. Scott b, A.T. Michael-Titus Dietary enrichment with omega-3 polyunsaturated fatty acids reverses age-related Decreases in the GluR2 and NR2Bglutamate receptor subunits in rat forebrain. *Neurobiology of Aging* 28 .2007; 424–439
132. Gamoh S, Hashimoto M, Hossain S. Chronic administration of docosahexaenoic acid improves the performance of radial arm maze task in aged rats. *Clinical and experimental pharmacology.* 2001;38:266-70

133. Tara Sankar Roy, Frederick J. Seidler, and Theodore A. Slotkin. Prenatal Nicotine Exposure Evokes Alterations of Cell Structure in Hippocampus and Somatosensory Cortex. *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*. 2002; 300/1
134. Wei J, Wang J, Dwyer JB, Mangold J, Cao J, Leslie FM, Li MD. Gestational nicotine treatment modulates cell death/survival-related pathways in the brains of adolescent female rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011 Feb;14(1):91-106. Epub 2010 Apr 29.
135. Parameshwaran K, Buabeid MA, Karuppagounder SS, Uthayathas S, Thiruchelvam K, Shonesy B, Dityatev A, Escobar MC, Dhanasekaran M, Suppiramaniam V. Developmental nicotine exposure induced alterations in behavior and glutamate receptor function in hippocampus. *Cell Mol Life Sci*. 2011 Oct 28.
136. Martin DS, Spencer P, Horrobin DF, Lynch MA. Long-term potentiation in aged rats is restored when the age-related decrease in polyunsaturated fatty acid concentration is reversed. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002;67(2–3):121–30
137. McGahon B, Clements MP, Lynch MA. The ability of aged rats to sustain long-term potentiation is restored when the age-related decrease in membrane arachidonic acid concentration is reversed. *Neuroscience*. 1997;81(1):9–16.
138. McGahon BM, Martin DS, Horrobin DF, Lynch MA. Age-related changes in synaptic function: analysis of the effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids. *Neuroscience*. 1999;94(1):305–14.
139. A.S.Artış, S.Bitiktaş, E.Taşkın, N.Dolu, N.Liman, C.Suer Experimental Hypothyroidism Delays Field Excitatory Post-Synaptic Potentials and Distrupts Hippocampal Long-Term Potentiation in the Dentate Gyrus of Hippocompal Formation and Y-Maze performance in Adult Rats. *Journal of Neuroendocrinolgy* Volume 24, issue 3, pages 422-433 March 2012

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Sena Kara Öncü'ye ait 'Gebelikte ve Laktasyon Döneminde Nikotin Maruziyetinin Konitif Fonksiyonlar Üzerine Olan Olumsuz Etkileri Omega 3 Kullanımı İle Önlenebilir mi?' adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 20.03.2012

İmza

Başkan Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK İmza

Üye Prof. Dr. Tamer GÜNEŞ (Danışman) İmza

Üye Doç. Dr. Hakan GÜMÜŞ İmza

Üye Yard.Doç.Dr. Başak Nur AKYILDIZ İmza