

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI  
BESLENME VE DİYETETİK DOKTORA PROGRAMI**

**GEBELİK VE LAKTASYON DÖNEMİNDE VERİLEN OMEGA 3  
DESTEĞİNİN RAT YAVRULARDAKİ KOĞNİTİF  
FONKSİYONLARA ETKİSİ**

**HAZIRLAYAN**

**HANDE NUR ONUR ÖZTÜRK**

**DOKTORA TEZİ**

**ANKARA – 2024**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI  
BESLENME VE DİYETETİK DOKTORA PROGRAMI**

**GEBELİK VE LAKTASYON DÖNEMİNDE VERİLEN OMEGA 3  
DESTEĞİNİN RAT YAVRULARDAKİ KOGNİTİF  
FONKSİYONLARA ETKİSİ**

**HAZIRLAYAN**

**HANDE NUR ONUR ÖZTÜRK**

**DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. PERİM FATMA TÜRKER**

**ANKARA – 2024**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Hande Nur ONUR ÖZTÜRK tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15/01/2024

**Tez Adı:** Gebelik ve Laktasyon Döneminde Verilen Omega 3 Desteğinin Rat Yavrulardaki Kognitif Fonksiyonlara Etkisi

| Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)                   | İmza  |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| Doç. Dr. Sinem BAYRAM, Başkent Üniversitesi                       | ..... |
| Doç. Dr. Esen YEŞİL, Başkent Üniversitesi                         | ..... |
| Dr. Öğr. Üyesi İrem Olcay EMİNSOY, Başkent Üniversitesi           | ..... |
| Doç. Dr. Nural ERZURUM ALİM, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi | ..... |
| Dr. Öğr. Üyesi Emine YASSIBAŞ, Gazi Üniversitesi                  | ..... |

**ONAY**

Prof. Dr. F. Belgin ATAÇ  
Enstitü Müdürü  
Tarih: ... / ... / .....

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU**

Tarih: ... / ... / .....

Öğrencinin Adı, Soyadı: Hande Nur ONUR ÖZTÜRK

Öğrencinin Numarası:21920148

Anabilim Dalı: Beslenme ve Diyetetik

Programı: Beslenme ve Diyetetik

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı: Doç. Dr. Perim Fatma TÜRKER

Tez Başlığı: Gebelik ve Laktasyon Döneminde Verilen Omega 3 Desteğinin Rat Yavrulardaki Kognitif Fonksiyonlara Etkisi

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 70 sayfalık kısmına ilişkin, 18/12/2023 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %4'tür. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:.....

**ONAY**

Tarih: ... / ... / .....

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad, İmza:

Doç. Dr. Perim Fatma TÜRKER

.....

## TEŞEKKÜR

Lisans döneminden itibaren gösterdiği ilgisiyle bilgisini ve deneyimlerini en içten duygular ile paylaşan, doktora eğitimim boyunca her türlü desteği sağlayan, çok değerli danışmanım Doç. Dr. Perim Fatma TÜRKER'e,

Tez önerisi ve izleme sırasında bana yol gösteren, katkıları ile destekleyen değerli tez izleme jürilerim Doç. Dr. Sinem BAYRAM ve Doç. Dr. Nural ERZURUM ALİM'e,

Çalışmam sırasında her türlü desteği veren, yöntem ve uygulama sırasında deneyimlerini benimle paylaşan başta Vet. Hekim Şima KILIÇ olmak üzere tüm İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Deneysel Tıp Araştırma Laboratuvarı personeline,

Tüm hayatım boyunca bana inanan, destekleyen ve yanımda olan ve her zaman daha iyi biri olabilmem için var gücüyle çabalayan canım annem Çiğdem TUNCEL'e her zaman örnek aldığım babam Ahmet Hakan ONUR'a, beni evlatlarından ayırmadan düşünen, desteklerini esirgemeyen Gülçin – Mustafa ÖZTÜRK'e

Hayatıma girdiği andan itibaren beni her zaman destekleyen, yanımda olan, hayatımı kolaylaştıran sevgili eşim Tuncay ÖZTÜRK'e ve benimle birlikte doktora sürecimin her aşamasında dahil olan, hayat enerjim canım oğlum Yavuz Ata ÖZTÜRK'e

Teşekkürü bir borç bilirim.

## ÖZET

**Onur Öztürk HN. Gebelik ve Laktasyon Döneminde Verilen Omega 3 Desteğinin Rat Yavrulardaki Kognitif Fonksiyonlara Etkisi. Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara, 2024**

Beyin gelişimi ve organogenez gibi süreçlerin sınırlı bir zaman aralığında gerçekleştiği fetal yaşam sırasında yağ asitleri, özel bir öneme sahiptir. Nörogelişim, ağırlıklı olarak, beyin büyümesinin en hızlı olduğu ve LC-PUFA'ların doğumdan sonraki ilk 2 yıl boyunca birikmeye devam ettiği gebeliğin son üç ayında meydana gelir. Anne sütüyle beslenen bebeklerde, Dokosaheksaenoik asit (DHA)'nın nörogelişime katkısı bilinmektedir. Bu çalışma; ratlarda prekonsepsiyon döneminde, gebeliğin 1., 2., 3., haftası ve emzirme döneminde başlanan omega 3 yağ asidi desteğinin rat yavrularının bilişsel fonksiyonu üzerindeki etkisini incelemek üzere planlanmıştır. Çalışma, İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa Deneysel Tıp Araştırma Laboratuvarında (DETALAB), Mayıs-Eylül 2023 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmada 8 haftalık 30 adet primipar Wistar – Albino dişi rat (200-300 g) kullanılmıştır. Çalışma, prekonsepsiyon döneminde (n:5), gebeliğin 1. haftasında (n:5), 2. haftasında (n:5), 3. haftasında (n:5) ve laktasyon döneminde (n:5) oral gavaj yoluyla 400 mg/kg/gün omega 3 desteğine başlanan deney grubu ve herhangi bir destek almayan kontrol grubu (n=5) ile yürütülmüştür. Annelerin omega 3 yağ asidi alımları bulundukları gruba göre başlamış, laktasyon dönemi bitinceye kadar (21 gün) devam etmiştir. Her anneden doğan 2 erkek yavru ile toplam 60 yavru 45 günlük olduklarında bilişsel fonksiyon testi olan Morris Su Labirenti Testi ile uzamsal öğrenme ve referans bellekleri test edilmiştir. İçi opak su dolu tank, hayali olarak dört kadrana bölünmüştür. Havuz üst duvarına ratların yön bulmalarını kolaylaştırmak amacı ile üç yöne yuvarlak, yıldız ve kare şekilli ipuçları yerleştirilmiştir. Hayvanların 60 saniye içinde tankın içindeki kaçış platformunu bulması hedeflenmiştir. Dört gün boyunca günde dört deneme, beşinci gün iste tek deneme (probe denemesi) yapılmıştır. Platformun yeri deneme süresince (ilk dört gün) aynı kadranda tutulmuş fakat probe denemesinde (beşinci gün) kaldırılmıştır. Gruplar arasında başlangıç ağırlıkları, çiftleşmeden önceki ağırlıkları, doğum öncesi ağırlıkları, yavru sayıları ve gestasyon süre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken ( $p<0.05$ ) gebelikte kazanılan ağırlık ortalamaları, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ( $p>0.05$ ) saptanmamıştır. Günlere göre rat yavrularının platformu bulma süre ortalamaları arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.000$ ) ve 4.günde en düşük sürede platformu bulmuşlardır. Gruplara göre incelendiğinde

1. ve 2. deney gününde rat yavrularının platformu bulma süre ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p<0.05$ ) 3. ve 4. günde anlamlı bulunmamıştır. Her bir deneme gününde deneme sırasına göre ratların platformu bulma süreleri arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Sadece grupların üçüncü denemeleri arasındaki ortalama farkı istatistiksel olarak anlamlılığı belirlenmiştir ( $p=0.049$ ) en kısa sürede platformu prekonsepsiyon grubu bulmuştur. Probe testinde (5. deney günü) 60 sn içinde platformun olduğu çeyrek kadranda bulunma yüzdesi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Sonuç olarak kısa ve uzun süreli hafıza için gebeliğin erken dönemlerinde omega 3 desteğine başlamanın daha etkili olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Fetal programlama, gebelik beslenmesi, emzikli beslenmesi, omega-3 yağ asidi, bilişsel fonksiyon.

## ABSTRACT

**Onur Öztürk HN. Effect of Omega 3 Supplementation During Pregnancy and Lactation on Cognitive Functions in Rat Offspring. Başkent University, Institute of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, PhD Thesis, Ankara, 2024.**

Fatty acids play a crucial role during fetal life, a period characterized by limited time for processes such as brain development and organogenesis. The accumulation of Docosahexaenoic Acid (DHA) in the brain coincides with a growth spurt in the gray matter, particularly in the second half of pregnancy. The positive contribution of DHA to neurodevelopment in infants fed with breast milk is well-established. This study aims to investigate the impact of omega-3 supplementation initiated during preconception, the 1st, 2nd, and 3rd weeks of pregnancy, and the lactation period on cognitive functions in rat offspring. The research was conducted at Istanbul University – Cerrahpasa Experimental Medicine Research Laboratory (DETALAB) from May to September 2023. Thirty primiparous Wistar-Albino female rats (200-300 g, 8 weeks old) were used in the study. The experimental group (n:5) received 400 mg/kg/day of omega-3 supplementation during preconception, the 1st week, 2nd week, 3rd week of pregnancy, and lactation period, while the control group (n:5) did not receive any supplementation. Omega-3 intake by mothers continued until the end of the lactation period (21 days) based on their respective groups. Cognitive function testing using the Morris Water Maze Test, evaluating spatial learning and reference memory, was performed on a total of 60 offspring when they reached 45 days of age. The test consisted of a tank filled with opaque water divided into four quadrants. Circular, star-shaped, and square cues were placed in three directions on the upper wall of the pool to facilitate navigation for the rats. The goal was for the animals to find the escape platform within 60 seconds. Over four days, four trials were conducted daily, followed by a single trial (probe trial) on the fifth day. The platform's location remained constant during the trial days, but it was removed during the probe trial on the fifth day.

While statistically significant differences were found in initial weights, weights before mating, pre-pregnancy weights, litter sizes, and gestation period averages among the groups ( $p < 0.05$ ), weight gains during pregnancy did not show a statistically significant difference between groups ( $p > 0.05$ ). The average time to find the platform by rat pups varied significantly across days ( $p = 0.000$ ), with the shortest time recorded on the 4th day. When examined by groups, average times to find the platform on the 1st and 2nd trial days were

statistically significant ( $p<0.05$ ), while no significant differences were observed on the 3rd and 4th days. Significant differences were found in the average times to find the platform for each trial day in sequence ( $p<0.05$ ). Only the average difference between the third trials of the groups was statistically significant ( $p=0.049$ ), with the preconception group finding the platform in the shortest time. In the probe trial (5th day), the percentage of time spent in the quadrant where the platform was located within 60 seconds did not show a statistically significant difference among the mean values ( $p>0.05$ ). In conclusion, initiating omega-3 supplementation during the early stages of pregnancy may be more effective for both short-term and long-term memory.

**Key words:** Fetal programming, pregnancy nutrition, lactation nutrition, omega-3 fatty acids, cognitive function.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| TEŞEKKÜR .....                                                            | i  |
| ÖZET.....                                                                 | ii |
| ABSTRACT .....                                                            | iv |
| İÇİNDEKİLER .....                                                         | vi |
| TABLolar LİSTESİ.....                                                     | ix |
| ŞEKİLLER LİSTESİ.....                                                     | x  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....                                      | xi |
| 1. GİRİŞ.....                                                             | 1  |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                   | 4  |
| 2.1. Prekonsepsiyonel Dönemde Beslenme.....                               | 4  |
| 2.2. Yaşamın İlk 1000 Gününde Beslenme.....                               | 5  |
| 2.2.1. Gebelik döneminde beslenme .....                                   | 5  |
| 2.2.2. Emzicilik döneminde beslenme.....                                  | 6  |
| 2.3. Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri Hipotezi.....              | 6  |
| 2.3.1. Fetal programlama ve epigenetik .....                              | 7  |
| 2.3.2. Fetal beslenme ile ilişkili yetişkinlerde görülen hastalıklar..... | 8  |
| 2.3.2.1. Kardiyovasküler hastalıklar .....                                | 9  |
| 2.3.2.2. Diyabet.....                                                     | 10 |
| 2.3.2.3. Metabolik sendrom.....                                           | 11 |
| 2.3.2.4. Hipertansiyon.....                                               | 11 |
| 2.3.2.5. Psikolojik hastalıklar.....                                      | 12 |
| 2.3.2.6. Nörolojik bozukluklar .....                                      | 13 |
| 2.3.2.7. İmmün bozukluklar.....                                           | 14 |
| 2.4. Esansiyel Yağ Asitlerinin Önemi .....                                | 15 |
| 2.4.1. Omega 3 yağ asitleri .....                                         | 16 |
| 2.4.2. Gebelik ve emzicilik döneminde omega 3 yağ asidi kullanımı...      | 17 |
| 2.5. Beyin Gelişimi.....                                                  | 18 |
| 2.5.1. Sinaptik plastisite .....                                          | 21 |

|          |                                                             |    |
|----------|-------------------------------------------------------------|----|
| 2.5.2.   | Öğrenme .....                                               | 22 |
| 2.5.3.   | Bellek .....                                                | 23 |
| 2.5.3.1. | Bellek sınıflandırması.....                                 | 23 |
| 2.5.3.2. | Belleğin Pekiştirilmesi .....                               | 24 |
| 2.5.3.3. | Bellek ve sorumlu beyin yapıları.....                       | 24 |
| 2.6.     | Beyin Gelişimi ve Omega 3 Yağ Asidi .....                   | 25 |
| 2.7.     | Bilişsel Fonksiyon ve Omega 3 Yağ Asidi .....               | 27 |
| 2.8.     | Bilişsel Fonksiyon Testleri.....                            | 29 |
| 2.8.1.   | Yükseltilmiş T Labirenti.....                               | 29 |
| 2.8.2.   | Yüksek artı labirent testi .....                            | 29 |
| 2.8.3.   | Sekiz kollu radyal su labirenti.....                        | 29 |
| 2.8.4.   | Radyal kol labirent.....                                    | 30 |
| 2.8.5.   | Barnes labirenti .....                                      | 30 |
| 2.8.6.   | Morris su labirenti.....                                    | 30 |
| 3.       | GEREÇ VE YÖNTEM .....                                       | 32 |
| 3.1.     | Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi.....              | 32 |
| 3.2.     | Çalışma Gruplarının Belirlenmesi.....                       | 34 |
| 3.3.     | Omega 3 Desteği Miktarının Belirlenmesi .....               | 36 |
| 3.4.     | Morris Su Labirenti .....                                   | 37 |
| 3.5.     | İstatistiksel Analiz .....                                  | 38 |
| 4.       | BULGULAR .....                                              | 39 |
| 4.1.     | Anne Ratlara Ait Tanımlayıcı Bilgiler .....                 | 39 |
| 4.2.     | Yavru Ratlar ile İlgili Bilgiler .....                      | 41 |
| 4.3.     | Günlere Göre Yavru Ratların Platformu Bulma Süresi .....    | 44 |
| 4.4.     | Günler Arasındaki Farkların Gruplara Göre Dağılımı .....    | 44 |
| 4.5.     | Denemelere Göre Yavru Ratların Platformu Bulma Süresi ..... | 46 |
| 4.6.     | Denemeler Arasındaki Farkların Gruplara Göre Dağılımı ..... | 47 |
| 4.7.     | Probe Testi ile Gruplar Arasındaki Fark .....               | 49 |

|                                  |           |
|----------------------------------|-----------|
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>         | <b>51</b> |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b> | <b>55</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>           | <b>57</b> |
| <b>EKLER</b>                     |           |
| <b>EK 1. ETİK KURUL ONAYI</b>    |           |
| <b>EK 2: PROJE ONAYI</b>         |           |



## TABLÖLER LİSTESİ

|                                                                                                                                                               | Sayfa |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Tablo 2.4.1. ALA, EPA ve DHA içeren besinlerin ortalama içerikleri .....                                                                                      | 18    |
| Tablo 2.4.2. Gebe ve emziklilerde omega 3 yağ asidi gereksinmesi .....                                                                                        | 18    |
| Tablo 2.5.1. Beyin gelişim süreçleri .....                                                                                                                    | 20    |
| Tablo 3.1.1. Ratların tükettiği yemin bileşimi .....                                                                                                          | 32    |
| Tablo 3.3.1. Kullanılacak n-3 miktarının belirlenmesi için incelenen çalışmalar .....                                                                         | 36    |
| Tablo 4.1.1. Anne ratlara ait tanımlayıcı bilgiler .....                                                                                                      | 40    |
| Tablo 4.1.2. Anne ratlara ait tanımlayıcı bilgilerin gruplar arası istatistiksel anlamlılıkları .....                                                         | 40    |
| Tablo 4.2.1. Doğan yavru sayısı ve gestasyon süresi .....                                                                                                     | 41    |
| Tablo 4.2.2. Doğan yavru sayısı ve gestasyon süresi ortalamaları değişimin gruplar arası istatistiksel anlamlılıkları .....                                   | 42    |
| Tablo 4.2.3. Günlere göre yavru rat ağırlığındaki değişim .....                                                                                               | 43    |
| Tablo 4.2.4. Günlere göre yavru rat ağırlığındaki değişimin gruplar arası istatistiksel anlamlılıkları .....                                                  | 43    |
| Tablo 4.3.1. Günlere göre yavru ratların platformu bulma süreleri.....                                                                                        | 44    |
| Tablo 4.3.2. Günlere göre yavru ratların platformu bulma sürelerinin gruplar arası istatistiksel anlamlılıkları .....                                         | 44    |
| Tablo 4.4.1. Günler arasındaki farkların gruplara göre dağılımı .....                                                                                         | 45    |
| Tablo 4.4.2. Günler arasındaki farkların dağılımının gruplar arası istatistiksel anlamlılıkları .....                                                         | 46    |
| Tablo 4.5.1. Denemelere göre yavru ratların platformu bulma süresi .....                                                                                      | 47    |
| Tablo 4.5.2. Denemelere göre yavru ratların platformu bulma süresinin gruplar arası istatistiksel anlamlılıkları .....                                        | 47    |
| Tablo 4.6.1. Deney gruplarına göre yavru ratların platformu bulma sürelerinin denemeler arasındaki farkların gruplara göre dağılımı .....                     | 48    |
| Tablo 4.6.2. Deney gruplarına göre yavru ratların platformu bulma sürelerinin denemeler arasındaki farkların gruplar arası istatistiksel anlamlılıkları ..... | 49    |
| Tablo 4.7.1. Probe testinin gruplar arasındaki farkı .....                                                                                                    | 50    |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                                | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 2.4.3.1. Uzun dönem bellek tipleri .....                                 | 23    |
| Şekil 3.1.1. Anne ratların kafes ortamı .....                                  | 33    |
| Şekil 3.1.2. Harem .....                                                       | 33    |
| Şekil 3.1.3. Son trimester gebe rat, postpartum 1., 7. ve 21. gün .....        | 34    |
| Şekil 3.3.1. Araştırmanın çalışma planı .....                                  | 35    |
| Şekil 3.4.1. Deney Düzenegi .....                                              | 37    |
| Şekil 4.4.1. Günlere göre grupların platformu bulma süre ortalamaları .....    | 46    |
| Şekil 4.6.1. Denemelere göre grupların platformu bulma süre ortalamaları ..... | 49    |

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

|                   |                                                                                             |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| AA                | araşidonik asit                                                                             |
| ACE               | anjiyotensin dönüştürücü enzim                                                              |
| ALA               | a-linolenik asit                                                                            |
| Ang               | anjiyotensin                                                                                |
| ARYA              | The Atherosclerosis Risk in Young Adults (Genç Erişkinlerde Ateroskleroz Riski Çalışması)   |
| DEHB              | dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu                                                 |
| DETALAB           | Deneyisel Tıp Araştırma Laboratuvarı                                                        |
| DHA               | dokosaheksaenoik asit                                                                       |
| DNA               | deoksiriboz nükleik asit                                                                    |
| DoHAD             | The Developmental Origins of Health and Disease (Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri) |
| EPA               | eikosapentaenoik asit                                                                       |
| HDL-K             | yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol                                                    |
| HBSC              | The Helsinki Birth Cohort Study (Helsinki Doğum Kohort Çalışması)                           |
| HPA-A             | hipotalamik hipofiz adrenal eksen                                                           |
| IGF               | insülin benzeri büyüme faktörü                                                              |
| IOM               | Institute of Medicine (Tıp Bilimleri Enstitüsü)                                             |
| IUGR              | intrauterin gelişim kısıtlılığı                                                             |
| KVH               | kardiyovasküler hastalık                                                                    |
| LA                | linoleik asit                                                                               |
| LCP               | uzun zincirli polien                                                                        |
| LC PUFA           | uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri                                                   |
| LTP               | long-term potentiation (uzun vadeli güçlenme)                                               |
| MetS              | metabolik sendrom                                                                           |
| MWM               | Morris water maze (Morris su labirenti)                                                     |
| n-3               | omega 3                                                                                     |
| n-6               | omega 6                                                                                     |
| PAPP-A            | gebeliğe özgü plazma protein-A                                                              |
| PFK               | prefrontal korteks                                                                          |
| PUFA              | çoklu doymamış yağ asitleri                                                                 |
| RAS               | rennin – anjiyotensin sistemi                                                               |
| RNA               | ribonükleik asit                                                                            |
| SERT              | serotonin taşıyıcıları                                                                      |
| SGA               | small for gestational age (gestasyonel yaşına göre küçük)                                   |
| T <sub>2</sub> DM | tip 2 diyabet                                                                               |

# 1. GİRİŞ

Konsepsiyondan başlayıp 2 yaşa kadar süren yaşamın ilk 1000 günü, çocuğun gelecekteki sağlıklı olma durumu için kritik önem taşır (1). Hücre bölünme hızının en yüksek olduğu bu dönemde oluşan doku ve organların beslenmesinin etkileri yaşam boyu görülmektedir (2). Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri (The Developmental Origins of Health and Disease - DOHaD) hipotezi, doğum öncesi dönemde, yetersiz beslenme, enfeksiyon veya stres gibi olumsuz ortamlara maruz kalmanın, yavruların sağlık yolu üzerinde uzun vadeli veya kalıcı etkilere sahip olabileceği hassas bir gelişim dönemi olduğunu varsayar ve buna “fetal programlama” denir (3).

Beyin gelişimi, gebeliğin üçüncü haftasında başlayan ve yaşam süresi boyunca devam eden karmaşık bir olaydır (4). Genel beyin ağırlığı erken çocukluk döneminde hızla artarak 3 yaşına kadar üç katına çıkar ve daha sonra artması yavaşlayarak yaklaşık 10 yaşında yavaş yavaş bir platoya ulaşır. Bireyin beyin ağırlığı daha sonra yaşamının yaklaşık beşinci on yılında azalmaya başlar ve yaşlılık döneminde genç yetişkinlik döneminden yaklaşık %11 daha az olan bir düzeye ulaşır (5).

Biliş, dokunma, işitme, görme gibi dıştan gelen uyaranların kortekse iletildiği, cevapları beynin farklı bölgelerinden gelen süreç olarak tanımlanabilir. Bilişsel fonksiyon ise odaklanma, yön değiştirme, bölünme ya da belli bir görev sırasında ya da uyarana karşı dikkati sürdürme süreçleriyle dikkat; planlama, düşünceleri organize etme, başlatma, inhibisyon/bastırma, duygusal kontrol ile yönetici işlevler; görsel inceleme, çizme, kurgulama ile görsel algısal yetenek; görsel ve işitsel bilgileri geri çağırma ve hatırlama ile hafıza ve sözel anlatım/ekspresif ve dili algılama/reseptif ile dil gibi birçok alanı barındıran bir bilişsel beceriler bütünüdür (6, 7). Nöropsikolojik değerlendirmeler, test edilen düşünce alanına göre kategorize edilebilir. Frontal lob, temporal lob, paryetal lob, hipokampus veya beynin diğer yapıları için yapılacak nöropsikolojik değerlendirmeler ile bilişsel fonksiyon değerlendirilebilir (8).

Fetal gelişim sırasında, merkezi sinir sistemi içinde fetal doku sentezi için gerekli substratları sağlamak ve normal beyin gelişimini koordine eden biyokimyasal süreçlerde kofaktör olarak yeterli miktarda enerji ve protein, esansiyel yağ asitleri ve çeşitli temel mikro besin ögeleri gereklidir (9). Yağ asitleri membran fosfolipidlerinde yer alır ve doğum öncesi büyüme ve gelişmede, bilişsel ve davranışsal gelişim ile enerji metabolizmasında önemli rol

oyunar (10). Gebelik dönemi kadar laktasyon dönemi de, özellikle beyin, pankreas, yağ dokusu ve karaciğer gibi glukoz homeostazı organların farklılaşması ve olgunlaşması için çok önemlidir. Sütte bulunan hormonlar, immünoglobulinler, nükleotidler, büyüme faktörleri ve antioksidan enzimler gibi biyolojik aktif bileşenler metabolik düzenlemede yer alır ve bebeklik döneminde büyüme ve gelişmeye aracılık edebilir (11). Besinlerin sadece morfolojik gelişim için değil, aynı zamanda beyin nörokimyası ve nörofizyolojisi için de hayati olduğu iyi bilinmektedir. Geç fetal ve erken neonatal yaşam dönemlerinde, hipokampus, görsel ve işitsel korteksler ve striatum gibi bölgeler, onları işlevsel kılan morfogeneze ve sinaptogeneze ile karakterize edilen hızlı bir gelişim gösterir. Bilişsel gelişim düşünüldüğünde, diyet gibi çevresel koşulların uzun süreli bir etkiye sahip olabileceği hassas ve kritik gelişim aşamaları vardır. Nörokimyasal değişiklikler, nörotransmitter sentezi, reseptör sentezi ve nörotransmitter geri alım mekanizmalarındaki değişiklikleri içerir. Nörofizyolojik değişiklikler, metabolizma ve sinyal yayılımındaki değişiklikleri yansıtır (12).

Omega 3 (n-3) yağ asitleri öncüsü alfa linoleik asit (ALA), iki ana n-3 yağ asidi olarak kabul edilen eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA)'e metabolize edilir. ALA, yeşil yapraklı sebzeler, bitkiler, bitkisel yağlar, keten ve kanola gibi sert kabuklu yemişler ve tohumlar gibi bitkisel kaynaklarda bulunur. EPA ve DHA'nın en zengin kaynağı deniz balıkları (uskumru, somon, ringa balığı ve sardalya gibi) ve deniz ürünleridir. Bu iki n-3 yağ asidi olan EPA ve DHA, hücre zarı akışkanlığı, nörotransmisyon, iyon kanalları, enzim regülasyonu, gen ekspresyonu ve miyelinasyon gibi nöral aktivite ile ilgili birçok önemli fonksiyonla ilişkilidir. DHA tek başına beynin gri maddesindeki fosfogliseritlerin yaklaşık %30'unu oluşturur ve optimal nöronal fonksiyon için gereklidir. Beyin dokularında DHA tercihen büyüme konilerinde, astrositlerde, sinaptozomlarda, miyelin, mikrozomal ve mitokondriyal membranlarda birikir. Omega 3 yağ asitleri, serotonerjik yanıt, sinyal iletimi ve fosfolipid devri dahil olmak üzere çeşitli anahtar nörotransmitter işlevlerine aracılık eder (13).

Perinatal dönemde beyninin hızlı büyümesi ve ilk aylarda sinaptogenezin fazla olması nedeniyle çoklu doymamış uzun zincirli yağ asidi (PUFA), DHA ve araşidonik asit (AA) ihtiyacı artmıştır. PUFA'dan oluşan eikozanoidler hücre bölünmesi, sinaptogenez ve nöral hücre apoptozisini etkilemektedir. Beynin yaşam boyu değişmesi gibi, beslenmenin biliş üzerindeki etkisi de değişebilir (14). Yağ asitleri, beyin gelişimi ve organogenez gibi süreçlerin sınırlı bir zaman aralığında gerçekleştiği fetal yaşam sırasında özel bir öneme

sahiptir. Fetal beyin dokularından alınan toplam lipidlerin yağ asidi analizi, gebeliğin son üç ayında toplam n-3 ve omega 6 (n-6) yağ asitlerinin birikiminin gebelik ilerledikçe aşamalı olarak arttığını göstermiştir. Fetal karaciğer dokusu için, intrauterin gelişim sırasında bu yağ asitlerine yönelik yüksek fetal talebi gösteren doğrusal bir artış gözlemlenmiştir (15). Omega 3 ve n-6 uzun zincirli doymamış yağ asitleri (LCPUFA), bebek ve çocuk beyin gelişimi için kritik öneme sahiptir; membran akışkanlığı üzerindeki etkilerden gen ekspresyonunun düzenlenmesine kadar çok sayıda nöronal süreçte yer alırlar. DHA'nın beyinde birikimi, gebeliğin ikinci yarısında niceliksel olarak belirgin bir birikim ile uterusda başlar. LCPUFA'nın eksiklikleri ve dengesizlikleri, bilişsel ve davranışsal performanstaki bozulmalarla ilişkilidir (16). Doğumdan sonra anne sütü yenidoğan için AA ve DHA kaynağıdır; anne sütündeki temel çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA)nin içeriği, bu yağ asitlerinin anne tarafından alınmasına bağlıdır. DHA'nın daha iyi nörogelişim için katkısı, anne sütüyle beslenen bebeklerde belgelenmiştir. Bununla birlikte, anne sütündeki farklı DHA düzeylerinin ve emzirme dönemi ile sınırlı anne DHA takviyesinin etkileri halen araştırılmaktadır (17). Gebelik sırasında n-3 yağ asitlerinden yoksun olmanın, doğum sonrası takviye ile geri döndürülemeyecek olan görsel ve davranışsal eksikliklerle ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bu nedenlerle, gebelik boyunca yeterli miktarda n-3 yağ asitlerinin fetusa sağlanması önemlidir (18). DHA, insan beynindeki n-3 PUFA'ların %90'ını ve toplam lipidlerin yaklaşık %10-20'sini oluşturur ve anne ve bebek sağlığı üzerinde olumlu etkilerle ilişkilidir. Daha yüksek DHA alımı şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon, anksiyete ve davranış bozuklukları riskini azaltırken, yetersiz DHA seviyeleri psikiyatrik hastalıklar için potansiyel bir risk faktörü gibi görünmektedir (19).

Gebelik ve emzicilik döneminde omega 3 desteğinin yavrunun beyin ve kognitif gelişiminde önemli olduğu bilgisi literatürde bulunmaktadır. Fakat desteğin başlangıç zamanının bilişsel fonksiyon üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Bu çalışma in vivo araştırma niteliğinde olup gebeliğin farklı dönemlerinde (gebelik öncesi ve esnası) ve emzicilik döneminde başlanan omega 3 desteğinin yavrulardaki bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştırmak hedeflenmiştir. Omega 3 desteğine başlanma zamanının etkisinin araştırılması yönüyle özgündür. Bu çalışma; ratlarda prekonsepsiyon dönemi, gebeliğin 1., 2., 3., haftasında ve emzirme döneminde başlanan n-3 yağ asidi desteğinin yavrulardaki bilişsel fonksiyon üzerindeki etkisini incelemek üzere planlanmıştır. Kullanılan omega 3 desteği süresi arttıkça yavrulardaki bilişsel fonksiyonların iyileşeceği düşünülmüştür.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Prekonsepsiyonel Dönemde Beslenme

Prekonsepsiyonel dönem, gebelikten önceki döneme verilen isimdir. Bu dönemin önemi annenin fizyolojik ve psikolojik olarak gebeliğe kendini hazırlayacak olmasıdır. Prekonsepsiyon döneminde yeterli ve dengeli beslenme, bebeğin sağlığını etkileyebilecek komplikasyonların azaltılmasında önemli rol oynamaktadır (20). Gebelik öncesi bakım, gebelik sonuçlarını iyileştirmek için gebelik öncesi dönemde anne sağlığı sorunlarını ve çevresel risk faktörlerini ele almak için önerilen bir kavramdır. Pratik olarak, gebelik öncesi bakım stratejileri, çiftlere gebe kalmadan önce sunulan davranışsal, biyomedikal ve sosyal müdahaleler olarak tanımlanabilir ve böylece iyileştirilmiş yaşam tarzı seçimleriyle bazı önlenabilir hastalıklardan kaçınılabilir (21). Gebeliğin bir çocuğun yaşam yörüngesi üzerinde derin bir etkisi vardır. Fetal yaşam sırasında yetersiz ve dengesiz beslenen annelerden doğan bebeklerin yetişkin yaşamlarında kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve kronik enfeksiyon görülme riski artmaktadır. Diğer yandan maternal obezitenin varlığı da preeklampsi, gebelik yaşına göre büyük bebek, gestasyonel diyabet gibi anne ve bebek sağlığını etkileyen sağlık sorunları ile ilişkilidir (22). Gebe kalma anında, özellikle annenin beslenme durumu, embriyonik ve fetal büyümenin önemli bir belirleyicisidir. Plasenta ve fetüsün büyümesi, preimplantasyon döneminde ve ilk haftalarda gerçekleşen hızlı plasantasyon döneminde annenin beslenme durumuna karşı en savunmasız olduğu zamandır. Çoğu organ, son adet döneminden 3-7 hafta sonra gelişir ve o zaman herhangi bir teratojenik etki meydana gelebilir. Annenin beslenme durumu, genetik, çevre, yaşam tarzları, hastalıklar, fizyolojik faktörler ve ilaç-toksik maddelere maruz kalma gibi çok sayıda değişkenden etkilenir (23). Özellikle planlanmayan gebeliklerde alkol, tütün ve diğer maddelerin kullanımı, beslenme yetersizlikleri ve hipertansiyon, obezite, diyabet gibi kronik sağlık sorunları ve gebelik öncesi dönemde yaşanan sağlık riskleri sıklıkla devam etmektedir. Bu durumlar preeklampsi, prematürelilik, düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz gebelik sonuçlarını doğurabilmektedir. Bu nedenle prekonsepsiyonel dönemde hem anne hem de baba adayının beslenme ve yaşam tarzının düzenlenmesi, olumsuz gebelik sonuçlarından uzaklaşmaya yardımcı olmaktadır (24).

## **2.2. Yaşamın İlk 1000 Gününde Beslenme**

Beslenme, bireyin ana rahmine düştüğü anda başlayıp yaşamı boyunca devam eder. Erken dönemde maruz kalınan ortam, besinler ve beslenme davranışlarının yetişkinlik dönemindeki sağlık durumunu belirleyici olduğu konusunda teoriler ortaya konulmaktadır (25). Yaşamın ilk 1000 günü, gebelik ile birlikte başlayıp 2 yaşına kadar devam eden ve yaşam boyu sürecek olan optimum sağlık, büyüme ve gelişimin temellerinin atıldığı eşsiz bir dönemdir. Bu kritik dönemde anne ve çocuğa olan ilgi çocuğun büyüme, gelişme ve öğrenme yeteneği üzerinde derin bir etkiye sahiptir. Gebelik öncesi, gebelik ve doğum sonrası dönemde anne beslenmesindeki yetersizlikler, bozulmuş anne ve çocuk sağlığıyla ilişkilidir (26, 27). Yaşamın ilk 1000 günü tüm organ sistemlerinin hızlı büyümesi ve olgunlaşması, metabolik kalıpların oluşması ile karakterizedir. Nörogelişimsel, bilişsel fonksiyonların en hızlı olduğu, mikrobiyom ve savunma mekanizmaları dahil olmak üzere immünolojik tepkilere karşı tolerans gelişimi ve aynı zamanda kazanılacak doğru beslenme davranışlarını programlayabilmek adına kritik bir dönemdir. Bu bağlamda bireyin erken çocukluk dönemindeki sağlık durumunun bulaşıcı olmayan salgın hastalıkların azaltılmasındaki rolü oldukça büyüktür (25).

Gebelik, işleyen metabolik düzenin üzerine eklenen fetal büyüme iken emzirme ise bebek için büyüme ve gelişmenin sağlanması için depoların kullanıldığı önemli bir metabolik süreçtir. Gebelik ve emziliklik dönemindeki beslenme yetişkinlikte oluşabilecek kronik hastalıkları engelleyeceğinden bu dönemde yeterli ve dengeli beslenme önemli yer tutmalıdır (28). Erken yaşam etkilerinden olumlu veya olumsuz etkilenen bireyler, anne karnındaki ve/veya erken yaşam ortamını etkileyen hem anne hem de babaya ait faktörler yoluyla etkileri sonraki kuşağa aktarır. Bu nedenle, bir nesilden diğerine “sağlık sermayesi” aktarma döngüsü vardır (29).

### **2.2.1. Gebelik döneminde beslenme**

Gebelik, annenin kendi beslenmesi ve büyüyen fetüsün ihtiyaçlarını karşılamak, fetal gelişim ve laktasyon için gerekli besin öğelerini depolamak için besin alımının son derece önemli olduğu bir dönemdir (30). Gebelik, beslenmenin en dikkat edildiği dönemlerden biridir. Verilmesi gereken mesaj tüketilen besinlerin miktarından çok çeşitliliği ve diyet kalitesi ile ilgili olmalıdır. Bu da, diyetin meyve, sebze, baklagiller, tam tahıllar, deniz ürünleri, sert kabuklular ve yağlı tohumlar gibi n-3 yağ asitleri içeren sağlıklı yağlar olmak üzere besleyici değeri yüksek çeşitli besinlere dayandırılmasıyla başarılabilir. Gebelikten

önce ve/veya gebelik sırasında "ihtiyatlı" veya "sağlık bilincine sahip" yeme alışkanlıkları bildiren kadınların gebelik komplikasyonları ve çocuk sağlığıyla ilgili olumsuz sonuçları daha az olabilir (31). Maternal yetersiz beslenmenin uç noktalarında, fetüs “büyüme pahasına hayatta kalmak” için kronik fetal büyüme kısıtlaması geliştirir. Bu fenotipte, pankreatik büyüme - gelişme ve insülin sekresyonunun azalması; periferik dokularda (iskelet kası gibi) glukoz alımı için artan kapasite; protein sentezi ve hücre büyümesi için amino asidin azaltılmış kullanımı ve fetüste hipoksi ile hepatik insülin direncinin gelişmesi görülmektedir (32).

### **2.2.2. Emzilik döneminde beslenme**

Anne sütü, bebeklerin bağışıklık durumunda rol oynayan çeşitli biyoaktif bileşenleri içeren karmaşık bir sıvıdır. İmmünoloji, epigenetik, mikrobiyom ve kök hücreler üzerine yapılan bir çalışmadan elde edilen bulgular, emzirmenin hem emziren kadınlarda hem de bebeklerde sonuçları iyileştirebileceğini göstermektedir (33). Anne sütü yenidoğana pasif bağışıklık sağlar ve bebeğin bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını uyarır. Anne sütünün bileşimi dinamikdir ve emzirme döneminin yanı sıra tek bir besleme sırasında bile değişebilir. Anne sütünün %87'si su iken, kalan %13'ü bağışıklık faktörleri, hormonlar ve enzimler dahil olmak üzere bebek sağlığına fayda sağlayan besinsel ve biyoaktif bileşikleri içerir. Anne sütü aynı zamanda önemli bir mikroorganizma kaynağıdır. Böylece anne, emzirerek bebeğin sindirim sistemi için ilk aşırı sağlar ve faydalı bir mikrobiyota oluşumunu destekler. Bağırsaktaki bu kolonizasyon, yalnızca yaşamın erken evrelerinde değil, yetişkinlikte de sağlık üzerinde büyük bir etkiye sahiptir ve alerji, otoimmün hastalıklar ve obezite gibi durumların gelişmesini engeller (34).

### **2.3. Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri Hipotezi**

Gebelik sırasında gelişmekte olan fetüs, beslenme gereksinimleri de dahil olmak üzere tamamen annesine bağımlıdır. Bu nedenle annenin beslenmesi, büyüme, gelişme ve gebelik sonuçlarında önemli bir role sahiptir. Bu rol, fetal ve yenidoğan dönemlerin ötesine yetişkin yaşamına da uzanır. Gebelik sırasında optimal olmayan beslenmenin, yetişkinlik döneminde olsalar bile belirgin sonuçlar doğurabileceği gösterilmiştir (3). Bu gözlemler, “fetal programlama” hipotezi olarak bilinen bir hipotezin doğmasına yol açmıştır. Programlama, bir organizmanın kritik bir gelişim periyodu sırasında meydana gelen bir uyarana verdiği yanıt olarak tanımlanabilir. Gelişimsel süreçler belirli bir sırayla meydana geldiğinden, büyüme veya olgunlaşma evreleri sırasında dış sinyallere yanıt olarak meydana gelen

adaptasyonlar genellikle geri döndürülemez olacaktır. Dolayısıyla çevrenin fizyolojik ve uzun vadeli sağlık ve esenlik üzerinde kalıcı bir etkisi olabilir (35). İnsan ve hayvan çalışmaları, yaşamın erken döneminde değişen beslenmenin, yetişkinlerde kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi bulaşıcı olmayan hastalıklara yatkınlık oluşturmalarının önemini fazlasıyla ortaya koymuştur. Bu kavram “Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri” (DoHAD) olarak tanımlanmaktadır. Doğum öncesi ve doğum sonrası gelişimin kritik dönemlerinde, çevresel uyaranların gelişim yollarını etkileyebileceği ve yavruları artan hastalık duyarlılığı için "programlayabileceği" öne sürülmektedir (36-38). Fetal programlama teriminden 2000’li yıllarda ilk kez düşük doğum ağırlığı ile artan koroner hastalık riski arasındaki ilişkiyi araştıran İngiliz epidemiyolog David Barker tarafından bahsedilmiştir (39, 40). Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri (DOHAD) hipotezi, doğum öncesi dönemin yetersiz beslenme, enfeksiyon veya stres gibi olumsuz ortamlara maruz kalmanın sağlık üzerinde uzun süreli veya kalıcı etkilere sahip olabileceği “gelişimsel programlama” olarak adlandırılan hassas bir gelişim dönemi olduğunu öne sürer. Birçok araştırma, tip 2 diyabet ve hipertansiyon dahil olmak üzere kardiyometabolik hastalıkların programlanmasında erken yaşam ortamının rolüne odaklanmıştır (41-43). "Tutumlu Fenotip Hipotezi”, gelişim sırasında tahmin edilen dış ortama göre gerçekleşen bir dizi uyarlamayken, "Öngörücü Adaptif Yanıt" teorisi ise, fetüsün doğacağı ortamı tahmin etmenin ve uygun şekilde hazırlamanın seçici avantajlara sahip olduğunu savunmaktadır. Bu hipotezlerin gözlemlenmesinin gücü, hastalıkların fetal ve doğum sonrası ortamlar arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanmasıdır (35).

### **2.3.1. Fetal programlama ve epigenetik**

“Genler ötesinde genetik” anlamına gelen epigenetik, Deoksiriboz nükleik asit (DNA) diziliminde değişikliğe neden olmayan fakat kalıtsal olarak aktarılabilen gen ifadesindeki değişiklikleri inceleyen bir bilim dalıdır. DNA’da kodlu olmayan mekanizmaların; gen ekspresyonundaki olası kalıtsal ve çevresel değişiklikleri epigenetik ile aktarılmaktadır. DNA’da depolanan bilgiler ışığında organizma olası fenotipini belirler. Epigenetik mekanizmalar ise çevresel etkiler ve tanımlanamayan faktörler ile birlikte epigenotip adı verilen bir yapı oluşturur (44).

Annenin diyeti, yaşamın sonraki dönemlerinde yavrularda hastalık riskine karşı bireysel duyarlılığı etkileyen bir fetal “epigenetik imzaya” katkıda bulunur. Fetal dokudaki epigenetik modifikasyonlar, gebelik ortamının gen fonksiyonu ile etkileşimi yoluyla

metabolik hastalık programlamasında mekanik bir rol oynar. Bu tür epigenetik modifikasyonlar, DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve/veya kodlamayan Ribonükleik asid (RNA)'lardaki değişiklikler yoluyla meydana gelebilir (45). Döllenmeden sonraki ilk birkaç gün, ana gametlerden gelen epigenetik işaretlerin büyük ölçüde hücreleri, gastrulasyonda ve sonrasında hücre ve dokuya özgü işaretler almaya hazır hale getirmek için silinir, epigenetik yeniden programlamanın özellikle dinamik bir aşamasını oluşturur. Genomik damgalarda kökene özgü metilasyonu koruyan moleküler mekanizmaları içeren bu erken gelişimsel süreçler dizisi, epigenetik olarak aracılık edilen fetal programlama etkileri için konsepsiyondan sonraki döneme işaret eder (46). İntrauterin yaşam sırasındaki fetal programlama, fetal genomdan bağımsız olarak fetal fenotipi etkileyen maternal genlerle ilişkilendirilebilir. Belirli maternal genlerin, genin fenotipe transferinden bağımsız olarak fetal fenotipi etkileyebileceği düşünülmektedir. Bir organizmanın orijinal olarak bakteriyel ve viral enfeksiyonlardan gelen genlerinin başka bir organizmanın fizyolojisini etkileyebileceği genel konsepti ile bir insandaki anneden ve babadan gelen bir genin etkileyebileceğini öne süren ileri fetal programlama hipotezini desteklenmektedir (47). Hipotalamik hipofiz adrenal eksen (HPA-A), olumsuz erken yaşam ortamlarının programlama etkilerine duyarlı anahtar fetal organ sistemlerinden biridir. Güçlü metabolik eylemlerinin yanı sıra nöropsikiyatrik stres tepkisini düzenlemesi göz önüne alındığında, HPA-A'nın uyumsuz programlaması, erken yaşamdaki sıkıntıların zayıf yetişkin sağlığına yatkın olduğu kilit bir mekanizma olabilir (48). Stres fizyolojisinin, özellikle hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen tarafından üretilen glukokortikoid hormonlarının benzer uzun vadeli sağlık değişkenlerini tetikleyebileceği ve aynı zamanda epigenetik modifikasyonların, değişen gen düzenleme kalıplarıyla erken deneyimleri birbirine bağlayan biyolojik anılar olarak önemini ortaya koyduğu gösterilmiştir. Annenin olumsuz çevreye maruziyetinin rolü, büyüme ve gelişmenin erken deneyimlere yanıt vermesinin önemi ve ortak sosyal sağlık eğilimlerinin nesiller arası önemli bir katkısı olarak gelişimsel plastisitenin önemine odaklanılmıştır (49).

### **2.3.2. Fetal beslenme ile ilişkili yetişkinlerde görülen hastalıklar**

Çeşitli topluluklardan gelen gözlemler, Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri (DOHaD) teorisini güçlendirmiştir. II. Dünya Savaşı'ndan sonra meydana gelen tarihi Hollanda kıtlığında, kıtlık nedeniyle İntrauterin Gelişim Kısıtlılığı (IUGR) ile doğan çocuklarda metabolik, kardiyovasküler, hepatik, renal ve nörobilişsel bozukluk ve Tip 2 diyabet (T<sub>2</sub>DM) prevalansının daha yüksek olduğu bulunmuştur (50). Büyük Çin Kıtlığı

(1959-61) sırasında doğan insanların obezite, şizofreni, metabolik sendrom ve hipertansiyon riskinin artmasının yanı sıra doğurganlığın azalması ve yetişkin boyunun kısalmasından da muzdariptirler (51). Araştırmalar, yetersiz beslenmiş bir fetüsün yaptığı adaptasyonların kardiyovasküler hastalığa neden olduğunu, beyin gibi hassas organları korumak için metabolik, hormonal veya kardiyak çıkışın yeniden dağılımı ve besin ögesi gereksinimlerini karşılamak için büyümenin yavaşlatılması sonucuna bağlamışlardır. İnsan yaşam biçimindeki değişiklikler veya yetişkinlik döneminde alınan tedavilerle karşılaştırıldığında, fetüsün erken gelişim sırasında maruz kaldığı belirli durumlar vücudun yapısı ve işlevi üzerinde kalıcı etkilere sahip olma eğilimindedir (39, 52, 53). Çeşitli mekanizmalara rağmen, fetüsün yetersiz veya aşırı beslenmesi koşulları altında meydana gelen intrauterin programlama metabolik sendrom (MS), Tip 2 diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıklara bireysel eğilim gelişmesine yol açar. Doğum ağırlığının yaşam boyunca kan basıncı üzerindeki etkisinin son derece karmaşık olduğunu göstermektedir. Büyük olasılıkla, hipertansiyon sadece düşük doğum ağırlığı tarafından değil, aynı zamanda gebelik aşaması için yeterli sınırları aşan ağırlık artışlarından da indüklenebilir (40).

#### **2.3.2.1. Kardiyovasküler hastalıklar**

Son 30 yılda yürütülen kapsamlı ileriye dönük kohort çalışmalarında, doğum ağırlığı ile hipertansiyon, ölümcül olmayan koroner hastalık ve inme insidansı arasında güçlü bir negatif korelasyon bulunmuştur. Erkeklerin, IUGR ile doğan kadınlara göre kardiyovasküler hastalıklara sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum, ergenlik döneminde erken başlangıçlı obeziteye sahip erkeklerde artmış ve hatta anneleri obez olanlarda daha da fazla olduğu bulunmuştur. Doğum sonrası hızlı büyüme, yararlı olmaktan uzak, yetişkinlikte kardiyovasküler hastalıkların ve metabolik bozuklukların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (50, 54). Helsinki Doğum Kohort Çalışması'nda (HBCS), kardiyovasküler hastalıklardan (KVH) ölümler düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir. Doğum ağırlığı 2500 g'ın altında olan erkekler, 4000 g'ın üzerindeki doğum ağırlığı ile karşılaştırıldığında, KVH için 3.63 risk oranına sahip olduğu bulunmuştur. Bu durumu açıklamak için araştırmacılar, küçük doğan ve bebeklik döneminde yavaş büyüme yaşayan kişilerin, yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde onları dislipidemiye yatkın hale getiren zayıf karaciğer büyümesine sahip olduklarını varsaymışlardır (55). Genç Erişkinlerde Ateroskleroz Riski (ARYA) çalışması 1970-1973 yılları arasında doğan 750 kişi ile yapılmış ve sonucunda düşük doğum ağırlığının genç erişkin dönemde artmış koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (56). İntrauterin ve bebeklik döneminde büyümesi olumsuz

etkilenen insanların, çocukluk ve yetişkin yaşamında olumsuz bir çevreye maruz kalmaya devam edebileceği ve bu sonraki çevrenin, programlamaya atfedilen etkileri ortaya çıkardığı savunulmuştur (2).

### 2.3.2.2. Diyabet

Gestasyonel diyabetin olumsuz gebelik sonuçlarına neden olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda, fetal genomun epigenetik modifikasyonlarının neden olduğu yavrular üzerindeki uzun vadeli olumsuz etkilerle de güçlü bir şekilde ilişkilidir (57). Gebeliğin erken döneminde insülin duyarlılığını ve pankreas  $\beta$ -hücre fonksiyonunu aktif olarak bozan oksidatif stres ve inflamasyonu azaltmak için maternal metabolik ortamın normalleştirilmesi gerekir (58). Maternal yetersiz beslenme veya maternal ve plasental anormallikler nedeniyle bir fetus, pankreas beta hücrelerinin hızlı hücre farklılaşması sırasında yetersiz beslenmeye maruz kalırsa, metabolik programlama yoluyla bu sınırlamaları aşmaya çalışacaktır. Bu süreç, endokrin pankreasın gelişiminin bozulmasına neden olacak ve bu da zayıf insülin sekresyonuna neden olacaktır. Bu değişiklik, daha sonraki yeterli beslenmeye bile tersine çevrilemez ve fetus yetişkinliğe doğru büyürken, insülin gereksinimleri arttığında genellikle Diabetes Mellitus gelişir (59).

İnsülinin, fetal büyümedeki kilit rolü ile glukoz ve insülin metabolizması bozuklukları, erken büyüme ve kardiyovasküler hastalıkları açıklayan bir bağlantı olduğu söylenebilir. Hareketsiz bir yaşam tarzı ve obezitenin, insüline bağımlı olmayan diyabet gelişimi üzerinde önemli bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Aile ve ikiz çalışmaları ailesel yatkınlığı öne sürse de, bunun doğası tam olarak açıklanamamıştır. Hastalığın ailede babadan ziyade anne tarafından geçmesi daha olasıdır (2). Tutumlu Fenotip Hipotezi tarafından belirtildiği gibi, fetal büyüme sırasında pankreas E hücrelerinin sayısında azalmaya ve insülin üretme kabiliyetinde azalmaya neden olur, bu da obezite ile ilişkilidir ve yetişkinlikte karbonhidrat metabolizması bozukluklarına yol açar. Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların insülin direncine sahip olacağına dair kanıtlar güçlüdür. Whincup ve ark.(60) tarafından yayınlanan sistematik bir derlemede doğum ağırlığının Tip 2 diyabet ve yüksek tansiyon riski ile negatif ilişkili olduğunu bildirmiştir. Domuz yavruları üzerinde yapılan bir araştırma, düşük doğum ağırlıklı yavruların, yetişkinlerde glukoz intoleransı ve insülin direnciyle eşleşen, önemli ölçüde daha yüksek plazma miyoinositol ve D-chiro-inositol seviyelerine sahip olduğunu bulmuştur (61). Gestasyonel diyabetli annelerin çocukları ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, gebelikte diyabet tedavisi ile beklenen makrozomik bebeklerin yerine normal

ağırlıklı bebeklerin doğduğu saptanmıştır. Ancak bu çocuklarda 5 yıl sonra obez olma olasılığı makrozomik doğan çocuklarla aynı olduğu bulunmuştur (62). Gebeliğe özgü plazma protein-A (PAPP-A), insülin benzeri büyüme faktörünü (IGF) serbest bırakır ve anne serumundaki düşük PAPP-A düzeylerinin, aktif IGF düzeylerinde bir azalma ile sonuçlandığı varsayılır. Yetersiz serum IGF seviyeleri embriyonun gelişimini etkileyebilir ve ölü doğum, gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) yenidoğan riski, preeklampsi ve erken doğum gibi diğer gebelik komplikasyonlarına yol açabilir (63).

#### **2.3.2.3. Metabolik sendrom**

Metabolik sendrom (MetS), Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara aşına olan çeşitli metabolik anormallikler ile tanımlanır. Metabolik sendrom; hipertansiyon, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, kanda düşük seviyede yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve merkezi obezitenin bir kombinasyonudur. Fetal insülin hipotezi, IUGR ile doğan bebeklerde erişkin yaşamda artan insülin direnci tehlikesini tanımlanmıştır. Fetal insülin hipotezi paradoksal olarak, fetal insülin sekresyonunu veya organların insülin duyarlılığını değiştiren genetik faktörlerin katkısını önerir. Uygun olmayan bir intrauterin ortam, endokrin yolları ve gen ekspresyonunu düzenleyen mekanizmaları aktive ederek insülin sekresyonunun azalmasına ve insülin direncinin artmasına neden olabilir (50). Gebeliğin erken dönemlerindeki hiperglisemi, plasentadaki glukoz taşıyıcılarının düzenlenmesinden sorumludur, bu da doğuma kadar ve yaşamın erken evrelerinde aşırı fetal büyümeye neden olur. Bu önemli faktör aynı zamanda, kan akışının azalması ve kan damarlarının daralması ile sonuçlanan bir proinflatuvar reaksiyonu tetikleyen plasental hücrelerin fonksiyonel değişikliklerine de yol açar; benzer bir etki, diğer herhangi bir intrauterin strese yanıt olarak aşırı glukokortikoid takviyesi ile elde edilebilir. Ayrıca, organogenezin kritik periyodu sırasında glukokortikoidlerin fazlalığı nefron miktarında bir azalmaya, vasküler disfonksiyona, hormon salgılanmasında kalıcı değişikliklere ve anjiyotensin yanıt yetersizliğine neden olur. Bu değişiklikler, artan hipertansiyon riskinin yanı sıra, daha sonra yavruların gelişiminde kardiyovasküler hastalık ve hiperglisemiye yatkınlıktan sorumludur (40).

#### **2.3.2.4. Hipertansiyon**

Düşük doğum ağırlığı ve yüksek tansiyon arasındaki ilişki, erken doğmuş bebeklerden çok, fetal büyümenin azaldığı gebelik yaşına göre küçük olan bebeklerdir (2). Erişkin arteriyel hipertansiyonun fetal programlanmasına aracılık eden mekanizmalar oldukça

fazladır. Nefron sayısındaki azalma ile böbrek fonksiyonunda, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin düzensizliği ile nöroendokrin sistemde, vasküler aktivasyon, arteriyollerin ve kılcal damarların yoğunluğunun azalması ile vasküler sistemde değişiklikler gösterdiği bulunmuştur (64). Fetal programlama modellerinde azalmış nefron sayısı ve hipertansiyon etiolojisinde Renin-Anjiyotensin Sisteminin (RAS) rolü araştırılmıştır. RAS'ın bileşenleri gelişmekte olan böbrekte yüksek oranda eksprese edilmektedir. Anjiyotensin (Ang) tip I reseptör blokajı böbrek fonksiyonunda azalma ve arteriyel basınçta bir artış ve nefron sayısında azalma ile sonuçlandığından, RAS sıçanlarda doğumdan sonraki nefrojenik dönemde kritik bir role sahiptir (65). Üç ile 6 yaş arası 15.600 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, çocukluk çağı hipertansiyonu riski, daha fazla doğum ağırlığı veya doğum sonrası ağırlık kazanımı ile ilişkilendirilmiştir, bu da intrauterin büyümenin ve doğum sonrası ağırlık artışının çocukluk döneminde sağlık üzerinde etkileri olabileceğini düşündürmektedir (66). Franco ve ark. (67) 66 çocukla doğum ağırlığı ve kan basıncının plazma Anjiyotensin-Dönüştürücü Enzim (ACE) aktivitesi, anjiyotensin ve katekolamin düzeyleri üzerindeki etkisini araştırmış, dolaşımdaki noradrenalin, gebelik yaşına göre küçük olan kızlarda, gebelikle uyumlu yaşta olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Gebelik yaşına göre küçük erkeklerde ise gebelikle uyumlu yaşta olanlara göre anjiyotensin II ve ACE aktivitesi, gestasyonel yaşına uyumlu erkek bebeklerden daha fazladır.

#### **2.3.2.5. Psikolojik hastalıklar**

Anne ruh sağlığının fetal gelişimi hangi mekanizmalarla etkilediği belirsizliğini korusa da, maternal kortizol ve glukokortikoid sisteminin programlanması yoluyla fetüs ve bebek hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini üzerindeki etkinin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. HPA ekseninin gelişimi ve buna bağlı stres yanıtını düzenleme kapasitesi, fetal dönemde ve yaşamın ilk yılında önemli değişikliklere uğrar ve işlevselliği birçok sağlık sonucu ile ilişkilidir. Bu mekanizma, anneden plasentaya, fetüsün gelişimine ve daha sonra fiziksel ve zihinsel sağlık dahil olmak üzere çocuğun sağlık çıktılarına giden programlama yollarını anlamak için çok önemlidir (68). Gebelerin doğum öncesi depresyon ve anksiyete yaşaması, fiziksel sağlık üzerindeki kısa vadeli sonuçlar ile birlikte düşük fetal ağırlık, sınırlı yenidoğan büyümesi ve bebeğin düşük otonom sinir sistemi olgunlaşması ile ilişkili obstetrik komplikasyonları ve fiziksel semptomları içerir. Annenin doğum öncesi depresyonu ve kaygısının yenidoğanın büyümesi, davranışsal ve olgunlaşma sonuçları üzerinde benzer etkilere sahip olduğunu bulunmuştur (69). Favaro ve ark. (70) retrospektif olarak yaptıkları yeme davranışı bozuklukları ile doğum komplikasyonlarının ilişkisinin araştırıldığı bir

çalışmada gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı, plasental enfarktüs, neonatal hipo-reaktivite ve erken yeme güçlüklerinin tümü Bulimia Nerviosa gelişiminin önemli belirleyicisi olduğu bulunmuşken maternal anemi, gestasyonel diyabet, preeklampsi, plasental enfeksiyon, yenidoğan kalp problemleri ve yenidoğan hipoaktivitesi ise Anoreksia Nervosa ile ilişkili bulunmuştur. Gecikmiş fetal büyüme belirtileri (gebelik yaşına göre küçük ve kısa, baş çevresi kısa), fetal gelişim ölçümlerindeki farklılıklar, fetal programlamanın Anoreksiya Nervozaya karşı Bulimia gelişiminde alternatif metabolik, nöral ve endokrin yollar üzerindeki etkisini düşündürmüştür (70, 71). Morfojenik serotonin sağlayarak bazı psikiyatrik hastalıkların etiyolojisini açıklayabilen plasenta, fetal beyin gelişimini modüle eden metabolik yollarda görev almaktadır. Serotonin taşıyıcıları (SERT) otizm spektrum bozukluğunda rol oynar ve annenin SERT işlevi, yavru plasental serotonin seviyelerini değiştirir, bu da değiştirilmiş plasental serotonin sisteminin beyin gelişimini etkileyebileceğini düşündürür (72). Freedman ve ark. (73) 40 yaşına ulaşmış düşük doğum ağırlıklı bireylerle yaptığı çalışmada Şizofreni Spektrum Bozukluklarında görülen nöropsikolojik bozulmada düşük doğum ağırlığının rol oynadığını bildirmiştir.

#### **2.3.2.6. Nörolojik bozukluklar**

İntrauterin dönemde aşırı strese maruz kalma, kısa ve uzun vadeli nörogelişimsel sonuçları olumsuz yönde etkileme potansiyeline sahiptir. Nöronal ve glial hücre göçü, farklılaşması, sinaptik olgunlaşma ve beyin gelişimi için endokrin ve immün stres araçları diğer birçok yolda kritik ve önemli bir rol oynarken, üretilen bu biyolojik araçların kabul edilemez seviyeleri gelişmekte olan beyin üzerinde zararlı etkiler üretebilir (74). Anneden fetüse çevresel sinyaller, hassas gelişim dönemlerinde fetüsün bazı hassas dokularını ve fizyolojik gelişim sürecini etkileyerek, yapı ve işlevlerini yeniden şekillendirerek ve doğum sonrası dönemde hastalıklara karşı duyarlılıklarını yeniden programlayarak anneden fetüse iletilebilir. Sinir sistemi de dahil olmak üzere sistemleri kalıcı olarak değiştiren, onları erken yaşlanmaya ve yetişkinlik döneminde beyinde nörodejeneratif hastalıklar gibi ilgili hastalıkların başlamasına yatkın hale getiren bir damgalanma sürecini başlatır (75). Maternal obezitenin diyetle maruz kalma ile yavruların bilişsel işlevindeki bozulmalar arasında bir ilişki olduğu gösterilmektedir. Bilişsel görevler sırasında davranışsal performansa etkisi bulunan hipokampus ve prefrontal korteks içindeki nöronal süreçlerde de önemli değişiklikler bildirilmiştir (76). Gebelik sırasında obezitenin, yavruların metabolizmasını, organ ve beyin gelişimini, mizacını değiştirdiği ve zihinsel sağlık ve nörogelişimsel bozukluklar riskini artırdığı bulunmuştur. Yapılan hayvan çalışmaları, maternal obezitenin,

yavrularda bu davranış bozukluklarını programladığı mekanizmaların açıklığa kavuşturulmasında kritik öneme sahiptir. Şimdiye kadar tanımlanan olası faktörler arasında, artan inflamasyon, azalmış plasental fonksiyon ve gelişmekte olan fetüste kritik nörodevre gelişimini bozan leptin, glukoz ve insülin gibi hormonların düzensizliği yer almaktadır. Hayvan modellerinde serotonerjik sistem, dopaminerjik sistem ve HPA ekseninin hepsinin maternal obezite tarafından değiştirildiği gösterilmiştir. İnsan ve hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm spektrum bozukluğu, şizofreni, anksiyete ve depresif bozuklukların gelişimi için risk faktörleri olarak maternal obezite ve perinatal yüksek yağlı diyet işaret etmektedir (77-79).

Spesifik besin ögesi eksiklikleri veya diyet dengesizlikleri, nöral tüp defektleri, dil gecikmesi, bilişsel yeteneklerde azalma ve zihinsel ve nörogelişimsel bozukluklar gibi olumsuz nörogelişimsel etkiler üretebilir. Gebelerin maruz kaldıkları stres düzeyine ilişkin çalışma sonuçları, bu gebelerin çocuklarında nörogelişimsel bozukluklar, duygulanım bozuklukları ve düşük bilişsel yetenekler açısından daha yüksek risk altında olduğu bulunmuştur (9). Fetal programlama ve stres, erkekleri ve kadınları farklı şekilde etkileyebilir. İnsanlarda, dişi fetüslerin plasentasının, erkeklere kıyasla artan glukokortikoid inaktivasyonu nedeniyle glukokortikoid fazlalığından göreceli koruma sağlayabildiği gösterilmiştir. Doğum öncesi strese maruz kalma, erkeklerde kızlara göre daha yüksek depresif belirtiler, şizofreni ve DEHB riski ile ilişkilidir (80).

#### **2.3.2.7. İmmün bozukluklar**

Annenin bağışıklık sistemi gebelik sırasında fetüsü kabul etmeyi öğrendiğinde, gelişen fetüs ayrı bir bağışıklık sistemi oluşturmaya başlar. Plasental ve fetal membranlar anne ve fetüsü ayırmasına rağmen, fizyolojik ve metabolik olarak yakından ilişkilidir. IUGR'nin metabolik ve fizyolojik tepkilerinin kesin mekanizmaları bilinmemekle birlikte, bulaşıcı olmayan hastalıkların çoğu artık kısmen immün düzensizlikten kaynaklanmaktadır (81). Metabolik hastalıklar da eşlik eden yüksek proinflamatuvar sitokin konsantrasyonları nedeniyle inflamatuvar bozukluklar olarak sınıflandırılmaya başlamıştır. Fetal büyüme ve gelişmeyi düzenlemekten, glukoz ve yağ depolarını aktive etmekten, inflamasyonu kontrol etmekten ve bağışıklık tepkisini modüle etmekten vücutta birçok önemli rol oynayan glukokortikoidler, metabolik işlevi değiştirebilir ve bireyleri çeşitli yetişkin metabolik bozukluklarına duyarlı hale getirebilir (82). Doğum ağırlığı ve alerji arasındaki ilişkiyi araştıran bir meta-analizde, alerjik hastalıklar arasında farklılık gösterebilmesine rağmen,

intrauterin büyüme kısıtlamasının bebeklerde ve erken çocukluk döneminde bağışıklık fonksiyonunu baskıladığı hipoteziyle uyumlu olarak alerjik hastalıklara karşı koruduğu görülmüştür. Gestasyonel yaşa göre düzeltilmiş doğum ağırlığındaki artış, çocuklarda besin alerjisi, atopik dermatit ile ilişkilendirilmiş, ancak daha büyük çocuklarda veya yetişkinlerde alerjik rinit ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (83). Doğum öncesi fetal büyüme sürekli olarak kısıtlandığında, sonraki zaman için alerji riskini azalırken, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde yüksek metil verici bulunması veya gebelik sırasında aktif anne astımı ve alerjisi, yavruların alerji duyarlılığını artırır. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde maternal folik asit takviyesinin kesilmesi ve gebelik sırasında maternal astım ve alerjinin sıkı kontrolü gibi yaklaşımlar, çocuklarda alerjik hastalıkların insidansını azaltmada potansiyel yaklaşımlar olarak değerlendirilmelidir. (84).

#### **2.4. Esansiyel Yağ Asitlerinin Önemi**

Proteinler ve karbonhidratlar, 20. yüzyılın ilk on yılında vazgeçilmez diyet bileşenleri olarak görülüyordu. Bununla birlikte, yağ asitlerinin karbonhidratlardan sentezlendiği bilindiği için diyet yağının gerekli olduğu düşünülmemiştir. Yirminci yüzyılın ilk çeyreğinde yağın mükemmel bir enerji kaynağı olduğu ve diyet yağında bulunan lipoidlerin büyüme ve normal fizyolojik fonksiyon için gerekli olduğunu bulunmuştur (85).

Lipid bileşenleri, özellikle yağ asitleri, çeşitli yaşam formlarında bulunur ve hücre zarlarının yapısında ve metabolik süreçlerde önemli roller oynar. Omega 3 ve omega 6 (n-6) yağ asitleri aileleri, 18 ila 22 karbon içeren çoklu doymamış yağ asitlerinden (PUFA-polyunsaturated fatty acids/ çoklu doymamış yağ asitleri) oluşur. "Omega" tanımı, yağ asidi molekülünün son metil grubundan başlayarak ilk çift bağın konumu ile ilgilidir. n-3 yağ asitleri üçüncü ve dördüncü karbon atomu arasında ilk çift bağa sahipken, n-6 yağ asitleri altıncı ve yedinci karbon atomu arasında ilk çift bağa sahiptir. Ana n-3 yağ asitleri alinolenik asit (ALA) 18:3, eikosapentaenoik asit (EPA) 20:5 ve dokosaheksaenoik asit (DHA) 22:6 iken, ana n-6 yağ asitleri linoleik asit (LA) 18:2 ve araşidonik asittir (AA) 20:4 (86).

Her iki ailedeki PUFA'lar inflamasyonu, bağışıklığı, kan damarlarını, trombositleri, sinaptik plastisiteyi, hücresel büyümeyi, ağrıyı, uykuyu vb. düzenler. Özellikle inflamasyon, bağışıklık, kan damarları ve trombositler için, n-6 ve n-3 PUFA'ların türevleri çoğunlukla antagonist çalışırlar. Genellikle n-6 inflamasyonu, trombosit agregasyonunu ve vazokonstriksiyonu artırırken, n-3 inflamasyonu ve trombosit agregasyonunu inhibe eder ve vazodilatasyonu artırır (87).

LA ve ALA hayvanlarda sentezlenmez ve bu nedenle esansiyel yağ asitleri olarak kabul edilir. İki yağ asidi de aynı yola ile dönüştüğünden birbirleri ile rekabet halindedir. Bitkilerden sentezlendikleri için LA ve ALA esas olarak bitki kökenli gıdalarda yüksek oranlarda bulunur. Örneğin aspir, ayçiçeği ve kabak çekirdeği gibi birçok tohum, kabuklu yemiş ve bitki yağı LA bakımından zengin iken; kabak çekirdeği, ceviz ve soya fasulyesi yağı, keten tohumu ve yağı iyi ALA kaynaklarındandır. Tipik Batı diyeti, ALA'dan 5 ila 15 kat daha fazla LA alımıyla karakterizedir, bu da LA'nın yol için baskın substrat olduğu anlamına gelir. İnsanlarda ALA'nın EPA ve DHA'ya metabolizmasının neden sınırlı görüldüğünü ve kandaki ve birçok hücre tipindeki AA düzeylerinin neden bu kadar yüksek olduğunu açıklayabilir. Doymuş yağ asitlerinin kısmi ikamesi olarak orta düzeyde LA alımının kandaki toplam kolesterolü ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-kolesterol konsantrasyonlarını azalttığı tespit edilmiştir (88).

#### **2.4.1. Omega 3 yağ asitleri**

Omega 3 yağ asitlerinin birincil diyet kaynağı, tohumlardan ve tohum yağlarından gelen ALA'dır. Keten tohumundan (*Liniun usitatissimum*) elde edilen keten tohumu yağı, vücutta EPA ve DHA'ya dönüştürülen ALA'nın mevcut en zengin kaynağıdır. Diğer kaynaklar arasında kanola, soya fasulyesi, ceviz ve koyu yeşil yapraklı bitkiler bulunmaktadır (86). DHA ve EPA balıklarda, balık ve krill yağlarında bulunur ancak bunlar başlangıçta balıklar tarafından değil mikroalgler tarafından sentezlenir. Balıklar mikroalgleri tüketen fitoplanktonları tükettiklerinde dokularında n-3 biriktirirler (89).

Omega 3 yağ asitlerinden EPA ve DHA, çeşitli kaynaklardan diyet yoluyla elde edilebilir. En zengin kaynakları balık ve deniz ürünleridir. Ton balığı, somon balığı ve ringa balığı gibi balık yağları, her 100 g için tahminen 862 ile 1840 mg EPA ve DHA arasında seviyelere sahiptir. DHA, başlıca n-3 PUFA'dır ve morina, karides, yengeç ve istiridye gibi en popüler deniz ürünlerinin daha düşük miktarda DHA'ya sahip olması dikkat çekicidir. Et ürünleri zayıf bir EPA ve DHA kaynağıdır. Bununla birlikte, tüm hayvanlar, hücre zarı fosfolipidlerinin bir parçası olarak n-3 PUFA'lara sahiptir ve her 100 g et için 0.40 mg'a yakın seviyelere ulaşır. Düşük balık tüketimi bağlamında, inek ve kuzu eti ile kümes hayvanları az miktarda DHA ile katkıda bulunabilir. Doğal olarak EPA ve DHA içeren besinlere ek olarak, pazarda endüstriyel besinleri n-3 PUFA'lar, özellikle DHA ile zenginleştirme yönünde artan bir hareket vardır. Hayvanları n-3 yağ asidinden zengin besinlerle besleyerek dokularını zenginleştirerek, genetiği değiştirilmiş alglerden ve bitkisel yağların modifikasyonundan (yağ mikrokapsülasyonu) ve bebek formülalarının

güçlendirilmesi için mevcut bitki kaynaklarından yararlanılması ile besin zenginleştirilmesi yapılmaktadır (86).

Omega 3'ler hücre zarlarının yapılarını oluşturan fosfolipidlerin bileşenleri olarak vücutta önemli rol oynarlar. Özellikle DHA, retina, beyin ve spermde yüksektir. Omega 3'ler omega 6'larla birlikte hücre zarlarındaki yapısal rollerine ek olarak vücuda enerji sağlar ve eikosanoidlerin oluşturulmasında kullanılır. Eikosanoidler, türetildikleri yağ asitlerine benzer kimyasal yapıya sahip olan sinyal molekülleridir. Vücudun kardiyovasküler, pulmoner, bağışıklık ve endokrin sistemlerinde geniş kapsamlı işlevlere sahiptirler (89).

Eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA), deniz kökenli iki ana n-3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asididir. Kandaki alımları ve yüksek seviyeleri, tüm nedenlere bağlı ölümlerde azalma, daha düşük kardiyovasküler risk, erken doğum riskinde azalma, inflamasyonun düzenlenmesi ve çözülmesi, normal bağışıklık tepkisi gibi birçok olumlu sağlık etkisi ile ilişkilendirilmiştir (90). Nispeten düşük n-3 yağ asidi ve özellikle DHA'ya sahip kadınların erken doğum riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (91).

#### **2.4.2. Gebelik ve emzicilik döneminde omega 3 yağ asidi kullanımı**

Yağ asitleri, intrauterin dönemde fetüsün gelişimi, fetal enerji metabolizması ve hücre farklılaşmasında yer alarak inflamatuvar ve immün yanıtların düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Ayrıca transkripsiyon faktörlerindeki görevi nedeniyle gen ekspresyonunda etkisi vardır. Gebeliğin üçüncü trimesterinde, fetal büyümede ve yağ dokusu kütlesinde önemli bir artış görülmektedir. Bununla birlikte fetüsün anneden gelen yağ asitlerine gereksinimi artmaktadır. Esansiyel olan n-3 yağ asitleri, gebelik ve emzirme dönemlerinde anne depolarından kullanıldığından gebelik döneminde gereksinim artmıştır (92).

Gebelik sırasında, yiyeceklerle veya takviyeler yoluyla n-3 yağ asidi alımını artırmak, sağlıklı bir gebelik için oldukça önemlidir (92). Etil ester formunda besin desteği olarak alındığında n-3 yağ asitlerinin emilebilmesi için, etil ester bağının bağırsakta emilim için serbest yağ asitlerine dönüştürülmek üzere pankreas lipaz enzimleri tarafından hidrolize uğraması gerektiğinden emilimi diğer formlara göre daha zordur (93).

Gebe ve emziktilerde n-3 yağ asidi gereksinmesi ve ALA, EPA ve DHA içeren besinlerin ortalama içerikleri aşağıda verilmiştir (Tablo 2.4.1. ve Tablo 2.4.2.).

**Tablo 2.4.1.** ALA, EPA ve DHA içeren besinlerin ortalama içerikleri (89)

|                                  | ALA (g) | DHA (g) | EPA (g) |
|----------------------------------|---------|---------|---------|
| Keten tohumu yağı (5 g)          | 7.26    |         |         |
| Chia tohumu (28 g)               | 5.06    |         |         |
| Ceviz (28 g)                     | 2.57    |         |         |
| Keten tohumu (28 g)              | 2.35    |         |         |
| Çiftlik somonu, pişmiş (85 g)    |         | 1.24    | 0.59    |
| Deniz somonu, pişmiş (85 g)      |         | 1.22    | 0.77    |
| Sardalya, konserve (85 g)        |         | 0.74    | 0.45    |
| Uskumru, pişmiş (85 g)           |         | 0.59    | 0.43    |
| Levrek, pişmiş (85 g)            |         | 0.47    | 0.18    |
| Karides, pişmiş (85 g)           |         | 0.12    | 0.12    |
| Istakoz, pişmiş (85 g)           | 0.04    | 0.07    | 0.10    |
| Ton balığı, suda konserve (85 g) |         | 0.17    | 0.02    |
| Kuru fasulye, pişmiş (90 g)      | 0.07    |         |         |
| %85 yağlı kıyma, pişmiş (85 g)   | 0.04    |         |         |
| Yumurta, pişmiş (1 adet)         |         | 0.03    |         |
| Tavuk göğüs, pişmiş (85 g)       |         | 0.02    | 0.01    |

ALA: a-linolenik asit; EPA: eikosapentaenoik asit; DHA: dokosaheksaenoik asit

**Tablo 2.4.2.** Gebe ve emzicklilerde omega 3 yağ asidi gereksinmesi (89, 94)

|                | Türkiye Beslenme Rehberi 2022 |                     | Institute of Medicine (IOM) |
|----------------|-------------------------------|---------------------|-----------------------------|
|                | ALA*                          | EPA+DHA (mg)        | ALA                         |
| <b>Gebe</b>    | 0.5                           | 250+100-200 (DHA)** | 1.4 g                       |
| <b>Emzikli</b> | 0.5                           | 250+100-200 (DHA)** | 1.3 g                       |

ALA: a-linolenik asit; EPA: eikosapentaenoik asit; DHA: dokosaheksaenoik asit; IOM: Institute of Medicine  
\*Enerji alınımına katkısı; \*\* Gereksinmeye ek 100-200mg DHA eklenmelidir.

## 2.5. Beyin Gelişimi

Beyin gelişiminin önemli parçası olarak, sinir sisteminde sabit sinir hücresi ve sinir ağının olduğu varsayımı günümüzde kabul görmemektedir (95). Modern nörobiyolojik yöntemlerin ortaya çıkışı ile birlikte beyin gelişimini yönlendiren ve destekleyen olgunun; genetik faktörlerin etkileşimi ve bireyin deneyimi olduğuna dair kanıtlar sağlanmıştır. Hem beynin hem de davranışın kökenlerini ve ortaya çıkışını anlamamanın anahtarı, kalıtsal ve çevresel faktörlerin, nörodavranışsal sistemin gelişimini tanımlayan ve yönlendiren dinamik ve etkileşimli süreçlere nasıl dahil olduğunu anlamakta yatmaktadır (4). İnsanda nöron gelişimi, gebeliğin ilk haftalarında başlar ve altıncı ayın (ikinci trimester) sonunda nöronların büyük bir kısmı oluşur. Altı yaş civarına kadar oluşan nöronların sinaps yapması oldukça hızlıdır. On dört yaşından sonra ise nöral yenilenme, onarım ve sinaps oluşumu hızı

gittikçe azalmaya başlar. Günümüzde, nöronların kendilerini onarabildikleri, yenileyebildikleri, yeni nöron oluşumunun sınırlı da olsa devam edebildiği kanıtlanmıştır (95).

Beynin en hızlı büyümesi rahimde ve doğum sonrası ilk 20 haftada gerçekleşir. Doğumda yetişkin beyninin ağ mimarisini oluşturacak sistemlerin büyük çoğunluğu halihazırda mevcuttur. Nöral öncü hücrelerin (nöroblastlar) çoğalması gebeliğin 4. ve 20. haftaları arasında meydana gelirken, nöron dışı hücrelerin öncüleri olan glioblastların üretimi yaklaşık 19. haftada başlar ve doğumdan sonra da devam eder. İnsanda gebelik sırasında üretilen nöroblastların sayısı, yetişkin beyin ve omurilikteki nöronların sayısını aşmaktadır. Zamanla bu hücreler göç eder, süreçleri büyütür ve sinaptik bağlantılar oluşturur. Sinaptik yoğunluk, sinaptogenez, sinaptik yeniden organizasyon ve dendritlerin ve dendritik dikenlerin oluşumunun birleşik süreçleri yoluyla hızla artar. Yaşamın bu aşamasında dendritlerin, dendritik dikenlerin ve aksonların genetik olarak aşırı üretimi, beyinde hücre ve sinaps fazlalığıyla sonuçlanır. Seçilmiş hücreler arasındaki sinaptik bağlantılar, hücresel genetik ve kimyasal sinyalleşmeyi değiştiren aktiviteye bağlı süreçler yoluyla güçlendirilecektir. Bunun tersi olarak, bu hücrelerin diğerleri ölecek ve/veya aralarındaki bağlantılar yeniden şekillenecektir (96).

Beyin yapısı, üçüncü trimester ve doğum sonrasına kadar uzanan çok daha uzun bir süre boyunca gelişmeye devam etmektedir. Gebeliğin üçüncü trimesterindeki beyin olgunlaşması, nöronal proliferasyon, aksonal büyüme, oligodendrosit olgunlaşması ve sinaptogenez içeren dinamik süreçlerle belirginleşir ve serebral hacimde ve nöronal bağlantıda dramatik bir artışa neden olur. Sonuç olarak, gelişmekte olan beyne giden kan akışı üçüncü trimesterde artar ve birleşik ventriküler çıktının dörtte biri kadar olduğu tahmin edilir; bu da normal beyin gelişimi için kritik olan kalp, dolaşım ve beyin arasındaki benzersiz etkileşimi gösterir (97).

Beyin gelişimini özetleyen olaylar ve başlama süreleri Tablo 2.5.1’de verilmiştir.

**Tablo 2.5.1.** Beyin gelişim süreçleri (4, 5)

| Süreç                                           | Açıklaması                                                                                                                                                                                                                   | Başlangıç zamanı                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gastrulasyon</b>                             | Embriyonik (epiblast) hücrelerin, trilaminar diski oluşturan 3 hücre hattına farklılaşması. Ektodermal germ tabakasındaki hücreler nöronlar haline gelecektir (nöral indüksiyon adı verilen bir süreç yoluyla).              | Gebeliğin 14-18. günleri                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Birincil Nöralizasyon</b>                    | Nöral plaka ve nöral tüpün oluşturulması.                                                                                                                                                                                    | Gebeliğin 18-28. günü<br>Nöral tüpün rostral ucunun gebeliğin 24. gününde kapanması                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Nöronal Proliferasyon (Nörogenez)</b>        | Nöral progenitör hücrelerden nöronların (hücre bölünmesi yoluyla) oluşturulması                                                                                                                                              | Gebeliğin 52. günü başlangıç, 70-140. günü en yüksek hız. Bazı alanlarda (örneğin hipokampus) yaşam boyu devam edebilir.                                                                                                                                                                                        |
| <b>Nöronal Göç</b>                              | 6 kortikal katman dahil olmak üzere nöronların çoğalma bölgelerinden beyindeki son konumlarına hareketi                                                                                                                      | Öncelikle gebeliğin 52-140 günü arasında                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Nörogenez</b>                                | Nöronal süreçlerin büyümesi (dendritik dikenli aksonlar ve dendritler)                                                                                                                                                       | Aksonal büyüme, gebeliğin 52. günü gibi erken bir tarihte başlar ve gebeliğin 100. günü civarında başlayan dendritik arborizasyon, doğum sonrası özellikle ilk 2 yıl boyunca devam eder.                                                                                                                        |
| <b>Sinaptogenez</b>                             | Bir nöronun aksonu ile diğerinin dendritik omurgası arasında elektrokimyasal sinyaller yoluyla iletişime izin veren sinaps oluşumu. Nöron başına ortalama sinaps sayısı 80.000 kadar yüksek olabilir (prefrontal kortekste). | Aksonlar ve dendritler temas eder etmez doğum öncesi başlar (yaklaşık 160 gün) doğum sonrası ilk yıllarda hızla ortaya çıkar; ömrü boyunca devam eder. Doğumdan sonraki ikinci yılda, her saniye yaklaşık 40.000 yeni sinaps oluşur ve erken çocukluk döneminde toplam sinaps sayısı yaklaşık bir katrilyondur. |
| <b>Dendritik Budama ve Sinaptik Eliminasyon</b> | Fazla sinaptik temasların deneyime bağlı olarak çıkarılması.                                                                                                                                                                 | Doğum sonrası başlar ve bazı beyin bölgelerinde ergenliğin sonlarına kadar devam eder.                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Miyelinasyon</b>                             | Aksonların miyelin içinde sarılması (oligodendrositlerden oluşur).                                                                                                                                                           | Bazı kortikal bölgeler için doğum öncesi (2. trimesterin sonu) başlar ve en azından bazı bölgeler için yetişkinliğe kadar devam eder.                                                                                                                                                                           |
| <b>Grifikasyon</b>                              | Beyin yüzeyinin katlanması, girus ve sulkusların oluşması.                                                                                                                                                                   | 126 gün civarında başlar, okul öncesi dönemde artar ve yetişkinlerden daha yüksek seviyelerde grifikasyona neden olur. Okul çağında grifleşmede azalma.                                                                                                                                                         |

Nöral devrelerin şekillendirilmesi gelişimin erken dönemlerinde, duyu organlarının çoğu işlevsel hale gelmeden önce başlar. Faaliyet başlangıçta tutarsız ve düzensizdir; ancak nöroblastlar olgunlaştıkça, göç ettikçe ve bağlantılar oluşturdukça, spontan aktivite modellerinden oluşan zengin bir repertuar ortaya çıkar. Spontan sinirsel aktivite, uygun bağlantıları güçlendiren ve temel aktiviteye bağlı sinyalleşme süreçlerini tetikleyen, yayılan dalgalar biçiminde devreler aracılığıyla iletilir. Prematüre yenidoğanlarda elektroensefalografi kullanılarak kaydedilen nöral aktivite, spontan aktivite geçici olayları

olarak bilinen aralıklı yüksek amplitüdlü patlamaların düzenli olarak meydana geldiğini ortaya çıkarmıştır. Spontan aktivite geçici olayları gebeliğin ortasında ortaya çıkarmakta, zamansal ve adacık bölgelerden kaynaklanıyor gibi görünmekte ve daha da önemlisi daha olumlu beyin ve davranışsal sonuçları öngörmektedir. Yaklaşık 24. haftadan itibaren talamokortikal afferentasyonun olgunlaşması ve geçici alt plakanın çözünmesiyle daha karmaşık elektrik sinyalleri ortaya çıkar ve ilk uyarılmış potansiyeller kaydedilebilir. Buna paralel olarak fetüs nosiseptif sinyallere, ışığa, konuşmaya ve sese yanıt vermeye başlar (96).

### **2.5.1. Sinaptik plastisite**

Nöronlar merkezi sinir sisteminin, presinaptik nöronlardan postsinaptik hücrelere bilgi aktaran hücreler arası bir bağlantı olan sinaps yoluyla birbirine bağlanan ve iletişim kuran yapısal ve işlevsel birimleridir. Bu bağlantı değişmez değildir ancak modüle edilebilir, buna sinaptik plastisite denir. Sinaptik plastisite, iç ve dış çevresel uyaranlara yanıt olarak sinir sisteminin önceden var olan sinapslarındaki morfolojik ve işlevsel değişiklikleri tanımlar. Bu aktiviteye bağlı değişiklikler beyin gelişimi, nöronal devrelerin kurulması ve sinaptik iletim için gereklidir (98). İnsan beyninin gelişimi diğer türlerle karşılaştırıldığında daha uzun sürer. İnsan, hem çevre tarafından programlanmaya açık kalan hem de deneyimsel öğrenmeye hazır olan uzun bir erken esneklik penceresine sahip bir türdür. Gelişim programı genetik yatkınlık, çevresel etkiler veya bunların birleşimi nedeniyle rotadan saptığında, beyin bunu telafi etmek için iyi bir donanıma sahiptir (96). Plastisitenin, DNA transkripsiyonu, protein ve büyüme faktörü sentezi ve salınımı, nöral sinapsların organizasyonu, hücre içi sinyal sistemleri gibi mekanizmaları aktive eden bir dizi biyokimyasal ve fizyolojik olaylar sonucunda gerçekleştiği bilinmektedir. Bunun yanı sıra etkinlik durumu, cinsiyet, yaş, ilgili beyin bölgesi, işlevin türü de plastisite üzerinde etkilidir. Fiziksel ve entellektüel aktiviteler, eğitim, sosyal etkileşim ve her türlü bilişsel iyileştirme nöroplastisiteyi pozitif yönde etkilemekte iken kalitesiz uyku, kötü beslenme, bağımlılık yapan kötü madde kullanımı, kaygı ve depresyonun beyinde olumsuz morfolojik değişikliklere, atrofiye ve dendritik bağlantıların azalmasına neden olması nedeniyle nöroplastisiteyi olumsuz yönde etkilediği belirtilmiştir (95).

Sürekli bir duyuşsal bilgi akışı içinde olan içsel bilişsel süreç, beynimizde gelecekteki uyaranlara verdiğimiz tepkileri değiştiren kalıcı sinaptik değişikliklere neden olur. Nöral aktivitenin ve yerel sinaptik güncellemelerin, bilginin dağıtılmış depolanmasını ve okunmasını desteklemek için nasıl koordine edildiği ve özellikle yeni anılar veya

homeostatik mekanizmalar nedeniyle devam eden sinaptik değişikliklerin önceden depolanan bilgilere nasıl müdahale etmediği bir sır olarak kalmaktadır (99).

Nöroplastisite, sınıflandırma bakımından farklılık taşımaktadır ve her sınıf başka bir konu üzerinde yoğunlaşmaktadır. Örneğin gelişimsel plastisite çoğunlukla öğrenme ve bellek ile ilgilenirken, tepkisel plastisite kısa süreli uygulamaları, uyumsal plastisite uzun süreli uygulamaları, onarım plastisitesi ise dejeneratif plastisite sonucu hasarlanan nöronların iyileşmesi ile ilgilenmektedir (100).

Sinaptik plastisitenin (sinaptik kuvvetteki aktiviteye bağlı değişiklikler) uzun vadeli anıların oluşumunun altında yattığına yaygın olarak inanılmaktadır. Çeşitli organizmalarda sinaptik plastisitenin indüksiyonundan, ekspresyonundan ve korunmasından sorumlu olan mekanizmaları tanımlanmıştır ve bu mekanizmaların uzun süreli hafızanın oluşumunda rol oynayan mekanizmalara benzer olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla sinaptik plastisitenin uyarılması, uzun süreli hafızada yer alan epigenetik mekanizmaları içerebilir. Plastisitenin neden olduğu epigenetik değişiklikler, sinaptik plastisitenin memeli modellerinde de gözlenmektedir. Uzun vadeli güçlenme (Long-term potentiation-LTP), yüksek frekanslı sinaptik aktiviteye yanıt olarak sinaptik gücün artırıldığı bir sinaptik plastisite şeklidir (101).

### **2.5.2. Öğrenme**

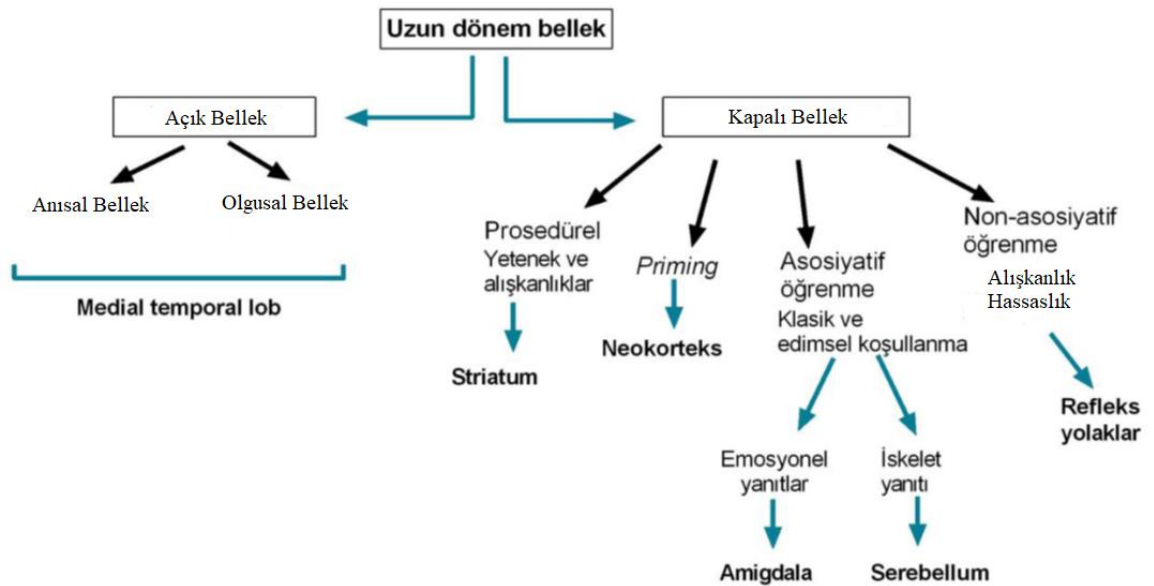
Beynin temel bir özelliği, deneyimlerden öğrenme ve anılara dayanarak gelecekteki davranışları uyarlama yeteneğidir. Davranışsal öğrenme, sinaps gücünde değişikliklerle sonuçlanır ve sinaps gücünün manipüle edilmesi, bellekte depolanan bilgileri değiştirir. Sinapsların sinaptik plastisite mekanizmalarıyla güçlendirilmesi, hem hafıza engramlarının oluşumuna hem de hafızadaki bilgileri hatırlama sırasında bunların yeniden aktivasyonuna katkıda bulunur. Sinaps gücündeki aktiviteye bağlı değişikliklerin laboratuvar hayvanlarının beyinlerinde yaygın bir fenomen olduğu ve bunların hem uyarıcı hem de inhibe edici sinapslarda ifade edildiği gösterilmiştir. Ancak bu hücresele prensiplerden herhangi birinin insan beyni için geçerli olup olmadığını ve bunların insanlarda öğrenme ve hafızayla nedensel olarak ilişkili olup olmadığını tespit etmenin çok daha zor olduğu kanıtlanmıştır. Bu görüş incelemesi, insan kortikal mikro devrelerinin özelliklerine ve yetişkin insan sinapslarındaki sinaptik plastisiteye ilişkin son bulguların altını çizmekte ve insan beynindeki hafızanın temeli olarak sinaptik plastisitenin incelenmesine yönelik stratejileri tartışmaktadır (102).

### 2.5.3. Bellek

Bellek, girdinin alınması, depolanması ve ihtiyaç duyulduğunda geri çağırılması sürecini kapsar. Bellek, bir bilgisayar gibi çalışır. Bilgileri alır (kodlama – encoding), işler (depolama – storage) ve daha sonra kullanılmak üzere çıkarır (geri çağırma – retrieval) (100). Bellek depolama süreci dinamiktir; artan transkripsiyonel düzenlemeyi ve yeni protein sentezini düzenlemek için çok sayıda hücre içi molekülün ve sinyalleme basamaklarının koordineli eylemlerini gerektirir (103).

#### 2.5.3.1. Bellek sınıflandırması

Bellek sınıflandırması için genel bir fikir birliği olmamasına karşın genel olarak depolanan bilginin türü ve depolama süresi olarak iki başlıkta sınıflandırılmaktadır. Belleğin zamansal değerine göre sınıflandırılması görece daha fazla kabul edilmiştir. Bilginin saklanma süresine göre bellek; çok kısa süreli (anlık bellek), kısa süreli (çalışma belleği) ve uzun süreli bellek olmak üzere üçe ayrılmıştır. İçeriğe göre ise “bilgi” ile ilgili olan açık (ifade edilebilen) bellek ve “beceri” ile ilgili olan örtük (ifade edilemeyen) bellek olarak iki gruba ayırmak mümkündür. Açık bellek, bireyin farkında olarak bilgiyi edinme ve anımsadığını belirten bir terimdir. Olaylar hakkında gerçek bilgiyi ve bunun ne anlama geldiğini bilir. Örtük bellek ise bireyin farkında olmadan bilgi edinme sürecinin içinde olduğu hatta bu bilgiye sahip olduğunun farkında olmaması anlamını ifade eder (104, 105). Bellek tipleri ve ait oldukları beyin bölgeleri Şekil 2.4.3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.4.3.1. Uzun dönem bellek tipleri (105)

### 2.5.3.2. Belleğin Pekiştirilmesi

Beyin; sinyal entegrasyonu ve bilgi depolama konusunda oldukça geniş bir kapasiteye sahiptir. Nöronların çok sayıda sinaptik girdi aldığı ve ister içsel ister dışsal olsun, uyarılara yanıt olarak nöronal sinapsların fizyolojisinin günler, aylar veya potansiyel olarak bir ömür boyunca değiştirilebildiği bilinmektedir. Ancak nöronlarda bu değişiklikleri yönlendirecek ve sürdürecektir moleküler mekanizmalar yeterince tanımlanmamıştır. Çevresel etkilere duyarlı olan ve bir nöronun ömrü boyunca stabil kalabilen moleküler substrat, kromatin veya çekirdekdeki tüm genomu sıkıştıran ve içeren DNA-histon protein kompleksidir (106). Uzun süreli belleğin oluşumu; sinyal iletimi, transkripsiyon ve translasyondan oluşan karmaşık bir düzenleyici ağ gerektirir. Belleğin uyarılması ve ifade edilmesi süreçleri hakkında çok şey bilinmesine rağmen sürekli moleküler dönüşüm karşısında anıların nasıl devam edebildiği hakkında çok az şey bilinmektedir. Her nörondaki sabitlerden biri genomdur. DNA onarımının bir sonucu olarak bir nörondaki DNA iplikçiklerinde küçük değişiklikler meydana gelirken, genomun kendisi sürekli bir parçalanma ve yeniden senteze uğramaz. Bu nedenle kromatin, hücresel durumdaki kalıcı değişiklikleri kodlayan nispeten stabil bir substratı temsil eder. Gelişim sırasında genomun epigenetik olarak işaretlenmesi, metazoonlarda uzun süreli hafıza depolamanın nihai örneğini temsil eder. Hücreler farklılaştıktan sonra fenotiplerini unutmazlar. Bu nedenle, eğer genel olarak nöronlar ve hafıza oluşumu özellikle evrimsel olarak korunan yolları kullanıyorsa, o zaman genomun epigenetik işaretlemesinin, uzun süreli hafıza oluşumunu desteklemek için sinir sistemi tarafından birlikte seçilmiş olması mümkündür (107).

Öğrenme, hipokampusta değişen gen ekspresyonu dalgalarını harekete geçirir. Gen ifadesindeki erken değişiklikler bellek oluşumunu başlatır ve daha sonra sistem birleştirme süreci boyunca belleğin kalıcılığını sağlamak için eğitimden 12-24 saat sonra başka değişiklikler meydana gelir. Sistemlerin birleştirilmesi sırasında anılar, kalıcı depolama için hipokampustan kortekse yüklenir (108).

### 2.5.3.3. Bellek ve sorumlu beyin yapıları

Öğrenme ve bellek, uyarlanabilir davranışsal karar almayı kolaylaştırdığı için hayatta kalma için kritik öneme sahiptir. Koşullara bağlı olarak farklı türde davranışsal anılar oluşur ve bazen bu anıların sürekli değişen çevreye uyum sağlamak için değiştirilmesi gerekir. İlişkisel davranışsal anıların oluşturulması ve sürdürülmesi ya da görev talepleri değiştiğinde davranışsal stratejilerin esnek bir şekilde değiştirilmesi süreci, amigdala ve medial prefrontal

korteksteki kısmen ayrılabilir sinir devreleri ile yürütülür. Amigdala, uyarlanabilir davranışsal tepkileri mümkün kılmak için duyusal uyarıların caydırıcı (veya ödüllendirici) sonuçlarla ilişkilendirildiği duygusal hafıza oluşumu için önemlidir. Buna karşılık, medial prefrontal korteks, öğrenme sırasında bilişsel esneklikle ilgilenecek, uyarlanabilir davranışı optimize etmek için yeni davranışsal stratejilere geçişi kolaylaştırır (109). Beynin korteks, septum, amigdala ve hipkampus bölgelerinde nöroplastik değişikliklerin yoğun olarak görüldüğü bilinmektedir. Zihinsel aktivite ile özellikle hipokampus hacminde ve nöroeneziste artma görülmektedir. Erken çocukluk dönemindeki bir çocuk beyin frontal lobundaki sinaptik bağlantı sayısının, bir yetişkininkinden iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra; devam eden stres durumdaki bireylerin hipokampus hacimlerinde ve nöronların nöroenezinde azalma görülmektedir (95).

Parietal korteks ve prefrontal korteks (PFK) in özellikle arka-yan bölümü (dorsolateral PFK), kısa süreli bellek ya da diğer adıyla çalışma belleği ile ilgili olup, bu alanlar bilgiyi güncel tutan yapılardır. Limbik sistem ile bilginin kodlanması ve pekiştirilmesi, korteks depolanması, prefrontal lob, temporal lob ve polar bölgelerindeki ağı ise bilginin geri çağırılması (ekfori) ile ilişkilidir. Bölgelere göre sağ frontotemporal bölgede hasarı olanların olaysal bilgiyi geri çağırmakta ve sol hemisfer hasarı olanların ise anlamsal bilgiye ulaşmada güçlük çektikleri gözlenmiştir (104).

## **2.6. Beyin Gelişimi ve Omega 3 Yağ Asidi**

İntrauterin dönemde n-6 ve n-3 yağ asitleri, annenin diyetinden karşılanarak plasentadan transfer yoluyla fetüse ulaşır ve birikir. Plasental yağ asidi transferinin difüzyonun yanı sıra membran ve sitozolik yağ asidi bağlayıcı proteinleri içerdiği gösterilmiştir. Omega 6 ve n-3 yağ asitlerini esansiyel olmayan yağ asitlerine ve AA (20:4 n-6) ve DHA (22:6 n-3)'i LA (18:2 n-6) ve ALA (18:3 n-3)'e tercih eden membran bağlayıcı proteinler, plasentadan geçişin kolaylaştırılmasında önemli olabilir. Bununla birlikte, plazma lipidlerindeki 20:4 n-6 ve 22:6 n-3'ün nispi oranları fetüste anneye göre daha yüksek olmasına rağmen, n-6 ve n-3 yağ asitlerinin annenin diyetle alımı, fetüse transferini etkiler (110).

Fetal gelişim sırasında, merkezi sinir sistemi içinde fetal doku sentezi için gerekli substratları sağlamak ve normal beyin gelişimini koordine eden biyokimyasal süreçlerde kofaktör olarak yeterli enerji ve protein, esansiyel yağ asitleri ve çeşitli temel mikro besin öğeleri gereklidir (9). Yağ asitleri membran fosfolipidlerinde yer alır ve doğum öncesi

büyüme ve gelişmede, bilişsel ve davranışsal gelişim ile enerji metabolizmasında önemli rol oynar (10). Gebelik dönemi kadar laktasyon dönemi de, özellikle beyin, pankreas, yağ dokusu ve karaciğer gibi glukoz homeostazı ile ilgili olanlar için organ farklılaşması ve olgunlaşması için çok önemlidir. Sütte bulunan hormonlar, immünoglobulinler, nükleotidler, büyüme faktörleri ve antioksidan enzimler gibi biyolojik aktif bileşenler metabolik düzenlemede yer alır ve bebeklik döneminde büyüme ve gelişmeye aracılık edebilir (11).

Beyin, gebeliğin üçüncü trimesterinde ve erken çocukluk döneminde büyüme atağına sahiptir. Bu nedenle, normal fetal ve neonatal büyüme, nörolojik gelişim ve fonksiyon, öğrenme ve davranış için uzun zincirli polien (LCP)lerin veya prekürsörlerinin doğum öncesi ve sonrası uygun temininin gerekli olduğu düşünülmektedir. Ek olarak, intrauterin beslenme, yetişkinlerde kronik hastalık riskini etkileyebilir, bu da erken beslenmenin sonraki yaşam üzerinde baskılayıcı bir etkisi olduğunu düşündürür. Bu, hamilelik, emzirme ve bebeklik döneminde yeterli miktarda temel PUFA'ların sağlanmasının önemini daha da vurgulamaktadır (111).

Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (LC-PUFA'lar), sinyal moleküllerinin öncüleridir ve ayrıca motor ve bilişsel gelişim için gereklidir. Maternal diyet yoluyla LC PUFA'ların temini, fetal beynin olgunlaşmasını destekler ve nörogelişimi artırabilir. Nörogelişim, ağırlıklı olarak, beyin büyümesinin en hızlı olduğu ve LC-PUFA'ların doğumdan sonraki ilk 2 yıl boyunca birikmeye devam ettiği gebeliğin son üç ayında meydana gelir. Annelerin LC-PUFA'larının durumunun bebeklerin bilişsel ve psikomotor gelişimini etkileyebileceğini tutarlı bir şekilde bildirmiştir (112).

Doğumdan sonra anne sütü, anne sütü ile beslenen bebeklerde büyüme ve gelişimi desteklemek için n-3 ve n-6 yağ asitlerinin tek kaynağını sağlar. Tamamlayıcı beslenmeye geçildiğinde ise tahıl, meyve, sebze gibi düşük yağ içerikli besinler ve az miktarda hayvansal besinler tüketileceğinden bu yağ asitlerinin kaynağı anne sütü alan bebekler için anne sütüdür. DHA, diğer n-3 yağ asitleri ve linoleik asit, annenin beslenmesine bağlı olarak, anne sütünde büyük ölçüde değişir. İnsan sütü yağı DHA'sı, %0.1-<%1.0 miktarında değişken olması DHA kaynakları olan balık ve deniz ürünlerinin tüketimindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (113).

Gebelik boyunca plasenta ve fetüsün büyümesi ve gelişmesi için esansiyel yağ asitlerine ihtiyaç vardır. Sağlıklı süren bir gebelik sırasında anneden fetüse yaklaşık 600

gram esansiyel yağ asidinin aktarıldığı tahmin edilmektedir. Annenin yağ asidi durumu diyet, doğum sayısı ve yaş gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Annenin yağ dokusu hamilelik sırasında fetüs için bir PUFA kaynağı olduğundan, bir kadının gebe kalmadan önceki beslenmesi önemli bir rol oynar. Fetal beyindeki yağ asidi birikimi gebeliğin sonuna doğru belirgin şekilde artarak toplam n-6 yağ asitleri için haftada ortalama 31.3 mg ve toplam n-3 yağ asitleri için haftada 14.5 mg olduğu bulunmuştur. Fetal ön beyin tarafından ortalama n-6 yağ asidi birikiminin haftada 85 mg olduğunu, araşidonik asidin (C 20:4 n-6) baskın uzun zincirli PUFA olduğunu ve n-3 yağ asitleri için haftada 30 mg olduğunu tahmin edilmiştir (114).

## **2.7. Bilişsel Fonksiyon ve Omega 3 Yağ Asidi**

Biliş, bir tür insan zihinsel aktivitesidir. Bireyin nesneleri tanıma ve anlamaya yönelik zihinsel süreçlerini ifade eder. Bilişsel beceriler, günlük aktivitelerin yerine getirilmesindeki başarıyı belirlemek için duyuşal ve algısal sistemlerle etkileşime giren, dikkat, bilgi işleme, hafıza, yürütücü işlevler ve akıl yürütme gibi temel ve üst düzey zihinsel yeteneklerdir. Bilişsel gelişim açısından bakıldığında bilişsel fonksiyon, çocuklar için büyümenin en önemli yönlerinden biridir. Düşünme, öğrenme ve hafıza yeteneğiyle ilgilidir ve aynı zamanda yaratıcılığın ve problem çözmenin de temelidir (115, 116). Beynin en önemli bilişsel fonksiyonu öğrenme ve bellektir. Dil, karşılaştırma, dikkat, karar verme, sebep – sonuç ilişkisi kurma ve algılama, beyin diğer kognitif fonksiyonları arasında sayılabilir (105).

Çoklu doymamış yağ asitleri beyin kuru kütlelerinin %20'sini ve sinir sistemindeki tüm yağ asitlerinin %30'undan fazlasını oluşturur. Omega 3 yağ asitlerinin (özellikle DHA) nörotransmitterlerin sentezinde, bunların parçalanmasında ve geri alım süreçlerinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Gebelik ve emzirme döneminde annenin n-3 yağ asitleri alımının çocuğun psikolojik gelişimi üzerinde olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Beyindeki DHA içeriğindeki azalma öğrenme, hatırlama ve işitsel ve koku alma uyarılarını alma kapasitesinin azalmasıyla bağlantılıdır. Ayrıca gelişmekte olan beyinde nöronların boyutunun azalmasına ve hücresel göçün gecikmesine de etkisi vardır. Diyetteki ve dolayısıyla insan dokularındaki yağ asitlerinin oranının değişmesi, depresif ve saldırgan davranışların artmasının yanı sıra bilişsel işlevlerin azalmasıyla da ilişkilidir (117).

Bebek gelişiminde DHA'nın işlevsel önemine ilişkin bilgiler, erken doğmuş bebeklerde görsel, zihinsel ve motor beceri gelişimi için DHA'nın en güçlü faydalarıyla

birlikte, genellikle DHA'sız ve DHA'lı beslenme formüllerinin etkileri üzerine yapılan çalışmalardan elde edilebilir (113). Emzirmenin formül mamayla beslenmeye kıyasla daha iyi bilişsel performans sağladığı sonucuna varılmıştır. Anne sütünün beyin gelişimi için gerekli besinleri sağladığını ve çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA'lar) özellikle faydalı olduğu gösterilmektedir. PUFA ile entelektüel gelişim arasında bir ilişki olduğunu öne sürülmektedir. Aynı şekilde gebelikte DHA takviyesi kullanımının çocukların gelişimini etkilediği bulunmuştur. Erken doğmuş bebeklerde, zamanında doğmuş bebeklerle karşılaştırıldığında düşük düzeyde yürütücü işlev olduğu bildirilmiştir ve bu durum bebek gelişimi için gerekli bir besin olan düşük DHA düzeyleriyle ilişkilendirilmiştir (118).

Doğumdan sonra anne sütü yenidoğan için AA ve DHA kaynağıdır; Anne sütündeki temel çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA'lar) içeriği, bu yağ asitlerinin anne tarafından alınmasına bağlıdır. DHA'nın daha iyi nörogelişim için katkısı, anne sütüyle beslenen bebeklerde belgelenmiştir. Bununla birlikte, anne sütündeki farklı DHA düzeylerinin ve emzirme dönemi ile sınırlı anne DHA takviyesinin etkileri halen araştırılmaktadır (17). Fakat yapılan hayvan çalışmaları, gebelik sırasında n-3 yağ asitlerinden yoksun olmanın, doğum sonrası takviye ile geri döndürülemeyecek olan görsel ve davranışsal eksikliklerle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenlerle, gebelik boyunca yeterli miktarda n-3 yağ asitlerinin fetusa sağlanması önemlidir (18).

Innis ve ark. (119, 120) yaptıkları çalışmada %0.17 DHA içeren anne sütü ile beslenen 14 aylık bebekler ile %0.34 DHA içeren anne sütü ile beslenen 2 aylık bebek karşılaştırılmış ve %0.17 DHA içeren sütle beslenen bebeklerin eritrositlerinde daha düşük DHA ve daha düşük görme keskinliği ve dil gelişimi olduğu bulunmuştur. Buna rağmen, anne sütünden DHA tedarikinin etkilerini gebelikte maternal DHA tedarikindeki farklılıklardan ayıramamış ve sadece DHA'sı düşük olan anne diyetlerini daha düşük bebek gelişimsel test puanları ile ilişkilendirmek için ilişkisel veriler sağlamıştır.

Kore'de 960 kişiyle anne diyetinin n-6/n-3 yağ asidi oranının 6 aylık bebeklerin motor ve bilişsel gelişimi arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçlayan çok merkezli Anne ve Çocuk Çevresel Sağlık Araştırması sonuçlarına göre maternal diyetteki hem n-6/n-3 PUFA'lar hem de LA/ALA alımı, 6 aylık bebeklerin zihinsel ve psikomotor gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (112).

## **2.8. Bilişsel Fonksiyon Testleri**

Hayvanlarda bilişsel fonksiyonu ölçmek için kullanılan çeşitli testler aşağıda verilmiştir.

### **2.8.1. Yükseltilmiş T Labirenti**

Uzamsal çalışma belleğinin en iyi belirlenmiş testlerinden biri, spontan alternasyon T-labirenti olarak bilinen bir testtir. T-labirenti, iki zıt kol arasında bir seçenek sunan T şeklinde bir cihazdır. İlk T-labirenti cihazı, omurgasız hayvan bilişini, özellikle de solucanlardaki öğrenme süreçlerini incelemek amacıyla tasarlanmıştır. Daha sonra T-labirenti kemirgen bilişini incelemek için kullanmış ve spontan alternasyon fenomeni ilk kez rapor edilmiştir. Temel olarak, spontan alternasyon T-mazesi, kemirgenlerin doğal olarak yeni bir kolu tanıdık bir koldan tercih etme eğiliminden kaynaklanır ve bu da onları hedef kolun seçimini değiştirmeye iter (121).

### **2.8.2. Yüksek artı labirent testi**

Yüksek artı labirent testi, anksiyete benzeri davranışları ölçmek için en yaygın kullanılan testlerden biridir. Bu test, farelerin açık ve yüksek alanlara doğal bir kaçınma eğilimine dayanır, aynı zamanda yeni ortamlarda doğal olarak ortaya çıkan keşif davranışlarına dayanır. Cihaz, birbirine dik olarak ortadan geçen açık kollar, kapalı kollar ve bir merkez alanından oluşur. Farelere tüm kollara erişim sağlanır ve serbestçe aralarında hareket etmelerine izin verilir. Açık kollara yapılan giriş sayısı ve açık kollarda geçirilen süre, farelerde açık alana bağlı anksiyete göstergeleri olarak kullanılır (122).

### **2.8.3. Sekiz kollu radyal su labirenti**

Sekiz kol radial su labirenti, konu olan kişilerin kaçış platformlarını bulmak için dışsal labirent işaretlerini kullanmalarını gerektirerek hem referans hem de çalışma belleği performansını aynı anda değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır ve karasal tabanlı radial kol labirenti tasarımlarında gözlemlenen sınırlamaları giderir. Özellikle, her test gününde kaçış için daha önce kullanılan kollardan kaçınmaları istenir (çalışma belleği), aynı zamanda kaçış platformlarını hiç içermeyen sabit kolları da (referans belleği) kaçınmaları beklenir. Bir test oturumu boyunca daha önce kaçış için kullanılmış olan kollara tekrar girişler (ve bu nedenle kaçış platformu kaldırılmıştır) ve referans bellek kollarına tekrar girişler, çalışma belleği eksikliklerini gösterir. Alternatif olarak, referans bellek kollarına ilk girişler, referans belleği eksikliklerini gösterir (123).

#### **2.8.4. Radyal kol labirent**

Davranışsal testler arasında, mekânsal öğrenme ve belleği ölçmek için en uygun cihazlardan biri olarak bilinir. Denekler, merkezi bir platforma yerleştirilir ve bu platformdan labirent kollarının sonundaki görünmez ödülleri toplamaları beklenir. Bu konuda en çok çalışılan tür genellikle sıçanlardır (*Rattus norvegicus*). Sıçanlar hızla bir kazan-değiştir avlanma stratejisini benimser, çift girişlerden kaçınırlar; burada "strateji" terimi, labirenti keşfeden ve görevi yerine getiren sıçanların davranış tarzına atıfta bulunmaktadır. Diğer yandan, belirli kolları tekrar ziyaret ederek öğrenilen kazan-kal stratejilerinin, sıçanlar için daha zor olduğu görünmektedir. Bu görevi sıçanların nasıl etkili bir şekilde yerine getirdiğini anlamak için geniş bir araştırma yelpazesi bulunmaktadır. Motor algoritmaları ve koku işaretlerinin ayırt edilmesi de dahil olmak üzere çeşitli hafızaya bağlı olmayan stratejiler göz ardı edilmiştir (124).

#### **2.8.5. Barnes labirenti**

Barnes labirenti, başlangıçta sıçanlarda uzamsal belleği incelemek için geliştirilen, daha sonra ise farelerde kullanılmak üzere uyarlanan kara tabanlı bir davranış testidir. Kavramsal olarak, bu test Morris su labirenti'ne benzer, çünkü hayvanların çevrelerindeki uzak işaretlerle sabit bir kaçış noktası arasındaki ilişkiyi öğrendikleri hipokampusu bağlı bir görevdir. Fareler için tipik Barnes labirenti kurulumu, çevresinde 40 eşit aralıklı deliği olan yükseltilmiş bir dairesel platformdan oluşur. Bir delik altına bir kaçış tüneli monte edilmiştir, diğer 39 delik boştur. Hem parlak ışık hem de açık alanlar kemirgenler için kaçış davranışını tetikleyen motive edici faktörler olduğundan, bu özellikle kaçış davranışını teşvik etmek amacıyla kullanılır. Eğitimin süresi boyunca kaçış tüneli sabit bir konumda tutulur ve bu eğitim, birkaç gün boyunca yayılan çoklu günlük denemeleri içerir. Eğitim sürecinde, kemirgenler genellikle kaçış tünelinin konumunu öğrenmek için üç farklı arama stratejisi kullanırlar (rastgele, sıralı, uzamsal). Yeterli öğrenme eğitiminden sonra kaçış tüneli kaldırılır ve uzamsal referans belleği değerlendirmek için bir deneme yapılır (125).

#### **2.8.6. Morris su labirenti**

Richard Morris (126) tarafından 1984 yılında geliştirilen Morris Su Labirenti (Morris Water Maze - MWM) deneyi, uzamsal belleği ve yer öğrenmeyi değerlendirmek için bir yöntem olarak tasarlanmıştır. Denekler, başlangıç noktasından yola çıkarak açık yüzme havuzu çevresindeki ipuçları yardımıyla saklanmış olan bir kaçış platformunu bulmak için yön tayini yaparlar. Uzamsal öğrenme, tekrarlanan denemeler boyunca ve referans bellek ise platform yokken bile platform alanına olan tercihle değerlendirilir. Test, aktivite durumu

veya vücut kütlesi farklarından oldukça bağımsızdır, bu da birçok deneysel model için ideal kılar. MWM, güçlü bir ve güvenilir bir test olup, hipokampal sinaptik plastisite ile güçlü bir korelasyona sahiptir. MWM performansı ile nörotransmitter sistemleri ve ilaç etkileri arasındaki ilişki de ele alınmıştır. Deney performansı, uzun süreli potansiyasyon (LTP) fonksiyonlarıyla ilişkilendirildiğinden bu test, hipokampal devrelerin araştırılmasında önemli bir yer alır. Hipokampus, uzamsal/ilişkisel bellekte rol oynayarak, özellikle uzamsal belleği test eder. Hayvanlar önce suya konulacağını fakat sonra kurtarılacağını ya da platform yardımı ile kendilerini kurtarabileceklerini tekrarlayan denemeler ile öğrenir (127). Deneyin yapılması için ön eğitim gerekliliğinin azlığı, geniş bir tank konfigürasyonu ve test prosedür yelpazesinde yüksek güvenilirliği sağlaması, türler arası kullanılabilirlik (ratlar, fareler ve sanal bir labirentte insanlar), hipokampüse bağımlı uzamsal navigasyon ve referans belleği ölçümü olarak geniş kanıt bulunması, yer öğrenme ölçümü olarak belirli olması MWM'in sıklıkla kullanılmasına katkıda bulunmuştur. MWM, temel olarak uzamsal öğrenme ve referans belleğin bir testidir ve hala en önemli gücünü oluşturur. Temel protokolün uygun şekilde değiştirilmesi, daha derinlemesine uzamsal öğrenmeyi incelemek veya diğer öğrenme ve bellek formlarını değerlendirmek için uyarlanabilir esnek bir araç yapar (126).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Çalışma, İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa Deneysel Tıp Araştırma Laboratuvarında (DETALAB) yürütülmüştür. İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 11.01.2023 tarih ve 2022/26 sayılı Etik Kurul Onayı (Ek-1) ve 29.03.2023 tarih ve 219259 sayılı Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu Onayı (Ek-2) ile DA23/05 Proje onay kodunu alarak çalışmada kullanılan hayvanlar DETALAB’da üretilmiş ve çalışma Mayıs-Eylül 2023 tarihleri arasında tamamlanmıştır.

Yapılan güç analizi sonucunda 0.2 etki ve % 80 güç ile kullanılacak rat sayısı 30 adet primipar 8 haftalık Wistar – Albino dişi rat (200-300g) olarak belirlenmiştir. Ratlar standart pelet yem (Optima Yem) ile ad libitum beslenmiş, deney süresi boyunca su alımları kısıtlanmamış ve her gün tazelenmiştir. Yem bileşimi Tablo 3.1.1.’de gösterilmiştir.

**Tablo 3.1.1.** Ratların tükettiği yemin bileşimi

| <b>Analitik Bileşenler</b> | <b>%</b> | <b>İz Elementler</b>                  | <b>mg/ kg</b> |
|----------------------------|----------|---------------------------------------|---------------|
| Ham Protein                | 24       | 3b202 İyot (Kalsiyum İyodat Anhidrit) | 1.3           |
| Ham Selüloz                | 3.33     | 3b302 Kobalt (Kobalt II Karbonat)     | 0.15          |
| Ham Yağ                    | 5.42     | E4 Bakır (Bakır Sülfat Pentahidrat)   | 16            |
| Ham Kül                    | 8.47     | 3b502 Mangan (Mangan Oksit)           | 155           |
| Lizin                      | 1.46     | 3b603 Çinko (Çinko Oksit)             | 130           |
| Metiyonin                  | 0.62     | E8 Selenyum (Sodyum Selenit)          | 0.35          |
| Kalsiyum                   | 1.14     | <b>Vitaminler</b>                     | <b>IU/ kg</b> |
| Fosfor                     | 0.88     | 3a672a Vitamin A                      | 36000         |
| Sodyum                     | 0.28     | E671 Vitamin D3                       | 6500          |

Tüm hayvanlar polipropilen kafeslerde tutulmuş, 22-24°C sıcaklık ve 12 saat ışık - 12 saat karanlık siklusuna uygun standart koşullar sağlanmıştır (Şekil 3.1.1). Gebelik öncesi her kafeste 2 – 3 hayvan olacak şekilde, çiftleşme sırasında ise her bir erkeğe 2 – 3 dişi düşecek şekilde (harem) tutulmuşlardır (Şekil 3.1.2).



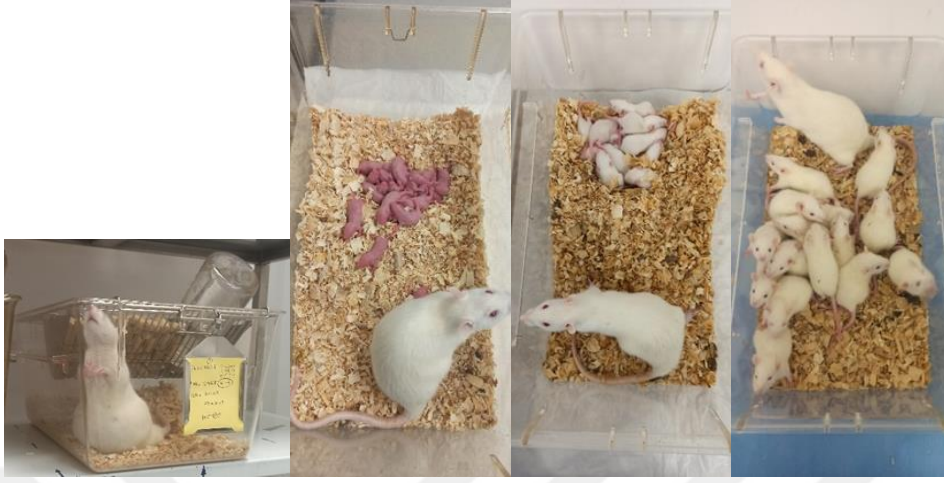
**Şekil 3.1.1. Anne ratların kafes ortamı**



**Şekil 3.1.2. Harem**

Ağırlık kontrolü ile gebeliği kontrol edilen ratların grupları belirlenmiş kuyruğuna silinmez kalem ile numara verilip kimliklendirilmiş ve doğuma yakın olduğu düşünülen ratlar ayrılarak kendi kafeslerinde tek başlarına doğumlarını gerçekleştirmişlerdir. Emzirme sonlanana kadar (yaklaşık 21 gün) yavrularıyla birlikte kalmışlardır. Emzirme sonlandığında anneler kafesten ayrılıp yavrular bir arada bırakılmış, cinsiyet tayini yapabilmek adına büyümeleri beklenmiştir. Yaklaşık 30 günlük olduklarında cinsiyetleri belirlenmiş ve östrus siklusundan etkilenmemek adına her anneden rastgele iki erkek yavru test için ayrılıp

büyümleri beklenmiştir. Uzamsal bellek ile bilişsel fonksiyonlarını değerlendirecek olan Morris Su Labirenti deneyi yavrular 45 günlükken yapılmaya başlanmıştır (Şekil 3.1.3.).



Şekil 3.1.3. Son trimester gebe rat, postpartum 1., 7. ve 21. gün

### 3.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Her biri 5 hayvandan oluşan 6 grup belirlenmiştir. Bu gruplar **P**: Prekonsepsiyon grubu, **G1**: Gebeliğin 1. haftası grubu, **G2**: Gebeliğin 2. haftası grubu, **G3**: Gebeliğin 3. haftası grubu, **E**: Emzikli grubu ve **K**: Kontrol grubu olarak adlandırılmıştır. Ayrılan gruplara göre ratlara n-3 yağ asidi desteği oral gavaj yoluyla 400mg/kg/gün olarak verilmiştir. Gebe - emzikli ratların ağırlıkları değişeceğinden her gün saat 12:00-12:30 arasında tartılarak (Beurer BY 90) verilecek n-3 yağ asidi desteği miktarı günlük olarak hesaplanmıştır.

**Prekonsepsiyon (P) grubu:** Bu gruba gebelikten bir hafta önce n-3 yağ asidi desteği başlanmıştır. Omega 3 yağ asidi desteği gebelik döneminde (21 gün) devam etmiş ve emzirme sonlandığında (21 gün) kesilerek toplamda 49 gün boyunca n-3 yağ asidi desteği verilmiştir.

**Gebeliğin birinci haftası grubu (G1):** Bu gruba gebeliği kesinleşen ve 1. haftasında olan ratlar seçilmiş ve n-3 yağ asidi desteği başlanmıştır. Omega 3 yağ asidid desteği gebelik döneminde (21 gün) devam etmiş ve emzirme sonlandığında (21 gün) kesilerek toplamda 42 gün boyunca n-3 yağ asidi desteği verilmiştir.

**Gebeliğin ikinci haftası grubu (G2):** Bu gruba gebeliği kesinleşen ve 2. haftasında olan ratlar seçilmiş ve n-3 yağ asidi desteği başlanmıştır. Omega 3 yağ asidi desteği gebelik

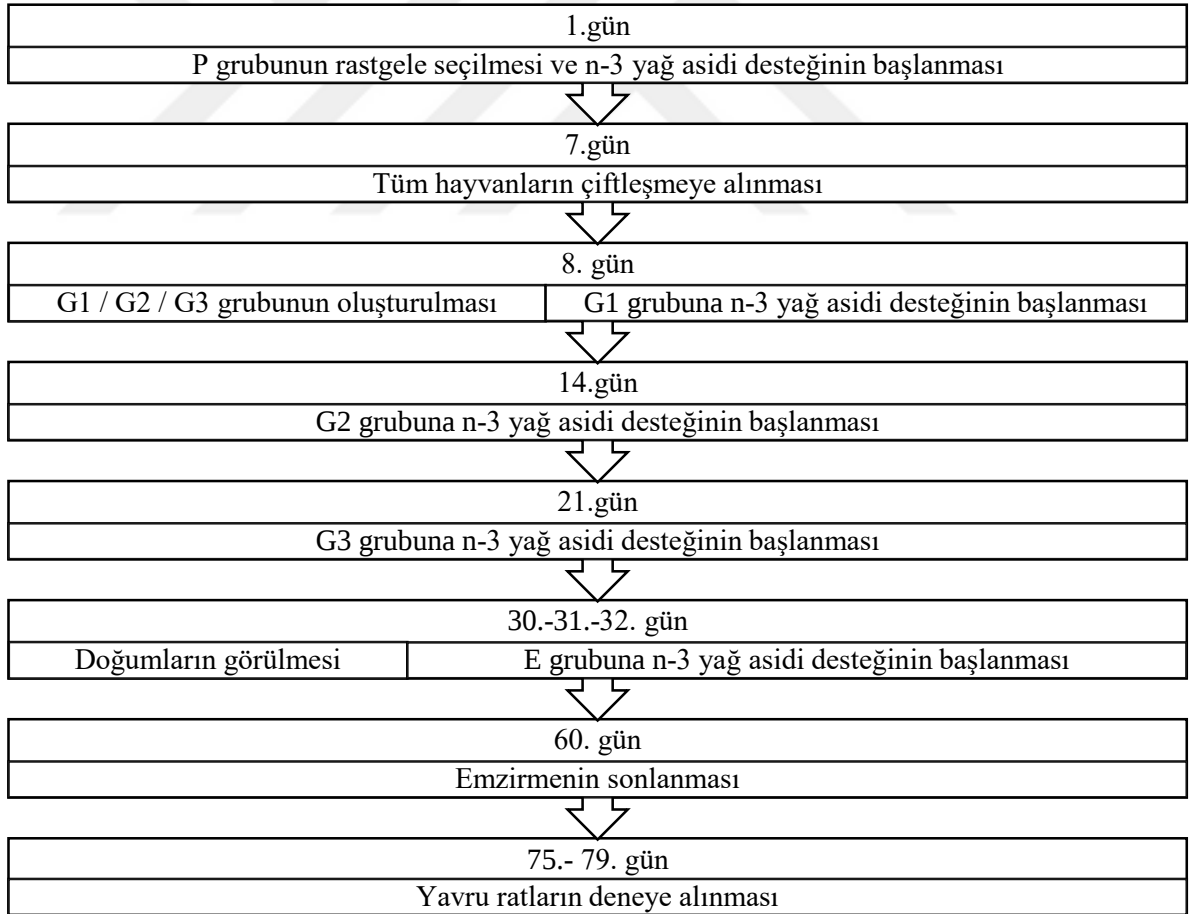
döneminin kalan günlerinde (14 gün) devam etmiş ve emzirme sonlandığında (21 gün) kesilerek toplamda 35 gün boyunca n-3 yağ asidi desteği verilmiştir.

**Gebeliğin üçüncü haftası grubu (G3):** Bu gruba gebeliği kesinleşen ve 3. haftasında olan ratlar seçilmiş ve n-3 yağ asidi desteği başlanmıştır. Omega 3 yağ asidi desteği gebelik döneminin kalan günlerinde (7 gün) devam etmiş ve emzirme sonlandığında (21 gün) kesilerek toplamda 28 gün boyunca n-3 yağ asidi desteği verilmiştir.

**Emzikli gruba (E):** Bu gruba doğum yapmış grup alınmış ve n-3 yağ asidi desteği başlanmıştır. Omega 3 yağ asidi desteği emzirme sonlanana kadar (21 gün) devam etmiştir.

**Kontrol grubu (K):** Bu grup gebelik ve doğum süreci boyunca izlenmiş ve herhangi bir destek almamıştır.

Araştırmanın çalışma planı Şekil 3.3.1’de gösterilmiştir.



**Şekil 3.3.1.** Araştırmanın çalışma planı

**P:** Prekonsepsiyon grubu, **G1:** Gebeliğin 1. haftası grubu, **G2:** Gebeliğin 2. haftası grubu, **G3:** Gebeliğin 3. haftası grubu, **E:** Emzikli gruba

### 3.3. Omega 3 Desteği Miktarının Belirlenmesi

Rat diyetlerinde, diyetin lipitten gelen enerji yüzdesi 5'ten yüzde 40'a yükseltildiğinde daha iyi büyüme, üreme ve emzirme performansı elde edildiği bulunmuştur. Laboratuvar Hayvanları Beslenme Kılavuzunda enerjinin %30'unun yağdan gelmesinin optimal diyet konsantrasyonu olduğu sonucuna varılmıştır (128). Yapılan literatür taramasında Laboratuvar Hayvanları Beslenme Kılavuzunda (128) gebe ratlara verilen n-3 yağ asidi desteği için kesin bir veri bulunmadığından yapılan çalışmalarda değişik oranlar verilmiştir. Kullanılacak n-3 miktarının belirlenmesi için incelenen çalışmalar Tablo 3.3.1.'de verilmiştir.

**Tablo 3.3.1.** Kullanılacak n-3 miktarının belirlenmesi için incelenen çalışmalar

| Yazar                     | Gebelik Durumu | Omega 3 kaynağı             | Miktarı                                   | EPA / DHA miktarı                      |
|---------------------------|----------------|-----------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|
| Coluccia ve ark. (129)    | Gebe           | Balık                       | 50 mg/kg/gün<br>1000 mg/kg/gün            | EPA % 53<br>DHA % 27                   |
| Khot ve ark. (36)         | Gebe           | Balık                       | 45000 mg/kg/gün                           | EPA 180 mg<br>DHA 120 mg               |
| Sable ve ark (38)         | Gebe           | Balık                       | 500 mg/kg/gün                             | EPA 9.37 g/ 100 g<br>DHA 8.98 g/ 100 g |
| Muhlhausler ve ark. (130) | Gebe           | Balık                       | 500 mg/kg/gün                             | EPA % 1.4<br>DHA % 1.7                 |
| Kavraal ve ark. (131)     | Gebe           | Balık                       | 400 mg/kg/gün                             | EPA % 18<br>DHA % 12                   |
| Akerele ve ark. (132)     | Gebe           | Balık                       | Toplam diyet yağ miktarının %2.66'sı n-3  | EPA% 0.88<br>DHA % 0.52                |
| Xavier ve ark. (133)      | Gebe           | Balık                       | Toplam diyet yağ miktarının % 1.66'sı n-3 | EPA %0.27<br>DHA %1.19                 |
| Decker ve ark. (134)      | Gebe           | Balık                       | ağırlığının %15 balık yağı                | Belirtilmemiş                          |
| Roy ve ark. (37)          | Gebe           | Balık                       | n-6: n-3 ideal oranı 1:1                  | Belirtilmemiş                          |
| Herrera ve ark. (135)     | Gebe           | Balık                       | 50g/ kg                                   | EPA 3,63 g/ 100 g<br>DHA 8,98g /100 g  |
| Fedorova ve ark. (136)    | Gebe           | keten tohumu yağı<br>DHASCO | 0.3g/ 100g diyet                          | EPA 2,55 g/ 100 g<br>DHA 1,28 g/ 100 g |
| Chung ve ark. (137)       | Gebe           | Balık                       | 0,15 mL                                   | EPA 180 mg<br>DHA 120 mg               |
| Albert ve ark. (138)      | Gebe           | Balık                       | 1ml/gün                                   | EPA 39 mg<br>DHA 82 mg                 |

EPA: eikosapentaenoik asit; DHA: dokosaheksaenoik asit; DHASCO: docosaheksaenoik asit single cell oil/ Tek hücrelilerden elde edilmiş DHA

İncelenen alışmalar ışığında günlük tüketime uygun, ratların ağırlığına göre 400mg/kg/gün n-3 yağı asidi alacakları şekilde oral gavaj yolu ile 950 mg n-3 yağı asidi (504 mg EPA + 378 mg DHA) içeren bir balık yağı kullanılmıştır.

### 3.4. Morris Su Labirenti

Kullanılan Morris Su Tankı (Ugo Basile, İtalya), 150 cm çapında, 60 cm derinliğinde, beyaz renkli fiberglass bir su tankıdır. Tankın içi platformu örtecek yükseklikte  $22\pm 2^{\circ}\text{C}$  su ile doldurulmuştur. Yavru ratların platformu görmesi süt tozu kullanılarak engellenmiştir. Tank hayali olarak dört kadrana (kuzey, güney, doğu, batı) bölünmüştür. Havuz st duvarına ratların yn bulmalarını kolaylaştırmak amacı ile üç yöne (kuzey, doğu, batı) yuvarlak, yıldız ve kare şekilli ipuçları yerleştirilmiştir. Platformun yeri deneme süresince (ilk dört gün) aynı kadranda tutulmuş fakat probe denemesinde (beşinci gün) kaldırılmıştır. Yavrular her gün farklı bir kadrandan suya bırakılmışlardır (şekil 3.4.1.).



şekil 3.4.1. Deney dzeneyi

Deneme günlerinde (ilk dört gün) yavru ratların 60 sn. içinde platformu bulmaları beklenmiştir. Bu süre içinde platformu bulamayan yavruların, araştırmacı tarafından platformu bulması sağlanmıştır. Platformu bulamayan tüm yavrulara 15 sn. boyunca platformda bekleyerek ipuçlarını keşfetmelerine izin verilmiştir. Probe denemesinde ise platform kaldırılmış ve yavrunun önceden platformun bulunduğu kadranda daha uzun süre kalarak platformu araması beklenmiştir. Her deneme arasında 30 dk. bulunmaktadır ve her bir yavru dört gün boyunca günde dört deneme, beşinci gün ise probe denemesi olacak şekilde toplamda 17 deneme yapmıştır. Yavrular yüzleri tankın duvarına bakacak şekilde ensesinden tutularak önce kuyruğu ve ayakları suya girecek biçimde aynı kişi tarafından suya konulmuştur. Dikkatlerini dağıtmamak adına araştırmacı deney boyunca aynı önlüğü kullanmış, parfüm ve deodorant kullanmamıştır.

Değerlendirme için dijital kronometre yardımı ile süre tutulmuştur. Deneme günlerinde 60 sn. içinde platformu bulma süresi ölçülmüştür. Yavru, platformu 60 sn.den kısa sürede bulduğunda başarılı sayılıp süre kaydedilmiş, fazla ise başarısız sayılmıştır. Probe denemesinde ise kaldırılmış olan platformun önceden bulunduğu kadranda geçirdiği sürenin tankta geçirdiği süreye (60 sn.) oranı yüzde cinsinden hesaplanarak gruplara göre ortalaması alınmıştır. Yavruların platform bulma süresinin değişmesi ile performans değerlendirmesi yapılmıştır.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 25.0 programı ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken nicel değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri kullanılmıştır. Rat grupları arasında nicel değişkenler açısından anlamlı farklılaşma olup olmadığı “Tek Yönlü Varyans Analizi Testi” ile incelenmiştir. İki'den fazla bağımlı ölçümler (Ratların deney günlerindeki platformu bulma süreleri) arasındaki fark “Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi Testi” ile incelenmiştir. Rat gruplarına göre tekrarlı ölçümler arasındaki farklılığı belirleyebilmek amacı ile “Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi Testi” kullanılmıştır. Rat grupları arasında anlamlı farklılıkların hangi gruplardan kaynaklandığını belirleyebilmek amacı ile Tukey ve Benferroni çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. p-değerinin 0.05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Anne Ratlara Ait Tanımlayıcı Bilgiler

Anne ratlara ait çalışma başlangıç ağırlıkları, çiftleşme öncesi ağırlık, doğum öncesi ağırlık, gebelikte kazanılan ağırlık bilgileri Tablo 4.1.1’de verilmiştir.

Başlangıç ağırlıkları incelendiğinde prekonsepsiyon grubunun ağırlık ortalaması  $303\pm11.35$  g; gebeliğin 1. haftası grubunun ağırlık ortalaması  $311\pm48.23$  g; gebeliğin 2. haftası grubunun ağırlık ortalaması  $287\pm9.19$  g; gebeliğin 3. haftası grubunun ağırlık ortalaması  $249\pm12.65$  g; emzikli grubunun ağırlık ortalaması  $263\pm7.15$  g; kontrol grubunun ağırlık ortalaması  $259\pm6.99$  g olarak bulunmuştur.

Çiftleşme öncesi ağırlıkları incelendiğinde prekonsepsiyon grubunun ağırlık ortalaması  $325\pm14.14$  g; gebeliğin 1. haftası grubunun ağırlık ortalaması  $322\pm22.26$  g; gebeliğin 2. haftası grubunun ağırlık ortalaması  $317\pm17.19$  g; gebeliğin 3. haftası grubunun ağırlık ortalaması  $268\pm17.19$  g; emzikli grubunun ağırlık ortalaması  $278\pm9.77$  g; kontrol grubunun ağırlık ortalaması  $272\pm8.56$  g olarak saptanmıştır.

Doğum öncesi ağırlıkları incelendiğinde prekonsepsiyon grubunun ağırlık ortalaması  $479\pm38.35$  g; gebeliğin 1. haftası grubunun ağırlık ortalaması  $487\pm37.80$  g; gebeliğin 2. haftası grubunun ağırlık ortalaması  $462\pm35.53$  g; gebeliğin 3. haftası grubunun ağırlık ortalaması  $418\pm60.97$  g; emzikli grubunun ağırlık ortalaması  $426\pm15.42$  g; kontrol grubunun ağırlık ortalaması  $420\pm62.18$  g olarak hesaplanmıştır.

Gebelikte kazanılan ağırlık incelendiğinde prekonsepsiyon grubunun ağırlık ortalaması  $154\pm34.22$  g; gebeliğin 1. haftası grubunun ağırlık ortalaması  $191\pm33.06$  g; gebeliğin 2. haftası grubunun ağırlık ortalaması  $175\pm29.05$  g; gebeliğin 3. haftası grubunun ağırlık ortalaması  $169\pm51.57$  g; emzikli grubunun ağırlık ortalaması  $163\pm12.73$  g; kontrol grubunun ağırlık ortalaması  $161\pm57.48$  g olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.1.1.** Anne ratlara ait tanımlayıcı bilgiler

| Gruplar       | n  | Başlangıç Ağırlığı (g) $\bar{X} \pm SS$ | F p†   | Çiftleşme Öncesi Ağırlık (g) $\bar{X} \pm SS$ | F p†   | Doğum Öncesi Ağırlık (g) $\bar{X} \pm SS$ | F p†   | Gebelikte Kazanılan Ağırlık (g) $\bar{X} \pm SS$ | p†    |
|---------------|----|-----------------------------------------|--------|-----------------------------------------------|--------|-------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------|-------|
| <b>P</b>      | 5  | 303±11.35                               |        | 325±14.14                                     |        | 479±38.35                                 |        | 154±34.22                                        |       |
| <b>G1</b>     | 5  | 311±48.23                               |        | 322±22.26                                     |        | 487±37.80                                 |        | 191±33.06                                        |       |
| <b>G2</b>     | 5  | 287±9.19                                | 13.797 | 317±17.19                                     | 29.976 | 462±35.53                                 | 4.850  | 175±29.05                                        | 0.372 |
| <b>G3</b>     | 5  | 249±12.65                               | 0.000* | 268±17.19                                     | 0.000* | 418±60.97                                 | 0.001* | 169±51.57                                        |       |
| <b>E</b>      | 5  | 263±7.15                                |        | 278±9.77                                      |        | 426±15.42                                 |        | 163±12.73                                        |       |
| <b>K</b>      | 5  | 259±7.00                                |        | 272±8.56                                      |        | 420±62.18                                 |        | 161±57.48                                        |       |
| <b>Toplam</b> | 30 | 278±31.19                               |        | 297±28.95                                     |        | 448±51.47                                 |        | 168±39.39                                        |       |

$\bar{X} \pm SS$ : Ortalama±Standart sapma; \*: p<0.05; †: Tek Yönlü Varyans Analizi Testi (Anova); **P**: Prekonsepsiyon grubu, **G1**: Gebeliğin 1. haftası grubu, **G2**: Gebeliğin 2. haftası grubu, **G3**: Gebeliğin 3. haftası grubu, **E**: Emzikli grubu ve **K**: Kontrol grubu

Gruplar arasında başlangıç ağırlıkları, çiftleşmeden önceki ağırlıkları, doğum öncesi ağırlıkları ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken (sırasıyla; p=0.000; p=0.000; p=0.001) gebelikte kazanılan ağırlık ortalamaları, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka (p=0.372) sahip değildir. İstatistiksel anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Tablo 4.1.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.2.** Anne ratlara ait tanımlayıcı bilgilerin gruplar arası istatistiksel anlamlılıkları

| Gruplar arası istatistiksel anlamlılıklar (ANOVA) | Post-hoc | Anlamlılık Düzeyi |
|---------------------------------------------------|----------|-------------------|
| <b>Başlangıç Ağırlıkları*</b><br>(p=0.000)        | P ve G2  | 0.029             |
|                                                   | P ve G3  | 0.000             |
|                                                   | P ve E   | 0.000             |
|                                                   | P ve K   | 0.000             |
|                                                   | G1 ve G3 | 0.024             |
|                                                   | G2 ve G3 | 0.000             |
|                                                   | G2 ve E  | 0.000             |
|                                                   | G2 ve K  | 0.000             |
| <b>Çiftleşme öncesi ağırlık*</b><br>(p=0.000)     | P ve G3  | 0.000             |
|                                                   | P ve E   | 0.000             |
|                                                   | P ve K   | 0.000             |
|                                                   | G1 ve G3 | 0.000             |
|                                                   | G1 ve E  | 0.001             |
|                                                   | G1 ve K  | 0.000             |
|                                                   | G2 ve G3 | 0.000             |
|                                                   | G2 ve E  | 0.000             |
|                                                   | G2 ve K  | 0.000             |
| <b>Doğum öncesi ağırlık**</b><br>(p=0.001)        | P ve G3  | 0.039             |
|                                                   | G1 ve G3 | 0.013             |
|                                                   | G1 ve E  | 0.039             |
|                                                   | G1 ve K  | 0.017             |

p<0.05; **P**: Prekonsepsiyon grubu, **G1**: Gebeliğin 1. haftası grubu, **G2**: Gebeliğin 2. haftası grubu, **G3**: Gebeliğin 3. haftası grubu, **E**: Emzikli grubu ve **K**: Kontrol grubu \*Games-Howell \*\*Tukey

#### 4.2. Yavru Ratlar ile İlgili Bilgiler

Gruplara göre annelerden doğan yavru sayısı ve gestasyon süresi Tablo 4.2.1’de verilmiştir. Doğan yavru sayıları incelendiğinde ise prekonsepsiyon grubunun ortalama  $16.4 \pm 2.27$  adet; gebeliğin 1. haftası grubunun ortalama  $14.4 \pm 1.42$  adet; gebeliğin 2. haftası grubunun ortalama  $15.0 \pm 3.26$  adet; gebeliğin 3. haftası grubunun ortalama  $13.8 \pm 1.55$  adet; emzikli grubunun ortalama  $14.0 \pm 2.40$  adet; kontrol grubunun ortalama  $11.6 \pm 1.07$  adet yavru doğurdukları bulunmuştur.

Gestasyon süre ortalamaları incelendiğinde ise prekonsepsiyon grubunun gebeliklerinin ortalama  $20.00 \pm 4.85$  gün; gebeliğin 1. haftası grubunun gebeliklerinin ortalama  $20.80 \pm 2.04$  gün; gebeliğin 2. haftası grubunun gebeliklerinin ortalama  $22.60 \pm 0.52$  gün; gebeliğin 3. haftası grubunun gebeliklerinin ortalama  $20.20 \pm 3.22$  gün; emzikli grubunun ortalama gebeliklerinin  $15.40 \pm 0.52$  gün; kontrol grubunun gebeliklerinin ortalama  $17.80 \pm 3.35$  gün sürdüğü görülmüştür.

**Tablo 4.2.1.** Doğan yavru sayısı ve gestasyon süresi

| Gruplar | n  | Yavru Sayısı<br>$\bar{X} \pm SS$ | F<br>p†         | Gestasyon<br>Süresi (gün)<br>$\bar{X} \pm SS$ | F<br>p†         |
|---------|----|----------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------|-----------------|
| P       | 5  | $16.4 \pm 2.27$                  |                 | $20.00 \pm 4.85$                              |                 |
| G1      | 5  | $14.4 \pm 1.42$                  |                 | $20.80 \pm 2.04$                              |                 |
| G2      | 5  | $15.0 \pm 3.26$                  |                 | $22.60 \pm 0.52$                              |                 |
| G3      | 5  | $13.8 \pm 1.55$                  | 5,506<br>0.000* | $20.20 \pm 3.22$                              | 7.623<br>0.000* |
| E       | 5  | $14.0 \pm 2.40$                  |                 | $15.40 \pm 0.52$                              |                 |
| K       | 5  | $11.6 \pm 1.07$                  |                 | $17.80 \pm 3.35$                              |                 |
| Toplam  | 30 | $14.2 \pm 2.50$                  |                 | $19.46 \pm 3.60$                              |                 |

$\bar{X} \pm SS$ : Ortalama±Standart sapma;  $p < 0.05$ ; †: Tek Yönlü Varyans Analizi Testi (Anova) **P**: Prekonsepsiyon grubu, **G1**: Gebeliğin 1. haftası grubu, **G2**: Gebeliğin 2. haftası grubu, **G3**: Gebeliğin 3. haftası grubu, **E**: Emzikli grubu ve **K**: Kontrol grubu

Yavru sayı ortalamaları ve gestasyon süresi ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.000$ ). İstatistiksel anlamlılığın gruplardan kaynaklandığı Tablo 4.2.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.2.** Doğan yavru sayısı ve gestasyon süresi ortalamaları değişimin gruplar arası istatistiksel anlamlılıkları

| Gruplar arası istatistiksel anlamlılıklar (ANOVA) | Post-hoc | Anlamlılık Düzeyi |
|---------------------------------------------------|----------|-------------------|
| <b>Yavru sayıları*</b>                            | K ve P   | 0.000             |
| <b>(p=0.000)</b>                                  | K ve G2  | 0.009             |
| <b>Gestasyon Süresi**</b>                         | E ve G1  | 0.000             |
| <b>(p=0.000)</b>                                  | E ve G2  | 0.000             |
|                                                   | E ve G3  | 0.010             |
|                                                   | K ve G2  | 0.013             |

p<0.05; \*Tukey; \*\*Games-Howell

Doğan rat yavrularının ağırlık değişimleri Tablo 4.2.3’de verilmiştir. Doğumdan sonraki 14. günde prekonsepsiyon grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 25.05±2.87 g; gebeliğin 1. haftası grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 25.89±2.51 g; gebeliğin 2. haftası grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 24.98±4.11 g; gebeliğin 3. haftası grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 26.93±2.10 g; emzikli grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 29.88±2.07 g; kontrol grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 32.98±4.35 g olarak bulunmuştur.

Doğumdan sonraki 21. günde prekonsepsiyon grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 44.11±6.14 g; gebeliğin 1. haftası grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 44.39±5.87 g; gebeliğin 2. haftası grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 41.75±5.83 g; gebeliğin 3. haftası grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 48.86±5.12 g; emzikli grubunun grubundan doğan yavruların ortalaması 59.00±2.11 g; kontrol grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 62.66±7.94 g olarak bulunmuştur.

Doğumdan sonraki 30. günde prekonsepsiyon grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 49.25±9.43 g; gebeliğin 1. haftası grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 52.50±4.41 g; gebeliğin 2. haftası grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 47.80±8.20 g; gebeliğin 3. haftası grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 51.75±3.91 g; emzikli grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 54.25±4.74 g; kontrol grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 51.25±4.29 g olarak bulunmuştur.

Doğumdan sonraki 45. günde prekonsepsiyon grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 95.25±13.81 g; gebeliğin 1. haftası grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 100.00±7.35 g; gebeliğin 2. haftası grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 89.75±7.01 g; gebeliğin 3. haftası grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 88.00±9.55

g; emzikli grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 102.25±13.25 g; kontrol grubundan doğan yavruların ağırlık ortalaması 91.00±13.55 g olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.2.3.** Günlere göre yavru rat ağırlığındaki değişim

| Gruplar       | n  | 14. gün (g)<br>X̄±SS | F<br>p† | 21. gün (g)<br>X̄±SS | F<br>p† | 30. gün (g)<br>X̄±SS | F<br>p† | 45. gün (g)<br>X̄±SS | F<br>p† |
|---------------|----|----------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|---------|
| <b>P</b>      | 10 | 25.05±2.87           |         | 44.11±6.14           |         | 49.25±9.43           |         | 95.25±13.81          |         |
| <b>G1</b>     | 10 | 25.89±2.51           |         | 44.39±5.87           |         | 52.50±4.41           |         | 100.00±7.35          |         |
| <b>G2</b>     | 10 | 24.98±4.11           | 10.316  | 41.75±5.83           | 22.572  | 47.80±8.20           | 0.278   | 89.75±7.01           | 2.704   |
| <b>G3</b>     | 10 | 26.93±2.10           | 0.000*  | 48.86±5.12           | 0.000*  | 51.75±3.91           |         | 88.00±9.55           | 0.030*  |
| <b>E</b>      | 10 | 29.88±2.07           |         | 59.00±2.11           |         | 54.25±4.74           |         | 102.25±13.25         |         |
| <b>K</b>      | 10 | 32.98±4.35           |         | 62.66±7.94           |         | 51.25±4.29           |         | 91.00±13.55          |         |
| <b>Toplam</b> | 60 | 27.62±4.19           |         | 50.13±9.71           |         | 51.09±6.29           |         | 94.37±11.91          |         |

X̄±SS: Ortalama±Standart sapma; \*: p<0.05; †: Tek Yönlü Varyans Analizi Testi (Anova); **P**: Prekonsepsiyon grubu, **G1**: Gebeliğin 1. haftası grubu, **G2**: Gebeliğin 2. haftası grubu, **G3**: Gebeliğin 3. haftası grubu, **E**: Emzikli grubu ve **K**: Kontrol grubu

Gruplar arasında doğumdan sonraki 14. gündeki ağırlık ortalamaları, 21. gündeki ağırlık ortalamaları ve 45. gündeki ağırlık ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken (sırasıyla; p=0.000; p=0.000; p=0.000) 45. gündeki ağırlık ortalamaları, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka (p=0.278) sahip değildir. İstatistiksel anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Tablo 4.2.4’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.4.** Günlere göre yavru rat ağırlığındaki değişimin gruplar arası istatistiksel anlamlılıkları

| Gruplar arası istatistiksel anlamlılıklar (ANOVA) | Post-hoc (Tukey) | Anlamlılık Düzeyi |
|---------------------------------------------------|------------------|-------------------|
| <b>Doğumdan sonraki 14. gün</b>                   | E ve P           | 0.014             |
| <b>(p=0.000)</b>                                  | E ve G2          | 0.012             |
|                                                   | K ve P           | 0.000             |
|                                                   | K ve G1          | 0.000             |
|                                                   | K ve G2          | 0.000             |
|                                                   | K ve G3          | 0.001             |
| <b>Doğumdan sonraki 21. gün</b>                   | E ve P           | 0.000             |
| <b>(p=0.000)</b>                                  | E ve G1          | 0.000             |
|                                                   | E ve G2          | 0.000             |
|                                                   | E ve G3          | 0.003             |
|                                                   | K ve P           | 0.000             |
|                                                   | K ve G1          | 0.000             |
|                                                   | K ve G2          | 0.000             |
|                                                   | K ve G3          | 0.000             |
| <b>Doğumdan sonraki 45. gün</b>                   | E ve G3          | 0.040             |
| <b>(p=0.030)</b>                                  |                  |                   |

p<0.05

#### 4.3. Günlere Göre Yavru Ratların Platformu Bulma Süresi

Günlere göre yavru ratların platformu bulma süre ortalamaları Tablo 4.3.1’de verilmiştir. İlk gün ortalaması  $25.06 \pm 1.54$  sn; 2. gün ortalaması  $20.76 \pm 1.28$  sn; 3. gün ortalaması  $19.14 \pm 1.22$  sn; 4. gün ortalaması ise  $12.92 \pm 0.83$  sn olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.3.1.** Günlere göre yavru ratların platformu bulma süreleri

| Gün   | n  | $\bar{X} \pm SS$ (sn) | p†     |
|-------|----|-----------------------|--------|
| 1.gün | 60 | $25.06 \pm 1.54$      | 0.000* |
| 2.gün | 60 | $20.76 \pm 1.28$      |        |
| 3.gün | 60 | $19.14 \pm 1.22$      |        |
| 4.gün | 60 | $12.92 \pm 0.83$      |        |

$\bar{X} \pm SS$ : Ortalama  $\pm$  Standart sapma; \*:  $p < 0.05$ ; †: Tekrarlı Ölçümlerde ANOVA

Süreler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.000$ ). İstatistiksel anlamlılığın hangi günden kaynaklandığı Tablo 4.3.2.’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.2.** Günlere göre yavru ratların platformu bulma sürelerinin gruplar arası istatistiksel anlamlılıkları

| Gruplar arası istatistiksel anlamlılıklar<br>(Tekrarlı Ölçümlerde ANOVA) | Post-hoc (Tukey) | Anlamlılık Düzeyi |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|
| <b>Günler</b><br><b>(p=0.000)</b>                                        | 1. gün ve 3. gün | 0.013             |
|                                                                          | 1. gün ve 4. gün | 0.000             |
|                                                                          | 2. gün ve 4. gün | 0.000             |
|                                                                          | 3. gün ve 4. gün | 0.000             |

$p < 0.05$

#### 4.4. Günlere Arasındaki Farkların Gruplara Göre Dağılımı

Yavru ratların annelerinin bulunduğu deney grubuna göre deney günlerindeki platformu bulma süre ortalamaları Tablo 4.4.1’de verilmiştir.

1. deney gününde ratların platformu bulma süre ortalamaları prekonsepsiyon grubu için  $27.53 \pm 15.95$  sn; gebeliğin 1. haftası grubu için  $28.94 \pm 9.78$  sn; gebeliğin 2. haftası grubu için  $26.23 \pm 11.59$  sn; gebeliğin 3. haftası grubu için  $9.99 \pm 9.98$  sn; emzikli grubu için  $29.10 \pm 15.82$  sn; kontrol grubu için  $25.06 \pm 13.35$  sn olarak bulunmuştur.

2. deney gününde ratların platformu bulma süre ortalamaları prekonsepsiyon grubu için  $18.85 \pm 9.24$  sn; gebeliğin 1. haftası grubu için  $16.08 \pm 10.86$  sn; gebeliğin 2. haftası grubu için  $11.76 \pm 7.38$  sn; gebeliğin 3. haftası grubu için  $25.38 \pm 6.25$  sn; emzikli grubu için  $22.05 \pm 6.25$  sn; kontrol grubu için  $30.46 \pm 12.10$  sn olarak bulunmuştur.

3. deney gününde ratların platformu bulma süre ortalamaları prekonsepsiyon grubu için  $20.80 \pm 13.00$  sn; gebeliğin 1. haftası grubu için  $22.64 \pm 8.96$  sn; gebeliğin 2. haftası grubu için  $17.51 \pm 6.92$  sn; gebeliğin 3. haftası grubu için  $17.24 \pm 12.19$  sn; emzikli grubu için  $15.23 \pm 7.81$  sn; kontrol grubu için  $21.44 \pm 5.82$  sn olarak bulunmuştur.

4. deney gününde ratların platformu bulma süre ortalamaları prekonsepsiyon grubu için  $11.29 \pm 6.00$  sn; gebeliğin 1. haftası grubu için  $14.90 \pm 5.61$  sn; gebeliğin 2. haftası grubu için  $9.58 \pm 6.03$  sn; gebeliğin 3. haftası grubu için  $15.76 \pm 8.10$  sn; emzikli grubu için  $15.56 \pm 8.16$  sn; kontrol grubu için  $10.45 \pm 3.42$  sn olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.4.1.** Günler arasındaki farkların gruplara göre dağılımı

|        | Gruplar | n  | Toplam Deneme Sayısı | Başarılı Deneme Sayısı | Başarı Yüzdesi % | Platformu Bulma Süresi (sn) $\bar{X} \pm SS$ | F p†            |
|--------|---------|----|----------------------|------------------------|------------------|----------------------------------------------|-----------------|
| 1. gün | P       | 10 | 40                   | 20                     | 50               | $27.53 \pm 15.95$                            | 3.889<br>0.004* |
|        | G1      | 10 | 40                   | 23                     | 57,5             | $28.94 \pm 9.78$                             |                 |
|        | G2      | 10 | 40                   | 25                     | 62,5             | $26.23 \pm 11.59$                            |                 |
|        | G3      | 10 | 40                   | 12                     | 30               | $9.99 \pm 9.98$                              |                 |
|        | E       | 10 | 40                   | 23                     | 57,5             | $29.10 \pm 15.82$                            |                 |
|        | K       | 10 | 40                   | 24                     | 60               | $25.06 \pm 13.35$                            |                 |
| 2. gün | P       | 10 | 40                   | 32                     | 80               | $18.85 \pm 9.24$                             | 4.540<br>0.002* |
|        | G1      | 10 | 40                   | 32                     | 80               | $16.08 \pm 10.86$                            |                 |
|        | G2      | 10 | 40                   | 27                     | 67,5             | $11.76 \pm 7.38$                             |                 |
|        | G3      | 10 | 40                   | 27                     | 67,5             | $25.38 \pm 6.25$                             |                 |
|        | E       | 10 | 40                   | 30                     | 75               | $22.05 \pm 6.25$                             |                 |
|        | K       | 10 | 40                   | 33                     | 82,5             | $30.46 \pm 12.10$                            |                 |
| 3. gün | P       | 10 | 40                   | 34                     | 85               | $20.80 \pm 13.00$                            | 0.465           |
|        | G1      | 10 | 40                   | 35                     | 87,5             | $22.64 \pm 8.96$                             |                 |
|        | G2      | 10 | 40                   | 33                     | 82,5             | $17.51 \pm 6.92$                             |                 |
|        | G3      | 10 | 40                   | 28                     | 70               | $17.24 \pm 12.19$                            |                 |
|        | E       | 10 | 40                   | 31                     | 77,5             | $15.23 \pm 7.81$                             |                 |
|        | K       | 10 | 40                   | 32                     | 80               | $21.44 \pm 5.82$                             |                 |
| 4. gün | P       | 10 | 40                   | 37                     | 92,5             | $11.29 \pm 6.00$                             | 0.113           |
|        | G1      | 10 | 40                   | 38                     | 95               | $14.90 \pm 5.61$                             |                 |
|        | G2      | 10 | 40                   | 39                     | 97,5             | $9.58 \pm 6.03$                              |                 |
|        | G3      | 10 | 40                   | 30                     | 75               | $15.76 \pm 8.10$                             |                 |
|        | E       | 10 | 40                   | 31                     | 77,5             | $15.56 \pm 8.16$                             |                 |
|        | K       | 10 | 40                   | 33                     | 82,5             | $10.45 \pm 3.42$                             |                 |

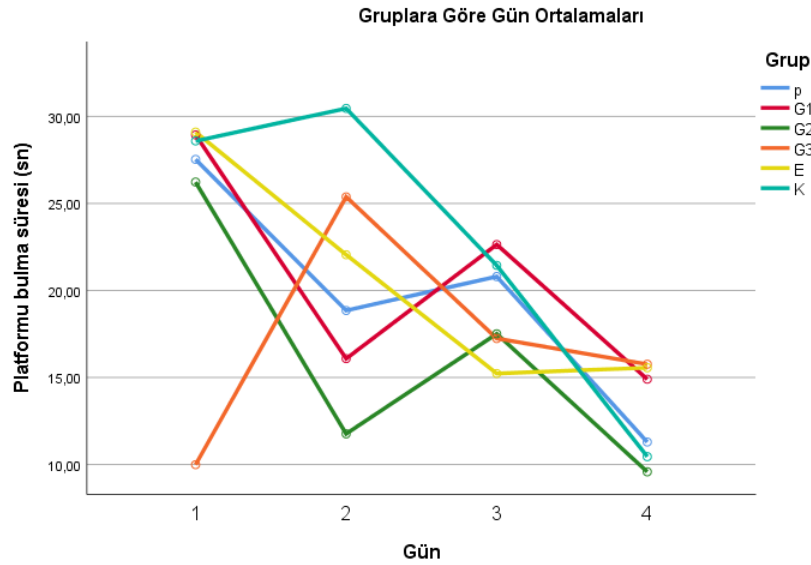
$\bar{X} \pm SS$ : Ortalama  $\pm$  Standart sapma; \* $p > 0.05$ ; †: Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü ANOVA; P: Prekonsepsiyon grubu, G1: Gebeliğin 1. haftası grubu, G2: Gebeliğin 2. haftası grubu, G3: Gebeliğin 3. haftası grubu, E: Emzikli grubu K: Kontrol grubu

1. ve 2. deney gününde ratların platformu bulma süre ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı iken (sırasıyla  $p=0.004$ ;  $p=0.002$ ) 3. ve 4. günde anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). İstatistiksel olarak anlamlılığın hangi gruptan kaynaklı olduğu Tablo 4.4.2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.2.** Günler arasındaki farkların dağılımının gruplar arası istatistiksel anlamlılıkları

| Gruplar arası istatistiksel anlamlılıklar<br>(Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA) | Post-hoc Bonferroni | Anlamlılık<br>Düzeyi |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
| <b>1. gün</b>                                                                      | P ve G3             | 0.027                |
|                                                                                    | G3 ve G1            | 0.012                |
|                                                                                    | G3 ve E             | 0.011                |
|                                                                                    | G3 ve K             | 0.013                |
| <b>2.gün</b>                                                                       | K ve G1             | 0.031                |
|                                                                                    | K ve G2             | 0.001                |

Gruplara göre deney günü ortalamaları Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



**Şekil 4.4.1.** Günlere göre grupların platformu bulma süre ortalamaları

#### 4.5. Denemelere Göre Yavru Ratların Platformu Bulma Süresi

Her bir deneme gününde deneme sırasına göre yavru ratların platformu bulma süreleri karşılaştırması Tablo 4.5.1'de verilmiştir. Her bir günde yapılan ilk denemelerin süre ortalaması  $23.83 \pm 1.92$  sn; ikinci deneme ortalamaları  $19.88 \pm 1.34$  sn; üçüncü deneme ortalamaları  $19.13 \pm 0.87$  sn; dördüncü deneme ortalamaları ise  $15.32 \pm 0.94$  sn olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.5.1.** Denemelere göre yavru ratların platformu bulma süresi

|                 | <b>n</b> | <b><math>\bar{X} \pm SS</math> (sn)</b> | <b>p†</b> |
|-----------------|----------|-----------------------------------------|-----------|
| <b>1.deneme</b> | 60       | 23.83±1.92                              | 0.040*    |
| <b>2.deneme</b> | 60       | 19.88±1.34                              |           |
| <b>3.deneme</b> | 60       | 19.13±0.87                              |           |
| <b>4.deneme</b> | 60       | 15.32±0.94                              |           |

$\bar{X} \pm SS$ : Ortalama±Standart sapma; \*p<0.05; <sup>a</sup>: Aynı harfler, gruplar arası istatistiksel anlamlı farkı ifade etmektedir (Bonferroni Testi) †:Tekrarlı Ölçümlerde ANOVA

Süreler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.040). İstatistiksel anlamlılığın hangi denemelerden kaynaklandığı Tablo 4.5.2.'de verilmiştir.

**Tablo 4.5.2.** Denemelere göre yavru ratların platformu bulma süresinin gruplar arası istatistiksel anlamlılıkları

| <b>Gruplar arası istatistiksel anlamlılıklar<br/>(Tekrarlı ölçümlerde ANOVA)</b> | <b>Post-hoc Bonferroni</b> | <b>Anlamlılık Düzeyi</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>Denemeler</b>                                                                 | 4.deneme ve 1.deneme       | 0.001                    |
| <b>(p=0.040)</b>                                                                 | 4.deneme ve 3.deneme       | 0.039                    |

p<0.05

#### 4.6. Denemeler Arasındaki Farkların Gruplara Göre Dağılımı

Her bir deneme gününde deneme sıralarına göre ratların platformu bulma sürelerinin gruplar açısından karşılaştırması Tablo 4.6.1'de verilmiştir.

Her bir günün ilk denemesinde ratların platformu bulma süre ortalamaları prekonsepsiyon grubu için 22.13±19.27 sn; gebeliğin 1. haftası grubu için 30.45±13.86 sn; gebeliğin 2. haftası grubu için 16.55±10.06 sn; gebeliğin 3. haftası grubu için 23.12±17.05 sn; emzikli grubu için 21.86±14.32 sn; kontrol grubu için 28.88±13.38 sn olarak bulunmuştur.

Her bir günün ikinci denemesinde ratların platformu bulma süre ortalamaları prekonsepsiyon grubu için 22.21±10.71 sn; gebeliğin 1. haftası grubu için 19.51±7.86 sn; gebeliğin 2. haftası grubu için 15.81±9.47 sn; gebeliğin 3. haftası grubu için 18.40±15.74 sn; emzikli grubu için 19.00±5.39 sn; kontrol grubu için 24.34±10.32 sn olarak bulunmuştur.

Her bir günün üçüncü denemesinde ratların platformu bulma süre ortalamaları prekonsepsiyon grubu için 13.49±5.56 sn; gebeliğin 1. haftası grubu için 17.80±10.10 sn; gebeliğin 2. haftası grubu için 18.54±6.35 sn; gebeliğin 3. haftası grubu için 20.64±4.50 sn; emzikli grubu için 22.40±5.57 sn; kontrol grubu için 21.94±7.03 sn olarak bulunmuştur.

Her bir günün dördüncü denemelerinde ratların platformu bulma süre ortalamaları prekonsepsiyon grubu için  $14.24 \pm 6.41$  sn; gebeliğin 1. haftası grubu için  $18.10 \pm 8.59$  sn; gebeliğin 2. haftası grubu için  $12.85 \pm 4.69$  sn; gebeliğin 3. haftası grubu için  $14.92 \pm 9.32$  sn; emzikli grubu için  $14.58 \pm 5.89$  sn; kontrol grubu için  $17.22 \pm 7.77$  sn olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.6.1.** Deney gruplarına göre yavru ratların platformu bulma sürelerinin denemeler arasındaki farkların gruplara göre dağılımı

|                 | Gruplar   | n  | Toplam Deneme Sayısı | Başarılı Deneme Sayısı | Başarı yüzdesi (%) | Platformu Bulma Süresi (sn) $\bar{X} \pm SS$ | p†     |
|-----------------|-----------|----|----------------------|------------------------|--------------------|----------------------------------------------|--------|
| <b>Deneme 1</b> | <b>P</b>  | 10 | 40                   | 17                     | 42,5               | $22.13 \pm 19.27$                            | 0.341  |
|                 | <b>G1</b> | 10 | 40                   | 20                     | 50                 | $30.45 \pm 13.86$                            |        |
|                 | <b>G2</b> | 10 | 40                   | 20                     | 50                 | $16.55 \pm 10.06$                            |        |
|                 | <b>G3</b> | 10 | 40                   | 16                     | 40                 | $23.12 \pm 17.05$                            |        |
|                 | <b>E</b>  | 10 | 40                   | 21                     | 52,5               | $21.86 \pm 14.32$                            |        |
|                 | <b>K</b>  | 10 | 40                   | 27                     | 67,5               | $28.88 \pm 13.38$                            |        |
| <b>Deneme 2</b> | <b>P</b>  | 10 | 40                   | 36                     | 90                 | $22.21 \pm 10.71$                            | 0.534  |
|                 | <b>G1</b> | 10 | 40                   | 33                     | 82,5               | $19.51 \pm 7.86$                             |        |
|                 | <b>G2</b> | 10 | 40                   | 31                     | 77,5               | $15.81 \pm 9.47$                             |        |
|                 | <b>G3</b> | 10 | 40                   | 21                     | 52,5               | $18.40 \pm 15.74$                            |        |
|                 | <b>E</b>  | 10 | 40                   | 27                     | 67,5               | $19.00 \pm 5.39$                             |        |
|                 | <b>K</b>  | 10 | 40                   | 26                     | 65                 | $24.34 \pm 10.32$                            |        |
| <b>Deneme 3</b> | <b>P</b>  | 10 | 40                   | 34                     | 85                 | $13.49 \pm 5.56$                             | 0.049* |
|                 | <b>G1</b> | 10 | 40                   | 38                     | 95                 | $17.80 \pm 10.10$                            |        |
|                 | <b>G2</b> | 10 | 40                   | 36                     | 90                 | $18.54 \pm 6.35$                             |        |
|                 | <b>G3</b> | 10 | 40                   | 32                     | 80                 | $20.64 \pm 4.50$                             |        |
|                 | <b>E</b>  | 10 | 40                   | 33                     | 82,5               | $22.40 \pm 5.57$                             |        |
|                 | <b>K</b>  | 10 | 40                   | 34                     | 85                 | $21.94 \pm 7.03$                             |        |
| <b>Deneme 4</b> | <b>P</b>  | 10 | 40                   | 36                     | 90                 | $14.24 \pm 6.41$                             | 0.608  |
|                 | <b>G1</b> | 10 | 40                   | 37                     | 92,5               | $18.10 \pm 8.59$                             |        |
|                 | <b>G2</b> | 10 | 40                   | 37                     | 92,5               | $12.85 \pm 4.69$                             |        |
|                 | <b>G3</b> | 10 | 40                   | 28                     | 70                 | $14.92 \pm 9.32$                             |        |
|                 | <b>E</b>  | 10 | 40                   | 33                     | 82,5               | $14.58 \pm 5.89$                             |        |
|                 | <b>K</b>  | 10 | 40                   | 35                     | 87,5               | $17.22 \pm 7.77$                             |        |

$\bar{X} \pm SS$ : Ortalama  $\pm$  Standart sapma;  $p < 0.05$ ; **P**: Prekonsepsiyon grubu, **G1**: Gebeliğin 1. haftası grubu, **G2**: Gebeliğin 2. haftası grubu, **G3**: Gebeliğin 3. haftası grubu, **E**: Emzikli grubu **K**: Kontrol grubu; †: Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü ANOVA; <sup>a</sup>: Aynı harfler, gruplar arası istatistiksel anlamlı farkı ifade etmektedir (Tukey Testi)

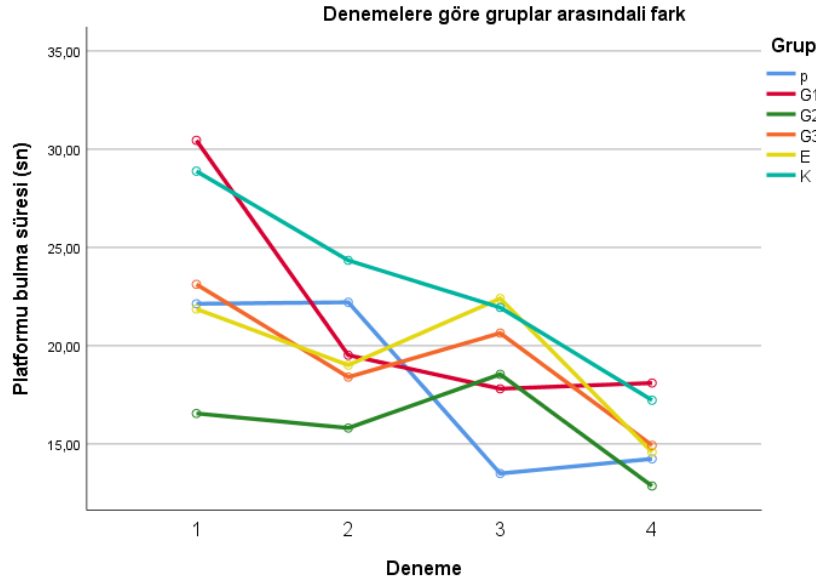
Sadece grupların üçüncü denemeleri arasındaki ortalama farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.049$ ). İstatistiksel anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı Tablo 4.6.2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.2.** Deney gruplarına göre yavru ratların platformu bulma sürelerinin denemeler arasındaki farkların gruplar arası istatistiksel anlamlılıkları

| Gruplar arası istatistiksel anlamlılıklar<br>(Tekrarlı ölçümlerde ANOVA) | Post-hoc<br>(Games-Howell) | Anlamlılık Düzeyi |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|
| <b>3.deneme<br/>(p=0.049)</b>                                            | P ve E                     | 0.022             |

p<0.05; P: Prekonsepsiyon grubu, E: Emzikli grubu

Gruplara göre deneme ortalamaları Şekil 4.6’da gösterilmiştir.



**Şekil 4.6.1.** Denemelere göre grupların platformu bulma süre ortalamaları

#### 4.7. Probe Testi ile Gruplar Arasındaki Fark

Probe testinde (5. deney günü) 60 sn içinde platformun önceden olduğu çeyrek kadranda bulunma yüzde ortalamaları Tablo 4.7.1’de verilmiştir. Probe testinde yavruların platformun önceden bulunduğu çeyrek kadranda bulunma yüzde ortalamaları prekonsepsiyon grubu için  $28.50 \pm 11.23$  sn; gebeliğin 1. haftası için  $36.33 \pm 8.45$  sn; gebeliğin 2. haftası için  $37.50 \pm 8.65$  sn; gebeliğin 3. haftası için  $30.66 \pm 11.36$  sn; emzikli grubu için  $34.00 \pm 13.38$  sn; kontrol grubu için  $37.66 \pm 9.59$  sn olarak bulunmuştur. Grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 4.7.1.** Probe testinin gruplar arasındaki farkı

| <b>Gruplar</b> | <b>n</b> | <b><math>\bar{X} \pm SS</math> (%)</b> | <b>p†</b> |
|----------------|----------|----------------------------------------|-----------|
| <b>P</b>       | 10       | 28.50±11.23                            | 0.306     |
| <b>G1</b>      | 10       | 36.33±8.45                             |           |
| <b>G2</b>      | 10       | 37.50±8.65                             |           |
| <b>G3</b>      | 10       | 30.66±11.36                            |           |
| <b>E</b>       | 10       | 34.00±13.38                            |           |
| <b>K</b>       | 10       | 37.66±9.59                             |           |
| <b>Toplam</b>  | 60       | 34.11±10.72                            |           |

$\bar{X} \pm SS$ : Ortalama±Standart sapma; **P**: Prekonsepsiyon grubu, **G1**: Gebeliğin 1. haftası grubu, **G2**: Gebeliğin 2. haftası grubu, **G3**: Gebeliğin 3. haftası grubu, **E**: Emzikli grubu **K**: Kontrol grubu †:Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü ANOVA

## 5. TARTIŞMA

Annenin gebelik döneminde PUFA'dan zengin beslenmesi fetal nörolojik sistemin gelişimi için kritik önem taşımaktadır. Ayrıca, annenin PUFA alımının, yavrusunun vücut kompozisyonu ve metabolik sağlığı üzerinde de uzun süreli etkileri olma düşüncesi Sağlığın ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri hipotezinin artan popüleritesine paralel olarak ilgi kazanmıştır. Rahim içi dönem gibi gelişimin hassas pencereleri olarak adlandırılan dönemler, çocuğun gelecekteki sağlıklı olma hali üzerinde diğer yaşam evrelerine göre daha güçlü bir etkiye sahiptir (139). Bu çalışma, in vivo araştırma niteliğinde olup prekonsepsiyon, gebeliğin farklı dönemlerinde ve emzicilik döneminde başlanan n-3 yağ asidi desteğinin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştırmak hedeflenmiş ve zamanlamanın etkisinin araştırılması yönüyle özgün olduğu düşünülmektedir.

### 5.1. Anne ve Yavrular ile İlgili Bilgiler

İnsanlarda yapılan bir çalışmada gebeliğin 14. haftasından postpartum 32. haftaya kadar ALA+LA içeren ve sadece LA içeren margarin tüketerek gebeliğin 14, 17, 29 ve 36. haftaları ile doğum sonrası 32. haftalarda bilişsel fonksiyon testleri uygulanan bir çalışmada yapılan farklı sürelerde yapılan farklı testlerin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı bulunmuştur (140). ALA'nın PUFA ailesinden olmasına rağmen beklenen etkiyi yaratamaması, bu çalışmada da kullanılmış olan EPA ve DHA'nın bilişsel fonksiyon üzerindeki etkisinin daha fazla olduğunu göstermektedir.

Gebeliklerinde %5 zeytinyağı veya balık yağı içeren yarı sentetik bir diyetle beslenen ratlarda yapılan bir çalışmada balık yağı içeren bir diyet tüketen grubun gebelik sırasında kazandıkları ağırlık, zeytinyağı tüketenlerden daha az bulunmasına karşın yavru sayıları balık yağı grubunda daha fazladır (135). Gebelikte verilen n-3 yağ asidi, B<sub>12</sub> vitamini ve folik asitin etkisi araştırılan bir başka çalışmada ise grupların gebelikte kazandığı ağırlık ve yavru ağırlıkları açısından benzer oldukları ifade edilmiştir (37). Gebelik öncesi anne ratlara n-3 yağ asidi desteği verilen başka bir çalışmada çiftleşme öncesi ağırlıkları, doğum öncesi ağırlıkları kontrol grubunda n-3 yağ asidi desteği alan gruba göre daha yüksek bulunurken gebelikte kazanılan ağırlık n-3 yağ asidi desteği alan grupta daha azdır (138).

Bu çalışmada ise gruplar arasında başlangıç ağırlıkları, çiftleşmeden önceki ağırlıkları, doğum öncesi ağırlıkları ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken ( $p<0.05$ ) gebelikte kazanılan ağırlık ortalamaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir

fark ( $p>0.05$ ) bulunmamıştır. Başlangıç ağırlıkları karşılaştırıldığında gebeliğin 1. haftası ve prekonsepsiyon grubunun ağırlık ortalamalarının diğer gruplardan fazla olduğu ve bu fazlalığın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Doğum öncesi ağırlık incelendiğinde prekonsepsiyon grubu, gebeliğin 1. ve 2. haftası grupları ile gebeliğin 3. haftası, emzikli ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlılık sağlamaktadır. Deney başlangıcında ratlar rastgele gruplara ayrıldıklarından başlangıç ağırlıkları arasındaki fark kontrol edilememiştir. Buna bağlı olarak da çiftleşme öncesi ağırlık farkı da aynı gruplardan kaynaklanmaktadır. Bu durum ağırlığa göre hesaplanan ve tüketilen n-3 yağ asidi desteği miktarı açısından gruplar arasında farklılığa yol açmıştır. Çiftleşmeden önce başlanılan n-3 yağ asidi desteği nedeniyle ad libitum diyete ek olarak yağdan gelen enerji eklendiğinden prekonsepsiyon grubunda ağırlık artışının diğer gruplara göre fazla olması beklenen bir sonuçtur. Doğum öncesi ağırlık, gebeliğin erken dönemlerinde başlanan n-3 yağ asidi desteği alan grup ile daha az alanlara göre yüksek çıkması yavru sayısındaki artış ve daha uzun süre diyete yağdan gelen enerjinin eklenmesi ile açıklanabilir. Yavru sayılarına bakıldığında kontrol grubu en az sayıda yavruya sahip olan grup olmuştur. Grupların yavru sayısındaki farkın anlamlılığı ise kontrol grubu ile prekonsepsiyon ve gebeliğin 2. haftası gruplarında kaynaklanmaktadır. Gestasyon süresi en kısa olan ise emzikli grubudur. Gestasyon süresindeki farkın anlamlılığı da emzikli grubu ile gebeliğin 1., 2. ve 3. haftası ve kontrol grubu ile gebeliğin 2. haftası arasındaki farktan gelmektedir.

Aralarında n-3 yağ asidi desteğinin de yapıldığı bir grup bulunan emziklilik döneminde yapılan çeşitli diyet değişikliklerinin yavrulardaki etkisini izleyen bir çalışmada yavru ağırlıkları değerlendirilmiş ve aynı grup içindeki n-3 yağ asidi desteği alan ve almayan yavruların doğum ağırlık ortalamaları ve 7. gün ağırlık ortalamaları destek alanlarda daha fazla iken 14. ve 21. gün ağırlık ortalamaları destek almayan grupta daha fazla bulunmuştur (38).

Bu çalışmada gruplar arasında doğumdan sonraki 14. gündeki ağırlık ortalamaları, 21. gündeki ağırlık ortalamaları ve 45. gündeki ağırlık ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken ( $p<0.05$ ) 30. gündeki ağırlık ortalamaları, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka ( $p>0.05$ ) sahip değildir (Tablo 4.2.3.). Yavruların 14. ve 21. günündeki ağırlık ortalamaları farkları kontrol grubunun yüksekliğinden; 45. gündeki ağırlık ortalamaları farkı ise emzikli grubunun yüksekliğinden kaynaklanmaktadır (Tablo 4.2.4.). Kontrol grubundan doğan yavru sayı ortalaması daha düşük olduğu için ağırlığı fazla yavrular doğmuş olduğu düşünülmektedir.

## 5.2. Platformu Bulma Süre Ortalamaları

Kavraal ve ark. (131)nın gebeliklerinin başından itibaren n-3 yağ asidi desteği alan anne ratların yavruları üzerinde yaptıkları bir çalışmada deneme sırasında tüm yavruların birbirini takip eden günlerde Morris Su Labirentinde geçirdikleri sürelerin azaldığı ve performanslarının geliştiği bulunmuştur. Omega 3 yağ asidi desteği ve plasebo grubundaki yavruların deneme günlerinde ve probe denemesinde platformu bulma süreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İlk ve ikinci günde platformu bulma süreleri n-3 yağ asidi desteği grubundaki yavrularda daha iyi öğrenme performansını göstermiştir. Yapılan başka bir çalışmada ratların gebelik ve emziklik dönemlerinde n-3 yağ asidi desteğinden fakir ve normal diyet alıp, yavruları süttten kesildikten sonra yavrulara placebo olarak su ve deney grubu olarak n-3 yağ asidi desteği verilen bir çalışmada uzamsal hafıza ve çalışma hafızası Morris Su Labirenti ile incelendiğinde normal diyet alan annelerin n-3 yağ asidi desteği alan yavrularında diğer yavrulara göre daha iyi sonuçlar ortaya koyduğu bulunmuştur (137). Gebelik ve emziklilikte maruz kalınan nikotinin n-3 yağ asidi desteği ile azalıp azaltılamayacağı incelenen bir çalışmada ise kontrol grubu ve n-3 yağ asidi desteği alan grup arasında platformu bulma sürelerinin günlere göre azaldığı fakat iki grup karşılaştırıldığında farkın anlamlı bir ilişkisi olmadığı bulunmuştur. Probe denemesinde de n-3 yağ asidi desteği grubu ile kontrol ve sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (141). Gebeliklerinde yeterli ve yetersiz n-3 yağ asidi desteği alan ratların yavrularıyla yapılan bilişsel fonksiyon testlerinin (Açık Alan – Open Field Test / Yükseltilmiş Artı Labirent - Elevated Plus-Maze ve Barnes Dairesel Labirent - Barnes Circular Maze) uzun süreli hafıza gerektirenlerinde n-3 yağ asidi desteğinden yeterli beslenen annelerin yavrularında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (136).

Bu çalışmada da günlere göre yavruların performanslarının gün geçtikçe artarak platform bulma sürelerinin kısaldığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Gruplar arasındaki fark 1. ve 3. günler arasında ve 4. gün ile tüm günlerden kaynaklanmaktadır. En son gün olan 4. günde en düşük süre ortalamasına sahip olarak platformu bulmaları tüm grupların öğrendiklerini göstermektedir. Birinci ve ikinci günde gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir ( $p<0.05$ ). İlk gündeki gebeliğin 3. haftası grubunun ortalaması, ikinci günde ise gebeliğin 2. haftası grubunun ortalaması diğer gruplara göre daha düşüktür. Fakat başarı yüzdesi ortalamalarına bakıldığında 1.günde düşük başarı yüzdesi ortalaması gebeliğin 3. haftası grubunda ve ikinci günde ise gebeliğin 2. ve 3. haftası gruplarına aittir. Denemeler arasındaki farklar

bakıldığında gün içindeki ilk deneme ile son deneme arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Gruplara göre anlamlı olan fark 3. denemeden kaynaklanmakta ve prekonsepsiyon grubu ile emzikli grubu arasındadır ( $p<0.05$ ). Başarı yüzdeleri ortalamalarına bakıldığında ise daha uzun süre n-3 yağ asidi desteği alan prekonsepsiyon, gebeliğin 1. ve 2. haftaları gruplarının daha yüksek oranla platformu buldukları gözlemlenmiştir. Uzun dönem n-3 yağ desteğinin daha iyi bilişsel fonksiyon ile ilişkilendirilebileceği sonucuna varılmıştır. Referans hafızasını ölçen probe testinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum referans hafızanın tesbiti için tek bir testin yetersiz kalabiliyor olmasında kaynaklanabilir.

### 5.3. Çalışmanın sınırlılıkları

- Başlangıç ağırlıkları arasındaki farktan dolayı ratların aldıkları n-3 yağ asidi desteği miktarları değişkenlik göstermektedir.
- Deney sürecinde 60 sn.den fazla sürede platformu bulamayan ratlar başarısız sayılarak değerlendirmeye alınmadığından değerlendirmeye eşit sayıda rat girmemiştir. Bu nedenle ortalamalar ve sonuçlar etkilenmiş olabilir.
- Kamera ile izleme sistemi olmadığından sadece süre ortalamaları hakkında bilgi sahibi olunmuştur.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

### 6.1. Sonuç

Gebeliğin farklı dönemleri ve emziklilik döneminde annelerde başlanan n-3 yağ asidi desteğinin yavrulardaki bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır. Çalışma sonuçları aşağıdaki gibidir.

1. Çalışma grupları arasında başlangıç ağırlıkları, çiftleşmeden önceki ağırlıkları, doğum öncesi ağırlıkları istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ).
2. Doğan yavru sayıları ortalamaları ve gestasyon süre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p<0.05$ ).
3. Deney günleri arasındaki süre farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). Gruplar arasındaki fark 1. ve 3. günler arasında ve 4. gün ile tüm günlerden kaynaklanmaktadır.
4. 1. ve 2. deney gününde ratların platformu bulma süre ortalamaları gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farka sahiptir ( $p<0.05$ ). 1. deney gününde ratların platformu bulma süreleri arasındaki fark anlamlılığı gebeliğin 3. haftası ile gebeliğin 1.ve 2. haftası ile kontrol grubundan kaynaklanmaktadır. 2. deney gününde istatistiksel anlamlılık kontrol grubu ile gebeliğin 1. ve 2. haftası gruplarından kaynaklanmaktadır.
5. Her bir deneme gününde deneme sırasına göre ratların platformu bulma süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). Gruplar arasındaki fark 4.deneme ile 1. deneme ve 3. deneme arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.
6. Deneme sırasında göre grupların üçüncü denemeleri arasındaki ortalama farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Bu anlamlılık prekonsepsiyon grubu ile emzikli grubu arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.
7. Probe testinde (5. deney günü) 60 sn içinde platformun olduğu çeyrek kadranda bulunma yüzdesi ortalamaları grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

## 6.2. Öneriler

Günümüzde koruyucu sağlık hizmetlerini önemi gittikçe artmaktadır. Hastalığı tedavi etmektense öncesinde yapılacak müdahaleler ile genel toplum sağlığını korumak ve bunu sürdürmek bulaşıcı olmayan salgın hastalıkların görülme sıklığının azalmasında oldukça etkilidir. Toplum beslenmesi sadece bulaşıcı olmayan salgın hastalıkların azalmasında değil, genel iyilik hali için de etkin rol oynamaktadır.

Fizyolojik, psikolojik ve sosyal yönden sağlıklı nesiller ile genel toplum sağlığının iyileştirmesi açısından prekonsepsiyon dönemi ile hayatın ilk 1000 günü oldukça önem arz etmektedir. Prekonsepsiyon döneminin yetişkinliğe ve hatta kendinden sonraki nesile olan etkisi bilinmektedir. Fizyolojik gelişme, bilişsel gelişim ile desteklenmediğinde bireyin potansiyelinin altında kalacağı gerçeği unutulmamalıdır. Bu durum toplumun genel biliş düzeyini ve buna bağlı olarak gelişmişlik düzeyini ilgilendiren önemli bir sorundur.

Çiftlerin gebelik planlaması yapılması ve buna uygun hayat tarzı değişikliğine gitmesi, gebelik ve laktasyon döneminde artan gereksinmeyi karşılayacak şekilde öncelikle beslenme yetersizlikleri konusunda iyileştirmeler yapılarak makro ve mikro besin ögesi malnütrisyonunun önlenmesi; besin ile karşılanamayan gereksinmeler için ise besin takviyesi desteği verilmesi gerekmektedir. Beslenme yetersizlikleri konusunda iyileştirme politikalarının yürütülmesi sonucunda, sağlıklı nesillerin yetişebilmesi için bireysel olarak küçük bir fark yaratılması halinde bile tüm toplumu etkileyecek sonuçlar alınabileceği öngörülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bükülmez A. Erken yaşamda beslenme: Neden önemli? *Pediatr Pract Res.* 2020;8(2):57-61.
2. Osmond C, Barker DJP. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environmental Health Perspectives.* 2000;108(3):545-53.
3. Onur Ozturk HN, Turker PF. Fetal programming: could intrauterin life affect health status in adulthood? *Obstet Gynecol Sci.* 2021;64(6):473-83.
4. Stiles J. Brain development and the nature versus nurture debate. *Prog Brain Res.* 2011;189:3-22.
5. Zelazo P, Lee W, Overton W, Richard M. Brain development: an overview. In: Hoboken N, editor. *Handbook of Lifespan Development: Cognition, Biology, and Methods*: John Wiley and Sons; 2010.
6. İyigün G. İnme hastalarında egzersizin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi. *TFD Nörolojik Fizyoterapi Grubu Bülteni.* 2016;2(2):1-7.
7. Yeniçeri F. Sağlıklı genç bireylerde kognitif görevle yapılan denge egzersizlerinin motor ve kognitif fonksiyonlara etkisi. İstanbul: Medipol Üniversitesi; 2019.
8. Yılmaz DA. Sedanter davranış ve bilişsel fonksiyon. *Maltepe Tıp Dergisi.* 2021;13(2):74-81.
9. Lindsay KL, Buss C, Wadhwa PD, Entringer S. The interplay between nutrition and stress in pregnancy: Implications for fetal programming of brain development. *Biol Psychiatry.* 2019;85(2):135-49.
10. Kabaran S, Besler HT. Do fatty acids affect fetal programming? *J Health Popul Nutr.* 2015;33:14-22.
11. Amaro A, Baptista FI, Matafome P. Programming of future generations during breastfeeding: The intricate relation between metabolic and neurodevelopment disorders. *Life Sciences.* 2022;298:120526-38.
12. Anjos T, Altmae S, Emmett P, Tiemeier H, Closa-Monasterolo R, Luque V, et al. Nutrition and neurodevelopment in children: focus on NUTRIMENTHE project. *Eur J Nutr.* 2013;52(8):1825-42.
13. Gow RV, Hibbeln JR. Omega-3 fatty acid and nutrient deficits in adverse neurodevelopment and childhood behaviors. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2014;23(3):555-90.

14. Özmert EN. Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi-I: Beslenme. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:179-95.
15. Firouzabadi FD, Shab-Bidar S, Jayedi A. The effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in pregnancy, lactation, and infancy: An umbrella review of meta-analyses of randomized trials. *Pharmacol Res.* 2022;177:106100-9.
16. Campoy C, Escolano-Margarit MV, Anjos T, Szajewska H, Uauy R. Omega 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment. *Br J Nutr.* 2012;107 Suppl 2:S85-106.
17. Rombaldi Bernardi J, de Souza Escobar R, Ferreira CF, Pelufo Silveira P. Fetal and neonatal levels of omega-3: effects on neurodevelopment, nutrition, and growth. *Scientific World Journal.* 2012;2012:202473.
18. Coletta J, Bell S, Roman A. Omega-3 fatty acids and pregnancy. *Rev Obstet Gynecol.* 2010;3(4):163-71.
19. Martins BP, Bandarra NM, Figueiredo-Braga M. The role of marine omega-3 in human neurodevelopment, including Autism Spectrum Disorders and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder - a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(9):1431-46.
20. Rizki AMF, Usman AN, Raya I, Aliyah, Dirpan A, Arsyad A, et al. Effect of royal jelly to deal with stress oxidative in preconception women: A literature review. *Gac Sanit.* 2021;35 Suppl 2:S288-S90.
21. Adu P, Attivor W, Nartey ST, Ephraim RKD, Awuku YA. Low iron stores in preconception nulliparous women; a two-center cross-sectional study in peri-urban Ghana. *Nutrition.* 2020;71:110604.
22. Kasman AM, Zhang CA, Li S, Stevenson DK, Shaw GM, Eisenberg ML. Association of preconception paternal health on perinatal outcomes: analysis of U.S. claims data. *Fertil Steril.* 2020;113(5):947-54.
23. van Driel LMJW, Zwolle LJH, de Vries JHM, Boxmeer JC, Lindemans J, Steegers EAP, et al. The preconception nutritional status of women undergoing fertility treatment: Use of a one-year post-delivery assessment. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism.* 2010;5(6):e284-e91.
24. Hemsing N, Greaves L, Poole N. Preconception health care interventions: A scoping review. *Sex Reprod Healthc.* 2017;14:24-32.
25. Saavedra JM, Dattilo AM. Nutrition in the first 1000 days of life: Society's greatest opportunity. In: Saavedra JM, Dattilo AM, editors. *Early nutrition and long-term health: Mechanisms, consequences, and opportunities.* Oxford: Elsevier; 2017. p. xxxv-xliv.

26. Indrio F, Dargenio VN, Marchese F, Giardino I, Vural M, Carrasco-Sanz A, et al. The importance of strengthening mother and child health services during the first 1000 days of life: The foundation of optimum health, growth and development. *The Journal of Pediatrics*. 2022;245:254-6.e0.
27. Soofi SB, Khan GN, Ariff S, Ihtesham Y, Tanimoune M, Rizvi A, et al. Effectiveness of nutritional supplementation during the first 1000-days of life to reduce child undernutrition: A cluster randomized controlled trial in Pakistan. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia*. 2022;4:100035.
28. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Beslenme Rehberi. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2016.
29. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: “Think Nutrition First”#. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2015;131:S213-S53.
30. Belay WS, Cherkos EA, Taye EB. Dietary practice during pregnancy and associated factors among pregnant women in Farta district, South Gondar Zone, Northwest Ethiopia, 2021. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2022;14:100968.
31. Alkerwi A. Diet quality concept. *Nutrition*. 2014;30(6):613-8.
32. Marshall NE, Abrams B, Barbour LA, Catalano P, Christian P, Friedman JE, et al. The importance of nutrition in pregnancy and lactation: lifelong consequences. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(5):607-32.
33. Liu L, Guo Q, Cui M, Liu J, Yang C, Li X, et al. Impact of maternal nutrition during early pregnancy and diet during lactation on lactoferrin in mature breast milk. *Nutrition*. 2022;93:111500.
34. Lopez-Yerena A, Grases-Pinto B, Zhan-Dai S, Perez-Cano FJ, Lamuela-Raventos RM, Rodriguez-Lagunas MJ, et al. Nutrition during pregnancy and lactation: New evidence for the vertical transmission of extra virgin olive oil phenolic compounds in rats. *Food Chem*. 2022;391:133211.
35. McMullen S, Langley-Evans SC, Gambling L, Lang C, Swali A, McArdle HJ. A common cause for a common phenotype: the gatekeeper hypothesis in fetal programming. *Med Hypotheses*. 2012;78(1):88-94.
36. Khot V, Kale A, Joshi A, Chavan-Gautam P, Joshi S. Expression of genes encoding enzymes involved in the one carbon cycle in rat placenta is determined by maternal

micronutrients (folic acid, vitamin B12) and omega-3 fatty acids. *Biomed Res Int*. 2014;2014:613078.

37. Roy S, Kale A, Dangat K, Sable P, Kulkarni A, Joshi S. Maternal micronutrients (folic acid and vitamin B(12)) and omega 3 fatty acids: implications for neurodevelopmental risk in the rat offspring. *Brain Dev*. 2012;34(1):64-71.

38. Sable PS, Dangat KD, Joshi AA, Joshi SR. Maternal omega 3 fatty acid supplementation during pregnancy to a micronutrient-imbalanced diet protects postnatal reduction of brain neurotrophins in the rat offspring. *Neuroscience*. 2012;217:46-55.

39. Barker D. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995;311(6998):171-4.

40. Marciniak A, Patro-Malysza J, Kimber-Trojnar Z, Marciniak B, Oleszczuk J, Leszczynska-Gorzela B. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(2):133-8.

41. Alexander BT, Dasinger JH, Intapad S. Fetal programming and cardiovascular pathology. *Compr Physiol*. 2015;5(2):997-1025.

42. Jiang X, Ma H, Wang Y, Liu Y. Early life factors and type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2013;2013:485082.

43. Fitzgerald E, Hor K, Drake AJ. Maternal influences on fetal brain development: The role of nutrition, infection and stress, and the potential for intergenerational consequences. *Early Hum Dev*. 2020;150:105190.

44. Köksoy H. Hücrelerimiz bizi duyar mı? Epigenetik, nöroplastisite ve genetik determinizm. 2022. In: *Insac World Health Sciences* [Internet]. Gece Kitaplığı Press.

45. Moholdt T, Hawley JA. Maternal lifestyle interventions: Targeting preconception health. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(8):561-9.

46. Stevenson K, Lillycrop KA, Silver MJ. Fetal programming and epigenetics. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2020;13:1-6.

47. Hochoer B. More than genes: the advanced fetal programming hypothesis. *J Reprod Immunol*. 2014;104-105:8-11.

48. Martin WN, Pennell CE, Wang CA, Reynolds R. Developmental programming and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2020;13:13-9.

49. Kuzawa CW. Pregnancy as an intergenerational conduit of adversity: how nutritional and psychosocial stressors reflect different historical timescales of maternal experience. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2020;36:42-7.

50. Armengaud JB, Yzydorczyk C, Siddeek B, Peyter AC, Simeoni U. Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. *Reprod Toxicol*. 2021;99:168-76.
51. Song S. Identifying the intergenerational effects of the 1959-1961 Chinese Great Leap Forward Famine on infant mortality. *Econ Hum Biol*. 2013;11(4):474-87.
52. Barker DJP. A new model for the origins of chronic disease. *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2001;4:31-5.
53. Barker DJP. In utero programming of chronic disease. *Clinical Science*. 1998;95:115–28.
54. Demicheva E, Crispi F. Long-term follow-up of intrauterine growth restriction: cardiovascular disorders. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):143-53.
55. Eriksson JG. Early growth and coronary heart disease and type 2 diabetes: findings from the Helsinki Birth Cohort Study (HBCS). *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6 Suppl):1799S-802S.
56. Vos LE, Oren A, Bots ML, Gorissen WH, Grobbee DE, Uiterwaal CS. Birth size and coronary heart disease risk score in young adulthood. The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(1):33-8.
57. Monteiro LJ, Norman JE, Rice GE, Illanes SE. Fetal programming and gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2016;48 Suppl 1:S54-S60.
58. Koos BJ, Gornbein JA. Early pregnancy metabolites predict gestational diabetes mellitus: implications for fetal programming. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(2):215 e1-e7.
59. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(6):506-19.
60. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes a systematic review. *JAMA*. 2008;300(24):2886-97.
61. Nissen PM, Nebel C, Oksbjerg N, Bertram HC. Metabolomics reveals relationship between plasma inositols and birth weight: possible markers for fetal programming of type 2 diabetes. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011.
62. Gillman MW, Oakey H, Baghurst PA, Volkmer RE, Robinson JS, Crowther CA. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on obesity in the next generation. *Diabetes Care*. 2010;33(5):964-8.
63. Hoseini MS, Sheibani S, Sheikhvatan M. The evaluating of pregnancy-associated plasma protein-A with the likelihood of small for gestational age. *Obstet Gynecol Sci*. 2020;63(3):225-30.

64. Ramírez R. Programación fetal de la hipertensión arterial del adulto: mecanismos celulares y moleculares. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2013;20(1):23-32.
65. Grigore D, Ojeda NB, Alexander BT. Sex differences in the fetal programming of hypertension. *Gend Med*. 2008;5 Suppl A:S121-32.
66. Bowers K, Liu G, Wang P, Ye T, Tian Z, Liu E, et al. Birth weight, postnatal weight change, and risk for high blood pressure among chinese children. *Pediatrics*. 2011;127(5):e1272-9.
67. Franco MC, Casarini DE, Carneiro-Ramos MS, Sawaya AL, Barreto-Chaves ML, Sesso R. Circulating renin-angiotensin system and catecholamines in childhood: is there a role for birthweight? *Clin Sci (Lond)*. 2008;114(5):375-80.
68. Galbally M, Watson SJ, Lappas M, de Kloet ER, van Rossum E, Wyrwoll C, et al. Fetal programming pathway from maternal mental health to infant cortisol functioning: The role of placental 11beta-HSD2 mRNA expression. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;127:105197.
69. Pinto TM, Caldas F, Nogueira-Silva C, Figueiredo B. Maternal depression and anxiety and fetal-neonatal growth. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(5):452-9.
70. Favaro A, Tenconi E, Santonastaso P. Perinatal factors and the risk of developing anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:82-8.
71. Jones C, Pearce B, Barrera I, Mummert A. Fetal programming and eating disorder risk. *J Theor Biol*. 2017;428:26-33.
72. Gavino F, Mirko M, Roberta P, Clara G, Maria Antonietta M, Vassilos F. Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defects Research*. 2016;108:207-23.
73. Freedman D, Bao Y, Kremen WS, Vinogradov S, McKeague IW, Brown AS. Birth weight and neurocognition in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull*. 2013;39(3):592-600.
74. Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress, development, health and disease risk: A psychobiological perspective-2015 Curt Richter Award Paper. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;62:366-75.
75. Allegra A, Giarratana RM, Scola L, Balistreri CR. The close link between the fetal programming imprinting and neurodegeneration in adulthood: The key role of "hemogenic endothelium" programming. *Mech Ageing Dev*. 2021;195:111461.
76. Mitchell AJ, Dunn GA, Sullivan EL. The Influence of Maternal Metabolic State and Nutrition on Offspring Neurobehavioral Development: A Focus on Preclinical Models. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2022;7(5):450-60.

77. Giriko CA, Andreoli CA, Mennitti LV, Hosoume LF, Souto Tdos S, Silva AV, et al. Delayed physical and neurobehavioral development and increased aggressive and depression-like behaviors in the rat offspring of dams fed a high-fat diet. *Int J Dev Neurosci*. 2013;31(8):731-9.
78. Grissom NM, Lyde R, Christ L, Sasson IE, Carlin J, Vitins AP, et al. Obesity at conception programs the opioid system in the offspring brain. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(4):801-10.
79. Sullivan EL, Riper KM, Lockard R, Valleau JC. Maternal high-fat diet programming of the neuroendocrine system and behavior. *Horm Behav*. 2015;76:153-61.
80. Kadić AS. Fetal neurology: The role of fetal stress. *Donald School J Ultra sound Obstet Gynecol*. 2015;9(1):30-9.
81. Hsu P, Nanan R. Foetal immune programming: hormones, cytokines, microbes and regulatory T cells. *J Reprod Immunol*. 2014;104-105:2-7.
82. Fisher RE, Steele M, Karrow NA. Fetal programming of the neuroendocrine-immune system and metabolic disease. *J Pregnancy*. 2012;2012:792934.
83. Wooldridge AL, McMillan M, Kaur M, Giles LC, Marshall HS, Gatford KL. Relationship between birth weight or fetal growth rate and postnatal allergy: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(6):1703-13.
84. Gatford KL, Wooldridge AL, Kind KL, Bischof R, Clifton VL. Pre-birth origins of allergy and asthma. *J Reprod Immunol*. 2017;123:88-93.
85. Spector AA, Kim HY. Discovery of essential fatty acids. *J Lipid Res*. 2015;56(1):11-21.
86. Arbex AK, Bizarro VR, Santos JCS, Araújo LMM, de Jesus ALC, Fernandes MSA, et al. The impact of the essential fatty acids (EFA) in human health. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*. 2015;05(07):98-104.
87. Mariamenatu AH, Abdu EM. Overconsumption of Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs) versus Deficiency of Omega-3 PUFAs in Modern-Day Diets: The Disturbing Factor for Their "Balanced Antagonistic Metabolic Functions" in the Human Body. *J Lipids*. 2021;2021:8848161.
88. Djuricic I, Calder PC. Beneficial Outcomes of Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Health: An Update for 2021. *Nutrients*. 2021;13(7).
89. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. Omega 3 fatty acids 2023 [updated 15.02.2023. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/#disc>.

90. Bernasconi AA, Wilkin AM, Roke K, Ismail A. Development of a novel database to review and assess the clinical effects of EPA and DHA omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2022;183:102458.
91. Jackson KH, Harris WS. Harmonizing blood DHA levels in pregnancy studies: An interlaboratory investigation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2022;179:102417.
92. Şener Özova N, Yılmaz T, Dinç Kaya H. Gebelik ve doğum sonrası dönemde Omega-3 kullanımı: Güncel literatürün gözden geçirilmesi. *Sağ Aka Derg*. 2022;9(2):186-93.
93. Offman E, Marenco T, Ferber S, Johnson J, Kling D, Curcio D, et al. Steady-state bioavailability of prescription omega-3 on a low-fat diet is significantly improved with a free fatty acid formulation compared with an ethyl ester formulation: the ECLIPSE II study. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:563-73.
94. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Beslenme Rehberi 2022. Ankara: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2022.
95. Turhan B, Özbay Y. Erken çocukluk eğitimi ve nöroplastisite. *Uluslararası Erken Çocukluk Eğitimi Çalışmaları Dergisi*. 2016;1(2):54-63.
96. Thomason ME. Development of brain networks in utero: Relevance for common neural disorders. *Biol Psychiatry*. 2020;88(1):40-50.
97. Peyvandi S, Rollins C. Fetal brain development in congenital heart disease. *Can J Cardiol*. 2023;39(2):115-22.
98. Zhang K, Liao P, Wen J, Hu Z. Synaptic plasticity in schizophrenia pathophysiology. *IBRO Neurosci Rep*. 2023;14:244-52.
99. Tyulmankov D, Yang GR, Abbott LF. Meta-learning synaptic plasticity and memory addressing for continual familiarity detection. *Neuron*. 2022;110(3):544-57 e8.
100. Sabır Taştan N. Nöroplastisite'nin gündelik hayata, örgüt psikolojisine, eğitim - öğretim alanına uygulanabilirliği ve öğrenme - bellek, kişisel gelişim, psikolojik ve nörolojik faktörler üzerine etkilerini ortaya koymayı sağlayacak eğitim programı ve bir uygulama. Trabzon: Avrasya Üniversitesi; 2015.
101. Levenson JM, Sweatt JD. Epigenetic mechanisms in memory formation. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(2):108-18.
102. Mansvelder HD, Verhoog MB, Goriounova NA. Synaptic plasticity in human cortical circuits: cellular mechanisms of learning and memory in the human brain? *Curr Opin Neurobiol*. 2019;54:186-93.

103. Patrick MB, Omar N, Werner CT, Mitra S, Jarome TJ. The ubiquitin-proteasome system and learning-dependent synaptic plasticity - A 10 year update. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023;152:105280.
104. Erberk Özen N, Rezaki M. Prefrontal korteks: Bellek İşlevi ve bunama ile İlişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2007;18(3):262-9.
105. Topuz R. Morris su labirenti uzaysal öğrenme ve bellek modelinde, sıçan hipokampusünde histon asetilasyonu ve histon deasetilaz inhibitörünün etkisi. Edirne: Trakya Üniversitesi; 2015.
106. Roth TL, Roth ED, Sweatt JD. Epigenetic regulation of genes in learning and memory. *Essays Biochem.* 2010;48(1):263-74.
107. Levenson JM, Sweatt JD. Epigenetic mechanisms: a common theme in vertebrate and invertebrate memory formation. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63(9):1009-16.
108. Sanders TH, Weiss J, Hogewood L, Chen L, Paton C, McMahan RL, et al. Cognition-enhancing vagus nerve stimulation alters the epigenetic landscape. *J Neurosci.* 2019;39(18):3454-69.
109. Uematsu A, Tan BZ, Johansen JP. Projection specificity in heterogeneous locus coeruleus cell populations: implications for learning and memory. *Learn Mem.* 2015;22(9):444-51.
110. Innis SM. Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta.* 2005;26 Suppl A:S70-5.
111. Hornstra G. Essential fatty acids in mothers and their neonates. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl):1262S–9S. 2000;71(suppl):126S-9S.
112. Kim H, Kim H, Lee E, Kim Y, Ha EH, Chang N. Association between maternal intake of n-6 to n-3 fatty acid ratio during pregnancy and infant neurodevelopment at 6 months of age: results of the MOCEH cohort study. *Nutr J.* 2017;16(1):23.
113. Innis SM. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Res.* 2008;1237:35-43.
114. Forsyth JS, Willatts P. Do long-chain polyunsaturated fatty acids influence infant cognitive behavior? In: Skinner ER, editor. *Brain Lipids and Disorders in Biological Psychiatry*; Elsevier; 2002.
115. Ball KK, Wadley VG, Vance DE, Edwards JD. Cognitive skills: Training, maintenance, and daily usage. *Encyclopedia of Applied Psychology.* 2004:387-92.

116. Liu H, Liu N, Chong ST, Boon Yau EK, Ahmad Badayai AR. Effects of acceptance and commitment therapy on cognitive function: A systematic review. *Heliyon*. 2023;9(3):e14057.
117. Wilczynska A, Modrzewski AF. Fatty acids in human diet and their impact on cognitive and emotional functioning. *The Role of Functional Food Security In Global Health*: Elsevier; 2019. p. 261-70.
118. Tanaka K, Kon N, Ohkawa N, Yoshikawa N, Shimizu T. Does breastfeeding in the neonatal period influence the cognitive function of very-low-birth-weight infants at 5 years of age? *Brain Dev*. 2009;31(4):288-93.
119. Innis SM, Gilley J, Werker J. Are human milk long-chain polyunsaturated fatty acids related to visual and neural development in breast-fed term infants? *J Pediatr*. 2001;139(4):532-8.
120. Innis SM. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *The Journal of Pediatrics*. 2003;143(4):1-8.
121. d'Isa R, Comi G, Leocani L. Apparatus design and behavioural testing protocol for the evaluation of spatial working memory in mice through the spontaneous alternation T-maze. *Sci Rep*. 2021;11(1):21177.
122. Komada M, Takao K, Miyakawa T. Elevated plus maze for mice. *J Vis Exp*. 2008(22).
123. Penley SC, Gaudet CM, Threlkeld SW. Use of an eight-arm radial water maze to assess working and reference memory following neonatal brain injury. *J Vis Exp*. 2013(82):50940.
124. Tarragon E, Lopez L, Ros-Bernal F, Yuste J, Ortiz-Cullera V, Martin E, et al. The Radial Arm Maze (RAM) for the Evaluation of Working and Reference Memory Deficits in the Diurnal Rodent *Octodon degus*. *Proceedings of Measuring Behavior*. 2012:98-100.
125. Pitts MW. Barnes Maze Procedure for Spatial Learning and Memory in Mice. *Bio Protoc*. 2018;8(5).
126. Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc*. 2006;1(2):848-58.
127. Nunez J. Morris water maze experiment. *J Vis Exp*. 2008(19).
128. *Nutrient Requirements of Laboratory Animals*, (1995).
129. Coluccia A, Borracci P, Renna G, Giustino A, Latronico T, Riccio P, et al. Developmental omega-3 supplementation improves motor skills in juvenile-adult rats. *Int J Dev Neurosci*. 2009;27(6):599-605.
130. Muhlhausler BS, Gibson RA, Makrides M. The effect of maternal omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (n-3 LCPUFA) supplementation during pregnancy and/or

- lactation on body fat mass in the offspring: a systematic review of animal studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011;85(2):83-8.
131. Kavraal S, Oncu SK, Bitiktas S, Artis AS, Dolu N, Gunes T, et al. Maternal intake of Omega-3 essential fatty acids improves long term potentiation in the dentate gyrus and Morris water maze performance in rats. *Brain Res*. 2012;1482:32-9.
132. Akerele OA, Cheema SK. Maternal diet high in Omega-3 fatty acids upregulate genes involved in neurotrophin signalling in fetal brain during pregnancy in C57BL/6 mice. *Neurochem Int*. 2020;138:104778-89.
133. Xavier S, Gili J, McGowan P, Younesi S, Wright PFA, Walker DW, et al. High maternal omega-3 supplementation dysregulates body weight and leptin in newborn male and female rats: Implications for hypothalamic developmental programming. *Nutrients*. 2020;13(1).
134. Decker MJ, Jones K, Keating GL, Damato EG, Darrah R. Maternal dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids confers neuroprotection to the newborn against hypoxia-induced dopamine dysfunction. *Sleep Sci*. 2016;9(2):94-9.
135. Herrera E, Amusquivar E, Cacho J. Changes in dietary fatty acids modify the decreased lipolytic beta3-adrenergic response to hyperinsulinemia in adipocytes from pregnant and nonpregnant rats. *Metabolism*. 2000;49(9):1180-7.
136. 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;123(1):196-205.
137. Chung W, Chen J, Su H. Fish oil supplementation of control and (n-3) fatty acid-deficient male rats enhances reference and working memory performance and increases brain regional docosahexaenoic acid levels. *American Society for Nutrition*. 2008;138:1165–71.
138. Albert BB, Vickers MH, Gray C, Reynolds CM, Segovia SA, Derraik JGB, et al. Fish oil supplementation to rats fed high-fat diet during pregnancy prevents development of impaired insulin sensitivity in male adult offspring. *Sci Rep*. 2017;7(1):5595.
139. Al-Hinai M, Baylin A, Tellez-Rojo MM, Cantoral A, Ettinger A, Solano-Gonzalez M, et al. Maternal intake of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids during mid-pregnancy is inversely associated with linear growth. *J Dev Orig Health Dis*. 2018;9(4):432-41.
140. de Groot RH, Adam J, Jolles J, Hornstra. Alpha-linolenic acid supplementation during human pregnancy does not effect cognitive functioning. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;70(1):41-7.

141. Kara Öncü S. Gebelikte ve laktasyon döneminde nikotin maruziyetinin kognitif fonksiyonlar üzerine olan olumsuz etkileri omega 3 kullanımı ile önlenbilir mi? Kayseri: Erciyes Üniversitesi; 2012.



## EK 1: ETİK KURUL ONAYI

İÜC Tarih ve Sayı: 11.01.2023-589168



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
REKTÖRLÜĞÜ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E-74555795-050.01.04-589168  
Konu : 2022/26 Sayılı Etik Kurul Onayı

11.01.2023

Sayın Doç. Dr. Perim Fatma TÜRKER  
Başkent Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı

İlgi : 05.10.2022 tarihli ve bila sayılı yazı

Sorumluluğunu üstlendiğiniz Doktora Programı Öğrencisi Hande Nur Onur ÖZTÜRK'ün "*Gebelik ve Laktasyon Döneminde Verilen Omega 3 Desteğinin Rat Yavrulardaki Kognitif Fonksiyonlara Etkisi*" başlıklı "Doktora Tezi" projeniz Etik Kurul'muzun 31.10.2022 tarihli toplantısında görüşülmüş olup, 2022/26 No'lu Etik Kurul Onay Formu ilişikte gönderilmiştir.

Bilgilerini ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Pınar ATUKEREN  
Başkan

Ek:1 Etik Kurul Onayı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

## EK 2: PROJE ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 29.03.2023-219259



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu

Sayı : E-94603339-604.01.02-219259

Konu : Proje Onayı

29.03.2023

### DAĞITIM YERLERİNE

Beslenme ve Diyetetik Bölümünde görev yapmakta olan Perim Fatma Türker'in danışmanlığında Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Beslenme Diyetetik Anabilim Dalı / Beslenme Diyetetik Doktora Programı öğrencisi Hande Nur Omur Öztürk'ün sorumluluğunda yürütülecek olan DA23/05 nolu "Gebelik ve laktasyon döneminde verilen omega 3 desteğinin rat yavrulardaki kognitif fonksiyonlara etkisi" başlıklı araştırma projesi İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu ve Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 31/10/2022 tarih ve 2022/26 sayılı karar ile uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

Not: Çalışma bildirisi ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Ethical Committee for Experimental Research on Animals (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ  
Kurul Başkanı

Dağıtım:  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne  
Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanlığına

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.