



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**PRENATAL VE POSTNATAL NİKOTİN MARUZİYETİNİN SIÇAN
BEYİN DOKUSUNDA OKSİDAN/ANTİOKSİDAN DENGESİ
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ VE E
VİTAMİNİNİN KORUYUCU ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Beyza Güzide ÖZEROL

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Engin Burak SELÇUK**

Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından 2020-2123 proje numarası ile desteklenmiştir.

MALATYA-2021



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**PRENATAL VE POSTNATAL NİKOTİN MARUZİYETİNİN SIÇAN
BEYİN DOKUSUNDA OKSİDAN/ANTİOKSİDAN DENGESİ
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ VE E
VİTAMİNİNİN KORUYUCU ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Beyza Güzide ÖZEROL
ORCID ID:0000000164590597**

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Engin Burak SELÇUK**

Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2020-2123 proje numarası ile desteklenmiştir.

MALATYA-2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tütünün Tarihi Gelişimi	3
2.2. Tütün Kullanıcılarının Özellikleri	3
2.3. Tütünün Bileşenleri.....	4
2.4. Sigara Kullanım Prevelansı	4
2.5. Sigaranın Sağlık Üzerine Etkileri	5
2.6. Tütün Kullanımı ve Üreme Sağlığı.....	5
2.7. Tütün Kullanımı ve Gebelikte Nikotin Maruziyeti.....	6
2.7.1. Gebelikte Sigara Kullanım Prevelansı.....	6
2.7.2. Tütün Kullanımının Anneye Özgü Özellikleri	7
2.7.3. Tütün Kullanımının Gebelik ve Yenidoğanın Sağlığı Üzerindeki Etkileri	7
2.8. Gebelikte Nikotin Kullanımı	13
2.9. Gebelikte Tütün Kullanımının Uzun Süreli Etkileri.....	15
2.10. Gebelikte Tütün Bırakma.....	15
2.11. Gebelikte Sigara Kullanımının Fetal Beyin Gelişimi Üzerinde Etkileri	16
2.12. Tütün ve Sigara.....	16
2.13. Nikotin Farmakokinetiği.....	17
2.13.1. Nikotin	17
2.13.2. Nikotin Toksik Etkileri	17
2.13.3. Nikotin Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri	17
2.13.4. Nikotin Emilimi	18
2.13.5. Dokulara Nikotin Dağılımı	19
2.13.6. Nikotin Metabolizması	21

2.13.7. Nikotin Metabolizma Oranı	22
2.13.8. Nikotin Metabolizmasını Etkileyen Faktörler	22
2.13.9. Nikotin ve nAChR'ler	23
2.13.10. Nikotin ve Beyin.....	24
2.13.11. Nikotin Atılımı.....	25
2.13.12. Nikotin Etki Mekanizması	26
2.14. Nikotin Bağımlılık Tedavileri.....	26
2.14.1. Nikotin Tanı ve Prognostik Dökümanları.....	26
2.14.2. Nikotin Bağımlılığı Farmakoterapileri.	27
2.14.3. Bilişsel Davranışçı Terapi (CBT)	28
2.14.4. Nikotin Bağımlılık Tedavilerinin Sınırlamaları.....	28
2.15. Oksidan Antioksidan Denge	29
2.15.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)'nin Oluşması	29
2.15.2. Oksidatif Stres.....	30
2.15.3. Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ve Antioksidanlar	30
2.16. E vitamini.....	32
2.16.1. E vitamininin Yapısı ve Formları	32
2.16.2. E Vitamini Formları.....	33
2.16.3. E Vitamininin Diyet Kaynakları	33
2.16.4. Diyet ve Takviye Edilmiş E Vitamininin Metabolizması ve Depolanması.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. Hipotez.....	36
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklem Büyüklüğü	36
3.4. Deney Grupları	37
3.5. Değerlendirme Yöntemi	39
3.5.1. Morfolojik Yapı ve Gelişim Parametreleri Değerlendirme Yöntemi	39
3.5.2. Biyokimyasal Analizler	39
3.5.3. İstatistiksel Yöntem	40
4. BULGULAR.....	42
4.1. Morfolojik Yapı ve Gelişim Parametrelerinin Değerlendirilmesi	42
4.1.1. Grupların Gelişim Parametrelerine Ait Bulgular	42
4.1.2. Prenatal ve Postnatal Gruptaki Yavruların Ağırlıklarının Karşılaştırılması	45
4.1.3. Prenatal ve Postnatal Gruptaki Yavruların Beyin Ağırlıklarının Karşılaştırılması	47

4.1.4. Prenatal Yavruların CRL Mesafelerinin (Baş-Kıç Uzunluğu)	
Karşılaştırılması	49
4.2. Biyokimyasal Bulgular	49
4.2.1. Grupların BDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması	53
4.2.2. Grupların GSH Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	55
4.2.3. Grupların MDA Düzeylerinin Karşılaştırılması	57
4.2.4. Grupların TOS Düzeylerinin Karşılaştırılması	59
4.2.5. Grupların TAS Düzeylerinin Karşılaştırılması	61
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	81
KAYNAKLAR	83
EKLER.....	112
EK-1. Özgeçmiş.....	112
EK-2. Etik Kurul Onay Sayfası	113

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasından sonlandırılmasına kadar, çalışmanın her aşamasında yardım, öneri ve desteklerini esirgemeksizin beni yönlendiren danışman hocam Sayın Doç. Dr. Engin Burak Selçuk' a,

Uzmanlık Eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşıp desteğini esirgemeyen Sayın Doç.Dr. Burcu Kayhan Tetik'e,

Biyokimyasal analizler konusundaki desteklerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Yusuf Türköz'e,

İstatistiksel analizler konusundaki desteklerinden dolayı Sayın Doç. Dr. Harika Gözükara Bağ'a,

Aile hekimliği anabilim dalındaki tüm doktor arkadaşlarıma,

Yaşamımın her anında olduğu gibi eğitim hayatımda da destek ve sabırlarını esirgemeyen annem Prof. Dr. Elif Gürel'e teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

ÖZET

Prenatal ve Postnatal Nikotin Maruziyetinin Sıçan Beyin Dokusunda Oksidan/Antioksidan Denge Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi ve E Vitamininin Koruyucu Rolünün Araştırılması

Amaç: Bu çalışmanın amacı, prenatal ve postnatal dönemde sıçanlara uygulanan nikotinin beyin dokusu üzerinde meydana getireceği hasarda E vitaminin koruyucu etkilerinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Gebe sıçanlar Kontrol, E vitamini, Nikotin, E vitamin + Nikotin olmak üzere rastgele 4 farklı gruba ayrıldı. Nikotin (10 mg/L) ve E vitamini (300 mg/L) su içinde verildi. Fetal yaşamda nikotine maruz kalan sıçanlar prenatal grubu oluşturdu. Gebeliğin ilk gününden itibaren, laktasyon ve laktasyondan sonraki dönemde 15 hafta boyunca nikotine maruz bırakılan sıçanlar postnatal grubu oluşturdu. Hem prenatal hem postnatal beyin dokularında BDNF, GSH, MDA, TAS ve TOS düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Kontrol grubu ile deney grubu verileri karşılaştırıldığında; nikotin uygulanan grubun hem prenatal hemde postnatal yavrularının morfolojik gelişim parametrelerinin ciddi derecede bozulduğu, beyin dokularında MDA, TOS seviyelerinin önemli derecede arttığı, BDNF, GSH ve TAS seviyelerinin ise azaldığı tespit edilmiştir. Hem prenatal hemde postnatal dönemdeki sıçanlara E vitaminin nikotin ile birlikte uygulaması ile nikotinin önemli derecede bozduğu fetal gelişim morfolojik parametrelerini önemli derecede düzelttiği, prenatal ve postnatal sıçan yavrularının beyin dokusunda MDA ve TOS düzeylerini önemli ölçüde düşürdüğü; BDNF, GSH ve TAS seviyelerini ise önemli derecede arttırdığı ortaya konulmuştur.

Sonuç: Oksidan-antioksidan dengesini korumak için prenatal postnatal nikotin maruziyetinde, beyin antioksidan kapasitesini arttırmak için E vitamini kullanmak gelecekteki nörolojik işlev bozukluğundan korumak için bir çözüm olabilir.

Anahtar kelimeler: Beyin, E vitamini, nikotin, prenatal, postnatal, sıçan

ABSTRACT

Investigation of Effects on Oxidant / Antioxidant Balance in Rat Brain Tissue of Prenatal and Postnatal Nicotine Exposure and Investigation of the Protective Role of Vitamin E

Aim: The aim of this study is to examine the protective effects of vitamin E on brain tissue damage caused by nicotine administered to rats in prenatal and postnatal periods.

Material and Method: Pregnant rats were randomly divided into 4 different groups as Control, Vitamin E, Nicotine, Vitamin E + Nicotine. Nicotine (10 mg/L) and vitamin E (300 mg/L) were administered in water. The rats exposed to nicotine during fetal life constituted the prenatal group. The rats exposed to nicotine for 15 weeks from the first day of gestation and during the period after lactation and lactation constituted the postnatal group. BDNF, GSH, MDA, TAS and TOS levels were measured in both prenatal and postnatal brain tissues.

Results: When the control group and experimental group data were compared; it was determined that the morphological development parameters of both prenatal and postnatal offspring of the nicotine group were severely impaired, the levels of MDA and TOS in the brain tissues increased significantly, and the levels of BDNF, GSH and TAS decreased. In both prenatal and postnatal rats, administration of vitamin E together with nicotine significantly improves the fetal development morphological parameters that nicotine impairs significantly, and significantly lowers MDA and TOS levels in the brain tissue of prenatal and postnatal rat pups; it has been shown that it significantly increases the levels of BDNF, GSH and TAS.

Conclusion: Using vitamin E to increase brain antioxidant capacity in prenatal and postnatal nicotine exposure to maintain oxidant-antioxidant balance may be a solution to protect from future neurological dysfunction.

Key Words: Brain, nicotine, prenatal, postnatal, rat, vitamin E.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
CAT	: Katalaz
CBT	: Bilişsel Davranışçı Terapi
CO	: Karbon Monoksit
CL/P	: Damak Yarığı Olan veya Olmayan Yarık Dudak
CP	: İzole Yarık Damak
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DSM-IV	: Teşhis ve İstatistik Kılavuzu
FTND	: Fagerström Nikotin Bağımlılığı Testi
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GSH	: Redükte Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GSSG	: Okside Glutasyon
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
IUGR	: İntrauterin Büyüme Kısıtlaması
MDA	: Malondialdehit
MI	: Miyokard Enfarktüsü
MPO	: Miyeloperoksidaz
nAChR	: Nikotinik Asetil Kolin Reseptörü
NADP	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (Okside)
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (Redükte)
NO	: Nitrik oksit

NDSS	: Nikotin Bağımlılık Sendromu Ölçeği
NRT	: Nikotin Replasman Tedavisi
O ₂ •-	: Süperoksit Anyon Radikali
•OH	: Hidroksil radikali
PAH	: Polisiklik Aldehidler
PC	: Protein karbonilasyonu
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SAB	: Spontan Abortus
SIDS	: Ani Bebek Ölümü Sendromu
CYP2A6	: Sitokrom P450 2A6
SOD	: Süperoksit dismutaz
TAS	: Total Antioksidan Durum
TBARS	: Tiobarbitürik Asit Reaktif Yapılar
TOS	: Total Oksidan Durum
TSNA	: Tütüne Spesifik Nitrosaminler
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
WISD-68	: Wisconsin Envanteri Sigara Bağımlılığı Gölgesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 4.1. Prenatal yavru ağırlıklarının gruplara göre dağılımı.	45
Şekil 4.2. Postnatal dişi yavru ağırlıklarının gruplara göre dağılımı.	46
Şekil 4.3. Postnatal erkek yavru ağırlıklarının gruplara göre dağılımı.	46
Şekil 4.4. Prenatal yavru beyin ağırlıklarının gruplara göre dağılımı.	47
Şekil 4.5. Postnatal dişi yavru beyin ağırlıklarının gruplara göre dağılımı.	48
Şekil 4.6. Postnatal erkek yavru beyin ağırlıklarının gruplara göre dağılımı.	48
Şekil 4.7. Prenatal CRL mesafelerinin gruplara göre dağılımı.	49
Şekil 4.8. Prenatal beyin dokusu BDNF düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması... 53	
Şekil. 4.9. Postnatal dişi beyin dokusu BDNF düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	54
Şekil. 4.10. Postnatal erkek beyin dokusu BDNF düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	54
Şekil 4.11. Prenatal beyin dokusu GSH düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	55
Şekil 4.12. Postnatal dişi beyin dokusu GSH düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	56
Şekil 4.13. Postnatal erkek beyin dokusu GSH düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	56
Şekil 4.14. Prenatal beyin dokusu MDA düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	57
Şekil 4.15. Postnatal dişi beyin dokusu MDA düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	58
Şekil 4.16. Postnatal erkek beyin dokusu MDA düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	58
Şekil 4.17. Prenatal beyin dokusu TOS düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	59
Şekil 4.18. Postnatal dişi beyin dokusu TOS düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	60
Şekil 4.19. Postnatal erkek beyin dokusu TOS düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	60

Şekil 4.20. Prenatal beyin dokusu TAS düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	61
Şekil 4.21. Postnatal dişi beyin dokusu TOS düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	62
Şekil 4.22. Postnatal erkek beyin dokusu TOS düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	62



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 4.1. Prenatal grupların gelişim parametrelerine ait bulgular	43
Tablo 4.2. Postnatal dişi grupların gelişim parametrelerine ait bulgular	44
Tablo 4.3. Postnatal erkek grupların gelişim parametrelerine ait bulgular	44
Tablo. 4.4. Prenatal yavrularda grupların beyin dokusu biyokimyasal parametrelerine ait bulgular	50
Tablo. 4.5. Postnatal dişi yavrularda grupların beyin dokusu biyokimyasal parametrelerine ait bulgular.	51
Tablo. 4.6. Postnatal erkek yavrularda grupların beyin dokusu biyokimyasal parametrelerine ait bulgular	52

1. GİRİŞ

Sigara, dünya çapında gebelikte önlenabilir en önemli risk faktörlerinden biridir. Annenin sigara içmesi nedensel olarak erken doğum ve fetal büyüme kısıtlaması ile ilişkilidir ve ektopik gebelik, plasenta ayrılması, ölü doğum, erken doğum ve intrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR) gibi olumsuz gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir (1). Gebelikte sigara içmek, ani bebek ölümü sendromu (SIDS) riskinin artması gibi yenidoğanın sağlığı üzerindeki zararlı etkilerle de ilişkilidir. Ayrıca, annenin sigara içmesi çocuklukta astım ve solunum hastalığı gibi uzun vadeli etkilerle ve prematürite ve IUGR'nın neden olduğu morbidite ile ilişkilidir (2, 3) Küresel olarak, günümüzde kadınların yaklaşık %10'u hamilelik sırasında sigara içmektedir (4). Hamilelikte sigara içme prevalansı Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde %5-20 arasında değişmektedir (5). Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması verilerine göre, Türkiye'de gebe kadınlarda sigara içme oranı %11,4 bu oran %6,8 ile %28 arasında değişmektedir (6). Ülkemizde kadınlar arasında ve erken yaşlarda sigara kullanımı giderek artmaktadır. Gebelikte sigara kullanımı dünyanın çoğu bölgesinde olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir sağlık sorunudur (7). Sıradan bir sigaradan çıkan duman nikotin, katran, karbon monoksit, arsenik, amonyak, benzen, formaldehit, hidrojen siyanür, kadmiyum, DDT ve uzun bir diğer toksin ve kanserojen listesi dahil olmak üzere 4000 ila 7000 kimyasal içerir (3).

Nikotin, güçlü parasempatometik ve bağımlılık özelliklerine sahip suda çözünür biyoaktif bir alkaloiddir (8). Nikotin, tütün dumanının ana bileşenidir. Teneffüs ettikten sonra kan dolaşımı yoluyla dağılır ve kan-beyin bariyerini geçebilir. Beyne ulaşmak sadece birkaç saniye sürer (9, 10). Nikotin, periferik ve merkezi sinir sistemindeki kolinerjik sinapslarda bulunan nöronal nikotinik asetilkolin reseptörlerine (nAChR) etki eder (11). Prenatal nikotin maruziyetinin beyin gelişimi üzerinde olumsuz etkilere yol açtığına dair kanıtlar, Nikotin replasman tedavisi (NRT)'nin uygun bir sigara bırakma stratejisi olmayabileceğini düşündürmektedir (12). Nikotin bağımlılığa neden olur ve beyin üzerinde çok sayıda olumsuz etkiye sahiptir (13).

Sağlıklı dokulardaki oksidan / antioksidan dengesi, antioksidanların baskınlığı ile korunur (14). Bu dengenin bozulması doku hasarına neden olur. Bu durum oksidatif stres olarak adlandırılır (15). Sigara dumanının beyinde oksidatif strese neden olduğu iyi bilinmektedir (16). Nikotin, hem in vitro hem de in vivo koşullarda reaktif oksijen türleri (ROS) gibi serbest radikallerin üretimini destekler. ROS, oksidatif streste önemli bir rol

oyunar ve sigara içenlerde antioksidan savunma mekanizmalarını değiştirir. Oksidatif stres, toksik maddelere maruz kalma ile ilişkili hücresel değişiklikler için önemli bir belirteçtir (13). Beyin dokusu, oksijeni metabolize eden önemli bir organ olduğu için (vücut tüketiminin % 20'si) ROS hasarına özellikle duyarlıdır (16). Beyin, artan oksijen tüketimi ve belirli hücresel zararlar nedeniyle en savunmasız organlardan biridir. Hücre zararları, lipitler ve çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengindir, bu nedenle oksidatif süreçler için bir hedefirler (13). Doku hasarının oluşması oksidan / antioksidan denge ile belirlenir (17). Chan ve arkadaşları nikotin alımından sonra beyinde azalan antioksidan savunma mekanizmasını GSH azalımı ile değerlendirmişlerdir (18). E vitamini majör yağda eriyen antioksidan ve serbest radikal temizleyicidir ve hücre membranlarında önemli biyolojik fonksiyonlara sahiptir (19). Bu bağlamda E vitaminin nikotin hasarını engelleyici etkilerinin olabileceğini düşünerek planladığımız bu çalışmada; gebeliğin ilk gününden başlayarak, hem prenatal hemde postnatal dönemde uygulanan nikotinin sıçanların beyin dokusu üzerinde meydana getireceği olası hasarda E vitaminin koruyucu etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tütünün Tarihi Gelişimi

MÖ 6000'lerde, Amerikada ilk tütün bitkisinin yetiştirildiğine inanılmaktadır. Kristof Kolomb, 1492'de kıtada görülen ilk tütün yaprakları ve tohumlarıyla Amerika'dan Avrupa'ya döndüğünde Avrupa'ya tütünü tanıttı, Avrupadan, Avrupa ve Asyadaki Avrupa kolonilerine yayıldı. Başlangıçta iyileştirici özelliklere sahip olduğuna inanılıyordu ve tıpta kullanılıyordu (5, 20). 1600'lü yıllarda tütün dünya çapında kullanıldı.

Tarih boyunca tütün kullanım şekli, esas olarak tütün çiğnemek veya kuru tütün tozunu enfiye olarak teneffüs etmekten puro veya sigara içmeye dönüşmüştür.

Birinci Dünya Savaşı (1914-1918) sigara içme alışkanlığını etkili bir şekilde yaydı ve 20. yüzyılda üretilen sigara miktarının artmasıyla sigara kullanımı patladı. Tütün şirketleri kadınlar için sigara pazarladı ve genç kızlarda sigara içme oranları 1925-1935 yıllarında üç katına çıktı. (2) İkinci Dünya Savaşı sırasında (1939-1945), sigara satışları tüm zamanların en yüksek seviyelerine çıktı.

50'li ve 60'lı yıllarda sigara içmek başarı ve şöhretle ilişkilendirildi. Üretilen sigaralar Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ve Avrupa'da hem erkekler hem de kadınlar arasında çok yaygındı. Aynı zamanda, sigaranın zararlı etkileri üzerine ilk araştırma raporları yayınlandı. 1950 yılında, Richard Doll sigara içmenin nedensel olarak akciğer kanseri ile ilişkili olduğunu belirtti (21) ve 1964 yılında Genel Cerrahinin "Sigara ve Sağlık" raporunda sigaranın sağlık üzerindeki zararlı etkilerini gösterdi (2)

2.2. Tütün Kullanıcılarının Özellikleri

Tütün kullanımı sosyal eşitsizliklerle ilişkilidir. Küresel olarak, gelişmiş ülkeler, gelişmekte olan ülkelere göre daha düşük sigara içme prevalansına sahiptir (22). Sigara kullanımı kırsal alanlarda kentsel alanlardan daha yaygındır. Düşük eğitim düzeyi, işsizlik, yoksulluk, psikiyatrik hastalıkların yanı sıra, alkol ve madde kullanımı tütün kullanımı ile bağlantılıdır (2, 23–25). Sigara içenlerin% 80'inden fazlası 18 yaşından önce başlar ve erken sigara içenlerin bırakma olasılığı daha düşüktür (1).

Dünya çapında kadınlardan daha fazla erkek tütün kullanıyor. Bununla birlikte, tütün kullanımındaki cinsiyet farklılıkları ülkelere ve kültürel bağlamlara göre değişiklik

göstermektedir. Çin, Doğu Avrupa, Rusya ve Asya gibi en yüksek sigara içme prevalansına sahip birçok ülkede erkekler kadınlardan 10 kat daha fazla sigara içmektedir (5). Buna karşılık, yüksek gelirli sanayileşmiş ülkelerde, kadın ve erkek arasındaki uçurum azalmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 yılı küresel tütün salgını raporuna göre, Avrupa'da kadınların %19'u tütün içerken, bu oran Afrika, Güneydoğu Asya ve Doğu Akdeniz ile Batı Pasifik Bölgelerinde %2-3'tür (26).

2.3. Tütünün Bileşenleri

Tütün nikotin, karbon monoksit (CO), tütüne spesifik nitrosaminler (TSNA), polisiklik aldehydler (PAH), nitrat ve aromatik aminleri içeren 4000'den fazla farklı kimyasal içerir. Ayrıca kadmiyum, arsenik, kurşun, nikel, krom, cıva ve polonyum gibi ağır metaller içerir (3). Tütündeki ağır metal konsantrasyonu büyük ölçüde tütünün yetiştirildiği topraktaki konsantrasyona bağlıdır (24). TSNA seviyeleri özellikle ateşte kürlenmiş tütünde sıktır, ancak aynı zamanda nitrat üreten bakteri seviyesine de bağlıdır. PAH ve formaldehydler karsinogeniktirler ve tütün yandığında oluşur ve tütün dumanında her zaman mevcuttur (3).

2.4. Sigara Kullanım Prevelansı

Gelişmiş ülkelerde sigara içenlerin sayısı azalmakla birlikte, nüfus artışı sayesinde gelişmekte olan ülkelere önemli ölçüde artmaktadır. 2015 yılında dünya genelinde yaklaşık 1,1 milyar insan tütün içiyor, bunların yarısından fazlası sekiz ülkede - Bangladeş, Brezilya, Çin, Avrupa Birliği, Hindistan, Endonezya, Rusya Federasyonu ve ABD'de yaşıyor.

Tütün çoğunlukla sigara şeklinde içilmektedir ve 2006 yılında dünya genelinde satılan tahmini sigara miktarı 5,9 trilyondur. Bu tahminlere göre, sigara içen günde ortalama 15 sigara içiyor. Nikotin, taze tütün yapraklarında bulunan ana bileşendir ve ortalama nikotin içeriği yaprakların kuru ağırlığının %2 ila %6'sı arasında değişir (8).

Dünyada en çok sigara tüketen ilk beş ülke Çin, Japonya, ABD, Rusya ve Endonezya'dır (5)

Son 30 yılda dünyada tahmini sigara içme oranı azalmış, ancak nüfus artışı nedeniyle toplam sigara içen kişi sayısı artmıştır. Sigara içme prevalansında, sigara içiminin azalmakta olduğu gelişmiş ülkelere, sigara içme prevalansının sürekli

yükseldiği geri kalmış ülkelere ve gelişmekte olan ülkelere doğru bir kayma olmuştur. Afrika ve Doğu Avrupa gibi bazı ülkelerde, sigara içme oranı artmaktadır (22, 26).

2.5. Sigaranın Sağlık Üzerine Etkileri

21. yüzyılda sigara içmenin 1 milyar insanın ölümüne neden olacağı tahmin ediliyor. Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika, uzun sigara içme geçmişleri nedeniyle en yüksek dumana bağlı ölüm oranlarına (sırasıyla %25 ve 17) sahiptir (27).

Sigara içmek ile genel sağlığın azalması arasında nedensel bir ilişki vardır ve erkeklerde ve kadınlarda tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artış vardır. Tütün dumanının neredeyse tüm organlar üzerinde olumsuz etkileri vardır. Sigara içmek kanser, solunum problemleri, kardiyovasküler hastalıklar, periodontitis, katarakt ve üreme problemleri gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar için bir risk faktörüdür. Sigara içmek aynı zamanda zatürre ve tüberküloz gibi bulaşıcı hastalıklara yakalanma riskini de artırmaktadır (2).

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %70'i tütün içimine atfedilebilir. Tütün dumanı ayrıca orofaringeal kanser, hepatoselüler kanser, yemek borusunda kanser, pankreas, böbrek, mesane, kolorektal kanser ve serviks kanseri ile ilişkilidir. Ayrıca, kanser tedavisi gören sigara içenlerde kanser tedavisinin etkisi daha azdır (2).

Hem aktif sigara içimi hem de ikinci el sigara içilmesine maruz kalma, ateroskleroz, akut miyokard enfarktüsü (MI), inme, aort anevrizması ve ani kardiyovasküler ölüm gibi olumsuz kardiyovasküler etki riskini artırmaktadır (2).

Tütün dumanındaki yanma ürünleri kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KOAH gelişme riskini artırır ve tüm KOAH'ın %42'sinden fazlası sigara içmeye atfedilebilir. KOAH'lı sigara içenlerde artan bir pnömoni ve bronşit alevlenmesi riski vardır. Ek olarak, sigara içmek ayrıca zayıf astım kontrolü ve astımın alevlenmesi ile ilişkilidir (2).

2.6. Tütün Kullanımı ve Üreme Sağlığı

Sigara içmek hem erkeklerde hem de kadınlarda daha kötü üreme sağlığı ile ilişkilidir. Amerikan Toplumunun Uygulama Komitesi, ABD'deki infertilitenin %13'ünün sigara içmeye atfedilebileceğini belirtmiştir (28).

Sigara içmek erektil disfonksiyon, Leydig hücrelerinde azalmış testosteron üretimi ve DNA hasarı ile bozulmuş spermatogenez ile ilişkilidir. Kadınlarda sigara içmek kısalmış adet döngüsü, daha erken bir menopoza ve subfertilite ile ilişkilidir. Sigara içmek

ayrıca, yüksek seviyelerde folikül uyarıcı hormon (FSH) ve azalan progesteron seviyeleri gibi hormonal bozukluklarla ilişkilidir (2, 3).

Doğum öncesi dumana maruz kalma, hem erkeklerde hem de kadınlarda yetişkinlikte doğurganlığın bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir (3, 29) .

Hayvan çalışmalarında, nikotinin üreme bozukluğunun arkasındaki mekanizmalarda yer aldığına dair kanıtlar vardır (30). Nikotin hipotalamik-hipofiz-gonadal (HPG) eksenini etkileyerek hormonal dengeyi ve cinsel gelişimi ve işlevi kontrol ediyor gibi görünmektedir (3).

2.7. Tütün Kullanımı ve Gebelikte Nikotin Maruziyeti

Sigara, dünya çapında gebelikte önlenebilir en önemli risk faktörlerinden biridir. Annenin sigara içmesi nedensel olarak erken doğum ve fetal büyüme kısıtlaması ile ilişkilidir ve ektopik gebelik, plasenta ayrılması, ölü doğum, erken doğum ve IUGR gibi olumsuz gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir (1).

Gebelikte sigara içmek, SIDS riskinin artması gibi yenidoğanın sağlığı üzerindeki zararlı etkilerle de ilişkilidir. Ayrıca, annenin sigara içmesi çocuklukta astım ve solunum hastalığı gibi uzun vadeli etkilerle ve prematürite ve IUGR'nın neden olduğu morbidite ile ilişkilidir (2, 3) .

Maternal sigara içimi, halen dünya genelinde anne ve yenidoğan sağlığı için önlenebilir en önemli risk faktörlerinden biridir. Yenidoğan morbidite ve mortalite riski artmış olumsuz fetal ve yenidoğan sonuçları, aynı zamanda çocuğun sağlığının uzun vadeli etkileri ile ilişkilidir (1).

2.7.1. Gebelikte Sigara Kullanım Prevalansı

Annede sigara içme yaygınlığına ilişkin verilerin küresel düzeyde değerlendirilmesi, anne bakım sistemlerindeki farklılıklar, birçok ülkede ulusal istatistiklerin eksikliği, yetersiz veri kapsamı ve veri toplanırken farklı gebelik dönemleri nedeniyle sorunsuz değildir. Hamilelikte tütün kullanımına ilişkin çoğu veri, kendi kendine bildirilen bilgilere dayanmaktadır. Gebelikte sigara içmeye bağlı sosyal damgalanma korkusuyla verilen bilgilerin güvenilirliğinin zayıf olması nedeniyle tütün kullanımı bilgilerinin eksik bildirilmesi riski vardır (31, 32). ABD'de anne tarafından sigara içme prevalansı, eyaletler arasında büyük farklılıklar ile yaklaşık %15'tir (33).

Avrupa ülkelerinde, hamileliğin erken döneminde annenin sigara içmesi %5 ila %20 arasında değişmektedir (34-36) .

Gebelikte sigara kullanımı dünyanın çoğu bölgesinde olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir sağlık sorunudur (7). Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması verilerine göre, Türkiye'de gebe kadınlarda sigara içme oranı %11,4, bu oran %6,8 ile %28 arasında değişmektedir (6).

2.7.2. Tütün Kullanımının Anneye Özgü Özellikleri

Annenin sigara içmesi, düşük sosyoekonomik durum, düşük eğitim seviyesi, baba adayıyla yaşamama, çok sayıda çocuk sahibi olma ve yetersiz doğum öncesi bakım ile ilişkilidir (33, 35, 37) Sigara içen bir partner, hamilelik öncesi yüksek düzeyde sigara kullanımı gibi, hamilelikte de sigara içmeye devam etme riskini artırmaktadır (38).

2.7.3. Tütün Kullanımının Gebelik ve Yenidoğanın Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Maternal sigara içimi, artmış spontan abortus riski, ektopik gebelikler, plasenta disfonksiyonu, plasenta previa ve plasenta abruptasyonu gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir (1, 3, 29, 39–42). Maternal sigara içimi aynı zamanda artan spontan ve indüklenmiş erken doğum riski, fetal büyüme kısıtlaması, ölü doğum ve oral yarık malformasyonları ile de ilişkilidir (2).

Sigaraya maruz kalan bebeklerde artmış neonatal ve infant mortalitesi ve morbidite riski vardır. Maternal sigara kullanımı, SIDS riskinin artmasıyla da ilişkilidir (1, 2).

Maternal tütün kullanımı gebelikte komplikasyon riskini ve ayrıca olumsuz fetal sonuç riskini artırmaktadır. Hastalık Kontrol Merkezlerine göre, kadın tütün içenlerin gebelik sırasında erken membran rüptürü, plasental abrupsiyon ve plasenta previa yaşama riski artmaktadır (43).

Ek olarak, hamilelik sırasında sigara içen annelerden doğan bebeklerin erken doğum riskinin yüksek olduğu ve doğum sırasında düşük komplikasyonlarla ve doğum sırasında artan komplikasyonlarla ilişkili olduğu ve perinatal morbidite ve mortalitenin artmasına neden olduğu bildirilmiştir. Gebelikte tütün maruziyetinin postnatal etkileri, SIDS olasılığındaki 2 ila 3 kat artış olduğu belirtilmiştir (44, 45).

Prenatal sigara içmenin olumsuz etkileri hamilelik veya perinatal morbidite sırasında komplikasyonların çok ötesine uzanmaktadır. Aslında, gebelikte sigara içiminin en iyi belirlenmiş sonuçları öğrenme/hafızayı etkileyen beyin fonksiyonları üzerindeki uzun süren değişikliklerdir (46). Böyle uzun süre etkiler dikkat eksikliği hiperaktivite bozuklukları, davranış bozuklukları, depresyon, anti-sosyal davranış, bilişsel eksiklikler adolesan sigara içimi ile madde bağımlılığı oranlarındaki artış şeklinde ortaya çıkmaktadır (43). Ayrıca, doğum öncesi dumana maruz kalma, çocuklukta solunum problemleri ve otitis gibi uzun vadeli etkilerle de ilişkilendirilmiştir. Birçok çalışma, annenin sigara içmesi ile çocuktaki davranış sorunları arasındaki ilişkileri de göstermiştir (2,3). Bununla birlikte, maternal sigara dumanı erken doğum ve ölü doğum ile ilişkilendirilmiştir. Baba ve arkadaşları, ayrıca gebelikteki sigara dumanı ile gebelik yaşına göre erken doğma riskinin artması arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (47–51).

Ancak NRT, sigarayı başarıyla bırakamayan gebe kadınlar için sigara bırakma tedavisi olarak geliştirilmiştir. Bugüne kadar birçok çalışma, NRT'nin ideal olmasa da, hamilelik sırasında devam eden anne üzerinde sigaranın potansiyel olumsuz etkilerine göre daha güvenli bir alternatif olduğu sonucuna varmıştır (52,53) .

Prenatal nikotin maruziyetinin beyin gelişimi üzerinde olumsuz etkilere yol açtığına dair kanıtlar, NRT'nin uygun bir sigara bırakma stratejisi olmayabileceğini düşündürmektedir (43). Nikotin plasentayı geçebildiği ve annedeki plazma nikotin seviyelerine eşdeğer olan fetal doku konsantrasyonlarında bulunduğu bilinmektedir (54).

Spontan abortus ve ektopik gebelikler

Spontan abortus (SAB) tüm gebeliklerin yaklaşık %12'sinde görülür ve gebeliğin 20. haftadan önce istem dışı sonlandırılması olarak tanımlanır. Çoğu SAB, gebeliğin 12. haftasından önce gerçekleşir (3). Annenin sigara içmesi ve pasif içiciye maruz kalması SAB riskinin artmasıyla ilişkilidir (39, 40). Sigara içmenin etkilerinin ardındaki mekanizmalar net değildir, ancak CO maruziyetinden kaynaklanan plasenta yetmezliği ve fetal hipoksi ve tütün dumanında kadmiyum ve siyanürün toksik etkileri öne sürülmüştür (2, 28). Ektopik gebelikte döllenmiş bir yumurta, genellikle fallop tüpüne uterus dışına implante edilir. Gebeliklerin %1-2'sinde ortaya çıkar. Ektopik gebelik, anne ölümleri, daha sonraki infertilite ve / veya tekrarlayan ektopik gebelikler için bir risk faktörüdür (55). Ektopik gebeliklerin etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak fallop

tüplerinin hareketliliğini içeriyor gibi görünmektedir. Tüpün yapısal veya işlevsel bozukluğu nedeniyle embriyo fallop tüpü içinde kalır ve implantasyonun gerçekleşmesini engeller (2, 55). 2014 Cerrahi Genel Raporunda sigara içme ve ektopik gebelik arasında nedensel bir ilişki sonucuna varılmıştır. Hayvan çalışmalarında, nikotinin ektopik gebeliğin arkasındaki mekanizmada rol oynadığına dair kanıtlar vardır (2, 56)

Preeklampsi

Preeklampsi, klinik olarak belirgin hipertoni ve proteinüri olarak tanımlanan ve gebeliğin 20. haftasından sonra başlayan, vazospazm ve plasentanın endotel disfonksiyonunun neden olduğu azalmış organ perfüzyon sendromudur (2).

Preeklampsi, tüm dünyada maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin başlıca nedenidir ve fetal büyüme kısıtlaması, ölü doğum ve plasental abrupsiyon ile ilişkilidir. Hamile kadınların %3-7'sini etkilemektedir (57). Hastalığın gelişiminde iki aşamalı bir model sıklıkla tartışılır, İlk aşamanın hatalı implantasyonu ve plasenta oluşumu ile karakterize edildiği, hipoksik ve işlevsiz bir plasentaya yol açarak iltihaplanma ve endotel hasarına neden olduğudur. Bu, ikinci aşamada yüksek kan basıncı ve proteinüri ile görülen semptomlarla sonuçlanmaktadır (57). Sigara içenlerde preeklampsi gelişirse, sigara ve preeklampsinin feto-plasental dolaşım üzerindeki sinerjik etkilerinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilecek olumsuz sonuç oranları önemli ölçüde artmaktadır (58).

Plasenta previa ve plasental abrupsiyon

Annede sigara içimi, plasenta disfonksiyonu, plasenta previa ve plasental abruption gibi doğum öncesi kanama ile ilişkilidir ve bu ilişki doza bağlıdır (3, 41). Plasenta previa için önerilen mekanizmalar, kronik iskemi ve hipoksi ve bunun sonucunda plasentanın genişlemesi ile ilgilidir (3). Plasental abrupsiyonun kaynağı çok faktörlüdür ancak plasental disfonksiyon ile ilgilidir (59). Potansiyel risk faktörleri ileri anne yaşı, multiparite, önceki plasental abrupsiyon, hipertansif bozukluklar, trombofili, önceki sezaryen, travma ve uterin enfeksiyonlardır. Abrupsiyonun önerilen altta yatan nedenleri damar kırılabilirliği ve vasküler malformasyon ve bozulmuş trofoblastik transformasyondur. Sigara içmenin, spiral arterlerin dönüşümüne ve plasentadaki villöz zarın kalınlaşmasına aracılık ettiği kanıtlanmıştır (3). Sigarayla ilişkili plasental abrupsiyonun, plasenta çevresinde desidüal nekroz, mikroinfarktlar, plasentadaki ateromatöz / fibrinoid değişikliklerin yanı sıra hipovasküler ve atrofik villus ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (58, 60). Sigara içimi ile ilişkili uteroplazental-fetal üniteye kan

akışındaki azalmaya bağlı hipoksik değişiklikler, plasental enfarktlara ve artmış kılcak kırılabilirliğe yol açabilir, bu da arteriyel yırtılmaya ve ardından plasental abrupsiyona yol açabilir (59, 60). Sigara içmenin plasentada kollajen sentezini bozması ve plasental damarlarda iltihaplanmaya neden olması beklenmektedir (1, 60). Ardışık gebeliklerle ilgili çalışmalar, kadınlar hamilelikler arasında sigarayı bıraktığında kalan ancak azalmış risk olduğunu göstermektedir (42).

Erken doğum (Preterm doğum)

Erken doğum, 37. gebelik haftasından önce canlı doğum olarak tanımlanmaktadır. Son derece erken doğum, <28 gebelik haftası, çok erken doğum 28-<32 gebelik haftası ve orta derecede erken doğum 32-<37 gebelik haftası olarak tanımlanmaktadır. En yüksek morbidite ve mortalite, 28. gebelik haftasından önce doğan en erken doğan bebekler arasındadır.

Her yıl 15 milyondan fazla bebek erken doğmakta ve çoğu ülkede görülme sıklığı artmaktadır (61). Preterm doğum, gelişmiş ülkelerde küresel olarak %11,1'lik bir insidansla perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir (62, 63). Preterm doğum, spontan preterm doğum (intakt membranlarla spontan eylem ve spontan preterm erken membran rüptürü, PPRM dahil) ve indüklenmiş preterm doğum, yani fetal veya maternal endikasyonlar için indüklenmiş eylem veya sezaryen doğum olarak bölünebilir (64). Spontan erken doğumun nedeni çok faktörlüdür. Annenin erken doğum öyküsü, güçlü bir risk faktörüdür ve transgenik ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimi ile oluşturulduğu ileri sürülmektedir (63). Önceki erken doğum, çoğul gebelikler, IVF gebelikleri, intrauterin enfeksiyon veya iltihaplanma ve hipertansiyon, diyabet ve tiroid hastalığı gibi kronik hastalıkların tümü erken doğumla ilişkilidir (63, 65). Preeklamps, plasental abruption, fetal büyüme kısıtlaması, maternal kronik hastalık ve obezite, tıbbi olarak endike olan erken doğum ile ilişkilidir (64). Annenin sigara içmesi erken doğumla ilişkilendirilmiştir ve (1, 3, 29) hem spontan hem de uyarılmış erken doğum ile ilişkilendirilmiştir (66). Patofizyolojik mekanizmalar net değildir, ancak sigara içmek, plasental disfonksiyon, plasenta previa ve plasental abrupsiyonun yanı sıra fetal büyüme kısıtlaması ile ilişkilidir ve bunların tümü preterm doğumla ilişkilidir (2, 3). Tütün ve sigaradaki ortak madde nikotindir. Tütün dumanı, muhtemelen plasenta disfonksiyonu ve ardından fetal büyüme kısıtlaması yoluyla erken doğum riskini etkileyebilecek çok sayıda yanma ürünü içerir. Nikotin, vazokonstriktif özelliklere sahiptir, utero-plasental kan akışını azaltır ve hamileliğin erken döneminde plasenta oluşumunu da etkileyebilir (67).

Tütün kullanımı, preeklampsinin erken klinik evreleri için bir risk faktörüdür ve nikotinin erken doğum mekanizmalarında rol oynayabilecek plasenta oluşumunu etkileyebileceği bildirilmiştir (68). Ayrıca hem sigara ürünleri hem de nikotin tüketiminin bağışıklık sistemini etkileyeceği tahmin edilmektedir (69) ve inflamasyon, artan erken doğum riskinin olası bir nedenidir. Enflamasyon ve / veya enfeksiyon, erken doğum için bilinen risk faktörleridir (65, 70).

Fetal Büyüme Geriliği

Hem annenin sigara içmesi hem de ikinci el sigaraya maruz kalması, fetal büyüme kısıtlamasıyla ilişkili kabul edilmektedir (2). Sigara içen annelerin bebeklerinin tütün kullanmayanların bebeklerinden 150-200 gr daha hafif olduğu tespit edilmiştir (3). Annenin sigara içmesi ayrıca gestasyonel yaş için küçük olan erken doğum riskinin artması ile ilişkilidir ve bu ilişki doza bağlıdır ve maternal kotinin ile ilişkilidir (2, 3). Sigaranın fetal büyümeyi nasıl etkilediği net değildir, ancak plasenta işlev bozukluğunun bir rol oynadığına inanılmaktadır. Annenin sigara içmesi, spiral arterlerin dönüşmesindeki bozukluklar ve plasentayı oluşturan villöz zarın kalınlaşmasıyla plasental disfonksiyona yol açması ile ilgilidir (3). Ayrıca CO, hemoglobine bağlanarak ve oksijen salınımını inhibe ederek fetal hipoksiyi indükler. Nikotin vazokonstriktiftir ve uteroplental kan akışını azaltması ve ardından fetüse oksijen ve besinlerin verilmesinde azalma olması beklenir (67). Doğum öncesi nikotine maruz kalma ve doğum ağırlığı üzerindeki etkilerle ilgili hayvan çalışmaları çelişkili sonuçlar göstermektedir, ancak çoğunluk nikotinin fetal ve neonatal büyümeyi bozduğunu göstermektedir (71). İnsanlarda nikotinin fetal büyüme üzerindeki etkisi, dumandaki CO ve diğer yanma ürünlerinin etkisine kıyasla ılımlı görünmektedir. Nikotin ve CO ve diğer yanma ürünlerinin büyüme üzerinde sinerjik etkileri olabilir, bu da sigaranın büyüme üzerinde neden diğer tütün ürünleri kullanımından daha büyük bir etkiye sahip olduğunu açıklar.

Ölü doğum, yenidoğan ve bebek ölümleri

Tahmini küresel ölü doğum oranı 2015 yılında 18,4/1000 canlı doğan bebek olmuştur (fetal yaş $\geq$ 28 gebelik haftası) (72). Ölü doğumların çoğu erken doğmuştur, ancak ölü doğum riski, gebelik yaşı arttıkça artmaktadır. Ölü doğum için risk faktörleri, kromozomal ve fetal anormallikler, yüksek anne yaşı, obezite, IUGR, preeklampsi ve plasenta kanamalarıdır (73, 74). Hamilelikte hem annenin sigara içmesi hem de diğer tütün ürünlerini kullanımı, ölü doğum riskinde artış ile ilişkilidir (50). Annenin sigara

içmesi öncelikle erken ölü doğumla ilişkilidir. Birkaç çalışma, ölü doğum riskinin artmış plasental kanama riski ve IUGR ile gerçekleştiğini göstermiştir (73). Önemli olarak, gebeliğin erken döneminde sigarayı veya diğer tütün ürünlerini kullanmayı bırakan kadınların, tütün kullanmayanlara kıyasla ölü doğum riski artmamıştır (50). Erken plasentasyon kusurunun ölü doğum riskini artırdığına dair kanıtlar vardır (75). Nikotin muhtemelen erken plasentasyonu etkilemektedir (68). Bu bulgular, nikotinin ölü doğumun altında yatan mekanizmada yer aldığını, ancak sigara içenlerde yanma ürünlerinin de rol oynayabileceğini göstermektedir. Ayrıca, Gupta ve arkadaşları, dumansız tütüne doğum öncesi maruziyetten sonra ölü doğum riskinin arttığını göstermiştir (76). Annenin sigara içmesi aynı zamanda artmış bebek ölümleri ile ilişkilidir, bu da ani bebek ölümü sendromu riskinin artmasıyla birlikte, (37) artmış erken doğum riskinin ve büyüme kısıtlamasının aracılık ettiğine inanılmaktadır (77).

Ani bebek ölümü sendromu (SIDS)

Ani bebek ölümü sendromu, SIDS, bir yaştan altındaki bir çocuğun açıklanamayan ani ölümü olarak tanımlanır. Yüzüstü uyku pozisyonu, yatak paylaşımı ve aşırı ısınma gibi SIDS ile ilgili bir dizi risk faktörü tanımlanmıştır (78). Yüzüstü yatışsız uyku pozisyonu önerisinin başlatıldığı 1992'den bu yana SIDS vakalarında önemli bir azalma olmuştur.

Annenin sigara içmesi, tütün dumanına postnatal maruziyet ve SIDS arasında nedensel bir ilişki kurulmuştur (2, 3). Doğumdan önce sigaraya maruz kalan bebekler arasında SIDS riski neredeyse üç kat artmıştır ve Dietz ve arkadaşlarına göre tütün dumanına bağlanabilen SIDS vakalarının oranı 23,2'dir (37). SIDS, hipoksiye künt yanıt ve bozulmuş uyarılma ile birlikte kalp-solunum kontrol bozukluğu ile ilişkilidir (79, 80). Postnatal dönemde, kardiyorespiratuar sistem, hipoksik stresi yönetmek için kritik bir dönem olan olgunlaşmadan geçer ve bu dönemde çoğu SIDS vakasının neden meydana geldiğini açıklamaktadır (81). Annenin sigara içmesi, neonatal apneler ve bozulmuş uyarılma gibi rahatsız kalp-solunum kontrolüyle ilişkilidir (82–84). Hayvan çalışmalarında doğum öncesi nikotin maruziyeti üzerine yapılan çeşitli çalışmalar, otonom sinir sisteminde bozukluklar ve kalp-solunum kontrolünde bozukluk olduğunu göstermiştir (85, 86) ve bu da nikotinin SIDS'nin sigara ile ilişkili risklerinin arkasındaki mekanizmalarda yer aldığını göstermektedir (3).

Oral yarı malformasyonu

1,7/1000 canlı doğum insidansı ile oral yarık malformasyonları en sık görülen malformasyonlardan biridir (87). Sendromik olmayan orofasiyal yarıklar arasında yarık dudak, yarık dudak ve damak ile izole yarık damak bulunmaktadır.

CL/P (damak yarığı olan veya olmayan yarık dudak) ve CP (izole yarık damak), farklı epidemiyolojik özelliklere sahip embriyolojik farklı antitelere (88). Oral yarık malformasyonlarının etiyolojisi büyük ölçüde bilinmemektedir ve çok faktörlü olup, geniş etnik ve genetik çeşitlilik göstermektedir. Tahmin edilen çevresel risk faktörleri, annenin sigara içmesi, alkol tüketimi ve folik asitler ve çinko gibi vitamin eksikliğidir (87–89). CL/P ve CP, erken trimesterde, fasiyal çıkıntılarının bozulmuş füzyonunun bir sonucu olarak dördüncü ila sekizinci gebelik haftalarında ortaya çıkar. Füzyon kesintisi ne kadar erken olursa, kusur o kadar büyük olur (87). Dahası, CL/P, CP'den farklı bir patofizyolojik kökene sahiptir. Yarık dudak, yarık damakla veya yarık olmadan birincil damağın kesintiye uğramış füzyonunun sonucudur, izole oral yarık ise ikincil damak oluşumunun inhibe edilmesinin sonucudur (87, 88). Vitamin eksikliğinin oral yarık malformasyonları riskini etkilemesi beklenmektedir (87) ve birkaç çalışma, annenin sigara içmesi, vitamin takviyeleri ve oral yarık malformasyonları riski arasındaki etkileşimleri bildirmiştir (90). Hayvan çalışmaları ve in vitro çalışmalar, nikotinin yüzdeki çıkıntılarının kaynaşmasını engellediğini göstermektedir (91, 92). NRT ile oral yarık malformasyonları ve uzuv kusurları arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (93). Bununla birlikte, gebelikte NRT'ye uyum zayıftır (94); kadınlar NRT kullanarak sigara içmeye devam etmektedir. Bu nedenle sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır.

Konjenital malformasyonlar

Hackshaw ve ark., bir meta-analizde, annede sigara içiminin oral yarık malformasyonlarına ek olarak aşağıdaki konjenital anormalliklerle ilişkili olduğu sonucuna varmıştır: yumru ayak, gastroskizis ve atriyal septal kalp defektleri, anal atrezi, kraniosinostoz, uzuv küçültme kusurları ve kriptorşidizm (95). Bu bulgular, daha sonra başka bir çalışmayla desteklenmiştir (96).

2.8. Gebelikte Nikotin Kullanımı

Hamilelik sırasında sigara içmek, bebek hastalık ve ölümlerinin en yaygın önlenemez nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (33). Hamilelik sırasında sigara içen kadınlar da daha yüksek oranlarda spontan düşük, ektopik gebelik, erken membran rüptürü, plasenta dekolmanı ve plasenta previa muzdariptir (97). Gebe tütün içenlerde

gebelik sırasında plasentadaki morfolojik ve fonksiyonel komplikasyonlar sürekli olarak bildirilmiştir (98). Bu değişiklikler, her sigarada meydana gelen uteroplasental vazokonstriksiyonla birlikte, oksijen ve besin maddelerinin fetüse verilmesini tehlikeye atar. Bu koşullar altında doğan bebeklerin erken doğma riski %30 daha fazladır ve sigara içmeyen annelerden doğan bebeklere göre düşük doğum ağırlıklı doğma olasılığı daha yüksektir. Bu olaylar doğum sırasındaki komplikasyon riskini ve perinatal morbidite ve mortaliteyi artırır (99). İnsanlarda doğum sonrası beyin gelişimi dönemlerinde, ikinci el duman, nikotin maruziyetinin devam etmesine katkıda bulunur (100). Bu maruziyet, SIDS şansını iki ila üç kat artıran bebek solunum hastalığı ve perinatal ölüm riski de dahil olmak üzere çocuk için birçok fiziksel komplikasyona neden olur (45). Hamilelik sırasında annenin sigara içmesi ile ilişkili fiziksel komplikasyonlara ek olarak, kronik nikotin maruziyeti ile ilişkili çocuklarda nörodavranışsal komplikasyonlara dair artan kanıtlar vardır. Bu erken gelişim çağlarında tütüne maruz kalmanın kalıcı etkileri, sinir sisteminin olgunlaşması henüz tamamlanmadığı için daha derin olabilir. Spesifik olarak, gelişen beynin esnekliği, uzun süreli nikotin maruziyetinin neden olduğu değişikliklere karşı özellikle savunmasız hale getirir (101). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), aşırı agresif davranış, karşı davranış, anti-sosyal davranış ve ergenlikte suç ve yetişkinlerde suçluluk dahil olmak üzere annede sigara içmeyle ilişkili olumsuz davranışsal sonuçların önemli bir kanıtı vardır (46). Bu sonuçlarla ilgili en dikkat çekici bulgulardan biri, bu özelliklerin ergenliğe ve hatta yetişkinliğe kadar kalıcı olmasıdır. DEHB, bu potansiyel davranışsal sonuçlardan en çok çalışılanlardan biri olmaya devam etmektedir (102–106). DEHB'ye ek olarak, davranış bozukluğundaki artışlar - özellikle erkek çocuklarda, 2 yaş kadar genç olsa bile - doğum öncesi nikotin maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir (106). Daha büyük çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde tespit edilen bu artışların yaşam süresi boyunca devam ettiği gösterilmiştir (107). Sigara içen annelerin çocukları üzerinde yapılan ileriye dönük boylamsal bir çalışma, gelişimsel nikotine maruz kalma ile bebeğin yaşam süresi boyunca dışsallaştırma davranışındaki artış arasındaki ilişkinin hem erkeklerde hem de kadınlarda daha yüksek suç davranışına yol açtığını göstermiştir (108). Gelişimsel tütün maruziyeti, erken ergen çocuklarda antisosyal davranışta önemli bir artışla ilişkilendirilmiştir (109). Çocukta görülen belirtilerden bazıları işitsel kayıplar ve ergenliğe kadar devam eden bilişsel işlevlerdeki bozukluklardır (110). Bu çocuklarda gözlemlenen davranışsal bozulmadan en derin olanı, doğum öncesi maruz kalan ergenlerde görülen nikotine tepkinin değişmesidir. Tütün dumanına maruz kalmayan ergen sigara içenler, sigara içmekten zorunlu olarak uzak

durma sırasında bilişsel iyileşme gösterirken, doğum öncesi olarak maruz kalanlar bilişsel bozukluk yaşamışlardır (111). Bu veriler, doğum öncesi nikotine maruz kalmanın, bir kırılganlık fenotipine katkıda bulunabilecek kalıcı nörodavranışsal açıklara yol açtığını ve bu da, nikotin kullanım davranışının değişmesinin yanı sıra, yaşamın ilerleyen dönemlerinde nikotin kullanımı için artan bir eğilimle sonuçlandığını göstermektedir. Doğum öncesi nikotin maruziyetinin yetişkinlerde madde kullanımı sıklığını artırdığını gösteren bazı kanıtlar vardır (112). Bu çalışmadan elde edilen kanıtlar, tütün dumanına maruz kalan bebeklerin nikotin bağımlısı olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu ileri sürmüştür. Aynı zamanda, anne aracılığıyla tütün dumanına maruz kalan kadınların, maruz kalmayan kadınlara göre tütün içmeye başlamasından bağımlılığa daha hızlı ilerlediği görülmektedir (112, 113). Birkaç çalışma, sigara içen annelerin ergen çocuklarının, maruz kalmayan akranlarına göre daha erken yaşta sigara denemeye başladığını ve en belirgin etkinin erkeklerde görüldüğünü göstermiştir (113–116).

2.9. Gebelikte Tütün Kullanımının Uzun Süreli Etkileri

Annenin sigara içmesi, çocuklarda artan astım ve solunum problemleri riski ile ilişkilidir (2, 3, 117, 118).

Ayrıca, gebelikte sigara içmek, çocuklarda aşırı kilo, hipertansiyon ve tip-2 diyabet ile ilişkilidir (119, 120). Birçok çalışma, annenin sigara içmesi ile nörodavranış bozuklukları arasında ilişki bulmuştur (121). Bununla birlikte, nikotin bağımlılığı ile ilgili sosyoekonomik ve psikiyatrik karışıklık nedeniyle bunu çalışmak zordur. Nikotin ve nörodavranış bozuklukları ile ilgili hayvan çalışmalarındaki bulgular, insan epidemiyolojik çalışmalarındaki bulguları desteklemektedir (46).

2.10. Gebelikte Tütün Bırakma

Kadınların çoğu, herhangi bir profesyonel rehberlik olmaksızın doğum öncesi kayıttan önce sigarayı bırakmaktadır (122). Ancak hamilelikte neredeyse %50'si sigara içmeye devam ediyor (33). Sigara içen bir partner, hamilelikten önce yüksek düzeyde sigara içilmesi ve çoklu doğum, gebelikte sigara içmeye devam etmenin en önemli öngörücü faktörleridir (123). Gebelikte sigara içme oranı genç kadınlarda daha yüksek olmakla birlikte, genç annelerde gebelikte bırakma oranı da daha yüksektir (124). NRT'nin, randomize kontrol çalışmalarında etkili olduğu kanıtlanmamıştır, çünkü ilaca uyum düşüktür (94, 125). Doğum öncesi bakım ortamındaki psikososyal klinik tabanlı müdahaleler de bırakma oranlarında ılımlı sonuçlar göstermiştir (122).

2.11. Gebelikte Sigara Kullanımının Fetal Beyin Gelişimi Üzerinde Etkileri

Hamilelik sırasında, annenin sigara içmesi nispeten yaygındır ancak yine de utero maruziyetinde tehlikelidir. Önceki çalışmalar, belirli sağlık koşullarını dumana maruz kalma ile ilişkilendirmiştir. Azalmış doğum ağırlığı, kötü psikolojik ve gelişimsel sonuçlar, hastalıklar için artan riskler ve davranış bozuklukları daha sonra dumana maruz kalma ile de görülmüştür (126). Sigara dumanına maruz kalan çocuklar, endokrin işlevlerinde bozulma, zayıf akademik performans, solunum, üreme ve saldırgan davranış ve DEHB dahil davranışsal bozulma gibi hayatlarının tamamında veya bazı aşamalarında çeşitli sağlık komplikasyonları yaşamaktadırlar (127). Nikotine maruz kalan çocuklar, yaşamları boyunca, endokrin, üreme, solunum, kardiyovasküler ve nörolojik sistemlerin işlev bozukluğu dahil olmak üzere çeşitli sağlık sorunları yaşama eğilimindedir. Zayıf akademik performans ve önemli davranışsal bozukluklar, DEHB, saldırgan davranışlar ve gelecekteki madde kötüye kullanımı dahil olmak üzere yaygındır. Ancak yine de, bu sigaranın hamilelik sırasında uzun vadeli etkisi çocuğun okul performansı veya bilişselliği üzerindeki uzun vadeli etkisi, önceki araştırmalardaki çelişkili bulgular nedeniyle ciddi bir anlama sorunu olmaya devam etmektedir (128). Nikotin, fetal dokularda anne dokulara göre yaklaşık %15 daha yüksek konsantrasyonla tütün dumanının ana bileşenidir (129). Fetal nikotin maruziyeti, ayrıca pasif veya çevresel duman nedeniyle de sağlığa zarar verebilir, sigara içen annelerin yavruları, sigara içmeyen annelerin yavrularına kıyasla ortalama 200 g daha hafif ve 1,4 cm daha kısadır (130). Tütün, hamilelikte en sık kullanılan maddelerden biridir ve bu da kadınların yaklaşık %25'inin hamilelik sırasında tütün kullandığını düşündürmektedir (131). Hamilelik sırasında maternal sigara içimi arasındaki ilişkinin fetal beyin gelişimini nasıl etkilediği halen belirsizdir. Hayvanlar üzerinde çalışmalar yapılmış ve sonuçlar çok düşük nikotin konsantrasyonlarında bile doğrudan bir etki olduğunu göstermiştir. İnsanlar için, çoğu çalışma, annenin sigara içmesi ile fetal beyin gelişimi arasında dolaylı bir ilişki olduğunu göstermiştir (132, 133).

2.12. Tütün ve Sigara

Her sigara yaklaşık 8-20 mg nikotin içerir, bir sigaradaki ortalama miktar 12 mg'dır ve bir yetişkini öldürmek için bir seferde sadece 40 mg'dan fazla nikotin alımı gerekir. Tütün dumanı nikotine ek olarak 4700'den fazla toksik ve kanserojen bileşik içerir. Tütün içiminin kendisi derhal ölüme neden olmamasına rağmen, tütünle ilgili

kanserlerden ve kronik hastalıklardan gelen ölümleri düşünürken, dünyadaki diğer bitkilerden daha fazla ölümden tütün bitkisi muhtemelen sorumludur (8).

2.13. Nikotin Farmakokinetiği

2.13.1. Nikotin

Nikotin, güçlü parasempatomimetik ve bağımlılık özelliklerine sahip suda çözünür biyoaktif bir alkaloiddir (8). Nikotin, tütün yapraklarında önemli miktarlarda bulunan en güçlü alkaloidlerden biridir; patates, domates ve patlıcanda da daha düşük seviyelerde bulunmaktadır (134).

Nikotin, ilk olarak 1828'de Alman kimyager Posselt ve Riemann tarafından tütünden izole edildi ve adını 1560 civarında Fransız mahkemesine tütün getiren Jean Nicot'tan almıştır (135).

Nikotin, tütün yapraklarında botanik bir böcek ilacı görevi gören doğal bir bileşendir. Tütün yapraklarındaki tüm alkaloidlerin en önemlisidir ve ticari sigara içinde ağırlıkça yaklaşık %1,5 oranında bulunur ve toplam içeriğin yaklaşık %95'ini oluşturur. Oral enfiye ve pipo tütünü, sigara tütüne benzer nikotin konsantrasyonu içerir, oysa puro ve çiğneme tütünü, sigara tütününün nikotin konsantrasyonunun sadece yarısına sahiptir (10).

2.13.2. Nikotin Toksik Etkileri

Ölümcül nikotin dozunun yetişkinler için 40-60 mg (0,8-1 mg/kg) ve çocuklar için yaklaşık 10 mg (1 mg/kg) olduğu tahmin edilmektedir. Nikotin zehirlenmesinin şiddeti doza, doz süresine ve sıklığına, maruz kalma yoluna, nikotin ürününün formülasyonuna ve kişilerarası değişkenliğe bağlıdır. Beyindeki ve diğer vücut organlarındaki nikotin birikiminin zaman süreci ve ortaya çıkan farmakolojik etkiler, dozaj yoluna ve hızına oldukça bağlıdır (8).

2.13.3. Nikotin Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Serbest baz formundaki nikotin, su ile tamamen karışabilen higroskopik, berrak yağlı bir sıvıdır. Kimyasal olarak, üçüncül bir amin olan nikotin, piridin ve pirolidin halkalarından oluşur. Nikotin kimyasal formülü $C_{10}H_{14}N_2$, moleküler ağırlığı 162 g/mol'dür. Nikotin erime noktası $-79^{\circ}C$ ve kaynama noktası yaklaşık $247^{\circ}C$ 'dir. Tütünde iki enantiyomer olarak bulunur, levorotary (S) enantiyomer ve dekstro (R), S

baskındır. Dekstrotatör form, (+) - nikotin veya (R) -nikotin, fizyolojik ve farmakolojik olarak daha az aktif ve (-) - nikotinden daha az toksiktir (>99%) (134).

Yaklaşık 2 saatlik bir yarılanma ömründe, kotinine (nikotinin büyük bir metaboliti) metabolize olur.

(S) -nikotin ağırlıklı olarak tütünde farmakolojik olarak aktif nikotin formudur. (R) -nikotin, esas olarak yanma sırasında rasemizasyondan kaynaklanır, tütün dumanındaki nikotinin sadece %10'unu içerir. Nornikotin, anatabin ve anabazin, düşük seviyelerde de olsa tütünde bulunan diğer küçük tütün alkaloidleri arasındadır. Bu küçük alkaloidler, genellikle nikotinden daha az güçlü olsa da, farmakolojik aktiviteye sahiptir ve sigara içmenin bazı farmakolojik etkilerine katkıda bulunabilir (136).

2.13.4. Nikotinin Emilimi

Nikotin tütünün yanmasıyla damıtılır ve katran damlacıkları üzerinde proksimal olarak taşınır ve solunum yoluyla alınır. Nikotin, sigara dumanında partikül halinde bulunur. Nikotinin biyolojik membranlar boyunca emilimi pH'a bağlıdır. Nikotin, pKa değeri 8,0 olan zayıf bir bazdır. Asidik ortamlarda olduğu gibi iyonlaşmış durumunda, nikotin membranları hızla geçmez. Çoğu sigarada bulunan baca kütü tütünlerden çıkan dumanın pH'ı asidiktir (pH 5,5-6,0). Bu pH değerinde nikotin esas olarak iyonize olur. Sonuç olarak, ağızda tutulduğunda bile, baca kütü tütün dumanından nikotinin az miktarda bukkal emilimi vardır (137).

Sigara, intravasküler, inhalasyon veya oral alımını takiben nikotin emilir ve kan, beyin, kalp, kas, yağ dokusu, böbrek, karaciğer, akciğer ve gastrointestinal sistem dahil olmak üzere farklı vücut organlarında veya dokularında dağıtılır (138).

Nikotinin kan dolaşımına girebilmesi için sigara dumanının akciğerlere kadar çekilmesi gerekmektedir. Nikotin tüketimi, nikotinin akciğer alveolleri yoluyla hızla emilmesine yol açar, bu da zarlar boyunca çok hızlı bir şekilde aktarılarak pulmoner venöz dolaşıma, buradan kalbin sol ventrikülüne ve sistemik arteriyel dolaşıma ve beyne iletilir (10). İlk dumanın çekilmesiyle, yüksek düzeylerdeki nikotin, intravenöz uygulamadan daha hızlı, 10-20 saniye sonra beyine ulaşmaktadır (139).

Sigara dumanı ve sigara bitiminde kandaki nikotin konsantrasyonları hızla yükselir (139); en yüksek plazma konsantrasyonu 5 dakika içinde gerçekleşir (10). Sigara içilmesi ile alınan nikotin miktarı, bireyin sigara dumanını ne kadar derin çektiği, çekim

sıklığı ve sigara içilen alanın açık veya kapalı olması ile ilgilidir (140). Nikotin içeriği daha az olan sigaraların içildiği durumlarda, kişiler daha sık ve derin duman çekerek, istedikleri miktarda nikotin almaktadır. Nikotin, alkali pH'ta biyolojik membranlar tarafından iyi emilir (137). Bununla birlikte, pipolar, purolar ve bazı Avrupa sigaraları gibi hava ile sertleştirilmiş tütünlerden çıkan duman daha alkalindir ve ağız yoluyla iyi emilir (141).

Tütün dumanı akciğerin küçük hava yollarına ve alveollerine ulaştığında nikotin hızla emilir. Alveollerin ve küçük hava yollarının geniş yüzey alanı ve insan akciğerinin sıvısında (pH 7,4) nikotinin çözünmesi, muhtemelen emilimi kolaylaştırır. Nikotinin ciltten emilmesi, bu ilacın deri üstünden verilmesinin temelini oluşturur. Nikotin bandı yoluyla transdermal alımını takiben kan dolaşımında nikotinin belirmesi 1 saat sürer ve ciltteki artık nikotin nedeniyle, bant çıkarıldıktan sonra bile sistemik emilim (toplam dozun yaklaşık % 10'u) devam eder (10).

Ağız mukozasından emilen dumansız tütün ürünlerinin biyoyararlanımı ve yutulan kısmı yaklaşık %50-80'dir (10)

Nikotin, mide sıvısının asitliğinden dolayı mideden zayıf bir şekilde emilir, ancak daha alkali ortamda ve ince bağırsağın geniş yüzey alanında iyi emilir (142). Tüm NRT'den nikotinin emilimi, sigara içmeye kıyasla daha yavaştır. Nikotinin kan seviyelerindeki artış sigara içmekten daha kademelidir. NRT'nin ürettiği kandaki ve özellikle beyin nikotin düzeylerindeki kademeli artış, kötüye kullanım sorumluluklarının azalmasına neden olur (143, 144). Sakızlar ve bantlar gibi NRT, önemli ölçüde daha yavaş bir emilime ve daha düşük pik plazma konsantrasyonlarına sahiptir, bu nedenle bağımlılık potansiyeli düşüktür (145).

2.13.5. Dokulara Nikotinin Dağılımı

Emiliminden sonra, nikotin kan dolaşımına girer. Burada, pH 7,4'te, nikotin %69 iyonize, %31 non iyonize ve <%5 plazma proteinlerine bağlanır. Nikotin, vücut dokularında, kandan 2,6 kat daha fazla konsantrasyonla kararlı bir durumda dağılır (139).

Nikotin için en yüksek doku afinitesi karaciğer, böbrek, dalak ve akciğerlerde ve en düşük afinite yağ dokusundadır. Nikotin kan-beyin bariyerini kolayca geçer ve beyin dokusuna da son derece etkili bir şekilde bağlanır. İskelet kasındaki nikotin seviyeleri kandakilere benzer. Nikotin plasenta bariyerini kolayca geçer ve fetal serumda ve amniyonik sıvıda nikotinin maternal serumdan biraz daha yüksek konsantrasyonlarda

biriktiğine dair kanıt vardır. Nikotin ayrıca anne sütünde birikir (süt/plazma oranı 2.9) (10) .

Nikotin beyne yüksek afinite ile bağlanır ve bu bağlanma, sigara içenlerin beyinde nikotin kaynaklı nikotinik kolinerjik reseptörlerin daha yüksek ekspresyonu nedeniyle sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha fazladır (146, 147) .

Beyinde ve diğer vücut organlarında nikotin birikimi büyük ölçüde dozlama yoluna ve hızına bağlıdır. Nikotin ayrıca mide suyu, tükürük ve anne sütünde birikir (148, 149) .

Nikotin, plasenta bariyerini geçer ve fetal serumda ve amniyotik sıvıda maternal serumdan biraz daha yüksek konsantrasyonlarda birikir (150)

Oral yoldan verilen nikotin, venöz dolaşıma girmeden önce sistematik veya ilk geçişli hepatik metabolizmaya tabi tutulur; bu nedenle nikotinin bir kısmı vücuda dağıtılmadan önce metabolitlerine dönüştürülür.

Sigara içenlerde öğleden sonra alınan kan veya plazma örneklerindeki nikotin konsantrasyonları genellikle 10–50 ng/ml (0,06-0,31 μ M) arasındadır ve düşük konsantrasyonlar tipik olarak 5–37 ng/ml'dir (0,03-0,23 μ M). Sigara dumanı teneffüs ettikten sonra, nikotin akciğerlerin küçük hava yollarından ve alveollerinden hızla emilir, bu da kalpten çıkan kan hacminde nispeten yüksek bir nikotin konsantrasyonu ile sonuçlanır (10).

İnsan çalışmalarında, en yüksek venöz kan seviyeleri 10-50 ng/ml (0,06–0,31 μ M)) iken, en yüksek arteriyel nikotin konsantrasyonları sigaranın nasıl içildiğine bağlı olarak 100 ng/ml (0,6 μ M) kadar yüksek olabilir (151, 152). Bu yüksek arteriyel pik nikotin konsantrasyonu beyne 8-10 saniye içinde ulaşır (153).

Sigara içimiyle, nikotin hızlı bir şekilde önce, pulmoner venöz dolaşıma, oradan da sırasıyla kalbin sol ventrikülüne, sistemik arteriyel dolaşıma ve beyine ulaşır. Sigara içtikten sonra arteriyel kandaki nikotin konsantrasyonları oldukça yüksek olabilir, 100 ng/ ml'e ulaşabilir, ancak genellikle 20 ila 60 ng/ml arasında değişir. İlk puftan sonra normal pik arteriyel nikotin konsantrasyonu daha düşüktür (ortalama 7 ng/ml). Arteriyel / venöz nikotin konsantrasyon oranları, on kat kadar yüksek olarak ölçülmüştür, ancak ortalama oran 2,3-2,8 civarındadır (10).

2.13.6. Nikotin Metabolizması

Nikotin, insanlarda karaciğer tarafından altı primer metabolite ve birkaç küçük metabolite metabolize olur. Memeli türlerinde kantitatif olarak en önemli metabolit kotinindir ve insanlarda nikotin yaklaşık %70 ila 80'i kotinine dönüştürülür. Diğer majör metabolitler arasında nikotin-N'-oksit, nikotin glukuronid, nornikotin bulunur ve kotinin daha sonraki metabolitleri: kotinin glukuronid, trans-3p-hidroksikotin ve trans-3p-hidroksikotin glukuronid (10).

Nikotin büyük bir kısmı (%70-80), insan karaciğer mikrozomlarında kotinine metabolize olur ve sitokrom P450 2A6 (CYP2A6) enzimi bu reaksiyonun yaklaşık % 90'ına aracılık eder. Kotinin bundan sonra CYP2A6 tarafından trans-3'-hidroksikotinine de metabolize edilir. Nikotin ayrıca düşük ve yüksek substrat konsantrasyonlarında sırasıyla CYP2A6 ve CYP2B6 ile N-demetilasyon yoluyla nornikotine metabolize edilir. CYP2A6 ve CYP2B6'nın nikotin metabolizmasındaki katkıları, bu izoformların insan karaciğerindeki ekspresyon seviyelerine bağlı olacaktır. CYP2A6 geninin genetik polimorfizminin, nikotin metabolizması ve sigara içme davranışında bireyler arası büyük farklılıklara neden olduğu da bildirilmiştir (8).

Fareler, köpekler, tavşanlar ve maymunlar da dahil olmak üzere birçok hayvan türü, nikotini öncelikle insanlarda olduğu gibi kotinine metabolize eder. Buna karşılık, sıçanlar ve kobaylar, kotinin ve 3'-hidroksikotinin kadar nikotin-N'-oksit oluştururlar (bu türlerde baskın sitokrom P450 (CYP) enzimindeki farklılıklar nedeniyle). Nikotin, karaciğer tarafından yaygın ve hızlı bir şekilde metabolize edilir ve böbrek tarafından değişmeden küçük bir dereceye kadar (ortalama yaklaşık %5) atılır. İdrar atılımı pH'a bağlıdır ve toplam klerensin yüzdesi olarak değişebilir, alkalik idrarda %1'den az, asidik idrarda %20 veya daha fazla. Plazma nikotini için ortalama eliminasyon yarılanma ömrü insanlarda 2 saattir. Düzenli sigara içimi ile, nikotin kan seviyeleri 8 saatin üzerinde artar, bu da dört yarı ömür boyunca ($t_{1/2}$) sabit duruma yükselir. Bir gecede yoksunluktan sonra bile, sabahları sigara içen bir kanda, genellikle ortalama 4-5 ng/ml (0,03 μ M) olan önemli miktarda nikotin bulunur. Oldukça hassas testler kullanılarak çalışıldığında, kronik sigara içenlerde nikotin eliminasyonu da yaklaşık 20 saatlik çok yavaş bir terminal yarı ömür sergiliyor ve muhtemelen derin doku bağlanma bölgelerinden yavaş salgılanmayı yansıttığı gibi görünüyor (10).

2.13.7. Nikotin Metabolizma Oranı

Nikotin metabolizması oranı, bilinen nikotin dozlarının uygulanmasından sonra belirli zaman aralıklarında kan seviyelerinin ölçülmesiyle belirlenir. Kronik sigara içmenin kendisi klerensi yavaşlatmasına rağmen, insanlarda toplam nikotin klerensi (yani, zaman aralığı başına ilacı temizleyen kan miktarı) ortalama 1.200 ml/dak'dır. Renal olmayan veya metabolik klirens, karaciğer kan akışının yaklaşık %70'ini temsil eder (151).

Çoğu nikotin karaciğer tarafından metabolize edildiğinden, ilacın yaklaşık %70'i karaciğerden geçerken kandan çıkarılır. Bu yüksek derecede karaciğer metabolizması nedeniyle, oral yoldan veya i.p. dozlandığında sistemik dolaşıma girmeden önce nikotinin önemli ölçüde ilk geçiş metabolizması vardır. Bu nedenle, oral yoldan uygulanan nikotinin sadece yaklaşık %30'unun dolaşıma ulaşması beklenirken, diğer %70'inin kan dolaşımına ulaşmadan önce öncelikle kotininine metabolize olması beklenir (154).

2.13.8. Nikotin Metabolizmasını Etkileyen Faktörler

Nikotinin metabolizmasını etkilediği çeşitli faktörler bildirilmiştir. Bunlar yaş, cinsiyet, ırk ve hastalık koşullarını içerir. Toplam nikotin klirensi, yaşlılarda (65-76 yaş) genç olan (22-43 yaş) sigara içenlere kıyasla, %23 daha yavaştır (155).

Muhtemelen bir dizi faktörden dolayı, daha düşük CYP2A6 aracılı metabolizma, karaciğer kan akışının azalması ve böbrek klerensinin yavaşlaması gibi. Kadınlar sırasıyla %13 ve %26 daha yüksek klirens oranları ile hem nikotin hem de kotinin'i erkeklerden daha hızlı metabolize eder (156).

Oral kontraseptif alan kadınlarda, nikotin ve kotinin metabolizması oranları, kullanmayanlara göre sırasıyla %30 ve %33 daha yüksektir. Ek olarak, hamilelik sırasında, doğum sonrası seviyelere kıyasla hem nikotin (%60 artış) hem de kotinin (%140) metabolizmasında belirgin bir hızlanma vardır (157).

Amniyon sıvısındaki nikotin ve kotinin seviyeleri, anne kanındakilerle, sırasıyla ortalama 1,54 ve 0,72 amniyotik sıvı-plazma oranlarıyla ilişkilidir. Anne sütü ve serumdaki nikotin konsantrasyonları arasında da yüksek bir korelasyon vardır, ancak anne sütü nikotin konsantrasyonu serumdan (pH 7,4) nispeten daha asidik (pH 6,8-7,0) olduğundan 2,5-2,9 kat daha fazladır. Ek olarak, anne sütü ve plasentanın yüksek lipid içeriği, nikotin ve kotininin sekestrasyonu eğilimindedir (148, 158).

Kronik böbrek hastalığı, azalmış nikotin ve kotinin böbrek klerensi ile birlikte, CYP2A6 aktivitesinin inhibisyonuna veya karaciğerdeki ekspresyonunun azalmasına bağlı olabilen nikotinin metabolik klerensinde %50 azalma ile ilişkilidir (159).

Anti-konvülsan ilaçlar, rifampin ve oral kontraseptifler gibi bazı bilinen enzim indükleyicileri de nikotin metabolizmasını hızlandırır. CYP2A6, metokssalen ve tranilsipromin tarafından inhibe edilir. Birincisinin nikotin metabolizmasını yavaşlattığı ve sigara içme davranışını etkilediği gösterilmiştir. Ek olarak, sigara içmenin kendisi, muhtemelen CYP2A6'nın aşağı regülasyonu yoluyla nikotin metabolizması oranını azaltır. Bu, sigara içenler ve içmeyenler arasındaki nikotin etkilerini ve ayrıca kronik ve akut maruziyetin bazı hayvan modellerini karşılaştırırken önemli bir husustur (151, 160)

Stres, özellikle hayvan çalışmalarında nikotine yanıtları etkileyebilecek önemli bir çevresel faktördür, çünkü sadece genel metabolizmayı değiştirmekle kalmaz, aynı zamanda birkaç nikotine duyarlı nörotransmitter sistemini de etkiler (161) .

Bu nedenle, denekleri, nikotin enjeksiyonlarına başlamadan önce salin enjeksiyonlarının uygulanması gibi stresi indükleyebilecek deneysel prosedürlere maruz bırakarak stresin en aza indirilmesi önerilir (154)

2.13.9. Nikotin ve nAChR'ler

Nikotin, geniş bir nikotinik asetilkolin reseptörü (nAChR) popülasyonu ile etkileşime girer. Homopentamer veya heteropentamer olabilen bu reseptörler PNS ve CNS boyunca dağıtılır (162). nAChR'ler, ACh ve nikotinik agonistlere, Na⁺, K⁺ ve bazı durumlarda Ca²⁺ iyonlarına geçirgen bir katyonik kanalın hızlı açılması ile tepki veren allosterik membran proteinleridir (163). PNS'de nAChR'ler, lokal, kısa süreli, yüksek ACh seviyelerinin hızlı, fazik etkilerine aracılık eder. Beyinde, hızlı iletimin birkaç örneği belgelenmiştir, ancak bazı beyin nAChR'leri de düşük, modülatör konsantrasyonlarda tonik olarak salınan ACh'nin hedefidir. Nikotin bağımlılığının anlaşılması için anahtar öneme sahip olan ACh veya nikotinik ilaçlara kronik maruziyet, iyonik yanıt oranında (100 ms/dak) kademeli bir azalmaya neden olarak, yüksek afiniteli, duyarsızlaştırılmış, kapalı reseptör özelliklerinde ilave uzun vadeli değişikliklere yol açar (163, 164). Ayrıca beyindeki yüksek afiniteli reseptörlerin sayısında bir artışa neden olur (165).

nAChR'ler, memelilerde, 17 gen tarafından kodlanan farklı nAChR alt birimlerinin birleşmesiyle beş alt birimden oluşan transmembran oligomerlerdir. Bunlardan alfa-alt birimleri kodlayan dokuz gen ve beta-alt birimi kodlayan üç gen

beyinde ifade edilir. Çeşitli nAChR alt birim kombinasyonları farmakolojik ve kinetik özelliklerinde ve ayrıca beyindeki selüler ve subselüler lokalizasyonlarında farklılık gösterir (162).

Beyindeki iki ana nAChR türü, hızlı bir aktivasyon, düşük bir afinite ve yüksek bir Ca^{2+} geçirgenliği ile karakterize edilen alfa 7 homo-oligomerdir; ve alfa 4 β 2 hetero-oligomeri yüksek afinite ve yavaş duyarsızlaştırma ile temsil edilir (163,164). nAChR'ler (β 2 nAChR'ler) ve alfa7 nAChR'ler içeren β 2 alt birimi beyinde yaygın olarak ifade edilir (162) oysa diğer nAChR alt birimleri daha kısıtlı bir ifadeye sahiptir (166). Nikotinin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini göstermesi için kan-beyin bariyerini aşarak beyne ulaşması gerekir. Nikotinin etkisinin kısmen beyinde bulunan nikotinik asetilkolin reseptörlerinin (nAChR'ler) sayısı ve türü tarafından belirlendiği bilinmektedir. Bu reseptörler, nöronların plazma zarında bulunan ligand kapılı iyon kanallarıdır ve nörotransmitter asetilkolin tarafından tetiklenir (167).

Bu reseptörler, şimdiye kadar tanımlanan on yedi alt birimden beş aynı veya farklı alt birimin bir kombinasyonu olarak pentamerler olarak bir araya getirilmiştir (167).

Tüm nAChR alt tipleri, nikotine az çok afiniteye sahiptir ve nikotin ile aktive edilir. Nikotin, nikotin asetilkolin reseptörlerinin bir agonisti görevi görür. Bu reseptörlere nikotin bağlanması, bu reseptör iyon kanallarını açma olasılığını artırır. Nikotine kronik maruziyetin nAChR miktarını arttırdığı bildirilmiştir (168).

α 4 β 2, nikotin bağlanması için en yüksek afiniteye sahip olan nAChR'nin alt tipidir ve α 7 alt tipi bu kategorinin yanında yer alır. Nöronlarda ve iskelet kaslarında ağırlıklı olarak bulunmalarına rağmen, nAChR'ler ayrıca hava yolu epitel hücreleri, vasküler endotel hücreler, yumurtalık, uterus ve serviks gibi üreme organları gibi diğer hücrelerde ve organlarda da bulunur ve burada nikotin ve metabolitlerine verilen yanıtlarla ilişkilendirilebilir. Nikotinin, insan fallop tüplerinde AChR α 7 ekspresyonunu indüklediği bulunmuştur (55).

Bu nedenle nAChR'ler, nikotinin veya metabolitlerinin doku reaktivitesini tespit etmek için bir teşhis aracı olarak hizmet etme potansiyeline sahiptir.

2.13.10. Nikotin ve Beyin

Nikotinin (kotinin, nornikotin ve norkotinin dahil olmak üzere) üç metaboliti beyinde tanımlanmıştır. Hem CYP2B hem de CYP2A6 beyinde ifade edilir. Kronik

nikotin tedavisi gören sigara içen insanlar, sıçanlar ve maymunlar beyinde daha yüksek CYP2B seviyelerine sahiptir. Kronik nikotin maruziyeti, insan beyindeki CYP2B6 protein seviyelerini ve sıçan beyindeki nikotin seviyelerini azaltan CYP2B6'nın aktivitesini artırır. Kronik nikotin tedavisi sıçan beyinde CYP2B ekspresyonunu artırır, ancak karaciğerde değil (8).

Nikotinin sürekli kronik infüzyonundan sonra, kandaki nikotin, kotinin ve nornikotin konsantrasyonları nispeten sabit kalırken, beyindeki nikotin ve nornikotin konsantrasyonları yaklaşık 4 kat artar. Nornikotin, nikotin gibi, orta beyindeki dopamini artırır. Nornikotin, nAChR aracılı bir mekanizma yoluyla dopamin taşıyıcı fonksiyonunu inhibe eder. Nikotine benzer şekilde, sıçanlarda nornikotin kendi kendine uygulama seviyesi salin kontrolününkinden önemli ölçüde yüksektir. Nikotin veya nornikotin ile ön tedavi, sıçanlarda nikotin kendi kendine uygulanmasında doza bağlı bir azalma sağlar. Bu raporlar, nornikotinin nikotinin uzun süreli nörofarmakolojik etkilerine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (8).

2.13.11. Nikotinin Atılımı

Nikotin ve metabolitleri, böbrekte glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon ile vücuttan atılır. Nikotinin bir kısmı idrar pH'ına bağlı olarak yeniden emilir (10) . Sigara içen insanlarda nikotinin %70-80'i kotine metabolize olmasına rağmen, emilen nikotinin sadece %10-15'i değişmemiş kotinin olarak idrarda atılır (169). Kalan kotinin %33-40'ı hidroksikotinine, %12-17'si kotinin glukuronide ve %7-9'u trans-3'-hidroksikotinin glukuronide dönüştürülür (169, 170). 3'-Hidroksikotin, sigara içen kişinin idrarında tespit edilen ana nikotin metabolitidir (10). Nikotinin yaklaşık %4-7'si idrarda nikotin N'-oksit ve %3-5'i nikotin glukuronid olarak görünür.

İnsanlarda, nikotin ve metabolitleri renal atılım yoluyla vücuttan atılır; ancak nikotinin sadece %2-3'ü idrarda nornikotin olarak atılır. Nikotinin nornikotine metabolizmasının, nikotinin sistemik klirensinde nispeten küçük bir yol olacağını düşündürmektedir. Nikotin, kotinin ve nornikotinin beyin yarılanma ömürleri sırasıyla 52, 333 ve 166 dakika idi. Nikotin metabolitlerinin beyin pik konsantrasyonları, kotin, nornikotin ve norkotinin için sırasıyla 300, 70 ve 7 nM idi. Beyindeki nornikotin konsantrasyonu, nikotinin konsantrasyonuna neredeyse eşittir, bu da nornikotinin beyindeki önemli bir nikotin metaboliti olduğunu gösterir (8). Nikotinin yarılanma ömrü 2 saattir ve daha sonra böbrekler tarafından atılır. Nikotinin birincil metaboliti olan

kotinin 18 saatlik bir yarı ömre sahiptir ve nikotine maruz kalmanın en sık kullanılan biyolojik belirteçidir (10). Hamilelik sırasında ve sonrasında kandaki nikotinin eliminasyon yarılanma ömrü sırasıyla 1,6 saat ve 1,8 saat iken, anne sütünden eliminasyon yarılanma ömrü 1,6 saattir. Tütün dumanına maruz kalan yenidoğanlarda, CYP2A6'nın düşük aktivitesi nedeniyle, nikotinin eliminasyon yarılanma ömrü yetişkinlere göre 3-4 kat daha uzundur (8).

2.13.12. Nikotinin Etki Mekanizması

Nikotin etkilerini iyon kanalı nAChR'lerinin uyarılması yoluyla gerçekleştirir. NACHR'ler transmembran polipeptitlerdir, alt birimleri Ca^{2+} , Na^{+} ve K^{+} geçirgenliği olan katyon seçici iyon kanallarından oluşur (8).

2.14. Nikotin Bağımlılık Tedavileri

Sigara içenlerin çoğu ilgili sağlık risklerinin farkında olsa da, çoğu sigarayı bırakmakta zorlanır ve genellikle davranışsal veya farmasötik müdahalelere yönelir.

2.14.1. Nikotin Tanı ve Prognostik Dökümanları

Nikotin bağımlılığı karmaşık, çok yönlü bir hastalıktır ve bireysel nikotin bağımlılığı ve bağımlılığı düzeylerini değerlendirmek için çeşitli ölçüm araçları geliştirilmiştir. Her ölçümün kendi avantajları ve sınırlamaları vardır (171). Bu ölçümler, tütün bağımlılığının ciddiyetinin nicel bir değerlendirmesini sağlamak için kullanılan bir teşhis ölçeğinden oluşur.

Fagerström Nikotin Bağımlılığı Testi (FTND). FTND yüksek test güvenilirliğine sahiptir. Bireysel sigarayı bırakma girişimlerinin veya sigarayı bırakma, müdahale ve tedavide tekrarlama olasılığının tahmini açısından kabul edilebilir ve geçerli bir ölçüdür. FTND'nin kullanım kolaylığı ve kısalığı, onu klinik ve epidemiyoloji çalışmalarında da yararlı bir nikotin bağımlılığı ölçüm aracı haline getirir (171).

Teşhis ve İstatistik Kılavuzu (DSM-IV). Teşhis İstatistik Kılavuzu-IV (DSM-IV) ve Uluslararası Hastalık Sınıflandırılması-10 gibi resmi nikotin tanı sistemleri nikotin bağımlılığına neden olan sigara içme davranışının farklı yönlerini değerlendirir (171).

Nikotin Bağımlılık Sendromu Ölçeği (NDSS) ve Wisconsin Envanteri Sigara Bağımlılığı Güzüsü (WISD-68). Ayrıca iki kapsamlı ve çok boyutlu nikotin bağımlılığı

ölçeği, NDSS ve WISD-68, sigara içme davranışı ile ilgili anketlerle değerlendirilmektedir (171) .

2.14.2. Nikotin Bağımlılığı Farmakoterapileri

NRT, Bupropion (Zyban®), Varenicline (Champix ®), ABD'de Gıda ve İlaç Dairesi ve Kanada Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanan, sigarayı bırakmada kullanılan üç tür ilaç bazlı yardımdır (172) ve farklı şekillerde kullanılabilir.

Nikotin replasman tedavisi (NRT). NRT, istek ve yoksunluk belirtilerini azaltmak için kısmen nikotin yerini alır (173) .NRT, sakız, transdermal bantlar, burun spreyleri, buhar inhalatörleri ve dilaltı tabletleri ve pastiller gibi çeşitli formülasyonlarda mevcuttur. Bu NRT, bağımlılık eğilimine yol açan gerçek sigara içiminde görülen keskin zirvelere ulaşmadan, beyindeki ve kan düzeylerindeki kademeli nikotin artışını taklit ederek, nikotin hücre membranlarından emilimini arttıran alkali bir pH'dan oluşur (151). NRT'deki tedavi mekanizması, orta ile yoğun sigara içiminden elde edilen nikotin seviyelerinin üçte biri ile üçte ikisi ile sonuçlanan düşük seviyelerde nikotin replasmanı (ad-libitum ürünler) salınmasından oluşur (151). Çiğneme sakızı, pastiller, burun spreyleri ve oral inhalerler, akciğerlerden ziyade esas olarak ağız ve burun boşluğunun mukozası yoluyla gerçekleşen nikotin emilimini yeniden yönlendirir (151) Randomize klinik çalışmaların bir meta-analizi, NRT'nin plasebo kullanımına kıyasla sigarayı bırakma olasılığını önemli ölçüde artırdığını göstermiştir. NRT kullanarak tedaviyi 6 ay içinde başarıyla bırakan deneklerin yüzdesi, plasebo tedavisi için %10 iken, %17 idi (174). Yine de NRT, nikotin bağımlılığı tedavisinde yalnızca geçici bir rahatlama sağlar.

Bupropion Zyban®.Bupropion, ticari olarak Zyban® olarak adlandırılır ve başlangıçta atipik bir antidepresan olarak formüle edilmiştir. O zamandan beri nikotin bağımlılığı ve depresyon tedavisinde etkili olmuştur (175). Spesifik olarak, istekleri azaltır ve nikotin bağımlılığını ve duygudurum bozuklukları, konsantrasyon güçlüğü ve sinirlilik gibi sigara ile ilişkili semptomlarla ilişkili yoksunluk semptomlarını tedavi eder (176). Bupropionun sigarayı bırakmaya yardımcı olduğu nörobiyolojik mekanizmalar ve süreçler belirsizdir (172). Ancak, striatal dopamin taşıyıcılarına bağlanarak ve dopamin geri alımını önleyerek (177) beyin nAChR'lerine karşı rekabetçi olmayan bir antagonist olarak hareket ettiğini dair bir teori var (178). Bazı randomize klinik araştırmalar, 6 ayda gözlemlenen bupropion tedavisinden sonra bırakma oranlarının, plasebo grubundaki

ortalama %9 ile karşılaştırıldığında yaklaşık %17 olduğunu göstermiştir (174). Sonuç olarak, her iki tedavi de nikotin bağımlılığı tedavisinde geçici bir rahatlama sağlar.

Varenicline Champix ®.Varenicline, Champix ® olarak da bilinir ve $\alpha 4\beta 2$ nAChR'ler için kısmi bir agonist içerir (174). Randomize ve klinik araştırmalar, vareniklinin 6 aylık tedaviden sonra nispeten uzun süreli yoksunluk oranları sağladığını, plasebo tedavisi için %11 ile karşılaştırıldığında yaklaşık %26 olduğunu göstermiştir (174). Bu kanıt, vareniklinin nikotin tedavisi üzerindeki etkisinin önemli olduğunu gösterdi. Cahill ve arkadaşlarının 7 çalışmasının meta-analizinden elde edilen sonuçlar, vareniklin tedavisi için 6 ayda uzun süreli yoksunluk göreceli riskinin 2,33 olduğunu (%95 güven aralığı 1,95 ila 2,8) göstermiştir. 12 aylık uzun süreli yoksunluk tedavisinin sonunda vareniklin için bağıl risk, bupropion ile karşılaştırıldığında 1,5'tir (179). Bu sonuç, vareniklinin bupropiyondan biraz daha etkili nikotin ilacı olduğunu göstermektedir.

2.14.3. Bilişsel Davranışçı Terapi (CBT)

CBT, nikotin bağımlılığını tedavi etmek için genellikle farmakolojik terapi ile birleştirilen tavsiye ve motivasyon müdahalelerinden oluşur. CBT, moral ve maddi destek sağlamak, nikotin bağımlılığı yüksek riskli toplulukların sosyal ve ekonomik baskıyı atlamasına yardımcı olmak ve nikotinden ilk etapta kaçınmak veya hemen bırakmak için kendi kendine yeterliliğe sahip olmak için tasarlanmıştır (180). Pratik olarak CBT, nikotin bağımlılığını gidermek, bağımlıları sigara içmeye motive eden çevresel ve sosyal ipuçları arasındaki ilişkiyi belirlemek ve kırmak ve nikotin yoksunluğuyla ilişkili stresle başa çıkmak için diğer tedavilerle birleştirilir. Danışmanlık ve farmakoterapi kombinasyonu nikotin tedavisinde tek başına farmakoterapiye göre daha etkilidir (181, 182). CBT tedavisi geçici bir rahatlama sağlar.

2.14.4. Nikotin Bağımlılık Tedavilerinin Sınırlamaları

Sigarayı bırakmanın her yaşta kadın ve erkek için büyük sağlık yararları vardır. Bununla birlikte, nikotin bağımlılığı için uzun vadeli bir tedavi elde etmek zor olmaya devam ediyor çünkü orta ile ağır sigara içenlerin %80'inden fazlası 1 yıl içinde tekrar sigara kullanımına başlıyor (175).

Sigarayı bırakmaya yardımcı olmak için birçok yöntem geliştirilmiş olsa da (örneğin, farmakoterapi ve davranışsal danışmanlık), şu anda mevcut tedavilerin etkinliği

hala oldukça sınırlıdır. Sigara içme davranışı beyindeki nikotinik reseptörlerin, özellikle de nikotin zevkli etkisini güçlendirmek için beynin mezolimbik bölgesinde dopamin salgılayan $\alpha 4\beta 2$ reseptörlerinin uyarılmasıyla sürdürülür (175) .

Nikotin bağımlılığı mekanizmasının nüksetmesi aşağıdakilerden oluşur: nikotin yoksunluğu, nahoş ruh hali durumları (sinirlilik, anksiyete, depresyon, huzursuzluk) dahil olmak üzere nikotin yoksunluk semptomlarını tetikleyen dopamin salınımını azaltır, aynı zamanda zayıf konsantrasyon, açlık ve uyku bozukluğu ve nikotin arzusu. Bu yoksunluk semptomları genellikle mevcut farmakoterapilerin etkinliğine meydan okur (bupropion, nortriptilin, klonidin ve nikotin bantları, sakız, inhalerler, pastiller, nazal spreyler ve CBT yalnızca geçici rahatlama sağlar). Bu terapiler sadece orta derecede rahatlama sağlar: bu ilaçlardan birini kullanan hastaların yaklaşık %80'i ilk yıl içinde sigaraya dönmektedir. Davranışsal müdahaleyle birleştirilen bu farmakoloji tedavileri, nikotin kullanımından nispeten uzun vadeli bir uzak durmaya yardımcı olabilmelerine rağmen, bireysel genetik yapıya uygun hale getirilmemeleri nedeniyle sınırlıdır (175) .

2.15. Oksidan Antioksidan Denge

Oksidanlar ve antioksidanlar arasında potansiyel olarak hasara yol açan oksidanların lehine bir dengesizlik, 'oksidatif stres' olarak adlandırılır. Oksidanlar, aerobik metabolizmanın normal bir ürünü olarak oluşur, ancak patofizyolojik koşullar altında yüksek oranlarda üretilir (183).

2.15.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)'nin Oluşması

Hücrelerimizde O_2 'den reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu doğal günlük bir olaydır. ROS, enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonların kazara oluşmuş ürünleridir. Bazen istemli olarak enzim katalizli tepkimelerde sentezlenirler (184). Serbest radikaller ve diğer ROS, insan vücudundaki normal temel metabolik süreçlerden veya X ışınlarına, ozon, sigara içimine, hava kirlenmelerine ve endüstriyel kimyasallara maruz kalma gibi harici kaynaklardan elde edilir (185). ROS'lar hücrede sürekli oluşturulur, tükettiğimiz O_2 'nin yaklaşık %3-5'i serbest oksijen radikallerine dönüştürülür (184). Serbest radikallere karşı vücutta “antioksidanlar” olarak isimlendirilen savunma sistemleri bulunmaktadır (186).

2.15.2. Oksidatif Stres

Sağlıklı dokulardaki oksidan/antioksidan dengesi, antioksidanların baskınlığı ile korunur (14, 187). Bu dengenin bozulması doku hasarına neden olur. Bu durum oksidatif stres olarak adlandırılır (15). Serbest radikal üretimi ile antioksidan savunmalar arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak ortaya çıkan oksidatif stres, lipidler, proteinler ve nükleik asitler dahil olmak üzere çok çeşitli moleküler türlere verilen hasarla ilişkilidir (188). Doku hasarının oluşması oksidan/antioksidan dengesi ile belirlenir (17). Canlı dokularda oluşturulan çeşitli hasar modellerinde oksidan/antioksidan dengesi oksidanlar lehine değişmekte, antioksidan seviyelerinde düşüşler görülürken oksidan seviyeleri artmaktadır (189). Serbest radikal hasarının kanıtı 100'den fazla hastalık durumunda tanımlanmıştır. Bu hastalıkların bazılarında serbest radikal hasarı hastalığın primer sebebidir; diğerlerinde serbest radikal hasarı hastalığın komplikasyonlarını arttırır (184). Sonuç olarak oksidanların doku hasarının gelişmesinde önemli bir rol oynadığına ve antioksidanların bu tür hasarların önlenmesinde ve tedavisinde önemli olduğuna inanılmaktadır.

2.15.3. Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ve Antioksidanlar

ROS, süperoksit ($O_2 \bullet^-$) ve hidroksil radikalleri ($HO \bullet$) gibi eşleşmemiş elektronlu serbest radikallerin yanı sıra hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi bazı yüksek reaktif radikal olmayan molekülleri içeren reaktif kimyasal özelliklere sahip oksijen içeren kimyasal türlerdir (190). ROS, endojen veya eksojen kaynaklardan üretilebilir. Her canlı organizmada, ROS, elektron transfer reaksiyonlarından elektron sızıntısı yoluyla mitokondride normal aerobik metabolizmanın yan ürünleri olarak sürekli olarak endojen olarak üretilir. Endojen ROS üretimi, ROS'un da inflamasyonu uyardığı bilinmesine rağmen, inflamasyon ve enfeksiyona ikincil immün yanıtlardan da kaynaklanabilir (191). Eksojen ROS, kirlilik, sigara dumanı, ağır veya geçiş metalleri, yağ ve radyasyon gibi kaynaklarla da oluşabilir (192–196).

Düşük konsantrasyonlarda, ROS biyolojik sistemlerde, örneğin enfeksiyöz ajanlara karşı savunmada ve bir dizi hücresel sinyalizasyon sisteminin ve mitojenik yanıtın işlevinde yararlı bir rol oynar (195). Buna karşılık, yüksek konsantrasyonlarda, ROS, hücre yapılarına ve makromoleküllere zarar vererek zararlı etkiler yaratır, bu süreç "oksidatif stres" olarak adlandırılır (197).

Serbest radikallerin etkilerini dengelemek ve oksidatif stresi en aza indirmek için organizmalar antioksidan savunma sistemleri geliştirmiştir. Antioksidan savunma sistemleri üç ana mekanizma ile hareket edebilir: antioksidan enzimler, zincir kıran antioksidanlar ve geçiş metali bağlama proteinleri. Antioksidan enzimler arasında katalaz, glutatyon peroksidazlar ve süperoksit dismutaz bulunur. Bu enzimler, serbest radikal türlerinin parçalanmasını katalize ederek kontrolsüz serbest radikal oluşumunu önledikleri için koruyucu antioksidanlar olarak adlandırılır (198).

Serbest bir radikal başka bir molekülle etkileşime girdiğinde, ikincil, genellikle daha aktif ve daha zararlı radikaller üretilir. Bu süreç, "serbest radikal zincir reaksiyonu" olarak adlandırılır. Zincirleme reaksiyon, kararlı bir ürün oluşturmak için iki radikal birleşene veya radikaller zincir kıran bir antioksidan ile nötralize edilene kadar devam eder (199). Zincir kıran antioksidanlar ya lipid fazda yada sulu fazda etki edebilir. E vitamini, karotenoidler ve flavonoidler gibi lipit faz antioksidanları, zarlarda ve lipoprotein partiküllerinde radikalleri temizler ve lipid peroksidasyonunu önlemede çok önemli bir rol oynar. Sulu bölmedeki radikalleri doğrudan temizleyen zincir kıran antioksidanların örnekleri arasında C vitamini, ürik asit ve glutatyon yer alır (196). Hidroksil radikali ($\bullet$ OH) oldukça reaktif bir serbest radikaldir ve muhtemelen çoğu serbest radikalın indüklediği hasarın son medyatörüdür. Hidroksil radikal oluşumunun en önemli mekanizması, süperoksit ve hidrojen peroksidin ayrışmasını katalize eden geçiş metallerini (örneğin, demir veya bakır) içerir (200). Bu işlem, demir veya bakır moleküllerini izole ederek antioksidan görevi gören geçiş metali bağlama proteinleri (örn. ferritin, transferrin, laktoferrin veya seruloplazmin) tarafından karşılanır, böylece hidroksil radikallerinin oluşumu için kullanılamazlar.

Potansiyel toksik oksijen türlerini üretebilme yetisi olan kimyasal bileşikler ve reaksiyonlara pro-oksidan denir. Reaktif oksijen türlerini bertaraf eden, onları çöpçü gibi uzaklaştıran, oluşumlarını baskılayan veya etkilerine karşı gelen bileşik ve reaksiyonlar antioksidanlar olarak tanımlanır.

Antioksidanlar, yerleşim bölgelerine göre şu şekilde sınıflandırılırlar:

1. Hücre içi antioksidanlar: Glutatyon, enzimatik antioksidanlar
2. Membranda bulunan antioksidanlar: E vitamini, beta karoten
3. Hücre dışı antioksidanlar: Albumin, haptoglobulin, hemopeksin, seruloplazmin, transferrin, askorbik asit

Metal iyonlarını bağlayarak antioksidan etki gösteren moleküller vücutta demir ve diğer metaller kandaki taşıyıcı proteinlere (haptoglobulin, hemoglobin, transferrin, seruloplazmin ve metallothionein) ve hücre içi depo proteinlere (ferritin, hemosiderin) bağlanarak ROS veya O₂ ile etkileşmekten uzak tutulur. Major plazma proteini albümin bakır için kuvvetli bağlayıcı yere sahiptir ve plazmada bakır katalizli oksidasyon reaksiyonlarını inhibe eder (186).

2.16. E vitamini

E vitamini lipofilik bir antioksidandır. E vitamini, tüm dünyada en çok tüketilen vitaminlerden biridir. E vitamini başlangıçta Herbert McLean Evans ve Katharine Scott Bishop tarafından normal hayvan fertilité ve üremesi için gerekli temel bir besin maddesi olarak keşfedildi (201). E vitamininin önemi daha sonra zararlı ROS ve reaktif azot türlerine karşı oldukça güçlü bir lipitte çözünür antioksidan olarak kanıtlanmıştır (202, 203). Bu serbest radikaller normalde mitokondriyal solunum, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yolları ve arasıdonik asit metabolizması gibi çeşitli hücre içi metabolik süreçler sırasında insan vücudunda üretilir (204). Ekzojen serbest radikal kaynakları sigara dumanı, hava kirlenimler ve endüstriyel atıklardır (205). Serbest radikallerin eşlenmemiş elektronları, hücre membranı lipitleri, hücre proteinler, karbonhidratlar ve nükleoproteinlerle oldukça reaktiftir ve oksidatif hasara neden olabilir (206). Membran çoklu doymamış yağ asitlerinin (arasıdonik, linoleik ve linolenik asitler gibi çoklu doymamış yağ asitleri) ve fosfolipidlerin (fosfatidilserin gibi) serbest radikal aracılı lipit peroksidasyonu, lipit hidroperoksitler, malondialdehit ve 4-hidroksinonenal gibi nihai ürünlerin oluşumuyla sonuçlanır. Bu lipit peroksidasyon nihai ürünleri, membran gözenek oluşumu, su geçirgenliğini değiştirerek, hücre deforme edilebilirliğini azaltarak ve kompleman aktivasyonu ile hücre membranlarını parçalayabilir (207).

2.16.1. E vitamininin Yapısı ve Formları

E vitamini terimi, doğal olarak oluşan sekiz izomerik formdan oluşan bir aileyi ifade eder. İzomerik form, alkolik bir hidroksil grubuna sahip 6-kroman (tokromanol) aromatik halka ve kromanol halkasının 2 pozisyonuna bağlı 16-karbon uzunluğunda izoprenoid (alifatik) yan zincir içeren benzer bir kimyasal yapıya sahiptir. E vitamini, lipit hidroperoksit radikalleri için çok güçlü bir afinitéye sahiptir. E vitamininin kromanol halkası üzerindeki fenolik gruptan bir hidrojen atomunun lipit peroksit radikale transferi kararlı bir lipit hidroperoksit ve bir tokoferol radikali ile sonuçlanır. Elde edilen tokoferol

radikali inertsir ve bu nedenle ROS tarafından çok etkili bir şekilde başlatılan reaksiyon nedeniyle lipit peroksidasyon zincirini kesintiye uğratar. Bu nedenle, E vitamininin en iyi bilinen fonksiyonu, hücre membranlarında serbest radikal lipit peroksidasyon zincirini sonlandırmaktır. Hücre zarına sabitlenen bu tokoferol radikali, sitozol içindeki C vitamini ile E vitaminine dönüştürölür. Son olarak, vitamin C-radikali diğler redoks sistemleri ile azaltılır. Bu şekilde, E vitamini, hücrel membranların bütönlüğünü, stabilitesini ve onarımını korumada önemli bir rol oynar (208, 209).

2.16.2. E Vitamini Formları

Doğal olarak oluşun E vitamini formları şu şekilde alt sınıflara ayrılır:

Tokoferoller / tokollar (all-RRR-d-)

Bunlar çoğunlukla bitkilerden elde edilir. Tüm tokoferoller (α , β , γ ve δ) RRR (d-) konfigürasyonu ile doymuş bir fitil izoprenoid yan zincirine sahiptir. Alfa (α) -tokoferol formu üç metil grubu içerir, beta (β) ve gama (γ) formları iki metil grubuna sahipken, delta (δ) formu sadece bir metil grubuna sahiptir.

Tokotrienoller (α , β , γ ve δ)

Tokotrienoller, hepsi bir metil grubuna bitişik olan yan zincirin 3', 7' ve 11 'pozisyonlarında üç ek çift bağ ile doymamış farnesil izoprenoid yan zincire sahiptir.

2.16.3. E Vitamininin Diyet Kaynakları

E vitamininin sekiz doğal formunun tamamı, özellikle sebze tohumları ve yağlarında, çeşitli miktarlarda çeşitli gıdalarda görülür. Diyet kaynakları şunları içerir:

Tokoferoller için: badem, yer fıstığı, fındık, ceviz, kestane tohumu, antep fıstığı, zeytinyağı, ayçiçeğı tohumu ve yağları, mısır, soya fasulyesi, kanola, pamuk tohumu, susam tohumu, keten tohumu, buğday tohumu yağı, kuşkonmaz, avokado, balık, yumurta, ıspanak, şalgam, brokoli, pancar yeşillikleri, kabak, marul, havuç, salatalık, tatlı patates, kivi, mango, papaya, ahududu.

Tokotrienoller için: palmiye yağı, pirinç kepeğı yağı, hindistancevizi yağı, kanola yağı, zeytinyağı, üzüm meyve tohumu yağı, buğday tohumu, pirinç kepeğı, arpa, yulaf, çavdar ve meyve (210, 211).

2.16.4. Diyet ve Takviye Edilmiş E Vitamininin Metabolizması ve Depolanması

Diyet veya takviye edilmiş E vitamini, gastrik lipazlar veya esterazlar ile hidrolizden sonra safra tuzları varlığında insan bağırsağında lipitlerle birlikte emilir. Bağırsak emiliminden sonra, E vitamini şilomikronlara paketlenir ve lenfatik sistem yoluyla hızla karaciğere taşınır, buradan endotelial hücrelerin yüzeyinde lipoprotein lipaz ile şilomikronlardan salınır. Daha sonra E vitamini çok düşük yoğunluklu lipoproteinlere (VLDL) dahil edilir ve kan dolaşımına geri verilir (209).

E vitamininin kas, kemik, yağ dokusu, deri ve beyin hücreleri dahil olmak üzere hedef hücrelere alınması 'endotelial bazlı lipoprotein lipaz' veya 'reseptör aracılı LDL endositoz' yoluyla salınır. Tercihli bağlanma ve α -tokoferolün VLDL'ye dahil edilmesi, hepatik tokoferol transfer proteini (α -TTP) ve ATP-bağlayıcı kaset taşıyıcı A1 (ABCT1) yoluyla gerçekleşir. Alfa-tokoferolün hücresel birikimi, mitokondriyal membranlar ve kardiyak ve pulmoner endoplazmik retikulum gibi serbest radikal üretiminin en fazla olduğu bölgelerde meydana gelir (212).

E vitamininin tüm doğal izomerik formları arasında, alfa-tokoferol, insan karaciğer alfa-tokoferol transfer proteini (α -TTP) ve tokoferolle ilişkili protein (TAP) ile, plazma yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'e aktarır ve serbest radikaller tarafından peroksidasyondan koruyan bir kompleks oluşturur. Alfa-tokoferol transfer proteini (α -TTP), E vitamininin izomerik formları α -tokoferol ile karşılaştırıldığında, daha düşük bir afiniteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu, α -tokoferolün kan dolaşımında en bol E vitamini formu olmasına neden olur (213, 214).

Geçmişte yapılan çalışmalar, tokotrienollerin karaciğer tarafından iyi emilmediğini göstermiştir. Bununla birlikte, tokotrienollerin diyet yağı ile tokoferol gibi benzer şekilde emildiği ve şilomikronlara salgılandığı öne sürülmüştür. Alfa-tokoferol dışındaki E vitamini formları karaciğerde çok hızlı bir şekilde tokoferil kinon ve hidrokinon formlarına başlıca P-450 bağımlı enzim sistemi yoluyla katabolize edilir ve daha sonra dışkıda safra yoluyla atılır ve böylece insan vücudu içinde önemli miktarda tutulmaz (215). Bağlı olmayan tokoferolün, P-450 (CYP4F2) ile başlatılan ω hidroksilasyon ve ardından fitil benzeri yan zincirinin beta-oksidasyonu ile karboksikromanol, hidroksil-karboksikromanol ve karboksietilhidroksikromanol metabolize olduğu ve daha sonra idrarla atıldığı öne sürülmüştür (216, 217).

Fazla E vitamini, tercihen RRR-tokoferol olarak yağ dokusu, kas, karaciğer ve adrenal bezde depolanır (218, 219). Geçmişteki bir dizi çalışma tarafından, E vitamininin diğer tüm doğal izomerik formlarıyla karşılaştırıldığında, α -tokoferolün aşağıdakilere sahip olduğu gösterilmiştir: i. düşük metabolizma hızı, ii. maksimum biyolojik aktivite ve biyoyararlanım, iii. oksijen radikallerine karşı en yüksek bağıl reaktivite (220), iv. insan dokularında biriken baskın form (218).

Önceki çalışmalar, tokotrienollerin insan plazma yarılanma ömrünün α -tokoferol (56-58 saat) ile karşılaştırıldığında çok daha kısa (02-04 saat) olduğunu ve bu nedenle α -tokoferolden daha az biyoyararlılığa sahip olduğunu ileri sürmüştür (218).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hipotez

Anne sıçanlara gebelik süresince (prenatal), laktasyonda ve laktasyondan sonraki dönemde (postnatal) yavru sıçanlara uygulanan nikotinin yavruların beyin dokusundaki oksidan /antioksidan sistem üzerindeki etkisinin incelenmesi ve E vitaminin koruyucu rolünün araştırılması.

3.2. Araştırmanın Türü

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 2019/16-3 nolu kararı ile onaylanmış deneysel hayvan çalışmasıdır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklem Büyüklüğü

İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinde (İNÜ-DEHÜM) üretilen 2-3 aylık, 220-250 gr ağırlığında 40 adet Spraque Dawley türü sıçanlar temin edildi. Sıçanlar, İNÜ-DEHÜM’de 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda ve sürekli havalandırılan $21\pm2^{\circ}\text{C}$ ’lik odalarda tutuldular. Deney süresi boyunca ad-libitum beslendiler. Dişi sıçanlar erkek sıçanlarla çiftleştirildi ve vajinal smearda spermin gözleendiği tarih embriyonik 0.gün olarak kabul edildi. Gebe sıçanlara nikotin 10 mg/L ve E vitamini (300 mg/L) su içinde verildi ve su tüketimleri düzenli bir şekilde takip edildi. Fetal yaşamda nikotine maruz kalan sıçanlar **prenatal** grubu oluşturdu. Prenatal gruptaki sıçan yavrularında (total yavru sayısının yaklaşık yarısı olacak şekilde) morfolojik gelişim parametreleri (fetusların baş-kıç mesafesi, vücut ağırlığı, ve beyin ağırlığı) ölçümleri yapıldıktan sonra derkapite edilen yavrulardan alınan kan (serum ayrıldıktan sonra) ve beyin dokularında biyokimyasal analizler yapılmak üzere -80 derecede saklandı (Prenatal). Geri kalan yavrular 21. güne kadar beslenmeleri için annelerinin yanında bırakıldı. Postnatal laktasyon süresi bitiminde (3. haftanın sonu), yavrular erkek (E)/ dişi (D) cinsiyet ayrımı yapılarak ayrı ayrı kafeslere alındı ve postnatal 15. haftaya kadar ad libitum beslendiler. Bu arada, sıçanlara nikotin 10 mg/L ve E vitamini (300 mg/L) son güne kadar su içinde verilmeye devam edildi ve su tüketimleri haftada 3 kez (Pazartesi, Çarşamba ve Cuma) olacak şekilde düzenli bir şekilde takip edildi (Postnatal). Sıçanların yem tüketimleri haftalık olarak takip edilmiştir.

Postnatal 15. haftada her grubun erkek ve dişi yavrularının kan (serum ayrıldıktan sonra) ve beyin dokuları alınarak, biyokimyasal analizler yapılınca kadar -80 dereceye kaldırıldı.

3.4. Deney Grupları

Grup 1: Kontrol grubu: Kontrol grubundaki gebe ratlara gebelik süresince (gebeliğin 0-20. günleri) ve doğumdan sonra toplam 15 hafta boyunca *herhangi bir işlem uygulanmadı.*

Kontrol grubundaki annelerin yavrularının yaklaşık yarısı prenatal grubu oluşturdu. Prenatal kontrol grubundaki yavruların morfometrik (fetusların baş-kıç mesafesi, vücut ağırlığı, beyin ağırlığı) ölçümleri yapıldıktan sonra, kan (serum ayrıldıktan sonra) ve beyin dokuları alınarak biyokimyasal analizler için -80°C’de muhafaza edildi. Biyokimyasal analizler için ayrılan beyin dokularında MDA, GSH, TAS, TOS, BDNF ölçümleri yapıldı (**prenatal**).

Geri kalan ratların yavrularının laktasyon süresi sona erdiğinde (postnatal 21. gün), her bir kafese 4 adet erkek yavru rat ve 4 adet dişi yavru rat olacak şekilde alınarak, ayrı kafeslerde ad-libitum beslenmeleri sağlandı. Postnatal 15. haftada ratlar dekapite edilip, kan (serumu ayrıldıktan sonra) ile beyin ve hipokampus bölgesi izole edilerek alınan dokular biyokimyasal analizler için kullanıldı (**postnatal**).

Grup 2: E vitamini grubu: E vitamini grubundaki gebe ratlar gebelik süresince (gebeliğin 0-20. günleri) ve doğumdan sonra toplam 15 hafta boyunca **300 mg /L** konsantrasyonda **su ile birlikte E vitamini** aldılar.

E vitamini grubundaki annelerin yavrularının yaklaşık yarısı prenatal grubu oluşturdu. Prenatal E vitamini grubundaki yavruların morfometrik (fetusların baş-kıç mesafesi, vücut ağırlığı, beyin ağırlığı) ölçümleri yapıldıktan sonra, kan (serum ayrıldıktan sonra) ve beyin dokuları alınarak biyokimyasal analizler için -80°C’de muhafaza edildi. Biyokimyasal analizler için ayrılan beyin dokularında MDA, GSH, TAS, TOS, BDNF ölçümleri yapıldı (**prenatal**).

Geri kalan ratların yavrularının laktasyon süresi sona erdiğinde (postnatal 21. gün), her bir kafese 4 adet erkek yavru rat ve 4 adet dişi yavru rat olacak şekilde alınarak, ayrı kafeslerde ad-libitum beslenmeleri sağlandı. Postnatal 15. haftada ratlar dekapite

edilip, kan (serumu ayrıldıktan sonra) ile beyin ve hipokampus bölgesi izole edilerek alınan dokular biyokimyasal analizler için kullanıldı (**postnatal**).

Grup 3: Nikotin + E vitamini grubu: Nikotin + E vitamini grubundaki gebe ratlar gebelik süresince (gebeliğin 0-20. günleri) ve doğumdan sonra toplam 15 hafta boyunca 10 mg/L nikotin ve 300 mg/L konsantrasyonda E vitaminini **su ile birlikte** aldılar.

Nikotin+E vitamini grubundaki annelerin yavrularının yaklaşık yarısı prenatal grubu oluşturdu. Prenatal Nikotin+E vitamini grubundaki yavruların morfometrik (fetusların baş-kıç mesafesi, vücut ağırlığı, beyin ağırlığı) ölçümleri yapıldıktan sonra, kan (serum ayrıldıktan sonra) ve beyin dokuları alınarak biyokimyasal analizler için -80°C’de muhafaza edildi. Biyokimyasal analizler için ayrılan beyin dokularında MDA, GSH, TAS, TOS, BDNF ölçümleri yapıldı (**prenatal**).

Geri kalan ratların yavrularının laktasyon süresi sona erdiğinde (postnatal 21. gün), her bir kafese 4 adet erkek yavru rat ve 4 adet dişi yavru rat olacak şekilde alınarak, ayrı kafeslerde ad-libitum beslenmeleri sağlandı. Postnatal 15. haftada ratlar dekapite edilip, kan (serum ayrıldıktan sonra) ile beyin ve hipokampus bölgesi izole edilerek alınan dokular biyokimyasal analizler için kullanıldı (**postnatal**).

Grup 4: Nikotin grubu: Nikotin grubundaki gebe ratlar gebelik süresince (gebeliğin 0-20. günleri) ve doğumdan sonra toplam 15 hafta boyunca 10 mg/L nikotin konsantrasyonunda **su ile birlikte** aldılar.

Nikotin grubundaki annelerin yavrularının yaklaşık yarısı prenatal grubu oluşturdu. Prenatal Nikotin grubundaki yavruların morfometrik (fetusların baş-kıç mesafesi, vücut ağırlığı, beyin ağırlığı) ölçümleri yapıldıktan sonra, kan (serum ayrıldıktan sonra) ile beyin dokuları alınarak biyokimyasal analizler için -80°C’de muhafaza edildi. Biyokimyasal analizler için ayrılan beyin dokularında MDA, GSH, TAS, TO, BDNF ölçümleri yapıldı (**prenatal**).

Geri kalan ratların yavrularının laktasyon süresi sona erdiğinde (postnatal 21. gün), her bir kafese 4 adet erkek yavru rat ve 4 adet dişi yavru rat olacak şekilde alınarak, ayrı kafeslerde ad-libitum beslenmeleri sağlandı. Postnatal 15. haftada ratlar dekapite edilip, kan (serum ayrıldıktan sonra) ile beyin ve hipokampus bölgesi izole edilerek alınan dokular biyokimyasal analizler için kullanıldı (**postnatal**).

3.5. Değerlendirme Yöntemi

3.5.1. Morfolojik Yapı ve Gelişim Parametreleri Değerlendirme Yöntemi

Fetal gelişim parametrelerinden; fetus ağırlığı, fetal beyin ağırlığı ve baş-kıç uzunluğu ölçüldü.

3.5.2. Biyokimyasal Analizler

Çalışma sonunda diseke edilen dokular çalışma yapılncaya kadar -80°C derin dondurucuda bekletilip beyin dokularında MDA, GSH, TAS, TOS ve BDNF düzeyleri ölçüldü.

Dokuların biyokimyasal analizlere hazırlanması

Derin dondurucuda muhafaza edilen beyin dokuları çalışma günü çıkarılarak tartıldı. %10'luk homojenat oluşacak şekilde fosfat tamponu ilave edilerek homojenize edildi. Doku homojenatları 4000 rpm'de, +4 derecede, 30 dakika santrifüj edilerek süpernatant elde edildi.

Redükte glutatyon (GSH) düzeyinin ölçümü

GSH analizi, Ellman'ın tarif ettiği yonteme göre yapıldı . Analiz tüpünde bulunan GSH'nın 5,5'-ditiyobis 2-nitrobenzoik asit ile reaksiyona girerek sarı-yeşilimsi renk vermesi ve oluşan bu rengin ışık şiddetinin 410 nm dalga boyunda spektrofotometrede okunarak GSH konsantrasyonun tayin edilmesi şeklinde yapıldı (221).

Malondialdehid (MDA) düzeyinin ölçümü

MDA analizi Uchiyama ve ark. yöntemine göre yapıldı. MDA düzeyi, süpernatandaki MDA'nın 95 °C'de tiyobarbitürik asit ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan pembe renkli ürünün n-butanol fazından ekstrakte edilen süpernatanın spektrofotometre ile 535 ve 520 nm de ölçülmesiyle belirlendi (222).

Total oksidan durumun (TOS) ölçümü

Total oksidan kapasitenin ölçümünde, ticari TOS ölçüm kiti (RelAssay Diagnostic, Türkiye) kullanıldı. Yöntemin prensipi, örnekteki oksidanların ferröz iyon-şelatör kompleksini ferrik iyonlara okside etmesine ve oluşan ferrik iyonların asidik ortamda kromojen madde ile renk oluşturması esasına dayanır. TOS ölçümü için, kitin

prosedüründe belirtildiği şekilde, ELISA 25°C'ye ayarlanarak, 500 µL reaktif 1 (ölçüm tamponu) ve 75 µL serum karıştırılıp 530 nm'de absorbansı ölçüldü. Karışıma 25 µL reaktif 2 (pro-kromojen solüsyon) eklenerek 10 dk. inkübasyondan sonra tekrar 530 nm'de absorbans ölçülmesiyle TOS düzeyleri belirlendi (223).

Total antioksidan durumun (TAS) ölçümü

Ticari TAS ölçüm kiti (RelAssay Diagnostic, Türkiye) kullanıldı. Yöntemin prensibi, örnekteki antioksidanların, koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini, renksiz ABTS formuna indirgemesine dayanır. TAS ölçümü için, kitin prosedüründe belirtildiği şekilde, ELISA cihazı 25°C'ye ayarlanarak, 500 µL reaktif 1 (ölçüm tamponu) ve 30 µL serum karıştırılıp 660 nm'de absorbansı ölçüldü. Karışıma 75 µL reaktif 2 (renkli ABTS solüsyonu) eklenerek 10 dk. inkübasyondan sonra tekrar 660 nm'de absorbans ölçülmesiyle TAS düzeyleri belirlendi (224).

Oksidatif Stres İndeksi (OSI) değeri ise aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$OSI = TOS \text{ (mikromol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv / litre)} / TAS \text{ (milimol Trolox Eqv / litre)}$$

BDNF düzeylerinin ölçümü

BDNF düzeyleri ELISA prensibi ile ticari olarak temin edilen Rat BDNF ELISA kiti (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, Çin) kullanılarak ölçüldü. Kit prosedürüne uygun olacak şekilde çalışma sonunda numuneler, mikropłaka okuyucu (BioTek Synergy H1, BioTek Instruments) ile okundu ve veri analiz programı (Gen5, BioTek Instruments) ile değerlendirmeler yapıldı. Test sonuçları standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı.

3.5.3. İstatistiksel Yöntem

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma ile özetlendi. Grup karşılaştırmalarında, varyanslar homojen olduğunda tek yönlü varyans analizi ve sonrasında Tukey ikili karşılaştırma yöntemi, varyanslar homojen olmadığında ise Welch testi ve Tamhane T2 ikili karşılaştırma yöntemi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler medyan, minimum ve maksimum değerler ile tanımlandı. Bu verilere bağlı grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis testi ve sonrasında Conover ikili karşılaştırma yöntemi kullanıldı. Tüm testlerde iki-yönlü anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Morfolojik Yapı ve Gelişim Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Prenatal gruptaki yavru sıçanların ağırlıkları, CRL mesafesi ve beyin ağırlıkları; postnatal gruptaki yavru sıçanların ağırlıkları ve beyin ağırlıkları ölçüldü.

4.1.1. Grupların Gelişim Parametrelerine Ait Bulgular

Çalışmamız tamamlandığında, gerek prenatal döneme ait yavrularda gerekse postnatal dişi ve erkek yavrular incelendiğinde, nikotin grubu da dahil olmak üzere herhangi bir ekstremité anomalisine rastlanmadı. Grupların gelişim parametrelerine ait bütün bulgular Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Prenatal grupların gelişim parametrelerine ait bulgular

	Kontrol (n=24)			E vit (n=19)			Nikotin (n=24)			Nikotin+E vit (n=36)			p
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	
Yavru Ağırlığı	10,00	8,60	12,00	10,00	9,10	10,90	7,00	6,60	8,40	9,75	8,60	12,60	<0,001
Beyin Ağırlığı	0,70	0,61	0,79	0,70	0,67	0,74	0,50	0,29	0,57	0,69	0,65	0,72	<0,001
Baş-Kıç Uzunluğu	5,99	5,50	6,30	6,00	5,70	6,10	4,80	4,65	5,59	5,90	5,70	5,90	<0,001

Tablo 4.2. Postnatal dişi grupların gelişim parametrelerine ait bulgular

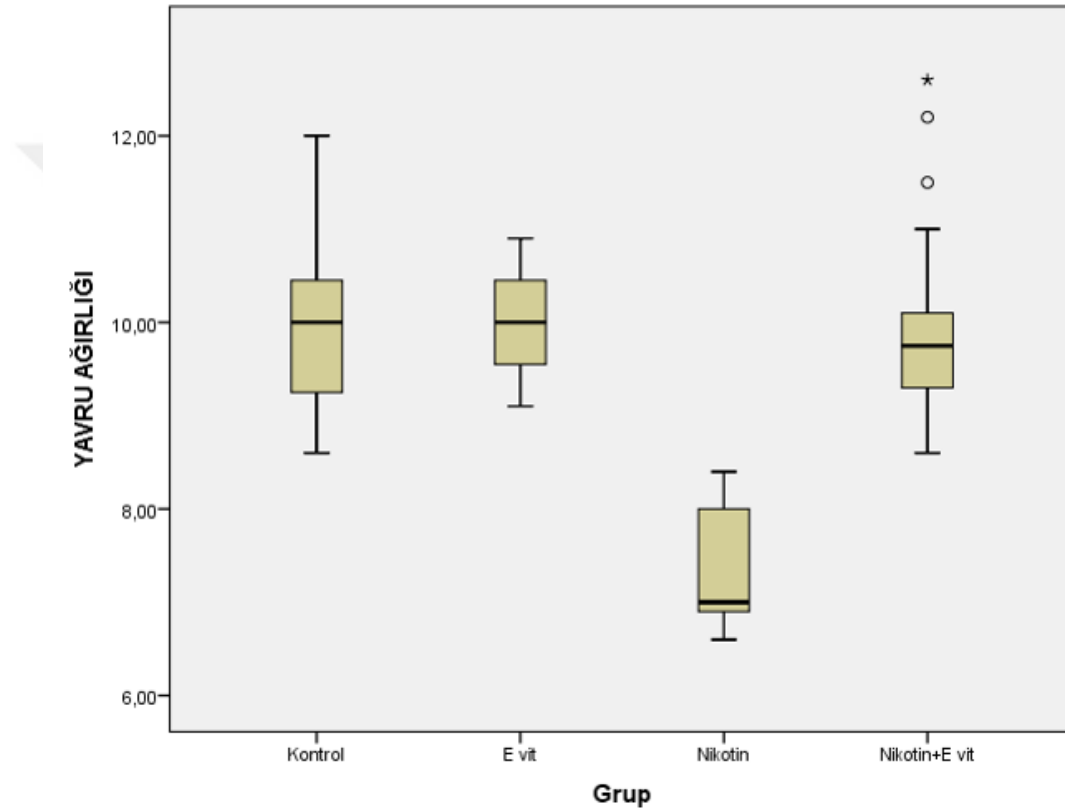
	Kontrol (n=8)			E vit (n=8)			Nikotin (n=8)			Nikotin+E vit (n=8)			p
	Median	Min	Maks	Median	Min	Maks	Median	Min	Maks	Median	Min	Maks	
Rat Ağırlık	230,0	225,0	245,0	239,5	230,0	266,0	160	85,0	245,0	220,5	207,0	234,0	0,001
Beyin Ağırlığı	1,87	1,73	1,91	1,90	1,71	1,98	1,35	1,25	1,89	1,90	1,70	1,98	0,007

Tablo 4.3. Postnatal erkek grupların gelişim parametrelerine ait bulgular

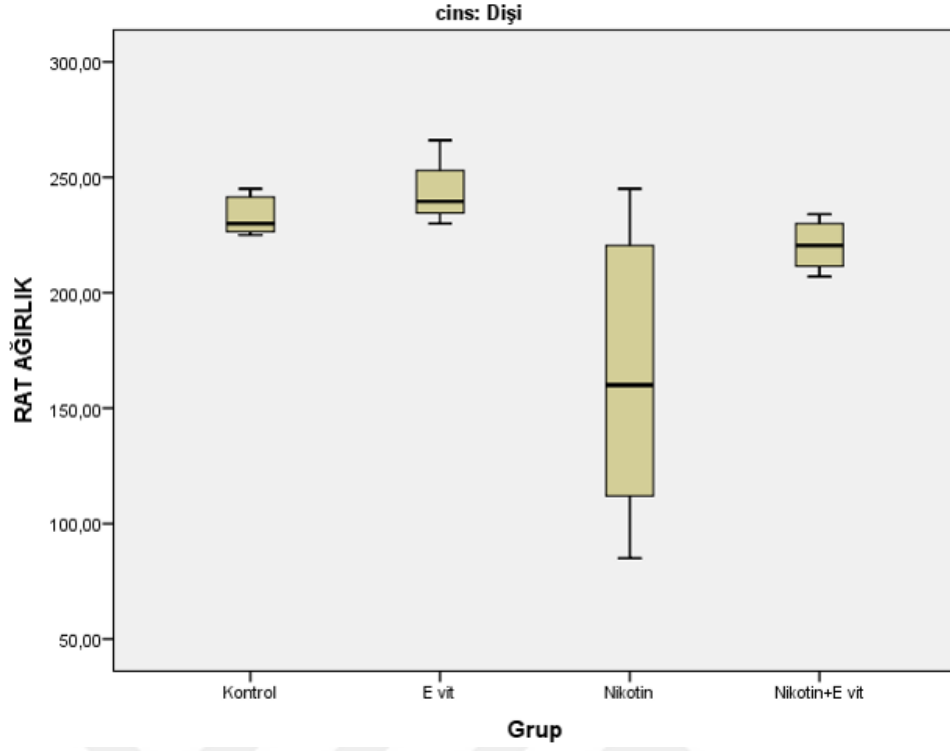
	Kontrol (n=8)			E vit (n=8)			Nikotin (n=8)			Nikotin+E vit (n=8)			p
	Median	Min	Maks	Median	Min	Maks	Median	Min	Maks	Median	Min	Maks	
Rat Ağırlık	389,0	340,0	435,0	392,5	369,0	416,0	313,0	286,0	340,0	387,0	350,0	420,0	0,001
Beyin Ağırlığı	2,09	1,84	2,35	2,16	1,98	2,20	1,44	1,10	1,80	2,00	1,97	2,10	<0,001

4.1.2. Prenatal ve Postnatal Gruptaki Yavruların Ağırlıklarının Karşılaştırılması

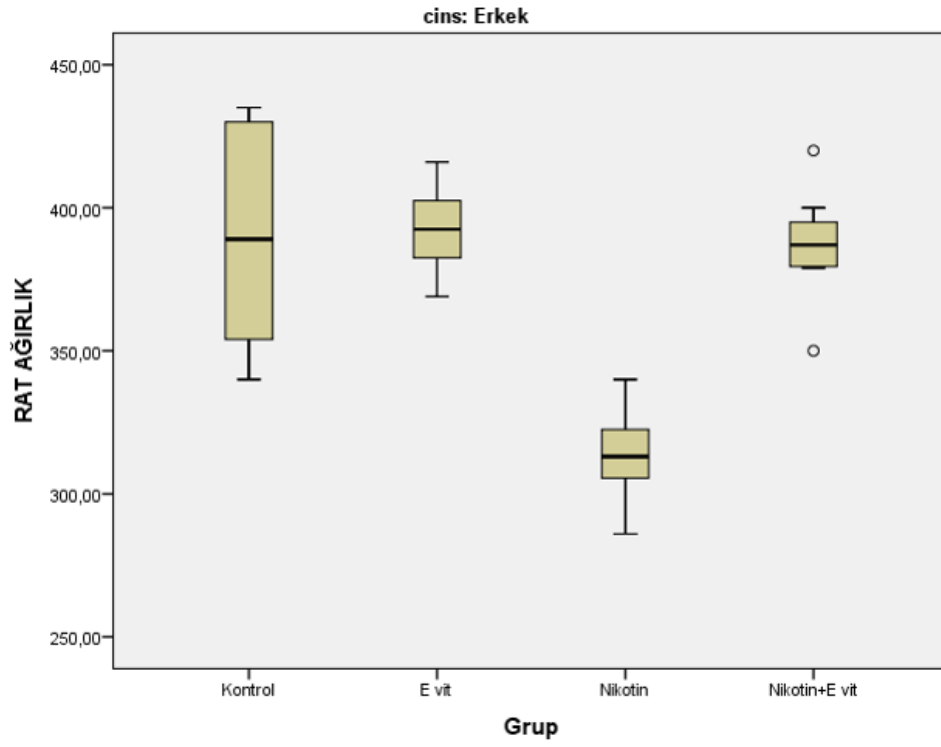
Prenatal ve postnatal dönemlerde ölçtüğümüz yavru ağırlıkları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, hem prenatal hem de postnatal dişi ve erkek sıçanlarda, nikotin uygulanan gruplarda gelişim parametresi olarak incelenen yavru ağırlıkları, nikotin uygulaması ile ciddi derecede azalırken ($p<0,001$), E vitamin uygulamasıyla yavru ağırlıkları anlamlı derecede artmıştır ($p<0,001$). Yavru ağırlıklarının gruplara göre dağılımı Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3’de verilmiştir.



Şekil 4.1. Prenatal yavru ağırlıklarının gruplara göre dağılımı.



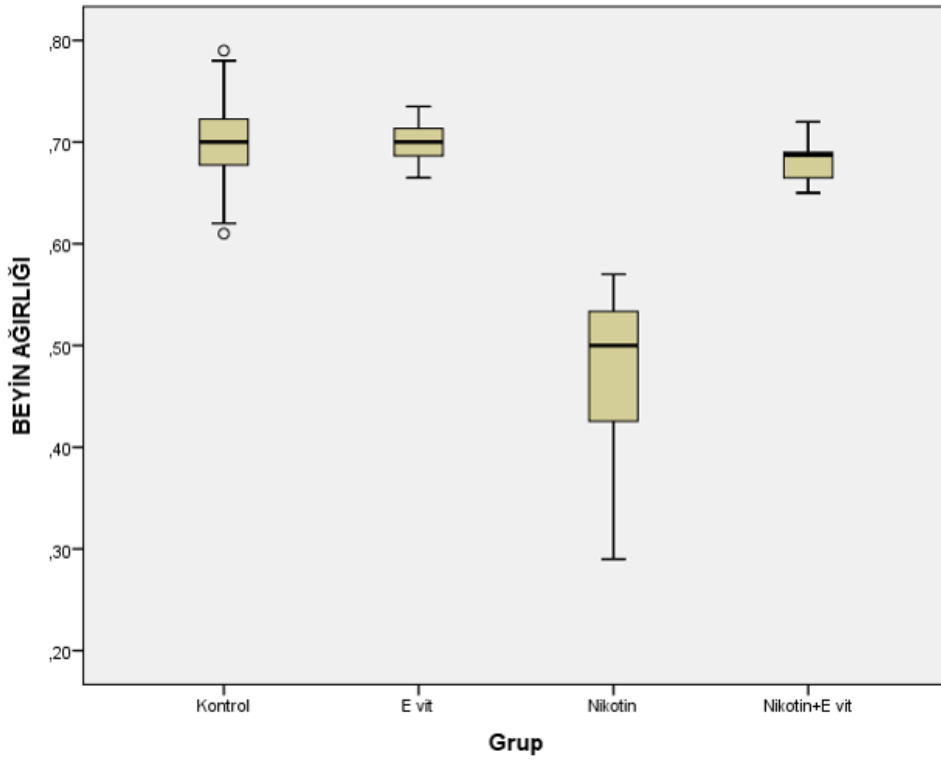
Şekil 4.2. Postnatal dişi yavru ağırlıklarının gruplara göre dağılımı.



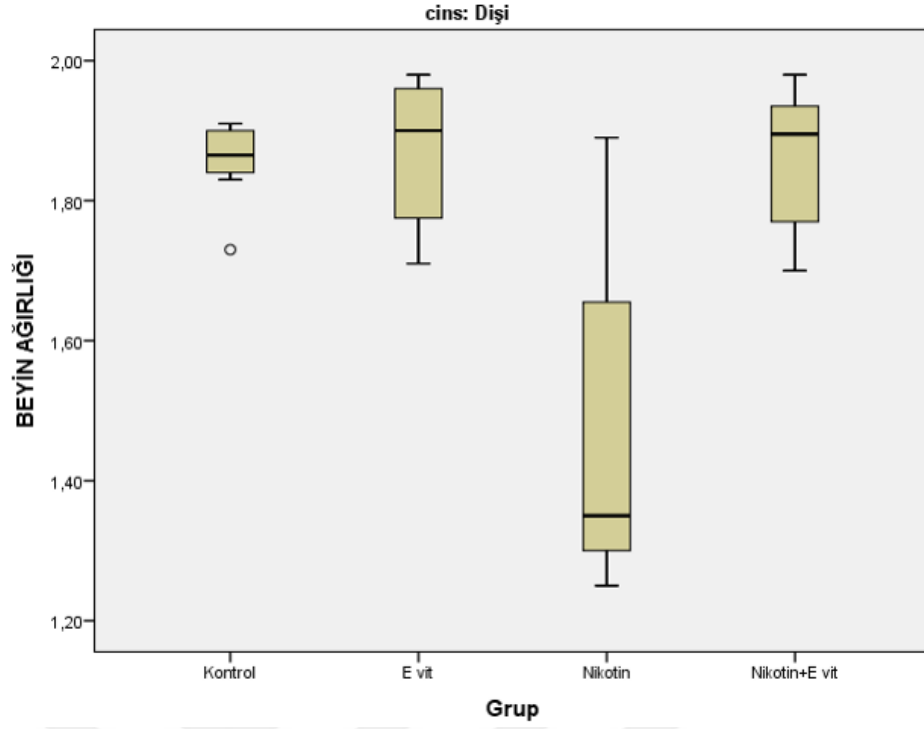
Şekil 4.3. Postnatal erkek yavru ağırlıklarının gruplara göre dağılımı.

4.1.3. Prenatal ve Postnatal Gruptaki Yavruların Beyin Ağırlıklarının Karşılaştırılması

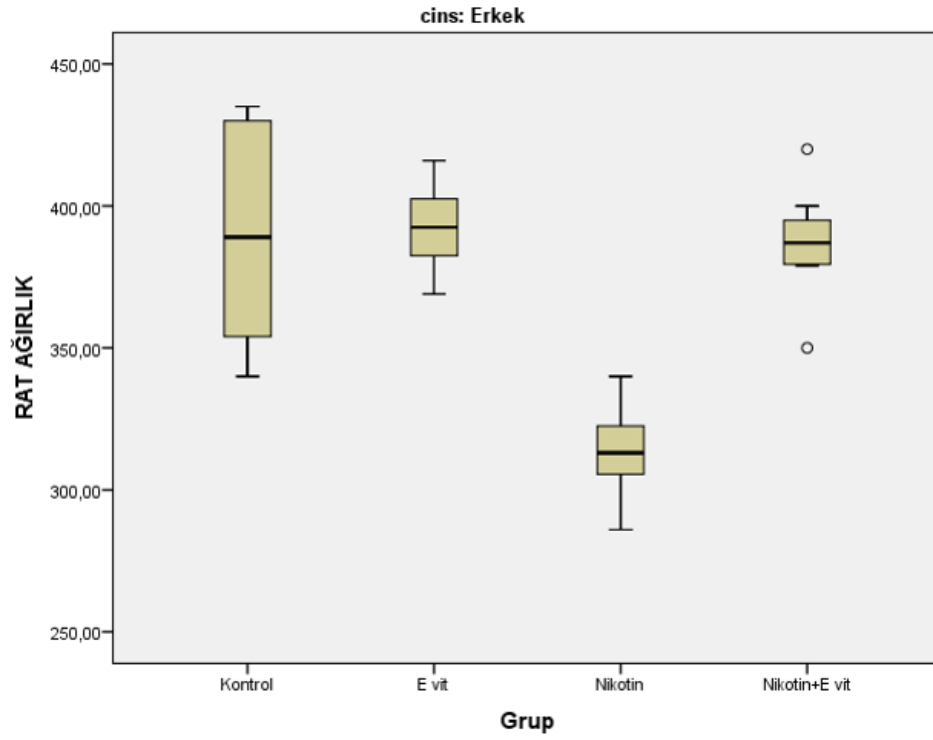
Beyin ağırlıkları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, (hem prenatal hemde postnatal dönemde) yavru beyin ağırlıkları nikotin uygulanan gruplarda anlamlı ölçüde azalırken ($p<0,001$), E vitamin uygulanmasıyla önemli derecede artmıştır ($p<0,001$). Beyin ağırlığının gruplara göre dağılımı Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6’da verilmiştir.



Şekil 4.4. Prenatal yavru beyin ağırlıklarının gruplara göre dağılımı.



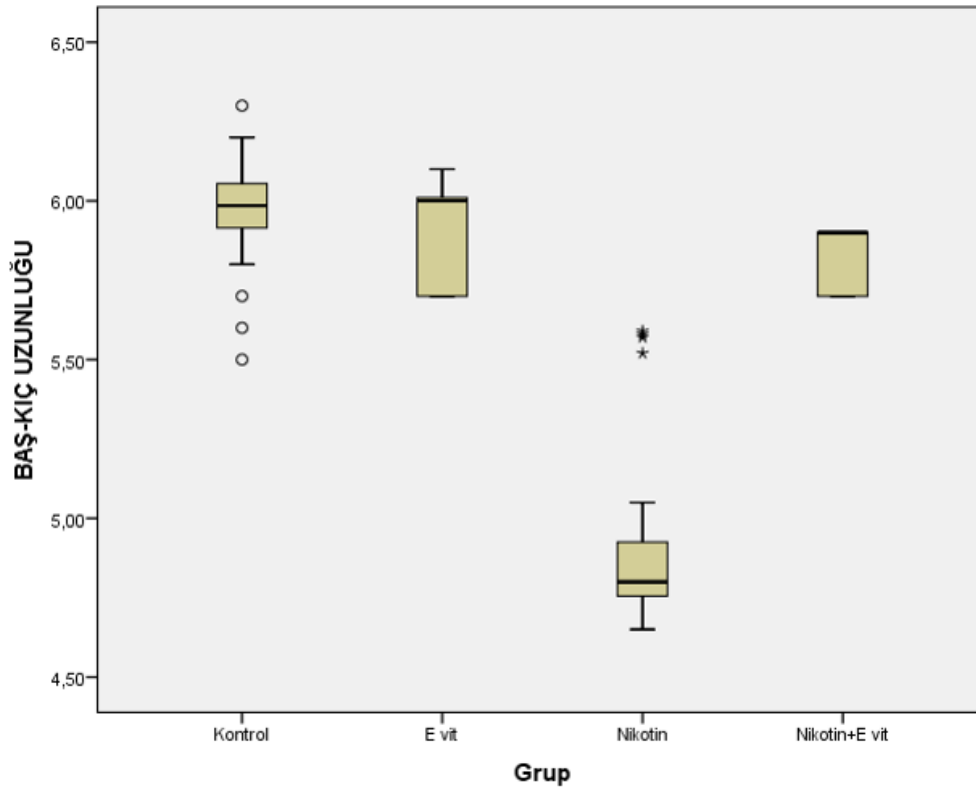
Şekil 4.5. Postnatal dişi yavru beyin ağırlıklarının gruplara göre dağılımı.



Şekil 4.6. Postnatal erkek yavru beyin ağırlıklarının gruplara göre dağılımı.

4.1.4. Prenatal Yavruların CRL Mesafelerinin (Baş-Kiç Uzunluğu) Karşılaştırılması

Prenatal gruptaki yavruların CRL mesafelerinin ölçümleri istatistik olarak değerlendirildiğinde, gelişim parametresi olarak incelenen CRL mesafesi, nikotin uygulanan grupta belirgin ölçüde azalırken ($p<0,001$), E vitamin uygulanan grupta ise anlamlı ölçüde artmıştır ($p<0,001$). CRL mesafesinin gruplara göre dağılımı Şekil 4.7’de verilmiştir.



Şekil 4.7. Prenatal CRL mesafelerinin gruplara göre dağılımı.

4.2. Biyokimyasal Bulgular

Grupların biyokimyasal parametrelere ait bulgular Tablo 4.4, Tablo 4.5 ve Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo. 4.4. Prenatal yavrularda grupların beyin dokusu biyokimyasal parametrelerine ait bulgular

	Kontrol (n=12)		E vit (n=13)		Nikotin (n=16)		Nikotin+E vit (n=16)		p
	Ortalama	S.Sapma	Ortalama	S.Sapma	Ortalama	S.Sapma	Ortalama	S.Sapma	
BDNF (ng/ml)	1,38	0,21	1,57	0,33	0,52	0,09	1,40	0,05	<0,001
GSH (nmol/g yaş doku)	536,24	52,94	568,59	89,89	392,34	16,29	520,70	62,29	<0,001
MDA (nmol/g yaş doku)	164,91	21,55	135,07	4,10	223,19	18,98	139,32	25,29	<0,001
TOS (μmol H2O2 Equiv/L)	53,29	9,30	47,50	3,71	102,48	14,52	50,10	6,81	<0,001
TAS (mmol Trolox Equiv./L)	0,60	0,10	0,94	0,22	0,40	0,06	0,71	0,05	<0,001
OSI (mmol Trolox/mmol H2O2)	89,36	5,15	53,52	15,70	259,80	11,69	70,55	4,88	<0,001

Tablo. 4.5. Postnatal dişi yavrularda grupların beyin dokusu biyokimyasal parametrelerine ait bulgular.

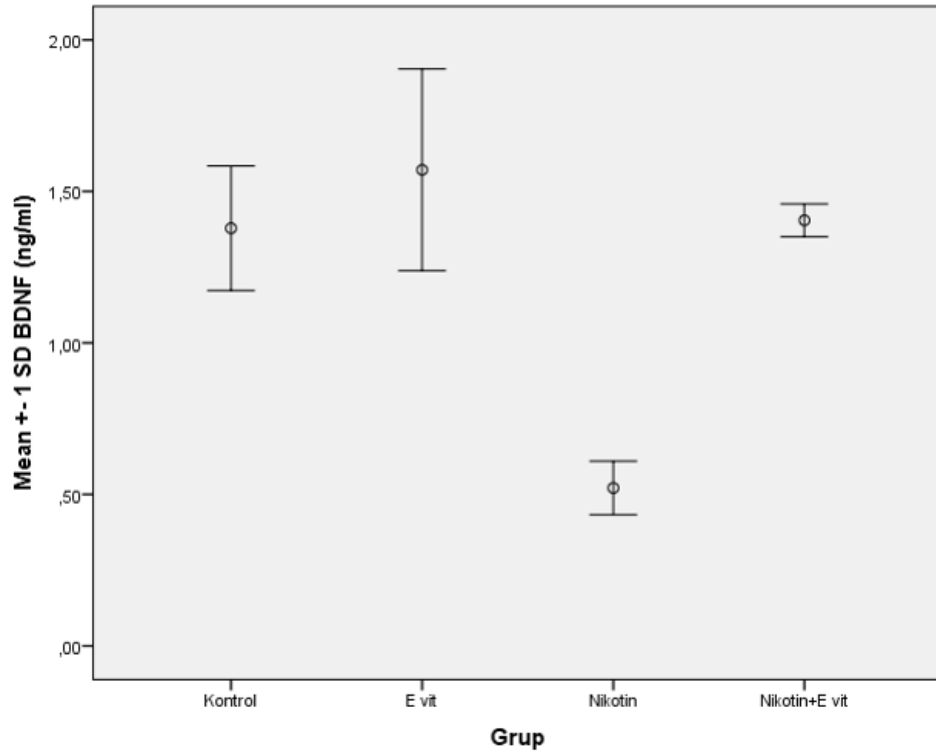
	Kontrol (n=8)			E vit (n=8)			Nikotin (n=8)			Nikotin+E vit (n=8)			
DİŖİ	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	p
BDNF (ng/ml)	1,48	1,27	1,50	1,59	1,32	1,60	0,31	0,09	0,42	1,60	1,34	1,74	<0,001
GSH (nmol/g yaş doku)	581,31	525,03	625,03	610,50	553,52	667,48	324,86	299,40	349,31	482,01	418,64	545,38	<0,001
MDA (nmol/g yaş doku)	235,88	167,20	309,72	201,06	146,88	313,48	433,16	281,52	570,64	198,88	160,44	313,28	0,001
TOS (µmol H2O2 Equiv/L)	18,95	15,18	22,43	14,58	13,45	18,81	35,83	31,55	40,95	15,18	13,69	22,62	<0,001
TAS (mmol Trolox Equiv./L)	0,39	0,34	0,44	0,60	0,38	0,68	0,20	0,17	0,43	0,49	0,42	0,56	<0,001
OSI (mmol Trolox/mmol H2O2)	48,92	44,32	52,81	26,03	23,30	35,45	179,79	96,06	197,33	32,26	30,49	40,34	<0,001

Tablo. 4.6. Postnatal erkek yavrularda grupların beyin dokusu biyokimyasal parametrelerine ait bulgular

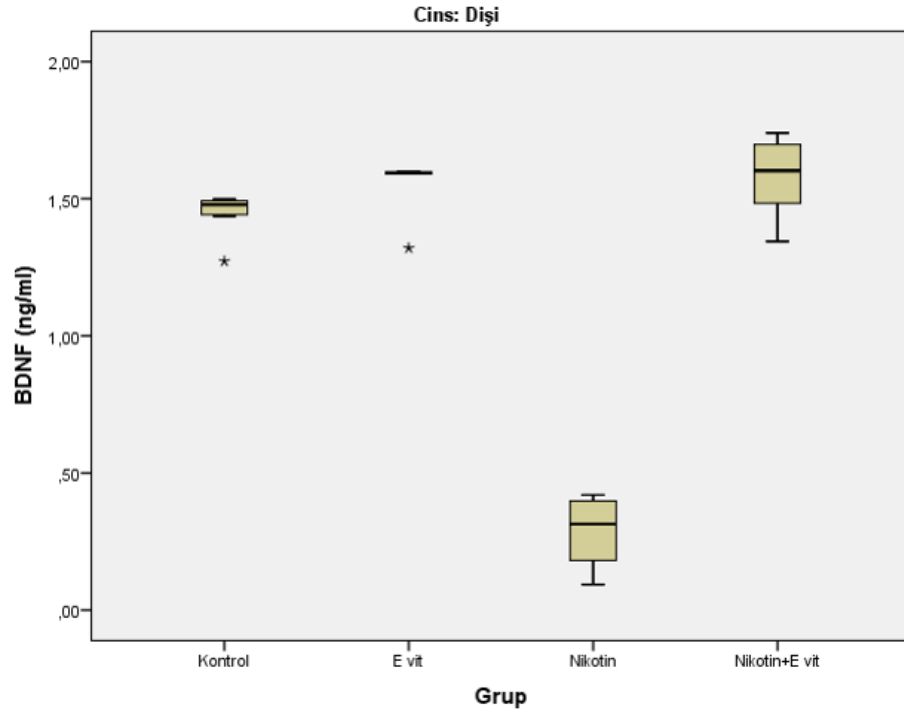
	Kontrol (n=8)			E vit (n=8)			Nikotin (n=8)			Nikotin+E vit (n=8)			
ERKEK	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	p
BDNF (ng/ml)	1,61	1,30	1,70	1,94	1,50	2,20	0,32	0,21	0,56	1,90	1,40	2,40	<0,001
GSH (nmol/g yaş doku)	535,21	525,03	608,75	611,37	533,17	633,52	314,58	219,10	325,03	492,19	398,29	546,00	<0,001
MDA (nmol/g yaş doku)	198,48	181,76	271,80	146,70	136,16	160,00	411,88	379,64	456,24	158,08	143,64	182,20	<0,001
TOS (µmol H2O2 Equiv/L)	31,43	28,33	37,98	14,40	10,29	18,45	40,54	33,45	43,45	16,43	12,50	21,55	<0,001
TAS (mmol Trolox Equiv./L)	0,40	0,36	0,48	0,52	0,31	0,78	0,22	0,06	0,39	0,47	0,40	0,54	<0,001
OSI (mmol Trolox/mmol H2O2)	79,76	78,54	82,32	27,60	23,57	33,15	186,59	112,52	576,41	34,69	30,90	39,79	<0,001

4.2.1. Grupların BDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması

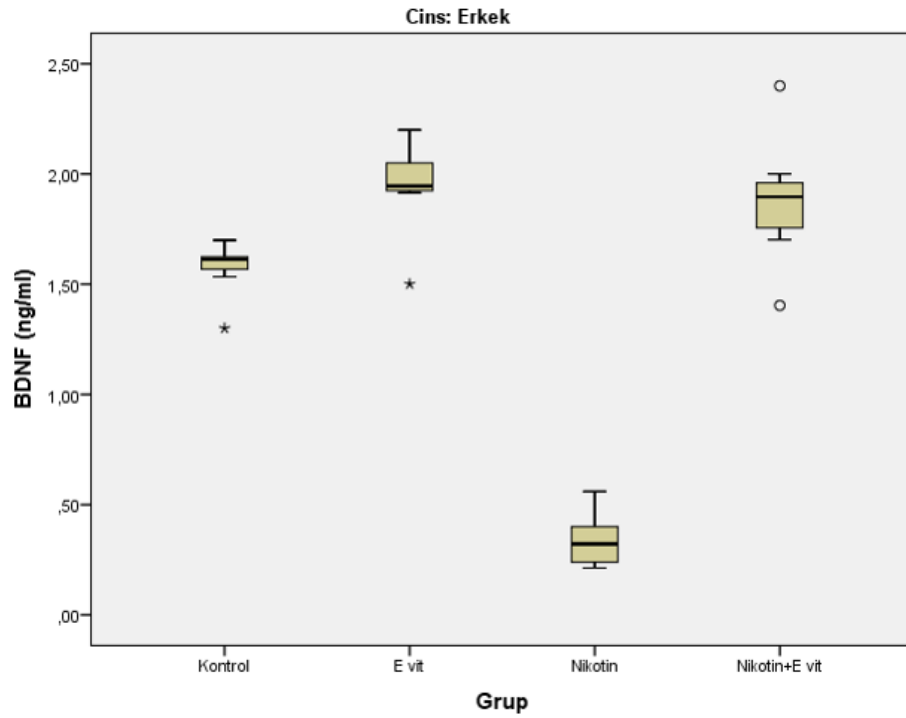
Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, nikotin uygulanan grupta hem prenatal hemde postnatal dönemdeki yavruların beyin dokusu BDNF düzeyleri istatistiki olarak anlamlı derecede düşüş gösterirken ($p<0,001$), E vitamini uygulamasıyla BDNF düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı derecede yükseldiği ve kontrol grubuna yakın seviyelere çıktığı gözlemlenmiştir ($p<0,001$). Prenatal beyin dokusu BDNF düzeylerinin gruplara göre dağılımı Şekil 4.8’de, Postnatal dişi ve erkek yavru BDNF düzeylerinin gruplara göre dağılımı Şekil 4.9 ve Şekil 4.10’da verilmiştir.



Şekil 4.8. Prenatal beyin dokusu BDNF düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması



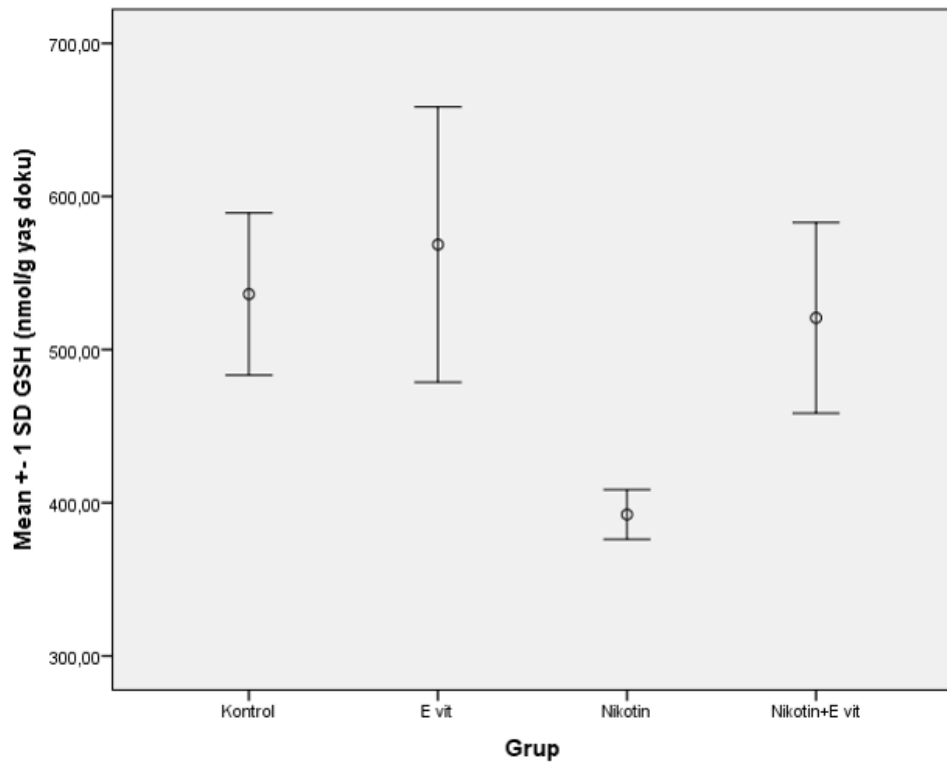
Şekil 4.9. Postnatal dişi beyin dokusu BDNF düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması



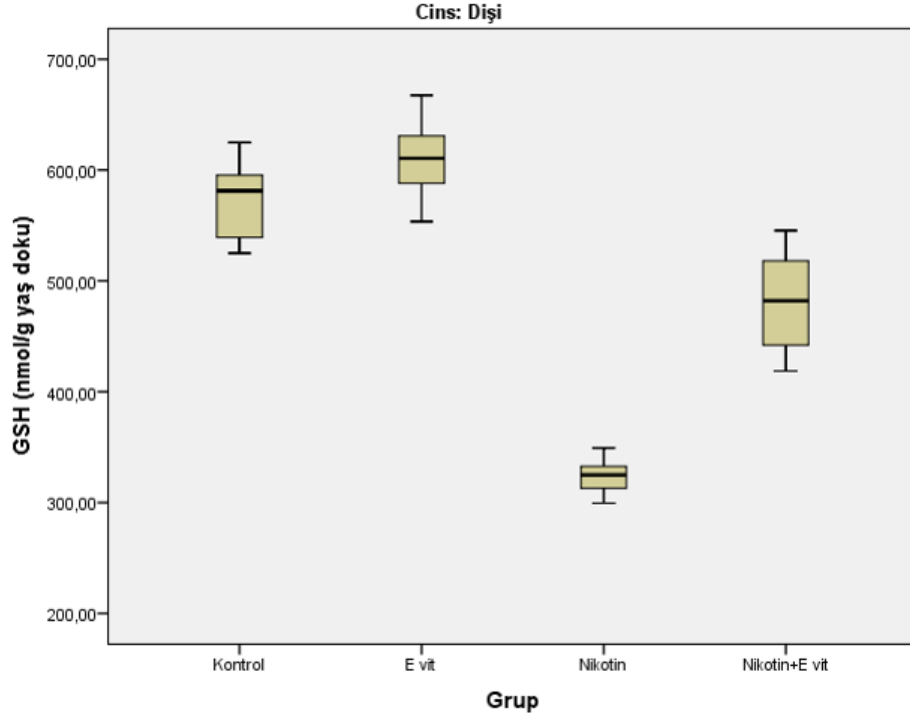
Şekil 4.10. Postnatal erkek beyin dokusu BDNF düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması

4.2.2. Grupların GSH Düzeylerinin Karşılaştırılması

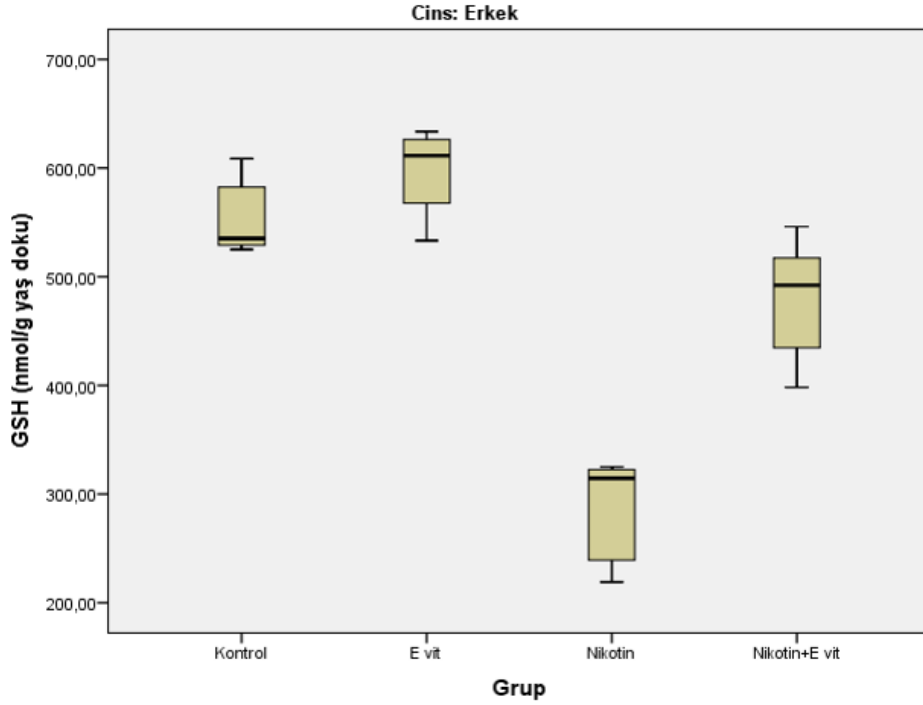
Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, nikotin uygulanan grupta hem prenatal hemde postnatal dönemdeki yavruların beyin dokusu GSH düzeyleri istatistiki olarak anlamlı derecede azalırken ($p<0,001$), E vitamini uygulamasıyla GSH düzeyleri istatistiki olarak önemli derecede artmış ve kontrol grubu değerlerine yaklaşmıştır ($p<0,001$). Prenatal beyin dokusu GSH düzeylerinin gruplara göre dağılımı Şekil 4.11’de, Postnatal dişi ve erkek yavru GSH düzeylerinin gruplara göre dağılımı Şekil 4.12 ve Şekil 4.13’de verilmiştir.



Şekil 4.11 Prenatal beyin dokusu GSH düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması



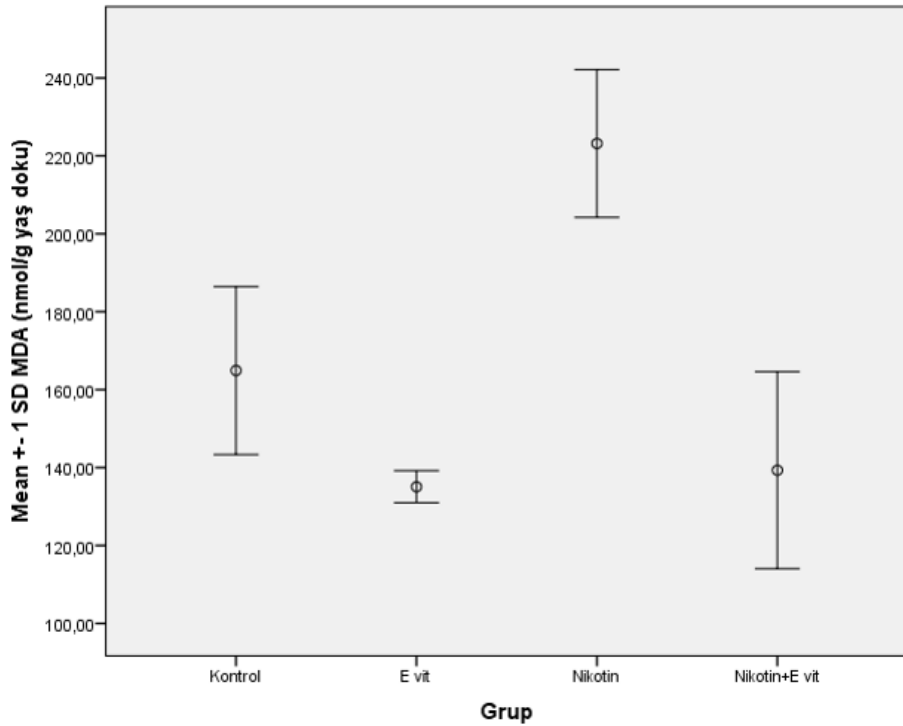
Şekil 4.12. Postnatal dişi beyin dokusu GSH düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması



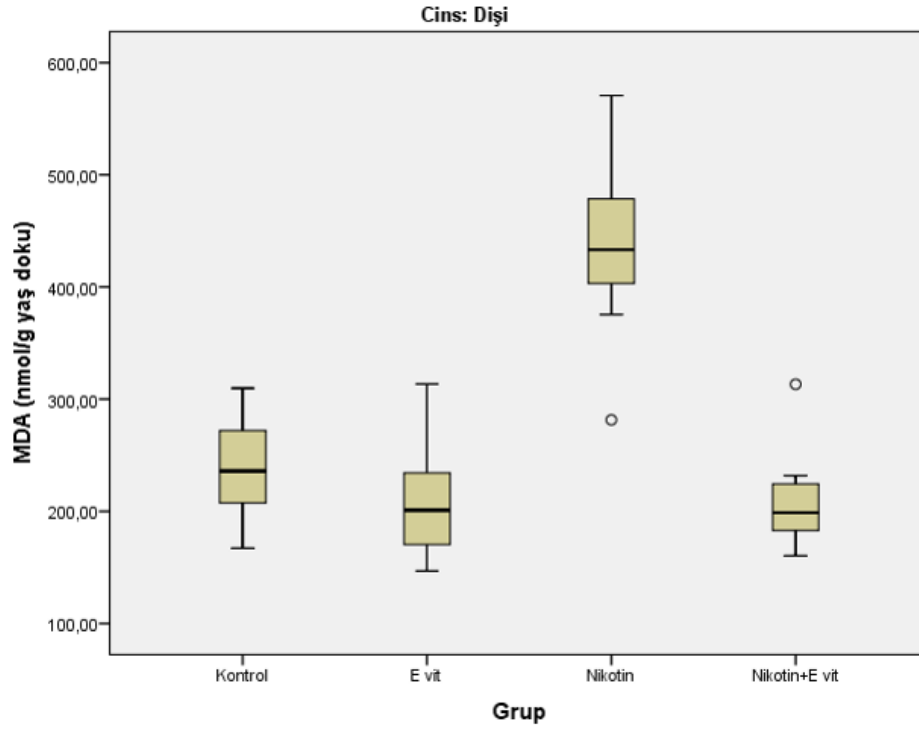
Şekil 4.13. Postnatal erkek beyin dokusu GSH düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması

4.2.3. Grupların MDA Düzeylerinin Karşılaştırılması

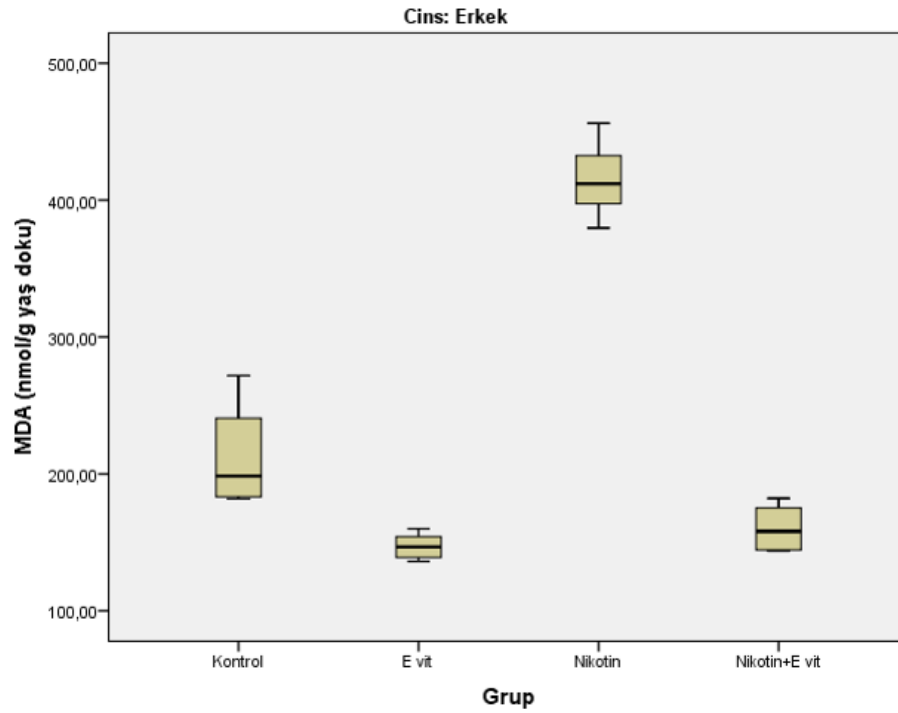
Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, nikotin grubu hem prenatal hemde postnatal dönemdeki yavruların beyin dokusu MDA düzeyleri istatistiki olarak anlamlı şekilde artış gösterirken ($p<0,001$), E vitamini uygulaması MDA düzeylerini istatistiki olarak önemli derecede düşürmüştür ($p<0,001$) ve kontrol grubu değerlerine getirmiştir. Prenatal beyin dokusu MDA düzeylerinin gruplara göre dağılımı Şekil 4.14’de, Postnatal dişi ve erkek yavru MDA düzeylerinin gruplara göre dağılımı Şekil 4.15 ve Şekil 4.16’da verilmiştir.



Şekil 4.14. Prenatal beyin dokusu MDA düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması



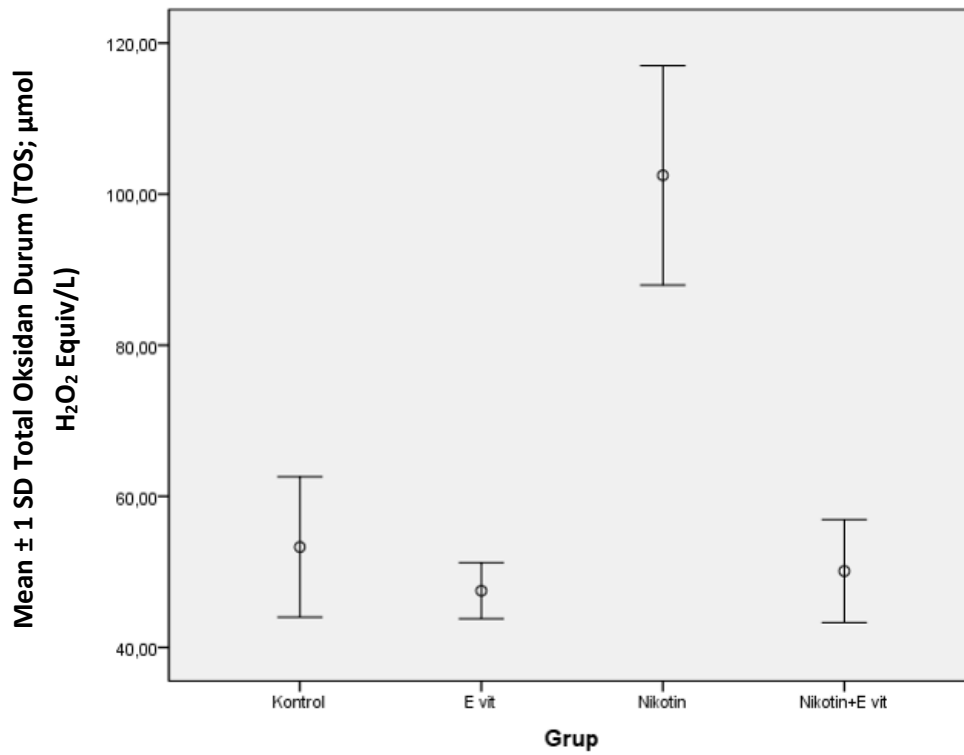
Şekil 4.15. Postnatal dişi beyin dokusu MDA düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması



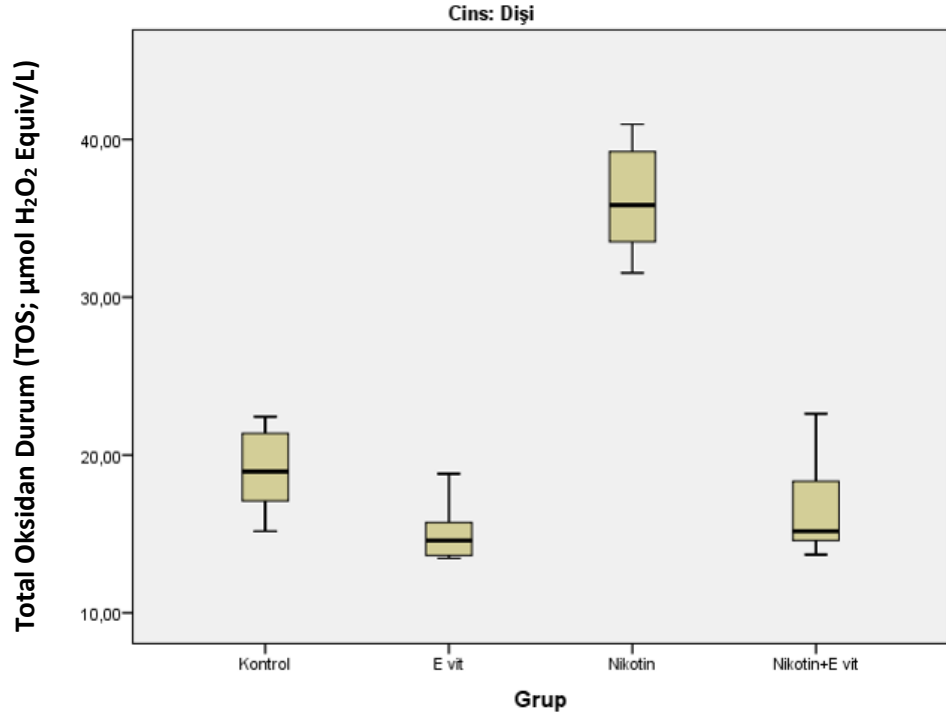
Şekil 4.16. Postnatal erkek beyin dokusu MDA düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması

4.2.4. Grupların TOS Düzeylerinin Karşılaştırılması

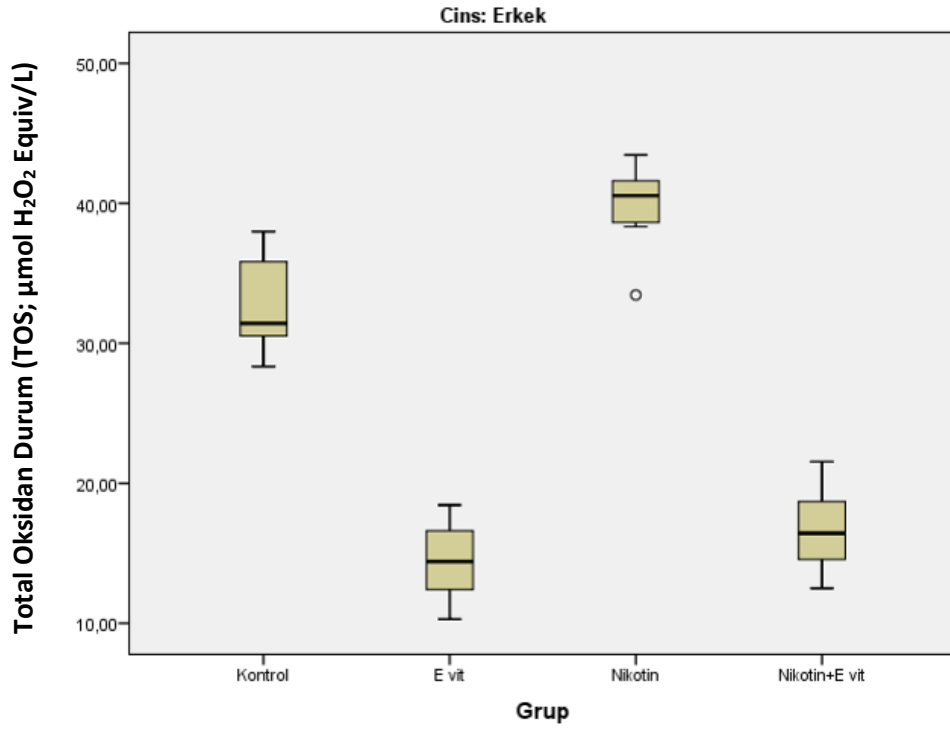
Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, nikotin uygulanan gruba hem prenatal hemde postnatal dönemdeki yavruların beyin dokusu TOS düzeyleri istatistiki olarak anlamlı derecede artış gösterirken ($p<0,001$), E vitamini uygulanan grupta TOS düzeyleri istatistiki olarak önemli derecede azalmış ($p<0,001$) ve kontrol grubu değerlerine getirmiştir. Prenatal beyin dokusu TOS düzeylerinin gruplara göre dağılımı Şekil 4.17’de, Postnatal dişi ve erkek yavru TOS düzeylerinin gruplara göre dağılımı Şekil 4.18 ve Şekil 4.19’da verilmiştir.



Şekil 4.17. Prenatal beyin dokusu TOS düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması



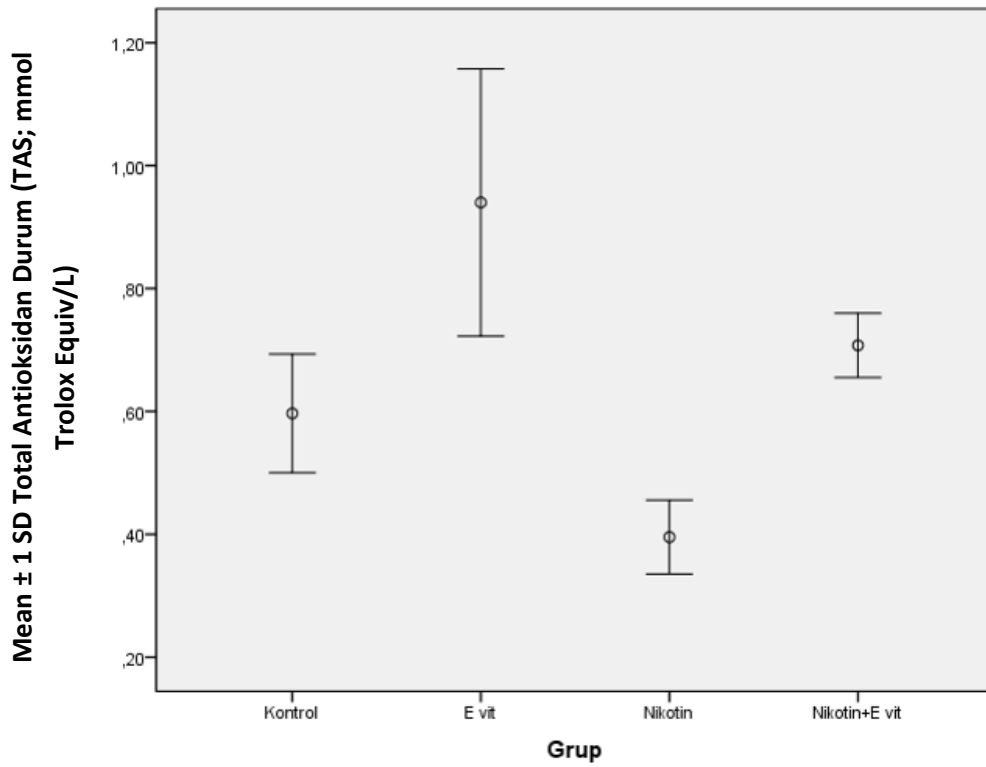
Şekil 4.18. Postnatal dişi beyin dokusu TOS düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması



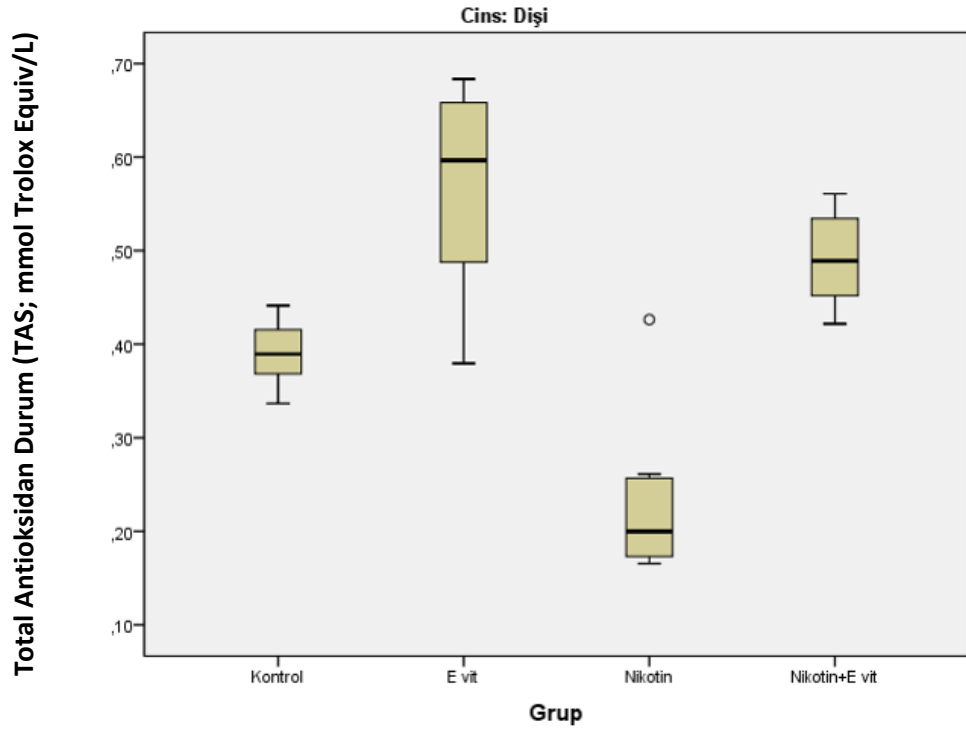
Şekil 4.19. Postnatal erkek beyin dokusu TOS düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması

4.2.5. Grupların TAS Düzeylerinin Karşılaştırılması

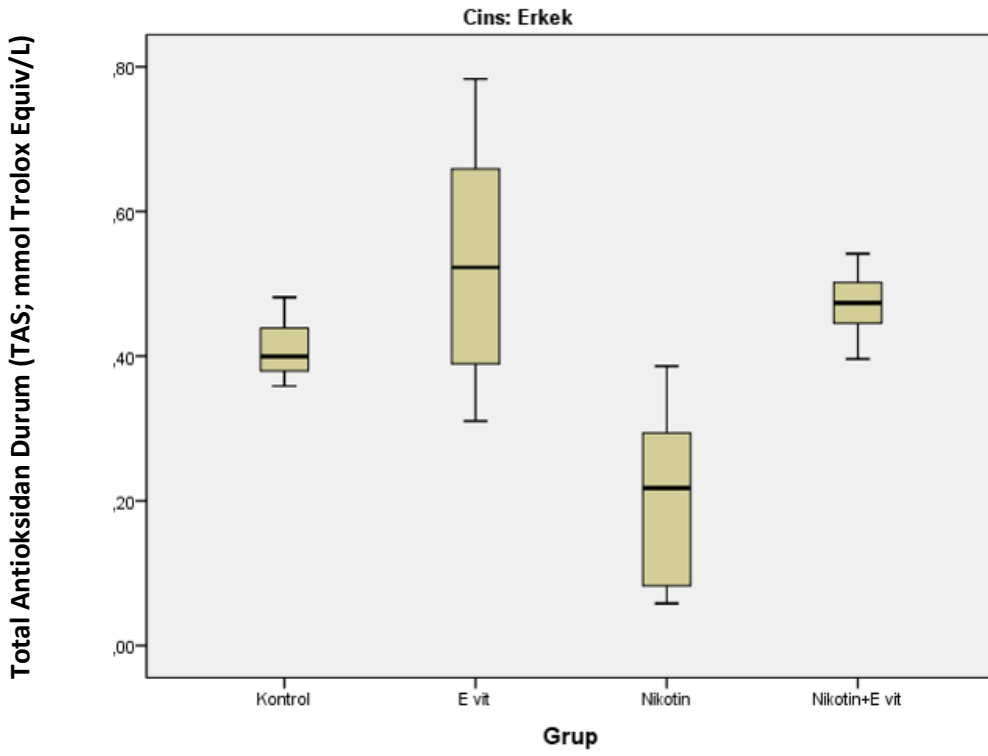
Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, nikotin uygulanan grupta hem prenatal hemde postnatal dönemdeki yavruların beyin dokusu TAS düzeyleri istatistiki olarak anlamlı derecede azalış gösterirken ($p<0,001$), E vitamini uygulanan grupta ise TAS düzeyleri istatistiki olarak önemli derecede artış göstermiş ($p<0,001$) ve kontrol grubu değerlerine yaklaşmıştır ($p<0,001$). Prenatal beyin dokusu TAS düzeylerinin gruplara göre dağılımı Şekil 4.20’de, Postnatal dişi ve erkek yavru TAS düzeylerinin gruplara göre dağılımı Şekil 4.21 ve Şekil 4.22’de verilmiştir.



Şekil 4.20. Prenatal beyin dokusu TAS düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması



Şekil 4.21. Postnatal dişi beyin dokusu TAS düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması



Şekil 4.22. Postnatal erkek beyin dokusu TAS düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Günümüzdeki en önemli toplumsal sağlık problemlerinden olan nikotin maruziyeti gebelik döneminden itibaren başlamaktadır. Özellikle beyin gelişiminin en hızlı olduğu 3.trimester en riskli dönemdir. Hayvan modellerinde prenatal olarak nikotin maruziyeti nöroteratojendir (225). Nikotin, kognitif fonksiyonun nöral temelinde hayati rol oynar (10).

Prenatal nikotin maruziyeti düşük doğum ağırlığı, davranış değişiklikleri ve kognitif fonksiyonlarda azalmaya neden olur. Son yıllarda nikotinin oksidan/antioksidan dengesini bozarak hasar yaptığıyla ilgili kanıtlar giderek artmaktadır. Deneysel çalışmalarda, sıçanlara nikotin uygulamasının; oksidatif stres belirteçlerinde yükselmeye, serbest radikal süpürücü enzimlerin aktivitesinde düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (226).

Biz gebe sıçanlara gebelikleri süresince ve laktasyon ile laktasyondan sonraki dönemde 15 hafta boyunca E vitamini vererek; nikotinin fetal yaşamda (prenatal) ve doğumdan sonraki dönemde (postnatal) yavru sıçanların oksidan antioksidan durumu üzerindeki olumsuz etkilerinin güçlü bir antioksidan olan E vitamini ile değerlendirmeyi amaçladık.

Bizim çalışmamızda gebe *Sprague Dawley* gebe sıçanlar 4 gruba ayrıldı. 1. Grup.(Kontrol grubu). Kontrol grubundaki gebe sıçanlara gebelik süresince (prenatal) ve doğumdan sonra 15 hafta boyunca (postnatal) herhangi bir işlem uygulanmadı. 2. Grup (E vitamini grubu). E vitamini grubundaki gebe sıçanlar gebelik süresince (prenatal) ve doğumdan sonra 15 hafta boyunca (postnatal) 300 mg/L konsantrasyonda E vitamini su ile birlikte aldılar. 3. Grup (Nikotin + E vitamini grubu). Nikotin + E vitamini grubundaki gebe sıçanlar gebelik süresince (prenatal) ve doğumdan sonra 15 hafta boyunca (postnatal) , 10 mg/L nikotin ve 300 mg /L konsantrasyonda E vitamini su ile birlikte aldılar. 4. Grup (Nikotin grubu). Nikotin grubundaki gebe sıçanlar gebelik süresince (prenatal) ve doğumdan sonra 15 hafta boyunca (postnatal), 10 mg/L nikotini su ile birlikte aldılar.

Birinci ve ikinci el tütün dumanında bulunan 4000'den fazla kimyasaldan biri olan nikotin, yüksek derecede bağımlılık yapma özelliği nedeniyle araştırmanın ana odağı olmuştur. Fetal gelişimde nikotine maruz kalma konusundaki verilerin çoğu, fare ve sıçan

gibi hayvan modellerini kullanan çalışmalardan elde edilmiştir (227). Nikotin, çoğunlukla tütünde bulunan alışkanlık oluşturan bir maddedir ve klinisyenler tarafından sigara içenlere sigarayı bırakmada yardımcı olmak için yaygın olarak reçete edilir.

Subkutan ve intraperitoneal yolla verilen nikotin strese yol açtığından oral yol tercih edilmektedir. Bununla birlikte, nikotinin intraperitoneal veya subkutan enjeksiyonlar yoluyla verildiği yöntemler, ne günlük hayatta sigaranın doğal nikotin kullanımı ile ne de sigarayı bırakmada kullanılan sakız, bant ve burun spreyleri gibi NRT ile karşılaştırılamamaktadır (228).

Farmakokinetik ölçümler kullanılarak yapılan deneysel çalışmalarda, nikotinin duman inhalasyonundan %30-60 oranında absorbe edildiği ve nikotinin metabolizmasındaki bireysel farklılıklara göre (67) 0,37 ile 1,56 mg arasında değişmesine rağmen sigara içmekten ortalama 1,0 mg nikotin elde edildiği gösterilmiştir (228).

Ayrıca nikotin bağımlılığı için iki altın standart ölçü olan Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND) ve Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. baskı (DSM-V), > 10 sigara içmek önemli kriterlerden biridir. Bu nedenle, bu çalışmada kullanılan dozaj, nikotine bağımlı bir kişi için maruz kalınan nikotin ile karşılaştırılabilir olmuştur (229).

Nikotin % 88 oranında plasentaya geçerek, fetal dolaşıma karışabilen bir bileşiktir. Anne sütüne de geçen nikotin, anne sütüyle beslenen bebeğin direkt olarak etkilenmesine sebep olmaktadır (230). Hızlı bir şekilde plasentadan geçerek amniyotik sıvıya karışan nikotin, fetusun derisi ile emilir. Doğumdan sonra, anne sütü ile beslenen yavruya, annenin plazmasındaki konsantrasyondan 2-3 kat daha fazla miktarda nikotin geçer (231). Çalışmalar maternal sigara içiminin, fetus dokularında nikotin ve kotinin birikimine neden olduğunu göstermiştir (230, 232).

Literatürde birkaç çalışma, gebelik sırasında annenin sigara içmesinin doğum ağırlığını azaltabileceğini ve düşük doğum ağırlıklı doğumlar ve erken doğum riskini önemli ölçüde artırdığını göstermiştir, aynı zamanda doza bağımlı ve zamana özgü ilişkileri de göstermektedir. Banderalli ve ark. insanlardaki klinik bir takip çalışmasında hamilelik ve laktasyon dönemindeki kısa ve uzun süreli nikotin kullanımının çocuklarda teratojenik etkilerini incelemişlerdir. Hamilelikte kısa süre sigara kullanımının erken doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal büyüme geriliği, yenidoğanda değişmiş beyin yapı ve fonksiyonları, fetal kalp gelişim sorunları, alveolarasyon düşüklüğüne sebep olduğu

bildirilmiştir. Uzun dönem kullanımın ise; obezite, yüksek kan basıncı, hırıltılı solunum, astım, bozulmuş akciğer fonksiyon, bronşit, hava yolu aşırı duyarlılığı riskini arttığını rapor etmişlerdir. Laktasyon döneminde sigara kullanımının nörogelişimsel ve davranışsal bozukluklara, uyku bozukluğuna, ani bebek ölümü sendromu riskinde artmaya, uzun dönem kullanımının ise bunlara ek olarak obezite, astım ve rhinitise sebep olduğu ortaya konmuştur (233). Jiayue ve arkadaşları gebelikte kronik nikotine maruz kalmaya yanıt olarak fetal vücut ve beyin ağırlığında bir azalma olduğunu göstermiştir (234).

Bizde çalışmamızda nikotine maruz kalan grupta literatüre benzer şekilde fetuslara ait demografik bulguların, diğer gruplara göre azaldığını gözlemledik. Çalışmamızda nikotin uygulamasının hem prenatal dönemde (yavru ağırlığı, beyin ağırlığı ve CRL mesafesi) hemde postnatal dönemdeki dişi ve erkek sıçanlarda (yavru ağırlığı ve beyin ağırlığı) fetal gelişim gösteren parametreleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalttığı gözlemlendi. Güçlü bir antioksidan olan E vitamini uygulaması ile bu morfolojik parametrelerin kontrol grubu düzeyine döndüğü tespit edilmiştir. Prenatal ve postnatal yavruların gelişim parametreleriyle ilgili olarak elde ettiğimiz veriler, daha önce yapılmış araştırmaların bulgular ile paralellik göstermektedir.

Sigara kullanan annelerin yavrularındaki düşük kilonun major nedeni, nikotinin sorumlu olabileceğini ileri süren Ernst ve ark. tütünün temel psikoaktif bileşeni olan nikotinin maternal periferik nikotinik asetilkolin reseptörlerini aktive ederek katekolamin salınımına yol açabileceğini ve sonuçta vazokonstriksiyon ve plasental kan akımındaki azalma sebebiyle fetal hipoksiye ve fetal büyüme geriliğine yol açabileceğini belirtmişlerdir (97). Buna ek olarak, sigara içenlerdeki düşük doğum ağırlığından nikotin aracılı plasental kan akımındaki azalma ve düşük maternofetal besin ve oksijen taşınımının sorumlu olabileceğini de bildirmişlerdir (235). Nikotin, sigara dumanında fetal gelişimi bozan bir bileşen olarak kabul edilmektedir (236).

Beyin gelişiminin erken başlangıcında, beyin gelişimi için en önemli unsurlardan biri olan oksijene ihtiyaç vardır. Sigara içmek beyne doğru oksijen verilmesini engelleyecektir. Buradaki sorun beyin biyokimyasıdır. Nikotin içeri girdiğinde, fetal biyokimyası bozar ve metabolit oranları nörogelişimsel sonuçları öngörmektedir (237, 238). Annenin sigara içmesi fetal beyin gelişimini ve işlevini düzenleyebilir. Maruz kalmamış bebeklere kıyasla doğum öncesi sigaraya maruz kalan bebeklerde beyin boyutunda azalma ve beyin fonksiyonlarında değişiklikler gözlenmiştir (233, 239).

Patolojik mekanizmalar, aksonal seviyede nikotin etkisi, sinaps oluşumu ve fetal hipoksiyi indükleyen karbon monoksit varlığından oluşur (13). Örneğin, dumanda bulunan karbon monoksit, hemoglobin üzerindeki boşluğu bağlamak için oksijenle rekabet ederek beyne yetersiz miktarda oksijen verilmesine neden olur. Oksijen ve diğer elementlerin ve besinlerin yetersizliği, anormal fetal beyin gelişimine yol açar. Bu anormallikler fiziksel, psikolojik olabilir (238, 240). Bu etkilerin altında yatan mekanizmalar arasında nikotin modüle eden aksonal yol bulgusu, nöronlarda sinaps oluşumu ve fetal hipoksiye yol açan ve fetal beyin gelişimine müdahale eden CO ve epigenetik değişiklikler (normal beyin gelişimi için önemli olan beyinden türetilen nörotrofik faktör BDNF-geninin DNA metilasyonunun düzenlenmesi gibi) olabilir (239).

Serbest radikal, en dış tabakasında en az bir eşleşmemiş elektron bulunan herhangi bir atomdur (241). Bu eşleşmemiş elektronlar, lipidler, proteinler ve karbonhidratlar gibi moleküllere karşı çok reaktiftir ve hücrel hasara neden olabilir (242). Serbest radikaller, birçok hücre tarafından koruyucu bir mekanizma olarak da üretilebilir. Nötrofiller, patojenlere saldırmak ve yok etmek için serbest radikaller üretirken, karaciğer detoksifikasyon için serbest radikalleri kullanır (243). Bununla birlikte, vücuttaki serbest radikallerin varlığı, kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, serebrovasküler hasarlar ve diyabetik komplikasyonlar gibi birçok hastalık sürecinin gelişmesinde ve ilerlemesinde de önemli bir role sahip olabilir (244).

Oksijen içeren herhangi bir serbest radikal, reaktif oksijen türleri (ROS) olarak adlandırılır (245). En yaygın olarak oluşan ROS, süperoksit anyon radikali ($O_2^{\bullet-}$) ve hidroksil radikalidir ($\bullet OH$) (246). $O_2^{\bullet-}$, bir oksijen molekülüne bir elektron eklendiğinde oluşur ve ROS'un en az reaktif türü olarak kabul edilir (247). $O_2^{\bullet-}$ üretildikten sonra, diğer serbest radikallerin oluşumuna yol açan ve sonunda H_2O oluşumuyla sona eren hızlı bir olaylar dizisini tetikler. İnsanlarda $O_2^{\bullet-}$ en yaygın olarak üretilen serbest radikaldir. Makrofajlar ve nötrofiller gibi fagositik hücreler, $O_2^{\bullet-}$ 'nin önemli kaynaklarıdır. Enflamatuvar bir yanıtta bu hücreler, bakteri gibi istilacı patojenlere saldıran serbest radikaller üretir. Enflamasyona yanıt olarak aktive fagositik hücreler tarafından $O_2^{\bullet-}$ üretimi, en çok çalışılan serbest radikal üreten sistemlerden biridir (241).

Oksijen iki hidrojen molekülünü çekerse, hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur. H_2O_2 , ROS ailesinin bir üyesidir ve seçici olarak serbest radikal oluşumuna katılabilir (248). H_2O_2 'nin çoğu hücrel enzim katalaz tarafından oksijene ve suya parçalanır. Katalaza ek olarak, glutatyon peroksidaz enzimi, H_2O_2 'nin ve vücuttaki lipidlerde oluşan peroksitlerin

parçalanmasından sorumludur (241). •OH, serbest radikal molekülleri arasında en reaktif olanıdır (249). •OH, hücre zarlarına ve lipoproteinlere, lipid peroksidasyonu adı verilen bir işlemle zarar verir. Düşük yoğunluklu lipoproteininde (LDL) lipidlere verilen lipid peroksidatif hasar, aterosklerozda önemli bir rol oynar (248).

Farmakolojik olarak aktif, bağımlılık yapıcı ve toksik bir bileşen olan nikotin, tütündeki en önemli alkaloiddir (250, 251). Nikotin, hem in vitro hem de in vivo koşullarda ROS'leri gibi serbest radikallerin üretimini destekler. ROS oksidatif strese önemli bir rol oynar ve sigara içenlerde antioksidan savunma mekanizmalarını değiştirir (252). Oksidatif stres, toksik maddelere maruz kalma ile ilişkili hücresel değişiklikler için önemli bir belirteçdir (13). Nikotin, serbest radikallerin ve ROS'nin oluşumuna yol açar ve böylece nükleik asitlerde, lipidlerde ve proteinlerde oksidatif stres hasarına neden olur (253, 254). ROS'un lipid molekülleri üzerindeki etkilerine lipid peroksidasyonu aracılık eder (251).

Beyin, artan oksijen tüketimi ve belirli hücresel zarlar nedeniyle en savunmasız organlardan biridir. Hücre zarları, lipitler ve çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengindir, bu nedenle oksidatif süreçler için bir hedeftirler (13, 255). Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin hücre membranlarındaki doymamış yağ asitleri ile tepkimeye girerek peroksit ve aldehit gibi çeşitli ürünlere yıkılması ile sonuçlanan reaksiyon zinciridir (256). Lipid peroksidasyonu, MDA ve genellikle en toksik olarak kabul edilen 4-hidroksinonenal (4-HNE) dahil olmak üzere birkaç yan ürünle sonuçlanır (257, 258). Nikotinin çeşitli organlar üzerindeki etkisi incelenmiştir. Ashakumary ve Vijayammal, alkol ve nikotin uygulamasının karaciğer, kalp, akciğer ve böbrek gibi sıçan dokularında lipid peroksitleri artırdığını bildirmişlerdir (251, 259).

Lipid peroksidasyonu oksidatif hasarın bir belirticidir ve MDA tarafından temsil edilir. Beyindeki lipid peroksidasyonu, nikotin uygulamasıyla önemli ölçüde ilişkilidir (13). Nikotinin etkisinin lipid peroksidasyon ürünlerinde artışa neden olduğu, serbest radikal süpürücü enzim aktivitelerinde ise düşüşler meydana getirdiği bildirilmektedir (260–262). Nikotin karaciğerde yarı ömrü uzun olan metaboliti kotinine okside olmakta ve dokularda serbest radikalleri artırarak oksidatif doku hasarını indüklemektedir (263).

Nikotin uygulamalarında GSH seviyelerinde belirgin bir azalma, MDA seviyelerinde ise artış olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda GSH'ın H₂O₂'in suya çevrilerek detoksifiye edilmesinde fonksiyon gördüğü ve GSH seviyelerindeki azalmaların antioksidan sisteme zarar verdiği rapor edilmektedir (264–266).

Antioksidan savunma sisteminin önemli bir bileşeni olan GSH'nın serbest radikallerin ve oksijen radikallerinin detoksifikasyonunu gerçekleştirmektedir. Antioksidan savunma sistemi, oluşan serbest radikalleri ortamdaki elemine etmektedir. GSH antioksidan savunma sisteminin en önemli bileşeni olup, doğrudan serbest radikal süpürücü olarak etki göstermektedir (267).

Memeli hücrelerinde bulunan GSH dış kaynaklı toksinlere maruz kalındığında karaciğer, akciğer ve böbrek gibi organlarda önem kazanmakta ve mitokondriyal oksidanlara karşı antioksidan olarak görev yaptığı bildirilmektedir (262, 268). Farelerin sigara dumanına maruz bırakıldıkları birçok çalışmada nikotinin karaciğer GSH ve GSH Px düzeylerini arttırdığı tespit edilmiştir (265, 269, 270). Hepatik GSH, hem ROS'un süpürülmesinde hem de ilaçların detoksifikasyonunda önemli rol oynamaktadır (267).

Xiao ve arkadaşları nikotine maruz kalan dişilerden doğan sıçanlarda aort endotelyumundaki oksidatif stresi belirlemiştir. Elde ettikleri sonuçlar aort endotelyumunda yüksek MDA seviyelerine işaret etmektedir (271). Yüksek MDA seviyeleri, elektronik mikroskopide gözlemlendiği gibi, ROS üretiminde bir artış ve aort duvarının tüm katmanlarının vasküler lezyonları ile ilişkilendirilmiştir (13). Çalışmamız MDA'nın benzer modifikasyonlarını gösterdi.

Bruin ve arkadaşları (272). fetal pankreasta gebelikte nikotine maruz kaldıktan sonra PC ve MDA'yı değerlendirerek oksidatif stres süreçlerini göstermiştir. Nikotin, mitokondride enzim fonksiyonlarının kaybına ve hücre yapısı bütünlüğüne katkıda bulunabilir (13, 253, 259) . MDA dokularda lipid peroksidasyonunu göstermek için kullanılan en yaygın parametredir. MDA düzeylerinde yükselme serbest radikaller tarafından oluşturulan hücre membran hasarını göstermektedir (273).

Çalışmamızda, beyin dokusu MDA düzeyleri nikotin uygulanan grupta artmış ve diğer gruplardaki (E vitamini, kontrol, E vitamini+nikotin) MDA düzeyleri ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu bulgulara dayanarak, nikotine bağlı lipid peroksidasyonunun prenatal ve postnatal beyin hasarında rol oynayan ana mekanizmalardan biri olabileceğini düşünüyoruz.

Antioksidanlar, vücut dokularında oksidasyonun zararlı etkilerine karşı koyabilen maddelerdir. Antioksidanlar, etki mekanizmasına göre iki sınıfa ayrılır: (1) Vitamin E ve beta-karoten gibi zinciri kıran antioksidanlar, mevcut bir serbest radikali stabilize etmek için bir elektron bağışlayarak serbest radikal oluşumunun "zincirini kırar"; ve (2)

koruyucu antioksidanlar, başlatıcı radikalleri bir oksidasyon zincirine başlamadan önce temizleyen enzimlerdir (274).

Zincir kıran antioksidanlar, koruyucu antioksidan enzimlerin bulunmadığı veya çok küçük miktarlarda bulunduğu hücre dışı boşluğun sıvılarında ve kanda bulunur (245). Bu küçük molekülü antioksidanlar, hem suda hem de yağda çözünen çeşitleri içerir. Yağda çözünen antioksidanlar, hücre zarlarında ve lipoproteinlerde bulunurken, suda çözünen antioksidanlar, hücrelerin içindeki sıvılar ve kandaki sıvılar gibi sulu ortamlarda bulunur (275).

Hücrelerin içindeki antioksidan enzimler, serbest radikallere karşı önemli bir savunmadır. ROS oluşumunun ve oksidasyonun önlenmesinden sorumlu olan ana enzimatik temizleyiciler, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyondur. SOD hemen hemen her oksijen bazlı organizmada bulunur ve ana işlevi, süperoksitin hidrojen peroksite dönüşümünü katalize etmektir. Bu reaksiyon genellikle vücudun birincil antioksidan savunması olarak kabul edilir çünkü daha fazla serbest radikal oluşumunu önler (274) . Katalaz ve glutatyon peroksidaz, süperoksitten türetilen H₂O₂ oluşumunu katalize ederek oksijene reaktif radikalleri detoksifiye etmeye çalışır (274). Glutatyon ayrıca çeşitli detoksifikasyon süreçlerinde önemli bir rol oynar. Glutatyon, bir hidrojen atomu vererek serbest radikallerle, özellikle hidroksil radikaliyle kolayca etkileşime girer. Bu reaksiyon, kanser dahil, serbest radikal patolojisinin ana kaynağı olduğu düşünülen reaktif hidroksil radikallerini nötralize ederek koruma sağlar (275).

Aşırı serbest radikaller, doku hasarı ve hipoksiden, çevresel faktörlere aşırı maruz kalmadan (sigara, ultraviyole radyasyon ve kirleticiler), antioksidan eksikliğinden veya serbest radikal temizleyicilerin yok edilmesinden kaynaklanabilir. Zararlı serbest radikallerin üretimi, vücudun antioksidan savunmalarının onları detoksifiye etme kapasitesini aştığında, oksidatif stres olarak bilinen bir durum ortaya çıkar. Oksidatif stresin neden olduğu hücresel hasar, 200'den fazla klinik bozuklukla ilişkilendirilmiştir (247).

Yağda çözünen bir antioksidan olan E vitamini, 1922'den beri üreme için gerekli bir besin maddesi olarak bilinmektedir (276). E Vitamini, hücreleri lipid peroksidasyonundan ve oksidatif DNA hasarından korur ve serbest radikallerin neden olduğu kronik hastalıkları önleme veya geciktirme yeteneğine sahiptir. E vitamininin sekiz izoformundan biri olan α -Tokoferol, doğadaki en güçlü antioksidandır (276, 277). PKOS'lu hastalarda, omega-3 yağ asitlerinin tüketimine bağlı olarak artan lipid

peroksidasyon düzeyinin, E vitamini uygulamasıyla azaldığı gösterilmiştir (278). Nikotinle tedavi edilen sıçanlarda, E vitamini yüksek seviyelerde biyokimyasal oksidatif belirteçleri düşürmüş ve karaciğer, böbrek ve kalpte antioksidan seviyelerini artırmıştır (251, 279). E vitaminin nikotin hasarını engelleyici etkilerinin olabileceğini düşünerek planladığımız bu çalışmada gebelikte (prenatal), laktasyon döneminde ve laktasyondan sonraki dönemdeki (postnatal) sıçanlara 15 hafta boyunca uygulanan nikotin beyin dokusu üzerinde meydana getirdiği hasarda E vitaminin koruyucu etkileri incelenmiştir.

Hücrel membranların ayrılmaz bir bileşeni olan E vitaminin hücrel zarları oksidatif hasardan koruduğu bilindiğinden (277, 280), nikotin ile birlikte uygulandığında, bu parametrelerde nikotine bağlı yükselmeleri azaltmıştır. Ayrıca E vitamini grubundaki oksidatif stres parametrelerinin kontrol grubuna göre daha az olması E vitamininin vücudumuzda günlük hayatımızda sürekli karşılaştığımız oksidatif stresi azalttığını düşündürmektedir (251).

Mevcut çalışmada lipid peroksidasyonu, hücre membranındaki yapıların serbest radikal hasarı sonucu ortaya çıkan MDA ölçümü ile takip edildi. Çalışmamızda prenatal ve postnatal dönemde nikotine maruz bırakılan gruptaki yavruların beyin MDA düzeyi, kontrol grubu ile kıyaslandığında nikotin MDA düzeyinde önemli bir artışa neden olduğu gözlemlenmiştir. Beyin dokusundaki MDA düzeyinin kontrol grubuna göre artış göstermesi, nikotine bağlı beyin hasarının gelişiminde lipid peroksidasyonunun rolünün bulunduğu görüşünü desteklemektedir. Nikotin + E vitamini grubunda ise ölçülen MDA değerinin nikotin verilen gruba göre azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalmanın muhtemel nedeni, E vitaminin nikotin neden olduğu serbest oksijen radikalleri süpürücü etkisi olabilir. Nikotin uygulanan gruba ait beyin TOS düzeyindeki yükselme kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamızda nikotin ile birlikte E vitamini uygulanan gruba ait yavruların beyin dokularında bulduğumuz TOS düzeyi, sadece nikotin alan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Bunun muhtemel nedeni olarak TOS'un beyin dokusundaki konsantrasyonunun artmasına yol açan oksidatif stresin E vitamini tarafından engellendiğini tahmin etmekteyiz.

Genel olarak membranlarda bulunan E vitamini, yeni radikal oluşumunu engelleyerek radikal zincirin yayılmasını engeller (251, 276).

Nikotin bağımlılığa neden olur ve beyin üzerinde çok sayıda olumsuz etkiye sahiptir. Merkezi sinir sistemi (CNS) ve otonom sinir sistemi işlevlerinin

değiştirilebileceğini belirtmek önemlidir - asetilkolin reseptörlerinin uyarılması, artan kalp hızı, yüksek tansiyon, titreme, ajitasyon ve anksiyete gibi abartılı sempatik tepkileri tetikleyebilir (239, 281). Nikotinik asetilkolin reseptörü (nAChR), çok sayıda hipokampal beyin hücresinde eksprese edilir ve farmakolojik çalışmalar, dikkat, öğrenme ve hafıza gibi hipokampusla ilgili davranışlarda nAChR sinyalini göstermiştir (282). Nikotin, kolinerjik sinyallemenin yanı sıra sinaptik hipokampal aktivitede yoğun ve uzun süreli etkilere sahiptir (13, 283). Nikotin, etkisini nAChR'lerini bağlayarak göstermektedir. nAChR'ler etkinleştirildiğinde, hücre içine Ca^{+} iyon akışı yükselir (284, 285). İntrasellüler Ca^{+} konsantrasyonunun artması organel fonksiyonu ve intrasellüler sinyalleri engelleyerek hücrede oksidatif strese yol açan reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimine neden olur (286). Böylece dokuda serbest yağ asiti konsantrasyonu ve MDA seviyesi yükselir (259).

Bu çalışmada nikotinin neden olduğu oksidatif hasarın göstergesi olan lipid peroksidasyonun E vitamini tedavisiyle düzeldiği gözlemlendi. Hücre zarlarında radikal bir temizleyici olarak E vitamini, nikotin kaynaklı lipid peroksidasyonunu ve antioksidan işlevi nedeniyle prenatal ve postnatal beyin hasarı önlemek için olası bir etkiye sahiptir.

Sıçanlarda ve insanlarda gözlemlenen sonuçlar arasındaki mevcut tutarsızlığın, nikotinin dozu, süresi, uygulanış şekli gibi farklı maruz kalma türlerine bağlanabileceği bildirilmiştir (13). Bununla birlikte, sonuçlarımız literatürdeki mevcut bulgulara katkıda bulunmakta ve nikotinin prenatal ve postnatal dönemdeki beyin hasarının oksidatif stres aracılı mekanizmalarına bir bakış açısı sunmaktadır.

GSH, beyin homojenatında, nikotine maruz kalmaya karşı antioksidan savunması için en alakalı kantitatif belirteç olduğu belirtilmiştir (13).

Bizim çalışmamızda, beyin dokusundaki TAS ve GSH seviyeleri ölçülerek yavruların oksidatif stresten ne düzeyde etkilendiği araştırılmıştır. Yavruların beyin dokusunda ölçülen TAS düzeyleri kontrol grubuna oranla sadece nikotin verilen grupta oldukça azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Nikotin ile birlikte E vitamini verilen sıçanların beyin dokusundaki TAS düzeyleri ise sadece nikotin alan grupla karşılaştırıldığında ise daha yüksek olduğu görülmüştür. Beyin dokusunda GSH düzeylerinin de TAS seviyeleri ile paralel bir şekilde arttığı ya da azaldığı tespit edilmiştir. Çünkü, GSH sonuçları değerlendirildiğinde nikotin uygulanan grupta, kontrol grubuna göre GSH değerlerindeki azalma net olarak görülmektedir. Bu da beyin dokusunda nikotine karşı oluşan hassasiyetin bir göstergesidir. E vitamini + Nikotin

grubunun beyin dokusundaki GSH değerinde gözlemlediğimiz artış, nikotinin meydana getirmiş olduğu hassasiyete karşı E vitaminin olumlu bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir. TAS düzeylerine ait sonuçlara bakıldığında annelerin nikotine maruz kalması yavru sıçanların beyin dokusundaki antioksidan durumun önemli derecede azalmasına neden olmaktadır. Ancak, nikotin alan gruplara E vitaminin eklenmesiyle nikotinin neden olduğu antioksidan düzeylerdeki bu azalmanın şiddetini baskıladığı görölmüştür. Bu durum, E vitaminin antioksidan gücüne bağlanmaktadır. Nitekim E vitamini ile yapılan pek çok oksidasyon çalışma onun antioksidan gücüne işaret etmektedir.

Süleyman ve arkadaşları nikotin verilen sıçanlarda *hippophae rhamnoides L.* bitkisinin etkilerini incelemek amacıyla yapmış oldukları çalışmada nikotin grubuna bitki ekstresi ve E vitamini verildiğinde MDA seviyesinin arttığı, nikotin grubuna bitki verildiğinde SOD aktivitesinin düştüğu, nikotin grubuna E vitamini verildiğinde ise GSH-Px aktivitesi arttığı göstermişlerdir. Yine sıçanlarda eritrosit GSH-Px ve SOD enzim aktivitelerinin nikotin uygulanmasına bağlı olarak azaldığı ve bu azalmanın vitamin E ile engellendiğini rapor etmişlerdir (287).

Gümüştekin ve arkadaşları, nikotin uygulanan sıçanların beyin dokusunda MDA düzeyinin arttığını bu artışın vitamin E tarafından engellendiğini ancak *Hippophea rhamnoides* bitkisinin engelleyemediğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada GST ve GSH-Px enzim aktivite düzeylerini nikotin uygulanan gruplarda düşük olarak bulunurken, SOD aktivitesinde herhangi bir değişim görölmemiştir. Antioksidan enzimlerdeki azalmanın yağda eridiği ve bu yüzden beyin dokusuna rahatça geçmesinden dolayı vitamin E uygulanmasıyla arttığı tespit edilmiştir (288).

Yine Gümüştekin ve arkadaşları yaptığı bir diğer araştırmada ise nikotinin kalp kasında MDA değerlerini yükselttiği, SOD ve GSH-Px aktivitelerinde ise düşüklüğe yol açtığını bildirmişlerdir. Aynı bitki ekstraktının kalp kasındaki MDA seviyesindeki yükselmeyi baskılarken, diğer antioksidan enzim aktivitelerini ise arttırdığını açıklamışlardır (253).

Erat ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada sıçanlara i.p. olarak 0.5 mg/kg/gün dozunda nikotin uygulamışlar ve çeşitli dokulardaki GR enzim aktivite düzeylerine vitamin E nin etkilerini hem in vivo hem'de in vitro olarak araştırmışlardır. Glutasyon redüktaz (GR)'ın in vivo aktivitesi nikotin tarafından karaciğerde % 61,5, akciğerde %65, kalpte %70,5, mide %72,5, böbrekte %64, testiste %71,5 ve beyinde %11,8 oranında

engellenirken, kasları etkilemediği görülmüştür. Vitamin E uygulaması ile nikotinin neden olduğu bu enzim aktivitesindeki azalma engellenirken, testis dokusundaki azalmaya herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (289).

Bu araştırmadan elde edilen in vitro sonuçlarda in vivo sonuçları destekler nitelikteydi. E vitamini ile ilgili yukarıda verilen çalışmaların dışında nikotinin çeşitli dokularda lipid peroksidasyon düzeylerinde oluşturduğu artış, antioksidan parametrelerde ise azalma ve bunların engellenmesine yönelik olarak çeşitli antioksidan maddelerle yapılmış pekçok çalışmalar da bulunmaktadır.

Nacera ve arkadaşları, yeşil çay ekstraktının (GTE) nikotine karşı koruyucu rolünü araştırmışlardır. Bu amaçla erkek albino sıçanlar, nikotin (2 ay boyunca 1 mg/kg vücut ağırlığı) enjekte edilerek ve ağızdan GTE %2 ilave edilerek tedavi edilmiştir. Plazma lipidlerinin seviyeleri, kardiyak MDA ve katalaz aktivitesi ölçülmüştür. Veriler, nikotinin kontrole kıyasla MDA seviyelerinde, LDH (laktat dehidrojenaz) ve aminotransferaz aktivitesinde önemli bir artışa neden olduğunu göstermiştir. Nikotine maruz kalan farelerin kalp dokusunda ciddi dejeneratif değişiklikler gözlenmiştir. Eşzamanlı GTE tedavisi, MDA seviyelerini, enzimatik aktiviteyi ve histolojik yaralanmaları önemli ölçüde normalleştirmiş veya iyileştirmiştir (290). Nikotin grubunda MDA düzeylerindeki artış, bizim bulgularımızla benzerlik göstermektedir. Buna ilaveten, total oksidan durumun göstergesi olan TOS düzeyleri de bizim çalışmamızda MDA ile paralellik göstermektedir.

Baykan ve arkadaşları maternal nikotin maruziyetine bağlı olarak yavru sıçanların kalp dokularında MDA seviyesinin arttığını ve melatonin tedavisi ile bu artışın anlamlı derecede azaldığını bildirmişlerdir (291).

El-Sokkkary ve arkadaşları yaptığı bir araştırmada kronik nikotin uygulanan sıçanların akciğer ve karaciğer dokularında melatoninin koruyucu etkileri incelenmiştir. Nikotin uygulanan sıçanlarda lipid peroksidasyonunun arttığı, GSH düzeyi ile SOD aktivitesinin azaldığı, nikotinle beraber melatonin uygulanan grupta ise lipid peroksidasyonunun azaldığı, GSH düzeyi ve SOD aktivitesinin ise normale döndüğü bildirilmiştir (292).

Şener ve arkadaşları yaptığı bir araştırmada kronik nikotin uygulanan ratların böbrek ve mesanelerinde β -glukanın koruyucu etkisi araştırılmıştır. Kronik nikotin uygulanan grupların böbrek ve mesane dokularında GSH aktivitesinin azaldığı, MDA

değerlerinin ise arttığı gözlemlenmiştir. β -Glukan verildiğinde ise GSH düzeyinin kontrol grubuna yaklaştığı ve MDA değerlerinin azaldığı tespit edilmiştir (293).

Okatani ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada da yetişkin sıçanların beyin dokusunda nikotin ile uyarılan oksidatif hasarın, melatonin uygulanması ile hafiflediği rapor edilmiştir (294).

Helen ve arkadaşları ratlarda yaptıkları çalışmada nikotinin karaciğer üzerinde oluşturduğu oksidatif strese karşı 90 gün 200 mg/kg/gün Vit.-C uygulamalarında elde ettikleri bulgular, nikotin verilen ratlarda serbest yağ asitleri ve MDA düzeyinin yüksek olduğu, Vit-C ile nikotinin birlikte verildiği ratlarda ise oluşan karaciğer hasarına karşı MDA düzeyinde azalma olduğunu öne sürmüşlerdir (265).

Nikotin, hücrede beş alt ünitesi olan nikotinik asetilkolin reseptörleri aracılığıyla hücre membranında bulunan ligand kapılı Ca kanallarını aktive eder (285). Artan Ca düzeyi hücre içi haberleşmenin bozulması ve organellerde hasar gibi etkilerin ortaya çıkmasına neden olur. Böylece, nikotin serbest oksijen radikallerinin aşırı miktarda üretilmesiyle oksidatif stresin meydana gelmesine yol açmaktadır (295).

Nikotinin hamilelik ve emzirme döneminde oksidan-antioksidan dengesini bozarak teratojenik etki gösterdiği literatürde birçok çalışmada bildirilmiştir.

Pintican ve arkadaşları, gebelikte etanol, kafein ve nikotine maruz kalmanın tetikleyebileceği histopatolojik değişiklikleri ile fetüslerde oksidan-antioksidan dengesini değerlendirmişlerdir. Fetüslerin beyin ve akciğer örneklerinin histopatolojik doku analizi yapılmıştır. Beyin ve akciğer homojenatları, oksidan-antioksidan dengesini MDA, PC, GSH ve tiyol grupları belirlemek için kantitatif olarak analiz edilmiştir. Serebral pro-oksidan kapasitede kontrollere göre artmış MDA seviyeleri ($p < 0.001$) ile alkole maruz kalan gruplarda artış gözlenmiştir. Nikotin ve kafein çalışma gruplarında artmış PC seviyeleri ile pulmoner ve serebral pro-oksidan kapasitede artış gözlenmiştir ($p < 0.001$). Düşük GSH seviyeleri, alkol, nikotin ve kafein gruplarında beyin antioksidan savunmalarında bir düşüş olduğunu göstermiştir. Gebelik öncesi ve gebelik dönemlerinde alkol ve nikotin maruziyeti, hipokampusta nöronal hipoplaziye ve beyin sapı tıkanıklığına neden olmuştur. Kafein, kontrollere kıyasla ihmal edilebilir farklılıklar kaydetmiştir (13).

Nikotine maruziyetin GSH düzeylerinde meydana getirdiği azalma bizim bulgularımızla paralellik göstermektedir. Ayrıca bizim çalıştığımız total antioksidan durum da GSH düzeyleriyle uyumluluk göstermektedir.

Yıldız ve arkadaşları, maternal nikotine maruz kalan sıçan yavrularının akciğerlerinde, melatonin iyileştirici etkilerinin araştırmışlardır. Nikotin grubuna ait akciğerlerdeki MDA seviyesinin kontrol ve sham grupları ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselmiş olduğu tespit edilirken; Nikotin + Melatonin grubunun MDA seviyesinin, Nikotin grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli şekilde azalmış olduğu gözlenmiştir. Gebelik ve laktasyon boyunca maternal Nikotin maruziyetinin, yavruların akciğer gelişimi üzerinde önemli yapısal değişikliklere neden olduğunu, antioksidan özelliği bilinen melatonin nikotinin neden olduğu akciğer hasarını hafiflettiğini göstermişlerdir (296). Bizim verilerimiz de bu çalışmanın bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

Akkoyun ve arkadaşları, fetal yaşamda nikotine maruz kalan sıçan böbrek dokusunda ellagik asit (EA)'ın olası koruyucu etkisini araştırmışlardır. Nikotin tedavisi, kontrollere göre nikotin grubunda vücut ağırlığı, GSH, GSH-Px ve SOD aktivitelerini önemli ölçüde azaltmış, MDA ve NO seviyelerini artırmıştır. EA tedavisi, N + EA grubundaki N + EA grubundaki vücut ağırlığını, GSH, GSH-Px ve SOD aktivitelerini azaltırken, MDA ve NO seviyelerini artırmıştır. EA'nın antioksidan, radikal temizleyici ve anti-apoptotik etkilerinden dolayı sıçanlarda nikotin kaynaklı nefrotoksisite ve oksidatif strese karşı koruyucu bir rol oynadığı bildirilmiştir (297).

Laktasyon sırasında maternal nikotin maruziyetinin yetişkin yavrularda karaciğer oksidatif durumu, insülin duyarlılığı ve morfolojisindeki uzun vadeli etkisini değerlendirmişlerdir. SOD, GSH-Px, CAT, nitrotirozin, 4HNE, IRS1, Akt1 ve PPAR'ların protein içeriği ölçülmüştür. Karaciğer ve plazmada MDA, bağlı protein karbonil içeriği, SOD, GPx ve katalaz aktiviteleri belirlenmiştir. Karaciğer morfolojisi ve trigliserid içeriği değerlendirilmiş; albümin ve bilirubin belirlenmiştir. Karaciğerde, daha yüksek MDA ve 4HNE seviyeleri, bağlı protein karbonil içeriği, SOD aktivitesi, ancak daha düşük GPx aktivitesi sunmuşlardır (298).

Nikotinin sıçan beyni gelişiminin farklı aşamalarında toksik etkilerini incelemişlerdir. Çalışma, 5 mg/kg vücut ağırlığı dozunda nikotin 21 gün boyunca alan A grubu olarak belirlenen yetişkin beyniyle, ikinci grup P'de, farklı gebelik evrelerindeki (P2-P4) yavrulara sadece 7 günlük bir süre için anneden nikotin maruziyetleri verilmiş, ardından 40 günlük yaşına gelene kadar iyileşme izlenmiştir. Asetilkolin esterase aktivitesinde önemli bir azalma ile iyi korelasyon gösteren yetişkin sıçanlarda uzun süreli bellekte önemli bir azalma gözlenmiştir. Eş zamanlı olarak, nikotine maruz kalan yetişkin

sıçanlarda MDA içeriği ile değerlendirildiği üzere lipidlerin peroksidasyonundaki artışı açıklayabilen toplam glutatyon, GSH içeriği ve katalaz aktivitesinde önemli bir azalma gözlenmiştir. Maternal nikotin maruziyetinin sonuçları, değişiklikler en az erken gebelik döneminde, yani P2 (gebelik döneminin 2-9 günü), P3 (gebelik döneminin 7-14 günü) ve P4 ile karşılaştırıldığında (Sütten kesilme döneminin 21 günü) farklı maruz kalma rejimleri sırasında farklıydı. Çalışma, nikotine maruz kalmanın sonuçlarının beyin gelişiminin farklı aşamalarında değiştiğini göstermektedir (299).

Mızrak ve arkadaşları yaptıkları çalışmada nikotinin (düşük doz 0,4 mg/kg ve yüksek doz 6 mg/kg) prenatal ve postnatal dönemde kullanımının yavru sıçanların anatomik ve fizyolojik gelişimini negatif yönde etkilediğini belirtmişlerdir. Doğumdan sonraki 12. ayda sıçanlarda düşük doz nikotinin fizyolojik olarak herhangi bir negatif etkisinin olmadığı ancak bağımlılığa sebep olduğunu bildirmişlerdir. Yüksek doz nikotinin ise kontrol grubuna göre karaciğer MDA düzeylerinde ciddi bir yükselik, böbrek SOD aktivitelerinde ise önemli bir düşüş olduğunu rapor etmişlerdir. Nikotinin oksidan-antioksidan dengesini bozarak fizyolojik gelişim parametrelerinde önemli değişimlere neden olduğunu bildirmişlerdir (226).

Baykan ve arkadaşları hamilelik ve emzirme döneminde nikotin uygulanmış gebe sıçanların yeni doğan yavrularında melatoninin nikotine bağlı miyokardiyal hasarı önlemedeki rolünü çalışmışlardır. Bu amaçla Sprague-Dawley sıçanlara yüksek doz (6 mg /kg) ve düşük doz (1 mg/kg) nikotin (gebeliğin başından laktasyon periyodu bitene kadar 11 hafta) verilmiş tedavi grubuna ise ek olarak melatonin (10 mg/kg) uygulanmıştır. Sonuç olarak melatoninin NO ve MDA düzeylerini azalttığı, plazma GSHPx ve SOD enzim aktivitelerini arttırdığı, bu şekilde nikotinin oluşturduğu myokard hasarına karşı koruyucu etki sergilediği bildirilmiştir (291).

Güneş ve arkadaşları, gebelik ve emzirme döneminde maternal nikotin maruziyetinin oksidan-antioksidan sistem üzerindeki olumsuz etkilerini ve askorbik asidin koruyucu etkisini araştırmışlardır. Sıçanlar dört gruba ayrılmıştır: Grup 1'de, gebe sıçanlar gebelik sırasında 1. ila 21. gün arasında ve emzirme döneminde (doğum sonrası 21. güne kadar) 6 mg/kg/gün nikotin deri altından verilmiştir. Grup 2 aynı dönemde nikotin ve Asc almıştır. Grup 3'te, sıçanlar emzirme döneminde nikotin verilmiştir. Kontrol hamile sıçanlar (Grup 4) sadece deri altından salin verilmiştir. Serum MDA, MPO ve SOD düzeyleri 21 günlükken belirlenmiştir. Nikotine maruz kalma doğum kilosunu ve hamilelikte kilo alımını azaltmıştır. Grup 1 ve Grup 2'de nikotine maruz kalan

sıçan yavrularının MDA değerleri kontrol ve Grup 3'ünden daha yüksek iken, grupların SOD ve MPO değerleri benzer bulunmuş, Grup 1 ve 2'nin ortalama doğum ağırlığı ve serum MDA seviyeleri de benzerlik göstermiştir. Plasental transfer yoluyla nikotine maruz kalma, MDA seviyesindeki bir artışın gösterdiği gibi oksidatif stresi artırmıştır. Asc takviyesi, maternal nikotin maruziyetinin olumsuz etkilerini engellememiştir (300).

Özkutan ve arkadaşları, emzirme döneminde nikotin maruziyetinin anne sütüyle beslenen sıçan yavruları üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Doğumdan sonra emziren annelere (2 mg/kg/gün) nikotin verilmiş ve emzirme döneminde 10 gün devam edilmiştir. Kontrol grubundaki hayvanlar (n= 4) aynı süre boyunca salın almıştır. Emzirilen sıçanlar postnatal 10. günde tartılmış ve histopatolojik inceleme için akciğer, karaciğer, böbrek, dalak ve ince bağırsaktan örnekler alınmıştır. Anne karaciğeri ve yavrularda SOD, CAT aktiviteleri ve MDA seviyeleri ölçülmüştür. Böbrek, dalak ve ince bağırsak dokusunun histopatolojik incelemesi herhangi bir anormallik göstermemiştir. Deney grubunda SOD ve CAT aktiviteleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış ($p < 0.001$), ancak MDA düzeyleri anlamlı olarak artmıştır ($p < 0.001$). Bu sonuçlar, maternal nikotin maruziyetinin oksidatif stresi uyardığını ve emziren yavruların akciğerinde ve karaciğerinde zararlı histopatolojik değişikliklere neden olduğunu göstermektedir (301).

Yavaşcan ve arkadaşları, maternal nikotin maruziyeti (yüksek doz 6 mg/kg/gün, düşük doz 3 mg/kg/gün) sonucunda yavrularda oluşan miyokardiyal hasara karşı antioksidan ajanlar olan melatonin (10 mg/kg/gün) ve ginkgo bilobanın (150 mg/kg/gün oral) olası koruyucu etkilerini biyokimyasal ve patolojik parametreler kullanarak değerlendirmiştir. Sıçanlara gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon süresi boyunca toplam 11 hafta nikotin, gebelik ve üç haftalık laktasyon boyuncada melatonin uygulanmıştır. Çalışma sonucunda nikotine bağlı miyokardiyal hasarın patogenezinde miyokardiyal antioksidan enzim aktivitelerindeki düşmenin (miyokardiyal GSH-Px ve SOD aktivitelerinde) serbest radikallerde ve lipid peroksidasyon ürünlerinde artışa yol açtığını bildirmişlerdir. Melatoninin, miyokardiyal MDA ve NO düzeylerinde ciddi düşüşü ve miyokardiyal GSH-Px ve SOD enzim aktivitelerindeki önemli artış ile antioksidan etki göstermiştir. Araştırmalarında melatoninin nikotine bağlı ağır kardiyak hasarı önleyebileceğini belirtmişlerdir (302).

Şener ve arkadaşları, kronik nikotin maruziyetinin (0,6 mg/kg nikotin bitartarat) ürogenital sistem ve aorta yol açabileceği, oksidan hasara karşı melatoninin (10 mg/kg)

koruyucu etkilerini araştırdıkları çalışmalarında Wistar albino gebe sıçanlara 21 gün boyunca hem nikotin hem de melatonin verilmiştir. Sonuç olarak nikotin yeni doğan sıçanlarda ürogenital sistemde ve aortada oksidan hasara yol açtığı ve buna bağlı olarak doku fonksiyonlarını bozduğunu tespit etmişlerdir. Güçlü bir antioksidan olan melatoninin ise lipid peroksidasyon ve glutatyon seviyelerinde artışa yol açarak, oksidan hasara karşı koruyucu etki gösterdiğini bildirmişlerdir (303).

Nikotine doğum öncesi ve doğum sonrası maruziyetin, büyüyen hayvanlarda gelişen dokuları etkilediği gösterilmiştir. Sıçan yavruları, hamile ve emziren sıçanlara 0, 54 veya 108 mikrom nikotin içeren su ile beslenerek doğum öncesi ve / veya doğum sonrası 10 gün süreyle nikotine maruz bırakılmıştır. Nikotine maruz kalma, doğumda ve 10 günlükken ne boyutlarını ne de vücut ağırlıklarını etkilememiştir. Nikotine doğum öncesi maruz kalma, doğumda karaciğer MDA seviyelerini etkilememiştir. Bununla birlikte, doğum sonrası nikotine daha fazla maruz kalma olup olmadığına bakılmaksızın, 10 günlükken nikotine maruz kalan sıçan yavrularında karaciğer MDA'sı önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Daha önce maruz kalmamış yavrulara 54 veya 108 mikrom nikotine doğum sonrası nikotin maruziyeti, 10 günlükken karaciğer MDA'sını etkilememiştir. Karaciğer SOD seviyelerindeki önemli düşüş, karaciğer hasarını yansıtmaktadır ve SOD enzim üretiminin nikotin kaynaklı aşağı regülasyon olasılığını göstermiştir (304).

Çalışmamızın sonuçları, risk faktörlerine kronik maruziyetle ilgili olarak oksidatif stres belirteçleri ve anti-oksidatif savunma belirteçlerinin spesifik modifikasyonlarını göstermektedir. Oksidatif stres artışı TOS'a bağlıdır ve antioksidan savunma azalması TAS'a bağlıdır. Sonuçlarımız, oksidasyon-redüksiyon dengesini korumak için seçilmiş olgularda prenatal ve postnatal dönemde antioksidan uygulama gerekliliğini destekleyebilir. Prenatal-postnatal dönemde nikotinik beyin hasarı, prooksidatif faktörler olarak TOS ve MDA'nın artması yoluyla oksidatif stresin indüksiyonu, TAS ve GSH yoluyla antioksidan savunmanın azalması ile açıklanabilir. Bulgularımız, prenatal ve postnatal nikotin maruziyetinin beyin hasarı üzerindeki etkisini incelemek için yeni yollar açmaktadır.

Gebeliğin ilk gününden başlayarak, hem prenatal hemde postnatal dönemde 15 hafta boyunca 10mg/L su içinde nikotin verilerek yaptığımız çalışmamızda, nikotin muhtemel nörotoksik etkilerine karşı koruyucu olarak 300 mg/L su içinde E vitamini verilmiştir. Fetal dönemde nikotin ve E vitamini uygulanan yavruların yaklaşık yarısında

doğumdan sonra çalışma sonlandırıldı (prenatal); geri kalan yavrular fetal, laktasyon ve daha sonraki dönemde toplam 15 hafta süresince nikotin ve E vitamini almaya devam ettiler (postnatal). Prenatal ve postnatal yavru sıçanların beyin dokusunda MDA, GSH, TAS ve TOS düzeyleri ölçülmüştür. Sonuç olarak hem prenatal hemde postnatal grupta nikotin uygulaması, yavru sıçanların beyin dokusunda MDA ve TOS düzeylerini ciddi derecede yükselttiği, GSH ve TAS seviyelerini ise anlamlı derecede azalttığı, nikotin ile beraber uygulanan E vitamini grubunda ise yavru sıçanların beyin dokusunda, nikotin grubuna göre MDA ve TOS düzeylerini ciddi derecede düşürdüğü, GSH ve TAS seviyelerini anlamlı oranda yükselttiği ortaya konulmuştur. Bu sonuçlar nikotin uygulamasının prenatal ve postnatal yavru beyin dokularında oksidatif strese neden olduğunu ve E vitamininin nikotin nörotoksitesine karşı koruyucu antioksidan etkilerinin tam olarak gerçekleştiğini göstermiştir. Bizim bu araştırmadaki sonuçlarımız, yapılan diğer çalışmaların sonuçları ile uyum göstermiştir.

Artan MDA ile azalan BDNF düzeyleri arasında bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. BDNF seviyelerindeki azalışın mekanizmasının oksidatif stresin yol açtığı birçok mekanizmadan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir (305). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), beyinde en bol bulunan nörotrofin büyüme faktörüdür ve hücrel büyüme, gelişme, hayatta kalma ve sinaptik aktivite için önemlidir (306). Sigara içenlerde BDNF gen polimorfizmleri nikotin bağımlılığı ile ilişkilendirilir ve kan BDNF seviyeleri değişir (307). Sigaranın (tütün) temel nöroaktif bir bileşeni olan nikotinin, BDNF seviyelerinde değişiklikleri doğrudan indüklediği gösterilmiştir (306). Gelişme sırasında, sinir sisteminin normal gelişimi için yüksek düzeyde BDNF ekspresyonu gereklidir (308). Gebelikte maruz kalındığında sigara özellikle gelişmekte olan beyin için zararlıdır; epigenetik değişikliklere yol açarak, etkilerini yetişkinliğe kadar uzun süre devam ettirebilir (306).

Bazı araştırmacılar nikotin enjeksiyonları ile tekrarlanan 7 günlük veya uzun süreli (4-6 hafta) tedavinin sıçan hipokampusünde BDNF'yi artırdığını bildirirken (309–312), farklı sonuç da yayınlanmıştır (313, 314). Diğer çalışmalarda ise, akut nikotin enjeksiyonları, sıçanlarda kortikal BDNF'yi etkilemeyeceği (315) ancak tekrarlanan enjeksiyonların kortekste BDNF'yi azalttığı (313) veya arttırdığı (311) bildirilmiştir (314). Sigara içenlerde plazma BDNF seviyeleri azalmakta ve tütün içimi bırakıldıktan sonra artmaktadır (314, 316, 317). Bu bulgular, mevcut nikotin uygulama yönteminin, dopaminerjik sinir yapılarının plastisitesini etkilediğini ve bağımlılıkla ilgili uzun süreli

nöronal değişiklikleri indüklediğini göstermektedir (314). Gelişmekte olan beyinde yüksek oranda ifade edilen önemli bir nörotrofik faktör olan BDNF, nöronların hayatta kalmasını ve sürdürülmesini desteklemede önemli bir rol oynar (318, 319) .

Wei ve arkadaşları (320) , doğum öncesi nikotine sürekli maruz kalmanın, prefrontal kortekste azalmış BDNF seviyeleri ve striatumda artan BDNF sergileyen dişi yavrulara yol açtığını bildirdiler (321, 322). Nikotinin BDNF üzerindeki etkileri daha önce bazı beyin bölgelerinde incelenmiştir. Akut nikotin enjeksiyonları, sıçanlarda kortikal BDNF'yi etkilemez (315) ancak tekrarlanan enjeksiyonların kortekste BDNF'yi azalttığı (313) veya arttırdığı (311) bildirilmiştir (314) .

Xiaoyu, doğum sonrası yavru sıçanlara nikotin uygulamasının yavru sıçanların frontal korteks ve hipokampusunda BDNF seviyelerinin azaldığını göstermiştir (323) .

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), beyindeki en bol büyüme faktörüdür ve erken yeni nöron farklılaşmasında, gelişiminde ve sinaps büyümesinde ve tam gelişmiş nöronların ve sinaptik aktivitenin hayatta kalmasında kritik bir rol oynar (306). Sigaranın (tütün) temel nöroaktif bir bileşeni olan nikotinin, BDNF seviyelerinde değişiklikleri doğrudan indüklediği gösterilmiştir (306).

Sakr ve arkadaşları 2 ay süresince egzersiz uyguladıkları 4 haftalık ratlara koruyucu olarak günlük 100 mg/kg E vitamini uygulamışlardır. Çalışma sonuçları yavru sıçanların beyin dokusunda BDNF seviyelerini gen ekspresyon düzeyinde incelediklerinde egzersiz grubunda azalan gen ekspresyon düzeylerinin E vitamini uygulamasıyla BDNF gen ekspresyon düzeyinin istatistiki olarak arttığını bildirmişlerdir (324).

Wu ve arkadaşları 1 ay süresince sıçanlara morris yüzme tankında sıvı perküsyon hasarı modeli oluşturmuşlar ve koruyucu olarak 500 IU/kg E vitamini uygulayarak yaptıkları çalışmada BDNF düzeylerini araştırmışlardır. Beyin dokusunda sıvı perküsyon hasarı modeli uygulanmasıyla azalan BDNF düzeylerinin E vitamini alımıyla kontrol grubu değerlerine yaklaşacak seviyede artış göstermiştir (325) .

BDNF, beyin gelişimi sırasında nöron büyümesini ve sinaptik fonksiyonun ve nöral plastisitenin sürekliliğini sağlayan önemli bir nörotrofik beyin gelişim faktörüdür. BDNF'nin en önemli işlevleri nöronların toksik etkilerden korunması ve nöronların hayatta kalmasıdır (326).

Erdemli ve arkadaşları, akrilamid kaynaklı toksisitenin düşük fetal BDNF seviyelerine sahip fetal beyin dokularında oksidatif doku hasarına sahip olduğunu

göstermiştir. Erdemli ve arkadaşları ayrıca bir antioksidan olan Vitamin E'nin normalize edilmiş BDNF seviyeleri ile fetal beyin üzerindeki Akrilamid toksisitesi üzerindeki önleyici etkisini belirtmiştir (326) .

BDNF seviyesinin azalmasına bağlı olarak nöronların büyüme ve farklılaşma potansiyelleri etkilenmekte, fonksiyonları azalmakta ve nöronlar canlılığını kaybetmektedir. Bu da korteks serebrideki nöron sayısındaki anlamlı azalışın sebebinin açıklamaktadır. Prenatal ve postnatal dönemde nikotin uygulamasının yavru sıçanların beyin dokusunda BDNF seviyelerinin çok ciddi oranda azaldığı ve bu azalmaya bağlı olarak yavruların morfolometrik gelişim parametrelerinde dikkat çeken anormalliklerin meydana geldiği ve bu etkilerin E vitamini uygulamasıyla neredeyse tamamen geri döndürüldüğü tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda nikotin uygulanan gruplardan elde edilen oksidan-antioksidan parametrelerin sonuçları nikotinin fetal beyin dokusunda oksidatif strese neden olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak nikotin kaynaklı oksidatif stres ve sonrasında meydana gelen oksidatif doku hasarı fetal beyin dokusu BDNF düzeylerini azaltmıştır. Nikotinle beraber uygulanan E vitamini ise nikotin kaynaklı serbest radikalleri süpürücü etkiyle ortadan kaldırdığı ve sonuçta oksidatif stresi baskılayarak BDNF seviyelerini normal düzeye getirdiğini düşünmekteyiz. BDNF artışının olası mekanizmasının BDNF geninin transkripsiyonu ve/veya translasyonu aşamasında baskılayıcı etki gösteren serbest radikallerin E vitamini tarafından ortamdan uzaklaştırıldığı kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Nikotin hem prenatal hemde postnatal dönemde sıçanların beyin dokusunda GSH ve TAS seviyelerini anlamlı derecede azaltarak, MDA ve TOS düzeylerini önemli derecede arttırarak, oksidatif stres ve sonrasında oksidatif doku hasarına yol açmıştır.

Prenatal ve postnatal gruplarda nikotin ile E vitaminin birlikte verilmesi, nikotinin sıçan beyinde meydana getirdiği oksidatif stresi baskılayarak, oksidatif doku hasarını ciddi derecede engellemiş ve güçlü bir antioksidan etki sergilemiştir.

Prenatal ve postnatal dönemde nikotine maruz kalan sıçanlarda, beyin BDNF seviyeleri anlamlı bir şekilde düşmüştür. Nikotin ile E vitaminin birlikte verilmesi,

sıçanların beyinde BDNF düzeylerini anlamlı bir şekilde arttırarak normal seviyelere getirmiştir.

Bizim çalışmamız, prenatal ve postnatal nikotin maruziyetinin sıçanların beyin dokusunda BDNF seviyelerini önemli düzeyde düşürdüğünü ortaya koyan ilk bulgulardır. Bu sebeple nikotinin prenatal postnatal sıçan beyin dokusunda BDNF seviyelerini düşürme mekanizmasının tam olarak ortaya konabilmesi için, BDNF gen transkripsiyonu ve translasyonunun incelenmesine ihtiyaç vardır.

Bu nedenle oksidan-antioksidan dengesini korumak için prenatal ve postnatal nikotin maruziyetinde, beyin antioksidan kapasitesini arttırmak gelecekteki nörolojik işlev bozukluğundan korumak için bir çözüm olabilir.

Elde edilen bu sonuçlar ile E vitamini içeriği yüksek olan gıdaların gebelik ve laktasyon dönemlerinde beslenmede yer almasının sadece nikotin alan annelerde değil aynı zamanda gebeliğin ilerlemesiyle artan oksidatif stresin azaltılmasında veya vücuttaki antioksidan enzim aktivitelerinin artırılmasında prenatal ve postnatal dönemlerdeki yavruların normal beyin gelişiminin korunmasına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: Smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 2004;6(SUPPL. 2):S125-140.
2. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014;1-22
3. Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010.
4. Mattson K. “Maternal smoking during pregnancy- Long-term health effects in the offspring”. Institute of Laboratory Medicine, Division of Occupational and Environmental Medicine. Doctoral Dissertation, İsveç: Lund University, 2015
5. Mackay J., Eriksen M. WHO The Tobacco Atlas: World Health Organization; 2002;10.
6. Balkaya NA., Vural G., Eroğlu, K. Gebelikte belirlenen risk faktörlerinin anne ve bebek sağlığı açısından ortaya çıkardığı sorunlar. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2014; 1(1), 6-16.
7. Semiz O, Sözeri C, Cevahir R, Şahin S, Kılıçoğlu SS. Sakaryada bir sağlık kuruluşuna başvuran gebelerin sigara içme durumlarıyla ilgili bazı özellikler. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2006; 15 (8), 149-52.
8. Alkam T, Nabeshima T. Molecular mechanisms for nicotine intoxication. *Neurochem Int* 2019; 125:117-26.
9. Hralová M, Marešová D, Riljak V. Effect of the Single-dose of Nicotine-administration on the Brain Bioelectrical Activity and on Behaviour in Immature 12-day-old Rats. *Prague Medical Report* 2010; 111(3): 182–90.

10. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. In: Nicotine Psychopharmacology, *Handb Exp Pharmacol*, eds. , Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2009; pp. 29–60.
11. Barik J, Wonnacott S. Molecular and cellular mechanisms of action of nicotine in the CNS. In: Nicotine Psychopharmacology, *Handb Exp Pharmacol*, eds., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2009; pp. 173–207.
12. Balsevich G, Poon A, Goldowitz D, Wilking JA. The effects of pre- and post-natal nicotine exposure and genetic background on the striatum and behavioral phenotypes in the mouse. *Behav Brain Res* 2014;266:7–18.
13. Pintican D, Strilciuc Ș, Armean SM, Miha D. Effects of ethanol, nicotine and caffeine gestational exposure of female rats on lung and brain tissues in fetuses: morphological and biological study. *Rom J Morphol Embryol* 2019;60(2):643-51.
14. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: What role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 637-46.
15. Yeum KJ, Russell RM, Krinsky NI, Adlini G. Biomarkers of antioxidant capacity in hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. *Arch Biochem Biophys* 2004; 430(1): 97-103.
16. Chan YL, Oliver BG, Chen H. What lessons have we learnt about the impact of maternal cigarette smoking from animal models? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020;47(2):337-44.
17. Aguilar A, Alvarez-Vijande R, Capdevila S, Alcobarro J, Alcaraz A. Antioxidant Patterns (Superoxide Dismutase, Glutathione Reductase, and Glutathione Peroxidase) in Kidneys From Non- Heart-Beating-Donors. *Transplantation Proc* 2007; 39: 249-52.
18. Chan YL, Saad S, Al-Odat I, Zaky AA, Oliver B, Pollock C, Li W, Jones NM, Chen H. Impact of maternal cigarette smoke exposure on brain and kidney health outcomes in female offspring. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2016 Dec;43(12):1168-1176.
19. Al-Malki AL, Moselhy SS. Protective effect of vitamin E and epicatechin against nicotine-induced oxidative stress in rats. *Toxicol Ind Health*. 2013;29(2):202–8.

20. Drope J, Schluger N, Cahn Z, Drope J, Hamill S, Islami F, et al. The Tobacco Atlas. Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies . *the American Cancer Society, Inc* 2018; 14 p.
21. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung: Preliminary report. *Br Med J* 1950;739–48.
22. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(2):183–92. .
23. The European Commission. Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes. *Special Eurobarometer* 2015; 429: 214 p.
24. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health NCI. National Cancer Institute and Centers for Disease Control and Prevention. Smokeless Tobacco and Public Health: A Global Perspective. 2014;14–7983.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Best Practices User Guide: Health Equity in Tobacco Prevention and Control. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2015;1–52.
26. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, Raising taxes on tobacco. 2015;1–103.
27. World Health Organization. WHO Global Report: Mortality attributable to tobacco. 2012; 3 p.
28. Delay C. Smoking and infertility. *Fertil Steril* 2004;81(4):1181–6.
29. Rogers JM. Tobacco and pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009;28(2):152–60.
30. Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: A critical review. *Toxicol Sci* 2010;116(2):364–74.
31. Dietz PM, Homa D, England LJ, Burley K, Tong VT, Dube SR, et al. Estimates of nondisclosure of cigarette smoking among pregnant and nonpregnant women of reproductive age in the United States. *Am J Epidemiol* 2011;173(3):355–9.

32. England LJ, Grauman A, Qian C, Wilkins DG, Schisterman EF, Yu KF, et al. Misclassification of maternal smoking status and its effects on an epidemiologic study of pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 2007;9(10):1005–13.
33. Tong VT, Dietz PM, Morrow B, D’Angelo D V., Farr SL, Rockhill KM, et al. Trends in smoking before, during, and after pregnancy--Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, United States, 40 sites, 2000-2010. *MMWR Surveill Summ* 2013;62(6):1–19.
34. EURO-PERISTAT Project with SCPE and EUROCAT. European Perinatal Health Report. The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. *Eur Perinat Heal Rep* 2013;1–250.
35. Smedberg J, Lupattelli A, Mårdby AC, Nordeng H. Characteristics of women who continue smoking during pregnancy: A cross-sectional study of pregnant women and new mothers in 15 European countries. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14(1):1–16.
36. Kuntz B, Lampert T. Social Disparities in Maternal Smoking during Pregnancy: Comparison of Two Birth Cohorts (1996-2002 and 2003-2012) Based on Data from the German KiGGS Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016;76(3):239–47.
37. Dietz PM, England LJ, Shapiro-Mendoza CK, Tong VT, Farr SL, Callaghan WM. Infant Morbidity and Mortality Attributable to Prenatal Smoking in the U.S. *Am J Prev Med* 2010;39(1):45–52.
38. Schneider S, Schutz J. Who smokes during pregnancy? A systematic literature review of population-based surveys conducted in developed countries between 1997 and 2006. *Eur J Contracept Reprod Heal Care* 2008;13(2):138–47.
39. George L, Granath F, Johansson ALV, Olander B, Cnattingius S. Risks of repeated miscarriage. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006;20(2):119–26.
40. George L, Granath F, Johansson ALV, Annerén G, Cnattingius S. Environmental tobacco smoke and risk of spontaneous abortion. *Epidemiology* 2006;17(5):500–5.
41. Kyrklund-Blomberg NB, Gennser G, Cnattingius S. Placental abruption and perinatal death. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15(3):290–7.

42. Ananth C V., Cnattingius S. Influence of maternal smoking on placental abruption in successive pregnancies: A population-based prospective cohort study in Sweden. *Am J Epidemiol* 2007;166(3):289–95.
43. Balsevich G, Poon A, Goldowitz D, Wilking JA. The Effects of Pre- and Perinatal Nicotine Exposure and Genetic Background on Histological and Behavioural Phenotypes. *Behav Brain Res* 2012;266(March):7–18.
44. Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: Review of the epidemiological evidence. *Thorax* 1997;52(11):1003–9.
45. Duncan JR, Randall LL, Belliveau RA, Trachtenberg FL, Randall B, Habbe D, et al. The effect of maternal smoking and drinking during pregnancy upon 3H-nicotine receptor brainstem binding in infants dying of the sudden infant death syndrome: Initial observations in a high risk population. *Brain Pathol* 2008;18(1):21–31.
46. Pauly JR, Slotkin TA. Maternal tobacco smoking, nicotine replacement and neurobehavioural development. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2008;97(10):1331–7.
47. Wikström AK, Cnattingius S, Stephansson O. Maternal use of swedish snuff (Snus) and risk of stillbirth. *Epidemiology* 2010;21(6):772–8.
48. Wikström AK, Cnattingius S, Galanti M, Kieler H, Stephansson O. Effect of Swedish snuff (snus) on preterm birth. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2010;117(8):1005–10.
49. Baba S, Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Influence of smoking and snuff cessation on risk of preterm birth. *Eur J Epidemiol* 2012;27(4):297–304.
50. Baba S, Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Influence of snuff and smoking habits in early pregnancy on risks for stillbirth and early neonatal mortality. *Nicotine Tob Res* 2014;16(1):78–83.
51. Baba S, Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Changes in snuff and smoking habits in Swedish pregnant women and risk for small for gestational age births. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2013;120(4):456–62.
52. Glynn DA, Cryan JF, Kent P, Flynn RA, Kennedy MP. Update on smoking cessation therapies. *Adv Ther* 2009;26(4):369–82.

53. Ontario Medical Association. Rethinking stop-smoking medications: treatment myths and medical realities. *Ontario Medical Review* 2008; 75: 22–34.
54. Luck W, Nau H, Hansen R, Steldinger R. Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amniotic fluid of smoking mothers. *Dev Pharmacol Ther* 1985;8(6):384–95.
55. Shaw JLV, Dey SK, Critchley HOD, Horne AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod Update* 2010;16(4):432–44.
56. Shaw JLV, Oliver E, Lee KF, Entrican G, Jabbour HN, Critchley HOD, et al. Cotinine exposure increases fallopian tube PROKR1 expression via nicotinic AChR α -7: A potential mechanism explaining the link between smoking and tubal ectopic pregnancy. *Am J Pathol* 2010;177(5):2509–15.
57. Redman CW, Sargent IL. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. *Science* 2005;308(5728):1592–4.
58. Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Ros HS. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: Smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1):156–61.
59. Tikkanen M. Placental abruption: Epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(2):140–9.
60. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000;5(3):231–41.
61. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE, on behalf of the Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born Too Soon:Preterm birth matters. *Reprod Heal* 2013;10 (Suppl 1):S1.
62. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379(9832):2162–72.
63. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A, et al. Born Too soon the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Heal* 2013;10(Suppl 1):1–14.

64. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD RR. Epidemiology and causes of preterm birth. *Series*. 2008;371(9606):75–84.
65. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11(5):317–26.
66. Kyrklund-Blomberg NB, Granath F, Cnattingius S. Maternal smoking and causes of very preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(6):572–7.
67. Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatol* 1996;20(2):115–26.
68. Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: Effects of cigarette smoking and snuff. *Hypertension* 2010;55(5):1254–9.
69. Soperi M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002;2(5):372–7.
70. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med* 2007;25(1):21–39.
71. Abbott LC, Winzer-Serhan UH. Smoking during pregnancy: Lessons learned from epidemiological studies and experimental studies using animal models. *Crit Rev Toxicol* 2012;42(4):279–303.
72. Blencowe H, Cousens S, Jassir FB, Say L, Chou D, Mathers C, et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: A systematic analysis. *Lancet Glob Heal* 2016;4(2):e98–108.
73. Cnattingius S, Stephansson O. The epidemiology of stillbirth. *Semin Perinatol* 2002;26(1):25–30.
74. Smith GC, Fretts RC. Stillbirth. *Lancet* 2007;370(9600):1715–25.
75. Smith GCS, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, Connor JM, et al. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *J Am Med Assoc* 2004;292(18):2249–54.
76. Gupta PC, Subramoney S. Smokeless tobacco use and risk of stillbirth: A cohort study in Mumbai, India. *Epidemiology* 2006;17(1):47–51.

77. Ananth C V., Platt RW. Reexamining the effects of gestational age, fetal growth, and maternal smoking on neonatal mortality. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004;4:1–9.
78. Moon RY. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics* 2011; 128 (5): 1030–9.
79. Sawaguchi T, Kato I, Franco P, Kadhimi H, Groswasser J, Sottiaux M, et al. Arousal deficiency theory in sudden infant death syndrome with reference to neuronal plasticity. *Sleep Med* 2002;3(SUPPL. 2):57–60.
80. Sawaguchi T, Franco P, Kato I, Shimizu S, Kadhimi H, Groswasser J, et al. Association between sleep apnea and reactive astrocytes in brainstems of victims of SIDS and in control infants. *Forensic Sci Int* 2002;130(SUPPL.):30–6.
81. Moon RY et al. Sudden Infant Death Syndrome. *Lancet* 2007;370(9598):1578–87.
82. Sawnani H, Jackson T, Murphy T, Beckerman R, Simakajornboon N. The Effect of Maternal Smoking on Respiratory and Arousal Patterns in Preterm Infants during Sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(6):733–8.
83. Horne RSC, Franco P, Adamson TM, Groswasser J, Kahn A. Influences of maternal cigarette smoking on infant arousability. *Early Hum Dev* 2004;79(1):49–58.
84. Schneider J, Mitchell I, Singhal N, Kirk V, Hasan SU. Prenatal cigarette smoke exposure attenuates recovery from hypoxemic challenge in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(5):520–6.
85. Hafström O, Milerad J, Sandberg KL, Sundell HW. Cardiorespiratory effects of nicotine exposure during development. *Respir Physiol Neurobiol* 2005;149(1–3):325–41.
86. Huang YH, Brown AR, Costy-Bennett S, Luo Z, Fregosi RF. Influence of prenatal nicotine exposure on postnatal development of breathing pattern. *Respir Physiol Neurobiol* 2004;143(1):1–8.
87. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet* 2009;374(9703):1773–85.
88. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: A meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2004;82(3):213–8.

89. Shaw GM, Lammer EJ. Maternal Periconceptional Alcohol Consumption and risk for orofacial clefts. *J Pediatr* 1999;134(3):298–303.
90. Shaw GM, Nelson V, Carmichael SL, Lammer EJ, Finnell RH, Rosenquist TH. Maternal periconceptional vitamins: interactions with selected factors and congenital anomalies?. *Epidemiology* 2002;13(6):625–30.
91. Kang et al. 2003. nicotine inhibits palatal fusion and modulates nicotinic receptors and the PI-3 kinase pathway in medial edge epithelia. *Bone* 2003;6(3):129–42.
92. Ozturk F, Sheldon E, Sharma J, Canturk KM, Otu HH, Nawshad A. Nicotine exposure during pregnancy results in persistent midline epithelial seam with improper palatal fusion. *Nicotine Tob Res* 2016;18(5):604–12.
93. Morales-Suarez-Varela MM, Bille C, Christensen K OJ. Smoking habits, nicotine use, and congenital malformations [2]. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):51–7.
94. Coleman T, Cooper S, Thornton JG, Grainge MJ, Watts K BJ. A randomized trial of nicotine replacement therapy patches in pregnancy. *N Engl J Med* 2012;366(9):808–18.
95. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: A systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update* 2011;17(5):589–604.
96. Leite M, Albieri V, Kjaer SK, Jensen A. Maternal smoking in pregnancy and risk for congenital malformations: Results of a Danish register-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(8):825–34.
97. Ernst M, Moolchan ET, Robinson ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(6):630–41.
98. Jauniaux E, Burton GJ. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the feto-placental unit. *Early Hum Dev* 2007;83(11):699–706.
99. Shiono PH, Klebanoff MA, Berendes HW. Congenital malformations and maternal smoking during pregnancy. *Teratology* 1986;34(1):65–71.
100. Wigle DT, Arbuckle TE, Walker M, Wade MG, Liu S, Krewski D. Environmental hazards: Evidence for effects on child health. *J Toxicol Environ Heal - Part B Crit Rev* 2006;10(1–2):3–39.

101. Dwyer JB, McQuown SC LF. The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacol Ther* 2009;122(2):125–39.
102. Schmitz M, Denardin D, Laufer Silva T, Pianca T, Hutz MH, Faraone S, et al. Smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder, predominantly inattentive type: A case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(11):1338–45.
103. Jacobsen LK, Picciotto MR, Heath CJ, Frost SJ, Tsou KA, Dwan RA, et al. Prenatal and adolescent exposure to tobacco smoke modulates the development of white matter microstructure. *J Neurosci* 2007;27(49):13491–8.
104. Thapar A, Fowler T, Rice F, Scourfield J, Van Den Bree M, Thomas H, et al. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry* 2003;160(11):1985–9.
105. Obel G, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ, Østergaard J. Smoking during pregnancy and babbling abilities of the 8-month-old infant. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998;12(1):37–48.
106. Button TM, Maughan B MP. The relationship of maternal smoking to psychological problems in the offspring. *Early Hum Dev* 2007;83(11):727–32.
107. Wakschlag LS, Pickett KE, Kasza KE, Loeber R. Is prenatal smoking associated with a developmental pattern of conduct problems in young boys? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(4):461–7.
108. Höök B, Cederblad M, Berg R. Prenatal and postnatal maternal smoking as risk factors for preschool children's mental health. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2006;95(6):671–7.
109. Gatzke-Koop LM BT. Direct and passive prenatal nicotine exposure and the development of externalizing psychopathology. *Child Psychiatry Hum Dev* 2007;38(4):255–69.
110. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25(4):427–36.

111. Jacobsen LK, Mencl WE, Constable RT, Westerveld M, Pugh KR. Impact of smoking abstinence on working memory neurocircuitry in adolescent daily tobacco smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;193(4):557–66.
112. Buka SL, Shenassa ED, Niaura R. Elevated risk of tobacco dependence among offspring of mothers who smoked during pregnancy: A 30-year prospective study. *Am J Psychiatry* 2003;160(11):1978–84.
113. Oncken C, McKee S, Krishnan-Sarin S, O'Malley S, Mazure C. Gender effects of reported in utero tobacco exposure on smoking initiation, progression and nicotine dependence in adult offspring. *Nicotine Tob Res* 2004;6(5):829–33.
114. Kandel DB, Wu P, Davies M. Maternal smoking during pregnancy and smoking by adolescent daughters. *Am J Public Health* 1994;84(9):1407–13.
115. Weissman MM, Warner V, Wickramaratne PJ, Kandel DB. Maternal smoking during pregnancy and psychopathology in offspring followed to adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38(7):892–9.
116. Cornelius MD, Day NL. The effects of tobacco use during and after pregnancy on exposed children. *Alcohol Res Health* 2000;24(4):242–9.
117. Pattenden S, Antova T, Neuberger M, Nikiforov B, De Sario M, Grize L, et al. Parental smoking and children's respiratory health: Independent effects of prenatal and postnatal exposure. *Tob Control* 2006;15(4):294–301.
118. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: Systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129(4):735–44.
119. Oken, Levitan G. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: *Int J Obes* 2009;32(2):201–10.
120. Ino T. Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: Meta-analysis. *Pediatr Int* 2010;52(1):94–9.
121. England LJ, Aagaard K, Bloch M, Conway K, Cosgrove K, Grana R, et al. Developmental toxicity of nicotine: A transdisciplinary synthesis and implications for Emerging tobacco products. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;72:176–89.

122. Kim SY, England LJ, Kendrick JS, Dietz PM, Callaghan WM. The contribution of clinic-based interventions to reduce prenatal smoking prevalence among US women. *Am J Public Health* 2009;99(5):893–8.
123. Schneider S, Huy C, Schütz J, Diehl K. Smoking cessation during pregnancy: A systematic literature review. *Drug Alcohol Rev* 2010;29(1):81–90.
124. Curtin SC, Mathews TJ. Smoking Prevalence and Cessation Before and During Pregnancy: Data From the Birth Certificate, 2014. *Natl Vital Stat Reports* 2016;65(1):1–14.
125. Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE L-BJ. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(12).
126. Knopik VS et al. The epigenetics of maternal cigarette Smoking during pregnancy and effects on child development. *Dev Psyc* 2012;24(4):1377–90.
127. Holbrook BD. The effects of nicotine on human fetal development. *Birth Defects Res Part C Rev* 2016;108(2):181–92.
128. Clifford A, Lang L, Chen R. Effects of maternal cigarette smoking during pregnancy on cognitive parameters of children and young adults: A literature review. *Neurotoxicol Teratol* 2012;34(6):560–70.
129. Blood-Siegfried J, Rende EK. The Long-Term Effects of Prenatal Nicotine Exposure on Neurologic Development. *J Midwifery Women's Heal* 2010;55(2):143–52.
130. Wang X, Tager IB, Van Vunakis H, Speizer FE, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy, urine cotinine concentrations, and birth outcomes. A prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 1997;26(5):978–88.
131. Cornelius MD, Day NL. Developmental consequences of prenatal tobacco exposure. *Curr Opin Neurol* 2009;22(2):120–1.
132. Roza SJ, Verburg BO, Jaddoe VWV, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EAP, et al. Effects of maternal smoking in pregnancy on prenatal brain development. The generation R study. *Eur J Neurosci* 2007;25(3):611–7.
133. A. Slotkin T, Greer N, Faust J, Cho H, J. Seidler F. Effects of maternal nicotine

- injections on brain development in the rat: Ornithine decarboxylase activity, nucleic acids and proteins in discrete brain regions. *Brain Res Bull* 1986;17(1):41–50.
134. Armstrong DW, Wang X, Ercal N. Enantiomeric composition of nicotine in smokeless tobacco, medicinal products, and commercial reagents. *Chirality* 1998;10(7):587–91.
 135. Henningfield JE, Zeller M. Nicotine psychopharmacology research contributions to United States and global tobacco regulation: A look back and a look forward. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;184(3–4):286–91.
 136. Jacob P, Yu L, Shulgin AT, Benowitz NL. Minor tobacco alkaloids as biomarkers for tobacco use: Comparison of users of cigarettes, smokeless tobacco, cigars, and pipes. *Am J Public Health* 1999;89(5):731–6.
 137. Gori GB, Benowitz NL, Lynch CJ. Mouth versus deep airways absorption of nicotine in cigarette smokers. *Pharmacol Biochem Behav* 1986;25(6):1181–4.
 138. Kim KY, Lee YJ, Chung BC, Hong J, Jung BH. Relations between toxicity and altered tissue distribution and urinary excretion of nicotine, cotinine, and hydroxycotinine after chronic oral administration of nicotine in rats. *Drug Chem Toxicol* 2010;33(2):166–72.
 139. Benowitz NL. Clinical pharmacology of inhaled drugs of abuse: implications in understanding nicotine dependence. *NIDA Res Monogr* 1990;99:12–29.
 140. Smoking and Tobacco Control Monographs USDoHaH, Services PHS, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Risks associated with smoking cigarettes with low machine-measured yields of tar and nicotine. *Smok Tob Control Monogr* 2001;1–235.
 141. Armitage A, Dollery C, Houseman T, Kohner E, Lewis PJ, Turner D. Absorption of nicotine from small cigars. *Clin Pharmacol Ther* 1978;23(2):143–51.
 142. Jenner P, Gorrod JW, Beckett AH. The absorption of nicotine-1'n-oxide and its reduction in the gastro-intestinal tract in man. *Xenobiotica* 1973;3(6):341–9.
 143. Henningfield JE, Keenan RM. Nicotine Delivery Kinetics and Abuse Liability. *J Consult Clin Psychol* 1993;61(5):743–50.
 144. West R, Hajek P, Foulds J, Nilsson F, May S, Meadows A. A comparison of the

- abuse liability and dependence potential of nicotine patch, gum, spray and inhaler. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;149(3):198–202.
145. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med* 2010;362(24):2295–303.
146. Breese CR, Marks MJ, Logel J, Adams CE, Sullivan B, Collins AC, et al. Effect of smoking history on [3H]nicotine binding in human postmortem brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1997 Jul;282(1):7–13.
147. D C Perry , M I Dávila-García, C A Stockmeier KJK. Increased nicotinic receptors in brains from smokers: membrane binding and autoradiography studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289(3):1545–52.
148. Dahlstrom A, Lundell B, Curvall M, Thapper L. Nicotine and cotinine concentrations in the nursing mother and her infant. *Acta Paediatr Scand* 1990;79(2):142–7.
149. Lindell G, Lunell E, Graffner H. Transdermally administered nicotine accumulates in gastric juice. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51(3–4):315–8.
150. Dempsey DA, Benowitz NL. Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Saf* 2001;24(4):277–322.
151. Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev* 2005;57(1):79–115.
152. Schneider NG, Olmstead RE, Franzon MA, Lunell E. The nicotine inhaler: Clinical pharmacokinetics and comparison with other nicotine treatments. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(9):661–84.
153. Rose JE, Behm FM, Westman EC, Coleman RE. Arterial nicotine kinetics during cigarette smoking and intravenous nicotine administration: Implications for addiction. *Drug Alcohol Depend* 1999;56(2):99–107.
154. Matta SG, Balfour DJ, Benowitz NL, Boyd RT, Buccafusco JJ, Caggiula AR, et al. Guidelines on nicotine dose selection for in vivo research. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;190(3):269–319.
155. Molander L, Hansson A, Lunell E. Pharmacokinetics of nicotine in healthy elderly people. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(1):57–65.
156. Benowitz NL, Swan GE, Lessov CN JP. Oral contraceptives induce CYP2A6 activity and accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(36).

157. Dempsey D, Jacob P, III, Benowitz NL. Accelerated metabolism of nicotine and cotinine in pregnant smokers. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301(2):594–8.
158. Rama Sastry B V., Chance MB, Hemontolor ME, Goddijn-Wessel TAW. Formation and retention of cotinine during placental transfer of nicotine in human placental cotyledon. *Pharmacology* 1998;57(2):104–16.
159. Molander L, Lunell E, Fagerström KO. Reduction of tobacco withdrawal symptoms with a sublingual nicotine tablet: A placebo controlled study. *Nicotine Tob Res* 2000;2(2):187–91.
160. Tyndale RF SE. Variable CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior and risk. *Drug Metab Dispos* 2001;29:548–52.
161. Takahashi H, Takada Y, Nagai N, Urano T, Takada A. Previous exposure to footshock stress attenuates nicotine-induced serotonin release in rat striatum during the subsequent stress. *Brain Res Bull* 2000;52(4):285–90.
162. Gotti C, Clementi F, Fornari A, Gaimarri A, Guiducci S, Manfredi I, et al. Structural and functional diversity of native brain neuronal nicotinic receptors. *Biochem Pharmacol* 2009;78(7):703–11.
163. Taly A, Corringer PJ, Guedin D, Lestage P, Changeux JP. Nicotinic receptors: Allosteric transitions and therapeutic targets in the nervous system. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8(9):733–50.
164. Changeux JP ES. Nicotinic Acetylcholine Receptors: From Molecular Biology to Cognition. odile jacob. *New York: Elsevier Ltd* 2005.
165. Govind AP, Vezina, Paul GW. Nicotine-induced Upregulation of Nicotinic Receptors: Underlying Mechanisms and Relevance to Nicotine Addiction. *Biochem Pharmacol* 2009;78(7):756–65.
166. Changeux JP. Nicotine addiction and nicotinic receptors: Lessons from genetically modified mice. *Nat Rev Neurosci* 2010;11(6):389–401.
167. Wonnacott S. Nicotinic ACh Receptors. *tocris Sci Rev Ser* 2007;6(3):44–44.
168. Marks, M. J., Burch, J. B., & Collins AC. Effects of chronic nicotine infusion on tolerance development and nicotinic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;
169. Benowitz NL, Jacob P. Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable

- isotope method. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56(5):483–93.
170. Byrd, G. D., Chang, K. M., Greene, J. M., & deBethizy JD. Evidence for urinary excretion of glucuronide conjugates of nicotine, cotinine, and trans-3'-hydroxycotinine in smokers. *Drug Metab Dispos* 1992;20(2):192–7.
 171. Piper ME, McCarthy DE, Bolt DM, Smith SS, Lerman C, Benowitz N, et al. Assessing dimensions of nicotine dependence: An evaluation of the Nicotine Dependence Syndrome Scale (NDSS) and the Wisconsin Inventory of Smoking Dependence Motives (WISDM). *Nicotine Tob Res* 2008;10(6):1009–20.
 172. Kortmann GL, Dobler CJ, Bizarro L, Bau CHD. Pharmacogenetics of smoking cessation therapy. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 2010;153(1):17–28.
 173. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D LT. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23(1):1–115.
 174. McNeil JJ, Piccenna L, Ioannides-Demos LL. Smoking cessation-recent advances. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010;4(24):359–67.
 175. Hughes JR, Stead LF LT. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;24(1):1–98.
 176. Durcan MJ, Deener G, White J, Johnston JA, Gonzales D, Niaura R, et al. The effect of bupropion sustained-release on cigarette craving after smoking cessation. *Clin Ther* 2002;24(4):540–51.
 177. Learned-Coughlin SM, Bergström M, Savitcheva I, Ascher J, Schmith VD, Långström B. In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 2003;54(8):800–5.
 178. Slemmer JE, Martin BR DM. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295(1):321–7.
 179. Cahill K, Lancaster T, M M. Workplace interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;8(4).
 180. Ahluwalia JS, Okuyemi K, Nollen N, Choi WS, Kaur H, Pulvers K, et al. The effects of nicotine gum and counseling among African American light smokers: A 2 x 2

factorial design. *Addiction* 2006;101(6):883–91.

181. Fiore MC, Croyle RT, Curry SJ, Cutler CM, Davis RM, Gordon C, et al. Preventing 3 Million Premature Deaths and Helping 5 Million Smokers Quit: A National Action Plan for Tobacco Cessation. *Am J Public Health* 2004;94(2):205–10.
182. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M LT, This. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane database Syst Rev* 2009;21(1):1–79.
183. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997;82(2):291–5.
184. Öztürk B. Oksidatif Fosforilasyon, Mitokondriyal Fonksiyon ve Oksijen Radikalleri. İçinde: Marks' Tıbbi Biyokimyanın Esasları: Klinik Yaklaşım. Amanvermez R, Avcı B, (çeviri editörleri). Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach. Michael Lieberman, Alisa Peet. 2. Baskı. İstanbul. İstanbul Tıp Kitabevleri, 2017: 274-296.
185. Bagchi K PS. Free radicals and antioxidants in human health and diseases. *East Mediterr Heal Jr* 1998;4(2):350–60.
186. . Özerol E. Serbest Radikal Biyokimyası. İçinde: Konukoğlu D (editör). Sorularla Konu Anlatımlı Tıbbi Biyokimya. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2017: 289-293
187. Kisaoglu A, Borekci B, Yapca OE, Bilen H, Suleyman H. Tissue damage and oxidant/antioxidant balance. *Eurasian J Med* 2013;45(1):47–9.
188. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000;108(8):652–9.
189. Iraz M, Iraz M, Bilgic S, Samdanci E, Ozerol E, Tanbek K. Preventive and early therapeutic effects of β -Glucan on the bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(8):1505–16.
190. Pelicano H, Carney D, Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug Resist Updat* 2004;7(2):97–110.
191. Giustarini D, Dalle-Donne I, Tsikas D, Rossi R. Oxidative stress and human diseases: Origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009;46(5–6):241–81.
192. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and

- antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39(1):44–84.
193. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans* 2007;35(5):1147–50.
 194. Valko M, Morris H CM. Metals, toxicity and oxidative stress. *curr med chem* 2005;12(10):1161–208.
 195. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;160(1):1–40.
 196. Young IS WJ. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001;54(3):176–86.
 197. Poli G, Leonarduzzi G, Biasi F, Chiarpotto E. Oxidative Stress and Cell Signalling. *Curr Med Chem* 2004;11(9):1163–82.
 198. Riley PA. Free radicals in biology: Oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 1994;65(1):27–33.
 199. De Zwart LL, Meerman JHN, Commandeur JNM, Vermeulen NPE. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radic Biol Med* 1999;26(1–2):202–26.
 200. Stohs SJ, Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic Biol Med* 1995;18(2):321–36.
 201. Evans HM, Bishop KS. On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction. *Science* 1922;56(1458): 650-1
 202. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J* 2012;5(1):9–19.
 203. Niki E. Evidence for beneficial effects of vitamin E. *Korean J Intern Med* 2015;30(5):571–9.
 204. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytochemicals: Current status and future prospect. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2013;3(1):91–100.
 205. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem* 2015;97:55–74.

206. Niki E. Role of vitamin e as a lipid-soluble peroxy radical scavenger: In vitro and in vivo evidence. *Free Radic Biol Med* 2014;66:3–12.
207. Müller L, Theile K, Böhm V. In vitro antioxidant activity of tocopherols and tocotrienols and comparison of vitamin E concentration and lipophilic antioxidant capacity in human plasma. *Mol Nutr Food Res* 2010;54(5):731–42.
208. Ahsan H, Ahad A, Iqbal J, Siddiqui WA. Pharmacological potential of tocotrienols: A review. *Nutr Metab* 2014;11(52):1–22.
209. Gee PT. Unleashing the untold and misunderstood observations on vitamin e. *Genes Nutr* 2011;6(1):5–16.
210. Ju J, Picinich SC, Yang Z, Zhao Y, Suh N, Kong AN, et al. Cancer-preventive activities of tocopherols and tocotrienols. *Carcinogenesis* 2010;31(4):533–42.
211. Rizvi S, Raza ST, Ahmed F, Ahmad A, Abbas S, Mahdi F. The role of Vitamin E in human health and some diseases. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2014;14(2):157–65.
212. Lemaire-Ewing S, Desrumaux C, Néel D, Lagrost L. Vitamin E transport, membrane incorporation and cell metabolism: Is α -Tocopherol in lipid rafts an oar in the lifeboat? *Mol Nutr Food Res* 2010;54(5):631–40.
213. Brigelius-Flohé R, Galli F. Vitamin E: A vitamin still awaiting the detection of its biological function. *Mol Nutr Food Res* 2010;54(5):583–7.
214. Singh VK, Singh PK, Wise SY, Posarac A, Fatanmi OO. Radioprotective properties of tocopherol succinate against ionizing radiation in mice. *J Radiat Res* 2013;54(2):210–20.
215. Borel P, Preveraud D, Desmarchelier C. Bioavailability of vitamin E in humans: An update. *Nutr Rev* 2013;71(6):319–31.
216. Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant and antiinflammatory activities and the role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med* 2014;72:76–90.
217. Kono N, Arai H. Intracellular Transport of Fat-Soluble Vitamins A and E. *Traffic* 2015;16(1):19–34.

218. Traber MG, Stevens JF. Vitamins C and E: Beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med* 2011;51(5):1000–13.
219. Peter, S., Moser, U., Pilz, S., Eggersdorfer, M. & WP. The challenge of setting appropriate intake recommendations for vitamin E: Considerations on status and functionality to define nutrient requirements. *Int J Vitami Nutr Res* 2013;83(2):129–36.
220. Yanamala N, Kapralov AA, Djukic M, Peterson J, Mao G, Klein-Seetharaman J, et al. Structural re-arrangement and peroxidase activation of cytochrome c by anionic analogues of vitamin E, tocopherol succinate and tocopherol phosphate. *J Biol Chem* 2014;289(47):32488–98.
221. Ellman GL. Tissue sulphydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959;82:70–7.
222. Uchiyama M, Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978;86(1):271–8.
223. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38(12):1103–11.
224. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37(4):277–85.
225. Eppolito AK, Bachus SE, McDonald CG, Meador-Woodruff JH, Smith RF. Late emerging effects of prenatal and early postnatal nicotine exposure on the cholinergic system and anxiety-like behavior. *Neurotoxicol Teratol* 2010;32(3):336–45.
226. Mızrak S. Pre-Postnatal Nikotin Maruziyetinin Sıçanda Oksidan Stres Ve Antioksidan Savunma Parametrelerine Etkisi. Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi, 2010.
227. Suter MA, Aagaard KM. The impact of tobacco chemicals and nicotine on placental development. *Prenat Diagn* 2020;40(9):1193–200.
228. Turan V, Mizrak S, Yurekli B, Yilmaz C, Ercan G. The effect of long-term nicotine exposure on bone mineral density and oxidative stress in female Swiss Albino rats. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2013, 287:281–7.
229. Hu W, Wang G, He B, Hu S, Luo H, Wen Y, et al. Effects of prenatal nicotine

exposure on hepatic glucose and lipid metabolism in offspring rats and its hereditability. *Toxicology*. 2020;432(January).

230. Yildiz A. Gebelik Ve Laktasyon Döneminde Nikotine Maruz Kalan Wistar Albino Sıçanların Yavrularının Akciğerlerinde Meydana Gelen Değişiklikler Ve Bu Değişiklikler Üzerine Melatoninin Etkileri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, 2012.
231. Onuki M, Yokoyama K, Kimura K, Sato H, Bin Nordin R, Naing L, et al. Assessment of urinary cotinine as a marker of nicotine absorption from tobacco leaves: A study on tobacco farmers in Malaysia. *J Occup Health* 2003;45(3):140–5.
232. Jauniaux E, Gulbis B, Acharya G, Thiry P, Rodeck C. Maternal tobacco exposure and cotinine levels in fetal fluids in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93(1):25–9.
233. Banderali G, Martelli A, Landi M, Moretti F, Betti F, Radaelli G, et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: A descriptive review. *J Transl Med* 2015;13(1):1–7.
234. Li J, Bo L, Zhang P, Gao Q, Li L, Tang J, et al. Exposure to nicotine during pregnancy and altered learning and memory in the rat offspring. *Nicotine Tob Res* 2015;17(6):661–6.
235. Hussein J, Farkas S, MacKinnon Y, Ariano RE, Sitar DS, Hasan SU. Nicotine dose-concentration relationship and pregnancy outcomes in rat: Biologic plausibility and implications for future research. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;218(1):1–10.
236. Yildiz D. Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicon* 2004;43(6):619–32.
237. Gilman SE, Gardener H, Buka SL. Maternal smoking during pregnancy and children's cognitive and physical development: A causal risk factor? *Am J Epidemiol* 2008;168(5):522–31.
238. Geum Seon L, Molonga Simon¹, Salim Serrano² JRL. Maternal Smoking during Pregnancy: A Review of the Effects of Maternal Tobacco Use on Fetal Brain Development. *Journal of Medical and Health Sciences* 2018;7(4):1–13.

239. Ekblad M, Korkeila J, Lehtonen L. Smoking during pregnancy affects foetal brain development. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2015;104(1):12–8.
240. Källén K. Maternal Smoking During Pregnancy and Infant Head Circumference at Birth. *Obstet Gynecol Surv* 2000;58:197–204.
241. Gutteridge JMC, Mitchell J. Redox imbalance in the critically ill. *Br Med Bull* 1999;55(1):49–75.
242. Kuhn MA. Oxygen free radicals & antioxidants. *Am J Nurs* 2003;103(4):58–62.
243. J. Lunec, K.A. Holloway, M.S. Cooke, S. Faux, H.R. Griffiths MDE. Urinary 8-OXO-2'-deoxyguanosine: redox regulation of DNA repair in vivo?. *Free Radic Biol Med* 2002;33(7):875–85.
244. Chen J, He J, Hamm L, Batuman V, Whelton PK. Serum antioxidant vitamins and blood pressure in the United States population. *Hypertension* 2002;40(6):810–6.
245. McDermott JH. Antioxidant nutrients: current dietary recommendations and research update. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000;40(6):785–99.
246. Wilson JN, Pierce JD, Clancy RL. Reactive oxygen species in acute respiratory distress syndrome. *Hear Lung J Acute Crit Care* 2001;30(5):370–5.
247. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: Oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol* 2002;30(6):620–50.
248. Kerr ME, Bender CM, Monti EJ. An introduction to oxygen free radicals. *Hear Lung J Acute Crit Care* 1996;25(3):200–9.
249. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002;82(1):47–95.
250. Benowitz NL, Kuyt F, Jacob P. Circadian blood nicotine concentrations during cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1982;32(6):758–64.
251. Sezer Z, Ekiz Yilmaz T, Gungor ZB, Kalay F, Guzel E. Effects of vitamin E on nicotine-induced lipid peroxidation in rat granulosa cells: Folliculogenesis. *Reprod Biol* 2020;20(1):63–74.
252. Guan ZZ, Yu WF, Nordberg A. Dual effects of nicotine on oxidative stress and

- neuroprotection in PC12 cells. *Neurochem Int* 2003;43(3):243–9.
253. Gumustekin K, Taysi S, Alp HH, Aktas O, Oztasan N, Akcay F, et al. Vitamin E and hippophaea rhamnoides L. extract reduce nicotine-induced oxidative stress in rat heart. *Cell Biochem Funct* 2010;28(4):329–33.
 254. Halliwell B. Cigarette Smoking and Health. *J R Soc Heal* 1993;113(2):91–6.
 255. Gupta RC. Brain Regional Heterogeneity and Toxicological Mechanisms of Organophosphates and Carbamates. *Toxicol Mech Methods* 2004;14(3):103–43.
 256. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991;91:14–21.
 257. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: Malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol* 1990;186(C): 407–21.
 258. Knight TR, Fariss MW, Farhood A, Jaeschke H. Role of lipid peroxidation as a mechanism of liver injury after acetaminophen overdose in mice. *Toxicol Sci* 2003;76(1):229–36.
 259. Ashakumary L, Vijayammal L. Additive effect of alcohol and nicotine on lipid peroxidation and antioxidant defence mechanism in rats. *Journal Of Applied Toxicology* 1996;16(4):305–8.
 260. Kelly G. The interaction of cigarette smoking and antioxidants. Part III: Ascorbic acid. *Altern Med Rev* 2003;8(1):43–54.
 261. Şener G, Şehirli AÖ, Ipçi Y, Çetinel Ş, Cikler E, Gedik N, et al. Taurine treatment protects against chronic nicotine-induced oxidative changes. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19(2):155–64.
 262. Yildiz D, Ercal N, Armstrong DW. Nicotine enantiomers and oxidative stress. *Toxicology* 1998;130: 155–165 p.
 263. Wang M. Nicotine : The Masked Killer. B180 Med Lab, Iowa City: The University of Iowa, 2001.
 264. Helen A, Krishnakumar K, Vijayammal PL, Augusti KT. Antioxidant effect of onion oil (*Allium cepa*. Linn) on the damages induced by nicotine in rats as compared to

- alpha-tocopherol. *Toxicol Lett* 2000;116(1–2):61–8.
265. Helen A, Vijayammal PL. Vitamin C supplementation on hepatic oxidative stress induced by cigarette smoke. *J Appl Toxicol* 1997;17(5):289–95.
266. Newman MB, Arendash GW, Shytle RD, Bickford PC, Tighe T, Sanberg PR. Nicotine's oxidative and antioxidant properties in CNS. *Life Sci* 2002;71(24):2807–20.
267. Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs* 1991;42(4):569–605.
268. DeLeve LD, Kaplowitz N. Glutathione metabolism and its role in hepatotoxicity. *Pharmacol Ther* 1991;52(3):287–305.
269. Çolakoğlu N, Ozan E, Sönmez MF, Yilmaz S, Ozan G. Sigaranın Karaciğerde Oluşturduğu Yapısal Değişiklikler Üzerine Melatonin ve C Vitamininin Etkileri. *Fırat üniv Tıp Derg* 2005;10(3):108–12.
270. Husain K, Scott BR, Reddy SK, Somani SM. Chronic ethanol and nicotine interaction on rat tissue antioxidant defense system. *Alcohol* 2001;25:89–97.
271. Xiao D, Huang X, Yang S, Zhang L. Antenatal nicotine induces heightened oxidative stress and vascular dysfunction in rat offspring. *Br J Pharmacol* 2011;164(5):1400–9.
272. Bruin JE, Petre MA, Raha S, Morrison KM, Gerstein HC, Holloway AC. Fetal and neonatal nicotine exposure in wistar rats causes progressive pancreatic mitochondrial damage and beta cell dysfunction. *PLoS One* 2008;3(10):e3371.
273. Makker, K., Agarwl, A., Sharma R. Oxidative stress and male infertility. *Indian J Med Res* 2009;129(April):357–67.
274. Scheibmeir HD, Christensen K, Whitaker SH, Jegaethesan J, Clancy R, Pierce JD. A review of free radicals and antioxidants for critical care nurses. *Intensive Crit Care Nurs* 2005;21(1):24–8.
275. Clark SF. The biochemistry of antioxidants revisited. *Nutr Clin Pract* 2002;17(1):5–17.
276. Brigelius-Flohé R, Traber MG. Vitamin E: function and metabolism. *FASEB J* 1999;13(10):1145–55.
277. Burton GW. Vitamin E: molecular and biological function. *Proceedings of the Nutrition Society* 1994;53:251–62.

278. Jamilian M, Shojaei A, Samimi M, Afshar Ebrahimi F, Aghadavod E, Karamali M, et al. The effects of omega-3 and vitamin E co-supplementation on parameters of mental health and gene expression related to insulin and inflammation in subjects with polycystic ovary syndrome. *J Affect Disord* 2018;229:41–7.
279. Iranloye BO, Oludare GO. Garlic and vitamin E provides antioxidant defence in tissues of female rats treated with nicotine. *Niger J Physiol Sci* 2011;26(1):103–7.
280. Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J* 1987;1:441–5.
281. Machaalani R, Ghazavi E, Hinton T, Waters KA, Hennessy A. Cigarette smoking during pregnancy regulates the expression of specific nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) subunits in the human placenta. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014;276(3):204–12.
282. Dani JA, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:699–729.
283. Placzek AN, Zhang TA, Dani JA. Nicotinic mechanisms influencing synaptic plasticity in the hippocampus. *Acta Pharmacol Sin* 2009;30(6):752–60.
284. Hogg RC, Raggenbass M, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2003;147(March):1–46.
285. Leonard, S., Bertrand D. Neuronal nicotinic receptors: From structure to function. *Nicotine Tob Res* 2001;3:203–23.
286. Zhao Z, Reece EA. Nicotine-induced embryonic malformations mediated by apoptosis from increasing intracellular calcium and oxidative stress. *Birth Defects Res Part B - Dev Reprod Toxicol* 2005;74(5):383–91.
287. Suleyman H, Gumustekin K, Taysi S, Keles S, Oztasan N, Aktas O, et al. Beneficial effects of Hippophae rhamnoides L. on nicotine induced oxidative stress in rat blood compared with vitamin E. *Biol Pharm Bull* 2002;25(9):1133–6.
288. Gumustekin K, Altinkaynak K, Timur H, Taysi S, Oztasan N, Polat MF, et al. Vitamin E but not Hippophaea rhamnoides L. prevented nicotine-induced oxidative stress in rat brain. *Hum Exp Toxicol* 2003;22(8):425–31.
289. Erat M, Ciftci M, Gumustekin K, Gul M. Effects of nicotine and vitamin E on

- glutathione reductase activity in some rat tissues in vivo and in vitro. *Eur J Pharmacol* 2007;554(2–3):92–7.
290. Nacera H, Gregory T, Sihem B, Salah A, Souhila AB. Green tea beverage and epigallocatechin gallate attenuate nicotine cardiocytotoxicity in rat. *Acta Pol Pharm - Drug Res* 2017;74(1):277–87.
 291. Baykan A, Narin N, Narin F, Akgün H, Yavaşcan S, Saraymen R. The protective effect of melatonin on nicotine-induced myocardial injury in newborn rats whose mothers received nicotine. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8(4):243–8.
 292. El-Sokkary GH, Cuzzocrea S, Reiter RJ. Effect of chronic nicotine administration on the rat lung and liver: Beneficial role of melatonin. *Toxicology* 2007;239(1–2):60–7.
 293. Sener G, Toklu HZ, Cetinel S. β -Glucan protects against chronic nicotine-induced oxidative damage in rat kidney and bladder. *Environ Toxicol Pharmacol* 2007;23(1):25–32.
 294. Okatani Y, Wakatsuki A, Kaneda C. Melatonin increases activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in fetal rat brain. *J Pineal Res* 2000;28(2):89–96.
 295. Ermak G, Davies KJA. Calcium and oxidative stress: From cell signaling to cell death. *Mol Immunol* 2001;38(10):713–21.
 296. Yildiz A, Vardi N, Karaaslan MG, Ates B, Taslidere E, Esrefoglu M. The protective effect of melatonin in lungs of newborn rats exposed to maternal nicotine. *Biotech Histochem* 2018;93(6):442–52.
 297. Akkoyun HT, Karadeniz A. Investigation of the protective effect of ellagic acid for preventing kidney injury in rats exposed to nicotine during the fetal period. *Biotech Histochem* 2016;91(2):108–15.
 298. Conceição EP, Peixoto-Silva N, Pinheiro CR, Oliveira E, Moura EG, Lisboa PC. Maternal nicotine exposure leads to higher liver oxidative stress and steatosis in adult rat offspring. *Food Chem Toxicol* 2015;78:52–9.
 299. Khanna Sood P, Sharma S, Nehru B. Consequences of nicotine exposure during different phases of rat brain development. *Brain Dev* 2012;34(7):591–600.
 300. Gunes T, Koklu E, Gunes I, Narin F, Koklu SS. Influence of maternal nicotine exposure on neonatal rat oxidant-antioxidant system and effect of ascorbic acid

supplementation. *Hum Exp Toxicol* 2008;27(10):781–6.

301. Özokutan BH, Özkan KU, Sari I, Inanç F, Güldür ME, Kiliç M. Effects of maternal nicotine exposure during lactation on breast-fed rat pups. *Biol Neonate* 2005;88(2):113–7.
302. Yavaşcan S. Maternal nikotin kullanımının yavru rat kalbine etkisinin melatonin ve ginkgo biloba kullanımı ile önlenebilirliği. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi, 2005.
303. Sener G, Kapucu C, Paskaloglu K, Ayanoglu-Dülger G, Arbak S, Ersoy Y, et al. Melatonin reverses urinary system and aorta damage in the rat due to chronic nicotine administration. *J Pharm Pharmacol* 2004;56(3):359–66.
304. Sheng HP, Yuen ST, So HL, Cho CH. Hepatotoxicity of prenatal and postnatal exposure to nicotine in rat pups. *Exp Biol Med* 2001;226(10):934–9.
305. Kapczinski F, Frey BN, Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Cunha ÂBM, Post RM. Increased oxidative stress as a mechanism for decreased BDNF levels in acute manic episodes. *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30(3):243–5.
306. Machaalani R, Chen H. Brain derived neurotrophic factor (BDNF), its tyrosine kinase receptor B (TrkB) and nicotine. *Neurotoxicology* 2018;65:186–95.
307. Huang Z, Wu D, Qu X, Li M, Zou J TS. BDNF and nicotine dependence: associations and potential mechanisms. *Rev Neurosci* 2020;
308. Webster MJ, Weickert CS, Herman MM, Kleinman JE. BDNF mRNA expression during postnatal development, maturation and aging of the human prefrontal cortex. *Dev Brain Res* 2002;139(2):139–50.
309. Kenny PJ, File SE, Rattray M. Acute nicotine decreases, and chronic nicotine increases the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus. *Mol Brain Res* 2000;85(1–2):234–8.
310. Aleisa AM, Alzoubi KH, Gerges NZ, Alkadhi KA. Chronic psychosocial stress-induced impairment of hippocampal LTP: Possible role of BDNF. *Neurobiol Dis* 2006;22(3):453–62.
311. Czubak A, Nowakowska E, Kus K, Burda K, Metelska J, Baer-Dubowska W, et al. Influences of chronic venlafaxine, olanzapine and nicotine on the hippocampal and

- cortical concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Reports* 2009;61(6):1017–23.
312. Srivareerat M, Tran TT, Salim S, Aleisa AM, Alkadhi KA. Chronic nicotine restores normal A β levels and prevents short-term memory and E-LTP impairment in A β rat model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2011;32(5):834–44.
 313. Brown RW, Perna MK, Schaefer TL, Williams MT. The effects of adulthood nicotine treatment on d2-mediated behavior and neurotrophins of rats neonatally treated with quinpirole. *Synapse* 2006;59(5):253–9.
 314. Kivinummi T, Kaste K, Rantamäki T, Castrén E, Ahtee L. Alterations in BDNF and phospho-CREB levels following chronic oral nicotine treatment and its withdrawal in dopaminergic brain areas of mice. *Neurosci Lett* 2011;491(2):108–12.
 315. Maggio R, Riva M, Vaglini F, Fornai F, Racagni G, Corsini GU. Striatal increase of neurotrophic factors as a mechanism of nicotine protection in experimental parkinsonism. *J Neural Transm* 1997;104(10):1113–23.
 316. Kim TS, Kim DJ, Lee H, Kim YK. Increased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in chronic smokers following unaided smoking cessation. *Neurosci Lett* 2007;423(1):53–7.
 317. Bhang SY, Choi SW, Ahn JH. Changes in plasma brain-derived neurotrophic factor levels in smokers after smoking cessation. *Neurosci Lett* 2010;468(1):7–11.
 318. Andresen JH, Løberg EM, Wright M, Goverud IL, Stray-Pedersen B, Saugstad OD. Nicotine affects the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the hippocampus of hypoxic newborn piglets. *J Perinat Med* 2009;37(5):553–60.
 319. Wei P, Liu Q, Li D, Zheng Q, Zhou J, Li J. Acute nicotine treatment attenuates lipopolysaccharide-induced cognitive dysfunction by increasing BDNF expression and inhibiting neuroinflammation in the rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2015;604:161–6.
 320. Wei J, Wang J, Dwyer JB, Mangold J, Cao J, Leslie FM, et al. Gestational nicotine treatment modulates cell death/survival-related pathways in the brains of adolescent female rats. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14(1):91–106.
 321. Zhu J, Zhang X, Xu Y, Spencer TJ, Biederman J, Bhide PG. Prenatal nicotine exposure mouse model showing hyperactivity, reduced cingulate cortex volume,

- reduced dopamine turnover, and responsiveness to oral methylphenidate treatment. *J Neurosci* 2012;32(27):9410–8.
322. Lacy RT, Brown RW, Morgan AJ, Mactutus CF, Harrod SB. Intravenous prenatal nicotine exposure alters METH-induced hyperactivity, conditioned hyperactivity, and BDNF in adult rat offspring. *Dev Neurosci* 2016;38(3):171–85.
 323. Xiaoyu W. The exposure to nicotine affects expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in neonate rats. *Neurol Sci* 2015;36(2):289–95.
 324. Sakr HF, Abbas AM, El Samanoudy AZ. Effect of vitamin E on cerebral cortical oxidative stress and brain-derived neurotrophic factor gene expression induced by hypoxia and exercise in rats. *J Physiol Pharmacol* 2015;66(2):191–202.
 325. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Vitamin e protects against oxidative damage and learning disability after mild traumatic brain injury in rats. *Neurorehabil Neural Repair* 2010;24(3):290–8.
 326. Erdemli ME, Arif Aladag M, Altinoz E, Demirtas S, Turkoz Y, Yigitcan B, et al. Acrylamide applied during pregnancy causes the neurotoxic effect by lowering BDNF levels in the fetal brain. *Neurotoxicol Teratol* 2018;67(October 2017):37–43.

EKLER

EK-1. Özgeçmiş

29/03/1992 tarihinde Konya’da doğdu. İlk orta ve Lise eğitimini Malatya’da tamamladı.2016 yılında İnönü üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. 2017 yılı Temmuz ayında Düzce üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim dalında Tıpta Uzmanlık eğitimine başladı. Aynı yılın Ekim ayından beri uzmanlık eğitimine İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim dalında devam etmektedir.

- 1) Özerol B. G. Karataş M, Selçuk E. B.(2018).Quaternary Prevention and Its Relationship with Medical Ethics. Journal of Medical Practice and Review.2:7,206-209. (Derleme)
- 2) Beyza Güzide Özerol, Engin Burak Selçuk, Dilara Karaca, Esra Fidanlıgöl, Burcu Kayhan Tetik. Bilgisayarlı Tomografik Koroner Anjiyografi İnvaziv Koroner Anjiyografinin Yerini Alabilir mi? . 18th International Eastern Mediterranean Family Medicine Congress 25-28 April,2019-Adana Divan Hotel, Turkey (Sözlü sunum)
- 3) Kevser Tanbek, Elif Özerol, M.Çağatay Taşkapan, Mehmet Gül, Beyza Özerol. Role of TSH,FT3 and anti-thyroid antibodies on neurodegeneration of streptozosin-induced diabetic rats. 3RD International congress of Turkish Neuroendocrinology society (Sözlü sunum)
- 4) Beyza Güzide Özerol, Burcu Kayhan Tetik, Bahri Evren. Graves hastalığı tedavisinde blok ve replasman tedavisi. 17th International Eastern Mediterranean Family Medicine congress 10-13 May 2018 Adana Sheraton Grand Hotel (Poster)
- 5) Burcu Kayhan Tetik, Beyza Güzide Özerol, Engin Burak Selçuk. Hasta eğitiminin Önemi: Olgu Örneğiyle.7th International Trakya Family Medicine Congress (Poster)
- 6) Beyza Güzide Özerol, Engin Burak Selçuk,”Yetişkin beslenmesinde uzman yönlendirmeleri ve etik”, Karataş M, editör, Besin ve Etik, 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. P.31-4. (Derleme).

EK-2. Etik Kurul Onay Sayfası



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL (HADYEK) BAŞKANLIĞI

TOPLANTI TARİHİ	KARAR SAYISI	HAYBİS KAYIT NO	BAŞVURU SAHİBİ
26.12.2019	2019/16-3	7635	Doç. Dr. Engin Burak SELÇUK

Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü	: Rat	Canlı Hayvan ile Çalışacak Araştırmacılar 1. Onural ÖZHAN 2. Semir GÜL 3. Beyza Güzide ÖZEROL
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyü	: <i>Sprague Dawley</i>	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti	: Dişi	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı	: 40 adet	
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı	: 2-3 aylık 220-250 gr.	

KARAR:

"Prenatal ve postnatal nikotin maruziyetinin sıçan beyin dokusunda oksidan/antioksidan denge üzerindeki etkilerinin incelenmesi ve E vitaminin koruyucu rolünün araştırılması" başlıklı çalışma kapsamında kullanılacak deney hayvanlarında yapılacak girişimlerde araştırmacılar tarafından "hayvan kullanım etiği ilkelerine" uyulacağı beyan edilmiştir. Bu çerçevede, söz konusu araştırmanın Orman ve Su İşleri Bakanlığının 15 Şubat 2014 tarih ve 28914 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan "Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik" hükümleri göz önüne alındığında çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna; oy birliği ile karar verildi.

BAŞKAN	Doç. Dr. Suat TEKİN	
---------------	---------------------	--

ÜYELER

Doç. Dr. Elif TAŞLIDERE Başkan Yardımcısı		Prof. Dr. M. Çağatay TAŞKAPAN Üye	
Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN Üye	Katılmadı	Prof. Dr. Başak KAYHAN Üye	
Veteriner Hekim ENGİN KORKMAZ Üye		Prof. Dr. Şengül YÜKSEL Üye	
Avukat Mustafa Umut YALÇIN Sivil Üye	Katılmadı	Öğretmen Kaan Akın ÖZ Sivil Üye	