

Prenatal ve emzirme döneminde maruz kalınan tiamin eksikliğinin yetişkinlikte davranış, öğrenme ve hafızaya etkileri

Effects of thiamine deficiency exposed during prenatal and lactation on behaviour, learning and memory in adulthood

Betül DANIŞMAN¹ (ID), Güven AKÇAY² (ID), Deniz KANTAR GÖK³ (ID)

ÖZET

Amaç: Tiamin (B1 vitamini), özellikle mitokondride yer alan birçok enzim için kofaktör görevi gören temel bir besindir. Tiamine bağlı bazı enzimler, enerji metabolizmasına ve nükleik asitlerin biyosentezine katılırken bazıları antioksidan mekanizmanın bir parçası olarak görev yapar. Beyin, mitokondriyal ATP üretimine yüksek oranda bağımlı olduğu için tiamin eksikliğine (TE) karşı oldukça savunmasızdır. Hızlı büyümenin gerçekleştiği prenatal ve çocukluk dönemlerinde bu etki daha belirgindir. Bu çalışmada prenatal ve emzirme döneminde TE oluşturulan sıçanların yetişkinlik dönemindeki davranış değişiklikleri incelenmiştir.

Yöntem: Çalışmada sıçanlar anneleri normal diyetle beslenen grup (NN) ve anneleri doğum öncesi ve emzirme süresince tiamin eksik diyetle beslenen grup (TN) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Yetişkinlik döneminde sıçanlara Açık Alan testi, Yükseltilmiş Artı Labirent testi ve Yeni Obje Tanıma testleri uygulanmıştır.

Bulgular: Tiamin eksikliği oluşturulan TN grubunda açık alan testinde girilen kare sayısının ve dış kadranda

ABSTRACT

Objective: Thiamine (vitamin B1) is an essential nutrient that acts as a cofactor for many enzymes, especially in the mitochondria. Some thiamine-linked enzymes participate in energy metabolism and the biosynthesis of nucleic acids, while others act as part of the antioxidant mechanism. As the brain is heavily dependent on mitochondrial ATP production, it is highly vulnerable to thiamine deficiency (TD). This effect is more pronounced in prenatal and childhood periods when rapid growth occurs. In this study, behavioral changes in adulthood of TD-induced rats during prenatal and lactation periods were investigated.

Methods: In the study, rats were divided into two groups as the group whose mothers were fed a normal diet (NN) and the mothers were fed with thiamine deficient diet (TN) during prenatal and lactation periods. Open Field test, Elevated Plus Maze test and New Object Recognition tests were applied to rats in adulthood.

Results: In the thiamine deficient TN group, it was observed that the number of frames entered in the

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik AD., Erzurum

²Hittit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik AD., Çorum

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik AD., Antalya



İletişim / Corresponding Author : Betül DANIŞMAN

Kültür Mahallesi, 3805 Sokak, Durukent Sitesi G Blok Kat 8 Daire 25 Antalya- Türkiye

E-posta / E-mail : brrhd02@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 25.02.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 05.10.2021

geçirilen süre oranının arttığı görülmüştür. Ayrıca TN grubunda yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolda geçirilen süre oranı düşmüştür. Yeni obje tanıma testinde ise ayırım indeksinin TN grubunda azaldığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda prenatal ve emzirme dönemlerindeki TE maruziyetinin uzun dönemde etkilerinin devam edebileceği ve ileriki yaşlarda davranış, öğrenme ve hafıza bozukluklarına sebep olabileceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Sıçan, öğrenme ve hafıza, davranış, tiamin eksikliği

open field test and the rate of time spent in the outer quadrant increased. In addition, in the elevated plus maze test, the ratio of time spent in the open arm in the TN group was decreased. In the new object recognition test, it was determined that the discrimination index was decreased in the TN group.

Conclusion: In our study, it was observed that the effects of TD during prenatal and lactation periods can continue in the long term and cause behavioral, learning and memory deficits in the later ages.

Key Words: Rat, learning and memory, behavior, thiamine deficiency

GİRİŞ

Davranışların şekillenmesi genetik ve çevresel faktörlerle düzenlenen karmaşık bir süreçtir. Eğitim, deneyim gibi beslenme de davranışların oluşmasındaki çevresel süreçlerden biridir. Doğum öncesi ve doğumdan sonraki süreçte besin eksikliğinin bilişsel gelişim ve davranışlar üzerindeki etkilerini araştıran pek çok çalışma yapılmış, bu dönemdeki besin eksikliklerinin birçok metabolik ve yapısal işlevleri değiştirerek, beyin gelişimini ve fonksiyonunu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (1). Örneğin yetersiz besin alan çocuklarda dikkatsizlik ve kaygının arttığı, ayrıca halüsinasyon gibi psikotik bulguların ortaya çıktığı görülmüştür (2). Bu durumların ileriki yaşamlarında davranışsal, bilişsel ve motor gelişim için risk oluşturabileceği belirtilmiştir. Besin eksikliklerinin önlenmesi için bu erken döneme odaklanmak bireylere ve toplumlara uzun vadeli ve yaygın faydalar sağlamaktadır.

Vitaminler yaşamın devamlılığı ve beyin gelişimi için mutlak gerekli maddelerdir (3). Çoğunlukla vücutta sentezlenemez ve besinlerle dışarıdan alınmak zorundadırlar (3). Normal büyüme ve

doku gelişimi için temel bir vitamin olan tiamin (B1 vitamini) suda çözünebilir, kükürt içeren B vitamini ailesine ait bir vitamindir. Tiamin endojen olarak sentezlenmediği için mevcut tek kaynağı besinlerdir. Vücudun tiamini 30 mg'dan daha fazla depolayamadığı ve yarılanma ömrünün 9-18 gün olduğu bilinmektedir (4). Günlük tüketilen yaklaşık 2.000 kcal için alınması gereken minimum tiamin miktarı 0,66 mg olarak hesaplanmıştır (1). Hamilelik veya emzirme döneminde bu gereksinim 1,4 mg/gün'e kadar çıkmaktadır (4). Gebelik süresince tiamin ihtiyacının arttığı ve aşırı kusmanın tiamin eksikliği (TE)'ne neden olabileceği bilinmektedir (5). Çocuklarda ise gereksinim yaşa bağlıdır ve doğumdan ilk altı aya kadar 0,2 mg, 6 aylıktan 8 yaşa kadar ise 0,6 mg arasında değişir (6).

TE genellikle gözden kaçan fakat önemli bir konudur. Yeterli tiamin seviyeleri ile desteklenmeyen, basit karbonhidratlar şeklinde işlenmiş gıda tüketiminin artması "yüksek kalorili yetersiz beslenme" olarak adlandırılmıştır (7). Gelişmekte olan ülkelerde yüksek beyaz pirinç tüketimi oranları nedeniyle TE yaygın endişe kaynağıdır (6). Evde ezme tekniklerinin yerini endüstriyel pirinç öğütme ve

işlemeye bıraktıkça, kepek içindeki temel besinler (tiamin gibi) azalmaktadır (8). Asya ülkeleri, dünya çapında üretilen pirincin yaklaşık %90'ını tüketerek günlük enerji ihtiyacının tahmini %60'ını karşılar ve sonuç olarak TE ergen popülasyonun %15'inde TE yaygın hale gelmiştir (9). TE, ısı veya kükürt dioksit ile tiamin inaktivasyonu gerçekleşmiş besinlerin alınmasıyla da artabilir (10). Ayrıca kafein açısından zengin yiyeceklerin (kahve, çikolata veya çay gibi) yoğun tüketimi tiamini etkisiz hale getirebilir ve böylece TE oluşabilir (11, 12). Yaşlanma, ekonomik durum, yeme bozuklukları, ebeveyn beslenmesi ve alkol kullanımı tiamin yetersizliğini artıran diğer faktörler arasındadır (3). Emzirme, gebelik ve artan fiziksel aktivite sırasında tiamin ihtiyacının arttığı ve bu ihtiyacın karşılanması gerektiği bildirilmiştir (9). Asemptomatik annelerin emzirme dönemindeki bebeklerinde beriberi gelişme riski artmaktadır (9).

TE'nin kalp, kas, gastrointestinal ve sinir sistemi dâhil olmak üzere birçok organ sisteminde kalıcı hasara neden olabileceği bildirilmiştir (13). Tiaminin beyin biyokimyasında ve zar yapısında birçok hayati işlevi vardır (14). Tiamine bağlı enzimlerin aracılık ettiği enerji metabolizması ve antioksidan sistemi sebebiyle beyin dokusu TE'ye oldukça duyarlıdır (4, 11). Tiamin, sinaptik iletim için gerekli olan aksoplazmik ve sinaptozomal membranlarda da birçok yapısal role sahiptir (14). Metabolik olarak aktif formu olan tiamin pirofosfatın sodyum klorür kanallarının geçirgenliğinde modülatör olarak davranarak membran uyarılabilirliğini değiştirebileceği ve sinir iletiminde rol oynayabileceği bildirilmiştir (3, 13). Ayrıca tiaminin sinaptozom salınımını artırarak sinaptik iletimi kolaylaştırdığı ve eksikliğinin nöronal hasara sebep olabileceği gösterilmiştir (8, 15-17).

TE çocuklarda iştahsızlık, sinirlilik, kas ağrısı, azalmış veya tamamen kaybolmuş derin tendon refleksleri, ataksi, felç ve değişen bilinç düzeyi gibi birçok çeşitli nörolojik belirtilerle ortaya çıkabilir. Duygu-durum değişiklikleri (ajitasyon, kafa karışıklığı ve genel halsizlik) gibi diğer belirtiler, beyinin enerji eksikliği ve nörotransmitter (glutamat, GABA gibi)

sentezindeki değişimden kaynaklanabilir (18). Bu gibi klinik durumlar göz önüne alındığında, özellikle çocuklarda, açıklanamayan herhangi bir ciddi nörolojik belirti veya semptom, TE şüphesini artırmalıdır.

TE diyet ile beslenen veya bir tiamin antagonisti olan piritiamin (PTD) enjeksiyonu veya her ikisinin kombinasyonu yoluyla indüklenen TE sıçan modelleri kullanılarak birçok çalışma yapılmıştır (19, 20). Sonuç olarak TE olan sıçanların, anormal davranışlar gösterdiği görülmüştür. Örneğin, diyetle indüklenen TE sıçanlarının, fare öldürme davranışı sergilediği bulunmuştur (21). PTD enjeksiyonu yapılmış sıçanlarda ise, beyin bölgelerindeki nöron kaybı ile ilişkili olarak bilişsel ve uzaysal hafıza bozulmuştur (22). Sıçanlarda TE diyet uygulaması sonrası kaçınma testi öğrenme performansları bozulmuştur (23).

Bu bilgiler göz önüne alındığında, prenatal ve emzirme dönemde TE'nin beyin gelişimi ve davranışlar üzerinde uzun vadeli sonuçlara sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, yavru sıçanlarda TE maruziyetinin ileriki yaşlarda motor fonksiyon, anksiyete, öğrenme ve hafıza üzerine etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tiamin Eksikliği Modeli

Her grup için 4 Wistar sıçan anne alınarak deneye başlanmış ve anneler hamile kaldıkları günden itibaren ayrı kafeslere alınmışlardır. İki anne hamilelik ve emzirme döneminde TE diyet ile beslenirken diğer iki anne normal diyetle beslenmiştir. Anne sıçanlar ortalama 23 günde (20-28 gün aralığında) doğum yapmıştır. Her grupta 10 yavru olmak üzere toplam 20 yavru ile deneylere başlanmıştır. Yavrular üç aylık olduklarında davranış deneylerine alınmışlardır. Bu süreçte hayvanlar ortalama $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ ısıda ve her kafeste beş hayvan olacak şekilde 12 saatlik karanlık/aydınlık döngüsünde tutulmuştur. Çalışmada kullanılan TE olan diyet Test-Diet® şirketinden satın alınmıştır. Deneyler 9:00 ile 17:00 saatleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Grup NN: Tüm süreç boyunca hem anneler hem de yavrular normal diyet ile beslenmiştir. Yavrular süttten kesildikten sonra anneler çalışmadan çıkartılmıştır.

Grup TN: Anneler doğumdan önce ve emzirme döneminde TE olan diyet ile beslenmiştir ayrıca yavrular 21 günlük emzirme süresi boyunca TE diyet almıştır. Yavrular süttten kesildikten sonra normal yem ile beslenmiştir ve anneler çalışmadan çıkartılmıştır.

Davranış deneylerinin kayıtları için Ethovision XT (Noldus, 2009, Hollanda) video izleme sistemi kullanılmıştır.

Açık Alan Testi

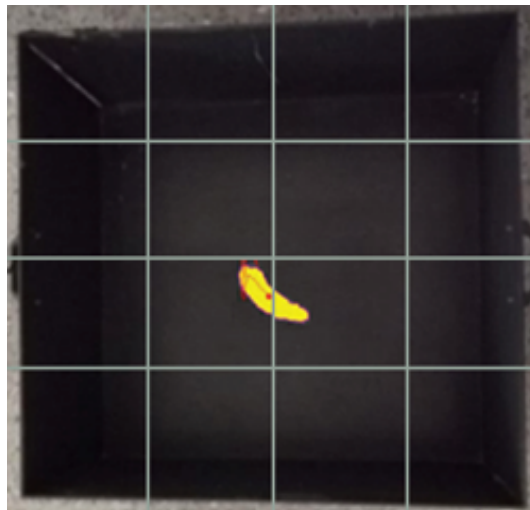
Açık alan deneyleri duvar yüksekliği 40 cm olan, tabanı 80x80 cm ebatlarında kare şeklindeki siyah mat tabanlı düzeneğe yapılmıştır. Deney düzeneği 16 küçük kareye bölünmüştür (Şekil 1). Deneyin başlangıcında sıçanlar tek tek bu alanın merkezine bırakılarak, 5 dk boyunca hareketleri video kayıt sistemi ile dijital olarak kaydedilmiştir. Her sıçan için kat edilen toplam mesafe, ortalama hız, girilen kare sayısı ve dış kadranda geçirilen süre oranı yüzde (%) olarak ifade edilmiştir (24).

Yeni Obje Tanıma Testi

Sıçanların görsel tanıma belleğini test eden bu yöntem duvar yüksekliği 40 cm olan, tabanı 40x40 cm

ebatlarında kare şeklinde siyah mat tabanlı açık alan düzeneğinde yapılmıştır. Deneyde kullanılan nesnelere cam yapıda olup, tabana deney hayvanının hareket ettiremeyeceği şekilde sabitlenmiştir (Şekil 2). İlk aşamada sıçanlar 3 dk boyunca açık alan düzeneğine tek tek konularak ortama alışmaları sağlanmıştır. Ortama alışan hayvanlar, iki adet birbiri ile özdeş olan objelerin (A+A) yerleştirildiği düzeneğin içine, 5 dk boyunca nesnelere araştırılmaları için bırakılmıştır. İlk deneyden 24 saat sonra yapılan test aşamasında, nesnelere biri şekil ve boyutları farklı başka bir nesneyle değiştirilmiş ve sıçanların 3 dk boyunca yeni ve tanıdık nesneyi keşfetmeleri için geçirdikleri zaman kaydedilmiş, mekânsal olmayan belleğin değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Hayvanların nesnelere 1 cm'den daha fazla yaklaşması, nesnenin keşfedilmesi için harcanan zaman olarak kaydedilip, yazılım programında ölçülebilmesi için hayvanın burnu referans olarak alınmıştır (25). Sıçanların yeni nesneyi tanıdık nesneden ne kadar iyi ayırabildiğinin bir ölçüsü olarak kabul edilen ayırım indeksi hesaplanmıştır.

$$\text{Ayırım indeksi} = \frac{(\text{Yeni nesnede geçirilen süre} + \text{Tanıdık nesnede geçirilen süre})}{(\text{Yeni nesnede geçirilen süre} + \text{Tanıdık nesnede geçirilen süre})}$$



Şekil 1. Açık Alan Testi Deneyi Protokolü



Şekil 2. Yeni Objeye Tanıma Protokolü

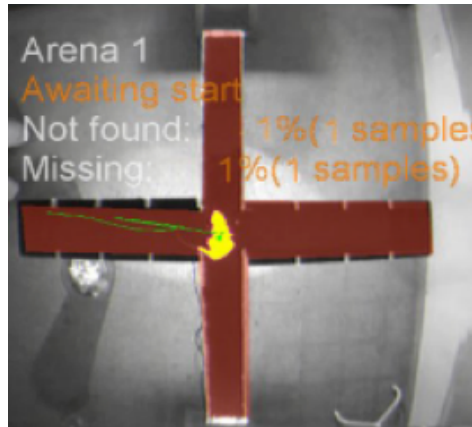
Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltilmiş artı labirent (YAL) testi kemirgenlerde anksiyete ile ilişkili davranışları belirlemek için yaygın olarak kullanılan bir testtir. YAL testi yerden yüksekliği 40 cm olan artı şeklinde, kol genişliği ve uzunluğu sırasıyla 10 cm ve 50 cm olan, duvar yüksekliği 30 cm olan iki kolu duvarlarla çevrili, diğer iki kolun ise tamamen açık olduğu siyah mat zeminli “+” şeklinde bir düzenekte yapılmıştır (Şekil 3). Her sıçan kolların birleşme noktası olan merkeze bırakılmış ve hareketleri 5 dakika boyunca kaydedilmiştir. Açık ve kapalı kollarda geçirilen zaman ölçülmüş, açık kolda geçirilen oran değerlendirilmiştir (24).

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada verilerin istatistiksel analizi için SPSS

(SPSS for Windows, sürüm 18.0, SPSS Inc., Chicago, IL) yazılımı kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş ve $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi kabul edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak median, maksimum değer, minimum değer, ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede bulunmadan önce verilerin normallik sınaması için Kolmogorov-Smirnov testi ve homojenlik için Levene testi yapılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlandığında davranış verileri arasındaki anlamlılığın değerlendirilmesi için Independent Samples T Testi, non parametrik koşullarda ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar parametrik koşullarda ortalama±standart hata olarak verilmiş, non parametrik koşullarda ise median (minimum) değerleri kullanılmıştır.



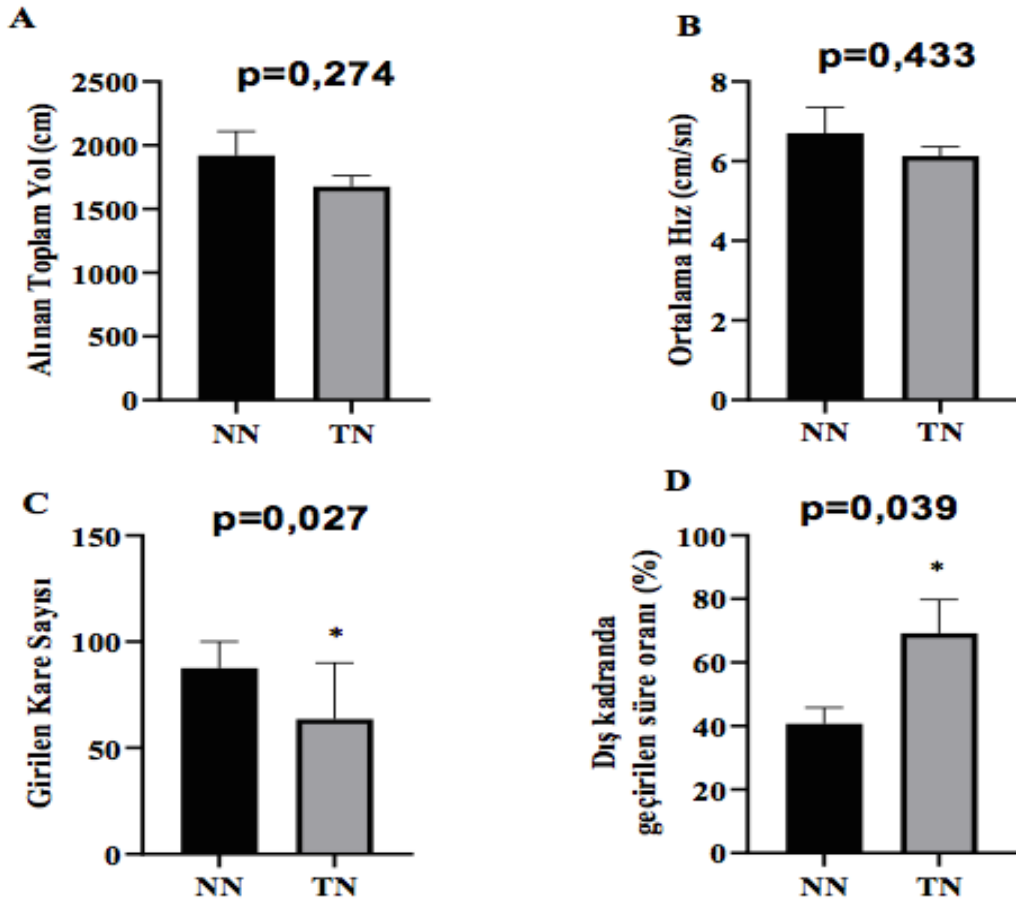
Şekil 3. Yükseltilmiş Artı Labirent Protokolü

Bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih:29.08.2016 ve Karar No: 71).

BULGULAR

Kemirgenlerde lokomotor aktiviteyi ve anksiyete benzeri davranışları ölçmek için en sık kullanılan testlerden biri olan açık alan testi yapılmıştır. Açık alan testinde lokomotor aktivite için kat edilen toplam mesafe (cm), anksiyete benzeri davranış

için ise dış (çevre) ve iç (merkez) alanda geçirilen zaman ölçülmüştür. Veriler incelendiğinde NN ve TN gruplarında alınan toplam yol (sırasıyla 1920 ±190,82 cm ve 1677,42±83,74 cm) (Şekil 4A) ve ortalama hız (sırasıyla 6,75±0,65 cm/sn ve 6,13±0,66 cm/sn) (Şekil 4B) verilerinde TN grubunda azalma gözlemlenirken istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla $p=0,274$ ve $p=0,433$). TN grubunda (64,88(51,00-90,00)) girilen kare sayısının NN grubuna ((83,16 (51,00-100,00)) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir ($p=0,027$) (Şekil 4C). Anksiyete parametresi olan dış kadranda



Şekil 4. Deney gruplarının açık alan testi verileri A) Alınan toplam yol (cm), B) Ortalama hız (cm/sn), C) Girilen kare sayısı, D) Dış/iç kadranda geçirilen süre oranı (%). NN ve TN grupları için n=10.

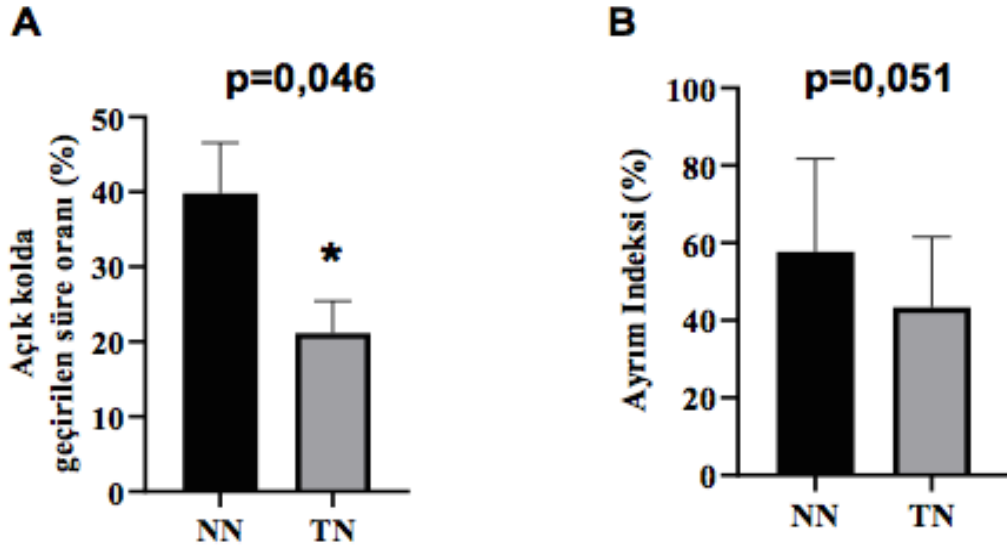
geçirilen süre oranı ise TN grubunda ($69,23 \pm 10,59$) NN grubuna ($40,74 \pm 5,05$) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ($p=0,039$) (Şekil 4D). Yükseltilmiş artı labirent testinde, TN ($21,14 \pm 4,30$) grubunda NN ($39,79 \pm 6,78$) grubuna göre açık kolda geçirilen süre oranının anlamlı olarak azaldığı

görülmüştür ($p=0,046$) (Şekil 5A). Öğrenme ve hafızayı değerlendirmek için kullanılan yeni obje tanıma testi sonuçları değerlendirildiğinde ise ayırım indeksinin TN ($43,66(30,02-61,56)$) grubunda NN ($58,71(49,09-81,74)$) grubuna göre sınırdan düştüğü saptanmıştır ($p=0,051$) (Şekil 5B) (Tablo 1).

Tablo 1. Öğrenme Verileri

| Grup | NN | TN | t, Z** | p |
|---------------------------------------|----------------------|---------------------|----------|-------|
| Alınan Toplam Yol | $1920,15 \pm 190,82$ | $1677,42 \pm 83,74$ | 1,171 | 0,274 |
| Ortalama Hız (cm/sn) | $6,75 \pm 0,65$ | $6,13 \pm 0,66$ | 0,822 | 0,433 |
| Girilen Kare Sayısı | 83,16 (51,00-100,00) | 64,88(51,00-90,00)* | -2,210** | 0,027 |
| Dış Kadranda Geçirilen Süre Oranı (%) | $40,74 \pm 5,05$ | $69,23 \pm 10,59^*$ | -2,429 | 0,039 |
| Ayırım İndeksi (%) | 58,71(49,09-81,74) | 43,66(30,02-61,56) | -1,936** | 0,051 |
| Açık Kolda Geçirilen Süre Oranı (%) | $39,79 \pm 6,78$ | $21,14 \pm 4,30^*$ | 2,166 | 0,046 |

t: Independent T Testi, Z**: Mann Whitney U test, * $p < 0,05$ NN grubuna göre fark



Şekil 5. Deney gruplarının yükseltmiş artı labirent ve yeni obje tanıma testi verileri. A) Açık kolda geçirilen süre oranı, B) Ayırım indeksi (%). NN ve TN grupları için n=10.

TARTIŞMA

Tüketilen besinler vücudun metabolik enerji gereksinimini sağlamakla birlikte birçok beyin fonksiyonlarını etkiler. Sağlıklı sinir sistemi gelişimi için gerekli olan besin maddelerin yetersizliği, fiziksel ve zihinsel gelişimleri olumsuz etkileyerek hiperaktivite, huzursuzluk, saldırganlık gibi çok sayıda psikososyal soruna neden olabilmektedir (26). Besin öğelerinin yetersizliği depresif ruh haline yol açtığı gibi bilişsel fonksiyonlarda da bozulmaya sebep olabilir (1, 27).

Tiamin, glikoz, lipidler ve amino asitlerin metabolizması için gerekli olan temel bir vitamindir. Birçok çalışma yetişkinlerde tiamin seviyeleri ile depresyon semptomları arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (26, 28).

İnsanlarda, TE gıdalardan yetersiz tiamin alımı, düşük emilim, alkol kullanımı veya belirli koşullara bağlı olarak daha yüksek atılım oranlarından kaynaklanabilmektedir. Ciddi derecede tiamin eksikliği olan yeni doğanlarda infantil beriberi gelişme riski yüksektir. Bozukluk, tiamin takviyesi ile kolayca tedavi edilebildiği için gelişmiş ülkelerde nadirdir (29). Ancak, gelişmekte olan ülkelerde TE olan anneler tarafından emzirilen veya TE olan mama ile beslenen bebekler arasında bir endişe olmaya devam etmektedir. Beyin, mitokondriyal ATP üretimine bağımlılığı sebebiyle TE karşı oldukça savunmasızdır (3). Bu durum, yetersiz beslenme ile TE gerçekleşen hızlı büyüme sırasında (yani perinatal dönemler ve çocuklar) daha belirgindir. TE ile ilişkili Wernicke ensefalopatisinden sağ kalan çocuklar (30) şiddetli epilepsi, dil bozukluğu, motor fonksiyon kaybı (değişen derecelerde) ve zeka geriliği (hafiften şiddetliye) dâhil gelişimsel engellerle yaşamaya devam etmektedir (31). Yetişkinlik döneminde de TE'nin farklı yan etkilerinin olduğu görülmüştür. Örneğin 1500'den fazla yaşlı (50-70 yaş) popülasyon üzerinde yapılan bir çalışmada, düşük eritrosit tiamin seviyelerine sahip deneklerin şiddetli depresyon semptomları sergilediğini gösterilmiştir (28). TE

ile majör depresif bozukluğu semptomları arasında doğrudan bir ilişki olduğu, daha önce malnütrisyon öyküsü olan 74 kişiden oluşan popülasyonda ortaya konmuştur (32).

Mevcut bilgiler değerlendirildiğinde çalışmamızda prenatal ve emzirme döneminde TE olan sıçanların ileriki yaşamlarındaki motor aktiviteleri, kaygı düzeyleri, öğrenme ve hafıza performansları araştırılmıştır. Bu sebeple prenatal ve emzirme dönemde TE'ne maruz kalan bireyleri modelleyebilmek için sıçanlar bu süreçlerde TE diyeti ile beslenip, kronik etkileri davranış deneyleri ile incelenmiştir. Lokomotor aktivite, insanlarda kritik bir fizyolojik fonksiyondur. TE nöropatisi olan hastaların sınırlı hareket edebildiği gözlemlenmiştir (3). Ayrıca fareler üzerinde yapılan bir başka çalışmada TE diyeti verildiğinde lokomotor aktivitede azalma görülmüştür (33). Tiamin antagonisti olan amprolium, tek başına yüksek dozda ve uzun süre verildiğinde veya TE diyetiyle kombine edildiğinde farelerin lokomotor aktivitesini azaltmıştır. Modelimizde, tiamin antagonisti eklemeyen sadece TE diyeti kullanılmıştır. Bu yaklaşım, vücuttaki tiamin konsantrasyonunu kademeli olarak azaltarak, daha hafif bir etki yaratmış ve insanlardaki TE durumu için daha iyi bir model oluşturmuştur. Açık alan testinde girilen kare sayısı lokomotor aktivite göstergesi olarak kabul edilmiş ve lokomotor aktivitenin TN grubunda NN grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde TN grubunda kat edilen toplam mesafe ve ortalama hızdaki azalma lokomotor performansın bozulduğunu göstermiştir. Bu durum, TE'nin lokomotor aktivite üzerindeki olumsuz etkisinin uzun vadede etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmanın bulguları, genç yaşta TE oluşumunun zamanında tedavi edilmediği takdirde ileriki yaşlarda lokomotor eksikliğe yol açabileceğini göstermiştir. Literatürdeki bilgiler çocuklarda TE'nin daha hızlı kendini gösterebildiğini ve vakaların büyük çoğunluğunda, TE olan anneler tarafından emzirilen bebeklerin etkilendiğini vurgulamaktadır. Fattal-Valevski ve ark. TE bulunan gıdaları tüketen

çocuklarda, süt bazlı diyetlerle beslenen cinsiyet ve yaşları aynı olan çocuklara kıyasla dil ve motor gelişim eksikliklerinin olduğunu rapor etmişlerdir (34). TE olan gıdalarla beslenen çocukların akut ve uzun vadeli etkileri üzerine yapılan başka bir çalışmada, hastaların (%36) kalp ve solunum komplikasyonlarından öldüğü ve geri kalan çocukların 9 yaşına kadar zihinsel engel, nörogelişimsel gecikme ve majör motor işlev bozukluğu geliştirdiği bildirilmiştir (31). Ayrıca Harel ve ark., yaşamlarının ilk 24 ayı boyunca 1 aydan fazla TE olan diyete maruz kalan okul öncesi çocukların %50'sinden fazlasının, uygun tiamin alımına sahip çocuklara kıyasla, hareket ve motor beceride zorlandıklarını bildirmişlerdir (35). Bizim verilerimiz bu etkilerin daha uzun vadelerde de kendini gösterebileceği yönündedir.

Tiamin eksikliği, anksiyete bozukluklarında da görülen yorgunluk, iştahsızlık ve bulantı gibi semptomlara neden olmaktadır. 37 günlük TE diyeti ile indüklenen bir TE sıçan modelinde, anksiyete benzeri davranışlar görülmüştür (36). Çalışmamızda prenatal ve emzirme döneminde TE'ne maruz kalan sıçanlarda yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolda daha az zaman geçirmeleri ve açık alan testinde dış kadranda geçirdikleri süre oranının artması anksiyete davranışı olarak değerlendirilmiştir. Bu durum TE'nin ileriki yaşlarda hareket performansına benzer şekilde anksiyetik davranışları da tetiklediğini ve uzun süreli bir etkiye sahip olduğunu düşündürmüştür. Son yıllarda, depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar dâhil

olmak üzere birçok nörogelişimsel bozukluk için tiamin takviyesi terapötik bir yaklaşım olarak önerilmiştir (3). Örneğin, Ghaleiha ve ark., tiamin eksikliği bulunan majör depresyon hastalarında tiamin takviyesinin etkisini araştırmış ve 6 haftalık tiamin takviyesinin ardından majör depresif bozukluğu olan hastalarda plaseboya kıyasla depresyon semptomlarının önemli ölçüde iyileştiği gözlemlemişlerdir (37).

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda TE ve hafıza bozuklukları arasındaki ilişki olduğu rapor edilmiştir. TE sıçanları pasif kaçınma testinde, Morris su tankı testinde ve T-labirent testinde öğrenmenin bozulmasına sebep olmuştur. Farelerde, hayvanların TE diyeti ile beslendiği dönemde öğrenme ve hafızalarında bozulma gözlenmiş, bu durum TE'nin akut etkisini ortaya çıkarmıştır (38). Çalışmamızda yeni obje tanıma testinde TN grubunun yeni objede geçirdikleri süre oranı azalmış, bu durum TE diyetinin neden olduğu hasarın kalıcı olabileceğini, yetişkinlik döneminde öğrenme ve hafızanın bozulduğunu göstermiş olup, literatürdeki bilgileri destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, prenatal ve emzirme döneminde yetersiz beslenmenin ileriki yaşlarda davranış, öğrenme ve hafıza bozukluklarına sebep olabileceği görülmüştür. Bu sebeple erken döneme odaklanarak oluşabilecek besin eksikliklerinin önlenmesi bireylere ve toplumlara uzun vadeli ve yaygın faydalar sağlayacaktır.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (Tarih:29.08.2016 ve Karar No: 71).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Levitsky DA, Strupp BJ. Malnutrition and the brain: changing concepts, changing concerns. *The Journal of nutrition*. 1995;125(suppl_8):2212S-205.
2. Hoek HW, Susser E, Buck KA, Lumey L. Schizoid personality disorder after prenatal exposure to famine. *The American journal of psychiatry*. 1996.
3. Dhir S, Tarasenko M, Napoli E, Giulivi C. Neurological, psychiatric, and biochemical aspects of thiamine deficiency in children and adults. *Frontiers in psychiatry*. 2019;10:207.
4. Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhöfel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol research & health*. 2003;27(2):134.
5. Gluckman P, Hanson M, Seng CY, Bardsley A. *Nutrition and lifestyle for pregnancy and breastfeeding*: Oxford University Press, USA; 2015.
6. Hiffler L, Rakotoambinina B, Lafferty N, Martinez Garcia D. Thiamine deficiency in tropical pediatrics: new insights into a neglected but vital metabolic challenge. *Frontiers in nutrition*. 2016;3:16.
7. Lonsdale D, Marrs C. High-calorie malnutrition and its impact on health. Thiamine deficiency disease, dysautonomia, and high calorie malnutrition. 2017.
8. Scrimshaw NS, Béhar M. Malnutrition in underdeveloped countries. *New England Journal of Medicine*. 1965;272(4):193-8.
9. Whitfield KC, Smith G, Chamnan C, Karakochuk CD, Sophonneary P, Kuong K, et al. High prevalence of thiamine (vitamin B1) deficiency in early childhood among a nationally representative sample of Cambodian women of childbearing age and their children. *PLoS neglected tropical diseases*. 2017;11(9):e0005814.

10. Leichter J, Joslyn M. Kinetics of thiamin cleavage by sulphite. *Biochemical Journal*. 1969;113(4):611-5.
11. Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamin (e) and its derivatives. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2006;3(1):49-59.
12. Hilker DM, Somogyi J. Antithiamins of plant origin: their chemical nature and mode of action. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1982;378(1):137-45.
13. Nardone R, Höller Y, Storti M, Christova M, Tezzon F, Golaszewski S, et al. Thiamine deficiency induced neurochemical, neuroanatomical, and neuropsychological alterations: a reappraisal. *The Scientific World Journal*. 2013;2013.
14. Martin P. Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Current molecular medicine*. 2001;1(2):197-207.
15. Calhau C, Faria A, Keating E, Martel F. Interaction of polyphenols with the intestinal and placental absorption of some nutrients and other compounds. *Polyphenols in human health and disease*: Elsevier; 2014. p. 523-36.
16. Roust LR, DiBaise JK. Nutrient deficiencies prior to bariatric surgery. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2017;20(2):138-44.
17. Butterworth RF. Neurotransmitter function in thiamine-deficiency encephalopathy. *Selected Topics from Neurochemistry*. 1985:377-96.
18. Page MG, Ankoma-Sey V, Coulson WF, Benders DA. Brain glutamate and γ -aminobutyrate (GABA) metabolism in thiamin-deficient rats. *British journal of nutrition*. 1989;62(2):245-53.
19. McRee RC, Terry-Ferguson M, Langlais PJ, Chen Y, Nalwalk JW, Blumenstock F, et al. Increased histamine release and granulocytes within the thalamus of a rat model of Wernicke's encephalopathy. *Brain research*. 2000;858(2):227-36.
20. Flint Jr RW, Hill JE, Sandusky LA, Marino CL. Use of the Pyridothiazine-Induced Thiamine Deficient Animal Model of Korsakoff's Syndrome for Exploratory Research Activities in Undergraduate Physiological Psychology. *Journal of Undergraduate Neuroscience Education*. 2007;5(2):A35.
21. Onodera K. Abnormal behavior induced by thiamine deficiency in rats: muricide and its behavioral and pharmacological characteristics. *Nihon yakurigaku zasshi Folia pharmacologica Japonica*. 1992;100(1):1-9.
22. Langlais PJ, Savage LM. Thiamine deficiency in rats produces cognitive and memory deficits on spatial tasks that correlate with tissue loss in diencephalon, cortex and white matter. *Behavioural brain research*. 1995;68(1):75-89.
23. Nakagawasai O, Tadano T, Nijjima F, Tan-No K, Kisara K. Immunohistochemical estimation of rat brain somatostatin on avoidance learning impairment induced by thiamine deficiency. *Brain research bulletin*. 2000;51(1):47-55.
24. Navarro AAL, Sikoglu EM, Heinze CR, Rogan RC, Russell VA, King JA, et al. Effect of diet on brain metabolites and behavior in spontaneously hypertensive rats. *Behavioural brain research*. 2014;270:240-7.
25. Rozenaal B, Hernandez A, Cabrera SM, Hagevoud R, Malvaez M, Stefanko DP, et al. Membrane-associated glucocorticoid activity is necessary for modulation of long-term memory via chromatin modification. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(14):5037-46.
26. Özenoğlu A, Gökçe Ü. Açlık ve yoksulluğun çocuklarda saldırganlık ve şiddet davranışları ile ilişkisi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2015;4(1):162-79.
27. Baker-Henningham H, Hamadani JD, Huda SN, Grantham-McGregor SM. Undernourished children have different temperaments than better-nourished children in rural Bangladesh. *The Journal of nutrition*. 2009;139(9):1765-71.

28. Zhang G, Ding H, Chen H, Ye X, Li H, Lin X, et al. Thiamine nutritional status and depressive symptoms are inversely associated among older Chinese adults. *The Journal of nutrition*. 2013;143(1):53-8.
29. Luxemburger C, White NJ, ter Kuile F, Singh H, Allier-Frachon I, Ohn M, et al. Beri-beri: the major cause of infant mortality in Karen refugees. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2003;97(2):251-5.
30. Vasconcelos MM, Silva KP, Vidal G, Silva AF, Domingues RC, Berditchevsky CR. Early diagnosis of pediatric Wernicke's encephalopathy. *Pediatric neurology*. 1999;20(4):289-94.
31. Mimouni-Bloch A, Goldberg-Stern H, Strausberg R, Brezner A, Heyman E, Inbar D, et al. Thiamine deficiency in infancy: long-term follow-up. *Pediatric neurology*. 2014;51(3):311-6.
32. Carney M, Williams D, Sheffield B. Thiamine and pyridoxine lack in newly-admitted psychiatric patients. *The British Journal of Psychiatry*. 1979;135(3):249-54.
33. Medeiros RdCN, Moraes JO, Rodrigues SDC, Pereira LM, da Silva Aguiar HQ, de Cordova CAS, et al. Thiamine Deficiency Modulates p38 MAPK and Heme Oxygenase-1 in Mouse Brain: Association with Early Tissue and Behavioral Changes. *Neurochemical research*. 2020;45(4):940-55.
34. Fattal-Valevski A, Azouri-Fattal I, Greenstein YJ, Guindy M, Blau A, Zelnik N. Delayed language development due to infantile thiamine deficiency. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2009;51(8):629-34.
35. Harel Y, Zuk L, Guindy M, Nakar O, Lotan D, Fattal-Valevski A. The effect of subclinical infantile thiamine deficiency on motor function in preschool children. *Maternal & child nutrition*. 2017;13(4):e12397.
36. Ikarashi Y, Iizuka S, Imamura S, Yamaguchi T, Sekiguchi K, Kanno H, et al. Effects of yokukansan, a traditional Japanese medicine, on memory disturbance and behavioral and psychological symptoms of dementia in thiamine-deficient rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2009;32(10):1701-9.
37. Ghaleiha A, Davari H, Jahangard L, Haghghi M, Ahmadpanah M, Seifrabie MA, et al. Adjuvant thiamine improved standard treatment in patients with major depressive disorder: results from a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266(8):695-702.
38. Makino M, Takahashi-Ito K, Murasawa H, Pawlak A, Kashimoto Y, Kitano Y. Memantine ameliorates learning and memory disturbance and the behavioral and psychological symptoms of dementia in thiamine-deficient mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2019;183:6-13.