T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

SELENYUMUN, SIÇANLARDA 6-N-PROPİL-2-TİOURASİL (PTU) İLE OLUŞTURULAN ÖĞRENME/BELLEK BOZUKLUĞUNA ETKİSİ

Proje No:TYL-2014-5102

Yüksek Lisans Tez Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Nurcan DURSUN
Tıp Fakültesi/Fizyoloji

Melek BATAKCI
Tıp Fakültesi/Fizyoloji

Haziran 2015
KAYSERİ

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

SELENYUMUN, SIÇANLARDA 6-N-PROPİL-2-TİOURASİL (PTU) İLE OLUŞTURULAN ÖĞRENME/BELLEK BOZUKLUĞUNA ETKİSİ

Hazırlayan
Melek BATAKCI

Danışman
Prof. Dr. Nurcan DURSUN

Yüksek Lisans Tezi

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TYL-2014-5102 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Haziran 2015
KAYSERİ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca, büyük bir sabır ve ilgiyle emeğini esirgemeyen çok değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Nurcan DURSUN'a, yardımını ve desteğini esirgemeyen, özellikle teşekkür etmek istediğim hocam Sayın Prof.Dr.Cem SÜER'e, çalışmalarımızda bize destek olan Soner BİTİKTAŞ, Kalender ÖZDOĞAN, Ertuğrul KEKLİK, Burak TAN, Şehrazat KAVRAAL, Marwa YOUSEF , Ebru EROL ve Fatma ŞAHİN'e, yüksek lisans eğitimim süresince bana gerekli bilgi ve becerileri yükleyen ve uyumlu bir çalışma ortamı sağlayarak destekte bulunan Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine, iş arkadaşlarıma bana destek olan ve daima yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Melek BATAKCI

SELENYUMUN, SIÇANLARDA 6-N-PROPİL-2-TİOURASİL (PTU) İLE OLUŞTURULAN ÖĞRENME/BELLEK BOZUKLUĞUNA ETKİSİ

Melek BATAKCI

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fizyoloji Anabilim Dalı,

Yüksel Lisans Tezi, Haziran 2015

Danışman: Prof. Dr. Nurcan DURSUN

ÖZET

Bu çalışmada, selenyumun (Se) sıçanlarda 6-n-propil-2-tiourasil (PTU) ile oluşturulan öğrenme/bellek bozukluğuna etkisi araştırılmıştır

Çalışma vücut ağırlıkları 250-300 gr, genç erkek Wistar albino sıçanlar üzerinde yapılmıştır. Sıçanlar kontrol (Kontrol), hipotiroidi (PTU), 5 ppm Se verilen hipotiroidi (PTU+ 5 ppm Se) ve 10 ppm Se verilen hipotiroidi (PTU+ 10 ppm Se) grupları şeklinde ayrılmıştır. Grupların plazma sT3, sT_4 değerleri ELİSA yöntemiyle, plazma ve hipokampüs Se değerleri ise atomik absorpsiyon spektrometresi ile ölçülmüştür. Öğrenme değerlendirilmesinin yapıldığı Morris su tankı testinde, grupların platforma olan yüzme mesafesi (cm), platformu bulma süresi ya da kaçış süresi (sn), yüzme hızı (cm/sn), platformda kalma süresi (sn) 4 gün süresince değerlendirilmiştir. Hafıza değerlendirmesi için, hedef kadranda bulunma süresi ise 5. günde yapılmıştır. Sinaptik plastisitenin göstergesi olan uzun dönemli güçlenme (UDG ya da LTP) PS genlik ve EPSP eğimi değerlendirmeleri ile gösterilmiştir.

Hipotiroidili grupların sT3, sT_4 değerleri kontrolden düşük bulunmuştur ($p<0.001$). PTU uygulaması hipotirodi modeli oluşturmuştur**.** Üç hafta selenyum verilen grupların plazma ve hipokampüs Se değerleri kontrole göre artmıştır ($p<0.01$). Öğrenme testinin ilk gününden 4. güne doğru tüm grupların yüzme mesafelerinde, kaçış sürelerinde istatistiksel anlamda azalma görülmüştür ($p<0.01$). Bu sonuç tüm guplarda öğrenmenin gerçekleştiğini gösteren önemli bir bulgudur. Gruplar arası istatistiksel karşılaştırmada yüzme mesafesi uygulamanın 1. gününde hipotiroidili grupta kontrole göre artış, Se verilen hipotiroidili gruplarda azalma göstermiştir ($p<0.04$). Platformu bulma yada kaçış süresi hipotiroidili grupta kontrole göre 1., 3., ve 4. günlerde anlamlı artış göstermiştir. Grupların yüzme hızları, 1. ve 4. günler arasında ve gruplar arasında önemli farklılık göstermemiştir. Hedef kadranda bulunma oranı hipotiroidi ile azalma, 5 ppm Se verilen grupta, Se verilmeyen hipotiroidili gruba göre yükselme göstermiştir ($p<0.011$). Sinaptik plastisite oluşturulduğunda, PS genliğinin kontrol grubuna göre hipotiroidili grupta önemli derecede azaldığı ($p<0.05$), Se takviyesi ile bu azalmanın tekrar anlamlı derecede yükseldiği ve kontrol değerlere yaklaştığı belirlenmiştir.

Bu tez çalışması, hipotiroidinin hipokampüs bellek fonksiyonunu olumsuz etkilediğini, selenyum takviyesinin ise hipotirodinin bu olumsuz etkisini düzelttiğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler : Hipotiroidi; Selenyum; Öğrenme ve bellek; Morris su tankı; Uzun dönemli güçlenme

EFFECT OF SELENIUM ON THE LEARNING/MEMORY IMPAIRMENT INDUCED BY 6-N-PROPYL-2-THIOURACIL (PTU) IN RATS

Melek BATAKCI

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Physiology,

Master Thesis, June 2015

Supervisor: Prof. Dr. Nurcan DURSUN

ABSTRACT

In this study, effect of selenium on the learning /memory impairment induced by 6-n-propyl-2-thiouracil (PTU) in rats was investigated.

The study was done on young male Wistar albino rats whose weights are between 250 and 300 g. The rats were divided into groups which are control, hypothyroid (PTU), 5 ppm Se supplemented hypothyroid (PTU +5 ppm Se) and 10 ppm Se supplemented hypothyroid (PTU +10 ppm Se). The groups plasma levels were measured via ELİSA kit and the plasma and hypocompus. Se levels were measured via atomic absorpsiyon spektrometres. Swimming distance to platform, the period of finding the platform or escape latency and staying on the platform, swimming velocity (cm/sn) of groups were evaluated for 4 days via Morris water maze test. For the memory evaluation, the duration of being in the target quadrant was observed on the 5th day. Long -term potentiation (LTP) which is the indication of synaptic plasticity was shown with the PS and EPSP amplitude evaluation.

fT_3 and fT_4 levels of the hypothyroid groups were found lower than the control ($p<0.01$). PTU injection developed hypotiroid model. The plasma and hypocampus Se levels of the groups which had been supplemented with selenium for 3 weeks increased than the control group ($p<0.01$). From the 1st day to 4th day of learning test, a statistical decrease was observed ($p<0.001$). This result is an important finding which shows that learning has existed in all the groups. At the statistical comparison between groups, swimming distance showed increase in the hypothyroid groups than the control group and decrease in the Se supplemented hypothyroid groups ($p<0.004$).

The duration of finding the platform or escape latency markedly showed increase on the 1st . 2nd and 3 rd day than the control group. The swimming velocity of groups didn't show a remarkale difference between the 1st and 4th days and among the groups. The ratio of being in the target quadrant showed decrease with hypothyroid and increase in 5 ppm Se supplemented group than not Se supplemented hypothyroid group ($p<0.011$). When created synaptic plasticity, it was observed that PS amplitude had remarkably decreased in hypothyroid group than control group, that decrease had remarkably increased again with Se supplementation and approximated to control levels.

This thesis revealed that hypothyroid affected the hypocampus learning/memory function negatively and Se supplementation eliminated the hypothyroid's negative effect.

Keywords : Hypothyroidism; Selenium; Learning and memory; Morris water maze; Long-term potentiation

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
ONAY .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
TEŞEKKÜR i
ÖZET ii
ABSTRACT iii
İÇİNDEKİLER iv
TABLO VE ŞEKIL LISTESI..... vi
KISALTMALAR..... viii
GİRİŞ VE AMAÇ..... 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 TİROİD BEZİ VE HORMONU..... 3
2.1.1 Anotomi ve Histoloji 3
2.1.2 Fizyolojisi 4
2.1.3 Tiroid Hormonlarının Sentezi 4
2.1.4 Tiroid Hormonlarının Yapısı ve Serumdaki Seviyesi..... 7
2.1.5 Hipotalamo-Hipofizer-Tiroid Aksı..... 7
2.1.6 Tiroid Hormonlarının Etkileri..... 7
2.1.7 Hipotiroidizm..... 9
2.2 HİPOKAMPÜS 10
2.2.1 Hipokampüsün Anatomisi 10
2.2.2 Hipokampüsün Histolojik Yapısı 11
2.2.3 Hipokampüs Fizyolojisi ve Kimyası 13
2.2.4 Hipokampüsde Nöroplastisite ve Nörogenez..... 14
2.2.5 Hipokampüsün Fonksiyonu 14
2.2.6 Hipokampüs Öğrenme-Bellek İlişkisi 15
2.2.7 Hipokampüs Alzheimer ve Demans Hastalığı İlişkisi..... 15
2.3. ÖĞRENME VE BELLEK 16
2.3.1. Öğrenme ve Belleğin Oluşumunu Sağlayan Nöronal Bağlantılar 17
2.3.2. Öğrenme ve Belleğin Düzenlenmesinde Endokrin Sistem..... 18

2.3.3. Uzun Dönemli Güçlenme: Öğrenme ve Belleğin Elektrofizyolojik Göstergesi 18
2.4. SELENYUM 20
2.4.1 Selenoproteinler 21
2.4.2. Selenyum ve Endokrin İşlevler 25
2.4.3. Selenyum ve Tiroid Hormon İlişkisi 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1 Deney Hayvanları ve Gruplama 26
3.2 Hiportiroidi Oluşturma 27
3.3 Plazma sT_3, sT_4, ve Hipokampüs Selenyum Düzeylerinin Ölçümü 27
3.4 Morris Su Tankı Uygulaması 27
3.5 Uyarı ve Kayıt Sistemi 30
3.6 Tipik Elektriksel Yanıtın Elde Edilmesi 31
3.7 Veri Kazanımı ve Uyarım 31
3.8 Girdi-Çıktı Eğrileri "Input – Output (I/O) Curve" 31
3.9 Uzun Dönemli Güçlenme 32
3.10 Veri Analizi ve İstatistik 32
4. BULGULAR 33
4.1 Grupların Plazma sT3 ve sT_4 değerleri 33
4.2 Grupların Plazma ve Hipokampüs Selenyum değerleri 33
4.3 Hipotiroidili Sıçanların Yüzme Mesafesine Selenyumun Etkisi 35
4.4 Hipotiroidili Sıçanların Kaçış Süresine Selenyumun Etkisi 36
4.5 Hipotiroidili Sıçanların Yüzme Hızına Selenyumun Etkisi 38
4.6 Hipotiroidili Sıçanların Platforma Olan Ortalama Uzaklık Değerine Selenyumun Etkisi 38
4.7 Hipotiroidili Sıçanların Hedef Kadranda Bulunma Oranına Selenyumun Etkisi 39
4.8 Hipotiroidili Sıçanların 15 Dakikalık Bazal Kayıt Sırasında Elde Edilen Potansiyellerin Ortalamasına Göre Yüzde Değerine Selenyumun Etkisi 40
4.9 0.1 mA – 1.5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genlikleri(mV) ve EPSP eğimlerinin (mV/ms), deney grublarındaki değerleri 52
5.TARTIŞMA VE SONUÇ 43
6.KAYNAKLAR 47

TABLO VE ŞEKIL LISTESI

Tablo 2.1 Glutatyon peroksidaz (GPx) grubu selenoproteinler. 23
Tablo 2.2 Tiyoredoksin redüktaz (TrxR) grubu selenoproteinler 24
Tablo 2.3 - İyodotironin deiyodinaz grubu selenoproteinler. 24
Tablo 2.4. Diğerler selenoproteinler. 25
Tablo 4.1 Grupların Plazma sT3 ve sT_4 değerleri verilmiştir. Değerler ortalama ± standart hata şeklinde ifade edilmiştir. 36
Tablo 4.2 Grupların Plazma ve Hipokampüs Selenyum değerleri. Değerler ortalama ± standart hata şeklinde ifade edilmiştir. 37
Tablo 4.3 Grupların yüzme mesafeleri (cm) 38
Tablo 4.4 Grupların kaçış süreleri (sn). 39
Tablo 4.5 Grupların yüzme hızları (cm/sn). 40
Tablo 4.6 Platforma olan ortalama uzaklık (cm) 41
Tablo 4.7 Grupların Hedef Kadranda Bulunma Oranı 42
Tablo 4.8 Grupların 15 dakikalık bazal kayıt sırasında elde edilen potansiyellerin ortalamasına göre yüzde değişimi 43
Tablo 4.9 0.1 mA – 1.5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genlikleri (mV) ve EPSP eğimlerinin (mV/ms), deney grublarındaki değerleri……44

Şekil 2.1 Tiroid Bezi Anotomisi ve Mikroskobik Görünüşü 3
Şekil 2.2 Tiroid hormonunun sentezi 5
Şekil 2.3 İnsan hipokampüsünün intraventriküler görünümü. (Temporal boynuz açılmıs ve koroid-pleksus çıkarılmıs).1.Gövde, 2.Bas, 3.Kuyruk, 4.Fimbria, 5.Forniksin bacağı, 6.Subikulum, 7.Korpus kollosumun splenium, 8.Calcar avis, 9.Kollateral trigon,10.Kollateral eminens, 11.Temporal boynuzun unkal çıkıntısı(46). 12
Şekil 2.4 Cornu ammonis ve gyrus dentatus alanları Cornu Ammonis:**1**, alveus; **2**, stratum oriens; **3**, stratum pyramidale; **3`**, stratum lucidum; **4**, stratum radiatum; **5**, stratum lacunosum; **6**, stratum moleculare; **7**, vestigial sulcus hippocampalis (rezidüel boşluk, **7'**). *Gyrus dentatus:* **8**, stratum moleculare; **9**, stratum granulosum; **10**, stratum polymorphica; **11**, fimbria; **12**, margo denticulatus; **13**, sulcus fimbriodentatus; **14**, sulcus hippocampalis superficialis; **15**, subiculum (48). (Duvernoy, 2005*)*. 13

Şekil 3.1 Uzak hafıza deneyinde kullanmış olduğumuz Morris Su Tankı 29
Şekil 3.2 Morris Su Tankının günlere göre uygulama şeması (oklar her günün ilk atış yapılan kadranını göstermiştir). 30
Şekil 3.3 Çalışmada kullanılan video izleme ve analiz sisteminin çıktısı. 31
Şekil 3.4 Cerrahi işlemler ve elektrotların yerleşimi 32
Şekil 3.5 Deney sırasında almış olduğumuz kayıt örneği 32
Şekil 4.1 Grupların Plazma sT3 ve sT_4 değerleri 35
Şekil 4.2 Grupların Plazma ve Hipokampüs Selenyum değerleri 36
Şekil 4.3 Öğrenme denemeleri sırasında Kontrol grubu, PTU grubu, PTU+5 ppm Se ve PTU+10 ppm Se, gruplarında yüzme mesafesi (cm) değerleri 38
Şekil 4.4 Öğrenme denemeleri sırasında Kontrol grubu, PTU grubu, PTU+5 ppm Se ve PTU+10 ppm Se, grubunun kaçış süresi (sn) değerleri. 39
Şekil 4.5 Öğrenme denemeleri sırasında Kontrol grubu, PTU grubu, PTU+ 5 ppm Se ve PTU+ 10 ppm Se, grubunun yüzme hızı (cm/sn) değerleri. 40
Şekil 4.6 Öğrenme denemeleri sırasında Kontrol grubu , PTU grubu, PTU+ 5 ppm Se ve PTU+ 10 ppm Se, grubunun platforma olan ortalama uzaklık (cm) değerleri. 41
Şekil 4.7 Öğrenme denemeleri sırasında Kontrol grubu, PTU grubu, PTU+5 ppm Se ve PTU+10 ppm Se, grubunun Morris su tankında prob denemesinde hedef kadranda bulunma oranı değerleri. 42
Şekil 4.8 15 dakikalık bazal kayıt sırasında Kontrol grubu, PTU grubu, PTU+5 ppm Se ve PTU+10 ppm Se grubundan elde edilen potansiyellerin ortalamasına göre yüzde değişim değerleri 43

KISALTMALAR

PTU **:** 6-*n*-propyl-2-thiouracil

Se **:** Selenyum

UDG : Uzun dönemli güçlenme

NMDA : N-methyl-D aspartat

CA **:** *Cornu Ammonis*

PS : Populasyon *Spike*

EPSP : Eksitatör post-sinaptik alan potansiyeli

DG **:** Dentat girus

EC **:** Entorinal korteks

DIT **:** Diiyodotirozin

MIT **:** Monoiyodotirozin

T4 **:** Tetraiyodotironin,Tiroksin,

T3 **:** Triiyodotironin

TBG **:** Tiroksin Bağlayan Globulin

GPx **:** Glutatyon Peroksidaz

MST **:** Morris Su Tankı

YFU : Yüksek Frekanslı Uyarı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipokampüsün kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe çevrilmesi güdüsünü sağladığı, yani hipokampüsün yeni informasyonun kalıcı depolamaya çevrilmesi gerçekleşinceye kadar zihnin onu tekrarlamasını gerektiren sinyal veya sinyaller ilettiği ileri sürülmüştür. Ratlarda yapılan öğrenme ile ilgili labirent deneylerinde, hipokampüsde sitotoksik lezyonlar oluşturulmuş ve dorsal hipokampüs lezyonlarında konumsal bellek ve öğrenme işlevlerinin bozulduğu gösterilmiştir. Hebbian sinapsların elektriksel gösterimi olan ve hipokampüs kesitlerinde saatlerce kalabilen güçlenmeye uzun dönemli güçlenme (UDG) denir. UDG, Hebbian sinapsların özelliklerine uygun olarak, pre- ve post-sinaptik hücrelerin her ikisinin de aynı anda aktive olmasını gerektirir. Ekstraselüler kayıt elektrodunun etrafındaki hücreler, dinlenim durumundan depolarize duruma geçtiğinde kaydedilen elektriksel aktivite, eksitatör postsinaptik potansiyellerdir (EPSP). Eşik değere ulaşan EPSP'ler aksiyon potansiyeli oluşturur ve bunlar kayıt elektroduna populasyon *spike*'ı (PS) denen bir sapma şeklinde kaydedilir (1.2.3). Tipik 100 Hz'lik uyarı verilmesi UDG'nin indüklenmesi için en uygun olanıdır (4). Hipokampüsün afferent liflerine yüksek frekanslı stimulus zinciri uygulanmasıyla, hedef nörondaki EPSP eğimi artar. Bu artış günler ve haftalar boyunca sürer ve beraberinde birçok afferent aksonun aktivasyonunu da sağlar. Örneğin CA3 nöronlarının Schaffer kollateralleri yüksek frekanslı bir dizi ile uyarıldığında, CA1 nöronlarının tek bir uyarana karşı oluşan EPSP yanıtının genliği artar. Birçok bilim adamı bu fenomenin belleğin fizyolojik temeli olduğunu düşünmektedir.

Öğrenme ve belleğin hücresel temeli olan sinaptik plastisitenin ekspre ve idame edilmesi, moleküler ve genetik süreçler ile sağlandığından cinsiyet hormonları, stress

hormonları, tiroid hormonlarının öğrenme ve bellek üzerine etki göstermeleri beklenir. Anabilim dalı çalışmalarında tiroid hormonunun öğrenme hafıza üzerine etkileri çalışılmış olup hem yüksekliği hem de azlığı hipokampal fonksiyonu etkilemiştir (5, 6). Tiroid hormonu T_4'ün aktif hormon T_3'e metabolik olarak dönüşümünü katalize eden iyodotironin deiyodinaz enziminin üç izoziminin de selenoenzimler olduğunun belirlenmesi ile tiroid hormon sisteminin regülasyonunda, iyodun yanı sıra selenyumunda esansiyel bir rol üstlendiği anlaşılmıştır (7, 8). Tiroid hormon sentezi esnasında kullanılmak üzere fazla miktarda hidrojen peroksit oluşturan tiroid bezi glutatyon peroksidazların antioksidan etkisiyle korunmaktadır (9). Selenyumun az alındığı durumlarda kanda TSH ve T_4 hormonu yükselir fakat T_3 hormonu düşer. İyot yetmezliği ile birlikte Se eksikliği varsa iyot yetmezliğine bağlı hastalıklar daha şiddetli olarak ortaya çıkmaktadır. Se olmayınca T_3 oluşamaz ve T_3 düşüklüğü ve hipotiroidizm denilen tiroid yetmezliği gelişir. Tedavi olarak Se verilen hastalarda serum T_3 hormonunda artış, T_4/ T_3 oranında azalış olur (10). Beckett ve ark. (11) tarafından yapılan bir çalışmada, deneysel olarak selenyum noksanlığı oluşturulan ratlarda plazma T_3 düzeylerinde % 22 oranında azalma, T_4 düzeylerinde ise % 64 oranında bir artış olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada 10 µg/kg dozunda selenyum verilmesinin T3 ve T_4 düzeylerinde herhangi bir değişliklik meydana getirmediğini, 200 µg/kg dozunda selenyum verilmesinin ise plazma T_4 ve T3 düzeylerini normal seviyelere getirdiğini bildirmişlerdir (11).

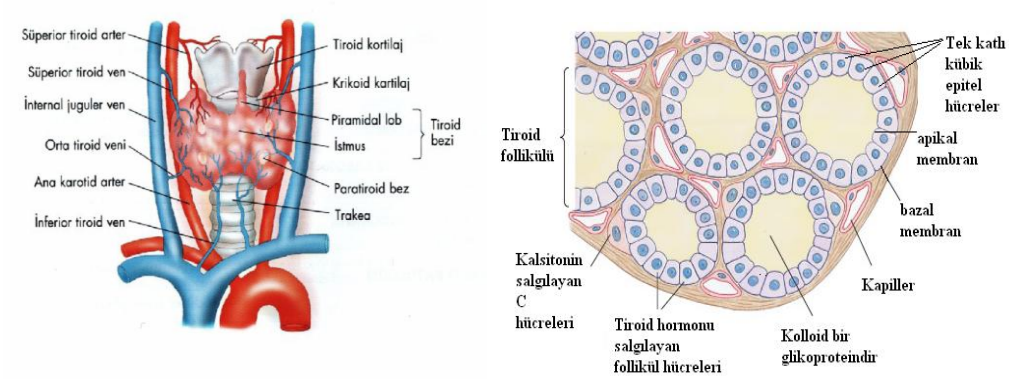
Bu çalışmanın amacı 6-n-propil-2-tiourosil ile hipotiroidizm oluşturulmuş sıçanlarada uzamsal öğrenme performansına selenyum verilmesinin iyileştirici etkisini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ VE HORMONU

2.1.1. Anotomi ve Histoloji

Tiroid bezi, embriyolojik olarak dördüncü faringeal keseden köken alır ve trakea önünde ince bir istmus aracılığı ile tutunan iki lobtan oluşan bir bezdir. Ortalama ağırlığı 10-20 gr'dır. Dil kökünden foramen caecundan kaynaklanır ve trakea önünde aşağıya doğru göçü sırasında tiroglosal keseyi oluşturur. Bu kese daha sonra kapanarak piramidal lobu meydana getirir (12). Mikroskopik olarak tiroid dokusu sferik foliküllerden oluşur. Her folikülün orta kısmında kuboidal hücreler tarafından çevrelenmiş kolloid materyal bulunur. Folikül uyarıldığında hücreler kolumnar hale gelir ve kolloid miktarı azalır, folikül baskılandığında ise hücreler düzleşir ve kolloid miktarı artar. Bu hücreler mikrozom ve golgi cisimciğinden zengin olup, yüzey kısımlarında mikrovillüslar bulunmaktadır (13) (Şekil 2.1).



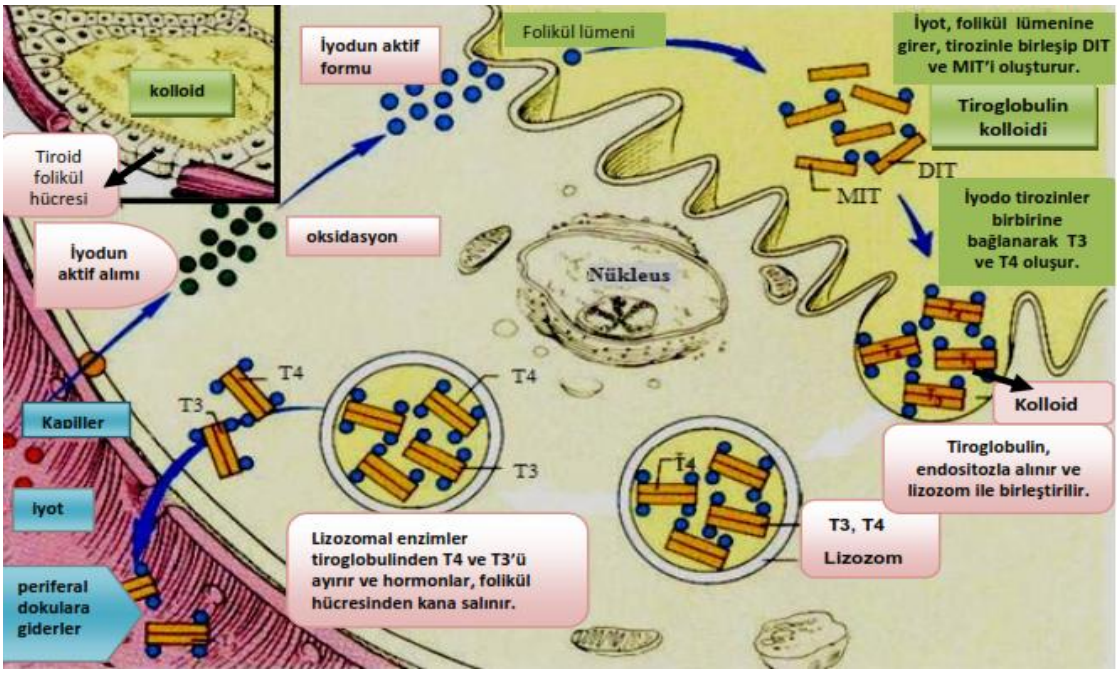
Şekil 2.1. Tiroid Bezi Anotomisi ve Mikroskobik Görünüşü

2.1.2. Fizyolojisi

Tiroid hormonlarının % 59-65'ini iyod (I^0) oluşturur. İyodid folikül hücrelerine kimyasal ve elektriksel güce karşı enerji tüketilerek alınır ve hızla hücrenin apikal membranına ilerleyerek vezikül içinde depolanır. Bu veziküllerde iyodit tiroid peroksidaz ile oksidize olur, daha sonra kolloid içine geçerek kolloid içinde yer alan tiroglobulinin tirozin kısmı ile birleşir ve monoiyodotirozin, diiyodotirozin oluşur, iki diiyodotirozinin birleşimi ile aktif tiroksin (T_4) bir monoiyodotirozin ile bir diiyodotirozinin birleşmesiyle de aktif triiyodotironin (T_3) meydana gelir. Hipofiz ön lobundan salınan tirotropin (TSH), tiroid hücrelerine iyodun alınmasını artırır (14).

2.1.3. Tiroid Hormonlarının Sentezi

Foliküler hücreler T_3 ve T_4'ü sentez ederler. Tiroid bezi tarafından sentezlenen başlıca hormon T_4'dür. Fakat biyolojik aktivitenin çoğundan sorumlu olan T_3'dür. T_3 çoğunlukla periferik dokularda T_4'den sentez edilir. Tiroid hormonlarının sentezi için foliküler hücreler içinde iyodun konsantre edilmesi gerekir (15). Folikül hücreleri, tiroid hormonu sentezi ve salgısının hemen her fazına katkıda bulunur. Sentez dolaşımdaki iyodun foliküler hücrenin plazma membranından sodyumla zıt taşınmasıyla başlar (16). Yani ekstraselüler sıvıda bulunan iyodürler (I^-) tiroid bezleri tarafından enerji gerektiren bir düzenle ve Na-K ATP'ye bağımlı olarak hücre bazal membranını geçerek folikül hücrelerine taşınırlar. Folikül hücresindeki iyodürler (I^-) hücre apeksinin kolloid sınırında peroksidaz enzimi aracılığı ile oksidlenirler ve aktif olan elementer iyota (I_2) dönüşürler. Bu iyotlar tiroglobulinin ucunda bulunan tirozin amino asit kalıntılarına bağlanarak iyotlu tirozil birimlerini meydana getirir. Bu bağlanma TSH tarafından ayarlanır. İyotlu gruplar bir adet iyotlu ise MİT iki adet iyotlu ise DİT meydana gelir (17). Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Tiroid hormonunun sentezi (18)

İyodinasyonda en önemli enzim tiroid peroksidazdır. TSH uyarısı ile sentezlenen glikoprotein yapıda olan bu enzim hem iyodun oksidasyonunda hem de tirozine bağlanmasında yani tiroid hormonlarının yapımında görev yapar (18).

Tiroid hormonu sentezi için gereken bir diğer molekül tiroglobülindir. Tiroglobülin için gerekli olan aminoasitler kandan alınır, granüler endoplazmik retikulumda ve golgi de tiroglobülin sentezlenir. Tiroglobulinin kendisi bir glikoproteindir (19).

Serum tiroid hormonu düzeyleri normal kalsa dahi dokulardaki aktivasyon veya inaktivasyona bağlı olarak tiroid hormon cevabı değişebilmektedir ve bu olayın altta yatan mekanizması deiyodinasyondur. Deiyodinasyon yapan enzimde defekt olması istenen etkinin oluşmamasına, tiroid bezindeki T_3 hormon sentezinde azalmaya veya dolaşımdaki tiroid hormon düzeyi ile ilgili sinyalin doğru algılanmamasına yol açar(20).

Düzenleyici birimlerdeki veya hedef hücrelerdeki, tiroid hormonlarının birbirlerine dönüşümünü ve onların yıkımını sağlayan iyodotironin deiyodinaz enzimleridir. Tiroksinin etkili olabilmesi ve hücreye girmesi için aktif hormon T3'e dönüşümü 5' deiyodinaz enzimleri ile sağlanır. Üç tip deiyodinaz (D_1, D_2 ve D_3) enzimi vardır.

D_1; enzimi karaciğer, dalak ve diğer dokularda bulunur. En önemli fonksiyonu plazmaya T3 sağlamasıdır. Tirotoksikozda artan deiyodinaz aktivitesi propiltiourasil

tarafından yok edilir. 5' deiyodinasyon reaksiyonu 5' deiyodinaz enzimler tarafından katalizlenir ve fenolik halkadan 5' ya da 3' pozisyonundaki iyot atomunun ayrılmasıyla oluşur.

D_2; ise **beyin** ve **hipofizde** yer alır. Asıl fonksiyonu merkezi sinir sisteminde ve adenohipofizde hücre içi T3 seviyesini sabit tutmaktır. Propiltiourasilden etkilenmez. Fakat dolaşımdaki T4'e karşı hassastır. Serum T4 düzeyi yükseldiğinde, enzim yoğunluğunu düşürerek beyni artmakta olan T3 etkisine karşı korur. Dolaşımdaki T4 düzeyi de aynı şekilde ayarlanır.

D_3; plasenta ve fetusde bulunur. Tip 3, ise tirozin halkasının 5 ya da 3 pozisyonundaki iyodun ayrılmasını gerçekleştirir. Fonksiyonu T4'i biyoinaktif olan rT3'e, T3'ü de biyoinaktif olan 3, 3' diiyodotironine çevirerek fetus ve **beyini** T4'de olan ani değişikliklere karşı korumaktır (21, 22).

Gen hedefli çalışmalar, memelilerde deiyodinazların fizyolojik rolleri üzerine ileri görüşler elde etmeyi sağlamaktadır (23). Deiyodinaz 2 geninin inaktivasyonu, fenotipik olarak normal bir farede, normal sT3, yüksek sT4 ve yüksek TSH ile sonuçlanmaktadır. Bu hayvanlarda, T4'e hipotalamo-hipofizer rezistans, bozulmuş işitme fonksiyonu, soğuk strese cevap olarak oluşan termogenezde bozulma, nörolojik fonksiyonlarda nispeten zayıf bir bozulma mevcuttur. Bunların hepsi kahverengi yağ dokusu fonksiyonu, kohlear olgunlaşma ve nörolojik gelişimde D2'nin önemli rolü olduğu görüşüne dayalı, yakın zamanda yapılmış çalışmalar ile uyumludur (24). Deiyodinaz 1 geni inaktive edilmiş fareler, fenotipik olarak normaldir ve normal serum T3, yüksek serum T4, farklı olarak normal serum TSH'ya sahiptir (20).

Deiyodinaz 1 geni eksik farelerde T4 yıkımda, deiyodinaz yolundan glukoronidasyon yoluna belirgin bir kayma söz konusudur. Deiyodiaz 3 geni inaktive edilmiş fareler, ciddi anormallikler gösterirler. Fertiliteleri bozulmuştur ve gelişim basamaklarında hipotalamik tirotoksikoza maruz kalma nedeniyle, erişkin dönemde santral hipotiroidi gelişmektedir (25).

2.1.4. Tiroid Hormonlarının Yapısı ve Serumdaki Seviyesi

a. Tiroksin (3′,5′-3,5 tetraiyodotironin; T4)

Tiroksin iki DİT molekülünün birleşmesi ile oluşmaktadır. Tiroglobulindeki iyodinin yaklaşık % 30-40'ı T4 üzerindedir. Serumda ise proteinlere bağlı iyodinin % 90'ı T4'e aittir. T4 hormonunun tamamı tiroidde yapılır. Serum normal değeri ortalama 7.5 µg/ml olup, yarı ömrü 7 gündür. T4'ün çok az bir kısmı (% 0.03) serumda serbest halde bulunur (26, 27).

b. Triiyodotironin (3′-3,5 triiyodotironin; T3)

Sağlıklı bir insanda total sT3 düzeyi 110-180 ng/dl olup, total T3'ün yaklaşık % 0.3'ü serbest halde bulunur. Dolaşımdaki T3'ün % 20'si tiroidden salınırken; % 80'i periferik dokularda T4'den 5′ deiyodinaz enzimi aracılığıyla oluşur. T3'ün yarı ömrü bir gündür (26, 28).

2.1.5. Hipotalamo-Hipofizer-Tiroid Aksı

TRH, hipotalamus paraventriküler nükleusdaki parvasellüler nöronal sistemde yapılarak median eminensdeki primer pleksusa aksonlarla taşındıktan sonra, portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşır (29). Anterior hipofizdeki tirotrop hücreleri uyararak, TSH oluşum ve salınmasına neden olur. TRH salımı dolaşımdaki T_3 tarafından baskılanabilmektedir. T_3, TSH yapımı üzerine de inhibitor etkilidir. Dolaşımdaki TSH miktarı, TRH'nin stimulan ve T_3'ün inhibitor etkisi ile düzenlenir (27). Kanda T_4 ve T_3 azalınca; pozitif geribildirim ile hipofiz TSH, hipotalamusta TRH salımını arttırır, tiroid hormonları artar. T4 ve T3 normalin üzerinde arttığında ise, negatif geribildirim ile TSH ve TRH azalarak tiroid hormonları salımınının azalmasını sağlar (30).

2.1.6. Tiroid hormonlarının etkileri

Tiroid hormonlarının en önemli işlevi büyüme, gelişme ve metabolizma üzerinedir. Tiroid hormonları beyin, dalak, retina, uterus, ön hipofiz, akciğer, lenf nodülleri ve testisler gibi birkaç organın dışında hemen bütün dokuların metabolizma hızını ve oksijen tüketimini arttırır, bazal metabolizma hızını düzenler (31). Bu işlevleri sitozoldeki kendilerine özgü proteinler ve mitokondri iç zarındaki reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir. Oksijen tüketimini, ATP oluşumunu, mitokondrilerin sayı

ve etkinliğini arttırır. Özellikle ergenlik öncesi dönemde büyümeyi uyarması tiroid hormonlarının diğer önemli etkisidir. Hücrede büyüme hormonu reseptörlerinin oluşumunu arttırmakta ve enzim sistemlerini düzenlemektedir (32).

a. Nöromüsküler Sistem Etkileri

Tiroid hormonlan protein sentezi üzerine olan etkileri sayesinde nöral ve somatik büyümeyi etkilemektedirler (33). Tiroid hormon eksikligi olanlarda ciddi mental gerilik, nörolojik bozukluklar, büyüme geriliği olmaktadır, ileri yaşlarda tiroid hormon eksikligi olduğunda ise periferik nöropati, konvülsiyon, demans, sağırlık, uyku apnesi, kaslarda psödohipertrofi gelişebilir (34).

b. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Hipotiroidide periferik oksijen ihtiyacın azalmasından dolayı doku perfüzyonu azalır ve çoğu vakada sistemik vasküler direnç % 50-60 oranıda azalmıştır. Kardiyak debide % 30-50 azalma olur. Sistolik kan basıncı (SKB) azalırken, diyastolik kan basıncı (DKB) artar. Kalp hızı, kontraktilite ve kan volümü azalır. Tiroid hormon eksikliğinden dolayı kardiyak fonksiyonlarda rol oynayan enzim ve kontraktil proteinlerin yapmı da azalmıştır (35).

c. Metabolik Değişiklikler

Tiroid hormonu dokularda mitokondriyal oksidasyonu uyararak ATP kullanımını arttırır. Hücre düzeyinde sodyum-potasyum adenozin trifosfataz (Na-K ATPaz) aktivitesi artar. Dokularda ne kadar çok T_3 nüklear reseptör varsa bu etki o kadar fazladır (35). Bu nedenle hipotiroid vakalarda kilo artışı ve soğuğa dayanıklıksız söz konusudur. Enerji ihtiyacı, oksijen tüketimi, termojenez azalmıştır. Mitokondriyal ve mitokondri dışı oksijen tüketiminin %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. Tiroid hormonları lipojenez ve lipolizi uyanr. Yağ asidlerinin oksidasyonunu arttırarak termojenezde kullanılan ATP üretimini sağlar. Karaciğerde malik asit, yağ asid sentaz gibi lipojenezde rol alan enzimlerin yapımını artırır. Yağlı dokuda ve karaciğerde lipolizde yer alan lipazın katekolaminlere duyarlılığını arttırmaktadır Tiroid hormonları periferde ve splanik sahada glukoz tüketimini arttırarak termojenik özelliklerine katkıda bulunur. Artmış glukoz tüketimi karaciğerde glukoneojenez ve glukojenoliz ile karşılanır (36).

d. Psikiyatrik Değişiklikler

Genelde ilk davranış değişiklikleri nonspesifiktir. İleri dönemlerinde hareketlerde azalma, konsantrasyon bozuklukları, hesap yapma yeteneğinde azalma, soruları anlamama gibi yakınmalar başlar. Yakın hafıza zayıflar. Bazı ciddi vakalarda ise şizofrenik, paranoid ve afektif psikoza yol açabilir. Depresyona eğilim artmıştır (37).

e. Renal Sistem Etkileri

Hipotiroidide proksimal tüplerde Na-K ATPaz düzeyi ve çeşitli maddelerin tübüler absorbsiyonu azalmıştır, meydana gelen hemodinamik değişikliklerden dolayı renal plazma akımı ve glomerül filtrasyon hızıda azalmaktadır (38).

f. Gastrointestinal Sistem Etkileri

Gastrointestinal motilite yavaşlar. Hepatosit oksijen tüketimi azalmıştır ve karaciğer fonksiyon testleri bozulabilir. Bilirubin metabolizmasındaki değişimler sonucunda safra yapımı ve atılımı azalmıştır. Otoimmun hipotiroidi ile birlikte atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, otoimmun karaciğer hastalığı, primer biliyer siroz görülebilir (39).

g. Deri ve Konnektif Dokuya Etkileri

Hipotiroidide deri kuru, soğuk ve soluktur. Metabolizma hızının azalması sonucu hipotermi olabilir. Diffüz veya parsiyel alopesi görülebilir. Tırnaklar kalın, mattır. Saçlar kuru, kaba ve mat görünümlüdür (40).

2.1.7. Hipotiroidizm

Tiroid bezinin yeterli plazma TH seviyesi meydana getirememesi haline hipotiroidizm denir. Hipotiroidi tanısı muayene bulguları ile tetkiklerde yüksek TSH konsantrasyonu (genelde 20 mU/L'den fazla) ve düşük sT4 ölçümleri ile konur, sT3 ölçümü tanı için yeterince güvenilir değildir (41, 42).

Prevalansı kadınlarda %1.4 erkeklerde %0.1 kadardır. En yaygın nedeni, primer hipotiroidizm yani, tiroid bezinin kendi yetmezliğidir. Erişkinde genelde sinsi başlangıçlı olduğundan, hasta çeşitli tıbbi problemlerle hekime başvurabilir. Yorgunluk, halsizlik, kilo artışı, konstipasyon, menoraji, soğuk intoleransı, artralji, myalji, ödem, cilt kuruluğu, mental işlevlerin yavaşlaması, depresyon, nadiren de psikoz görülebilecek semptom ve bulgulardan bazılarıdır. Yaşlı hastalarda bilişsel bozukluk yapabileceğinden ayırıcı tanıda depresyon veya demans ile birlikte

değerlendirilmelidir (43). Hipotiroidizm, tiroid bezi, hipofiz ve hipotalamus gibi endokrin organların bozukluğundan ileri gelebileceği gibi TH'lere karşı periferik direnç gelişmesi ile de oluşabilir (44).

2.2. HİPOKAMPÜS

İlk kez İtalyan anatomist Julius Caesar Aranzius (1530–1589) tarafından beynin mediyal temporal lobu içinde farkedilen hipokampüs, denizatına benzerliğinden dolayı bu isim verilmiştir (45).

Hemen her türlü duyusal uyarı (görme, işitme, koku, dokunma v.b.) küçük bir alan dahi olsa, hipokampüsü aktive eder. Buna karşılık hipokampüs, özellikle en büyük çıkış yolu olan forniks yoluyla ön talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine sinyaller gönderir. Böylece, hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinden önce, davranışların şekillenmesine katkıda bulunmuş olur. Hipokampüs, gelen duyusal sinyalleri farklı amaçlar için uygun davranış reaksiyonlarının içerisinden geçiren ek bir kanal rolü oynar (46, 47).

2.2.1. Hipokampüsün Anatomisi

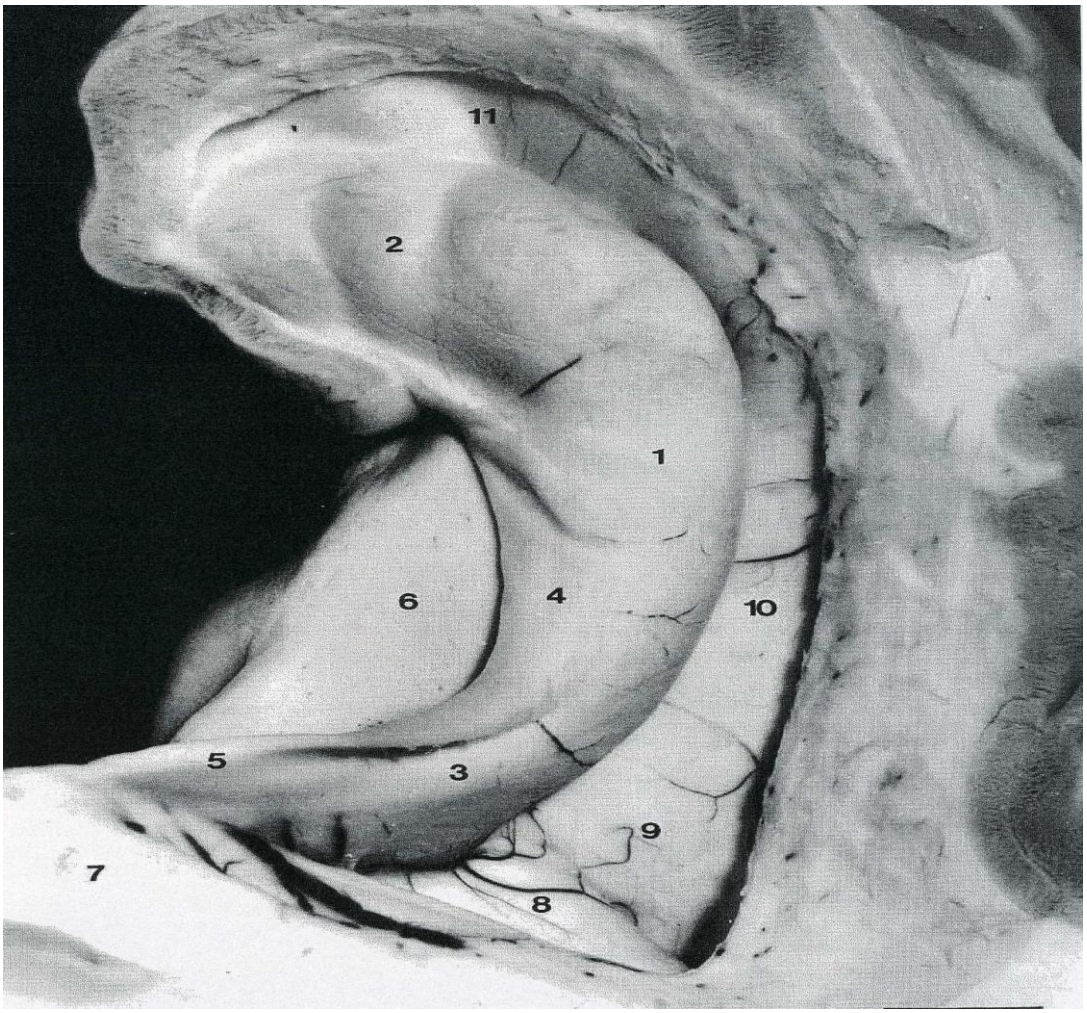
Anatomik olarak hipokampüs baş (caput hippocampi), gövde (corpus hippocampi) ve kuyruk (cauda hippocampi) olmak üzere vücut eksenine paralel üç parçaya bölünür.

Hipokampüsün baş kısmı içe ve dışa doğru enine katlanmalar ile karakterize, kalınlaşmış ve kavislidir (48). Bu kısım önde amigdala ve lateral ventrikülün temporal boynuzunun uncal resessusu tarafından sınırlandırılır. Hipokampüs gövdesi dentat girusun içini çevreleyen cornu ammonisin gri maddesinden meydana gelir (49). Gövde, üst ve yanı, fibrianın sebep olduğu beyaz cevher liflerini içeren alveus tarafından çevrelidir. Hipokampüsün kuyruk kısmı ise dentat girus ve cornu ammonis ile devam eder. Tabakalı bir yapıya sahiptir. Kuyruk subsplenial girus ile sonlanır ve orta kısımdan *ambient cister'nin* kanatlarıyla çevrilidir. Yan sınırı ise lateral ventrikülün temporal boynuzu tarafından oluşur (45). Şekil 2.3'de gösterilmiştir.

1. **Baş** (anterior) bölümü, transvers doğrultuda genişleyerek yükselir,

2. **Gövde** (middle) bölümü, sagital doğrultuda uzanır,

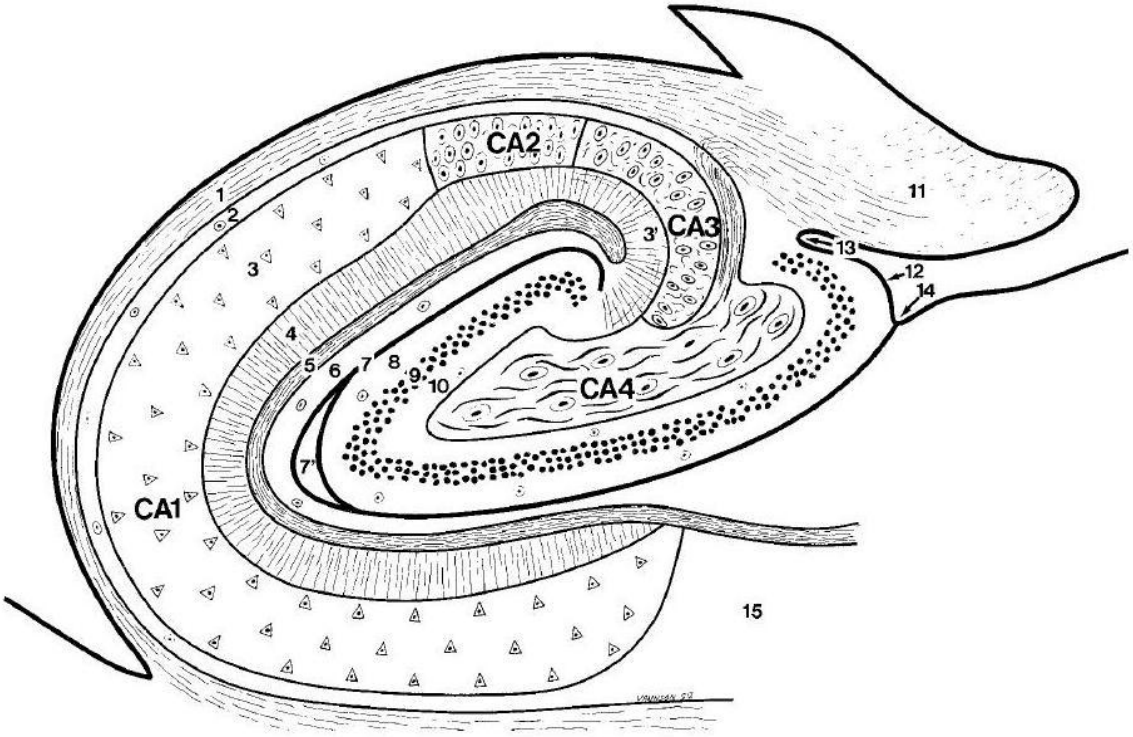
3. **Kuyruk** (posterior) bölümü, transvers doğrultuda incelerek devam eder.



Şekil 2.3 İnsan hipokampüsünün intraventriküler görünümü. (Temporal boynuz açılmıs ve koroid-pleksus çıkarılmıs).1.Gövde, 2.Bas, 3.Kuyruk, 4.Fimbria, 5.Forniksin bacağı, 6.Subikulum, 7.Korpus kollosumun splenium, 8.Calcar avis, 9.Kollateral trigon,10.Kollateral eminens, 11.Temporal boynuzun unkal çıkıntısı(51).

2.2.2 Hipokampüsün Histolojik Yapısı

Hipokampüs, cornu ammonis teriminin baş harfleri olan CA olarak da ifade edilebilir. Hücre yapısındaki farklılıklara göre CA1, CA2 ve CA3 gibi farklı alanlara bölünmüştür. CA1 subiculuma, CA3 ise gyrus dentatusa en yakın olan alan olup daha sonra CA3 ile gyrus dentatus arasında insanlarda CA4 tanımlanmıştır (50). Şekil 2.4'de gösterilmiştir.



Şekil 2.4 Cornu ammonis ve gyrus dentatus alanları *Cornu Ammonis*:**1**, alveus; **2**, stratum oriens; **3**, stratum pyramidale; **3`**, stratum lucidum; **4**, stratum radiatum; **5**, stratum lacunosum; **6**, stratum moleculare; **7**, vestigial sulcus hippocampalis (rezidüel boşluk, **7'**). *Gyrus dentatus:* **8**, stratum moleculare; **9**, stratum granulosum; **10**, stratum polymorphica; **11**, fimbria; **12**, margo denticulatus; **13**, sulcus fimbriodentatus; **14**, sulcus hippocampalis superficialis; **15**, subiculum (52).(Duvernoy, 2005).

Hipokampüs temelde üç tabakadan oluşur. Bunlar; stratum poliforme, stratum piramidale ve stratum molekülare olarak adlandırılır. Esas tabakalardaki hücrelerin dendrit ve aksonlarının farklı şekilde düzenlenmesiyle birçok sekonder tabaka da oluşmuştur (53).

Hipokampüsu meydana getiren tabakalar şunlardır;

1. Stratum poliforme

2. Stratum piramidale

. Stratum radiatum

. Stratum lakunozum

3. Stratum molekülare

Stratum Poliforme : Hipokampüsün en dış tabakası olup, stratum oriens olarak da adlandırılan bu tabaka, alveus ile stratum piramidale arasında bulunur. Poliforme tabakasında piramidal hücreler bulunmaz. Mikroskopik görünüm itibariyle izokorteksin VI. tabakasını andırır. Stratum poliformenin dış zonundaki nöronların aksonları moleküler tabakaya ulaşır. İç zon nöronların aksonlarının bazıları alveusa, diğerleri ise piramidal tabakaya geçerler (54).

Stratum Piramidale : Bu tabakada, karakteristik olarak çok sayıda piramidal hücreler ve Golgi tip II hücreleri bulunur. Piramidal hücrelerin bazal ve apikal dendritleri komşu tabakalara, aksonları ise stratum oriensten geçerek alveusa girer. Stratum poliforme ile stratum piramidale arasındaki geçiş zonunda bulunan sepet hücreleri, piramidal hücre gövdelerinin çevresinde yoğun pleksus yaptıktan sonra stratum radiatuma geçerler (55). Piramidal hücrelerin aksonları geriye dönebilen kollateraller verebilirler. Bunların çoğu stratum radiatuma geçmekle birlikte bazıları da stratum oriense geçerek oradan da forniks yoluyla hipokampüsü terkedebilirler (53,56).

Stratum Molekülare : Çok az sayıda nöron içeren bu bölge stratum radiatum, stratum molekülare ve stratum lakunozum olmak üzere üç alt bölgeye ayrılır.

Stratum Radiatum : Geniş bir ağ yapısına sahiptir ve bu tabakada, piramidal tabakanın sınırından ışınsal uzanan dallar bulunur.

Stratum Lakunozum: Stratum molekülare ve stratum lakunozumda diğer tabakalardan gelen zengin bir lif ağı içerir. Bu iki tabaka tek bir lamina olarak da kabul edilmektedir. Hipokampüse, entorinal alandan gelen aferent lifler bu iki tabakada sonlanır (53).

2.2.3. Hipokampüs Fizyolojisi ve Kimyası

Hipokampüsde monoaminerjik, kolinerjik, GABAerjik afferentler bulunur. Örneğin; glutamat ve aspartat, hipokampüsten en çok salgılanan eksitatör transmitterler olarak bilinirler. Stratum poliformede somatostatin-immünoreaktif ve glutamat dekarboksilaz (GAD)-immunoreaktif lifler, stratum lacunosumda somatostatin-immünoreaktif lifler, stratum pyramidalede glutamat dekarboksilaz (GAD)-immunoreaktif ve kolesistokinin (CCK)-immunoreaktif lifler, stratum radiatumda ise glutamat dekarboksilaz (GAD)-immunoreaktif lifler yer alır (57).

2.2.4. Hipokampüsde Nöroplastisite ve Nörogenez

Hipokampüsün fonksiyonlarına geçmeden önce kısaca bu fonksiyonlarda oldukça etkili olan nöroplastisite teriminden söz etmek uygun olacaktır. İnsanda nöronların büyük çoğunluğu prenatal yaşamda ikinci trimesterin sonunda oluşur. Nöronal migrasyon gebeliğin ilk haftalarında başlar ve doğum sırasında büyük ölçüde tamamlanır. İnsan beyninin gelişimi doğum öncesi dönem ile ilk altı yaş dolayında oldukça hızlıdır. İlerleyen yaşlarda sinaps sayısında azalma gözlenir. Ancak önceki bilgilerin tersine günümüzde nöronların kendini yenileme veya onarma yeteneği ile yeni nöronların oluşması olarak tanımlanabilecek **nörogenezisin** erişkin dönemde de devam ettiği bilinmektedir. Nörogenezle ilişkili önemli beyin bölgeleri **hipokampüs** ve **bulbus olfactorius**dur (58, 59).

Merkezi sinir sistemi gerek iç çevreden gerekse dış çevreden gelen uyaranlara yanıt verme ve uyum sağlayabilme yeteneğine sahiptir. **Nöroplastisite**, iç ve dış uyaranlara bağlı olarak nöronların ve oluşturdukları sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Nöroplastisite ile gerçekleşen değişikliklere örnek olarak; dendritlerde dallanmanın azalması veya artması, dendritlerde kırılma, dendrit boylarında uzama, yeni sinaps oluşumu veya mevcut sinapsların ortadan kalkması, sinapsların etkinliğinin değişmesi, nörogenezis, nörotrofik faktörlerin etkinliğinde değişmeler sayılabilir (60).

2.2.5. Hipokampüsün Fonksiyonu

Hipokampüsün hem yapısının karmaşıklığı, hem de beyindeki birçok bölge ile yakın ilişkisi, fonksiyonunun açıklanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle, hipokampüsün tek başına yaptığı fonksiyonları tanımlamak yerine, karmaşık fonksiyonlardaki rolü üzerinde durmak doğru olacaktır. Hipokampüsün, 1948 yılına kadar sadece koku ile ilgili olduğu sanılıyordu (61). Hipokampüsün hafıza, özellikle de kısa süreli hafıza ile ilgili olduğu bilinmektedir (62). Yeni bilgilerin depolanma kapasitesi kısa süreli hafızada işlenmektedir. Bu nedenle mekanizma ne olursa olsun sağ ve sol hipokampüs olmadan verbal veya sembolik uzun süreli anıların kalıcı olması mümkün değildir (63). Diğer yandan, sağ hipokampüs görsel, sol hipokampüs ise sözel hafıza ile ilgili fonksiyonlarda daha fazla aktivite göstermekte ve bu bölgelerin lezyonlarında da ilgili hafızalarda kayıp gelişmektedir (64).

2.2.6. Hipokampüs Öğrenme-Bellek İlişkisi

Bellek kısa, orta ve uzun süreli olarak incelenebilir. Bunlardan kısa süreli bellek saniyeler ile, orta süreli bellek dakika-birkaç saat ile, uzun süreli bellek ise saat-günler-yıllar ile ilgilidir (65). Hipokampüsün orta ve kısa süreli bellekte önemli rol oynadığı bilinmektedir. Kısa süreli bellek (yakın bellek*),* yeni bilgilerin depolanması için gerekli olup hipokampüs olmadan sözel veya sembolik anıların kalıcı olması mümkün değildir (51).

Bazı kişilerde epilepsi tedavisi için hipokampüsler cerrahi olarak iki taraflı çıkarılmıştır. Bu insanlar önceden öğrenilmiş anıları hatırlayabilmekte, ancak sözel sembolizme dayanan yeni bir bilgi edinememektedirler. Saniyeler ile birkaç dakika arasında değişen kısa süreli bellek oluşturabilirler; ancak birkaç dakikadan fazla uzun süreli bellek oluşturma yetenekleri kısmen ya da tamamen yok olmuştur (anterograt amnezi).

Hipokampüsün kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe çevrilmesi güdüsünü sağladığı, yani hipokampüsün yeni informasyonun kalıcı depolamaya çevrilmesi gerçekleşinceye kadar zihnin onu tekrarlamasını gerektiren sinyal veya sinyaller ilettiği ileri sürülmüştür. Mekanizma ne olursa olsun hipokampüs olmadan sözel ya da sembolik uzun süreli anıların kalıcı olması mümkün olamaz (66).

Hipokampüs dorsal ve ventral bölgeleri arasıda işlevsel bir ayırım olduğu bilinmektedir. Hipokampüsün dorsal parçasının esas görevinin nesnelerin yerini öğrenme ve bu bilgiyi gerektiğinde bellekten geri çağırma işlevi (uzamsal öğrenme) ile ilgili olduğu düşünülmektedir (67). Dorsal hipokampüsün lezyonlarında bu işlevlerle ilgili bozukluklar ortaya çıkar (68) ve ayrıca belirtilerin şiddeti ile lezyonun genişliği arasında ilişki bulunmuştur. Buna karşılık hipokampüsün ventral kısımlarının uzamsal öğrenme üzerine etkisinin çok az olduğu görülmüştür (69). Ratlarda yapılan öğrenme ile ilgili labirent deneylerinde, hipokampüste sitotoksik lezyonlar oluşturulmuş ve dorsal hipokampüs lezyonlarında konumsal bellek ve öğrenme işlevlerinin bozulduğu gösterilmiştir. Aynı deneylerde ventral hipokampüs lezyonlarının bu işlevlere etkisinin olmadığı bulunmuştur (70).

2.2.7. Hipokampüs Alzheimer ve Demans Hastalığı İlişkisi

Yakın zamana kadar yaşlanma sürecinde, hipokampüsdeki hücre sayısının önemli ölçüde azaldığı, bunun da yaşlılıkta görülen bunamaya sebep olabileceği

düşünülüyordu. Fakat, son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucu, yaşlanma ile hipokampüsdeki hücre kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadığı anlaşılmıştır. Yalnız, Alzheimer hastalığına yakalanmış insanların hipokampal CA1, CA2 ve CA3 alanlarına ait piramidal hücre sayısında bir azalma tespit edilmiştir. Hipokampüs lezyonları sonucu ortaya çıkan davranış değişikliklerinden, kortikal ve duyusal uyaranlardan gelen bilgiyi kodlayamaması sorumlu tutulmuştur (71).

Yapılan hayvan çalışmalarına göre yaşlı hipokampüsde nöron kayıplarının önemli bölümünün CA1 ve CA3 piramidal hücre alanlarında olduğu gözlenmiş, nöron ölümünün özellikle yaşlı ratlarda çoğunda ağır uzaysal öğrenme bozuklukları ile birlikte geliştiği ileri sürülmüştür (72, 73). Hipokampüs; uzun süreli bir sinaptik ilişki türü olan uzun dönemli güçlenme ve iskemiye seçici duyarlılık gibi konularda oldukça dikkat çeken bir yapıdır. Ayrıca hipokampüsün bir diğer özelliği ise hipereksitabilitesidir. Örneğin hafif elektriksel uyarılar, hipokampüs bölgelerinde uyarı kesildikten sonra saniyeler süren lokal epileptik nöbetlere sebep olur. Bu da hipokampüsün normal koşullarda bile uzun süren sinyaller yaydığını gösterir (43).

2.3. ÖĞRENME VE BELLEK

Merkezi sinir sisteminin yüksek seviyeli işlevlerinden olan bellek, deneyimlerin sonucunda organizmanın geliştirdiği/değiştirdiği davranışın (öğrenme) bir süre için (anlık, kısa veya uzun erimli) daha kolayca ve daha mükemmel bir şekilde tekrarlanabilmesi ve davranış üzerinde istikrarlı bir değişimin kazanımı olarak tanımlanabilir. Bellek bu bilginin kodlandığı, depolandığı ve geri çağrıldığı bir süreçtir. Bellek ile ilgili olan süreçlerde rol alan beyin bölgelerinin, hipokampal formasyon başta olmak üzere, mediyal temporal lobda bulunduğu, cerrahi olarak bu bölgelerin çıkarılmasıyla görülen amnezik semptomlardan anlaşılmıştır (74). Hipokampüs, insanlarda dekleratif hafızanın kodlanmasından ve konsolidasyonundan (75, 76) kemirgenlerde ise uzamsal bilginin depolanması ve işlenmesinden sorumlu tutulmaktadır (66, 77).

Hipokampüs ve amigdala gibi temporal lob yapılarındaki lezyonlar yeni hafızanın oluşturulmasında (anterograd amnezi) ve lezyondan hemen önceki zamana ait geçici hafıza kaybına (retrograd amnezi) neden olması (78, 79), yeni bilgilerin depolanmasında bu yapıların kritik role sahip olduklarını göstermektedir. Ayrıca, hipokampüsün bilişsel

bir harita olduğu ileri sürülmüştür çünkü hipokampüs hayvanın çevresindeki spesifik lokalizasyonuna bağlı olarak ateşleme yapabilen nöronlardan (place hücreleri) oluşmaktadır (80, 81). Hayvanlardaki lezyon çalışmaları göstermiştir ki uzamsal belleğin test edildiği Morris su tankı ve radyal labirent gibi testlerde yön bulmada sağlam bir hipokampüsün bulunması önemlidir.

Tiroid hormon düzeyindeki değişikliklerin öğrenme ve hafızayı etkilediği bilinmektedir (82). Tiroid hormonları beyin gelişimi süresince, miyelinizasyon, nöral ve glial hücre farklılaşması, nöronal göç, sinaptogenesis gibi çok çeşitli gelişimsel süreçleri etkiler (83). Tiroid hormonlarının önemli bir etkisi de fetal hayatta ve doğumdan sonraki ilk yıllarda beynin büyümesi ve gelişmesi ile ilgili olmasıdır. Tiroid hormonları düşük düzeyde olduğunda zihinsel aktivite yavaşlar, mental retardasyon meydana gelebilir. Tedavi edilmediği takdirde hipotiroid bir yenidoğan, ilk 6 ayda ortalama 5 IQ puanı kaybeder (84). Erişkinde, tiroid hormonları kan beyin bariyerinden çok az geçebildiğinden beyindeki oksijen ve glikoz kullanımını etkilemez. Ancak fetal beyin gelişiminde kan beyin bariyeri yeterince gelişmediğinden tiroid hormonları beyin gelişiminde çok önemli bir yere sahiptir (85).

Artış ve ark.'ları (6), % 0.05 konsantrasyonda 21 gün süreyle içme suyuna PTU ilave ederek oluşturdukları erişkin tipi hipotiroidide, perforan yol-dentat girus sinapslarında, kontrol grubuna göre baskılanmış I/O ilişkisi, gecikmiş EPSP ve PS yanıtları ve posttetanik güçlenme (PTG) ve UDG'nin idame fazında baskılanma bildirdiler. Bu bozulma, Y labirent testi ile gösterildiği şekilde kötü uzamsal öğrenme performansı ile birliktedir (6).

2.3.1. Öğrenme ve Belleğin Oluşumunu Sağlayan Nöronal Bağlantılar

Bilginin kazanılması yani belleğin oluşumu sırasında sinyal, merkezinde hipokampüsün bulunduğu bir nöronal devrede işlenir. Hipokampüs proper (CA3, CA2 ve CA1) ve dentat girus, subikulum, presubikulum, parasubikulumdan oluşan ve medyal temporal lobun içerisine yerleşmiş olan hipokampal formasyon, entorinal korteks ve ilişkili olduğu diğer korteks bölümleri arasındaki projeksiyonlar, bellek oluşumunda gerekli olan anatomik yapıyı oluşturur. Neokortikal asosiyatif alanlarda bütünleşmiş duyusal bilgiler, parahipokampal korteks ve entorinal korteks üzerinden, subikulum aracılığı ile dentat girusa ve cornu ammonis (CA1, CA2, CA3 ve CA4 (Hilus)) bölgelerine iletilir ve buralardan tekrar geriye subikulum, entorinal korteks, parahipokampal alan ve

sonrasında asosiyatif alana ulaşır (86). Bu yolakların sinapsları yüksek bir sinaptik plastisite gücü gösterirler; yani sinyal yolağından geçen uyaranın frekansı var olan sinapsların güçlenmesine veya kaybolmasına ya da yeni sinaptik bağlantıların oluşmasına neden olur. McClelland ve ark.'ları (87), neokortikal asosiyasyon alanlarının hipokampal formasyon ile olan bu bağlantılarının, yeni hafızanın oluşturulmasını, yeni bilgilerin eski bilgilerle birlikte kullanılmasını ve tekrar kullanılmak üzere depolanmasını sağlayan anatomik yapı olduğunu ileri sürdüler.

2.3.2. Öğrenme ve Belleğin Düzenlenmesinde Endokrin Sistem

Öğrenme ve belleğin hücresel temeli olan sinaptik plastisitenin ekspre ve idame edilmesi, moleküler ve genetik süreçler ile sağlandığından, cinsiyet hormonları, stres hormonları ve tiroit bezi hormonlarının öğrenme ve bellek üzerine etki göstermeleri beklenir. Literatürde bu konuyu ele alan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Aşağıda tiroit hormonlarının öğrenme ve bellek üzerine bilinen etkileri ve yapılan çalışmaların bulguları özetlenmiştir. Tiroit hormonlarının yaygın olarak bilinen klasik etkileri, oksijen tüketimindeki değişikliklerden protein, lipid, karbonhidrat ve vitamin metabolizmasına kadar uzanır. Protein sentezi üzerine olan direkt etkisinin yanında diğer birçok hormon ve büyüme faktörünün sentezine ve parçalanmasına da etki ederek, dolaylı yoldan endokrin sinyal iletimini de etkiler. Tiroit bezi, hücre farklılaşması, gelişmesi ve olgunlaşması üzerine kritik etkilere sahip aktif hormon T3 ile onun prekürsörü olan T4, levo-tiroksin hormonlarını salgılar. Hormonun salgılanması esas olarak TSH ve dolaşımda bulunan L-tiroksinin kontrolü altındadır (88). Çok az miktarda rT3 hormonu da bez tarafından üretilir. Tiroit bezi sekresyonu ölçümlerinde T4:T3 oranının insanlarda 14:1, yetişkin sıçanlarda 5:1 olduğu gösterilmiştir (89); T3'ün büyük çoğunluğu karaciğer ve böbrek gibi dokularda deiyodinaz (D1), beyin, hipofiz ve kahverengi yağ dokusunda deiyodinaz (D2) ile T4'den oluşturulur (90, 91). Deiyodinaz (D3) ise, T4'ü 5-deiyodinize eder ve rT3 oluşturur (92). Böylece deiyodinaz aktivitesi tiroit hormon metabolitlerinin doku seviyelerini hassas bir şekilde düzenler (93).

2.3.4. Uzun Dönemli Güçlenme: Öğrenme ve Belleğin Elektrofizyolojik Göstergesi

Donald Hebb 1940'ların sonlarında, presinaptik nörondan postsinaptik nörona olan sinyal geçişinin güçlenmesini "A nöronunun bir aksonu B hücresini uyarmaya yaklaşmışsa ve sürekli veya kalıcı olarak ateşlenmesinde rol alıyorsa, hücrelerden

birisinde veya her iki hücrede öyle bir gelişme veya metabolik bir değişim meydana gelir ki B'nin ateşlenmesinde rol alan A'nın etkinliğinde bir artış olur." ifadesi ile açıkladı (94). Bu teori ilk kez, elektrofizyolojik olarak, 1973 yılında, Bliss ve Lomo tarafından, yüksek frekans uyarıma (100 Hz) maruz bırakılmış hipokampal sinapsların etkinliğinde görülen ve saatler süren bir "güçlenme" hali ile doğrulanmıştır (95). Bliss ve Lomo (1973), entorinal korteksten dentat girusa gelen perforan yolu bir elektrot vasıtasıyla, yüksek frekanslı uyarı ile uyardılar ve EPSP'lerin granül hücre tabakasında artış gösterdiğini buldular (95, 96). Hebbian sinapsların elektriksel gösterimi olan ve hipokampüs kesitlerinde saatlerce kalabilen bu güçlenmeye uzun dönemli güçlenme (UDG) denir. UDG, Hebbian sinapsların özelliklerine uygun olarak, pre- ve post-sinaptik hücrelerin her ikisinin de aynı anda aktive olmasını gerektirir. Ekstraselüler kayıt elektrodunun etrafındaki hücreler, dinlenim durumundan depolarize duruma geçtiğinde kaydedilen elektriksel aktivite, eksitatör post-sinaptik potansiyellerdir (EPSP). Eşik değere ulaşan EPSP'ler aksiyon potansiyeli oluşturur ve bunlar kayıt elektroduna populasyon spikeı (PS) denen bir sapma şeklinde kaydedilir (1.2.3). Daha sonra Bear ve Malenka, aynı sinaptik bağlantıların düşük frekansla (1 Hz) uyarımını takiben saatlerce devam eden bir "baskılanma" (UDB) gösterdiklerini keşfetmişlerdir (97). Tipik 100 Hz'lik uyarı verilmesi UDG'nin indüklenmesi için en uygun protokol iken (1), 1 Hz'lik uyarı UDB'nin indüksiyonu için en uygun protokoldür (98). Hipokampüsün afferent liflerine yüksek frekanslı stimulus zinciri uygulanmasıyla, hedef nörondaki EPSP amplitüdü artar. Bu artış günler ve haftalar boyunca sürer ve beraberinde birçok afferent aksonun aktivasyonunuda sağlar. Örneğin CA3 nöronlarının Schaffer kollateralleri yüksek frekanslı bir dizi ile uyarıldığında, CA1 nöronlarının tek bir uyarana karşı oluşan EPSP yanıtının genliği artar. Birçok bilim adamı bu fenomenin belleğin fizyolojik temeli olduğunu düşünmektedir. UDG'nin oluşumunda glutamatın çok önemli bir yeri vardır. Postsinaptik membranlarda bulunan glutamat reseptörleri, ligand kapılı iyon kanalları olan AMPA ve NMDA reseptörleridir. AMPA reseptörleri eksitatör postsinaptik reseptörler gibi işlev görür. Glutamat bağlanınca kanal hem sodyuma hem de potasyuma geçirgen hale gelir. Ama daha çok sodyum girişi postsinaptik hücrede depolarize edici bir EPSP oluşturur. Tersine kalsiyum (Ca^{2+}) girişine, NMDA-reseptör kanalları aracılık eder, fakat açılması için sadece glutamatın bağlanmasından daha fazlası gerekir. Membranın voltajı negatif dinlenim potansiyeline yakın olduğu zaman bir magnezyum (Mg^{2+}) iyonu NMDA reseptör kanalını bloke eder

ve Mg^{2+} bu blokajının ortadan kalkması için membran AMPA kanallarından geçen akımla önemli derecede depolarize olmak zorundadır. Bu da bize, uzun süreli güçlenme mekanizmasının tamamlanması için neden yüksek frekanslı presinaptik aksiyon potansiyellerinin gerekli olduğunu açıklar. Düşük frekanslarda, Mg^{2+} iyonunu bloke ettiği kanaldan kaldırmak için gerekli olan 20-30 mV'luk depolarizasyonun sağlanması için, AMPA-reseptör EPSP'lerinin zamansal birikimleri yetersiz kalır ve NMDA reseptörleri açılamaz. Depolarizasyon yeterli olduğu zamansa NMDA reseptörleri açılarak postsinaptik hücreye Ca^{2+} girişini sağlar. Sonra Ca^{2+} postsinaptik hücrede, farklı iki protein kinazın sürekli aktive olduğu, ikincil haberci kaskadını aktive eder ve de postsinaptik nöronun glutamata duyarlılığını artırır. Bu ikinci habercil sistemi ayrıca, henüz tanımlanmamış retrograd haberci ile presinaptik glutamat salınımını uzun süreli aktive eder. Bu presinaptik hücre boyunca sonradan gelen her aksiyon potansiyeli postsinaptik membranın daha fazla depolarize olmasına neden olacaktır. Böylece sinaptik ateşlemenin belirli bir şekilde tekrar tekrar ve şiddetle aktive olması kimyasal ve yapısal değişikliklere yol açar. AMPA ve NMDA reseptörlerinin birlikte gösterdikleri aktivite, UDG ile yakından ilişkilidir. UDG'nin geç fazında ise, Ca^{2+} hücreye girer, kalmoduline bağlanır ve bu bağlanma adenilat siklazın aktivasyonuyla ve cAMP oluşumuyla sonuçlanır. Daha sonra cAMP, cAMP Kinaz ve MAP Kinazla fosforillenir ve nükleusa gidip CRE bölgesini uyarır. Bunun sonucu protein sentezi ve yeni sinaps formasyonu gibi yapısal değişiklikleri içeren bir süreç başlar. Yeni sinaps formasyonu sinaptik güçlenmeyi uzun süreli kılar (98).

2.4. SELENYUM

Selenyum periyodik cetvelin 16. grubunda yer alan bir metaloid olup, doğada yaygın bulunan ve insan ve hayvan organizması için esansiyel olan bir esansiyel elementtir. Atom numarası 34, atom ağırlığı, 78.96'dır (99). Elementel selenyum(0), selenid (-2), selenit (+4) ve selenat (+6) olmak üzere 4 doğal oksidasyon formunda bulunur. Elementel selenyuma nadiren rastlanır, inorganik selenat ve selenit suda çözünen formlarıdır. Tahıllarda ve sebzelerde ise, selenometiyonin ve selenosistein gibi amino asitlere bağlı olarak organik selenyum bileşikleri şeklinde bulunmaktadır (100 ,101).

Gastrointestinal sistemde en çok duedonumdan emilir. Plazmada düşük dansiteli beta lipoprotein, alfa 1, alfa 2 globulinlerle taşınır. Se için günlük önerilen miktar erkeklerde

75 µg/gün, kadınlarda ise 60 µg/gün'dür. Se kan düzeyinin normalde 85 mg/L olması gerekmektedir. En önemli atılım yolu böbreklerdir (102).

2.4.1 Selenoproteinler

Selenyum, biyolojik işlevlerini düşük moleküllü selenyum bileşikleri ve selenyum içeren proteinler aracılığıyla gösterir. Selenyum içeren proteinler "selenoproteinler" olarak adlandırılırlar ve selenosistein kalıntıları içerirler. Selenyum selenometiyonin şeklinde de bazı proteinlerin yapısında bulunur, ancak bu proteinler selenoprotein olarak adlandırılmamaktadır (103). Bu proteinlerden çoğunun fizyolojik işlevleri karakterize edilmiş olmakla birlikte bazılarının biyokimyasal işlevleri henüz tam olarak aydınlatılmış değildir (104). İnsan selenoproteomunda 25'den fazla selenoprotein olduğu bilinmektedir. Bu proteinlerden çoğunun fizyolojik işlevleri karakterize edilmiş olmakla birlikte bazılarının biyokimyasal işlevleri henüz tam olarak aydınlatılmış değildir (103). Selenoproteinlerin fonksiyonları tablo 2.1 ,2.2, 2.3, 2.4 gösterilmiştir.

Tablo 2.1 Glutatyon peroksidaz (GPx) grubu selenoproteinler.

SELENOPROTEiN	**FONKSiYONU**
Grup I (GPx Grubu)	Antioksidan enzimlerdir; hidrojen peroksit, lipid ve fosfolipid hidroperoksitleri uzaklaştırırlar. Böylece membran bütünlüğünü sağlarlar. Eikazonoid sentezini ve enflamasyonu modüle ederler. Lipidler, lipoproteinler ve DNA gibi biyomoleküllerde oksidatif hasarın daha da ilerlemesini önlerler
GPx1 (sitozolik GPx)	Hücreleri hidrojen peroksitin oluşturacağı hasardan korur.
GPx2(gastrointestinal GPx)	Gastrointestinal kanalı enflamasyona karşı korur
GPx3 (plazma GPx'i)	Hücreleri hidrojen peroksitin (H2O2) oluşturacağı hasardan korur
GPx4 (fosfolipid hidroperoksit GPx)	Gelişmekte olan sperm hücrelerini oksidatif hasara karşı korur ve daha sonra olgun spermin stabilitesi ve motilitesi için gerekli yapısal bir proteine polimerize olur. Ayrıca hücre membranlarını lipid peroksidasyona karşı korumaktadır.
GPx5 (epididimal androjen-ilişkili protein)	Epididimiste bulunan spermatozoayı lipid peroksidasyondan koruduğu ve/veya prematür akrozom reaksiyonlarını önlediği düşünülmektedir.
GPx6 (olfaktör GPx)	Sadece embriyoda ve erişkin koku hücrelerinin epitelinde yer almaktadır. Fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir.

Tablo 2.2 Tiyoredoksin redüktaz (TrxR) grubu selenoproteinler

Grup II (Tiyoredoksin Redüktaz Grubu; TrxR	DNA sentezinde nükleotidlerin redüksiyonunu, antioksidan sistemlerin rejenerasyonunu ve hücrenin yaşayabilirliği ve proliferasyonu için kritik olan hücre içi redoks durumunu sağlar. DNA'ya transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasında redoks kontrolünü gerçekleştirerek, gen ekspresyonunu regüle eder.
TrxR1 (sitozolik tiyoredoksin redüktaz)	Trx'le beraber H2O2'nin oluşturduğu hasardan organizmayı korur ve oluşabilecek hasarın onarılmasında görev alır.
TrxR2 (testis tiyoredoksin redüktaz)	Trx'le beraber H2O2'nin oluşturduğu hasardan testis dokusunu korur ve oluşabilecek hasarın onarılmasında görev alır.
TrxR3 (mitokondriyel tiyoredoksin redüktaz)	Trx'le beraber H2O2'nin oluşturduğu hasardan mitokondriyi korur ve oluşabilecek hasarın onarılmasında görev alır.
G-rich	Görevi tam olarak bilinmemektedir.

Tablo 2.3 - İyodotironin deiyodinaz grubu selenoproteinler.

GrupIII (iyodotironinDeiyodinazlar)	T4'den aktif tiroid hormonu T3'ün oluşumunu ve regülasyonunu katalize ederler.
Deiyodinaz I	T4'den T3 ve rT3 oluşumunu katalizler. Karaciğer ve böbrekte bulunur.
Deiyodinaz II	T4'den T3 oluşumunu katalizler. Kalp, iskelet kası, SSS, yağ dokusu ve tiroidde bulunur.
Deiyodinaz III	Deiyodinaz III T4'den rT3 oluşumunu katalizler. Fetüs ve plasentada bulunur.

Tablo 2.4. Diğerler selenoproteinler.

Grup IV (Diğer Selenoproteinler)	
Selenoprotein P	Selenyum için bir transport proteinidir. Plazmada bulunur ve vasküler endotel hücreler ile ilişkilidir. Endotel hücrelerini peroksinitrit ile oluşan hasara karşı koruduğu gözlenmiştir.
Selenoprotein Pb	Glisin redüktaz kompleksinin bir parçasıdır.
Selenoprotein W	Ağırlıklı olarak iskelet kaslarında ve kalpte eksprese edilir ve oksidasyon-redüksiyon proseslerini gerçekleştirdiği ve kas fonksiyonu için gerekli olduğu düşünülmektedir
Selenoprotein T	Nöropeptid hipofizer adenilat siklaz aktive edici polipeptid (PACAP) tarafından regüle edilen kalsiyum immobilizasyonunda ve nöroendokrin sekresyonda rolü olduğu düşünülmektedir.
Selenoprotein T2	Görevi tam olarak bilinmemektedir.
SelenoproteinR (SePX1)	Metiyonin sulfoksit redüktaz B ailesine aittir ve birçok fetal ve erişkin dokularında eksprese edilir.
Selenoprotein R (Metiyonin Rsulfoksit redüktaz; Selenoprotein X)	Tiyoredoksini redüktan olarak kullanan reaksiyonlarda okside metiyonin kalıntılarının stereospesifik redüksiyonun katalizlediği belirlenmiştir. Hayat siklusunun uzunluğuyla bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir.
Selenoprotein N	Bu proteinin ryanodin reseptör kalsiyum salınım kanal aktivitesiyle ilişkili olarak ağırlıklı olarak insan embriyo kaslarında bulunmaktadır. Musküler distrofi hastalığıyla bir ilişkisinin olduğu düşünülmektedir.
18 kDa selenoprotein	Böbrek başta olmak üzere çok sayıda dokuda bulunan önemli bir selenoproteindir. Selenyum eksikliğinde böbrek selenyum düzeylerini korumakla görevlidir.
Prostat epitel selenoproteini (15 kDa)	Ventral prostatın epitel hücrelerinde bulunur. Glutatyon peroksidaza benzeyen redoks fonksiyonuna sahip olduğu ve sekretör hücreleri karsinomaya karşı koruduğu düşünülmektedir
Selenoproteinfosfat sentetaz	Selenosisteinin prekürsörü olan selenofosfat sentezi için gereklidir.
Selenoprotein S	Yanlış katlanmış proteinlerin endoplazmik retikulumdan sitozole retrotranslokasyonunda görevlidir. Ayrıca enflamatuar ve immün cevapta da görevi olabileceği düşünülmektedir.

2.4.2. Selenyum ve Endokrin İşlevler

Selenyum çeşitli endokrin işlevlerde önemli role sahiptir. Çeşitli hormonlar ve büyüme hormonları selenoproteinlerin ekspresyonunu regüle ettiği gibi, selenyumda hormonların etkisini modüle eder. Organizmanın selenyum homeostazı iyi korunur. Besinsel selenyum eksikliği endokrin dokularda, üreme organlarında ve beyinde selenyum retansiyonuna neden olurken, selenyum fazlalığı bu dokularda hızla selenyum birikimi ile sonuçlanır. Tiroid, hipofiz, adrenaller, over, testis gibi endokrin organların selenyum içeriği diğer organlardan daha yüksektir, örneğin yetişkinlerde tirod içeriği karaciğerin iki katıdır (105). Dolayısıyla selenyum eksikliği endokrin işlevleri önemli ölçüde etkiler ve en belirgin etkisi tiroid işlevler üzerindedir.

2.4.3. Selenyum ve Tiroid Hormon İlişkisi

Tiroid hormonu T_4'ün aktif hormon T_3'e metabolik olarak dönüşümünü katalize eden iyodotironin deiyodinaz enziminin üç izoziminin de selenoenzimler olduğunun belirlenmesi ile tiroid hormon sisteminin regülasyonunda, iyodun yanı sıra selenyumunda esansiyel bir rol üstlendiği anlaşılmıştır (7,8).

Tiroid hormon sentezi esnasında kullanılmak üzere fazla miktarda hidrojen peroksit oluşturan tiroid bezi glutatyon peroksidazların antioksidan etkisiyle korunurken, diğer taraftan deiyodinaz enzim ailesinin selenoprotein yapısında olması, selenyumu tiroid hormonlarının metabolizması ve regülasyonu için esansiyel yapar (9). Selenyumun az alındığı durumlarda kanda TSH ve T_4 hormonu yükselir fakat T_3 hormonu düşer. İyot yetmezliği ile birlikte Se eksikliği varsa iyot yetmezliğine bağlı hastalıklar daha şiddetli olarak ortaya çıkmaktadır. Se tiroid hormonu T_4'ü T_3'e çeviren enzimin yapısında bulunur. Se olmayınca T_3 oluşamaz ve T_3 düşüklüğü ve hipotiroidizm denilen tiroid yetmezliği gelişir. Tedavi olarak Se verilen hastalarda serum T_3 hormonunda artış, T_4/ T_3 oranında azalış olur (10). Beckett ve ark. (11) tarafından yapılan bir çalışmada, deneysel olarak selenyum yetersizliği oluşturulan ratlarda plazma T_3 düzeylerinde % 22 oranında azalma, T_4 düzeylerinde ise % 64 oranında bir artış olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada 10 µg/kg dozunda selenyum verilmesinin T_3 ve T_4 düzeylerinde herhangi bir değişliklik meydana getirmediği, 200 µg/kg dozunda selenyum verilmesinin ise plazma T_3 ve T_4 düzeylerini normal seviyelere getirdiği bildirilmiştir (11).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan 15.01.2014 tarih ve 14/009 sayılı onayı ile ve Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM)' nden sağlanan Wistar Albino cinsi sıçanlar ile yapılmıştır. Çalışmada "Deney Hayvanları Kullanım ve Etik İlkeler" prensipleri doğrultusunda hayvan hakları korunmuştur. Çalışmada gereksiz deney hayvanı kullanmamak ve deney hayvanlarına acı vermemek için özen gösterilmiştir.

Tüm gruplarda vücut ağırlıkları 250-300gr, genç (2-3 aylık) erkek hayvanlar tercih edilmiştir. Sıçanlar, deney süresince sıcaklığı 23±2 °C ye ayarlanan % 60 nemdeki ortamda, saat 07.00 -19.00 ve 19.00-07.00 arasında 12'şer saatlik aydınlık-karanlık döngüsü uygulanarak ve 20x40x15cm ebatlarındaki kafeslerde 4'er sıçan olacak şekilde barındırılmıştır. Hayvanlara her zaman tükettikleri standart pellet yem verilmiş, içme sularına 5 ppm, 10 ppm olacak şekilde Selenyum (Sigma S5261) eklenmiştir. Tüm işlemler sabah 08:30 ile 16:00 arasında gerçekleştirilmiştir. Deneyin ilk günü ve deney süresince her haftanın ilk günü sıçanların vücut ağırlıkları ölçülmüştür.

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplama

Çalışmamızda Wistar Albino cinsi 106 adet erkek sıçan gruplandırılarak çalışılmıştır ;

1. Kontrol grup (n= 28)
2. PTU ile hipotiroidi oluşturulmuş grup (n= 28)
3. Selenyum verilen (5 ppm) hipotiroidi grup (n= 25)
4. Selenyum verilen (10 ppm) hipotiroidi grup (n= 25)

Kontrol grubunun 16 hayvanı hipokampüs bağımlı öğrenme ve bellek performansını ölçmekte sıklıkla kullanılan "Morris su tankı" test çalışmaları için kullanılmış, 12 hayvanı ise yüksek frekans uyarıma maruz bırakılmış sinaps etkinliğinde görülen

güçlenmeyi değerlendiren "uzun dönemli güçlenme'' (UDG) kayıtları için kullanılmıştır. PTU ile hipotiroidi oluşturulmuş grupdan 16 tanesini Morris deneyleri için 12 hayvan ise UDG kayıtları için kullanılmıştır. Selenyum verilen (5 ppm) hipotiroidi grubun, 16 hayvanı Morris çalışmasında 9 hayvanı ise UDG kayıtlarında kullanılmış olup 9 hayvandan 6 tanesinden kayıt alınabilmiştir. Selenyum verilen (10 ppm) hipotiroidi grubun ise 16 tanesi Morris deneyinde 9 tanesi UDG çalışmasında kullanılmış olup 9 hayvandan 8 tanesinden kayıt alınabilmiştir.

3.2. Hipotiroidi Oluşturma

6-n-propil-2-thiourasil 0,2 mg/kg dozda olacak şekilde hipotiroidi gruplarının içme suları içerisinde 21 gün süre ile verilmiştir (5).

3.3. Plazma sT_3, sT_4, ve Plazma, Hipokampüs Selenyum Düzeylerinin Ölçümü

Beş gün süreli Morris su tankı denemelerinden hemen sonra sıçanlardan eter anestezisi altında intrakardiyak olarak alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 5 dakika süre ile santrifüj edilmiş, plazma örnekleri ölçüm yapılacak güne kadar -20^{o}C'de saklanmıştır. Plazma sT_3 ve sT_4 ölçümleri için uygun ELISA kiti kullanılmıştır. Selenyum düzeyleri atomik absorpsiyon spektrometresi ile İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitü laboratuarlarında hizmet alımı şeklinde ölçülmüştür.

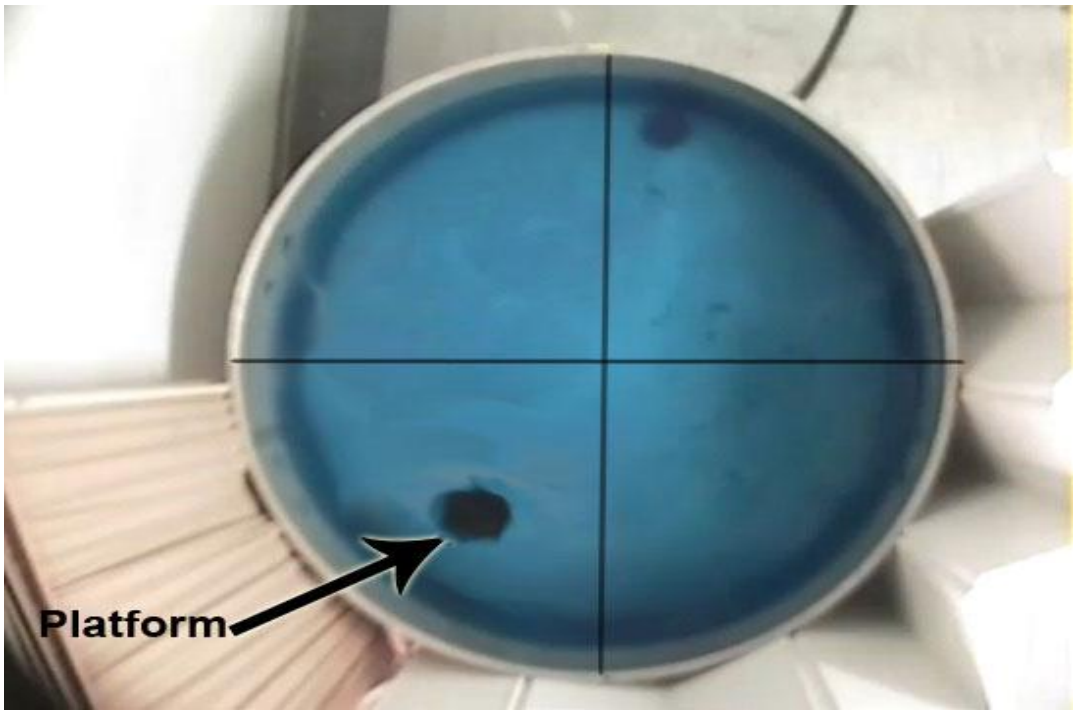
3.4. Morris Su Tankı Uygulaması

Morris Su Tankı testi hipokampüs bağımlı öğrenme ve bellek performansını ölçmekte sıklıkla kullanılan ve bu amaca yönelik özgüllüğü kabul edilmiş bir testtir. Protokol, tekrarlayan denemelerle, tanka yerleştirilmiş bir platformun yerinin öğrenilmesi ve daha sonra öğrenilen yerin hatırlanması esasına dayanır. Görünmez durumdaki platformun yerini öğrenmek kavramsal ilişkili fikir yürütülerek kognitif stratejiyi kullanmayı gerektiren bir performanstır. Bunun için deneyde ip uçları kullanılır. 4 gün boyunca deneklerin gösterdikleri performans çalışma belleğini "working memory" değerlendirmesini sağlar.

MST testi, çapı 180 cm, derinliği 60 cm olan, mavi mürekkep ile boyanmış (hayvana zarar vermeyen bir boya seçildi) su ile dolu bir havuzda yapılmıştır. Suyun sıcaklığı 22±2 °C olacak şekilde ayarlanmış, suyun kirli olmamasına özen gösterilmiştir. Havuz hayali iki dik kesişen çap ile 4 eşit kadrana ayrılmıştır, kadranlardan birine, yüksekliği suyun 1-2 cm kadar altında olacak şekilde 10 cm çapında ağır bir kaçma platformu

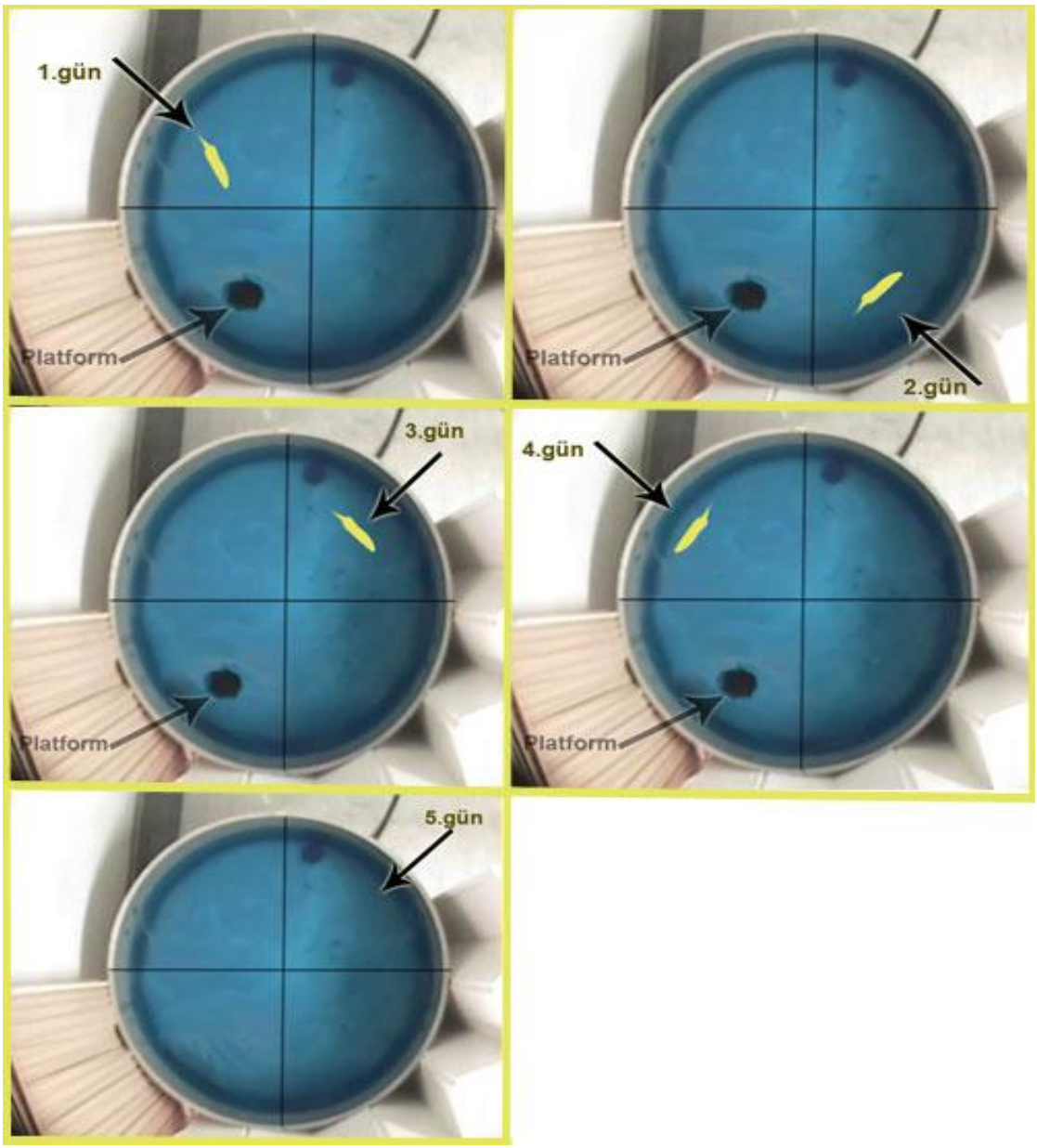
yerleştirilmiştir (Şekil 3.1). Bu platformun havuz içinde bütün denemelerde bütün sıçanlar için aynı yerde olmasına dikkat edilmiştir.

Platform lifli yapıda bir kumaş ile kaplanarak, sıçanın bu bölgede düşme tehlikesi yaşamadan, kendini güvende hissetmesi sağlanmıştır. Sıçanın platformun yerini bulmayı öğrenmesine yardımcı olmak üzere havuzun çevresinde görsel ipuçları bırakılmıştır.



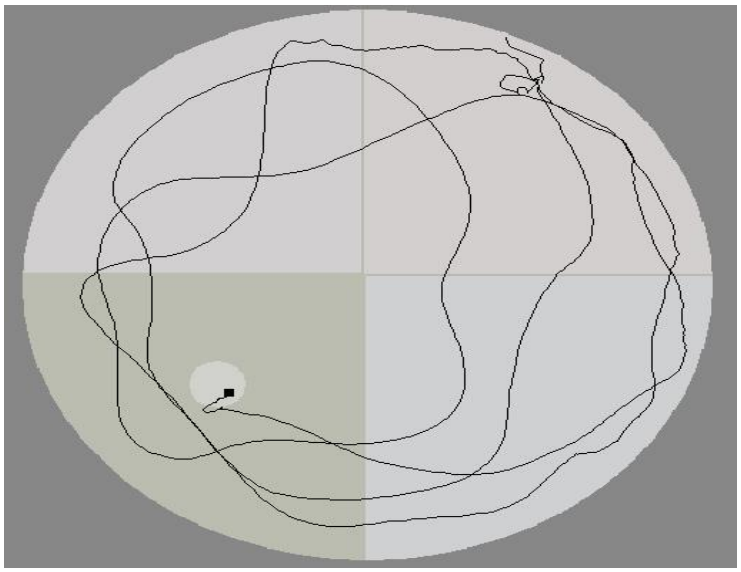
Şekil 3.1. Uzak hafıza deneyinde kullanmış olduğumuz Morris Su Tankı

Sıçanlar her atışta 60 sn süre ile yüzdürülmüştür, bu süre içinde platform üzerine çıkıp 5 sn orada kalan sıçanlar deneyin bu aşamasını tamamlamış olarak kabul edilmiş, 15 sn süreyle platform üzerinde kalmalarına izin verilmiştir. 60 sn içinde platformu bulamayan sıçanlar elle yönlendirilerek yükseltiyi bulmaları ve 15 sn süreyle platform üzerinde kalmaları sağlanılmıştır. Dört gün boyunca her atışta platformu bulma süreleri kaydedilmiştir. Deneyin 5. günü platform çıkarılarak sıçanın 2 dakika süresince serbestçe yüzmesine izin verilmiş ve kayıt alınmıştır. Bu denemede sıçanın eskiden platformun bulunduğu kadranda diğer kadranlara göre daha fazla süre bulunması beklenmiştir. Probe denemesi son öğrenme denemesinden 24 saat sonra yapılmıştır (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 Morris Su Tankının günlere göre uygulama şeması (oklar her günün ilk atış yapılan kadranını göstermiştir).

Tüm denemelerde tankın tamamını görecek şekilde, bir kamera tavana monte edilmiştir, görüntü NOLDUS izleme ve kayıt sistemine aktarılmıştır. Bu sistem ve uygun yazılımı kullanılarak sıçanın platforma kaçış süreleri, yüzme mesafesi, yüzme hızı ve her kadranda bulundukları süre kayıt altına alınmıştır. Su tankı deneylerinin bitiminde tüm grupların hayvanları anestezi edilerek kan örnekleri ve beyin dokuları alınmıştır.



Şekil 3.3 Çalışmada kullanılan video izleme ve analiz sisteminin çıktısı.

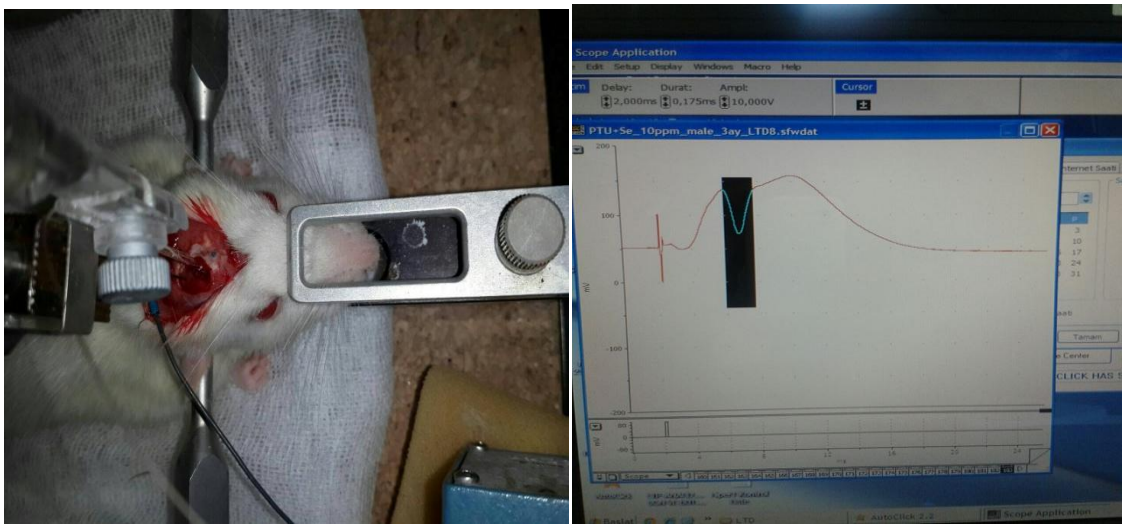
Bu deneyde sıçan sağ üst kadrandan suya bırakılmış ve sol alt kadranda su altında gizlenen platformu bulana kadar takip ettiği rota ve süre kayıt edilmiştir (Şekil 3.3).

3.5. Uyarı ve Kayıt Sistemi

Cerrahi prensiplere uygun olarak yapılan sağ kranyotomiden sonra bir bipolar elektrot (Teflon kaplı, paslanmaz çelik, 127 μm çaplı, ucu dışında izole edilmiş) vasıtasıyla medyal perforan yol (bregmaya göre mm; AP: -8.0, ML: 4.2) uyarılmıştır. Uyarıcı elektrotun iki kutbu düşük dirençli kablolar ile bir uyarım izolatörüne (A385, World Precision Instruments, USA,) bağlanmıştır. Dış çapı 1,5 mm ve uzunluğu 10 mm olan borosilikat kapiller tüplerden (World Precision Instruments) dikey bir mikropipet çekici (P30, SutterInstrument Co, USA) ile hazırlanan cam mikropipet (uç direnci 2–10 MΩ), ipsilateral dentat girusun granül hücre tabakasına (bregmadan mm olarak: AP: 3.5 - ML: 2.15 - DV: 2.5–3 mm duradan aşağıya) girilmiştir. Kanal 3M NaCl ile doldurulmuştur, cam elektrottan eksitatör postsinaptik alan potansiyelleri kaydedilmiştir. Bir Ag-AgCl disk elektrot boyun derisi altına konulmuştur ve referans elektrot olarak kullanılmıştır. Kayıt elektrodunun 3M NaCl doldurulan kanalının içine yerleştirilen klorlanmış bir gümüş tel ve referans elektrodu bir head-stage kullanılarak tek kanal epitelyal voltaj/akım kıskaç yükseltecine (VCC600, Physiological Instruments) bağlanmıştır. Bütün sistem bir Faraday kafesi kullanılarak topraklanmıştır.

3.6.Tipik Elektriksel Yanıtın Elde Edilmesi

Hem uyarıcı hem de kayıt elektrodu, pozitif yönlü bir sapmayı (EPSP) takip eden negatif yönlü bir sapma (PS) elde edilene kadar derin yapılara indirilmiştir. Granül hücre tabakasının tipik yanıtı elde edilmeye başlandığında elektrotların derinlikleri 0.1 mm artırılarak en büyük cevap elde edilmiştir. Bütün deneyler sonucu ortalama elektrot derinlikleri uyarıcı elektrot için 2.5 mm kayıt elektodu için 3 mm olarak ayarlanmıştır. Tipik kaydın elde edilmesi sırasında örnek bir deneyde kaydedilen elektrik aktivitesi, Şekil 3.4 'de görülmektedir.



Şekil 3.4 Deney sırasında almış olduğumuz kayıt örneği

3.7.Veri Kazanımı ve Uyarım

Veri kazanımı ve uyarım işleminin kontrolü "Scope" yazılımı (ADInstruments, Colorado Springs, CO, USA) ile yapılmıştır. A/D çevirici (Powerlab/8SP, ADInstruments, Colorado Springs, CO, USA) vasıtasıyla tek fazlı 10 V 0.175-ms süreli palslar oluşturulmuş, uyarı izolatörünün tetiklenmesinde kullanılmıştır. Kaydedilen biyolojik sinyaller 0.1-10 kHz band-genişliğinde bir yükselticide 1000x kez yükseltilmiştir. Aktivite 20 ms için 40 kHz hızında çevirim-içi olarak rakamsallaştırılmıştır.

3.8. Girdi-Çıktı Eğrileri "Input – Output (I/O) Curve"

Elektrotların yerleştirilmesinden 15 dakika sonra 175 µs süreli tek-fazlı sabit akım palsları her 20 saniyede bir verilerek I/O eğrileri elde edilmiştir. Bu sırada akım şiddeti 0.1 mA'den 1.5 mA'e kadar 0.2 mA adımlarla artırılmıştır. Her akım şiddeti için

kaydedilen 3 ardıl yanıtın ortalaması akım şiddetine karşı grafiklendirilmiştir. En yüksek PS genliğinin yarısını oluşturan akım şiddeti test uyaran şiddeti olarak belirlenmiştir ve deneyin sonraki aşamalarında bu akım şiddeti kullanılmıştır.

3.9. Uzun Dönemli Güçlenme

Test uyaranı ile 30 sn'de bir uyarı verilerek 15 dakika süren bazal kayıt alınmıştır. Bazal kaydın ardından 5'er dakika arayla 100 Hz frekansında 1 sn süren yüksek frekanslı uyarım (YFU) ile UDG indüklenmiştir. YFU uyarımını takiben toplam 60 dakika olacak şekilde 30 sn'de bir test uyaranı ile uyarıma devam edilmiştir.

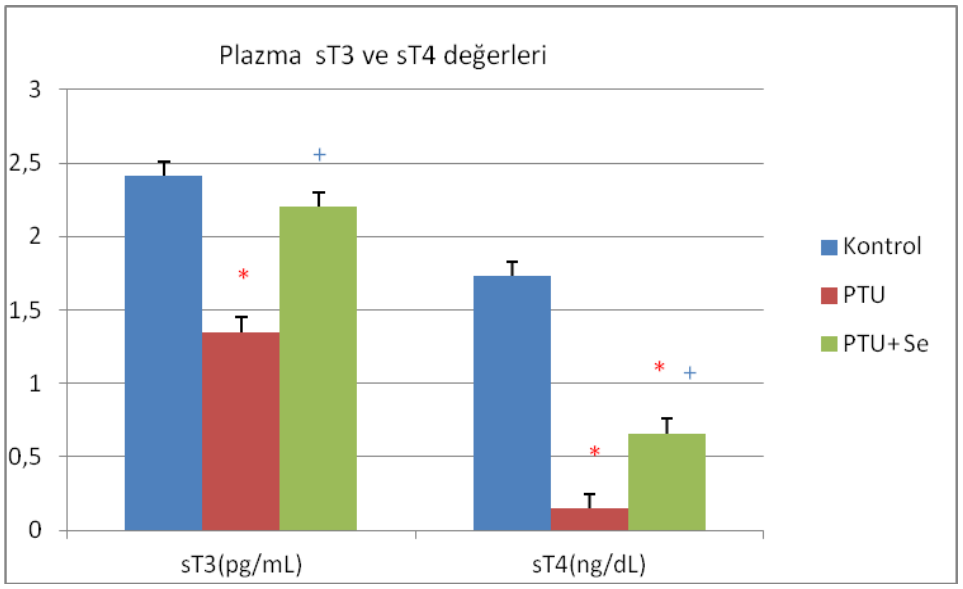
3.10.Veri Analizi ve İstatistik

Bu çalışmada ortamdaki T_3 ve T_4'ün kandaki seviyesi PTU verilerek en düşük seviyeye indirilen hipotiroidi oluşturulmuş hayvanlarda hipokampal fonksiyon bozukluğunun Selenyum yüklemesinden nasıl etkileneceği araştırılmıştır. Morris su tankı testi uygulanarak uzamsal öğrenmeleri ve hafızalarında oluşturduğu değişiklikler incelenmiştir. Ayrıca hipotiroidizm ve Selenyum takviyesinin öğrenme ve bellekle olan ilişkisinin incelenmesi için UDG yanıtları incelenmiştir. EPSP dalgasının eğimi, dalganın başlangıcı ve PS dalgasının başlangıcı arasındaki voltaj farkının %20–80 arasında hesaplanmıştır. PS genliği ilk pozitif yükseltiden sonraki negatif yönlü dalga arasındaki farktan hesaplanmıştır. Başlangıçtaki 15 dakikalık sürede tetiklenen 30 alan potansiyelinin EPSP ve PS'lerinden oluşan ortalama eğim ve genlik değerleri 100 kabul edilmiştir; YFU sonrasındaki her EPSP ve PS bunun yüzdesi cinsinden hesaplanmıştır. UDG'nin değerlendirilmesi için oluşan eğim ve genlik değerlerinin ortalamaları alınmıştır. İstatistik karşılaştırmalar için, uygun olduklarında Mann-Whitney U testi, unpaired-Student t-testi ve Tek Yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Çoklu grupların tek ölçümlü verilerinin karşılaştırılmasında tek-yönlü ANOVA, çok ölçümlü verilerin karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testleri, iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için t testi, normal olmayan dağılım gösteren veriler için Mann Withney U testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak seçilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Plazma sT_3 ve sT_4 değerleri

Morris su tankı denemelerinden hemen sonra kontrol grubu ve PTU, PTU + Se verilmiş gruplara ait sıçanlardan eter anestezisi altında intrakardiyak olarak alınan kanın plazma sT_3 ve sT_4 düzeyleri ölçülmüştür. Elde edilen bulgular Şekil 4.1 ve Tablo 4.1 gösterilmiştir. Hipotiroidili grupta kontrol grubundan daha düşük plazma sT3 ölçülmüştür ($F_{2;12}$=26.06, *p=0.001). Se verilen hipotiroidi grubunda, sT_3 değeri kontrole yaklaşmış olup, PTU'lu gruptan istatistiksel anlamda yüksektir ($^{+}$p=0.001). Hipotiroidide sT3 değeri ile birlikte sT4 değeride kontrolden anlamlı derecede azalmış ($F_{2;14}$=38.08, $^{+}$p=0.001), Se verilen hipotiroidili grupda kontrolden düşük bulunmuştur.(*p=0.001). PTU verilmesi sT3 ve sT4 değerlerini azaltmış, PTU ile birlikte Se verilmesi, PTU grubunda görülen sT3 azalmasını engellemiş ve kontrol değerine yaklaştırmıştır. sT4 değeri ise hipotiroidizm ile azalmış, Se verilmesi ile bu azalma derecesi değişmiştir.



Şekil 4.1 Grupların Plazma sT_3 ve sT_4 değerleri

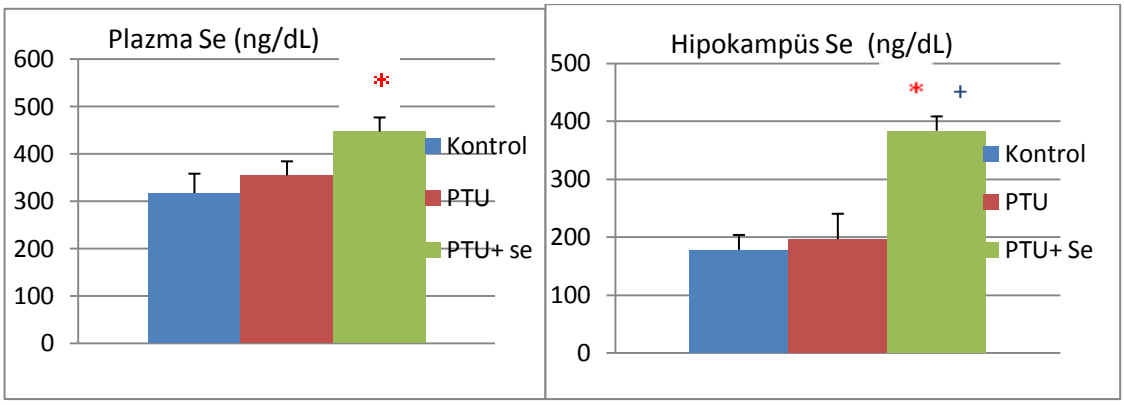
Tablo 4.1 Grupların Plazma sT_3 ve sT_4 değerleri verilmiştir. Değerler ortalama ± standart hata şeklinde ifade edilmiştir.

	Kontrol n=5	**PTU** n=5	**PTU+ Se** **n=5**
sT_3 (pg/mL)	2.41±0.13	1.35±0.10*	2.20±0.09
sT_4 (ng/dL)	1.73±0.18	0.15±0.07*	0.66±0.09*+

4.2 Grupların Plazma ve Hipokampüs Selenyum değerleri

Grupların plazma ve hipokampüs selenyum değerleri Şekil 4.2 ve Tablo 4.2 de gösterilmiştir. Plazma selenyum değerleri PTU + Se verilen grupda kontrole göre istatiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ($F_{2;27}$=3.91, *p=0.032). Hipokampüs selenyum değerleri PTU + Se verilen grupta hem kontrole hemde PTU verilen gruba göre istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($F_{2;12}$=12.11,$^{+}$ p=0.001).

Post Hoc LSD testinde plazma selenyum düzeyinde kontrol grubu ve PTU + Se grubu arasında istatiksel anlamda fark göstermiştir (*p=0.011). Yine Post Hoc LSD testinde hipokampüs selenyum düzeyinde kontrol grubu ve PTU + Se grubu (*p=0.001) arasında, PTU ve PTU +Se grubu ($^{+}$p=0.002) arasında istatiksel anlamda fark bulunmuştur.



Şekil 4.2 Grupların Plazma ve Hipokampüs Selenyum değerleri

Tablo 4.2 Grupların Plazma ve Hipokampüs Selenyum değerleri. Değerler ortalama ± standart hata şeklinde ifade edilmiştir.

	Kontrol	**PTU**	**PTU+ Se**
Plazma Se (ng/dL)	316.72±40.84 n=10	354.15±29.45 n=10	446.52±29.73* n=10
Hipokampüs Se (ng/dL)	177.63±25.71 n=5	196.03±43.88 n=5	383.22±24.83*+ n=5

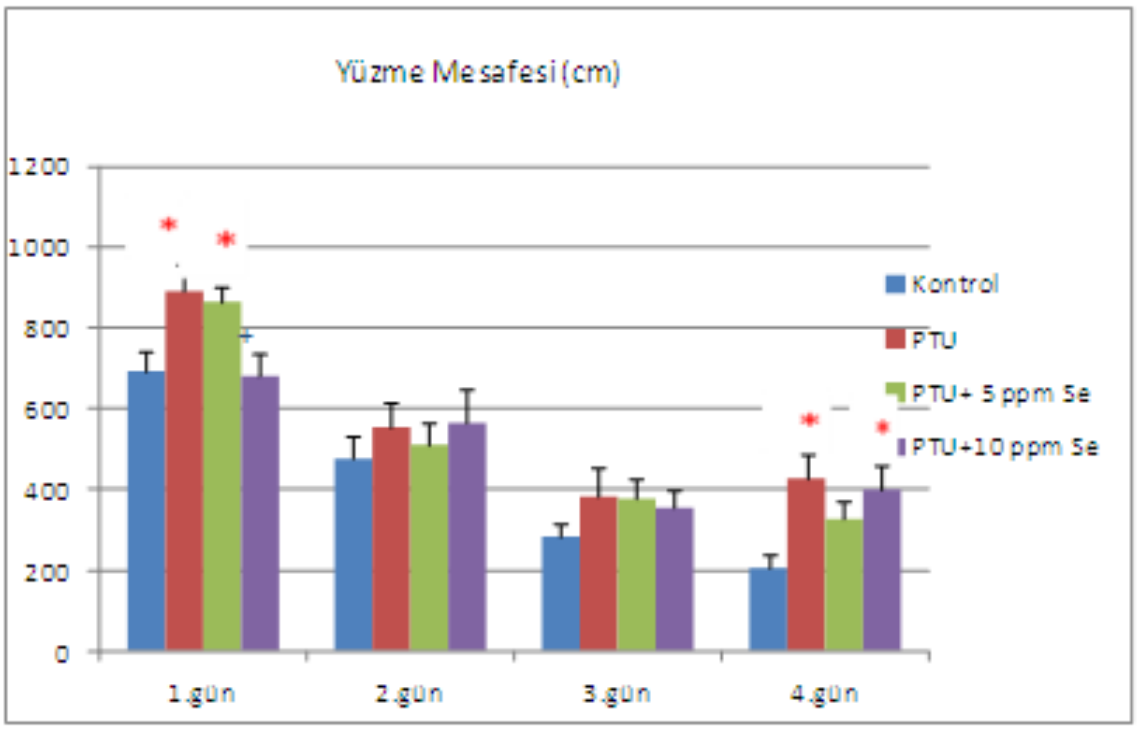
4.3 Hipotiroidili Sıçanların Yüzme Mesafesine Selenyumun Etkisi

Öğrenme performansını değerlendirmede kullanılan yüzme mesafesinin gruplara göre değerleri, Şekil 4.3 ve Tablo 4.3 'de gösterilmiştir. Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testi grup içi değişken olarak kullanılan "Gün Değişkeninin" etkisinin 1. gün ($F_{4;74}$=2.67, $p<0.01$) ve 4. günde ($F_{4;74}$=2.74, $p<0.01$) anlamlı olduğunu ortaya koymuştur. Gruplar 1. güne göre 4. güne doğru platforma ulaşmada daha az mesafe katetmiştir. 1., 2., 3., 4. günlerin yüzme mesafeleri gruplar arasında istatiksel olarak değerlendirildiğinde;

1. gün: PTU ($^{*}p$=0.021) ve PTU +5 ppm Se ($^{*}p$=0.046) grubu, kontrol grubundan ,

1. gün: PTU + 10 ppm Se grubu, PTU grubundan (^{+}p=0.013),

4. gün: PTU ($^{*}p$=0.005) ve PTU +10 ppm Se ($^{*}p$=0.013) grubu kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.



Şekil 4.3 Öğrenme denemeleri sırasında Kontrol grubu, PTU grubu, PTU+5 ppm Se ve PTU+10 ppm Se, gruplarında yüzme mesafesi (cm) değerleri

Tablo 4.3 Grupların yüzme mesafeleri (cm)

	Kontrol n=16	PTU n=16	PTU+5 ppm Se n=16	PTU+10 ppm Se n=16
1.gün	694.33±47.38	890.38 ±68.00 *	863.50±37.94*	680.75±54.86+
2.gün	477.40±51.89	551.53±64.17	508.62±57.97	567.62±79.12
3.gün	282.66±33.53	385.20±72.09	374.62±52.36	353.25±47.78
4.gün	203.86±34.67	425.78±61.24*	329.93±43.99	398.93±58.74*

4.4 Hipotiroidili Sıçanların Kaçış Süresine Selenyumun Etkisi

Öğrenme performansını değerlendirmede kullanılan kaçış süresinin (platformu bulma süresi) gruplara göre değerleri, Şekil 4.4 veTablo 4.4'de gösterilmiştir. Tüm gruplarda 1.günden 4.ncü güne kadar platform bulma süresinde bir azalma dikkat çekmiştir. Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testi yapıldığında grup içi değişken olarak kullanılan "Gün Değişkeninin" etkisinin anlamlı olduğu gösterilmiştir ($F_{4;74}$=2,40 $p<0.01$). Bu

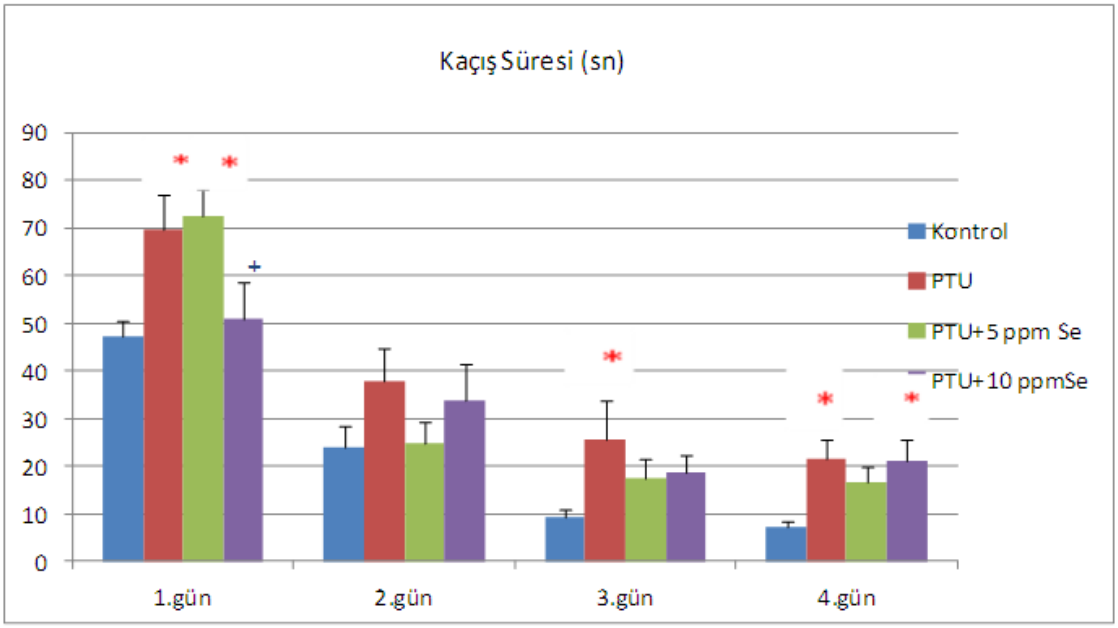
istatistiksel sonuca göre bütün gruplar platformun yerini öğrenmişlerdir. 1., 2., 3., 4. günlerin kaçış süresi gruplar arasında istatiksel olarak değerlendirildiğinde;

1.gün: PTU ($^{*}p$=0.031) ve PTU +5 ppm Se ($^{*}p$=0.014) grubu kontrol grubundan,

1.gün: PTU+10ppm Se grubu PTU+5ppm Se grubundan (^{+}p=0.033),

3.gün: PTU grubu kontrol grubundan ($^{*}p$=0.027),

4.gün: PTU ($^{*}p$=0.009) ve PTU +10ppm Se ($^{*}p$=0.011) grubu kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.



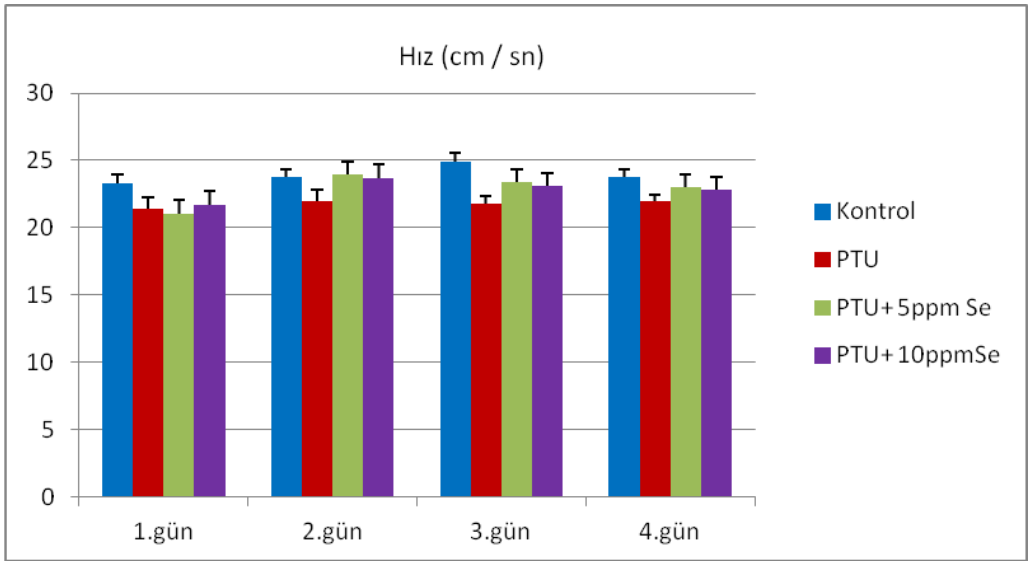
Şekil 4.4 Öğrenme denemeleri sırasında Kontrol grubu, PTU grubu, PTU+5 ppm Se ve PTU+10 ppm Se, grubunun kaçış süresi (sn) değerleri.

Tablo 4.4 Grupların kaçış süreleri (sn).

	Kontrol n=16	**PTU n=16**	**PTU+ 5 ppm Se n=16**	**PTU+10 ppm Se n=16**
1.gün	47.22±3.23	69.44±7.60*	72.50±5.86 *	50.93±7.86+
2.gün	23.99±4.66	37.93±7.06	24.56±4.66	33.56±8.13
3.gün	9.40±1.62	25.51±8.46*	17.56±4.26	18.68±3.98
4.gün	7.40±1.05	21.65±4.10*	16.50±3.31	21.18±4.64*

4.5 Hipotiroidili Sıçanların Yüzme Hızına Selenyumun Etkisi

Yüzme hızının gruplara göre değerleri, Şekil 4.5 ve Tablo 4.5'de gösterilmiştir. Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testi grup içi değişken olarak kullanılan "Gün Değişkeninin" etkisinin anlamlı olmadığını ortaya koymuştur. Tüm grupların Morris Tankındaki yüzme hızları aynıdır.



Şekil 4.5 Öğrenme denemeleri sırasında Kontrol grubu, PTU grubu, PTU+ 5 ppm Se ve PTU+ 10 ppm Se, grubunun yüzme hızı (cm/sn) değerleri.

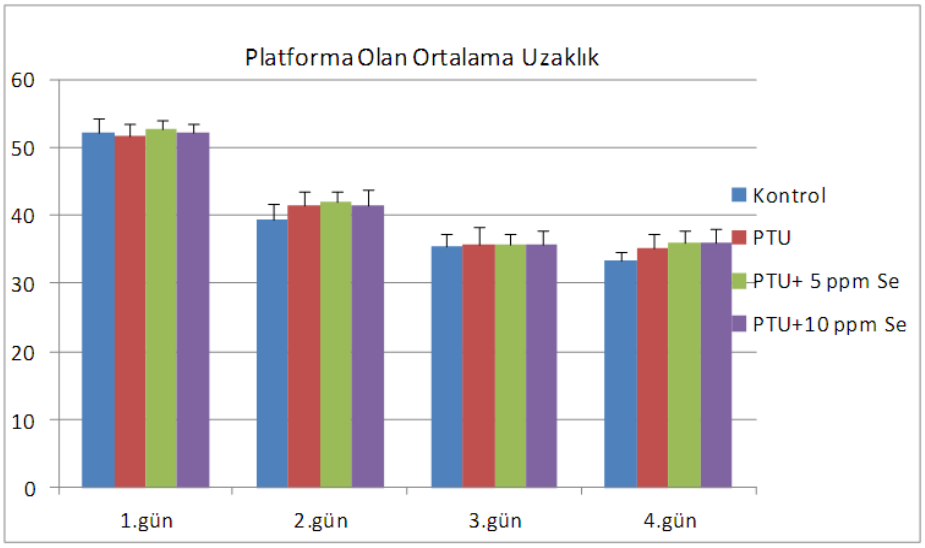
Tablo 4.5 Grupların yüzme hızları (cm/sn).

	Kontrol n=16	**PTU n=16**	**PTU+ 5 ppm Se n=16**	**PTU+10 ppm Se n=16**
1.gün	23.26±0.72	21.40±0.55	21.06±0.69	21.68±0.52
2.gün	23.80±0.89	21.97±0.89	23.93±0.58	23.68±0.53
3.gün	24.86±1.48	21.75±0.99	23.37±1.24	23.06±0.85
4.gün	23.80±1.11	21.95±1.05	23.00±1.05	22.81±0.62

4.6 Hipotiroidili Sıçanların Platforma Olan Ortalama Uzaklık Değerine Selenyumun Etkisi

Platforma olan ortalama uzaklığın gruplara göre değerleri, Şekil 4.6 ve Tablo 4.6'de gösterilmiştir. Tekrarlayan ölçümlerle ANOVA testi grup içi değişken olarak kullanılan

"Gün Değişkeninin" etkisinin anlamlı olmadığını ortaya koymuştur. Tüm grupların Morris Tankındaki platforma olan ortalama uzaklıkları aynıdır.



Şekil 4.6 Öğrenme denemeleri sırasında Kontrol grubu , PTU grubu, PTU+ 5 ppm Se ve PTU+ 10 ppm Se, grubunun platforma olan ortalama uzaklık (cm) değerleri.

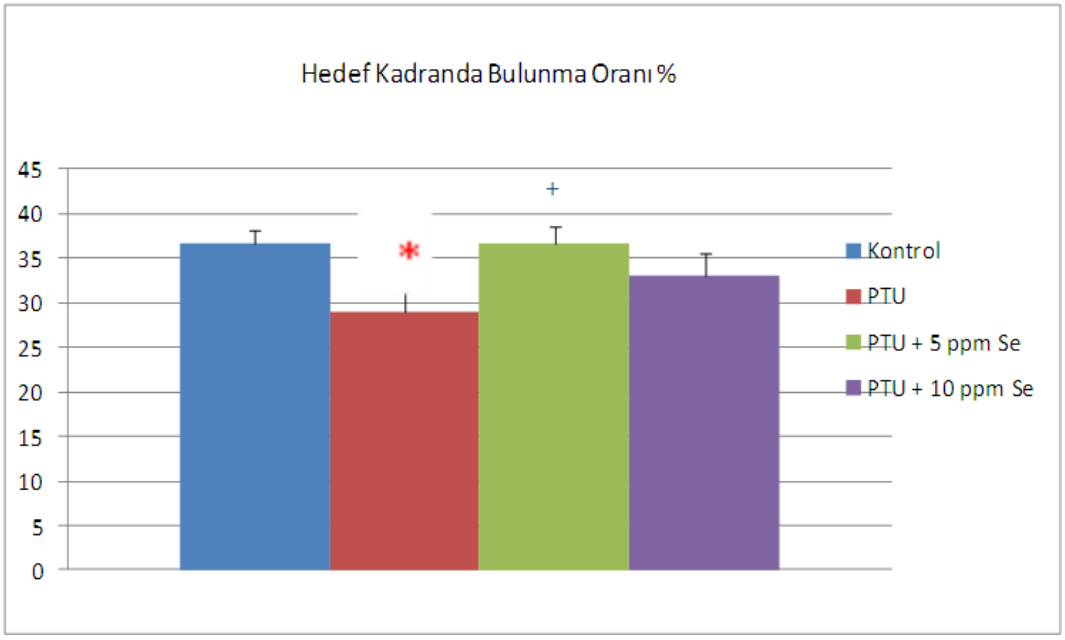
Tablo 4.6 Platforma olan ortalama uzaklık (cm)

	Kontrol n=16	**PTU n=16**	**PTU+5 ppm Se n=16**	**PTU+10 ppm Se n=16**
1.gün	52.26±1.96	51.57±1.81	52.68±1.23	52.06±1.33
2.gün	39.46±2.18	41.43±2.21	42.06±1.41	41.50±2.19
3.gün	35.53±1.84	35.83±2.41	35.62±1.57	35.75±2.15
4.gün	33.26±1.31	35.06±2.29	35.87±1.85	35.87±2.07

4.7 Hipotiroidili Sıçanların Hedef Kadranda Bulunma Oranına Selenyumun Etkisi

Bellek performansını değerlendirmede kullanılan hedef kadranda bulunma oranı yüzde değerlerinin gruplara göre değerleri, Şekil 4.7 ve Tablo 4.7 'de gösterilmiştir.

Tek yönlü ANOVA testi, 4 grubun değerleri arasında anlamlı bir farkın olmadığını göstermiştir ($F_{4;74}$=2.23, p=0.073). Fakat Post Hoc LSD testinde PTU grubu, kontrol grubundan anlamlı olarak hedef kadranda daha az vakit geçirmiş (*p=0.014), PTU+ 5 Se grubuda PTU grubundan ($^{+}$p=0.011) hedef kadranda daha fazla vakit geçirmiştir.



Şekil 4.7 Öğrenme denemeleri sırasında Kontrol grubu, PTU grubu, PTU+5 ppm Se ve PTU+10 ppm Se, grubunun Morris su tankında prob denemesinde hedef kadranda bulunma oranı değerleri.

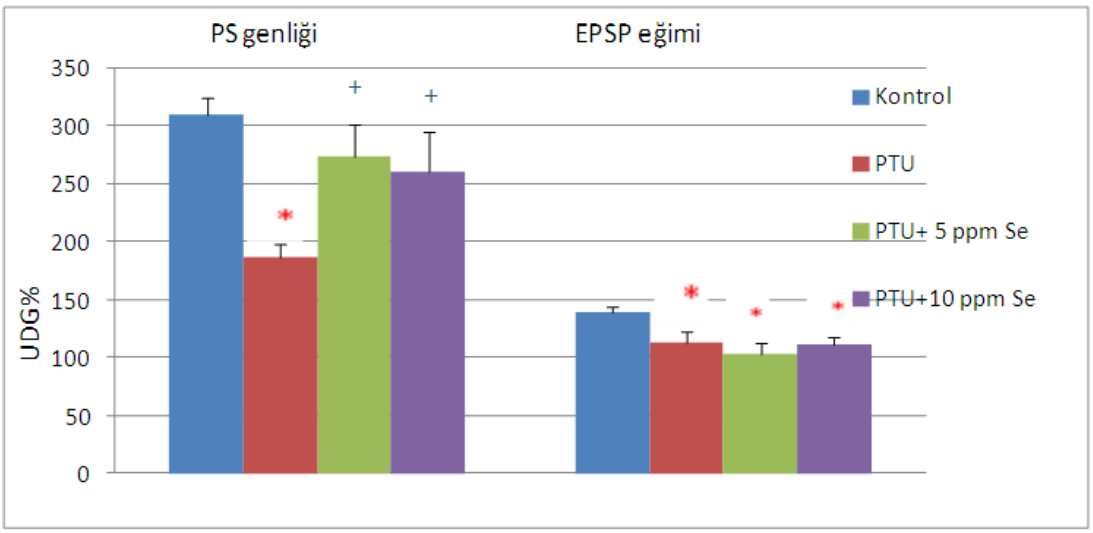
Tablo 4.7 Grupların Hedef Kadranda Bulunma Oranı

Kontrol n=16	**PTU n=16**	**PTU+5 ppm Se n=16**	**PTU+10 ppm Se n=16**
36.60±1.60	28.95±2.31*	36.68±1.93 +	33.00±2.59

4.8 Hipotiroidili Sıçanların 15 Dakikalık Bazal Kayıt Sırasında Elde Edilen Potansiyellerin Ortalamasına Göre Yüzde Değerine Selenyumun Etkisi

Gruplar arasında PS genlikleri ve EPSP eğimleri Şekil 4.8 ve Tablo 4.8 'de gösterilmiştir. Tek yönlü ANOVA testi gruplar arasında PS genlikleri bakımından anlamlı bir farkın olduğunu göstermiştir ($F_{4;38}$=7.51 p<0.001). Post Hoc LSD testinde PTU grubunda UDG yanıtları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak bozulmuştur (*p<0.001), PTU+5 ppm Se grubu UDG yanıtları kontrol grubundan anlamlı bir fark göstermemiş, fakat PTU grubu yanıtlarına göre anlamlı bir düzelme belirlenmiştir (+p=0.007). PTU+10 ppm Se grubu UDG yanıtlarındada kontrol grubundan anlamlı bir fark bulunmazken PTU grubu yanıtlarına göre anlamlı bir düzelme göstermiştir (+p=0.007). Fakat PTU+5 ppm Se grubunda görüldüğü kadar bir düzelmeye neden olmamıştır. Tek yönlü ANOVA testi, gruplar arasında EPSP eğimleri bakımından

anlamlı bir farkın olduğunu göstermiştir ($F_{4;38}$=3,27 p=0.021). Post Hoc LSD testinde PTU, PTU+5 ppm Se ve PTU+10 ppm Se gruplarında EPSP eğimleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak bozulmuştur(*p<0.05) .



Şekil 4.8 15 dakikalık bazal kayıt sırasında Kontrol grubu, PTU grubu, PTU+5 ppm Se ve PTU+10 ppm Se grubundan elde edilen potansiyellerin ortalamasına göre yüzde değişim değerleri

Tablo 4.8 Grupların 15 dakikalık bazal kayıt sırasında elde edilen potansiyellerin ortalamasına göre yüzde değişimi

	Kontrol n=12	**PTU n=12**	**PTU+ 5 ppm Se n=6**	**PTU+10 ppm Se n=8**
PS genliği	309.4±15.4	185.9±11.8*	273.1±28.1^{+}	260.7±33.4^{+}
EPSP eğimi	139.3±5.0	113.3±9.8*	103.7±9.6*	111.5±5.8*

4.9 0.1 mA – 1.5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genlikleri (mV) ve EPSP eğimlerinin (mV/ms), deney gruplarındaki değerleri

Tekrarlayan ölçümler ile ANOVA testi, uyarı şiddeti arttıkça PS genliğinin ($F_{7.224}$= 154,77; p<0.001) ve EPSP eğiminin ($F_{7.224}$= 147,09; p<0.001) arttığını ortaya koydu. Ancak bu artış, input output eğrilerinin gruplar arasında anlamlı değildi. Bu sonuçlar, sinaptik plastisite indüklenmeyen perforan yol dentat girus sinapslarında, etkinlik gücü bakımından gruplar arasında bir farkın bulunmadığını göstermektedir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 0.1 mA – 1.5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genlikleri (mV) ve EPSP eğimlerinin (mV/ms), deney grublarındaki değerleri

Uyarı şiddeti	Kontrol		PTU		PTU+ 5 ppm Se		PTU+10 ppm Se	
	PS genliği	**EPSP eğimi**	**PS genliği**	**EPSP eğimi**	**PS genliği**	**EPSP eğimi**	**PS genliği**	**EPSP eğimi**
0.1 mA	0.9±0.2	4.0±0.4	1.3±0.3	4.2±0.4	2.1±0.8	3.9±3.0	1.4±0.3	3.8±0.5
0.3 mA	3.1±0.5	4.9±0.5	3.9±0.6	4.9±0.4	3.0±0.8	4.5±0.5	3.3±0.6	4.3±0.6
0.5 mA	5.4±0.7	5.5±0.5	6.2±0.7	5.6±0.4	4.0±1.2	4.7±0.6	4.4±0.8	4.5±0.7
0.7 mA	7.1±1.0	5.7±0.5	7.7±0.8	6.0±0.5	4.3±0.9	4.9±0.6	4.7±0.8	4.5±0.7
0.9 mA	7.8±1.0	6.0±0.6	8.5±0.8	6.1±0.5	4.1±0.8	4.8±0.6	5.0±0.9	4.6±0.6
1.1 mA	8.6±1.1	6.0±0.5	9.3±0.9	6.1±0.5	4.0±0.8	4.8±0.6	5.1±0.9	4.7±0.6
1.3 mA	9.1±1.1	6.1±0.5	10.1±1.0	6.4±0.5	4.4±0.9	4.8±0.6	5.2±0.9	4.6±0.5
1.5 mA	9.4±1.1	6.2±0.5	10.2±1.1	6.5±0.5	4.0±0.8	4.7±0.6	5.0±0.8	4.5±0.6

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada 6-n-propil-2-tiourosil (PTU) ile hipotiroidizm oluşturulmuş sıçanlarada uzamsal öğrenme performansına selenyum verilmesinin iyileştirici etkisi araştırılmıştır. Çalışma vücut ağırlıkları 250-300 gr, genç erkek Wistar albino sıçanlar üzerinde yapılmıştır. Sıçanlar kontrol (Kontrol), hipotiroidi (PTU), 5 ppm Se verilen hipotiroidi (PTU+ 5 ppm Se) ve 10 ppm Se verilen hipotiroidi (PTU+ 10 ppm Se) grupları şeklinde ayrılmıştır. Grupların plazma sT_3, sT_4 değerleri ELİSA yöntemi, plazma ve hipokampüs Se değerleri ise atomik absorpsiyon spektrometresi ile ölçülmüştür. Öğrenme değerlendirilmesinin yapıldığı Morris su tankı testinde, grupların platforma olan yüzme mesafesi (cm), platformu bulma süresi ya da kaçış süresi (sn), yüzme hızı (cm/sn), platformda kalma süresi (sn) 4 gün değerlendirilmiştir. Hafıza değerlendirmesi için hedef kadranda bulunma süresi ise 5. günde yapılmıştır. Sinaptik plastisitenin göstergesi olan Uzun Dönemli Güçlenme (UDG ya da LTP) PS genlik ve EPSP eğimi değerlendirmeleri ile gösterilmiştir.

Hipotiroidili grupların sT_3, sT_4 değerleri kontrolden düşük bulunmuştur ($p<0.001$). PTU uygulaması hipotirodi modeli oluşturmuştur. Üç hafta selenyum verilen grupların plazma ve hipokampüs Se değerleri kontrole göre artmıştır ($p<0.01$). Öğrenme testinin ilk gününden 4. güne doğru tüm grupların yüzme mesafelerinde, kaçış sürelerinde istatistiksel anlamda azalma görülmüştür ($p<0.01$). Bu sonuç tüm guplarda öğrenmenin gerçekleştiğini gösteren önemli bir bulgudur. Gruplar arası istatistiksel karşılaştırmada yüzme mesafesi uygulamanın 1. gününde hipotiroidili grupta kontrole göre artış, Se verilen hipotiroidili gruplarda azalma göstermiştir ($p<0,04$). Platformu bulma ya da kaçış süresi hipotiroidili grupta kontrole göre 1., 3., ve 4. günlerde anlamlı artış göstermiştir. Grupların yüzme hızları, 1. ve 4. günler arasında ve gruplar arasında önemli farklılık göstermemiştir. Hedef kadranda bulunma oranı hipotiroidi ile azalma, 5 ppm Se verilen grupta, Se verilmeyen hipotiroidili gruba göre yükselme göstermiştir ($p<0.01$). Sinaptik plastisite oluşturulduğunda, PS genliğinin kontrol grubuna göre

hipotiroidili grupta önemli derecede azaldığı ($p<0.05$), Se takviyesi ile bu azalmanın tekrar anlamlı derecede yükseldiği ve kontrol değerlere yaklaştığı belirlenmiştir.

Tiroid hormonları, merkezi sinir sisteminin normal gelişimi ve olgunlaşması için gerekli olup hücre proliferasyonu ve migrasyonu, apopitoz, nöronal integrasyon ve dentritik arborizasyon gibi bir seri olayı düzenler (106-108). Yenidoğan ve çocukluk döneminde oluşan tiroid hormon eksikliğinin beyin gelişimi üzerine olan ciddi olumsuz etkileri iyi bilinir. Deney hayvanlarında prenatal ve neonatal dönemlerde tiroid hormonu eksikliğinin şiddetli kognitif bozukluklara neden olduğu (108) ve bu bozuklukların hipokampüsde sinaptik plastisitenin azalmasıyla bağıntılı olduğu (109) saptanmıştır. Tiroid hormonun yetişkin dönemdeki eksikliğinin de hipokampüs gibi yapılarda devam eden nörogenezi, sinaptogenezi, uyarılabilirliği ve plastisiteyi bozarak hafıza bozukluğu halüsinasyon, depresyon gibi durumlara neden olabileceği (110-111) deney hayvanlarında ise adult nörogenezin tiroid hormonlarının az ya da çok salgılanmasından etkilenebildiği (112, 113) düşük tiroid hormonu düzeylerinin, hipokampüste progenitör hücrelerde morfolojik değişikliklerin oluşumuna neden olabileceği ve bu morfolojik değişikliklerin hipokampal sinapsların etkinliğini dolayısıyla hipokampal öğrenme ve bellek performansını etkileyebileceği bildirilmektedir (108, 114). Yetişkin tip hipotiroidide hipokampal belleğin bozulduğu Y-labirent kullanarak anabilim dalımızda gösterilmiştir (105). Tiroid hormonları beyinde non-genomik ve genomik etkilere sahiptir. Tiroid hormonlarının nongenomik etkileri tiroid hormon reseptör (TR) ve tiroid hormonu arasındaki intranüklear etkileşimi gerektirmez ve sitoplazma ya da hücre membranında başlar. Beyin hücrelerindeki nongenomik etki, membran reseptörü üzerinden MAPK yolağının aktivasyonu (115), mikrofilaman organizasyonunun (118, 119) ve D2 aktivitesinin (116, 117) düzenlenmesini içine alır. Tiroid hormonlarının genomik etkisi ise hormonun transkripsiyon faktörleri olan TR proteinlerine intranüklear bağlanmasıyla başlar ve çeşitli genlerin ekspresyonları negatif veya pozitif yönde etkilenir. Nongenomik etki T_4 bağımlı iken, genomik etki T_3'un kromatin bağlı ligandla aktive edilen TR'leri ile etkileşimidir (120, 121). T_3-bağımlı transkripsiyonal etki saatler ya da günler içinde gerçekleşirken, nongenomik etki saniye ya da dakikalar içinde meydana gelir.

Çalışma sonuçlarımıza göre hipotiroidili erişkin sıçanlarda kognitif fonksiyonlarda bozulma geliştiği öğrenme testi ile ortaya konulmuştur. Benzer çalışmalar bizim çalışma sonuçlarımızı desteklemektedir (109). Çalışmamızda hipotiroidizm 3 hafta içme

sularına 0.2 mg/kg dozda PTU verilerek gerçekleştirilmiştir. Dias G.R.M. ve arkadaşları (122) 3 ay süresince methimazole'ü (MTZ) içme suları içinde vermişler ve aynı öğrenme testlerini uyguladıklarında platforma ulaşma süresi, ulaşma mesafesi her ay değerlendirilmiş ve hipotiroidililerde önemli derecede arttığı bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışmamız ile uyumludur. Hedef kadranda bulunma süresinin de hipotiroidili gruplarda arttığını bildirmişlerdir. Bu bizim sonuçlarımızla uyuşmamaktadır. Çalışmacılar, hipotiroidi oluşturma süresince verdikleri difenil diselenitin kognitif fonksiyonlarda yaptığı özellikle platforma ulaşma süresi ile yüzme mesafelerinde önemli düzeltme yaptığını göstermişlerdir. Sadece selenyum verilen grubun kognitif fonksiyonlarının kontrolden çok daha iyi olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasında yöntem farklılıklarımız bulunmaktadır. Birinci farklılık; biz aynı hayvanlarda tekrar tekrar Morris testi yapmanın uygun olmayacağı düşüncesi ile tek test değerlendirmesi uygulamış olmamız (onlar ise 3 kez), ikinci farklılık; hipotiroidizm oluşturmada farklı ilaç kullanmamız (biz propiltiourosil kullandık onlar methimazole kullanmış), üçüncü farklılık ise; bizim kontrol selenyum grubumuzun bulunmayışıdır. Çalışmamızda selenyum (Sigma S5261) hipotiroidili hayvanlara 21 gün süre ile, iki farklı dozda uygulanmıştır. Dias GRM ve arkadaşlarının (122) bulgularından farklı olarak çalışmamızda daha düşük doz ve daha kısa süreli selenyum takviyesinde bile hipokampüs kognitif fonksiyonlarını düzelttiğini gösterdik. Sadece Morris su tankı testi ile kognitif fonksiyonların değerlendirmesinin hipokampüs üzerine hipotiroidizmin olumsuz etkisini ve selenyum verilmesinin ise bunda yaptığı olumlu düzeltme mekanizmasını açıklama elektrofizyolojik değerlendirme ile desteklenmiştir.

Sinaptik plastisite oluşturulduğunda, PS genliğinin kontrol grubuna göre hipotiroidili grupta önemli derecede azaldığı ($p<0.05$), Se takviyesi ile bu azalmanın tekrar anlamlı derecede yükseldiği ve kontrol değerlere yaklaştığı belirlenmiştir. Gilbert M.E ve ark.'ları (109) düşük ve yüksejk doz PTU ile (3 ve 10 ppm) konjenital hipotirodizm oluşturdukları 30 günlük sıçanlarda T_4 seviyesindeki azalma ile orantılı olarak (10 ppm PTU verilenlerde) LTP bozulması tesbit etmişlerdir. T_4'ün azalma oranı ile ilişkili olarak aynı şekilde kognitif fonksiyonların da istatistiksel anlamda bozulduğu ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda tek doz PTU (0.2 mg/kg olacak şekilde içme suları içerisinde verildi) 21 gün süre ile erişkin yani iki aylık sıçanlara uygulanmıştır. Onlar 10 ppm verdikleri sıçanların sT_4 seviyesinde % 65 azalma bulmuşlar bizim çalışmamızda

ise bu azalma kontrolün % 95 ‘ine inmiştir. Selenyum takviyesi yaptığımız hipotiroidili grubun ise hipotiroidili gruba göre sT_4 düzeyinde artış göstermiştir.

Selenyumun hipokampüsde hipotiroidizm ile oluşturulan öğrenme ve hafıza bozukluğu üzerine olan bu iyileştirici etkisinin iki mekanizma ile olabileceğini tahmin ediyoruz. Birincisi selenyumun antioksidan özelliği olan glutatyon peroksidaz enziminde önemli bileşen olması, diğeri T_4’ün T_3’e dönüşümünü sağlayan deiodinaz enziminin de önemli bileşeni olmasıdır. Selenyumun iyileştirici etkisinde antioksidan özelliğinden çok deiodinaz enzim aktivitesini değiştirerek özellikle deiodinaz II aracılığı ile hipokampüsde T_4’ün T_3’e dönüşümünü artırarak hipotiroidizmin öğrenme ve bellek üzerine olan olumsuz etkisini ortadan kaldırdığını düşünmekteyiz. Dias G.R.M ve ark.’larının (122) yapmış olduğu çalışmada sadece difenil diselenid takviyesi yapılan sıçanların kongnitif fonksiyonlarının kontrolden çok daha iyi olması, selenyumun çalışmamızdaki iyileştirici etkisinde deiodinaz enzim aktivite artışına ilaveten antioksidan etkisinin de (glutatyon peroksidaz, tiyoredoksin redüktaz gibi) olabileceğini göstermektedir. Selenyumun etki mekanizmasını açıklamaya yönelik olarak ilave çalışmalardan birisi, hipokampüs deiodinaz II ve III enzim miktarlarını Western Blot tekniği ile çalışılmış olmasıdır. Her iki enzimin özellikle de deiodinaz II’nin hipotiroidililerde oldukça düşük seviyede, selenyum takviyeli hipotiroidili gruplarda ise kontrol değerlerinde hatta kontrolden daha fazla olduğu açıkça tesbit edilmiştir. Bu çalışmamız yayınlanma aşamasındadır. Hipotiroidili hayvanlar ve selenyum takviyeli hayvanların hipokampüslerinde antioksidan enzim çalışmaları da devam etmektedir.

Bu tez çalışması, hipotiroidinin hipokampüs öğrenme bellek fonksiyonunu olumsuz etkilediğini, selenyum takviyesinin ise hipotirodinin bu olumsuz etkisini düzelttiğini ortaya koymuştur.

6.KAYNAKLAR

1. Alger BE and Teyler TJ. Long-term and short-term plasticity in the CA1, CA3, and dentate regions of the rat hippocampal slice. Brain Res 1976;110:463-480.
2. Stanton PK and Sarvey JM. Blockade of norepinephrine-induced long-lasting potentiation in the hippocampal dentate gyrus by an inhibitor of protein synthesis. Brain Res 1985; 361:276-283.
3. Andersen P. Long-lasting facilitation of synaptic transmission. Ciba Found Symp 1977; pp.87-108.
4. Bliss T.V. and G.L. Collingridge. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. Nature 1993; 361: 31-9.
5. Vara H. Thyroid hormone regulates neurotransmitter release in neonatal rat hippocampus. Neuroscience 2002; 110:19-28.
6. Artis AS[1], Bitiktas S, Taşkın E, Dolu N, Liman N, Suer C. Experimental hypothyroidism delays field excitatory post-synaptic potentials and disrupts hippocampal long-term potentiation in the dentate gyrus of hippocampal formation and Y-maze performance in adult rats. J Neouroendocrinal 2012; 24:422-33.
7. Sundae R.A Chapter 8. Regulation of Selenoprotein Expression. Hatfield D. (Ed.). Selenium: Its molecular biology and role in human health. Massachusetts Kluwer Academic Publishers 2003;3:81-98

8. Behne D., Kyriakopoulos A., Meinhold H., Kohrle, J. Identification of Type I Iodothyronine 5'-deiodinase as a Selenoenzyme. Biochemical and Biophysical Research Communications 1990; 173:1143-1149.

9. Croteau W., Whittemore S.I., Schneider M.J., St. Germain D.L. Cloning and Expresion of a cDNA for a Mammalian Type III Iodothyronine Deiodinase. Journal of Biological Chemistry 1995; 270: 16569-16575.

10. Aaseth J., Frey H., Glattre E., Norheim G., Ringstad J., Thomassen Y. Selenium concentrations in the human thyroid gland. Biological Trace Element Researh 1990; 24:147-152.

11. Özata M Tiroid, İş Bankası Kültür Yayınları, Eylül 2008; Ss. 99.

12. Greenspan FS. The Thyroid Gland. In: Greenspan FS, Gardner DG (Eds.) Basic&Clinical Endocrinology. 6th ed. Newyork: Mc Graw Hill. Co. 2001;201-272

13. Ganong WF. Review of Medical Physiology. The Thyroid Gland. 13th ed. Middle East Edition:Appleton&Lange Co.1987;18:262-275

14. Taurog A. Hormone Synthesis: Thyroid Iodine Metabolism. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams andWilkins Co. 2000; pp. 61-84

15. Powers A. Harrison"s Principles of Internal Medicine, Braunwald E (Eds),15th ed., McGraw-Hill. 2001; 10: 2109-2115.

16. Munoz A, Bernal J, Biological activities of thyroid hormone receptors. Eur J Endocrinol 1997; 137:433-45.

17. Ata M.E. Tiroid hastalıkları ve nöropsikiyatrik açılımları., Melisa Matbaacılık, İstanbul 1999; ss.1-60

18. Altan N. Biyokimya olgu sunumlu yaklaşım. Palme Yayıncılık. Ankara 2000; ss.587-591.

19. Hetzel B.S, Iodine and neuropsychological development. J Nutr 2000;10: 493-495

20. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID. Thyroid Physiology And Diagnostic Evaluation Of Patients With Thyroid Disorders. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds). Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 11th ed 2008;10: 299-332.

21. Koloğlu S. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medical Network & Nobel.1.Baskı 1996; ss. 139-158.

22. Visser TJ. 2012 Hormone metabolism. The Thyroid and Its Diseases. Web page www.thyroidmanager.org. (Date accessed: February 2015)

23. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, et al. Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocr Rev 2002; 23:38-89.

24. St. Germain DL, Hernandez A, Schneider MJ, Galton VA. Insights into the role of deiodinases from studies of genetically modified animals. Thyroid 2005;8:905-916.

25. Hernandez A, Martinez ME, Fiering S, et al. Type 3 deiodinase is critical for the maturation and function of the thyroid axis. J Clin Invest 2006 116: 476-484.

26. Bernard A., Rousset PhD., Dunn JT. 2012 Thyroid hormone synthesis and secretion. The Thyroid and Its Diseases. Web page www.thyroidmanager.org. (Date accessed: February 2015)

27. Ede B. Tiroid cerrahisinde tiroid hormonlarının peroperatif değişimleri. Uzmanlık Tezi, İstanbul 2006.

28. Özata M. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavisi. Tiroid hormonları ve tiroid hastalıklarının fizyopatolojisi. Gata Basımevi 2003 ss.1-15.

29. Guyton C. Arthur, Hall John E. Textbook of Medical Physiology, 11.baskı 2006.

30. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: Implications of the local control of thyroid hormone action. J. Clin. Invest 2006;116:2571–2579.

31. Ganong W.F. Review of Medical Physiology, Lange, 23. Baskı 2009; pp. 301-315.

32. Clement K, Viguerie N, Diehn M, Alizadeh A, Barbe P, Thalamas C, Storey JD, Brown PO, Barsh GS, Langin D. In Vivo Regulation of Human Skeletal Muscle Gene Expression by Thyroid Hormone. Genome Res 2002; 12: 281-291.

33. Jameson JL. Mechanism of Thyroid Hormone Action. In: De Groot LJ, Jameson JL. (Eds.). Endocrinology.4th ed. Philadelphia: WB. Saunders Co., 2001;4:1327-1344.

34. Boyagen SC. Organ System Manifestations of Hypothyroidism The Neuromuscular System and Brain in Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text.s" ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000; pp.801-809.

35. Klein I, Ojamaa K. Organ System Manifestations of Hypothyroidism. The Cardiovascular. System in Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 81h ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000; pp.777-782.

36. Utiger RD. The Thyroid Phisiology, Thyrotoxicosis, Hypothyroidism, and the Painful Thyroid. In: Felig P, Frohman LA (Eds.). Endocrinology and Metabolism. 4th ed. New York:, Mc GrawHill Co., 2001; pp. 261-330.

37. Franklyn JA. Organ System Manifestations of Hypothyroidism. Metabolic Changes in Hypothyroid. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid, A Fundamental and Clinical text. 8th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000;pp.833-836.

38. Whybrow PC, Bauer M. Organ System Manifestations of Hypothyroidism. Behavioral and Psychiatric Aspects of Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000;pp. 835-843.

39. Scheinman SJ, Mose AM. Organ Syst Manifestations of Hypothyroidism. The Kidneys and Electrolyte Metabolism in Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD(Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000; pp. 790- 794.

40. Sellin JR, Vassilopoulou-Sellm R .Organ System Manifestations of Hypothyroidism The Gastrointestinal Tract and Liver in Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A fundamental and clinical text 8lh ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co., 2000; pp. 795-799.

41. Heymann WR. Organ System Manifestations of Hypothyroidism. The Skin and Connective Tissue in Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8lh ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co., 2009; pp.774-776.

42. Ünal H. Hipotiroidizm. Ünal G (editör). Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları İstanbul 2009; ss.207-220.

43. Baghchi N, Brown TR, Parish RP. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in Urban US Community. Arch Intern Med 1990;150: pp.785-787.

44. Alagül MF. Tiroid Hastalıkları. Senc er E (editör). Endokrinoloji, metabolizma ve beslenme hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi 2001; ss.93 -157.

45. Artis A.S, Experimental hypothyroidism delays field excitatory post-synaptic potentials and disrupts hippocampal long-term potentiation in the dentate gyrus of hippocampal formation and Y-maze performance in adult rats. Journal of Neuroendocrinology 2012; 24:422-33.

46. Bernal J. Thyroid hormones and brain development. Vitam Horm 2005; 71:95-122.

47. Fisher DA. Clinical review 19; Management of congenital hypothyroidism. J Clin. Endocrinol Metab 1991; 72: 523-29.

48. Ganong W.F. Review of Medical Physiology, Lange, 23. Baskı 2009; pp.301-315.

49. Konrad C., Ukas T., Nebel C., Arolt V., Toga A.W., Narr K.L. Defining the human hippocampus in cerebral magnetic resonance images-An overview of current segmentation protocols. NeuroImage 2009; 47:1185–1195.

50. AC G. and H. JE., Beynin Davranış ve Motivasyonla ilgili Mekanizmaları - Limbik Sistem ve Hipotalamus, in Medical Physiology, Ç. H, Editor. Nobel Tip Kitabevleri Ltd. Sti: İstanbul 1987; pp.980-981.

51. Carpenter M.B, Sutin J, Human Neuroanatomy. Baltimore: Williams & Wilkins 1996.

52. Duvernoy H.M. The Human Hippocampus Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI. Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2005.

53. Zilles K. Graue und weiße Substanz des Hirnmantels. In: Leonhard H., TillmannB., Töndury G., Zilles K. (Eds.), Anatomie des Menschen. InGeorg Thieme Verlag, Stuttgart 1987; pp.382–471.

54. Duvernoy H.M. Structure, Functions and Connections. The Human Hippocampus, third edition 2005 pp. 5-38.

55. Songur, Sıçanlarda solunan formaldehitin postnatal gelişim sürecinde formatio hippocampi üzerine etkilerinin morfolojik olarak incelenmesi. Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2001.

56. Carpenter MB and Sutin J. Human Neuroanatomy 8th edition, Williams and Wilkins Press 1983.

57. Totterdell S and Hayers L. Non-pyramidal hippocampal projection neurons: a light and electron microscopic study. Journal of Neurocytology 1987; 16:477-485.

58. Raisman G, Cowan WM and Powell TPS. The extrinsic afferent, commisural and association fibers of the hippocampus. Brain 1965; 88:963-966.

59. Brodal H. "Neurological Anatomy" 3rd Edition, Oxford University Press 1981.

60. Berry MM, Bannister LH, Standring SM. Nervous System. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ (editörs). Gray's Anatomy. 38th edition, New York. Churchill Livingstone 1995; pp.1124-6.

61. Nöroplastisite ve T. U. Depresyon. Çizgi Yayınları, Ankara 2005.

62. Bakırcı S. Deneysel Sepsis Oluşturulan Erişkin Sıçanların Beyinlerinde Nörogenezin İncelenmesi: Uzmanlık Tezi. Bursa: Uludağ Üniv. Tıp Fak. Anatomi ABD 2009.

63. Warner-Schmidt JL, Duman RS. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. Hippocampus 2006;16(3):.239-49.

64. Arıncı K, Elhan A. Anatomi Güneş Kitabevi, Ankara 1995; 2 : ss.403-4.

65. Green JD. The Hippocampus. In: Field J. editor. Handbook of Physiology (1stEd).Washington: American Physiolgical Society 1960; 2:1373-89.

66. Serrano CP, Sanches AJC, Garcia GT. Mesial temporal sclerosis (I):histological data, physiopathological hypothesis end etiological factors. Rev Neurol 1997; 25:584.

67. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of Neural Science 4th ed. NewYork: Mc Graww-Hill Comp 2000; pp.1233.

68. Kesner, R.P. and R.O. Hopkins, Mnemonic functions of the hippocampus: a comparison between animals and humans. Biological psychology 2006; 73:3-18.

69. Czerniawski J., Yoon,T., Otto T. Dissociating space and trace in dorsal and ventral hippocampus. Hippocampus 2009; 19:20–32.

70. Ferbinteanu J., Mcdonald R.J. Dorsal/ventral hippocampus, fornix, and conditioned place preference. Hippocampus 2001;11:187–200.

71. Bannerman D.M., Rawlins J.N.P., Mchugh S.B., Deacon R.M.J., Yee B.K., Bast T., Zhang W.N., Pothuizen H.H.J., Feldon J. Regional dissociations within the hippocampus—memory and anxiety. Neurosci Biobehav Rev 2004; 28:273–283.

72. Issa AM, Rowe W, Gauthier S, Meaney MJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in aged, cognitively impaired and cognitively unimpaired rats. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 1990;10:3247-54.

73. Meaney MJ, Aitken DH,Van Berkel C, Bhatnagar S, Sapolsky RM. Effect of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus. Science 1988; 239: 266.

74. Scoville W.B. and B. Milner, Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry1957; 20:11.

75. Eichenbaum H. Hippocampus cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. Neuron 2004; 44:109-120.

76. Squire L.R. and S.M. Zola, Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1996; 93:13515-13522.

77. Olton D.S. and B.C. Paras, Spatial memory and hippocampal function. Neuropsychologia 1979; 17:669-682.

78. Zola-Morgan, S.M. and L.R. Squire, The primate hippocampal formation: evidence for a time-limited role in memory storage. Science 1990; 250: 288-290.

79. Kim J.J. and M.S. Fanselow, Modality-specific retrograde amnesia of fear. Science 1992; 256: 675-677.

80. O'keefe, J. and L. Nadel, The hippocampus as a cognitive map. Clarendon Press Oxford 1978:Vol. 3.

81. Shapiro M. Plasticity, hippocampal place cells, and cognitive maps. Archives of Neurology 2001; 58:874-881.

82. Laurie D.J. and P.H. Seeburg, Regional and developmental heterogeneity in splicing of the rat brain NMDAR1 mRNA. J Neurosci 1994; 14: 3180-94.

83. Monyer H., et al., Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. Neuron 1994; 12: 529-40.

84. Collingridge G.L., et al., A nomenclature for ligand-gated ion channels. Neuropharmacology 2009; 56: 2-5.

85. Furukawa H., et al., Subunit arrangement and function in NMDA receptors. Nature 2005; 438: 185-92.

86. Behr J., T. Gloveli and U. Heinemann. The perforant path projection from the medial entorhinal cortex layer III to the subiculum in the rat combined hippocampal–entorhinal cortex slice. European Journal of Neuroscience 1998; 103:1011-1018.

87. McClelland J.L., B.L. McNaughton and R.C. O'Reilly. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. Psychological review 1995; 102:419.

88. Schroeder-Van Der Elst, J. and D. Van der Heide, Thyroxine, 3, 5, 3'-triiodothyronine, and 3, 3', 5'-triiodothyronine concentrations in several tissues of the rat: effects of amiodarone and desethylamiodarone on thyroid hormone metabolism (corrected). Endocrinology 1990; 127:1656-1664.

89. Braverman L.E., S.H. Ingbar and K. Sterling. Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human subjects. Journal of Clinical Investigation 1970; 49:855.

90. Ko J. The selenoenzyme family of deiodinase isozymes controls local thyroid hormone availability. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders 2000; 1: 49-58.

91. Engler D. and A.G. BURGER. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. Endocrine Reviews 1984; 5:151-184.

92. Dentice M. and D. Salvatore. Local impact of thyroid hormone inactivation. Journal of Endocrinology 2011;11:2.

93. Hebb DO. The organization of behavior, ed. W. Sons. New York 1949.

94. Bliss T.V. and T. Lomo. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol 1973; 232: 331-56.

95. Burgard EC, Decker G, Sarvey JM, et al, NMDA receptor antagonists block norepinephrine-induced long-lasting potentiation and long-term potentiation in rat dentate gyrus. Brain Res 1989;482:351-355.

96. Bear M.F. and R.C. Malenka. Synaptic plasticity, LTP and LTD. Curr Opin Neurobiol 1994; 4:389-99.

97. Mulkey R.M. and R.C. Malenka. Mechanisms underlying induction of homosynaptic long-term depression in area CA1 of the hippocampus. Neuron 1992; 9:967-975.

98. Kandel E.R. and J.H. Schwartz.Molecular-Biology of Learning - Modulation ofTransmitter Release. Science 1982; 218:433-443.

99. Zeng H., Combs G.F. Jr. Selenium as an anticancer nutrient: roles in cell proliferation and tumor cell invasion, The Journal of Nutritional Biochemistry 2008; 19:1-7.

100. Selenium. İnternet Adresi: http://www.webelements.com/compounds/selenium. (Erişim tarihi: Şubat 2015).

101. Lyons G.H., Genc Y., Stangoulis J.C., Palmer L.T., Graham R.D. Selenium distribution in wheat grain, and the effect of postharvest processing on wheat selenium content. Biological Trace Element Research 2005; 103:155-168.

102. Amedeo JP and Kaplan AL. Selenium, zinc, copper, methods in Clinical Biochemistry 1987.

103. Alexander J. Selenium. Novartis Foundation Symposium 2007; 282:143-149.

104. Gladyshev V.N. Evolution and function of selenoproteins and selenoprotein genes. DL. Hatfield. (Ed.). Selenium: Its molecular biology and role in human health. Identity 2003;9: 274-281.

105. Taşkın E[1], Artis AS, Bitiktas S, Dolu N, Liman N, Süer C Experimentally induced hyperthyroidism disrupts hippocampal long-term potentiation in adult rats 2011; 94:218-27.

106. Lin J. H., Saito T., Anderson D. J., Lance-Jones C., Jessell T. M.Arber S. Functionally related motor neuron pool and muscle sensory afferent subtypes defined by coordinate ETS gene expression, Cell 1998; 95:393-407.

107. Kilby M. D., Thyroid hormones and fetal brain development, Clin Endocrinol (Oxf) 2003; 59: 280- 281.

108. Zoeller R. T., Rovet J., Timing of thyroid hormone action in the developing brain clinical observations and experimental findings, J Neuroendocrinol 2004;16:809-818.

109. Gilbert M. E., Sui L., Dose-dependent reductions in spatial learning and synaptic function in the dentate gyrus of adult rats following developmental thyroid hormone insufficiency, Brain Res 2006; 1069:10-22.

110. Davenport J. W., Gonzalez L. M., Carey J. C., Bishop S. B.Hagquist W. W., Environmental stimulation reduces learning deficits in experimental cretinism, Science 1976; 191:578-579.

111. Osterweil D., Syndulko K., Cohen S. N., et al., Cognitive function in non-demented older adults with hypothyroidism, J Am Geriatr Soc 1992; 40: 325-335.

112. Haggerty J. J., Stern R. A., Mason G. A., Beckwith J., Morey C. E.Prange A. J. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression, Am J Psychiatry 1993; 150:508- 510.

113. Ambrogini P., Cuppini R., Ferri P., et al. Thyroid hormones affect neurogenesis in the dentate gyrus of adult rat, Neuroendocrinology 2005; 81: 244-253.

114. Desouza L. A., Ladiwala U., Daniel S. M., Agashe S., Vaidya R. A.Vaidya V. A. Thyroid hormone regulates hippocampal neurogenesis in the adult rat brain, Mol Cell Neurosci 2005; 29: 414-426.

115. Rivas M., Naranjo J. R. Thyroid hormones, learning and memory, Genes Brain Behav 2007; 6:140-44.

116. Farwell A. P., Tranter M. P.Leonard J. L., Thyroxine-dependent regulation of integrin-laminin interactions in astrocytes, Endocrinology 1995; 136:3909-3915.

117. Siegrist-Kaiser C. A., Juge-Aubry C., Tranter M. P., Ekenbarger D. M.Leonard J. L., Thyroxinedependent modulation of actin polymerization in cultured astrocytes. A novel, extranuclear action of thyroid hormone, J Biol Chem 1990; 265:5296-5302.

118. Leonard J. L., Silva J. E., Kaplan M. M., Mellen S. A., Visser T. J.Larsen P. R., Acute posttranscriptional regulation of cerebrocortical and pituitary iodothyronine 5'-deiodinases by thyroid hormone, Endocrinology 1984; 114:998-1004.

119. Leonard J. L., Kaplan M. M., Visser T. J., Silva J. E.Larsen P. R., Cerebral cortex responds rapidly to thyroid hormones, Science 1981; 214:571-573.

120. Viguerie N., Langin D. Effect of thyroid hormone on gene expression, Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2003;6: 377-381.

121. Yen P. M., Physiological and molecular basis of thyroid hormone action, Physiol Rev 2001; 81:1097-1142.

122. Glaecir Roseni Mundstock Dias a, Francielli Araújo Vieiraa, Fernando Dobrachinski a, Jéssika Cristina Bridi a, Rodrigo de Souza Balk b, Félix Antunes Soares a, Cristina Wayne Nogueiraa, Nilda Berenice de Vargas Barbosaa, Diphenyl diselenide diet intake improves spatial learning and memory deficits in hypothyroid female rats Int. J. Devl Neuroscience 2012;30:83–89